Caleidoscopio

Alessandra Tavani
Carlo La Vecchia

Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
Via Eritrea, 62,
Milano 20157

71

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

MEDICAL
SYSTEMS S.P.A.

Via Torbido, 40 Genova (Italy) Tel (010) 83.401
Stampato a Genova 1992.

Prefazione

Uno degli scopi dell'epidemiologia è la descrizione dei fattori di rischio associati ad una determinata malattia o gruppi di malattie. Carlo La Vecchia assieme ad Alessandra Tavani continua il suo impegno nel mettere a disposizione della comunità scientifica e medica italiana dati epidemiologici riguardanti, in questo caso, le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari. Si tratta di un gruppo di malattie molto numerose, tanto da rappresentare la prima causa di mortalità, anche se l'incidenza di queste malattie è da qualche anno in diminuzione, probabilmente in rapporto a migliori abitudini di vita ed alla diffusione di farmaci attivi nel trattare le trombosi e l'ipertensione.

L'interesse per queste malattie dipende dal fatto che sono in larga maggioranza prevenibili: sono cioè malattie che ci autoinfliggiamo attraverso cattive abitudini di vita. Fumo di sigaretta, sovrappeso, diete grasse, eccesso di sale, sedentarietà sono alcune abitudini che, se modificate, possono avere una grande influenza nell'evitare queste patologie, sempre gravi e spesso mortali. L'atteggiamento corrente è quello di ricorrere all'utilizzo di farmaci, aggiungendo così altri rischi ai fattori di rischio, anziché risolvere il problema alla radice. Purtroppo questo atteggiamento è incoraggiato anche dai medici, che hanno una tradizione formativa più orientata alla terapia che alla prevenzione. Così accade che si prescrivano grandi volumi di farmaci ipocolesterolemizzanti, invece di incidere sulla composizione della dieta, anche se a tutt'oggi non esistono prove convincenti che dimostrino un effetto di questi farmaci sulla mortalità totale.

La riflessione sui dati presentati da La Vecchia e Tavani è molto importante soprattutto per coloro che, a vari livelli, si devono occupare di sanità pubblica e di allocazione delle risorse; va sottolineato che purtroppo la quota del fondo sanitario nazionale impegnata in prevenzione arriva con difficoltà al 3%. Questa situazione va modificata attraverso cambiamenti culturali che riguardano non solo gli operatori sanitari, ma anche il pubblico. Perciò questo fascicolo potrà essere utile a chi fa della comunicazione attraverso i mass-media per avere un punto di riferimento obbiettivo ed accurato.

Auguri quindi a questo lavoro nella certezza che sia di aiuto alla "causa" della prevenzione.

Silvio Garattini.

Editoriale

La cardiopatia ischemica è la principale causa di morte nei maschi dopo i 35 anni e la principale, in entrambi i sessi, dopo i 45 anni.

Volendo dare dei numeri che servano a chiarire le dimensioni del problema, possiamo dire che negli Stati Uniti, ad esempio, nel 1986, nel 32% dei casi era possibile riportare la causa della morte alle malattie cardiovascolari. In particolare, nel 21% alle cardiopatie ischemiche e nel 5,7% ad una malattia cerebrovascolare. D'altra parte il cancro, nella stessa indagine, era responsabile della morte nel 24% dei casi. Questi numeri sottolineano meglio di qualsiasi altra affermazione l'importanza dell'argomento e motivano ampiamente la scelta di questo tema per questo numero della collana.

Non va peraltro taciuto che i dati sono differenti nei vari Paesi, per cui è sempre importante chiarire la popolazione a cui si fa riferimento. Senza dubbio il nostro maggiore interesse non può che essere per la popolazione italiana, ed è anche su questa popolazione che il volume centra il discorso.

Inoltre l'incidenza e la mortalità della patologia sono in evoluzione: ad esempio la mortalità per cardiopatia ischemica è in calo negli Stati Uniti ma meno in altri Paesi, cosiddetti, industrializzati. Questa riduzione, laddove è stata registrata, è probabilmente legata a profonde modificazioni che sono state introdotte nelle abitudini igienico-alimentari e mediche in generale (riduzione del fumo di sigaretta, diminuito consumo di grassi animali e colesterolo, miglior controllo dell'ipertensione e trattamento più efficace della cardiopatia ischemica).

Questo volume è diviso in due parti: una prima parte è dedicata alle malattie cardiovascolari una seconda è dedicata alle malattie cerebrovascolari. In ciascuna parte vengono riportati sia i dati statistici che le risultanze più aggiornate sui vari fattori di rischio, il tutto supportato da una bibliografia ricca ed aggiornata a dimostrazioni delle "basi solide" su cui è impiantata la monografia.

Abbiamo già avuto modo di conoscere, in questa collana il Professor La Vecchia, con il volume sulla "Epidemiologia e la prevenzione del cancro" e questa secondo tema viene affrontato con altrettanta chiarezza e profonda conoscenza dell'argomento. D'altra parte se, dopo aver valutato il ricco *curriculum* culturale con le prestigiose tappe che lo hanno portato a dirigere attualmente il Laboratorio di Epidemiologia dell'Istituto di Ricerche

Farmacologiche “Mario Negri” di Milano ed a ricoprire l’incarico di Professore Associato di Epidemiologia delle malattie non infettive, dell’Istituto di Medicina Preventiva e Sociale dell’Università di Losanna, andiamo a vedere la letteratura sull’argomento possiamo facilmente scoprire che le oltre quattrocento pubblicazioni dell'Autore non sono un titolo puramente cartaceo ma, per la frequenza con la quale vengono citate da altri Autori, rappresentano dei veri contributi originali e significativi alla comprensione della Epidemiologia cui si deve far riferimento per qualità, precisione ed originalità.

La dottoressa Alessandra Tavani è laureata in Scienze Biologiche. Ha inoltre conseguito il Diploma di specializzazione in Ricerca Farmacologica presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. E' stata più volte ricercatore presso la Unit for Research on Addictive Drugs (direttore prof. H.W. Kosterlitz), Università di Aberdeen, Scozia e, successivamente, Capo dell'Unità di Neurofarmacologia degli Oppioidi. Attualmente svolge la propria attività come Capo Unità presso il Laboratorio di Epidemiologia Generale dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.

Sono sicuro che questo volume avrà un successo uguale al precedente anche se la prevenzione delle malattie cardio- e cerebrovascolari, a causa del loro “silenzioso” progredire prima delle clamorose, e purtroppo spesso irreversibili manifestazioni, richiamano l’attenzione e suscitano forse anche un minore interesse rispetto ad altre quali ad esempio il cancro.

Sergio Rassu

La mortalità per malattie cardio-vascolari

Nei paesi sviluppati le patologie cardiovascolari nella loro totalità sono la prima causa di morte; tuttavia i loro andamenti temporali non sono uniformi all'interno di singole aree geografiche e sono anche molto variabili nei diversi paesi. Sebbene si conoscano diversi fattori di rischio per queste patologie, spesso le variazioni nella loro incidenza e mortalità sono rimaste almeno in parte inspiegate. In questo capitolo verranno analizzati gli aspetti generali relativi agli andamenti della mortalità nei due sessi in varie classi di età (epidemiologia descrittiva) ed ai fattori di rischio (studi eziologici) per la mortalità da malattie ischemiche di cuore nella loro totalità e per l'infarto miocardico acuto.

Epidemiologia descrittiva
Andamenti temporali dal 1968 al 1987

Introduzione

La mortalità per patologie cardiovascolari nel suo complesso può variare fino ad 8-12 volte tra i paesi con i tassi più alti, come la Scozia e la Finlandia, a quelli con i tassi più bassi, come Francia e Giappone. Anche gli andamenti temporali dei tassi di mortalità per le patologie cardiovascolari sono estremamente eterogenei nei vari paesi. Nei paesi dell'Europa occidentale la tendenza della mortalità è stata all'aumento durante gli anni '50 e '60, principalmente a causa di aumenti nella mortalità per malattia ischemica di cuore, ed è diminuita negli anni '70 e '80 (1), mentre nei paesi dell'Europa orientale non si è avuto tale picco con successiva diminuzione.

In alcuni paesi, andamenti favorevoli erano però già iniziati negli anni '60 e, durante gli anni '70, la mortalità per patologia ischemica di cuore è diminuita del 36% negli Stati Uniti e del 33% in Australia (2), ma è aumentata del 58% in Polonia, del 53% in Romania e del 35% in Yugoslavia (1); in Svezia è aumentata (3,4) ed in Portogallo è rimasta invariata (5). Questi andamenti non sono stati totalmente in relazione con i valori assoluti dei tassi di mortalità di partenza; infatti dalla metà degli anni '50 fino alla fine degli anni '70 i tassi di mortalità sono calati sia in varie aree degli Stati Uniti (6), paese con tassi elevati per queste patologie, sia in Giappone , uno dei paesi con i più bassi tassi di mortalità cardiovascolare del mondo.

Nei paesi industrializzati dell'Europa occidentale, come la Gran Bretagna, la Germania, la Francia, l'Italia e la Svizzera (7,8), vi è stata una tendenza all'aumento per i maschi fino alla metà degli anni '70, seguita da una diminuzione dalla fine degli anni '70 in poi, mostrando un andamento simile a quello degli Stati Uniti ed Australia, con un ritardo però di 10-15 anni circa.

In Italia durante il periodo 1968-78 i tassi di mortalità per la patologia cardiovascolare sono aumentati in modo consistente negli uomini di 50-59 anni e sono stati stabili, o sono aumentati moderatamente, a tutte le altre età, con un aumento complessivo del 17%; nelle donne vi è stata una diminuzione complessiva dell'8% dei tassi a tutte le età al di sotto degli 80 anni (9). Questi tassi relativamente elevati e soprattutto il loro aumento progressivo della fine degli anni '70 apparivano preoccupanti, anche perché erano a carico soprattutto di una fascia di età ancora relativamente giovane; tuttavia, in termini assoluti, erano ancora considerevolmente ridotti (circa il 50% in meno nelle età 35-74 anni) rispetto a quelli inglesi, americani, australiani o di buona parte dei paesi dell'Europa occidentale, eccetto la Francia (10). Tra il 1978 ed il 1980 si sono avute le prime diminuzioni che erano del 7% negli uomini e del 5% nelle donne (7). Analizzando gli andamenti della mortalità tra il 1977 ed il 1984 in Italia, si è osservato che i picchi di

più elevata mortalità si sono avuti nel 1978 negli uomini e nel 1977 nelle donne, seguiti da un calo consistente dal 1978 al 1984, che in termini assoluti corrisponde ad aver evitato per quel periodo circa 20 000 morti all'anno (11).

In questo lavoro sono riportati i tassi età specifici e standardizzati per tutte le patologie di cuore e per l'infarto miocardico acuto per il periodo 1968-1987.

Metodi

In Italia il numero delle certificazioni di morte stratificato per causa, sesso ed età in quinquenni viene pubblicato annualmente dal 1955 in poi dall'Istituto centrale di statistica (ISTAT). La causa di morte viene registrata in base alla Classificazione Internazionale delle Malattie (International Classification of Diseases: ICD), utilizzando la Settima Revisione per il periodo 1955-1967 (ICD-7), l'Ottava Revisione dal 1968 al 1978 (ICD-8) e la Nona Revisione dal 1979 (ICD-9). Poiché tra la ICD-7 e la ICD-8 vi sono sostanziali differenze nella classificazione delle malattie ischemiche di cuore, sono stati esclusi dall'analisi dati precedenti al 1968. I codici inclusi nei tassi riportati nelle tabelle come "tutte le patologie ischemiche di cuore" sono quelli compresi tra il 410 ed il 414, mentre quelli riportati come "infarto miocardico acuto" si riferiscono al solo 410. Le definizioni relative ai codici inclusi nello studio nella ICD-8 e ICD-9 sono le seguenti:

uguali nella ICD-8 e ICD-9

410: Infarto miocardico acuto
411: Altre forme acute e subacute di ischemia cardiaca
413: Angina pectoris

diverse nella ICD-8 e ICD-9

412: Ischemia cardiaca cronica in ICD-8
Infarto miocardico pregresso in ICD-9
414: Ischemia cardiaca asintomatica in ICD-8
Altre forme di ischemia cardiaca cronica in ICD-9.

Stime della popolazione residente in Italia sono state pubblicate dal Dipartimento di Scienze Demografiche dell'Università di Roma per il periodo 1952-1972 ed ufficialmente dall'ISTAT dal 1972 in poi. Esse sono basate sui censimenti decennali (1951, 1961, 1971) e sui numeri ufficiali di nati, morti, emigrati ed immigrati per ciascun anno (per gli emigrati ed immigrati viene utilizzata la media del decennio per ciascuna classe di età).

I tassi standardizzati per età (globali e troncati 35-64 anni) sono stati calcolati con il metodo diretto, utilizzando le popolazioni standard mondiale, europea e italiana del censimento del 1971. Per ridurre la variabilità casuale, che è maggiore nelle classi di età più giovani, e limitare la quantità di dati in ciascuna tabella, vengono presentate le medie ponderate in periodi di due anni ciascuno (1968-69, 1970-71 etc. fino a 1986-87).

Risultati

I tassi di mortalità specifici per quinquenni di età (35-39, 40-44 etc. fino a 75-79 e 80 e più) ed i tassi standardizzati per età globali e troncati 35-64 anni per tutte le malattie ischemiche di cuore e per infarto miocardico acuto, per i due sessi e nel periodo 1968-1987, sono riportati nelle tabelle 1, 2, 3, 4. Le figure mostrano graficamente gli andamenti dei tassi più significativi riportati nelle tabelle: in figura 1 e 2 rispettivamente i tassi specifici per età per tutte le patologie ischemiche di cuore e l'infarto miocardico acuto negli uomini (A) e nelle donne (B); in figura 3 e 4 i corrispondenti tassi standardizzati per età.

Negli uomini i tassi età specifici per tutte le malattie ischemiche di cuore mostrano un progressivo incremento all'aumentare dell'età (tabella 1 e figura 1A). Sebbene il picco di mortalità compaia in diversi periodi per le varie classi di età, all'interno dei singoli quinquenni la mortalità è relativamente stabile od in moderato aumento nel periodo che va dal 1968-69 fino al 1978-79 per tutte le classi di età e si prolunga fino al biennio 1980-81 per la classe di età 55-64. Tra il 1984 e il 1987 in tutte le classi di età si osserva una diminuzione dei tassi di mortalità tra il 15 ed il 41% rispetto al rispettivo tasso più alto. I tassi standardizzati per età sulla popolazione totale di conseguenza giungono al picco nel biennio 1976-77, per poi mostrare una progressiva diminuzione di mortalità per questa patologia (tabella 1 e figura 3A). Ugualmente nella popolazione troncata si osserva il più alto tasso di mortalità nel biennio 1976-77.

Anche per l'infarto miocardico acuto negli uomini i tassi medi grezzi subiscono un progressivo incremento all'aumentare dell'età (tabella 2 e figura 2A). All'interno dei singoli quinquenni, la mortalità è relativamente stabile nel periodo che va dal 1968-69 fino al 1974-75 per l'età di 80 anni e più, fino al biennio 1978-79 per le classi 40-54 anni, fino al biennio 1980-81 per l'età tra i 35 ed i 39 anni, fino al biennio 1984-85 per le classi 55-64 anni e si estende a tutto il periodo di osservazione per le tre restanti classi di età. Dal biennio 1980-81 in avanti si osserva una tendenza alla diminuzione dei tassi di mortalità da infarto miocardico acuto per tutta la popolazione al di sotto dei 55 anni; tale diminuzione si osserva soltanto relativamente al biennio 1986-87 per la fascia di età compresa tra i 55 ed i 64 anni; nell'età di 80 anni e più si osserva invece un progressivo incremento nei tassi di mortalità negli anni più recenti. Il picco del tasso di mortalità si osserva nel biennio 1968-69 al di sotto dei 45 anni, nel 1976-77 per le classi di età 45-54 e 60-64 anni, nel 1978-79 per i 55-59 e i 70-74 anni, nel 1980-81 per i 65-69 anni, nel 1984-85 per i 75-79 anni e nell'ultimo biennio per gli 80 anni e più. I tassi medi standardizzati per età sulla popolazione totale sono pressoché costanti in tutto il periodo considerato, mentre diminuiscono negli ultimi due bienni se si considera solo la popolazione compresa tra i 35 ed i 64 anni (tabella 2 e figura 4A), in accordo con la diminuzione dei tassi per le età più giovani e l'aumento per le età più avanzate osservato negli ultimi anni. Il più alto tasso si osserva nel biennio 1976-77 quando si considera la popolazione della fascia di età 35-64 anni e nel biennio 1978-79 quando si considera la popolazione totale.

Tabella 1. Tassi medi di certificazione di morte per tutte le patologie ischemiche di cuore[a]/100000 uomini in Italia, 1968-1987

Tassi di certificazione di morte[b]		Tasso/100000 uomini nel periodo									
		1968-69	1970-71	1972-73	1974-75	1976-77	1978-79	1980-81	1982-83	1984-85	1986-87
Età specifici	Classi di età										
	35-39	19.7	16.8	16.6	18.1	18.3	20.0	17.0	16.4	14.5	14.2
	40-44	46.2	43.7	40.8	43.0	43.7	42.1	36.2	36.4	32.3	32.2
	45-49	89.2	82.6	83.8	95.0	94.2	90.3	75.8	69.7	63.8	56.5
	50-54	145.8	144.9	148.0	169.4	173.2	172.6	150.0	136.0	124.2	111.6
	55-59	232.4	228.3	227.4	255.0	275.2	284.5	248.1	239.5	217.1	202.1
	60-64	385.9	365.8	366.8	394.1	411.7	398.6	384.0	385.0	351.9	331.7
	65-69	600.7	566.7	575.8	601.8	628.1	614.8	576.2	533.1	500.7	512.9
	70-74	960.9	931.1	897.9	925.2	955.5	945.5	836.0	829.9	763.9	706.5
	75-79	1370.0	1414.6	1466.9	1534.9	1588.2	1449.2	1238.2	1263.0	1150.2	1112.9
	≥ 80	2504.4	2650.6	2833.5	2875.1	3056.2	2961.4	2349.7	2341.1	1946.5	1837.0
Standardizzati per età[c]											
	Mondo[d]	118.2	116.7	118.7	125.4	131.0	127.6	111.3	108.6	97.6	92.7
	Europa[e]	185.5	184.9	189.0	198.7	208.0	201.9	174.4	170.8	152.6	145.0
	Italia[f]	155.0	153.5	156.3	164.7	172.3	167.5	145.8	142.7	128.1	121.9
	Italia troncati[f]	133.3	127.7	127.9	141.3	146.8	145.5	130.7	126.2	114.9	106.8

a) Dati registrati in base alla Classificazione Internazionale delle Malattie, Ottava e Nona Revisione, codici 410-414.
b) I tassi grezzi età specifici sono la media dei bienni indicati e si riferiscono ai quinquenni di età indicati.
c) La standardizzazione per età è stata ottenuta con il metodo diretto utilizzando come popolazioni di riferimento la popolazione mondiale (d), europea (e) e la popolazione italiana del censimento del 1971 (f) (corretta per le sottostime del censimento) per l'età 35- ≥ 80 anni e 35-64 anni (Italia troncati).

Tabella 2. Tassi medi di certificazione di morte per infarto miocardico acuto[a]/100000 uomini in Italia, 1968-1987

Tassi di certificazione di morte[b]		Tasso/100000 uomini nel periodo									
		1968-69	1970-71	1972-73	1974-75	1976-77	1978-79	1980-81	1982-83	1984-85	1986-87
Età specifici	Classi di età										
	35-39	18.2	15.3	15.0	15.8	16.1	17.9	15.2	14.2	13.2	12.3
	40-44	41.6	39.2	36.1	37.3	37.7	36.6	31.7	30.9	28.2	27.2
	45-49	78.8	71.8	72.4	80.2	80.3	77.0	64.4	59.3	54.4	46.1
	50-54	124.0	122.3	123.7	138.0	142.8	141.6	126.5	113.0	103.3	89.1
	55-59	188.1	179.5	178.4	196.2	217.8	227.2	201.4	191.7	173.5	157.2
	60-64	289.0	264.1	266.3	283.6	300.0	294.3	296.6	299.3	272.3	251.5
	65-69	397.1	360.6	374.3	385.4	408.6	416.5	417.7	385.7	368.8	371.2
	70-74	533.1	492.0	477.0	494.8	520.2	540.3	538.3	536.0	523.0	473.3
	75-79	584.9	576.0	603.2	645.6	666.4	651.8	659.2	686.4	688.6	671.7
	≥ 80	622.1	586.8	645.9	664.6	727.2	770.9	824.8	839.3	838.8	845.3
Standardizzati per età[c]											
	Mondo[d]	69.0	64.5	65.4	69.5	73.5	74.3	71.8	69.8	66.1	62.2
	Europa[e]	100.9	94.6	96.4	102.3	108.3	109.7	106.9	104.4	99.6	94.1
	Italia[f]	88.0	82.2	83.5	88.6	93.8	94.9	92.3	90.1	85.6	80.8
	Italia troncati[f]	108.4	101.4	101.2	110.0	115.8	115.6	106.2	101.8	92.7	83.7

a) Dati registrati in base alla Classificazione Internazionale delle Malattie, Ottava e Nona Revisione, codice 410.
b, c, d, e, f) Vedere tabella 1

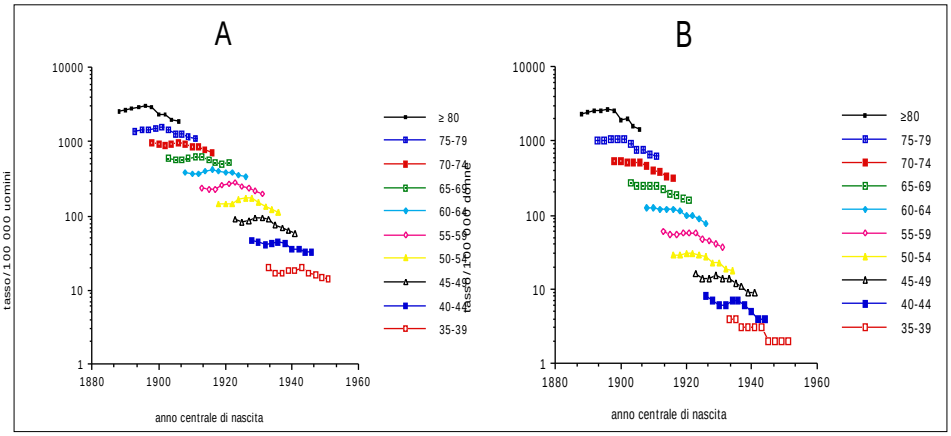

Figura 1. Tassi medi età specifici per tutte le patologie ischemiche di cuore in Italia nel periodo 1968-1987 negli uomini (A) e nelle donne (B).

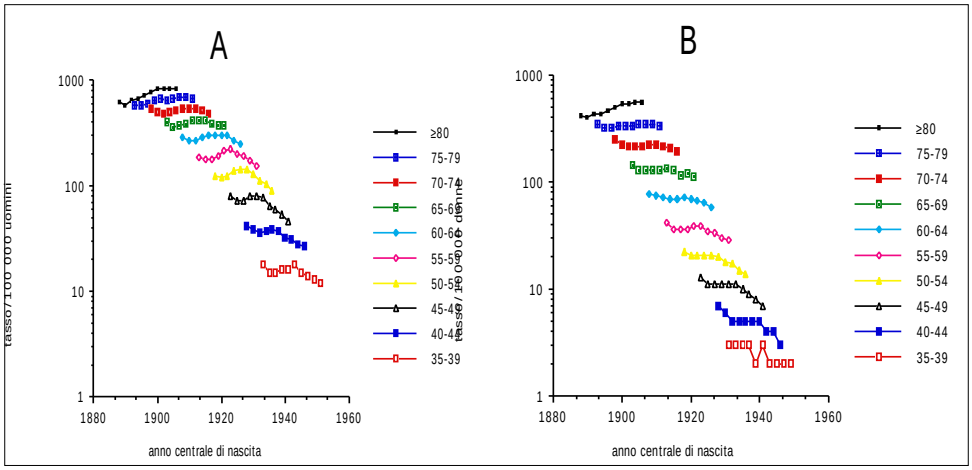

Figura 2. Tassi medi età specifici per infarto miocardico acuto in Italia nel periodo 1968-1987 negli uomini (A) e nelle donne (B).

Nelle donne sia la totalità delle patologie ischemiche di cuore che l'infarto miocardico acuto cominciano ad apparire in maniera significativa dai 45 anni in su. Parallelamente a quanto mostrato per gli uomini, nelle donne divise per quinquenni di età si osserva che i tassi età specifici per tutte le malattie ischemiche di cuore e per il solo infarto miocardico acuto aumentano progressivamente all'aumentare dell'età (tabelle 3 e 4 e figure 1B e 2B).

I massimi tassi di mortalità per tutte le patologie ischemiche di cuore nelle donne si osservano nel biennio 1968-69, eccetto per le classi di età 60-64 (1970-71), 75-79 (1972-73) e 80 e più (1976-77). Tuttavia eccetto che per la classe di età 70-74 anni, in cui si osserva un progressivo decremento di mortalità dal 1968-69 in avanti, i tassi di mortalità sono relativamente costanti fino al 1976-77 per le età 50-54, 60-69 e 75-79 e fino al 1978-79 per le età 35-49, 55-59 ed 80 e più. Dal biennio 1980-81 in avanti si osserva una progressiva diminuzione a tutte le età, che, nel biennio 1986-87, è compresa tra il 38 ed il 51% del tasso più alto in ciascuna classe di età. I tassi medi standardizzati per età sulla popolazione totale sono pressoché costanti fino al biennio 1978-79 con un picco nel biennio 1976-77, per poi mostrare una progressiva diminuzione di mortalità per questa patologia (tabella 3 e figura 1B). Quando vengono considerate solo le età comprese tra i 35 ed i 64 anni la costanza dei tassi medi standardizzati si estende solo fino al biennio 1976-77, dopo di che è osservabile una diminuzione dei valori dei tassi. Il più alto tasso nella popolazione troncata è nel biennio 1968-69.

Andamenti analoghi si osservano considerando soltanto l'infarto miocardico acuto (tabella 4 e figura 4B), anche se le variazioni sono quantitativamente più ridotte, probabilmente a causa di modifiche nei criteri di diagnosi e certificazione. Nella classe di età 75-79 anni l'andamento è costante per tutto il periodo di osservazione con un leggero picco nel biennio 1982-83 e per gli 80 e più anni si osservano dei tassi costanti tra il 1968-69 ed il 1974-75, con un progressivo aumento dell'indice di mortalità nei bienni successivi che culmina nell'ultimo biennio.

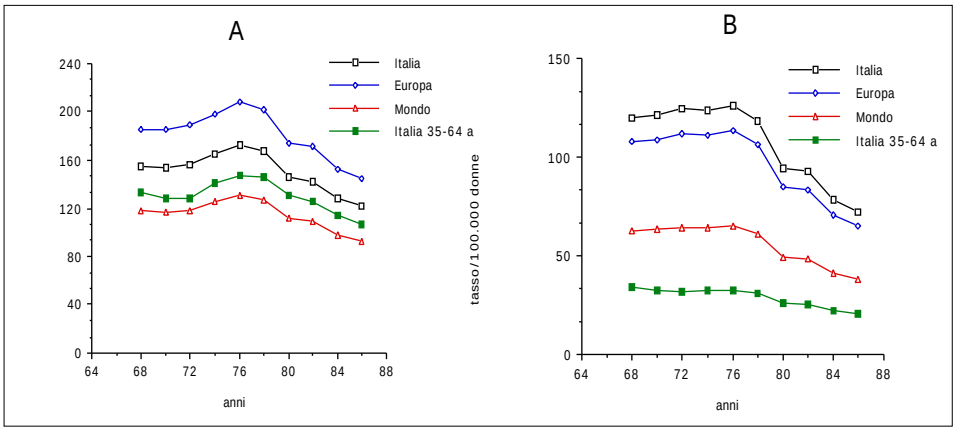

Figura 3. Tassi medi standardizzati per età per tutte le patologie ischemiche di cuore in Italia nel periodo 1968-1987 negli uomini (A) e nelle donne (B).

Tabella 3. Tassi medi di certificazione di morte per tutte le patologie ischemiche di cuore[a]/100000 donne in Italia, 1968-1987

Tassi di certificazione di morte[b]		Tasso/100000 donne nel periodo									
		1968-69	1970-71	1972-73	1974-75	1976-77	1978-79	1980-81	1982-83	1984-85	1986-87
Età specifici	Classi di età										
	35-39	3.9	3.7	2.9	3.3	3.2	3.2	2.4	2.1	2.2	2.0
	40-44	8.1	6.9	6.1	6.4	7.3	6.6	5.9	5.1	4.2	4.0
	45-49	16.3	14.0	13.5	14.6	14.1	14.4	12.4	11.1	9.4	8.8
	50-54	29.4	29.2	30.3	30.6	29.3	26.8	23.3	22.5	19.0	18.3
	55-59	60.9	55.2	55.0	56.6	57.8	57.0	46.8	45.1	39.5	37.4
	60-64	123.5	126.2	119.1	118.0	118.2	113.2	98.9	95.6	87.8	77.9
	65-69	269.3	246.5	249.0	247.1	247.0	228.3	196.7	181.6	169.8	160.3
	70-74	544.3	528.0	513.0	511.0	504.0	471.8	399.4	376.9	332.6	309.3
	75-79	1011.5	1035.5	1055.8	1048.1	1040.3	937.9	760.3	747.4	641.8	608.3
	≥ 80	2311.9	2442.5	2605.5	2594.5	2711.7	2586.3	1953.4	1962.1	1577.3	1428.7
Standardizzati per età[c]											
	Mondo[d]	63.0	63.1	64.4	64.2	65.2	61.4	49.4	48.1	41.1	37.9
	Europa[e]	107.7	108.9	111.8	111.4	113.4	106.7	85.1	83.3	70.5	65.0
	Italia[f]	119.8	121.1	124.3	123.9	126.1	118.4	94.5	92.5	78.3	72.3
	Italia troncati[f]	34.0	32.9	31.7	32.2	32.2	31.0	26.5	25.3	22.5	20.7

a, b, c, d, e, f) Vedere tabella 1

Tabella 4. Tassi medi di certificazione di morte per infarto miocardico acuto[a]/100000 donne in Italia, 1968-1987

Tassi di certificazione di morte[b]		Tasso/100000 donne nel periodo									
		1968-69	1970-71	1972-73	1974-75	1976-77	1978-79	1980-81	1982-83	1984-85	1986-87
Età specifici	Classi di età										
	35-39	3.3	3.1	2.5	2.8	2.3	2.6	2.1	1.9	1.8	1.8
	40-44	6.6	6.0	5.0	5.0	5.2	5.1	5.0	4.3	3.5	3.4
	45-49	12.6	11.0	10.6	10.8	10.7	11.4	10.1	9.1	7.8	7.1
	50-54	21.9	20.9	21.0	21.2	20.8	19.6	18.1	17.3	14.5	14.1
	55-59	40.7	36.4	35.8	36.3	37.5	39.4	35.0	33.6	29.5	28.8
	60-64	77.8	76.1	70.6	68.8	69.5	70.7	69.0	68.4	64.8	57.3
	65-69	145.9	126.6	129.4	127.4	130.9	132.0	129.3	117.3	117.5	111.6
	70-74	244.5	221.7	214.3	216.9	217.5	221.5	225.2	213.4	207.4	196.2
	75-79	341.3	320.4	325.3	331.6	339.7	332.0	344.2	347.3	345.1	336.5
	≥ 80	422.2	404.0	434.6	428.1	468.4	500.2	529.2	538.2	551.3	557.0
Standardizzati per età[c]											
	Mondo[d]	24.3	22.4	22.4	22.3	23.0	23.4	23.3	22.6	22.0	21.2
	Europa[e]	38.1	35.2	35.4	35.3	36.6	37.4	37.5	36.7	35.9	34.8
	Italia[f]	42.0	38.8	39.0	38.9	40.3	41.2	41.5	40.5	39.8	38.6
	Italia troncati[f]	23.2	21.8	20.6	20.6	20.7	21.1	19.7	18.9	17.0	15.8

a) Vedere tabella 2
b, c, d, e, f) Vedere tabella 1

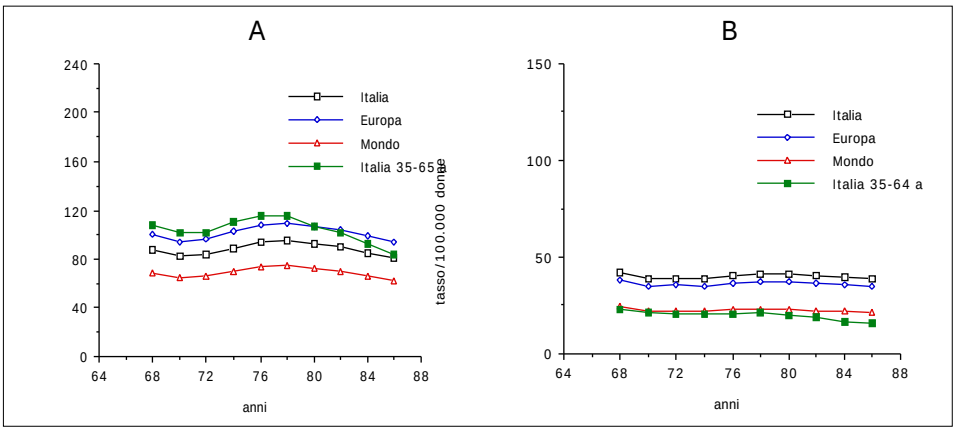

Figura 4. Tassi medi standardizzati per età per infarto miocardico acuto in Italia nel periodo 1968-1987 negli uomini (A) e nelle donne (B).

Discussione

La mortalità per la totalità delle patologie ischemiche di cuore negli uomini è nel complesso moderatamente aumentata fino alla metà degli anni '70; i tassi standardizzati per età sono rimasti costanti fino alla fine degli anni '70 per la popolazione totale e fino all'inizio degli anni '80 per la popolazione di mezza età (35-64 anni) per poi diminuire progressivamente. Nelle donne i tassi di mortalità in tutte le classi di età e quelli standardizzati totali sono rimasti costanti dal 1968-69 alla fine degli anni '70, per poi diminuire.

Il passaggio dalla ICD-8 alla ICD-9 sembra essere scarsamente rilevante per l'analisi dei dati: infatti nella ICD-9 la classificazione dell'infarto miocardico acuto è rimasta invariata e la classificazione della totalità delle malattie ischemiche di cuore è simile a quella della ICD-8. Questa ipotesi è confermata dall'analisi dei dati: infatti l'osservazione dei tassi per le due patologie non mette in evidenza nei bienni 1978-79 e 1980-81 particolari variazioni dei tassi, significative e costanti nelle varie classi di età e nei due sessi. Nicolosi et al. (7) mettendo insieme i codici 390-458, che comprendono le morti per tutte le patologie cardiovascolari, hanno osservato una differenza dello 0.18% classificando sia con ICD-8 che con ICD-9 le morti relative all'anno 1979, anno di passaggio all'ICD-9 in Italia.

Per spiegare il declino nella mortalità cardiovascolare sono state fatte varie ipotesi, quali modifiche nella dieta, diminuzione del fumo di sigaretta, migliorato controllo dell'ipertensione e aumentato esercizio fisico, ma queste modificate abitudini possono spiegare solo una parte del declino nei tassi di mortalità. In particolare in Italia è difficile spiegare la diminuzione della mortalità per la totalità delle malattie ischemiche di cuore e l'infarto miocardico acuto osservata negli ultimi anni sia negli uomini che nelle donne. Infatti la prevalenza dei fattori di rischio più noti, quali alti livelli di colesterolo nel siero, l'abitudine al fumo e l'ipertensione, che sono fattori di rischio indipendenti per le malattie cardiovascolari, non è diminuita in modo strettamente parallelo (7). Uno studio multicentrico condotto in nove diverse aree geografiche italiane ha misurato la prevalenza di fattori di rischio per l'arteriosclerosi in due campioni indipendenti di circa 6000 soggetti tra il 1979 ed il 1984; in questo studio è stato trovato un leggero aumento di livelli di colesterolo al nord ed una corrispondente leggera diminuzione al sud (7). Inoltre risultati preliminari di questo studio mostrano una leggera diminuzione dei livelli medi di pressione, sia diastolica che sistolica, mentre la prevalenza all'abitudine del fumo diminuisce tra gli uomini (dal 55 al 50%) ed è in leggero aumento tra le donne (dal 26 al 28%). In precedenza le statistiche nazionali sul consumo di tabacco tra il 1972 ed il 1981 avevano mostrato un aumento progressivo e costante. La prevalenza dell'ipertensione è diminuita a causa del miglior controllo della pressione nella popolazione generale maggiormente esteso a tutta l'Italia (12).

La mortalità per la totalità delle malattie ischemiche di cuore e l'infarto miocardico acuto può essere influenzata dai miglioramenti terapeutici, che senz'altro si sono avuti negli anni più recenti (13,14), anche in assenza di sostanziali cambiamenti nell'incidenza delle patologie. Tra questi si possono includere un migliore accesso alle cure mediche in generale e, in particolare nel caso dell'infarto miocardico, un più facile accesso alle cure intensive delle unità coronariche, il cui numero è aumentato da 3 nel 1969 a 220 nel 1982 (15); questo permette la diagnosi precoce ed il trattamento della patologia in fase acuta, condizioni essenziali per ridurre la mortalità. Comunque la diminuzione di mortalità per la totalità delle malattie ischemiche di cuore e l'infarto miocardico acuto è senz'altro un dato rassicurante, poiché fornisce scarso supporto all'ipotesi che il diffuso processo di industrializzazione verificatosi negli ultimi decenni in Italia, con le conseguenti modificazioni dietetiche (per esempio, la quota stimata di energia nella dieta fornita dai grassi è aumentata dal 23 al 33% e quella fornita dai carboidrati complessi, gli amidi, è diminuita dal 58 al 45% durante gli ultimi quattro decenni) e nelle abitudini generali di vita, potesse aumentare i tassi di mortalità cardiovascolare.

Fattori di rischio per la patologia cardiovascolare

Studi epidemiologici su larga scala hanno identificato una serie di fattori di rischio per la patologia cardiovascolare. Il fattore di rischio più rilevante è senza dubbio l'ipercolesterolemia, seguito da altri fattori accertati, come l'abitudine al fumo, l'ipertensione, ecc. e da altri fattori il cui ruolo nell'eziologia della patologia cardiovascolare è ancora discusso (es. l'assunzione di elevati quantitativi di caffè).

Qui di seguito verranno descritti i principali fattori di rischio, con particolare enfasi per il colesterolo, data la sua importanza nell'eziologia di questa patologia.

Colesterolo

Già alla metà di questo secolo si erano osservate differenze consistenti nell'incidenza di patologia cardiovascolare tra varie popolazioni. In paesi come gli Stati Uniti, la Finlandia e la maggior parte dei paesi del Nord Europa, la malattia cardiovascolare era responsabile di più della metà della mortalità totale. Invece in Giappone, in alcuni paesi Mediterranei e nei paesi in via di sviluppo, la mortalità per questa patologia era molto inferiore. Partendo da questa osservazione gli epidemiologi hanno cercato di identificare i fattori di rischio responsabili della mortalità.

I primi studi che riportano un'associazione positiva tra alti livelli di colesterolo nel siero ed incidenza di patologia cardiovascolare sono dell'inizio del secolo. Essi tuttavia hanno lasciato aperti molti quesiti, in quanto spesso le osservazioni erano imprecise ed il numero di soggetti studiato era esiguo (1). Col passare del tempo le evidenze di tale correlazione positiva si sono confermate al punto da far considerare oggi la ipercolesterolemia il fattore di rischio principale per la patologia cardiovascolare ed in particolare per l'infarto miocardico acuto, sia a livello di popolazione che individuale.

In origine non era chiaro se l'ipercolesterolemia fosse legata a fattori ambientali e quindi prevenibile, o fosse per buona parte geneticamente predeterminata nelle varie popolazioni. Uno studio molto interessante a questo proposito è stato condotto su giapponesi che dal loro paese di origine erano emigrati negli Stati Uniti, assumendo nel corso degli anni le abitudini alimentari del loro paese adottivo. Mentre nei giapponesi che vivevano in Giappone la patologia cardiovascolare era un evento più raro che negli

Stati Uniti, negli immigrati giapponesi l'incidenza di patologia cardiovascolare divenne molto più elevata, simile a quella della popolazione locale. Questo è stato attribuito ad una aumentata assunzione di grassi con la dieta, indicando che l'incidenza della patologia cardiovascolare a livello di popolazione fosse determinata maggiormente dalle abitudini di vita che dalle caratteristiche genetiche (2). Questa osservazione è molto importante perché apre ampio spazio per la prevenzione.

Studi epidemiologici di popolazione

Importanti osservazioni sono emerse da studi che paragonano l'incidenza di patologia cardiovascolare in popolazioni con livelli di colesterolo diversi (2-4). Tra questi ricordiamo i più significativi per ampiezza, correttezza metodologica e durata di osservazione.

Nel "Seven Countries Study" (3) è stata considerata l'incidenza di patologia cardiovascolare in diverse migliaia di individui in sette paesi, gli Stati Uniti, la Yugoslavia, la Finlandia, la Grecia, l'Olanda, l'Italia ed il Giappone, per un totale di 16 coorti di uomini di mezza età, con concentrazioni plasmatiche medie di colesterolo comprese tra 4.4 e 6.5 mmol/l (che corrispondono a circa 170 e 250 mg/100 ml), arruolati tra il 1958 ed il 1964 ed osservati dopo 5 anni e poi ad intervalli di 10 anni. Nello studio è stata osservata una forte correlazione positiva tra concentrazioni di colesterolo plasmatiche medie e mortalità per malattia coronarica; la forza della correlazione variava tra i vari paesi ed era più forte in quelli con più alta mortalità. All'interno delle coorti la mortalità per patologia coronarica era strettamente correlata con i livelli di colesterolo all'entrata nello studio, e questi a loro volta dipendevano in larga misura dall'assunzione di grassi saturi con la dieta. Lo studio ha mostrato anche che, all'interno delle popolazioni, altri due fattori di rischio meno importanti erano l'ipertensione ed il fumo di sigaretta. Per esempio in Giappone, dove vi era una alta incidenza di ipertensione, ma bassi livelli di colesterolo, la mortalità per patologia cardiovascolare era bassa.

Il "Seventh Day Adventist Study" (5) è uno studio iniziato negli anni '50 per paragonare l'incidenza di infarto miocardico e di malattia coronarica tra una popolazione americana di avventisti del settimo giorno e la popolazione generale. E' stata scelta questa popolazione perché per ragioni religiose si astiene quasi totalmente da alcool e tabacco, ha un limitato consumo nella dieta di grassi, carne, tè, caffè e latte ed ha un più alto consumo di pesce. I risultati hanno indicato che nelle donne avventiste non vi erano grosse differenze rispetto alla popolazione generale, mentre negli uomini vi era una minor incidenza sia di infarto che di malattia coronarica in generale, soprattutto a carico delle classi di età più giovani, cioè sotto i 45 anni. In corrispondenza alla più bassa incidenza di patologia cardiovascolare, nei maschi avventisti giovani si riscontravano livelli plasmatici di colesterolo più bassi.

Nel "International Atherosclerosis Project" (6), iniziato nel 1960, è stata misurata la distribuzione dell'aterosclerosi in vari gruppi geografici e razziali in Asia, Stati Uniti ed

America latina. Dall'analisi delle abitudini dietetiche, è stato osservato che i livelli di colesterolo e le calorie ottenute dai grassi nella dieta erano strettamente e significativamente correlate con l'esistenza di quelle lesioni aterosclerotiche ipotizzate come maggiori responsabili degli eventi cardiovascolari. In questo studio non è stata trovata una correlazione così forte tra aterosclerosi e proporzione di grassi totali provenienti da fonti animali nella dieta. Nello studio è stata trovata pure un'associazione positiva con l'assunzione di proteine; tuttavia poiché queste venivano consumate in associazione con i grassi in buona parte dei soggetti, non può essere tratta alcuna conclusione sul loro ruolo. Non è stata trovata alcuna associazione tra aterosclerosi ed assunzione di carboidrati. Le ipotesi derivate dai risultati dello studio erano che il trattamento dell'aterosclerosi limita l'incidenza della patologia cardiovascolare, che lo sviluppo dell'aterosclerosi possa essere in parte frenato diminuendo i livelli di colesterolo serico e che questo a sua volta possa essere ottenuto limitando il consumo di grassi nella dieta. E' stato anche ipotizzato che in presenza di aterosclerosi altri fattori di rischio, come l'ipertensione, possano avere effetti molto più gravi che in sua assenza.

Vi sono poi numerosi studi prospettici osservazionali all'interno di singole popolazioni che indicano una forte associazione diretta tra concentrazione di colesterolo nel siero e malattia coronarica. Questi studi sono stati condotti soprattutto nelle popolazioni degli Stati Uniti e dell'Europa del nord, che hanno concentrazioni medie di colesterolo seriche relativamente alte (7-14). Anche tra di essi ricordiamo i più significativi.

Il "Framingham Study" (10,15) (cittadina del New England) è iniziato nel 1948 e comprende circa 5000 soggetti osservati ogni due anni. Esso dimostra che l'incidenza di malattia ischemica di cuore è direttamente proporzionale alle concentrazioni di colesterolo serico totale e che la relazione è indipendente da altri fattori di rischio, quali ipertensione e diabete. Inoltre considerando singolarmente le componenti del colesterolo totale, Kannel et al. (15) hanno trovato che le LDL (low-density lipoproteins = lipoproteine a bassa densità, vedere più avanti) erano positivamente associate alla patologia coronarica, mentre vi era una relazione inversa tra livelli di HDL (high-density lipoproteins = lipoproteine ad alta densità, vedere più avanti) e rischio della stessa patologia.

Un altro studio, lo "Stockolm Study" (16), condotto su 3000 uomini svedesi, ha confermato che il colesterolo era un fattore di rischio ed ha messo in risalto l'importanza oltre che del colesterolo, dei trigliceridi, che, se elevati, costituiscono un forte fattore di rischio soprattutto al di sotto dei 60 anni.

L'importanza degli alti livelli dei trigliceridi come fattore di rischio per la patologia coronarica è stata confermata nel "Paris Prospective Study" (17), soprattutto quando questi sono associati a bassi livelli delle HDL.

Il "US National Cooperative Pooling Project" (7) ha confermato che alti livelli serici di colesterolo sono un fattore di rischio importante per la patologia cardiovascolare: l'associazione è risultata forte, indipendente e graduale; questo studio ha messo anche in evidenza come fattori di rischio l'ipertensione ed il fumo di sigarette, in accordo con altri studi.

Il "Whitehall Study" (18), condotto su circa 18 000 uomini inglesi di mezza età pubblici dipendenti, ha evidenziato all'osservazione a 10 anni un gradiente diretto e continuo del rischio per l'intero intervallo di concentrazioni di colesterolo. Gli autori

hanno osservato che la popolazione inglese ha livelli medi di colesterolo troppo alti e che molte morti cardiovascolari potevano essere prevenute con una riduzione dei livelli in tutta la popolazione; infatti non è sufficiente la riduzione solo nelle categorie con livelli di colesterolo molto alti, in quanto questa è di grande beneficio individuale per i soggetti a rischio, ma di scarso rilievo epidemiologico a livello di popolazione.

Nel "British Regional Heart Study" (19) sono stati inclusi 7415 uomini tra i 40 ed i 59 anni di 24 città inglesi. L'osservazione della coorte dopo 7.5 anni ha mostrato che il più importante fattore di rischio è un'alta concentrazione serica del colesterolo totale.

Infine il "Multiple Risk Factor Intervention Trial" (12,20) comprendeva circa 360 000 uomini americani tra i 35 ed i 57 anni. Da questo studio è risultato evidente che la relazione tra patologia coronarica e colesterolo serico è continua, graduale e forte per tutto l'intervallo di distribuzione dei livelli di colesterolo, dai più alti ai più bassi. E' stato anche calcolato che il 46% delle morti cardiovascolari era attribuibile a livelli di colesterolo maggiori di 4.7 mmol/l (corrispondenti a circa 181 mg/100 ml).

Per molto tempo si è pensato che esistesse una soglia minima di rischio per il colesterolo serico (21). La maggior parte degli studi prospettici erano stati condotti all'interno delle popolazioni nordamericane ed europee, nelle quali le concentrazioni medie di colesterolo erano elevate, e non si erano ottenute evidenze chiare di una relazione tra colesterolo e mortalità per patologia coronarica alle concentrazioni di colesterolo più basse (22).

Il fatto che non vi sia una soglia di sicurezza per il colesterolo, ma che il rischio di malattie cardiovascolari scenda linearmente con il diminuire dei livelli di colesterolo era già ipotizzabile in base all'osservazione di diversi studi, condotti principalmente negli Stati Uniti e particolarmente dal "Multiple Risk Factor Intervention Trial" (12,20), in cui si suggeriva l'ipotesi che non esistesse un livello soglia, almeno nella popolazione americana. Nelle popolazioni asiatiche la situazione è differente: la maggior parte degli adulti ha livelli di colesterolo bassi, paragonati a quelli dell'occidente, e quindi è possibile fare delle stratificazioni e dei confronti all'interno di quelle che, per gli occidentali, sono basse concentrazioni di colesterolo. In uno studio prospettico su circa 16700 giapponesi con una concentrazione media di colesterolo nel siero di 4.3 mmol/l (che corrispondono a circa 166 mg/100 ml) vi era una relazione positiva significativa tra rischio di patologia coronarica e livelli di colesterolo (23). Questo è stato confermato da un altro studio condotto a Shangai (24), in cui il livello medio di colesterolo nel siero era 4.2 mmol/l (che corrispondono a circa 162 mg/100 ml), e nel quale non vi era alcuna evidenza di una soglia al di sotto della quale una concentrazione di colesterolo minore non fosse associata ad un minor rischio di patologia coronarica. In queste popolazioni rurali cinesi, la patologia cardiovascolare era ridotta fino al 90% rispetto ai paesi occidentali. Ciò suggerisce che se si potessero ottenere livelli medi di colesterolo nella nostra popolazione di 3.4-3.9 mmol/l (corrispondenti a circa 130-150 mg/100 ml), la maggior parte degli infarti del miocardio potrebbe venire evitata. In queste popolazioni cinesi una riduzione del 10% delle concentrazioni di colesterolo era associata ad una diminuzione del rischio di patologia coronarica del 21%, valore simile a quello riportato negli studi prospettici sulle popolazioni occidentali a concentrazioni medie di colesterolo più alte.

Misura del colesterolo

Anche se il colesterolo è il fattore di rischio più importante per la patologia cardiovascolare, bisogna ricordare che non è l'unico, essendo l'infarto una patologia multifattoriale.

Nonostante l'alta correlazione tra livelli di colesterolo e patologia cardiovascolare, è stato osservato che due terzi degli uomini di 55 anni tra i quintili più alti di pressione arteriosa e di colesterolo totale non contraggono malattie cardiovascolari fino ai 70 anni di età (25,26). Per avere una maggiore predittività del rischio individuale è stato proposto di misurare alcuni componenti del colesterolo totale, quali i trigliceridi, le lipoproteine a bassa densità (LDL = low-density lipoproteins) e quelle a molto bassa densità (VLDL = very low-density lipoproteins), i cui alti livelli sono associati ad un rischio elevato, e le lipoproteine ad alta densità (HDL = high-density lipoproteins), i cui alti livelli risultano protettivi sull'insorgenza di patologia coronarica (27).

Tuttavia le misure di questi vari componenti del colesterolo totale, sono relativamente poco precise, e l'imprecisione spesso fornisce una errata classificazione del rischio (25). Esse inoltre sono molto costose se applicate a tutta la popolazione. Inoltre, le diverse frazioni delle lipoproteine seriche sono correlate tra di loro. Pertanto, a livello di popolazione e di screening di massa, il colesterolo totale (la cui misurazione è semplice ed economica) deve rappresentare lo strumento base su cui orientare campagne di prevenzione, mentre analisi più dettagliate andrebbero riservate ai soggetti con ipercolesterolemia grave o familiare.

Differenze tra i due sessi

Per quanto riguarda le differenze tra i due sessi i livelli delle HDL sono in media di 0.25 mmol/l (corrispondenti a circa 10 mg/100 ml) più alti nelle donne che negli uomini a tutte le età (25), nonostante si osservi comunque una diminuzione delle HDL nelle donne in età avanzata (28). Il colesterolo totale cresce con l'età soprattutto nelle donne, che, dopo la menopausa, hanno livelli di colesterolo totale e LDL più alti, e di HDL più bassi delle donne della stessa età ancora fertili (25). Dopo la menopausa il rischio di patologia cardiovascolare nelle donne sale in termini relativi più rapidamente che negli uomini, anche se il rischio assoluto resta inferiore fino alla più tarda età. Tale rischio può essere in parte prevenuto con la somministrazione di estrogeni dopo la menopausa (29).

Riduzione del colesterolo

Da quando all'inizio degli anni '60 è stato evidenziato che il colesterolo era il più importante fattore di rischio di patologia cardiovascolare, numerosi studi sono stati indirizzati a valutare se una riduzione dei livelli serici di colesterolo potesse ridurre l'incidenza di patologia cardiovascolare.

Due componenti del colesterolo totale, le LDL e le VLDL, sono i fattori di rischio maggiori per l'aterosclerosi. L'aterosclerosi è una malattia degenerativa delle grosse arterie, la cui patogenesi è complessa e multifattoriale ed il cui sviluppo ha inizio dall'infanzia in modo lento e graduale. Molte persone giovani hanno ateromi subclinici o silenti, che di solito aumentano molto lentamente e che, durante la mezza età o la vecchiaia, possono contribuire alla manifestazione di forme cliniche, tra cui l'infarto miocardico e quello cerebrale. Poiché l'aterosclerosi è un processo di lunga durata e che deve essere valutato sui lunghi periodi, anche gli studi clinici volti a verificare gli effetti di un abbassamento del colesterolo sull'aterogenesi devono avere un follow-up molto lungo, devono includere un numero di soggetti elevato e devono utilizzare trattamenti molto sicuri in relazione a possibili effetti collaterali, il che rende la loro realizzazione pratica particolarmente difficile. Tuttavia esistono diversi studi che si basano sulla diminuzione di ingestione di grassi saturi con la dieta e sul trattamento con farmaci (30-37) ed una revisione quantitativa (meta-analisi) di parte di essi (38), in cui si conferma l'importanza della diminuzione dei livelli serici di colesterolo per una più efficace prevenzione della patologia cardiovascolare.

La base su cui si poggia il trattamento dell'ipercolesterolemia è una dieta appropriata, povera di grassi e ricca di carboidrati. L'entità della risposta del colesterolo serico all'ingestione di colesterolo con la dieta è molto variabile da individuo ad individuo, probabilmente a causa di differenti capacità metaboliche geneticamente determinate.

Alla fine degli anni '50 è stato riconosciuto che l'effetto dei grassi nella dieta sui livelli di colesterolo dipendeva dal tipo di grasso assunto: gli acidi palmitico e stearico aumentavano i livelli di colesterolo, mentre l'acido linoleico li riduceva: ciò dimostrava che i grassi saturi aumentano i livelli di colesterolo, mentre quelli insaturi o monoinsaturi hanno un effetto più favorevole. Pertanto la sostituzione degli acidi grassi saturi con quelli insaturi o monoinsaturi nella dieta è il primo importante accorgimento da seguire (39).

Un altro accorgimento importante è quello di consumare molto pesce. L'osservazione è nata dalla considerazione che gli eschimesi e le popolazioni giapponesi, la cui dieta era ricca di pesce, avevano una incidenza molto bassa di malattia cardiovascolare. Si è osservato poi che il pesce contiene un particolare tipo di grassi monoinsaturi, chiamati acidi grassi ω-3 (acido eicosapentaenoico e acido docosaesaenoico), che oltre ad aumentare i livelli serici di HDL e diminuire quelli di VLDL, LDL e trigliceridi, agiscono sul sistema della coagulazione e sulla trombogenesi. Essi inoltre riducono l'attività e l'aggregazione piastrinica, il danno cellulare e l'attività costrittiva delle cellule della muscolatura liscia dei vasi e prevengono il reclutamento di monociti e macrofagi nei siti dell'aterogenesi.

I carboidrati non sembrano avere un effetto significativo sui livelli di colesterolo (40), mentre l'ingestione di fibre potrebbe avere un effetto protettivo sull'aterogenesi (39). Le fibre solubili, che sono contenute nella frutta, fagioli e nell'avena, potrebbero abbassare i livelli di colesterolo del 5-10%.

Nonostante le incertezze e le difficoltà di dimostrare un legame consistente tra dieta ed insorgenza di patologia coronarica, la posizione centrale della dieta nella genesi dell'aterosclerosi e della coronaropatia è stata ben consolidata attraverso gli anni e l'osservanza di alcuni accorgimenti dietetici è considerata il pilastro centrale della prevenzione della patologia cardiovascolare. Nelle tabelle 1 e 2 sono riportati il contenuto in colesterolo ed acidi grassi degli alimenti più comuni ed alcuni consigli dietetici.

Per la popolazione generale l'osservanza di queste semplici regole dietetiche è sufficiente per abbassare le concentrazioni seriche di colesterolo a livelli accettabili; solo per pochi, le restrizioni dietetiche non sono sufficienti. Ad esempio nei soggetti con difetti di metabolismo e soprattutto in quelli con ipercolesterolemia familiare esse vanno integrate con l'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti. I farmaci più noti e più usati sono quelli che agiscono sequestrando gli acidi biliari (colestiramina, colestipolo), gli antiossidanti (acido nicotinico, probucolo), i derivati dell'acido fibrico (clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, benzafibrato, ciprofibrato), gli inibitori del coenzima A reduttasi (lovastatina, simvastatina) (1). I livelli soglia di concentrazioni di colesterolo a cui è consigliabile usare una terapia farmacologica adiuvante la dieta sono in discussione, anche per l'alto prezzo di questi farmaci (41).

Recentemente è stato molto dibattuto se l'abbassamento del colesterolo debba essere raggiunto anche durante l'infanzia (41-44), dal momento che è ormai accettato che l'aterosclerosi inizia durante l'infanzia. Newman et al. (43) suggeriscono che lo screening nei bambini è indicato solo se hanno almeno uno dei genitori con ipercolesterolemia prematura o familiare. Cionondimeno anche per i bambini in generale è buona norma non eccedere nell'assunzione di grassi nella dieta, dato che una buona educazione alimentare fin dai primi anni di vita è utile nella prevenzione anche di molte altre condizioni, come l'obesità e l'ipertensione, che iniziate da bambini, è facile proseguano nell'età adulta costituendo fattori di rischio per diverse patologie.

Tabella 1. Contenuto in colesterolo ed acidi grassi di vari alimenti[a]

Alimento		**colesterolo[b] (mg/100g)**	**acidi grassi (g/100 g)**		
			saturi	**monoinsaturi**	**polinsaturi**
Animelle		250	3.00		0.50
Aragoste bollite		85			
Avena			1.72	2.98	3.63
Biscotti al burro		37	7.60		0.20
Bresaola		37			
Brioches		21			
Burro		250	48.78	23.72	2.75
Cacao in polvere		0	11.00		0.00
Cacao in bevanda		8-13	3.00		0.00
Carni	agnello	71	14.40	11.26	1.42
	anitra	75	12.30		7.60
	coniglio	65	2.09	1.05	1.63
	maiale grasso e magro	62	2.50	1.80	0.90
	maiale magro	60	5.10		1.30
	manzo grasso e magro	68	6.52	7.54	0.65
	manzo magro	65	5.00		0.00
	oca	11.5			7.2
	pollo coscia (senza pelle)	88	5.88[c]	7.96[c]	2.67[c]
	pollo petto (senza pelle)	67			
	rana	50			
	selvaggina	110	4.00		0.00
	tacchino	75	2.35[c]	1.76[c]	3.13[c]
	vitello	71	2.80		0.00
Caviale		>300			
Cervello		>3000	3.90		0.50
Cozze		150	0.29	0.35	0.32
Crema di latte (al 12% di lipidi)		43			
Crema di formaggio (al 35% di lipidi)		504			
Cuore	bovino, tacchino	150	2.70		0.10
	pollo	170			
Farina			0.00		0.00
Fegato	agnello, manzo, vitello	300	1.30		0.00
	pollo	555			
	tacchino	435			
Formaggi	bel paese		14.67	8.56	0.57
	camembert	85			
	fontina		14.73	6.90	1.42
	gorgonzola	110	15.08	8.17	0.84
	groviera	110	17.44	9.31	1.73
	mozzarella	78			
	parmigiano	70	16.43	7.80	0.70
	provolone		17.09	7.38	0.82
	ricotta	50	8.40		0.20
Frumento			0.23	0.11	0.61
Frutta		0	0.00		0.00

segue

Gamberi		150			
Gelato di crema		60	7.00		0.50
Lardo		95	34.12	37.13	28.77
Latte	intero	14	2.11	1.10	0.12
	scremato	2-8	0.14-0.89	0.05-0.47	0.01-0.08
	evaporato senza zucchero	31			
	condensato zuccherato	34			
	in polvere intero	109			
	in polvere scremato	22			
Legumi	ceci		0.63	1.36	2.69
	fagioli		0.50	0.19	1.20
	lenticchie		0.34	0.42	1.17
Maionese		70	14.0	40.00	
Mais			0.48	0.87	167
Margarina	solo vegetale	0	25.47	35.47	17.01
	2/3 animale, 1/3 vegetale	50			
Molluschi		50			
Olio di fegato di merluzzo		850			
Olio	di oliva	0	16.16	74.45	8.84
	di semi di arachide	0	19.39	52.52	27.87
	di semi di girasole	0	11.24	33.37	50.22
	di semi di mais	0	14.96	30.66	50.43
	di semi di soia	0	14.02	22.76	58.96
Pancetta			24.30	26.28	18.67
Pane bianco		0	1.0		0.00
Pane integrale		0	1.0		0.00
Pasta cotta condita con ragù		30			0.70
Pasta all'uovo cruda		94			
	cotta	31			
Patate		0	0.00		0.00
Patate cotte con latte e formaggio		15			
Patate fritte con olio vegetale		0	0.70		6.00
Pesce	anguilla	85	6.30		5.00
	aringhe	70	3.33	8.63	2.61
	branzino, nasello	60			
	cefalo		1.78	1.57	2.06
	halibut, merluzzo	50	0.13	0.16	0.28
	rombo	80	3.30		3.40
	salmone	60			
	sardine sott'olio	120	120	1.20	1.77
	sgombro	95	2.60	4.13	2.46
	sogliola	60	0.18	0.27	0.79
	tonno in scatola sgocciolato	65			
	trota	55	0.70	0.77	1.17
Prosciutto	crudo	80	17.00		5.00
	crudo magro	35	10.70		3.90
	cotto	70			
Rene (rognone) agnello manzo, vitello		375	4.10		0.60
Riso		0	0.18	0.24	0.30

segue

Salame		80			
Salsiccia		85	19.00		3.10
Semi	arachidi		7.13	23.05	14.19
	mandorle		4.27	36.73	10.10
	nocciole		4.08	37.90	5.10
	noci		5.21	8.92	38.03
Strutto		107	42.47	43.11	11.70
Uovo	albume	0			
	intero	504	3.31	4.48	1.33
	intero frittata, strapazzato	411			
	intero in polvere	1900	16.92	22.08	7.02
	tuorlo	1480	9.85	12.76	3.80
Yogurt	intero	13	2.07	0.84	0.13
	scremato	8	0.95	0.38	0.05
	scremato alla frutta	7			
Wuster		110			

a) Valori tratti da: "Tabelle di composizione degli alimenti" di E. Carnovale e F. Miuccio, Istituto Nazionale della Nutrizione, 1989; e "Manuale di Scienza dell'Alimentazione" di L. Travia, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, pp 635-6, 1981. I valori si riferiscono a 100 g di parte edibile.

b) I valori del contenuto di colesterolo si riferiscono ai cibi crudi.

c) Con pelle.

Tabella 2. Dieta consigliata per abbassare le concentrazioni di lipidi sierici

Alimento	Permesso tutti i giorni	Da assumere con moderazione	Da evitare
Grassi	consumo limitato di olio di oliva	olii polinsaturi (girasole, soia, sesamo), margarine polinsature	burro, lardo, margarine non polinsature, olii (semi vari, palma, cocco), grassi idrogenati
Carne	pollo, tacchino, vitello, coniglio, selvaggina	Manzo magro, prosciutto magro, maiale magro, agnello	grasso della carne e del prosciutto, patè, fegato, cervello, salame, salsicce, oca, pelle del pollo
Uova e prodotti caseari	latte scremato, formaggi magri (ricotta), albume, yogurt magro	latte parzialmente scremato, yogurt parzialmente scremato, 2 uova alla settimana, formaggi che contengono come peso secco meno del 20-40% in grassi (es. ricotta, parmigiano, feta)	latte intero, latte condensato, yogurt intero, panna, formaggi grassi
Pesce crostacei molluschi	tutto il pesce	cozze, ostriche, gamberi, aragosta, pesce fritto in olio di oliva o polinsaturo	pesce fritto in oli non adatti
Verdura legumi	tutta la verdura fresca e congelata, piselli, fagioli, lenticchie, granturco, ceci, patate bollite	patate fritte in olio appropriato	patate fritte in olio non appropriato, patatine fritte confezionate
Frutta	tutta la frutta fresca, frutta in scatola senza dolcificanti	avocado, frutta sotto sciroppo, frutta glassata	
Semi	castagne	noci, mandorle, noci brasiliane, nocciole	cocco, nocciole salate
Cereali	cibi integrali (farina, pane, cereali, riso, pasta), avena, granturco	farina e pane bianchi, riso, pasta, cereali zuccherati, crakers all'acqua	brioches, croissant, crakers e cereali al formaggio
Dessert	dessert magri (gelatine di frutta, sorbetti, budini di latte magro)	biscotti, pasticcini, dolci fatti con olio e margarine adatti, gelati fatti con latte scremato	dolci industriali fatti con grassi saturi, panna, creme a base di burro, gelati fatti con latte intero, dolci al cucchiaio, cioccolato e cioccolatini
Dolcificanti e dolciumi	tutti quelli privi di zucchero (es. saccarina, aspartame)	zucchero, glucosio, fruttosio marmellata, miele, marzapane, noccioline, caramelle, mentini	cioccolato, barrette al cioccolato, caramelle cremose
Bevande	tè, caffè filtrato, acqua minerale, spremute e succhi di frutta non zuccherati, birra a basso contenuto di alcool, brodi vegetali	spremute e succhi di frutta zuccherati, cioccolata con latte scremato, pochi alcoolici	caffè irlandese, cioccolata con latte intero, alcoolici
Condimenti	erbe, spezie, mostarda, aceto, pepe, limone	olio di oliva, olio di semi polinsaturi, maionese, pasta di acciughe, poche salse confezionate	tutto quello che è a base di burro, panna e formaggio

Bassi livelli di colesterolo e mortalità per altre cause

E' stato suggerito che basse concentrazioni di colesterolo potessero causare l'insorgenza di patologia cerebrovascolare, ipotesi sostenuta anche dal fatto che, in paesi come Cina e Giappone in cui la popolazione presenta livelli di colesterolo bassi, la mortalità per patologia cerebrovascolare è elevata. Altri studi tuttavia non hanno notato alcuna associazione tra livelli di colesterolo e mortalità per patologia cerebrovascolare (45), perfino in individui con pressione diastolica superiore a 90 mm Hg (13). Anche un lavoro recente sulla popolazione cinese (24) indica che concentrazioni di colesterolo molto basse non sono associate ad un aumento di mortalità per patologia cerebrovascolare.

Per quanto riguarda la mortalità per tumori, i risultati su una possibile associazione con bassi livelli di colesterolo sono inconsistenti. Alcuni studi indicano una relazione inversa tra livelli di colesterolo e rischio di cancro (46-53), altri non mostrano alcuna associazione (54,55), ed altri ancora indicano una associazione positiva (56). In alcuni degli studi dove si osserva una relazione inversa, vi sono le prove che questa dipenda largamente o completamente dalle conseguenze metaboliche del tumore presente al momento dell'ingresso nello studio (un fenomeno conosciuto come effetto preclinico del tumore) (46-48), sebbene in altri studi questo non sia dimostrabile (50-53). Nello studio sulla popolazione di Shangai (24), con livelli di colesterolo molto bassi, non si è trovata alcuna associazione tra concentrazioni di colesterolo e mortalità per la totalità dei tumori; semmai è stata osservata una relazione inversa tra livelli di colesterolo e tumore al fegato, relazione che rimaneva anche escludendo dall'analisi i soggetti morti per questo tumore entro i tre anni dall'inclusione nello studio, il che indicava che la relazione inversa non era del tutto attribuibile solo ad un effetto preclinico a breve termine del tumore.

E' stata proposta anche una associazione inversa tra livelli di colesterolo ed epatiti, ma questa ipotesi richiede ulteriori studi (24).

Esistono alcune revisioni quantitative (meta-analisi) sul possibile effetto dell'abbassamento del colesterolo sulla mortalità per tutte le cause escludendo la patologia cardiovascolare (57). Muldoon et al. (58) hanno raggruppato quasi 25 000 soggetti da 6 studi randomizzati, in cui veniva eseguito un trattamento per l'abbassamento del colesterolo per la prevenzione primaria, ed hanno calcolato un rischio relativo complessivo significativo di 1.76 per la mortalità da cause accidentali ed un rischio relativo significativo di 1.43 per la mortalità da tumore. Rossouw et al. (59) su 7837 partecipanti a 8 studi clinici per la prevenzione secondaria, hanno trovato una riduzione complessiva di incidenza di malattia coronarica statisticamente significativa (rischio relativo 0.78) ed un significativo aumento di mortalità per tutte le cause escludendo quella cardiovascolare e quella tumorale (rischio relativo 2.10). Infine Peto et al. (38) analizzando i dati di 22 studi sull'abbassamento del colesterolo per la prevenzione primaria e secondaria per un totale di 42 000 soggetti, hanno mostrato un eccesso significativo di morti non cardiache, con una riduzione altamente significativa di incidenza di patologia coronarica. Pertanto queste revisioni sono concordi nel dimostrare un aumento di morti per cause non cardiovascolari, anche se la concordanza era attesa dato che nelle varie revisioni vengono analizzati gli stessi studi.

Nonostante gli incrementi di mortalità per altre cause riportati da alcuni autori, non bisogna dimenticare che la riduzione di mortalità per patologie cardiovascolari è molto elevata e che la patologia cardiovascolare è una delle prime cause di morte nei paesi sviluppati. Tuttavia i dati disponibili attualmente indicano che la mortalità totale non si modifica sostanzialmente riducendo il livello di colesterolo serico, suggerendo che la diminuzione della mortalità cardiaca possa essere compensata da un aumento di morti non cardiache (57). Ulteriori studi sono necessari per dare risposte conclusive sull'argomento.

Conclusioni

Nella tabella 3 sono riassunte le conoscenze generali epidemiologiche e sperimentali che legano la dieta ai livelli di colesterolo e all'aterosclerosi e quindi alla patologia cardiovascolare.

Sulla base delle conoscenze oggi disponibili gli organi addetti al controllo della salute pubblica di vari paesi hanno stabilito delle linee guida per un controllo del colesterolo e per prevenire la patologia coronarica (60-65). Tra queste ricordiamo in particolare una "consensus conference" tenuta nel dicembre 1984 dal "US National Heart, Lung, and Blood Institute" dei "National Institutes of Health (NIH)" del Governo degli Stati Uniti (60), nella quale sono state riviste le evidenze del legame tra livelli serici di colesterolo e malattia ischemica di cuore e sono stati proposti i livelli di riferimento per definire l'ipercolesterolemia riassunti nella tabella 4.

Tabella 3. Evidenze dei legami tra dieta, ipercolesterolemia ed aterosclerosi.

- I dati epidemiologici basati su studi caso-controllo, longitudinali, all'interno delle popolazioni, tra popolazioni diverse ed emigrate, hanno mostrato una associazione diretta tra colesterolo serico totale e patologia coronarica.
- I livelli elevati della componente LDL del colesterolo che si hanno nell'ipercolesterolemia familiare conferiscono un rischio di parecchie volte aumentato di patologia cardiovascolare
- La possibilità che le LDL si accumulino nelle pareti delle arterie a contribuire alla formazione delle placche aterosclerotiche è funzione diretta della loro concentrazione plasmatica. Le LDL possono anche aggravare l'aterosclerosi aumentando l'aggregazione piastrinica e la mitogenesi delle cellule della muscolatura liscia delle arterie
- La riduzione della concentrazione delle LDL può far in parte regredire le lesioni aterosclerotiche
- Nel loro complesso gli studi clinici sulle diete ed i trattamenti farmacologici volti ad abbassare le concentrazioni seriche di colesterolo hanno mostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali nei gruppi trattati.

Tabella 4. Limiti dei livelli di colesterolo nel sangue secondo l'età stabiliti dalla "consensus conference "americana del 1984.

Età (anni)	Livelli di colesterolo (mmol/l)	
	Rischio moderato	***Rischio elevato***
20-29	5.12	5.70
30-39	5.70	6.20
≥ 40	6.20	6.74
I valori devono essere la media di valori ottenuti in 2-3 determinazioni ottenute a distanza di qualche settimana.		

Per il trattamento di questa condizione, è stato stabilito il "National Cholesterol Education Program"(60) ed è stato creato l'"Adult Treatment Panel"(61), che ha elaborato le linee guida iniziali della "consensus conference" in un programma ben dettagliato e preciso per la diagnosi ed il trattamento dell'ipercolesterolemia.

Le linee guida proposte dalla "European Atherosclerosis Society" (63) sono simili a quelle proposte dagli americani. Il punto fondamentale per il controllo dell'ipercolesterolemia è la dieta, le cui caratteristiche generali sono riportate in tabella 5, e che, nella opinione della "European Atherosclerosis Society", andrebbe applicata a tutta la popolazione, anche perché una dieta sana è utile non solo per l'ipercolesterolemia, ma per prevenire obesità, ipertensione ed altre condizioni che sono forti fattori di rischio per le patologie più diffuse. Il ricorso ai farmaci ipocolesterolemizzanti andrebbe riservato ai soggetti con livelli elevati, quelli ad alto rischio di patologia cardiovascolare e quando una ipercolesterolemia non sia sensibile ad una dieta protratta per almeno 6 mesi in persone con rischio moderato.

Tabella 5. Raccomandazioni della dieta terapeutica della "European Atherosclerosis Society".

- Controllo del sovrappeso mediante la diminuzione dell'apporto energetico e mediante esercizio fisico adatto all'età ed alle caratteristiche cardiorespiratorie del soggetto
- Riduzione dell'assunzione totale di grassi a meno del 30% dell'energia totale assunta con la dieta
- Riduzione dell'assunzione totale di acidi grassi saturi a meno del 10% dell'energia totale assunta con la dieta
- Uso moderato di acidi grassi polinsaturi e monoinsaturi
- Aumentato consumo di carboidrati complessi e di fibre, derivate da frutta, cereali e verdure, con particolare aumento dei legumi
- Riduzione dell'assunzione di colesterolo con la dieta a meno di 300 mg al giorno
- Moderata assunzione di sale

Non bisogna dimenticare che non esiste una soglia "sicura" per i livelli di colesterolo e che, qualunque siano i livelli di colesterolo di partenza, è sempre possibile diminuire il rischio di patologia cardiovascolare abbassandoli; pertanto un consiglio generale valido per tutta la popolazione indipendentemente dai livelli di colesterolo di partenza è limitare il consumo di grassi saturi, cioè quelli animali (carni grasse, burro, formaggi) e quelli vegetali idrogenati (margarina), e di cibi preconfezionati ricchi di tali grassi (alcuni prodotti surgelati, biscotti e dolciumi). E' raccomandabile quindi sostituire i cibi contenenti colesterolo ed acidi grassi saturi con pesce, carne di pollo e tacchino magri, frutta e verdura fresca senza peraltro dover variare (al di là del tipo di condimento) il consumo di pasta e riso. Questi suggerimenti non sono complessi, nè la loro osservanza comporta necessariamente rinunce sul piano della qualità e dell'appetibilità della dieta quotidiana.

Tuttavia se la raccomandazione di ridurre l'apporto di grassi con la dieta rimane un consiglio valido ed estendibile a tutta la popolazione di entrambi i sessi e di tutte le età, rimangono ancora aperte una serie di domande.

Per esempio un problema che richiede ulteriori studi è stabilire delle precise definizioni delle caratteristiche della popolazione che richiede un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante. Infatti, se è noto che la predisposizione genetica all'ipercolesterolemia è un fattore di rischio per una morte precoce per patologia cardiovascolare (66), molte delle aree in cui vi sia un rapporto rischio / beneficio o costo / beneficio favorevole per il trattamento farmacologico sono ancora da stabilirsi.

Un altro punto molto dibattuto è se il controllo del colesterolo debba essere eseguito anche durante l'infanzia (41-43), anche se sembra ragionevole riservare lo screening ai bambini che hanno almeno uno dei genitori con ipercolesterolemia prematura o familiare; altrimenti anche per i bambini basterà attenersi alle stesse norme dietetiche consigliate per gli adulti.

Fumo

Una relazione tra fumo e patologia cardiovascolare era già stata osservata all'inizio del secolo, quando Erb notò una elevata percentuale di fumatori tra i soggetti con claudicatio intermittens. Negli anni '30 è poi stata suggerita una relazione tra l'aumento di patologie ischemiche di cuore ed il fumo di sigarette (1).

Nel corso degli ultimi 40 anni, una serie di studi epidemiologici hanno stabilito un'associazione tra fumo di sigarette e cardiopatia ischemica (1). Se l'associazione, e la sua natura causale, sono fuori da ogni ragionevole dubbio, restano comunque diversi problemi aperti di quantificazione ed interpretazione.

I risultati di 9 studi prospettici sul fumo in riferimento alla patologia coronarica sono riassunti nella tabella 1 in termini di relazione dose-rischio. In tutti gli studi, il rischio di patologia coronarica era direttamento associato alla quantità di sigarette fumate e, nell'insieme, si può affermare che il rischio di un modesto fumatore è di circa il 50% superiore a quello di un non fumatore, e quello di un forte fumatore almeno doppio (1).

Tabella 1. Rischi relativi di morte per patologia coronarica nei maschi in relazione alla quantità di sigarette fumate per giorno da nove studi prospettici+

Studio	**Fumatori***			
	Modesti	Moderati	Intermedi	Forti
Veterani Americani	1.2	1.6	1.8	1.9
American Cancer Society 9 Stati	1.3	1.9	2.2	2.4
Giapponesi	1.6	1.8	2.1	2.8
American Cancer Society 25 Stati	1.9		2.6	
Veterani Canadesi	1.6	1.6	1.8	
Medici Inglesi	1.5	1.6	1.9	
Svedesi	1.5	1.5	1.7	2.2
Californiani	1.4	1.7	1.7	
Medici Svizzeri	1.3	1.4	1.8	2.2

+ Modificato dal rapporto del "Surgeon General", 1983 (1)
** Categoria di riferimento: non fumatori*

Queste stime sono basate su numeri assoluti molto ampi, e su una considerevole consistenza tra i diversi studi, e non possono quindi venir apprezzabilmente influenzate da errori casuali. Vi sono tuttavia problemi nell'interpretazione di questa associazione in termini di causa-effetto, che introducono incertezze nelle stime dei rischi assoluti.

Il principale problema è dovuto all'assenza di una relazione durata-rischio. In realtà, il rischio relativo di patologia coronarica nei fumatori è più elevato nei giovani che negli anziani (tabella 2).

Se dal punto di vista della salute pubblica ciò tende ad aumentare l'importanza dell'associazione, poichè un infarto miocardico ed una morte in un quarantenne sono sensibilmente più importanti che non in un ottantenne, l'aumento di rischio relativo maggiore nei giovani complica ogni inferenza epidemiologica e stima quantitativa.

Un altro concetto importante nell'interpretazione dei dati epidemiologi è relativo

Tabella 2. Rischi relativi di morte per patologia coronarica nei maschi fumatori in relazione all'età da nove studi prospettici [+].

Studio	**Età alla morte***		
	Giovani (<45 anni)	Mezza età (45-64 anni)	Anziani (>65 anni)
Veterani Americani	6.5	1.8	1.4
American Cancer Society 9 Stati	__	1.8	1.4
Giapponesi	3.1	1.5	1.7
American Cancer Society 25 Stati	__	2.1	1.3
Veterani Canadesi	__	1.7	1.5
Medici Inglesi	__	2.2	1.4
Svedesi	__	2.0	1.7
Californiani	6.2	2.0	1.2
Medici Svizzeri	2.3	2.2	1.4

+ Modificato dal rapporto del "Surgeon General", 1983 (1).
* Categoria di riferimento: non fumatori

alla distinzione tra rischio relativo e rischio assoluto. Infatti, il rischio relativo per malattie ischemiche è, per il fumo di sigarette, circa 10 volte inferiore a quello di carcinoma del polmone (che sale fino a 20-30 volte nei forti fumatori) (2). Tuttavia, poichè le cardiopatie ischemiche sono molto più frequenti del carcinoma del polmone, il rischio assoluto ed il conseguente numero complessivo di morti attribuibili al fumo

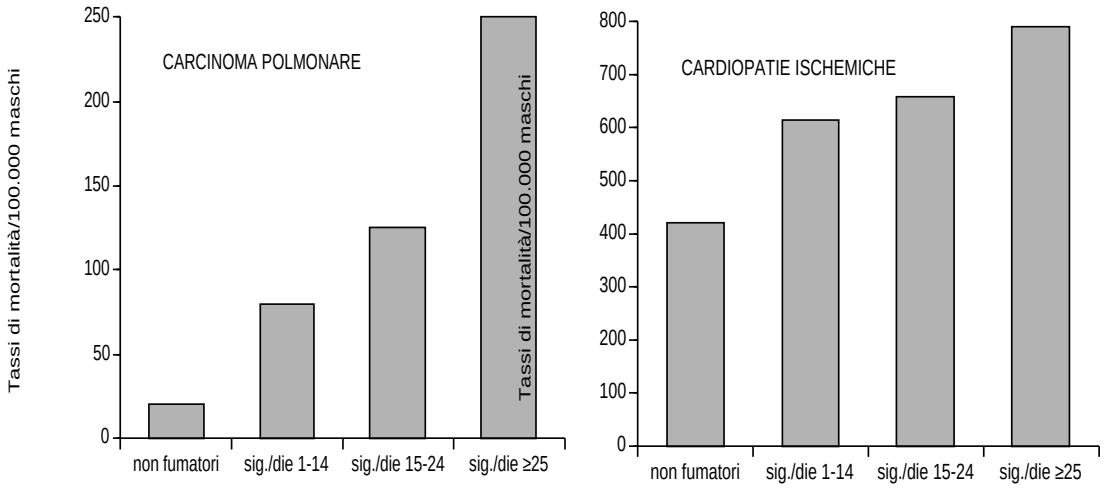

Figura 1. Mortalità per carcinoma del polmone e cardiopatie ischemiche in relazione al fumo di sigarette, in base allo studio dei medici inglesi (2). Il rischio relativo è molto più elevato per il carcinoma del polmone (250:10=25) che per le cardiopatie ischemiche (800:400=2). Il rischio assoluto, tuttavia, è maggiore per le cardiopatie ischemiche (800-400=400) che per il carcinoma del polmone (250-10=240).

può addirittura essere superiore a quello per tumore del polmone (figura 1).

Se, infatti, circa 25000 morti per tumore del polmone in Italia sono ogni anno attribuibili al fumo di sigarette (3), le morti per il complesso delle patologie cardiovascolari attribuibili al fumo possono variare da 20000 a 40000 all'anno, a causa delle incertezze nella definizione della relazione causa-effetto in precedenza menzionate (4). Per quanto questo intervallo di variazione sia considerevole, è fuori di dubbio che, anche se l'eccesso di mortalità per infarto miocardico od altre malattie cardiovascolari non è interamente attribuibile al fumo, l'impatto a livello di salute pubblica del danno da fumo a livello cardiovascolare è drammatico, soprattutto tenendo conto che molte di queste patologie e morti avvengono nella mezza età.

Un aspetto da sottolineare con estrema rilevanza sul piano della prevenzione per ciò che si riferisce alla patologia vascolare è che il rischio negli ex fumatori tende in breve tempo (ossia nell'arco di alcuni mesi o pochi anni) a diminuire ai livelli di chi non aveva

mai fumato, e non "semplicemente" a livellarsi evitando accumuli ulteriori di rischio, come nel caso di tumori o nelle stesse broncopneumopatie croniche. In uno studio su oltre 900 donne americane e 3375 controlli (5), ad esempio, il rischio per coloro che avevano smesso da 3 o più anni era "virtualmente indistinguibile" da quello di chi non aveva mai fumato, ed analoghi risultati erano emersi da uno studio condotto su giovani donne in nord Italia (1). Il rischio relativo era soltanto di 1.5 (e non significativo) per le ex fumatrici, ma superava un fattore 10 per le forti fumatrici (tabella 3).

Pertanto, il vantaggio dello smettere di fumare, soprattutto nella giovane e mezza età, è in questo caso non soltanto cospicuo, ma anche immediato.

Tabella 3. Rischio relativo di infarto miocardico acuto in realzione al fumo da uno studio condotto su giovani donne italiane+.

Fumo di sigarette	Rischio relativo# (Intervallo di confidenza al 95%)
Non fumatrici	1*
Ex fumatrici	1.5 (0.6-3.6)
Fumatrici correnti, no. sigarette/die < 15	2.2 (1.4-3.2)
15-24	5.9 (3.2-9.3)
≥ 25	11.0 (5.1-23.7)

\+ Modificato da Gramenzi et al., 1989 (6)
\# Rischi relativi multivariati, corretti per le principali variabili di confondimento
* Categoria di riferimento

Meccanismi Patogenetici

Nel fumo di sigarette si distinguono tre gruppi di sostanze principali: la nicotina, il monossido di carbonio ed il "catrame" o "corpuscolato", che è l'insieme delle sostanze che si raccolgono su un apposito filtro durante la combustione delle sigarette. Il catrame, a sua volta, comprende circa 4000 sostanze diverse, alcune decine delle quali sono dei cancerogeni riconosciuti (7).

E' noto che il rischio di tumori associato al fumo di tabacco è dovuto al catrame, e ciò spiega le progressive modifiche nella composizione delle sigarette e soprattutto nella struttura dei filtri, per cercare di produrre sigarette con minori livelli di catrame (7).

I componenti del fumo di sigarette responsabili del danno cardiovascolare ed i relativi meccanismi fisio- e pato-genici sono molto meno definiti. La nicotina è uno dei componenti più ampiamente studiati nelle sperimentazioni animali. Se somministrata da sola, essa può indurre lesioni degenerative o necrotiche nelle pareti arteriose, anche

se queste lesioni sono più frequenti negli strati mediani piuttosto che nell'intima come nelle lesioni aterosclerotiche classiche. E' possibile che l'effetto aterogeno della nicotina sia accentuato da una dieta ipercolesterolemica, ma i dati relativi ad un suo possibile ruolo (ed alle potenziali interazioni) nello sviluppo od accelerazione dell'aterosclerosi sono tutt'altro che conclusivi (1).

Il monossido di carbonio è un altro componente del fumo di sigarette per cui vi sono dei suggerimenti di una possibile azione aterogena. I dati sperimentali su animali sono tuttavia contraddittori, anche in presenza di un possibile effetto coadiuvante di una dieta ipercolesterolemizzante. Nell'uomo, è stato suggerito che l'ipossia indotta dal monossido di carbonio possa ridurre la tensione di ossigeno nella parete arteriosa, e quindi aumentare la permeabilità delle membrane endoteliali (1).

Se il ruolo, ed i relativi meccanismi patogenetici, di nicotina e monossido di carbonio sul processo aterosclerotico e di conseguenza sul rischio di patologia cardiovascolare restano ancora da definire, del tutto speculative restano le possibili azioni di altre sostanze, quali il cadmio, lo zinco, il cromo, il bisolfato di carbonio, o il polonio-210.

Vi sono tuttavia indicazioni, anche se non chiare evidenze, che il fumo di sigarette nel suo complesso abbia un impatto sfavorevole sul quadro lipoproteico, aumentando la concentrazione di LDL e diminuendo quella di HDL (1). Lo sviluppo od accelerazione del processo aterosclerotico può non essere tuttavia l'unico e neppure il principale meccanismo patogenetico del danno cardiovascolare da fumo, ed altri fattori vanno considerati, tra cui stimoli al sistema simpaticomimetico ed al rilascio delle catecolamine indotti dalla nicotina, o ipossia generalizzata da monossido di carbonio, od una interazione col sistema emostatico. La potenziale interazione con le funzioni emostatiche è stato oggetto di considerevole attenzione, e merita pertanto una riflessione critica (8).

L'ipotesi che il fibrinogeno plasmatico - od altri fattori emostatici potenzialmente influenzabili dal fumo di sigarette - siano associati al rischio di infarto miocardico deriva da osservazioni di epidemiologia descrittiva, quali la bassa mortalità cardiovascolare negli eschimesi (che hanno una dieta particolarmente ricca di acidi grassi derivati dai pesci e quindi dotata di una particolare azione antitrombotica) o i ridotti livelli di fibrinogeno nei giapponesi rispetto ai caucasici (9). Le principali evidenze, tuttavia, di una possibile associazione tra funzioni emostatiche e patologia ischemica di cuore derivano da due studi caso-controllo (10-11) e da tre studi coorte (12-15).

Nel 1980, i dati di uno studio prospettico britannico basato su 1511 uomini dai 40 ai 64 anni avevano indicato come alti livelli di fattore VII e di fibrinogeno fossero associati ad aumentato rischio di morte per patologia cardiovascolare, in particolare infarto miocardico acuto. Una successiva analisi, relativa a 109 eventi di tutte le patologie ischemiche di cuore (13), ha mostrato, per il terzile superiore rispetto all'inferiore, un rischio relativo di 1.2 per il fattore VII, 1.5 per il fibrinogeno ed 1.4 per il colesterolo. Tutte queste associazioni erano statisticamente significative, ma tendevano a diminuire dopo standardizzazione reciproca, oltre che standardizzazione per età ed ipertensione: soltanto il fibrinogeno rimaneva significativo dopo analisi multivariata (tabella 4).

In uno studio basato su 792 uomini svedesi di 54 anni seguiti per 13.5 anni, Wilhelmsen et al. (14) avevano osservato 92 infarti e 37 accidenti cerebrovascolari. Il fibrinogeno era associato ad entrambe le patologie nell'analisi univariata. L'associazio-

Tabella 4. Rischi relativi di tutte le malattie ischemiche di cuore (N=109) in relazione a diversi fattori emostatici ed al colesterolo nel "Northwick Park Heart Study"+.

Fattori di rischio	Rischi relativi per il terzile superiore vs l'inferiore	
	Univariati	Multivariati
Fattore VII	1.2 (1.0-1.57)	1.1 (n.s.)
Fibrinogeno	1.5 (1.2-1.8)	1.4 (p<0.01)
Colesterolo	1.4 (1.1-1.6)	1.2 (n.s.)

+ da Meade et al. (13)

ne tuttavia diminuiva e non era più significativa per l'infarto dopo analisi multivariata.

Lo studio con un maggior numero di casi di patologia cardiovascolare (165 uomini, 147 donne) ad oggi pubblicato è basato sulla coorte di Framingham (15). Il rischio relativo grezzo per il terzile superiore di fibrinogeno plasmatico rispetto al terzile inferiore era 1.7 sia per gli uomini che per le donne. Dopo analisi multivariata, questi valori scendevano a 1.3 per gli uomini ($p < 0.05$) ed a 1.2 per le donne ($p= 0.06$) (tabella 5).

Vi è quindi una indubbia consistenza, sia tra tipi di studi diversi sia soprattutto all'interno dei tre studi di coorte, sull'osservazione che il rischio relativo di cardiopatia ischemica è aumentato nei soggetti con livelli di fibrinogeno plasmatico elevato (16). Questa osservazione è emersa da diversi tipi di studi ed ha una plausibilità biologica in termini di ruolo del fibrinogeno stesso nel processo di trombogenesi.

Vi sono tuttavia almeno due elementi che non consentono di trarre conclusioni definitive sulla casualità, nè tantomeno sulle dimensioni quantitative dell'associazione. Il fibrinogeno, infatti, è correlato al fumo di sigarette, al colesterolo, ai trigliceridi e quindi a tutto il complesso dei fattori associati al rischio di patologia ischemica di cuore (9, 14). I principali studi hanno standardizzato per questi fattori, attraverso metodi di analisi multivariata.

Sul piano numerico, in due dei tre maggiori studi prospettici (11, 15), l'associazione col fibrinogeno rimaneva significativa dopo analisi multivariata. Tuttavia, l'entità dei rischi relativi diminuiva in misura apprezzabile dopo l'aggiustamento e, poiché tutte le variabili di aggiustamento erano misurate in modo impreciso, è ragionevole dedurre che almeno parte della residua associazione non sia reale, ma attribuibile ad inadeguata standardizzazione. Quando un rischio relativo scende da 1.7 ad 1.3, infatti, è molto probabile che anche il residuo apparente eccesso non sia causale e che un più preciso aggiustamento possa, in parte o completamente, spiegarlo. Quindi, non soltanto l'entità, ma anche l'esistenza dell'associazione, o quantomeno il relativo nesso causale, devono considerarsi ancora incerti ed aperti alla discussione.

Tabella 5. Rischi relativi di patologia ischemica di cuore in relazione ai livelli di fibrinogeno plasmatico nello studio di Framingham +.

	Rischi relativi per il terzile superiore vs l'inferiore di fibrogeno	
	Univariati	Multivariati
Uomini (n=165)	1.7	1.3 (p<0.05)
Donne (n=147)	1.7	1.2 (p=0.06)

+ da Kannel et al. (15)

D'altra parte problemi di misurazione si applicano anche allo stesso fibrinogeno - o ad altri fattori della coagulazione - e potrebbero condurre a sottostime sistematiche dei rischi relativi. Inoltre, il problema della co-linearità tra vari fattori e quindi della diminuzione dell'effetto di ciascuno dopo aggiustamento reciproco potrebbe applicarsi anche ad altri fattori di rischio - per quanto le evidenze sul ruolo causale del colesterolo nella cardiopatia ischemica siano decisamente più sostanziali.

Lo stato delle conoscenze sulla possibile relazione tra funzioni emostatiche e rischio di patologia cardiovascolare è quindi ancora poco definito. Ciò tuttavia non deve sorprendere, se si considera che tutte le evidenze disponibili sono relative ad un complesso di poche centinaia di eventi ischemici. Del tutto prematura appare quindi, allo stato attuale delle conoscenze, ogni inferenza relativa a quote attribuibili di rischio o prospettive di intervento nella popolazione. Tuttavia, ulteriori definizioni del ruolo delle funzioni emostatiche nell'eziopatogenesi della malattia ischemica di cuore possono produrre informazioni di considerevole interesse nella comprensione dei meccanismi patogenetici dei danni da fumo.

Conclusioni

Almeno tre indicazioni emergono chiaramente da questa revisione sui meccanismi patogenetici per il danno cardiovascolare da fumo:

1) I dati epidemiologici indicano, senza alcun ragionevole dubbio, che il rischio di cardiopatie ischemiche è significativamente più alto nei fumatori rispetto ai non fumatori, in relazione diretta con il numero di sigarette fumate, e particolarmente elevato nella giovane e mezza età. In termini di salute pubblica, il numero di morti per cardiopatie ischemiche associate al fumo può essere addirittura più elevato di quello per carcinoma del polmone.

2) Vari componenti del fumo di sigarette, ed in particolare la nicotina ed il monossido di carbonio, sono stati considerati in relazione ad un possibile ruolo nel processo di aterosclerosi e/o ad alterazioni delle funzioni emostatiche od altri fattori potenzialmen-

te rilevanti nella patogenesi della cardiopatia ischemica. Non vi sono tuttavia evidenze definite.

3) Non è pertanto possibile immaginare e produrre una sigaretta meno rischiosa sul sistema cardiovascolare, come invece è avvenuto attraverso una riduzione dei livelli di catrame per ciò che concerne il rischio di cancro.

In considerazione del fatto che il rischio cardiovascolare degli ex fumatori si riduce, nell'arco di alcuni mesi o pochi anni, avvicinandosi a quello dei non fumatori, non resta che raccomandare di non fumare o - per i fumatori - di cessare di fumare, onde evitare larga parte dell'eccesso di rischio di patologia cardiovascolare. Se quindi l'esatta patogenesi del rischio cardiovascolare da fumo è ancora in larga parte da chiarire, le implicazioni ed indicazioni a livello di prevenzione e sanità pubblica sono certamente ben definite.

Caffé*

La possibilità che l'assunzione di grosse quantità di caffè aumenti il rischio di patologia cardiovascolare ed in particolare di infarto miocardico acuto è divenuta un argomento molto dibattuto in epidemiologia dai primi anni '70 (1, 2). Da allora almeno sei studi caso-controllo (2-9) e nove studi prospettici (10-19) hanno fornito una o più serie di stime del rischio relativo (RR) di patologia cardiovascolare o di infarto miocardico acuto in individui che consumavano diverse quantità di caffè decaffeinato e bevande che contengono caffeina, come il tè, le bevande contenenti cola ed altre. Questi studi sono stati condotti in nazioni diverse, includono entrambi i sessi, diversi gruppi etnici ed un notevole numero di soggetti, il che permette non solo di valutare il rischio di malattia cardiovascolare associato al consumo di caffè, ma anche il ruolo di differenze nello stile di vita associate ad altri fattori di rischio per la stessa patologia cardiovascolare (es. dieta, alcool e fumo).

Il caffè non può essere considerato una singola esposizione (20), in quanto studi biochimici, clinici ed epidemiologici hanno mostrato che si tratta di una combinazione di esposizioni molteplici ed in parte sconosciute, nonostante il gran numero di studi pubblicato dagli anni '60 in poi (21-35).

In tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche degli studi più importanti che riguardano il consumo di caffè ed il rischio di infarto miocardico acuto e nei quali tale rischio è espresso in termini di stime di rischio relativo (RR). Di sei studi caso-controllo, cinque osservano una associazione tra assunzione di forti quantità di caffè ed infarto miocardico acuto. Nello studio del "Boston Collaborative Drug Surveillance Program" (2) si era trovato che pazienti con infarto non mortale bevevano più caffè dei rispettivi controlli, mentre non vi era differenza nella quantità di tè assunto nei due gruppi. Risultati analoghi sia per quanto riguarda il caffè che il tè erano emersi da uno studio simile ma più ampio di Jick et al. (3), in cui i dati erano aggiustati per sesso, età, malattie coronariche pregresse, ipertensione, scompenso cardiaco, obesità, occupazione, fumo e consumo di zucchero. Ancora Rosenberg et al., in un articolo del 1980 (5) e nel suo aggiornamento del 1987 (6) su donne di giovane e mezza età ed in un altro articolo del 1988 (7) su uomini giovani e di mezza età, hanno mostrato che un consumo di caffè di più di 5 tazze al giorno era significativamente associato con un elevato rischio di infarto miocardico acuto, anche dopo aver aggiustato i dati per età, fumo, peso, diabete, ipertensione, colesterolemia ed altre variabili; anche in questo studio non avevano alcuna associazione con il caffè decaffeinato ed il tè. Rosenberg (36) era anche tra gli autori che hanno mostrato che la frequenza di assunzione di caffè era più alta nei controlli ricoverati per problemi acuti, mentre soggetti ammessi per condizioni croniche tendevano ad evitare il caffè. Uno studio italiano del 1989 (8) ed il suo aggiornamento nel 1990 (9) hanno mostrato che un alto consumo giornaliero di caffè, ma non di caffè decaffeinato, aumentava il rischio di infarto nelle donne sotto i 70 anni, dopo aver aggiustato per diverse variabili, ma che l'aumento non era più significativo dopo aver aggiustato i dati per alcune abitudini alimentari.

Tratto dal lavoro "Coffee and myocardial infarction:review of epidemiological evidence" di Silvia Franceschi, Divisione di Epidemiologia, Centro di riferimento Oncologico, Aviano, Pordenone.

Tabella 1. Caffè ed infarto miocardico acuto. Risultato di diversi studi epidemiologici

Referenza	Anno	Nazione	Disegno dello studio	Categoria a più alta assunzione (tazze caffè/die)	Stima del rischio relativo	Aggiustamento per i fattori confondenti
2	1972	U.S.A. Canada Israele	caso-controllo	≥ 6	2.1[a]	età, sesso, fumo
3	1973	U.S.A.	caso-controllo	≥ 6	2.2 [a]	età,sesso, malattie coronariche pregresse, ipertensione,obesità scompenso cardiaco congestizio, occupazione, fumo, zucchero
10	1974	U.S.A.	prospettico	≥ 6	0.7	fumo
4	1976	U.S.A.	caso-controllo	≥ 6	1.0	età, sesso, storia di infarto, diabete, angina, fumo, scompenso cardiaco congestizio, religione, ospedale
11	1978	U.S.A.	prospettico	≥ 5 vs < 5	0.6-2.0	età
5	1980	U.S.A.	caso-controllo	≥ 5	2.0 [a]	età, fumo, peso, contraccettivi orali, lipidi serici, diabete, ipertensione, ospedale, accesso alle cure
12	1981	U.S.A.	prospettico	≥ 7	0.9	età,fumo,residenza(città/campagna)
13	1986	U.S.A.	prospettico	≥ 5	2.8 [a]	età, fumo, colesterolo,
14	1987	U.S.A.	prospettico	≥ 6	1.7 [a]	età, pressione diastolica, fumo, ipertensione
6	1987	U.S.A.	caso-controllo	≥ 5	2.0 [a]	età, indice di massa corporea, diabete, ipertensione, colestero lo,fumo,contraccettivi orali, a-rea geografica,accesso alle cure
15	1987	U.S.A.	prospettico	≥ 1	1.2	età, fumo
7	1988	U.S.A.	caso-controllo	≥ 10	2.9[a]	età, fumo,ipertensione,diabete, indice di massa corporea, tipo di personalità (A/B), attività fisica,religione,alcool,istruzio-ne,area geografica,accesso cure
16	1989	U.S.A.	prospettico	per tazza di caffè/die	1.0	età, fumo, pressione sistolica, indice di massa corporea, cole-sterolo

segue

8	1989	Italia	caso-controllo	≥ 4	1.7 [a]	età, istruzione, fumo, diabete, ipertensione, iperlipidemia, indice di massa corporea, alcool, contraccettivi orali
9	1990	Italia	caso-controllo	≥ 4	1.6	età, istruzione, fumo, diabete, ipertensione, iperlipidemia, indice di massa corporea, assunzione di alcuni cibi, area di residenza
17	1990	U.S.A.	prospettico	≥ 4	0.8	età, fumo, alcool, storia familiare di infarto, diabete, occupazione,calorie totali, colesterolo e vari tipi di grassi
18	1990	Norvegia	prospettico	≥ 9	2.2 [a] (maschi) 5.1[a] (femmine)	età, pressione sistolica, fumo, colesterolo, HDL
19	1990	U.S.A.	prospettico	≥ 4	1.4 [a]	età, sesso, razza, fumo, alcool, istruzione, malattie di base

a) I limiti di confidenza al 95% non includono 1.0.
b) Dati non aggiustati per il fumo.

Anche cinque dei nove studi prospettici mostrano una associazione tra asssunzione di elevate quantità di caffè ed infarto. Tre studi americani del 1986 (13), 1987 (14) e 1990 (19) sono concordi nel sostenere un aumentato rischio di infarto in forti bevitori di caffè, dopo aver aggiustato i dati per età, fumo, colesterolo, ipertensione ed altre variabili. Uno studio norvegese basato su 38000 soggetti (18), ha mostrato un rischio di infarto significativamente elevato negli uomini ed ancor più nelle donne che bevevano molto caffè, dopo aver aggiustato i dati per età, pressione sistolica, fumo, colesterolo e HDL. Infine Grobbee et al. (17) hanno osservato un rischio significativamente aumentato di infarto in forti consumatori di caffè decaffeinato, ma non di caffè, dopo aver tenuto conto nell'analisi di una serie di variabili. Tuttavia, il rischio relativo era pur modestamente elevato anche nei forti bevitori di caffè.

L'unico studio caso-controllo nel quale non si osserva una associazione tra caffè ed infarto è quello americano di Hennekens et al. (4), che hanno riportato un RR di 1 dopo aver aggiustato i dati per età, sesso, fumo, alcune patologie cardiache ed altre variabili. Questo studio però includeva una analisi più ristretta di pazienti di 40-69 anni e con un più limitato numero di variabili confondenti, che portava a risultati simili a quelli degli altri studi caso-controllo (RR = 1.9).

Gli studi prospettici nei quali non si osserva associazione tra caffè ed infarto sono: quello di Dawber et al. del 1974 (10) con il suo aggiornamento del 1989 (16), quello di Heyden et al. (11), che paragona due gruppi di bevitori di meno di 5 tazze con bevitori di 5 o più tazze, quello di Murray et al. (12) e quello di Yano et al. (15). In tutti questi studi i dati venivano aggiustati per numerose variabili indicate in tabella.

Risultati positivi, che mostrano cioè una associazione tra forte consumo di caffè e rischio di infarto miocardico acuto, sembrano essere più comuni negli studi caso-controllo (5/6), paragonati agli studi prospettici (5/9) e sono più frequenti in quegli studi in cui è stato possibile evidenziare una categoria di forti consumatori abituali di caffè (7,18). Non si può pensare che questo rischio sia totalmente attribuibile al fumo, in quanto nella maggior parte degli studi i dati erano aggiustati per il fumo nel calcolo dei RR.

Da questi dati, mentre sembra che vi siano ragioni sufficienti per ritenere che un moderato uso di caffè non costituisca un problema di rilievo per la salute pubblica, non è possibile giungere ad analoga conclusione per l'assunzione di elevate quantità di caffè. Le incertezze che rimangono sono in parte di natura epidemiologica (imprecisioni nelle misure delle esposizioni importanti, errori sistematici e fattori confondenti, relazioni temporali) ed in parte dipendono dalla mancanza di conoscenza di quali meccanismi biologici potrebbero essere coinvolti nell'eventuale effetto tossico del caffè o dei suoi costituenti. Un'altra ipotesi è che il caffè possa indurre un qualche altro fattore di rischio di malattia cardiovascolare, come ipertensione ed ipercolesterolemia. Qui verranno discusse solo le limitazioni intrinseche agli studi epidemiologici condotti finora su caffè e malattia cardiovascolare.

Imprecisione

Un certo grado di imprecisione può essere presente sia nella misura dell'esposizione che nella classificazione della malattia. Quando, come in questo caso, la misura della quantità di caffè ingerito è indipendente dallo stato di malattia e la classificazione della malattia è indipendente dalla quantità di caffè ingerito, il tipo di imprecisione è chiamato errore di classificazione casuale. Sebbene negli studi epidemiologici possa esistere anche una certa quota di imprecisione nella diagnosi delle malattie cardiovascolari, verranno qui considerati solo gli errori casuali nella misura della quantità di caffè ingerito.

Uno studio metodologico su 2714 americani adulti (40) ha mostrato un considerevole grado di imprecisione nella registrazione della quantità di caffè ingerito, se la misura veniva fatta registrando il numero di tazze bevute, la misura più comunemente usata in epidemiologia; infatti i problemi più comuni erano la differenza di abitudini tra giorni lavorativi e festivi, la misura della tazza e la variabilità dell'abitudine nel tempo e con le stagioni.

Un problema ancora maggiore è, come si diceva prima, la mancanza di conoscenze su quali siano le sostanze attive implicate. La caffeina è il principale candidato a causa delle sue azioni stimolanti: può indurre alterazioni nell'umore, nel sonno, nella funzione

cardiaca, ipertensione, aritmia ed aumento di livelli plasmatici di catecolamine, specialmente quando viene somministrata a persone non abituate all'uso (38). Se si considera la caffeina come fattore di esposizione e non il caffè, allora il problema dell'imprecisione è ulteriormente amplificato (40). Le bevande che contengono la caffeina (principalmente caffè, tè, cioccolata, bevande contenenti cola), i cibi e i farmaci che contengono caffeina e non necessitano di prescrizione sono molti ed il loro uso largamente diffuso tra la popolazione. La quantità di caffeina dipende dal tipo di caffè (normale o decaffeinato) e dal tipo di preparazione della polvere: usando come tecnica di misura della quantità di caffeina la cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC), sono state dimostrate considerevoli variazioni nelle concentrazioni di caffeina tra varie marche di caffè e variazioni giornaliere tra campioni di caffè prelevati da vari negozi (41). Inoltre la quantità di caffeina contenuta nel caffè dipende dal tipo di preparazione a sua volta funzione del tempo di interazione tra la polvere e l'acqua durante la preparazione della bevanda. Ad esempio una tazzina di "espresso" italiano, nonostante il sapore più forte, ha un contenuto di caffeina minore di una tazza di caffè preparato alla maniera americana, in quanto il contatto tra acqua bollente e polvere è breve in termini di tempo e l'estrazione della caffeina è pertanto più limitata che nella preparazione americana dove l'acqua passa ripetutamente attraverso la polvere.

Infine altri componenti potrebbero contribuire all'effetto tossico del caffè (22, 42, 43). Per esempio è stato mostrato che un consumo di caffè normale difficilmente innalzava la concentrazione di colesterolo nel siero, mentre 4-6 tazze al giorno di caffè non filtrato (ad esempio il caffè turco, finlandese, o i nostri espresso o mocha) era associato ad un aumento di colesterolo totale significativo (22). Inoltre la sostituzione del caffè con quello decaffeinato, non sembra diminuire l'effetto ipercolesterolemizzante del caffè (44), pertanto, poiché lo scopo viene raggiunto filtrando il caffè (42, 43), sembra che la sostanza responsabile dell'innalzamento del colesterolo non sia la caffeina, ma qualche altra sostanza contenuta nel caffè ed eliminabile attraverso la filtrazione.

Ovviamente l'imprecisione di misura è massima quando l'ipotesi eziologica è mal definita, con la conseguenza che la relazione dose-rischio può venire oscurata ed eventualmente l'impatto reale del caffè sul rischio di malattia cardiovascolare sottostimato.

Errori sistematici e fattori confondenti

I fattori confondenti nello studio degli effetti del caffè sulla patologia cardiovascolare possono essere molteplici; per esempio i forti bevitori di caffè sono di solito persone con uno stile di vita sedentario, con una dieta aterogenica e spesso con l'abitudine al fumo. E' stato dimostrato infatti in diversi lavori (4,145, 46, 48) che i consumatori di caffè hanno comportamenti aterogenici. Tuttavia lo studio su 2714 americani, menzionato in precedenza (40), ha mostrato che di 32 fattori di rischio, analizzati con regressione lineare e

logistica, soltanto il sesso ed il fumo di sigarette potevano essere importanti effetti confondenti di assunzione di caffè e caffeina (49).

Tuttavia, se da un lato è doveroso tenere conto di tutte queste variabili nell'analisi statistica dei dati, dall'altro, poiché non si conoscono i meccanismi biologici attraverso cui il caffè può esercitare i suoi effetti sul sistema cardiovascolare, si corre il rischio di trattare nell'analisi come fattori confondenti una serie di variabili, come i livelli di lipidi nel siero, l'ipertensione ed altri disordini cardiovascolari, che potrebbero essere passi intermedi nella relazione tra caffè ed infarto piuttosto che veri fattori confondenti. Questo rischio non esiste per la variabile fumo che deve essere sempre considerata un fattore di rischio indipendente dal caffè.

Relazione temporale

Uno dei fattori più importanti per definire una relazione causale tra una variabile e una patologia è la relazione temporale tra la causa presunta (in questo caso il consumo di caffè) e l'effetto presunto (in questo caso la patologia cardiovascolare) (50). A questo riguardo negli studi considerati vi è una notevole variabilità che va da poche settimane di alcuni studi caso-controllo a diversi anni degli studi prospettici. Di nuovo, la mancanza di conoscenza dei meccanismi di azione del caffè sul sistema cardiovascolare sia in acuto che in cronico non permette di stabilire il tempo di osservazione più significativo, portando ad una sottostima di una potenziale relazione. Dati sperimentali tuttavia suggeriscono che la caffeina eserciti un effetto in acuto e non in cronico sul sistema cardiovascolare ed almeno uno studio prospettico (13) ha riportato che l'associazione tra consumo di caffè e patologia cardiovascolare aumenta al diminuire dell'intervallo di tempo tra esposizione ed insorgenza della patologia.

Questo suggerisce che la maggior parte degli studi prospettici possa aver sottostimato il rischio di un forte consumo di caffè, mentre gli studi caso-controllo a questo riguardo riflettono in modo più accurato l'effetto del caffè o della caffeina come cause scatenanti l'infarto (50).

Conclusioni

Si può facilmente comprendere l'importanza di disporre di informazioni affidabili sulla relazione tra caffè e malattie cardiovascolari considerando alcune cifre. Negli oltre 50 paesi coltivatori di caffè vengono prodotte annualmente più di 5 milioni di tonnellate, il caffè è secondo solo al petrolio nel commercio internazionale ed è il prodotto alimentare più importante nel mondo dopo il grano (51). In tutto il mondo vengono bevute ogni giorno approssimativamente 1.5 miliardi di tazze di caffè e nei paesi dove

il consumo pro-capite è più alto, questo ammonta ad una media di 4-5 tazze al giorno a persona. I maggiori costituenti del caffè, soprattutto la caffeina, sono presenti in molte altre bevande estremamente diffuse come tè e bevande contenenti cola, in cibi ed in preparazioni farmaceutiche che non necessitano di prescrizione (20).

La patologia cardiaca può essere considerata la più importante causa di morte nei paesi sviluppati (52). Sebbene si sia registrata una tendenza alla diminuzione della mortalità per patologia cardiovascolare negli ultimi 20 anni nei paesi più ricchi, la tendenza è meno spiccata negli uomini che nelle donne ed aumenti di mortalità sono stati registrati in altri paesi come l'Europa orientale (52).

Pertanto rimane motivo di preoccupazione il fatto che la maggior parte degli studi epidemiologici non possa escludere che un forte consumo di caffè sia un fattore di rischio significativo nell'incidenza e mortalità per patologia cardiovascolare. Infatti, come già discusso da Christensen e Murray (50) ed ulteriormente mostrato in tabella 1, il 60% degli studi più accurati e ben controllati ha indicato che un forte consumo di caffè può aumentare il rischio di infarto e di patologia cardiovascolare. Uno studio ha mostrato un rischio aumentato ma non significativo, mentre altri 3 studi hanno suggerito una completa mancanza di associazione. Quindi vi è una prevalenza degli studi a favore di un possibile effetto di un forte consumo di caffè sull'insorgenza della patologia cardiovascolare, tanto più che la maggior parte dei fattori confondenti ed errori di misurazione vanno nella direzione di diminuire una possibile associazione. Il fumo è così strettamente associato al caffè (49) ed alla patologia cardiovascolare (53), da dover essere sempre trattato nell'analisi come un fattore confondente.

Se si considera poi che il caffè, o almeno alcuni tipi di preparazione, aumentano i livelli di colesterolo, sembra prudente considerare il caffè come un fattore che contribuisce alla patologia cardiovascolare. In attesa di studi più accurati è quindi consigliabile orientare la popolazione generale, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio, verso un consumo di caffè moderato, in quanto un uso moderato non sembra essere un fattore di rischio per la patologia cardiovascolare.

Altri fattori di rischio cardiovascolare

Oltre al colesterolo elevato, l'abitudine al fumo ed il consumo di forti quantità di caffè, descritti prima in dettaglio, sono stati identificati una serie di altri fattori di rischio riportati in tabella 1 con un'indicazione quantitativa dell'associazione.

L'Organizzazione Mondiale per la Sanità ha ideato uno studio collaborativo molto ampio (chiamato MONICA, Monitory trends and determinants in Cardiovascular Diseases) con l'obbiettivo di misurare in oltre 10 anni ed in molte popolazioni gli andamenti ed i determinanti della patologia cardiovascolare (1). Lo studio, partito nel 1984, si basa su 41 centri che studiano 118 sottopopolazioni per un totale di circa 15 milioni di persone di entrambi i sessi tra i 25 ed i 64 anni.

Tabella 1. Altri fattori di rischio per la patologia cardiovascolare

Fattore di rischio	**Osservazioni**
in entrambi i sessi	
ipertensione	RR=2 con pressione diastolica di 105 mm Hg. Aumento verosimilmente lineare con la pressione arteriosa
obesità	probabile correlazione lineare tra peso e patologia cardiovascolare
diabete	è una patologia associata a diversi altri fattori di rischio cardiovascolare che nell'insieme aumentano la mortalità
abitudini dietetiche	protezione: pesce, poco alcool, vegetali, frutta; rischio: burro, grassi soprattutto saturi (animali), salumi, molta carne, molto caffè
mancanza di esercizio fisico	RR = 2 (intervallo di confidenza al 95%: 1.6-2.2) di morte per patologia coronarica per le persone con un'occupazione sedentaria rispetto ad una occupazione più attiva
gotta	possibile associazione negli uomini
caratteristiche sociali e della personalità	aumento del rischio: personalità di tipo A (aggressiva e competitiva); diminuzione del rischio: maggior grado di istruzione, elevata classe socio-economica
nelle donne	
menopausa	in post-menopausa l'incidenza aumenta maggiormente
assunzione di contraccettivi orali	sconsigliati dopo i 35-40 anni. Il rischio diviene notevole in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (es. fumo, ipertensione)

Ipertensione

L'associazione tra la pressione arteriosa ed eventi cardiovascolari e cerebrovascolari è stata studiata in diversi studi prospettici. La maggior parte di questi studi (2-5) sono concordi nell'affermare che la pressione diastolica è associata in modo positivo ed indipendente con l'incidenza di patologia cardiovascolare (ed ancor più cerebrovascolare), particolarmente in quei soggetti in cui, all'inizio dello studio la pressione diastolica era di 90 mm Hg o più; tuttavia in questi studi non vi erano informazioni su livelli più bassi di pressione diastolica, nè se, in che misura e quanto rapidamente si riduceva il rischio di patologia cardiovascolare abbassando la pressione diastolica.

Recentemente in una revisione quantitativa (meta-analisi)(6) sono stati combinati i risultati di 9 studi prospettici ed è stato dimostrato che la pressione diastolica è correlata positivamente alla patologia cardiovascolare (ed ancor più a quella cerebrovascolare) non solo negli individui ipertesi, ma anche in quelli che possono essere considerati normotesi. Infatti nell'intervallo tra 70 e 110 mm Hg più era bassa la pressione diastolica, minore era il rischio; inoltre la relazione era continua, senza soglia apparente.

Un'altra revisione quantitativa (meta-analisi) (7), in cui sono stati analizzati i dati di alcuni studi sugli effetti di un abbassamento della pressione diastolica di 5-6 mm Hg, ha concluso che tale abbassamento porta ad una riduzione della mortalità per patologia cardiovascolare del 14% e che l'effetto è analogo nei due sessi.

In Italia negli ultimi anni la prevalenza dell'ipertensione è verosimilmente diminuita a causa del controllo più diffuso della pressione nella popolazione generale e del miglior trattamento dell'ipertensione.

Obesità

La relazione tra sovrappeso, obesità e patologia ischemica di cuore è stata analizzata in diversi studi, ma i risultati non sono interamente consistenti. La maggior parte degli studi hanno riportato un aumento nel rischio di patologia cardiovascolare in individui fortemente obesi, ma il quadro del rischio nei diversi livelli di peso corporeo è stato a lungo controverso. In un recentissimo studio caso-controllo italiano (8) è stato dimostrato che l'obesità è associata con un aumentato rischio di infarto miocardico acuto con una relazione lineare, dopo avere tenuto conto nell'analisi dei dati dei maggiori fattori confondenti. Di conseguenza, perfino soggetti moderatamente sovrappeso sono a più alto rischio dei magri, e questa relazione sarebbe ancora più marcata al di sotto dei 55

anni. Un'interpretazione di questi dati potrebbe almeno in parte far riferimento alla maggiore prevalenza tra i soggetti sovrappeso di alcune condizioni, quali alti livelli serici di colesterolo e storia di diabete o ipertensione, già di per se stesse fattori di rischio di patologia cardiovascolare.

Lo studio di Framingham (9) ha mostrato una correlazione diretta e significativa tra peso e mortalità per malattie ischemiche di cuore in entrambi i sessi; quando l'analisi era ristretta alla mortalità per infarto miocardico, i risultati andavano nella stessa direzione, sebbene la significatività statistica fosse raggiunta solo per le donne. Una correlazione lineare tra patologia ischemica di cuore ed infarto miocardico non fatale, l'indice di Quetelet (peso^2 / altezza^2) è stata osservata in una coorte di infermiere americane (10), con un rischio relativo di infarto miocardico non fatale di 3.2 per il quintile superiore, rispetto all'inferiore. Due studi coorte della "American Cancer Society", che avevano arruolato rispettivamente più di 750000 persone (11) e più di un milione di volontari tra uomini e donne (12), hanno trovato una relazione diretta tra peso relativo e mortalità per patologia cardiovascolare negli uomini; rispetto ai soggetti il cui peso si avvicinava alla media di quello della coorte, quelli che pesavano più del 40% in più della media avevano rischio doppio di morire di eventi cardiovascolari (11). Una relazione lineare tra indice di massa corporea al momento dell'esame, come pure all'età di 25 anni, e mortalità per patologia cardiovascolare è stata osservata in uno studio coorte di più di 8000 uomini giapponesi delle Hawaii (13).

Al contrario una serie di studi ha trovato una relazione diretta, ma non lineare tra peso e patologia cardiovascolare. In altri termini, il rischio non era elevato per i soggetti moderatamente sovrappeso, ma era ristretto ai grossi obesi. Nella coorte dello studio dei lavoratori della Compagnia del Gas di Chicago (14) è stata trovata una relazione quadratica tra indice di massa corporea e mortalità per malattia ischemica di cuore ed è stato stimato sulla curva il punto di minimo rischio che corrispondeva a circa il 30% in più del valore di peso ideale stabilito dal Metropolitan Life Insurance (15); tuttavia il rischio stimato in questo studio non teneva adeguatamente conto del fattore fumo. Anche in alcuni altri studi non sono state trovate delle relazioni lineari: per esempio in due coorti finlandesi di circa 8000 tra uomini e donne (16) e 23000 uomini (17), in uno studio svedese più ristretto (18), nello studio Whitehall su 18400 pubblici dipendenti (19) ed in una grossa indagine italiana sullo stato di salute della popolazione (20). Tuttavia in alcuni di questi studi sono stati utilizzati criteri diagnostici inaccurati, oppure non si è tenuto conto in maniera adeguata del fumo o di fattori biologici confondenti associati al sovrappeso, quali ipertensione, iperlipidemia e iperglicemia, e tutto questo può aver appiattito o distorto una possibile relazione lineare (21).

Sicuramente le relazioni trovate tra infarto miocardico e più in generale tra le patologie cardiovascolari con il sovrappeso rappresentano un punto chiave per la prevenzione di queste patologie, indipendentemente dalla presenza nei soggetti in sovrappeso di altri fattori di rischio per le stesse patologie.

Diabete

La patologia cardiovascolare è una complicazione importante del diabete mellito ed è la causa di morte di più della metà di tutti i pazienti con questa malattia (22). L'osservazione per 20 anni di pazienti con diabete all'interno dello studio di Framingham ha mostrato un rischio di malattia aterosclerotica con sintomatologia clinica di due o tre volte superiore (23). L'impatto relativo sia per la mortalità che la morbilità era superiore per le donne che per gli uomini, ma, aggiustando i dati per altri fattori di rischio associati, mentre il rischio relativo per malattia cardiovascolare e scompenso cardiaco rimaneva più alta nelle donne, la malattia coronarica e la claudicatio intermittens presentavano analogo rischio nei due sessi.

Al diabete di per sè poi sono associate numerose condizioni, che sono fattori di rischio noti di patologia cardiovascolare, quali iperlipidemia (particolarmente ipertrigliceridemia), obesità, ipertensione ed alterazioni di fattori di coagulazione, la riduzione dei quali è particolarmente raccomandabile nei pazienti con diabete.

Abitudini dietetiche

Diversi studi suggeriscono che determinati cibi o nutrienti possano esercitare una influenza sul rischio di malattia cardiovascolare indipendentemente dal loro effetto sulla colesterolemia, il principale fattore di rischio di coronaropatia. Ad esempio uno studio prospettico di una comunità di anziani in California ha suggerito che una elevata assunzione di fibre fornisce una consistente protezione nei confronti della malattia (RR = 0.3-0.4), che persiste anche dopo aver considerato nelle analisi statistiche l'apporto energetico totale di grassi, colesterolo ed altre sostanze nutrienti (24). Analogamente i risultati dello studio "Ireland-Boston Diet-heart" hanno mostrato che l'assunzione di vegetali e fibre ha un effetto indipendente sulla mortalità per coronaropatia con un RR di circa 0.6 per il terzile superiore di consumo rispetto all'inferiore (25). In un'indagine su maschi olandesi di mezza età seguiti per 20 anni, è stato rilevato che la mortalità per malattia coronarica è inferiore di più del 50% nei soggetti che consumano una maggiore quantità di pesce (26). Tale osservazione è in accordo con l'esiguo tasso di mortalità per coronaropatia tra gli eschimesi della Groenlandia (27). L'apporto di pesce con la dieta potrebbe risultare efficace attraverso una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dei lipidi e del colesterolo totale ed un aumento delle lipoproteine ad alta densità, un'azione antipertensiva degli oli di pesce, un effetto antitrombotico o antinfiammatorio dell'acido eicosopentaenoico e di altri acidi grassi (28).

Recentemente è stato condotto uno studio caso-controllo in trenta ospedali con unità coronarica in Italia settentrionale per un totale di 287 donne colpite da infarto miocardico e 649 controlli (28). I RR calcolati sono riportati in tabella 2 e non venivano apprezzabilmente alterati correggendo i dati per la scolarità, il fumo, l'iperlipidemia, il diabete, l'ipertensione, l'indice di massa corporea. Questi dati indicavano che determinati cibi, quali il pesce, gli alcoolici in piccole quantità, i vegetali e la frutta possono rivestire un ruolo protettivo indipendente nel rischio di malattia cardiovascolare, mentre altri come burro, grassi, caffè aumentano il rischio (tabella 2).

Tabella 2. Rischio di infarto miocardico acuto in donne italiane in relazione ad alcune abitudini dietetiche.

Alimento [a] (terzile superiore di consumo rispetto a quello inferiore)	**RR**
carne	1.5
prosciutto e salame	1.4
burro	2.3
grassi nel loro complesso addizionati al cibo	1.6
caffè	2.8 [b]
pesce	0.6
carote	0.4
vegetali verdi	0.6
frutta fresca	0.4
alcoolici, moderato consumo	0.7
alcoolici, elevato consumo	1.2

a) Per una definizione precisa degli alimenti e delle categorie di riferimento nel calcolo dei RR vedere referenza 28.
b) Se i dati venivano corretti per il fumo il RR si riduceva a 1.8 per un alto consumo di caffè.

E' possibile che determinati cibi abbiano un'azione indipendente sul rischio di coronaropatia, benché gli effetti siano anche mediati in misura significativa dall'influenza dei cibi sulla colesterolemia o sulla concentrazione sierica delle lipoproteine. Una chiara conclusione che emerge dagli studi sulla dieta è che l'incidenza di patologia coronarica non può essere correlata ad un singolo costituente della dieta. Infatti essa coinvolge due tipi di effetti patologici: l'aterogenesi, che è con tutta probabilità correlata agli effetti a lungo termine della dieta e la trombogenesi, che sembra essere correlata a fattori dietetici a breve termine (29). Sulla base dei dati oggi disponibili, gli studi clinici futuri su questo argomento dovrebbero essere orientati oltre che ad una riduzione nella ingestione totale dei grassi, ad una limitazione degli acidi grassi saturi ed un aumento dell'ingestione di acidi grassi monoinsaturi e quelli polinsaturi, e possibilmente ad un aumento delle fibre ed agenti antiossidanti (29).

In ogni caso, dal punto di vista della salute pubblica le informazioni sugli effetti dei cibi sono molto importanti e sono necessari in questo campo ulteriori studi, che si avvalgano di metodologie di raccolta ed analisi dati adeguate.

Assenza di esercizio fisico

Negli ultimi anni si sono accumulate indicazioni sempre più convincenti che le persone fisicamente meno attive hanno un più alto rischio di malattia coronarica di quelle attive (30) e che l'effetto protettivo dell'attività fisica riguarda soprattutto l'occorrenza dell'evento, piuttosto che la sua gravità. Recentemente è stato pubblicato un lavoro di meta-analisi (31) per stabilire una stima quantitativa dell'entità del rischio e per valutare le caratteristiche del disegno degli studi della letteratura che possano influenzare le diverse relazioni tra attività fisica e rischio di malattia coronarica. E' stato stimato un RR complessivo di 1.9 (con un intervallo di confidenza al 95% di 1.6-2.2) di morte per patologia coronarica per le persone con un'occupazione sedentaria rispetto ad un'occupazione più attiva. Inoltre, studi metodologicamente più corretti tendono a mostrare un maggior beneficio dell'attività fisica nei confronti della patologia cardiovascolare rispetto agli studi con disegni meno accurati.

Un'attività fisica moderata è quindi raccomandabile per ridurre il rischio di patologia cardiovascolare.

Gotta

Vi sono risultati ancora aperti a discussione sulla associazione tra gotta e patologie cardiovascolari. Lo studio di Framingham (32) ha osservato una incidenza di gotta 6 volte più elevata negli uomini (3.2 / 1000) che nelle donne, apparentemente indipendente dall'età. Tra le persone che avevano la gotta si notava un eccesso di malattia coronarica del 60% rispetto ai controlli negli uomini, mentre nelle donne non vi era associazione tra gotta e malattia coronarica. Come già noto dalla letteratura, la gotta era in genere associata con altri fattori di rischio di patologia cardiovascolare, tra cui ipertensione, elevato consumo di alcool, diabete ed obesità; tuttavia, la correzione dei dati per queste variabili non alterava il rischio di eventi coronarici precedenti nell'uomo, sebbene alti livelli di acido urico nel siero non fossero predittivi di malattia coronarica

dopo aver corretto i dati per altri fattori di rischio per la stessa patologia. Tuttavia, anche se vi sono indicazioni che la gotta sia di per se stessa un fattore di rischio indipendente per la patologia cardiovascolare, l'inconsistenza dell'associazione per uomini e donne e la relativa scarsità di dati sull'argomento non consentono di quantificare il rischio associato all'iperuricemia.

Caratteristiche sociali e della personalità

Vi è ancora discussione sul fatto che caratteristiche psicologiche e sociali possano costituire un fattore di rischio per la patologia cardiovascolare. Uno studio italiano ha mostrato che le persone più istruite (licenza di scuola media superiore o laurea) hanno dei RR di mortalità per diverse patologie più bassi di quelle con un basso livello di istruzione (licenza elementare o meno) (33). In particolare in questo studio il RR era di 0.5 per l'infarto miocardico e 0.7 per le altre patologie cardiovascolari nella fascia di popolazione con il più alto livello di istruzione rispetto a quella con il più basso.

Anche per quanto riguarda le caratteristiche psicologiche personali sono state avanzate delle ipotesi di associazione con le patologie cardiovascolari; in particolare si è analizzato se la personalità di tipo A (definibile in termini semplificati come personalità aggressiva e competitiva) potesse essere associata a questa patologia, ma gli studi della letteratura riportano risultati contraddittori. Un'associazione positiva è stata per esempio trovata in due studi prospettici (34,35), ma non confermata in altri (36,37). Una possibile spiegazione è che la personalità di tipo A potrebbe essere solo un segnale di altri fattori di rischio realmente associati con la patologia coronarica. Tuttavia uno studio recente, che ha preso in considerazione l'ostilità come comportamento caratteristico della personalità di tipo A, non ha trovato alcuna associazione con la malattia coronarica (38).

Ulteriori studi sono quindi necessari per stabilire quanto le caratteristiche psicologiche possano rappresentare un rischio di patologia coronarica.

Menopausa

Vi sono diverse osservazioni che indicano che gli ormoni sessuali sono legati alla patologia cardiovascolare. La prima osservazione che ha fatto sospettare che la meno-

pausa, o i cambiamenti biologici da essa indotti, siano importanti per la patologia cardiovascolare, è il paragone tra le curve età specifiche nei due sessi: prima dei 50 anni la pendenza della curva di mortalità nelle donne è molto inferiore, ma intorno all'età della menopausa cambia per raggiungere, o addirittura superare, quella degli uomini in età più avanzate (39).

Sia gli studi descrittivi che analitici non sono però riusciti a distinguere tra l'effetto dell'età e quello della menopausa. Lo studio prospettico sulla coorte di Framingham (40) ha trovato una più alta incidenza di malattia coronarica in donne in post-menopausa paragonate a quelle in pre-menopausa della stessa età; tuttavia i risultati non sono stati confermati da altri studi (41). Anche gli studi caso-controllo hanno ottenuto risultati inconsistenti (42,43), probabilmente anche a causa delle difficoltà metodologiche incontrate (44).

Soprattutto negli Stati Uniti vengono utilizzati in post-menopausa trattamenti sostitutivi con estrogeni, che sembrano proteggere dalla malattia ischemica, ed in uno studio meta-analitico, che ha preso in considerazione 18 studi della letteratura (45), è stato calcolato un rischio relativo complessivo di 0.81, pari ad una protezione del 15-25%.

La menopausa, inoltre, induce alcuni cambiamenti biologici come l'aumento del colesterolo, dei trigliceridi e della pressione arteriosa, che sono dei fattori di rischio noti per la patologia cardiovascolare. Pertanto sembra ragionevole concludere che la menopausa nel suo complesso rappresenti un fattore di rischio per la patologia cardiovascolare, ma nonostante le numerose ricerche in proposito, non è possibile fornire una quantificazione precisa del rischio.

Contraccettivi orali

L'incidenza della malattia ischemica per donne che assumono contraccettivi orali rispetto a quelle che non ne assumono è più alta ed il rischio relativo complessivo, calcolato sui risultati di una serie di studi di coorte, è circa doppio (44). Il rischio sembra comunque ristretto al momento dell'utilizzo, con un ritorno alla normalità con la sospensione del trattamento.

Studi caso-controllo sull'infarto miocardico hanno ottenuto risultati simili e, poiché si basavano su un numero maggiore di soggetti, hanno fornito informazioni più dettagliate sulle interazioni con altri fattori di rischio, quali fumo, ipertensione e iperlipidemia. Questi studi nel loro complesso suggeriscono che il ruolo dei contraccettivi è apparentemente indipendente da quello di altri fattori, cioè è moltiplicativo sui RR. In un ampio studio multicentrico americano (46), si è ottenuto un RR = 39 in utilizzatrici

di contraccettivi orali che erano al contempo forti fumatrici, rispetto a non utilizzatrici-non fumatrici, confermando questa interazione moltiplicativa dei RR.

In termini di implicazioni pratiche per la prescrizione di contraccettivi orali, il loro uso andrebbe evitato in donne di età superiore ai 35-40 anni ed in quelle in cui è presente qualche altro fattore di rischio per la patologia cardiovascolare (es. fumo, familiarità con eventi cardiovascolari, iperlipidemie, ecc.), a meno che questo non possa e venga eliminato (come può accadere per il fumo), al fine di evitare l'eccesso di rischio di patologia cardiovascolare in questi soggetti.

La mortalità per malattie cerebrovascolari

Nel corso degli ultimi decenni la mortalità per patologia cerebrovascolare nei paesi sviluppati è diminuita considerevolmente. Tuttavia, la patologia cerebrovascolare resta una delle più frequenti cause di morte: infatti nella maggior parte dei paesi industrializzati figura al terzo posto dopo le patologie cardiache e i tumori.

In questo capitolo verranno analizzati gli aspetti generali relativi agli andamenti temporali dell'incidenza e della mortalità nei due sessi in varie classi di età (epidemiologia descrittiva) ed ai fattori di rischio in termini eziologici di implicazioni per la prevenzione.

Epidemiologia descrittiva
Andamenti temporali in Italia dal 1955 al 1989

Introduzione

La patologia cerebrovascolare nei paesi sviluppati è al terzo posto tra le cause di morte dopo la patologia cardiovascolare ed i tumori. Tuttavia esiste una notevole variabilità nei tassi di mortalità in vari paesi: usando dati ottenuti tra il 1967 ed il 1973 in 33 paesi, si è osservato che i tassi variavano da 35.8 / 100 000 nelle Filippine a 196.7 / 100 000 in Giappone (1).

Nella maggior parte dei paesi industrializzati, nel corso degli ultimi decenni, si è osservata una progressiva diminuzione di mortalità per patologie cerebrovascolari in entrambi i sessi ed in vari gruppi di età (2-6). Una diminuzione significativa si è avuta in Giappone, dove negli ultimi 30 anni i tassi di mortalità per patologia cerebrovascolare si sono più che dimezzati negli uomini (-67%); in seguito a questo il Giappone, che all'inizio degli anni '50 era il paese con la più alta mortalità per questa patologia, nel 1985 è sceso all'ottavo ed al decimo posto rispettivamente per gli uomini e per le donne (6). Negli Stati Uniti la diminuzione di mortalità per patologia cerebrovascolare è ben documentata (7,8); ad esempio nel 1973 essa era responsabile di circa 214 000 morti, mentre nel 1982 di circa 159 000 morti, pari all'8% della mortalità totale, di cui il 14% erano persone al di sotto dei 65 anni (2). Ancora diminuzione dei tassi di mortalità si è avuta in Svizzera, anche se la Svizzera era già uno tra i paesi con mortalità cerebrovascolare più bassa: dal 1969 al 1987 l'incidenza di patologia cerebrovascolare è diminuita di circa il 40% negli uomini (dal 67.4 al 41.2 / 100 000) e del 45% nelle donne (dal 56.6 al 31.7 / 100 000), in modo proporzionalmente paragonabile in tutte le classi di età al di sopra dei 45 anni; questa diminuzione corrisponde ad aver evitato circa 4000 morti all'anno (9). In Finlandia la tendenza è stata meno marcata: tra il biennio 1972-73 ed il biennio 1978-80 è stata osservata una tendenza alla diminuzione di patologia cerebrovascolare (10).

Queste linee di tendenza non sono però comuni a tutti i paesi. Ad esempio in alcuni paesi dell'Europa orientale nel corso degli ultimi decenni sono stati osservati aumenti di mortalità per patologia cerebrovascolare (6).

Per quanto riguarda la situazione italiana, il dato principale nell'epidemiologia descrittiva della patologia cerebrovascolare è la diminuzione progressiva e consistente della mortalità nel corso degli ultimi decenni (3,4), in linea con la maggior parte dei paesi sviluppati. Il tasso standardizzato sulla popolazione mondiale dal 1955-59 al 1980-84 è sceso negli uomini del 39% e nelle donne del 43%. In termini assoluti, ciò equivale ad evitare oltre 40 000 morti all'anno, e rappresenta il principale miglioramento nella mortalità registrata per tutte le patologie (4). Si sono osservate diminuzioni in tutte le classi di età sopra i 45 anni, sebbene queste siano proporzionalmente maggiori nella mezza età che nei più anziani, soprattutto per le donne (4).

Metodi

In Italia il numero delle certificazioni di morti stratificato per causa, sesso ed età in quinquenni viene pubblicato annualmente dal 1955 in poi dall'Istituto Centrale di Statistica (ISTAT). La causa di morte viene registrata in base alla Classificazione Internazionale delle Malattie (International Classification of Diseases: ICD), utilizzando la Sesta Revisione dal 1955 al 1957 (ICD-6), la Settima per il periodo 1958-1967 (ICD-7), l'Ottava Revisione dal 1968 al 1978 (ICD-8) e la Nona Revisione dal 1979 in poi (ICD-9). I codici inclusi nei tassi riportati nelle tabelle come "patologie cerebrovascolari" sono quelli compresi tra il 330 ed il 334 per gli anni dal 1955 al 1967 (ICD-6 ed ICD-7) e tra il 430 ed il 438 per gli anni dal 1968 al 1989 (ICD-8 ed ICD-9).

I tassi standardizzati per le età 35-≥80 anni ed i tassi troncati tra 35 ed i 64 anni sono stati calcolati con il metodo diretto, utilizzando le popolazioni standard mondiale ed europea e quella italiana del censimento del 1971. Per ridurre la variabilità casuale, che è maggiore nelle classi di età più giovani, e contenere la quantità di dati in ciascuna tabella, presentiamo le medie ponderate in quinquenni di calendario (1955-59, 1960-64 etc. fino a 1985-89).

Risultati

I tassi età specifici divisi per quinquenni di età (40-44, 45-49 etc. fino a 75-79 e ≥ 80) ed i tassi standardizzati per età globali e 35-64 anni per tutte le patologie cerebrovascolari per i due sessi e nel periodo 1955-1989 sono riportati nelle tabelle 1 e 2 e graficamente nella figura 1A per gli uomini ed 1B per le donne. La figura 2 mostra graficamente gli andamenti dei tassi standardizzati per età negli uomini (A) e nelle donne (B).

Negli uomini l'osservazione dei tassi età specifici per tutte le malattie cerebrovascolari mostra chiaramente il progressivo incremento all'aumentare dell'età (tabella 1 e figura 1A). All'interno dei singoli quinquenni la mortalità è rimasta relativamente stabile nel periodo che va dal 1955-59 fino al 1975-79 tra i 35 ed i 49 anni, per poi mostrare una progressiva diminuzione. Per le età dai 50 anni in su i tassi di mortalità subiscono un progressivo decremento dal 1955 in avanti. I tassi standardizzati per età sulla popolazione totale e su quella troncata (35-64 anni) mostrano una progressiva e considerevole diminuzione di mortalità per questa patologia (tabella 1 e figura 2A).

Nelle donne i tassi età specifici per le patologie cerebrovascolari sono inferiori rispetto a quelli negli uomini. Parallelamente a quanto mostrato per gli uomini, nelle donne si osserva che i tassi età specifici aumentano progressivamente all'aumentare dell'età (tabella 2 e figura 1B).

I tassi di mortalità sono costanti per tutto il periodo al di sotto dei 40 anni. Per la classe di età 40-44 anni i tassi sono costanti fino al periodo 1975-79 per poi diminuire. Tra i 45 ed i 79 anni i tassi di mortalità sono in progressiva diminuzione. I tassi standardizzati per età sulla popolazione totale e su quella troncata (35-64 anni) mostrano una progressiva diminuzione di mortalità per questa patologia (tabella 2 e figura 2B).

Tabella 1. Tassi medi di certificazione di morte per tutte le patologie cerebrovascolari[a]/ 100000 uomini in Italia, 1955-89.

Tassi di certificazione di morte[b]	Tasso/100000 uomini nel periodo 1955-59	1960-64	1965-69	1970-74	1975-79	1980-84	1985-89
Età specifici di età		Classi					
35-39	7.1	7.3	7.6	7.3	7.4	6.8	6.8
40-44	12.6	13.6	15.4	15.2	15.5	13.9	12.5
45-49	31.8	28.4	30.6	30.8	30.7	25.7	19.9
50-54	70.4	65.0	58.0	57.9	58.8	48.3	38.1
55-59	150.7	138.8	120.7	105.1	104.5	89.0	73.6
60-64	307.5	287.1	257.2	216.9	196.7	165.3	139.2
65-69	609.7	548.8	503.9	428.5	394.3	325.5	273.2
70-74	1151.6	1028.2	962.3	824.4	766.4	663.5	564.2
75-79	2009.2	1813.8	1669.4	1534.8	1423.1	1290.7	1209.0
≥ 80	3123.7	2977.0	2934.4	2809.3	2778.9	2665.7	2684.1
Standardizzati per età[c]							
Mondo[d]	118.4	109.8	102.4	92.5	88.2	78.8	72.0
Europa[e]	195.2	180.0	169.7	154.4	147.5	133.1	123.3
Italia[f]	159.9	147.1	138.2	125.0	119.0	106.6	97.8
Italia troncati[f]	80.4	75.0	68.5	61.2	58.7	49.6	41.2

a) Dati registrati in base alla Classificazione Internazionale delle Malattie, Sesta e Settima Revisione, codici 330-334, Ottava e Nona Revisione, codici 330-338.
b) I tassi grezzi età specifici sono la media dei quinquenni di età indicati.
c) La standardizzazione per età è stata ottenuta con il metodo diretto utilizzando come popolazioni di riferimento la popolazione mondiale (d), europea (e) e la popolazione italiana del censimento del 1971 (f) (corretta per le sottostime del censimento) per l'età 35-≥80 anni e 35-64 anni (Italia troncati).

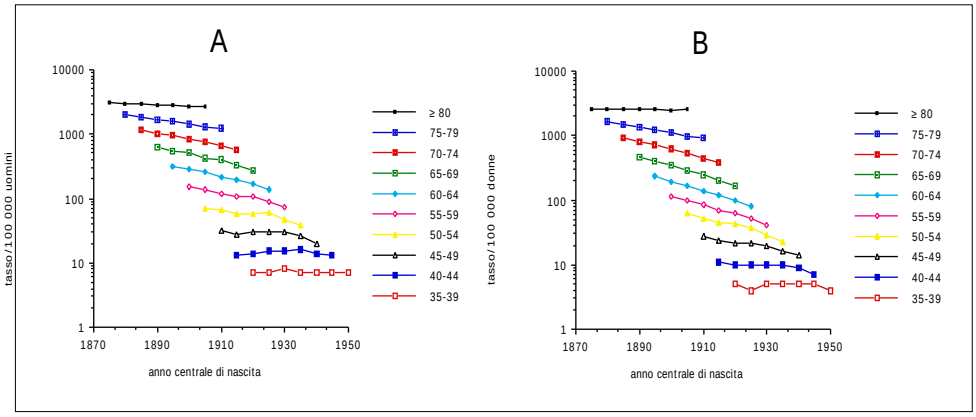

Figura 1. Tassi medi età specifici per tutte le patologia cerebrovascolari in Italia nel periodo 1955-1989 negli uomini (A) e nelle donne (B).

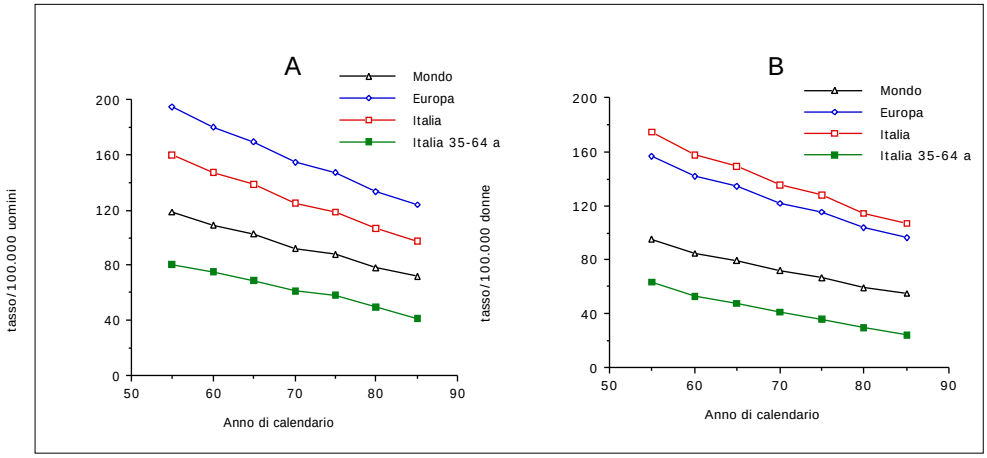

Figura 2. Tassi medi standardizzati per età per tutte le patologie cerebrovascolari in Italia nel periodo 1955-1989 negli uomini (A) e nelle donne (B).

Tabella 2. Tassi medi di certificazione di morte per tutte le patologie cerebrovascolari[a]/ 100000 donne in Italia, 1955-89.

Tassi di certificazione di morte[b]	Tasso/100000 donne nel periodo						
	1955-59	1960-64	1965-69	1970-74	1975-79	1980-84	1985-89
Età specifici di età	Classi						
35-39	4.6	4.3	4.7	5.0	5.0	5.0	4.4
40-44	10.5	9.7	9.9	9.5	9.9	8.8	7.2
45-49	27.6	23.6	22.4	21.2	19.5	16.4	13.5
50-54	61.9	52.8	44.8	43.3	36.7	29.0	23.1
55-59	114.6	97.7	85.3	69.9	64.1	50.6	40.9
60-64	232.3	192.9	168.1	139.4	119.5	98.5	79.3
65-69	473.6	402.4	343.6	282.4	250.0	198.1	164.6
70-74	921.7	791.3	733.3	608.8	535.7	448.0	381.0
75-79	1627.9	1477.4	1369.4	1240.7	1125.6	978.6	896.5
≥ 80	2578.2	2504.7	2560.9	2528.9	2553.1	2476.4	2511.7
Standardizzati per età[c]							
Mondo[d]	94.8	84.8	79.4	71.6	67.0	59.3	54.7
Europa[e]	157.0	141.8	134.1	122.2	115.1	103.2	96.5
Italia[f]	174.7	157.8	149.2	135.7	127.7	114.5	107.2
Italia troncati[f]	63.0	53.3	47.1	40.9	36.3	29.8	24.1

a, b, c, d, e, f) Vedere tabella 1.

Discussione

In tutto il periodo di osservazione i tassi di mortalità standardizzati e quelli età specifici hanno subito un calo progressivo per le patologie cerebrovascolari, eccetto che nelle età più giovani, per le quali si è osservata una stazionarietà fino alla fine degli anni ’70, seguita da un decremento negli anni ’80.

Il passaggio dalla ICD-7 alla ICD-8 ed ICD-9, come specificato nei metodi, dovrebbe essere scarsamente rilevante, in quanto in questa analisi viene considerata la totalità delle patologie cerebrovascolari. E’ stata calcolata la differenza tra la classificazione

nell'Ottava e Nona Revisione: nel 1979, anno di passaggio dall'ICD-8 alI'ICD-9 in Italia, in cui le registrazioni sono state eseguite secondo i criteri stabiliti da entrambe le revisioni, le morti dovute a patologia cerebrovascolare erano 77 032 secondo la Ottava Revisione e 77 015 secondo la Nona con una differenza dello 0.02%. Nicolosi et al. (11) hanno calcolato che il rapporto di mortalità tra ICD-8 e ICD-9 per i codici 430-438, che comprendono le morti per tutte le patologie cerebrovascolari, è 99.9%.

Le diminuzioni dei tassi di mortalità per patologia cerebrovascolare costituiscono il più grande miglioramento nella mortalità per tutte le cause negli ultimi decenni e corrispondono ad aver evitato circa 40 000 morti all'anno in Italia.

I tassi di mortalità per patologie cerebrovascolari in Italia alla metà degli anni '80 sono stati più bassi di quelli dei paesi dell'Europa orientale, ma più alti di quelli di molti paesi dell'Europa occidentale (6); pertanto, poiché in paesi come la Svizzera, che pure ha un tasso di mortalità estremamente basso per questa patologia, si è osservato un calo nella mortalità (9), anche in Italia dovrebbe essere possibile ottenere degli ulteriori miglioramenti negli anni futuri.

Le cause dei favorevoli andamenti osservati nella mortalità per patologie cerebrovascolari sono molteplici (1,5,10), ma con tutta probabilità una migliorata sorveglianza e controllo dell'ipertensione rappresentano le componenti più significative (12-14). L'ipertensione, è infatti il fattore di rischio di gran lunga più rilevante per la patologia cerebrovascolare, con un'importanza paragonabile al ruolo centrale del colesterolo serico nella patologia ischemica di cuore (12,13). Vi sono anche altri fattori di rischio associati alla patologia cerebrovascolare, quali il fumo di sigarette, l'alcool e fattori nutrizionali e dietetici, ma l'entità relativa dell'associazione (rischio relativo) è molto minore (15-17) ed è possibile che, almeno in parte, sia mediata a livello patogenetico da un aumento della pressione arteriosa. E' importante, pertanto, avere chiaro che la prevenzione della patologia cerebrovascolare, ancor oggi la terza causa di morte nel nostro paese, passa essenzialmente per il controllo dell'ipertensione. Un più razionale monitoraggio e controllo della pressione arteriosa nella popolazione consentirà senza dubbio di mantenere e protrarre i favorevoli andamenti nella mortalità per patologia cerebrovascolare osservati negli ultimi decenni (12,13).

Fattori di rischio per la patologia cerebrovascolare

Studi epidemiologici su larga scala hanno identificato una serie di fattori di rischio per la patologia cerebrovascolare, tra cui il più rilevante è senza dubbio l'ipertensione. Tuttavia la patologia cerebrovascolare è una patologia multifattoriale ed altri fattori di rischio associati ad essa sono il fumo di sigarette, l'alcool e fattori nutrizionali e dietetici, ma l'entità relativa dell'associazione (rischio relativo) è molto minore rispetto all'ipertensione ed è possibile che, almeno in parte, sia mediata a livello patogenetico da un aumento della pressione arteriosa.

Qui di seguito verranno descritti i principali fattori di rischio, con particolare enfasi per l'ipertensione.

Ipertensione

Tutti gli studi della letteratura sono concordi nel sostenere che l'ipertensione è il più importante fattore di rischio per la patologia cerebrovascolare sia trombotica che emorragica ed, in misura minore, per la patologia cardiovascolare (1-21).

Un aumento del rischio in relazione alla pressione sistolica è stato dimostrato da Boysen et al. (6) su una popolazione di più di 19 000 danesi e da Shaper et al. (7) su una popolazione di uomini inglesi tra i 40 ed i 59 anni; per questi ultimi il rischio di patologia cerebrovascolare era 4 e 6 volte più elevato nei soggetti con pressione sistolica rispettivamente maggiore di 160 e 180. Ancora in uno studio su una popolazione finlandese di età compresa tra i 20 ed i 69 anni (8) con ipertensione ben definita (sistolica ≥ 170 e diastolica ≥100) si è calcolato un rischio relativo di 2.2 (limiti di confidenza, C.L., al 95% 1.1 e 4.4, statisticamente significativo) negli uomini e di 5.6 (C.L. al 95% 2.8 e 11.2, statisticamente significativo) nelle donne; tenendo conto nell'analisi dei dati dell'età, fumo ed indice di massa corporea i rischi relativi erano statisticamente significativi per entrambi i sessi e risultavano 2.8 (C.L. al 95% 1.4 e 5.8) negli uomini e 7.7 (C.L. al 95% 3.8 e 15.7) nelle donne. Inoltre, a causa delle fluttuazioni casuali nella misurazione della pressione, questi rischi relativi sono verosimilmente sottostimati (4).

Pertanto, dato che l'ipertensione rappresenta un fattore di rischio molto importante, un trattamento antipertensivo per pressioni arteriose elevate è sicuramente indicato ed un miglior controllo dell'ipertensione, che ormai è esteso ad una buona parte della popolazione dei paesi industrializzati, è ritenuto almeno in parte responsabile delle diminuzioni dei tassi di mortalità per patologia cerebrovascolare verificatisi nella maggior parte di questi paesi negli ultimi decenni (4,5,9,20,22).

Trattamento dell'ipertensione lieve

Il trattamento dell'ipertensione lieve sembra avere un effetto positivo sui tassi di mortalità sia cerebro che cardiovascolare secondo i maggiori studi clinici controllati condotti sull'argomento. Una revisione di questi studi (22) raccomanda di trattare tutti i pazienti al di sotto degli 80 anni che abbiano una pressione diastolica al di sopra dei 100 mm Hg.

Alcuni autori hanno proposto una relazione con una curva a forma di J tra pressione arteriosa e mortalità, soprattutto per la patologia cardiovascolare e ritengono che abbassare la pressione arteriosa al di sotto di un punto critico non solo non riduca il rischio, ma possa addirittura aumentarlo (23-25).

Tuttavia, una meta-analisi basata su nove studi prospettici, che comprende un totale di 420 000 individui e 843 episodi di patologia cerebrovascolare, ha indicato che differenze nella pressione diastolica di 5, 7.5 e 10 mmHg erano associate a riduzioni di patologia cerebrovascolare rispettivamente di almeno il 36, 46 e 56% (e di almeno il 21, 29 e 37% di patologia cardiovascolare) e che queste riduzioni del rischio si ottenevano anche a livelli di partenza di ipertensione lieve (4). Queste stime erano consistenti con una meta-analisi pubblicata dallo stesso gruppo di ricercatori su 14 studi clinici randomizzati per un totale di 37 000 individui e 289 eventi cerebrovascolari, che ha mostrato che ad una diminuzione della pressione diastolica di 5-6 mm Hg si aveva una riduzione del 42% nell'incidenza di patologia cerebrovascolare (e del 14% di patologia cardiovascolare) (5). Più recentemente un altro gruppo ha confermato questi risultati in un altro lavoro di meta-analisi (23), dimostrando che non esiste una soglia inferiore di rischio.

Vi è quindi complessivamente una convincente evidenza che riduzioni anche moderate nella pressione diastolica portino a una sostanziale diminuzione del rischio di patologia cerebrovascolare, oltre che a più modeste riduzioni di patologia cardiovascolare, che pure sono di considerevole rilievo a livello di sanità pubblica, e che la protezione associata a una riduzione dei livelli pressori sembra essere estesa non solo ai soggetti con ipertensione rilevante, ma anche a quelli con ipertensione moderata e lieve. Questa osservazione è molto importante in termini di salute pubblica. Infatti, se dal punto di vista del singolo paziente una ipertensione lieve o moderata è meno importante di una ipertensione severa o maligna, in termini di salute pubblica l'ipertensione lieve è estremamente rilevante perché è una condizione molto diffusa e quindi responsabile di un'alta percentuale di morti e di eventi vascolari gravi, anche se non fatali.

Conclusioni

Pertanto si può concludere che l'ipertensione è senz'altro il fattore di rischio di gran lunga più rilevante per l'incidenza e la mortalità per patologia cerebrovascolare.

In confronto a quanto si osserva per l'ipertensione, i rischi relativi per altri fattori di rischio noti, quali il fumo di sigarette, o potenziali, quali l'alcool ed i fattori nutrizionali,

sono molto più limitati (dell'ordine di 1.3-1.5) per livelli elevati di esposizione. E' importante, pertanto, avere chiaro che la prevenzione della patologia cerebrovascolare, ancor oggi la terza causa di morte nel nostro paese, passa essenzialmente per il controllo dell'ipertensione. Tuttavia poiché si è visto che un abbassamento della pressione diastolica al di sotto di 85 mm Hg è associata ad un aumento di rischio per la patologia cardiaca (23), se pure non per quella cerebrovascolare, al di sotto di questa soglia occorre una certa cautela.

Tuttavia rimangono valide l'affermazione e la raccomandazione che un più razionale monitoraggio e controllo della pressione arteriosa nella popolazione consentirà senza dubbio di mantenere e protrarre i favorevoli andamenti nella mortalità per la patologia cerebrovascolare osservati negli ultimi decenni.

Altri fattori di rischio cerebrovascolare

Oltre all'ipertensione, che è senza dubbio il fattore di rischio principale per la patologia cerebrovascolare, diversi studi epidemiologici su larga scala hanno identificato un certo numero di altri fattori il cui ruolo nella patogenesi della malattia cerebrovascolare è più o meno discusso.

Parte di questi fattori e la loro relazione con la patologia cerebrovascolare secondo alcuni lavori della letteratura sono riportati in tabella 1.

In questo capitolo verranno descritti alcuni dei fattori per i quali è molto probabile un ruolo nella patogenesi della malattia cerebrovascolare.

Tabella 1. Alcuni possibili fattori di rischio e loro relazione con la patologia cerebrovascolare secondo alcuni lavori della letteratura

Possibili fattori di rischio	**Referenze di studi che sostengono una associazione**		
	positiva	**inversa**	**inesistente**
ipertensione	1,10-12,14,16,17, 19,20,26,28-32 28,30,32		
fumo	4-6,9-13,19,27		7,8,14
elevati livelli di colesterolo	1,11	14-19	10
dieta povera in grassi e proteine animali	5,16,17,19		
consumo elevato di sale	20		19
sovrappeso	1,13	10	11,14
elevato consumo di alcool	17,21-22,26,27		11,12, 24, 25
patologie cardiovascolari	1,11,12		10
diabete	1,11,28		10
razza nera	10,26,28		
contraccettivi orali	29		

Fumo

La relazione tra fumo e patologia cerebrovascolare è stata per molto tempo in discussione e spesso il fumo è stato considerato un fattore di rischio possibile, ma incerto (1-3). Durante gli anni '70 ed '80 i risultati di vari studi riportavano per i fumatori rischi di patologia cerebrovascolare da diverse volte superiori (4-6) a rischi non significativi (7,8) (tabella 1).

Shinton e Beevers in un lavoro di meta-analisi (9) hanno analizzato 32 studi ed hanno calcolato un rischio relativo complessivo di 1.5 (intervallo di confidenza al 95% 1.4-1.6), statisticamente significativo. Il rischio relativo era però diverso a seconda del tipo di patologia cerebrovascolare e risultava 1.9 per l'infarto cerebrale, 0.7 per l'emorragia cerebrale e 2.9 per l'emorragia subaracnoidea (9). Inoltre il fumo aumentava il rischio proporzionalmente molto di più nelle classi di età più giovani (cioè al di sotto dei 55 anni) che in quelle più anziane (al di sopra dei 75 anni) e rimaneva, se pur in maniera ridotta, negli ex fumatori con il primo episodio di malattia al di sotto dei 75 anni (9). Anche la quantità di sigarette fumate influenzava il rischio relativo complessivo, che risultava 1.37 (da 1.24 a 1.52, limiti di confidenza , C.L., al 95%) per chi fumava meno di 10 sigarette al giorno, 1.45 (C.L. al 95% 1.33 a 1.57) per i fumatori di 10-20 sigarette al giorno e 1.82 (C.L. al 95% 1.7 a 1.96) per chi ne fumava più di 20 al giorno; l'effetto del fumo rimaneva significativo anche dopo aver tenuto conto nell'analisi dei dati dell'età, peso corporeo, pressione arteriosa, consumo di alcool ed era più elevato nelle donne che negli uomini (9). Gli autori concludevano sostenendo che il fumo è senza dubbio un fattore di rischio importante per la patologia cerebrovascolare.

Studi successivi a quelli inclusi nella meta-analisi sono pressoché concordi nel confermare che il fumo è un fattore di rischio per la patologia cerebrovascolare (10-13). In uno studio prospettico finlandese (10) è stato calcolato per l'emorragia subaracnoidea un rischio relativo corretto per l'età di 18.3 per donne magre, ipertese e fumatrici e di 6.7 per uomini magri, ipertesi e fumatori. In uno studio inglese condotto su uomini di 40-59 anni (12) è stato calcolato un rischio relativo di 12.1 per fumatori ipertesi, rischio che rimaneva comunque significativo anche dopo aver tenuto conto del fattore ipertensione nell'analisi dei dati; tuttavia, in questo studio gli ex fumatori avevano lo stesso rischio di patologia cerebrovascolare dei non fumatori. Al contrario, nel "Seven Countries Study" (14), condotto su uomini di 40-59 anni, provenienti da Stati Uniti, Finlandia, Olanda, Italia, Yugoslavia, Grecia e Giappone ed osservati per 20 anni, non si è trovata associazione significativa del fumo con la patologia cerebrovascolare.

Tuttavia, oggi si può affermare che il fumo sia un fattore di rischio per la patologia cerebrovascolare, se pur di importanza nettamente minore all'ipertensione, e che la sospensione del fumo, soprattutto nei soggetti già ipertesi e più giovani, può evitare un buon numero di morti all'anno per patologia cerebrovascolare.

Livelli di colesterolo, dieta e peso corporeo

E' dimostrato che esiste una correlazione tra concentrazione di lipidi plasmatici ed aterosclerosi dei vasi cerebrali, anche se meno forte di quella esistente tra lipidi circolanti ed aterosclerosi delle coronarie (15). Tuttavia la relazione tra aterosclerosi dei vasi cerebrali e le manifestazioni cliniche della patologia cerebrovascolare è poco chiara (6),

anche se alcuni studi suggeriscono una associazione positiva tra aterosclerosi ed infarto cerebrale (5).

Non è ancora del tutto chiarita la relazione esistente tra livelli di colesterolo serico e patologia cerebrovascolare (tabella 1). Sembra che l'associazione sia diretta a livello individuale ed inversa a livello di popolazione. Secondo alcuni studi il rischio per questa patologia sarebbe più elevato in soggetti con bassi livelli di colesterolo (14-18). In uno studio americano in cui sono stati seguiti per 6 anni circa 351 000 uomini tra i 35 ed i 57 anni si è mostrato che i soggetti con livelli di colesterolo sotto le 4.14 mmol/l (che equivale a 160 mg/100 ml) e con pressione diastolica ≥ 90 mm Hg avevano un rischio di emorragia intracranica 3 volte più alto dei soggetti con livelli di colesterolo più alti, dopo aver tenuto conto nell'analisi dei dati dell'età, fumo, pressione diastolica e razza (18); al contrario è stata osservata una associazione positiva tra livelli di colesterolo e mortalità per patologia cerebrovascolare non emorragica. Il lavoro conclude che, anche se vi è associazione inversa tra livelli di colesterolo e rischio di morte per emorragia cerebrale, l'associazione positiva dei livelli di colesterolo con la patologia cerebrale non emorragica e soprattutto con la patologia cardiovascolare sono tanto elevati da far considerare ugualmente benefico sulla salute pubblica l'abbassamento del colesterolo nella popolazione generale (18). Risultati simili sono stati ottenuti nel "Seven Countries Study" (14) ed in studi su popolazioni giapponesi (5,16,17,19), nelle quali vi era una associazione inversa tra livelli di colesterolo e mortalità cerebrovascolare, probabilmente causata in parte dalla dieta di tipo orientale caratterizzata dall'assunzione di pochi grassi e proteine animali e molti grassi insaturi; non bisogna però dimenticare che la dieta di queste popolazioni con i relativi bassi livelli di colesterolo è probabilmente responsabile della mortalità estremamente bassa per patologia cardiovascolare.

Al contrario esistono una serie di studi che non trovano alcuna associazione tra livelli di colesterolo e la patologia cerebrovascolare (10) ed altri che dimostrano che alti livelli di colesterolo sono un fattore di rischio (1,11), che però è significativo solo ai livelli di colesterolo più alti (11) (tabella 1).

Mentre per alcuni autori l'essere sovrappeso costituisce un fattore di rischio di patologia cerebrovascolare (1,13), per altri il rischio di patologia è più elevato in soggetti magri, soprattutto se ipertesi e fumatori (10), e per altri ancora non esiste associazione tra peso e questa patologia (11,14) (tabella 1).

Infine è stato riportato che una diminuzione di assunzione di sale con la dieta riduce l'incidenza sia di patologia cerebrovascolare che cardiovascolare (20), ma il dato non è stato confermato (19).

Assunzione di alcool

La relazione tra assunzione di alcool e patologie cerebrovascolari nel loro insieme è particolarmente complessa, in quanto l'alcool può avere effetti diversi sulle singole patologie ed inoltre la classificazione del consumo di alcool è facilmente soggetta ad errori, anche se di solito per elevata assunzione si intendono più di 300 g alla settimana o più di 25 bicchieri alla settimana, intendendo come bicchiere 1/4 di litro di birra, o un bicchiere di vino, o un bicchierino di liquore.

Diversi studi della letteratura hanno affrontato il problema se una elevata assunzione di alcool possa essere un fattore di rischio per la patologia cerebrovascolare (21-26), tuttavia i risultati sono spesso contrastanti (tabella 1).

Mentre tutti sono concordi nel sostenere che piccole quantità di alcool non hanno effetto dannoso, alcuni autori sostengono che una elevata assunzione di alcool aumenti il rischio sia di trombosi che di emorragia cerebrale (21); altri autori sostengono che l'alcool sia associato solo all'emorragia cerebrale (22). Uno studio condotto solo su donne ha dimostrato che il consumo elevato di alcool aumenta solo il rischio di emorragia subaracnoidea, ma diminuisce quello di trombosi cerebrale (23). Altri studi dimostrano che l'associazione positiva tra alcool e patologia cerebrovascolare scompare quando nell'analisi dei dati si tenga conto dell'ipertensione (24) e del fumo (25). Nessun effetto significativo dell'alcool è stato dimostrato in una popolazione di danesi (11). Un rischio relativo di 3.8 è stato calcolato in uomini inglesi tra 40 e 59 anni, che non avevano mai avuto alcuna patologia cardiovascolare, ma tale rischio scompariva in presenza di patologia cardiovascolare (12). In uno studio si è dimostrato che nei forti bevitori il rischio di ospedalizzazione per emorragia cerebrale, soprattutto intracerebrale, aumentava, mentre diminuiva quello per trombosi cerebrale (26). Gill et al. (27) in uno studio caso-controllo hanno dimostrato che il rischio relativo di patologia cerebrovascolare, una volta aggiustati i dati per ipertensione, fumo ed uso di farmaci, era più basso in chi beveva piccole quantità di alcool (10-90 g alla settimana) rispetto agli astemi, (RR= 0.5, C.L. al 95% 0.2-1), era uguale in chi beveva moderatamente (100-290 g alla settimana, RR= 1.1) ed elevato nei forti bevitori (300 g o più alla settimana, RR= 4.2, C.L. al 95% 1.7-10.0).

Per spiegare questi risultati esistono diverse ipotesi patogenetiche. Innanzitutto una elevata assunzione di alcool può innalzare la pressione arteriosa, e questo potrebbe spiegare il rischio elevato di patologia cerebrovascolare emorragica tra i forti bevitori; inoltre l'alcool ha la tendenza ad aumentare il tempo di sanguinamento. E' stata riportata una tendenza agli spasmi dei vasi cerebrali ed alle trombosi in forti bevitori, come pure emboli secondari a patologie cardiache; d'altra parte è stata mostrata anche una tendenza ad una minore incidenza delle patologie coronariche.

Si può quindi concludere che non esiste un rischio per l'assunzione di piccole quantità di alcool, mentre l'assunzione di elevate quantità di alcool è senz'altro dannosa ed aumenta il rischio di patologia cerebrovascolare e di altre patologie gravi; l'effetto benefico osservato in alcuni studi nei forti bevitori su alcune specifiche patologie

cerebrovascolari è sempre accompagnato da effetti tossici su altre patologie cerebrovascolari (oltre che su altre patologie gravi a carico di altri apparati)

Razza nera

Un altro fattore di rischio è l'appartenenza alla razza nera (10,26,28): negli Stati Uniti i tassi di mortalità per questa patologia sono più alti nei neri che nei bianchi e questo è soprattutto spiegabile con il più basso livello socio-economico di questa parte della popolazione ed in parte con la più alta incidenza di ipertensione nei neri.

Contraccettivi orali

L'uso dei contraccettivi orali è stato associato ad un aumentato rischio di patologia cerebrovascolare (soprattutto patologia ischemica ed emorragia subaracnoidea) in donne con altri fattori di rischio, quali età superiore ai 35 anni, abitudine al fumo, ipertensione, diabete mellito, anormalità lipidiche, patologia cardiovascolare aterosclerotica (29); il rischio diventa piccolo o addirittura trascurabile in donne giovani e sane che usano contraccettivi orali con basse concentrazioni di estrogeni e progestinici.

Tuttavia, per tutti questi fattori occorrono ulteriori informazioni che stabiliscano un loro eventuale ruolo nella patogenesi della malattia cerebrovascolare.

Bibliografia

La mortalità per malattie cardiovascolari

1. Uemura, K. Pisa, Z.: Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. Wld. Hlth. Statist. Quart. 41:155-78, 1988.
2. Thom, T.J. Epstein, F.H. Feldman, J.J. Leaverton, P.E.: Trends in total mortality and mortality from heart disease in 26 countries from 1950 to 1978. Int. J. Epidemiol. 14:510-20, 1985.
3. Alfredsson, L. Ahlbom, A.: Increasing incidence and mortality from myocardial infarction in Stockolm county. Br. Med. J. 286:1931-3, 1983.
4. Welin, L. Larsson, B. Svardsudd, K. Wilhelmsen, L. Tibblin, G.: Why is the incidence of ischemic heart disease in Sweden increasing? Study of men born in 1913 and 1923. Lancet 1:1087-9, 1983.
5. Wilhelmsen, L.: Epidemiology of coronary heart disease. In "Diet and Prevention of Coronary Heart Disease and Cancer" Hallgren B. et al. eds.. Raven Press, New York 1986, pp17-24.
6. Ragland, K.E. Selvin, S. Merrill, D.W.: The onset of decline in ischemic heart disease mortality in the United States. Am. J. Epidemiol. 127:516-31,1988.
7. Nicolosi, A. Casati, S. Taioli, E. Polli, E.: Death from cardiovascular disease in Italy, 1972-1981: decline in mortality rates and possible causes. Int. J. Epidemiol. 17:766-72, 1988.
8. La Vecchia, C. Levi, F. Negri, E. Randriamiharisoa, A. Schuler, G. Paccaud, F. Gutzwiller, F.: Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular disease in Switzerland, 1969-87. Soz. Praventivmed 36:18-24, 1991.
9. La Vecchia, C. Decarli, A.: Trends in ischemic heart disease mortality in Italy, 1968-78. Am. J. Public Health 76:454-6, 1986.
10. Cairns Smith, W. Tunstall-Pedoe, H.: European regional variation in cardiovascular mortality. Br. Med. Bull. 40:374-9, 1984.
11. La Vecchia,C. Negri, E. Decarli, A.: The onset of decline in ischemic heart disease in Italy. Am. J. Public Health 80:502, 1990.
12. Gillum, R.F. Blackburn, H. Feinleib, M.: Current strategies for explaining the decline in ischemic heart disease mortality. J. Chron. Dis. 35:467-74, 1982.
13. Gruppo Italiano per lo studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardal infarction: final report of the GISSI Study . Lancet 2:871-4, 1987.
14. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12, 490 patients with acute myocardial infarction. Lancet 336:65-71, 1990.
15. Menotti, A. Capocaccia, R. Farchi, F. Pasquali, M.: Recent trends in coronary heart disease and other cardiovascular disease in Italy. Cardiology 72:88-96, 1985.

Colesterolo

1. Watts, G.F.: Cholesterol and coronary heart disease. Discovering the link. Current Medical Literature Ltd., London, 1990.
2. Robertson, T.L. Kato, H. Gordon, T. Kagan, A. Rhoads, G.G. Land, C.E. et al.: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. Am. J. Cardiol. 39:239-43, 1977.

3. Keys, A.: Seven Countries: a multivariate analysis of health and coronary heart disease. Harvard: Harvard University Press, 1980.
4. Simons, L.A.: Interrelation of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. Am. J. Cardiol. 57:5-10G, 1986.
5. Walden, R.T. Schaefer, L.E. Lemon, R.F. et al.: Effect of environment on the serum cholesterol-triglyceride distribution among Seventh-day Adventists. Am. J. Med. 36:269-76, 1964.
6. McGill, H.C.Jr. et al.: The International Atherosclerosis Project. Lab. Invest. 18:463-4, 1968.
7. Report of the Pooling Project: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habits, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. J. Chron. Dis. 31:201-306, 1978.
8. Rose, G. Shipley, M.: Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 year results of the Whitehall study. Br. Med. J. 293:306-7, 1986.
9. Ragland, D.R. Brand, R.J.: Coronary heart disease mortality in the Western collaborative group study. Follow-up experience of 22 years. Am. J. Epidemiol. 127:462-75, 1988.
10. Dawber, T.R.: The Framingam Study: the epidemiology of atherosclerotic disease. Harvard: Harvard University Press, 1980.
11. Yano, K. Reed, D.M. McGee, D.L.: Ten year incidence of coronary heart disease in the Honolulu heart program: relationship to biologic and lifestyle characteristics. Am. J. Epidemiol. 119:653-66, 1984.
12. Stamler, J. Wentworth, D. Neaton, J.: Is the relationship between serum cholesterol and risk of death from coronary heart disease continuous and graded? Findings on 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). JAMA 256:2823-8, 1986.
13. Rubin, S.M. Sidney, S. Black, D.M. Browner, W.S. Hulley, S.B. Cummings, S.R.: High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. Ann. Intern. Med. 113:916-20, 1990.
14. Rosengren, A. Wilhelmsen, L. Eriksson, E. Risberg, B. Wedel, H.: Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. Br. Med. J. 301:1248-51, 1990.
15. Kannel, W.B. Castelli, W.P. Gordon, T. et al.: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease: the Framingham Study. Ann. Intern. Med. 74:1-12, 1971.
16. Carlsson, L.A. Bottiger, L.E.: Ischaemic heart disease in relation to fasting levels of plasma triglycerides and cholesterol. Stockholm Prospective Study. Lancet 1:865, 1972.
17. Fontbonne, A. Eschwege, E. Cambien, F Richard, J.L. Ducimetiere, P. Thibult, N. Warnet, J.M. Claude, J.R. Rosselin, G.E.: Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. Diabetologia 32:300-4, 1989.
18. Rose, G. Shipley, M.: Plasma cholesterol and death from coronary heart disease: 10 year results of the Whitehall Study. Br. Med. J. 293:306-7, 1986.
19. Pocock, S.J. Shaper, A.G. Phillips, A.N. Walker, M. Whitehead, T.P.: High density lipoprotein cholesterol is not a major risk factor for ischaemic heart disease in British men. Br. Med. J. 292:515-9, 1986.
20. Thelle, D.S.: Clinical perspectives on blood lipids. 5. Strategies of coronary heart disease prevention and guidelines for the reduction of blood cholesterol. London: Current Medical Literature, 1989.
21. Oliver, M.F.: Serum cholesterol: the knave of the heart and the joker. Lancet 2:1090-5, 1981.
22. Ederer, F.: Serum cholesterol changes: effects of diet and regression towards the mean. J. Chron. Dis. 25:277-89, 1972.
23. Szatrowski, T.P. Peterson, A.V. Shimizu, Y. Prentice, R.L. Mason, M.W. Fukunaga, Y. Kato, H.: Serum cholesterol levels, other risk factors, and cardiovascular disease in a Japanese cohort. J. Chron. Dis. 7:569-84, 1984.
24. Chen, Z. Peto, R. Collins, R. MacMahon, S. Lu, J. LI, W.: Serum cholesterol concentration and coronary

heart disease in population with low cholesterol concentrations. Br. Med. J. 303:276-82, 1991.
25. Naylor, C.D. Basinski, A. Frank, J.W. Rachlis, M.M.: Asymptomatic hypercholesterolaemia: a clinical policy review. J. Clin. Epidemiol. 43:1029-121, 1990.
26. Thompson, G.R.: What should be done about asymptomatic hypercholesterolaemia? A population based strategy of dietary change has been raccomended for Canadians. Br. Med. J. 302:605-6, 1991.
27. Jacobs, D.R. Mebane, I.L. Bangdiwala, S.I. Criqui, M.H. Tyroler, H.A. for the Lipid Research Clinics Program: High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the lipid research clinics prevalence study. Am. J. Epidemiol. 131:32-47, 1990.
28. Kannel, W.B.: Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham study. Am. Heart J. 114:413-9, 1987.
29. La Vecchia, C.: Sex hormones and cardiovascular risk. Human Reproduction. 1992. In press.
30. Dayton, S. Pearce, M.I. Haschimoto, S. et al.: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. Circulation 39-40 (Suppl. II):1, 1969.
31. Commettee of Principal Investigators: Report on a cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Br. Heart J. 10:1069-118, 1978.
32. Brensike, J.F. Levy, R.I. Kelsey, S.F. Passamani, E.R. Richardson, J.M. Loh, I.K. Stone, N.J. Aldrich, R.F. Battaglini, J.W. Moriarty, D.J. Fisher, M.R. Friedman, L. Friedewald, W. Detre, K.M. Epstein, S.E.: Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary atherosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. Circulation 69:313-24, 1984.
33. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I and II. JAMA 251:351-64, 1984.
34. Nikkila, E.A. Viikinkoski, P. Valle, M. Frick, M.H.: Prevention of progression of coronary atherosclerosis by treatment of hyperlipidaemia; a seven year prospective angiographic study. Br. Med. J. 289:220-3, 1984.
35. Canner, P.L. Berge, K.G. Wenger, N.K. Stamler, J. Friedman, L. Prineas, R.L. Friedewald, W.: Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin. J. Am. Coll. Cardiol. 8:1245-55, 1986.
36. World Health Organization. European Collaborative Group: European collaborative trial of multifactorial prevention of coronary heart disease. Lancet 1:869-72, 1986.
37. Frick, M.H. Elo, O. Haapa, K. Heinonen, O.P. Heinsalmi, P. Helo, P. Huttunen, J.K. Kaitaniemi, P. Koskinen, P. Manninen, V. Maenpaa, H. Malkonen, M. Manttari, M. Norola, S. Pasternack, A. Pikkarainen, J. Romo, M. Sjoblom,T. Nikkila, E.A.: Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidaemia. N. Engl. J. Med. 317: 1237-45, 1987.
38. Peto, R. Yusuf, S. Collins, R.: Cholesterol-lowering trial results in their epidemiologic context. Circulation 72(suppl. 3):451, 1985.
39. Lewis, B. Hammett, F. Katan, M. Kay, R.M. Merkx, I. Nobels, A. Miller, N.E. Swan, A.V.: Toward an improved lipid-lowering diet: additive effects of changes in nutrient intake. Lancet 2:1310-3, 1981.
40. Katan, M.B.: Nutritional determinants of coronary heart disease risk. Lipid Review 1:69, 1987.
41. Rifkind, B.M. Grouse, L.D.: Cholesterol redux. JAMA 264:3060-1, 1990.
42. Lauer, R.M. Clarke, W.R.: Use od cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia: the Muscatine Study. JAMA 260:3034-8, 1990.
43. Newman, T.B. Browner, W.S. Hulley, S.B.: The case against childhood cholesterol screening. JAMA 264:239-43, 1990.
44. Grundy, S.M.: Cholesterol and coronary heart disease. Future directions. JAMA 264:3053-9, 1990.
45. Iso, H. Jacobs, D.R. Wentworth, D. Neaton, J.D. Cohen, J.: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the MRFIT. N. Engl. J. Med. 320:904-10, 1989.
46. Rose, G. Shipley, M.J.: Plasma lipids and mortality: a source of error. Lancet 1:523-6, 1980.
47. International Collaborative Group: Circulating cholesterol level and risk of death from cancer in men

aged 40 to 69 years. Experience of an international collaborative group. JAMA 248:2853-9, 1982.
48. Sherwin, R.W. Wentworth, D.N. Cutler, J.A. Hulley, S.B. Kuller, L.H. Stamler, J.: Serum cholesterol levels and cancer mortality in 361,662 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. JAMA 257:943-8, 1987.
49. Feinleib, M.: On a possible inverse relationship between serum cholesterol and cancer mortality. Am. J. Epidemiol. 114:5-10, 1981.
50. Williams, R.R. Sorlie, P.D. Feinleib, M.: Cancer incidence by levels of cholesterol. JAMA 245:47-52, 1981.
51. Beaglehole, R. Foulkes, M.A. Prior, I.A. Eyles, E.F.: Cholesterol and mortality in New Zealand Maoris. Br. Med. J. 280:285-7, 1980.
52. Schatzkin, A. Hoover, R.N. Taylor, R.R. Ziegler, R. Carter, C.L. Larson, D.B. et al.: Serum cholesterol and cancer in the NHANES I epidemiologic follow-up study. Lancet 2:298-301, 1987.
53. Isles, C.G. Hole, D.J. Gillis, C.R. Hawthorne, V.M. Lever, A.F.: Plasma cholesterol, coronary heart disease, and cancer in the Renfrew and Paisley survey. Br. Med. J. 298:920-4, 1989.
54. Salonen, J.T.: Risk of cancer and death in relation to serum cholesterol: a longitudinal study in an eastern Finnish population with high overall cholesterol level. Am. J. Epidemiol. 116:622-30, 1982.
55. Dyer, A.R. Stamler, J. Paul, O.: Serum cholesterol and risk of death from cancer and other causes in three Chicago epidemiological studies. J. Chron. Dis. 34:249-60, 1981.
56. Tornberg, S.A. Holm, L.E. Carstensen, J.M. Eklund, G.A.: Risks of cancer of the colon and rectum in relation to serum cholesterol and beta-lipoprotein. N. Engl. J. Med. 315:1629-33, 1986.
57. Oliver, M.F.: Might treatment of hypercholesterolaemia increase non-cardiac mortality? Lancet 337:1529-31, 1991.
58. Muldon, M.F. Manuck, S.B. Matthews, K.A.: Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. Br. Med. J. 301:309-14, 1990.
59. Rossouw, J.E. Lewis, B. Rifkind, B.M.: The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 16:1112-20, 1990.
60. Consensus Development Conference: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA 253:2080-6, 1985.
61. Expert Panel: Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch. Intern. Med. 148:36, 1988.
62. Sempos, C. Fulwood, R. Haines, C. Carrol, M. Anda, R. Williamson, D. Remington, P. Cleeman, J.: The prevalence of high blood cholesterol levels among adults in the United States. JAMA 262:45-52, 1989.
63. Study Group, European Atherosclerosis Society: Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur. Heart J. 8:77-88, 1987.
64. Wilson, P.W.F. Christiansen, J.C. Anderson, K.M. Kannel, W.B.: Impact of national guideline for cholesterol risk factor screening. The Framingham Offspring Study. JAMA 262:41-4, 1989.
65. Shepherd, J. Betteridge, D.J. Durrington, P. Laker, M. Lewis, B. Mann, J. Miller, J.P. Reckless, J.P.D. Thompson, G.R.: Strategies for reducing coronary heart disease and desirable limits for blood lipid concentrations: guidelines of the British Hyperlipidaemia Association. Br. Med. J. 295:1245-6, 1987.
66. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group: Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Br. Med. J. 303:893-6, 1991.

Fumo

1. US Office on Smoking and Health; The Health consequences of smoking. Cardiovascular disease. Report of the Surgeon General. Rockville, Maryland, 1983.
2. Doll, R., Peto, R.: Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br. Med. J. 2:1525-36, 1976.
3. La Vecchia, C., Negri, E., Decarli, A., Fasoli, M., Cislaghi, C.: Cancer mortality in Italy: an overview of age-specific and age-standardised trends from 1955 to 1984. Tumori 76:87-166, 1990.
4. La Vecchia, C.: Fumo e salute: un'epidemia evitabile. Annali di Medicina Navale 91:499-516, 1986.
5. Rosenberg, L., Palmer, J.R., Shapiro, S.: Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. N. Engl. J .Med. 322:213-7, 1990.
6. Gramenzi, A., Gentile, A., Fasoli, M., et al.: Smoking and myocardial infarction in women: a case-control study from northern Italy. J. Epidemiol. Commun. Hlth. 43:214-7, 1989.
7. International Agency for Research on Cancer: Tabacco smoking. "IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans", No 38 IARC, Lyon, 1985.
8. La Vecchia, C.: Funzioni emostatiche e rischio di patologia cardiovascolare. Ricerca & Pratica 35:142-5, 1990.
9. Iso, H. Folsom, A.R. Wu, K.K., et al: Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men. Plasma fibrinogen, factor VIIc, factor VIIIc, and von Willebrand factor and their relations to cardiovascular disease risk factors. Am. J. Epidemiol. 130:925-34, 1989.
10. Gramenzi, A., Gentile, G., Fasoli, M. et al.: Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women. Br. Med. J. 300:771-3, 1990.
11. Radack, K., Deck, C., Huster, G.: Dietary supplementation with low-dose fish oils lowers fibrinogen levels: a randomized, double-blind controlled study. Ann. Intern. Med. 111:575-8, 1989.
12. Meade, T.W., North, W.R.S., Chakrabati, R., et al.: Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. Lancet 1:1050-4, 1980.
13. Meade, T.W., Mellows, S., Brozovic, M. et al.: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Norhwick Park Heart Study. Lancet 2:533-7, 1986.
14. Wilhelmsen, L., Svardsudd, K., Korsan-Bengtsen, K. et al.: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 311:501-5, 1984.
15. Kannel, W.B., Wolf, P.A., Castelli, W.P., et al.: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. JAMA 258:1183-6, 1987.
16. Rosengren, A., Wilhelmsen, L., Welin, L. et al.: Social influences and cardiovascular risk factors as determinants of plasma fibrinogen concentration in a general population sample of middle aged men. Br. Med. J. 300:634-8, 1990.

Caffé

1. Jick, H. Miettinen, O.S. Shapiro, S. Lewis, G.P. Siskind, V. Slone, D. : Comprehensive drug surveillance JAMA 213:1455-60; 1970
2. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Coffee drinking and acute myocardial infarction. Lancet 2: 1278-81; 1972.
3. Jick, H. Miettinen, O.S. Neff, R.K. Shapiro, S. Heinonen, O.P. Slone, D.: Coffee and myocardial infarction. N. Engl. J. Med.; 289: 63-7; 1973.
4. Hennekens, C.H. Drolette, M.E. Jesse, M.J. Davies, J. E. Hutchinson, G.B.: Coffee drinking and death due to coronary heart disease. N. Engl. J. Med.; 294:633-6; 1976.
5. Rosenberg, L. Slone, D. Shapiro, S. Kaufman, D.W. Stolley, P.D., Miettinen, O. S.: Coffee drinking and myocardial infarction in young women. Am.J.Epidemiol. 111:675-81;1980.

6. Rosenberg, L. Werler, M.M. Kaufman, D.W. Shapiro, S.: Coffee drinking and myocardial infarction in young women: an update. Am. J. Epidemiol. 126: 147-9; 1987.
7. Rosenberg, L. Palmer, J.R. Kelly, J.P. Kaufman, D. W. Shapiro, S.: Coffee drinking and nonfatal myocardial infarction in men under 55 years of age. Am. J. Epidemiol. 128: 570-8; 1988.
8. La Vecchia, C. Gentile, A. Negri, E. Parazzini, F. Franceschi, S.: Coffee consumption and myocardial infarction in women. Am. J. Epidemiol. 130: 481-5; 1989.
9. Gramenzi, A. Gentile, A. Fasoli, M. Negri, E. Parazzini, F. La Vecchia, C.: Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women. Br. Med.J. 300: 771-3; 1990.
10. Dawber, T.R. Kannel, W.B. Gordon, T.: Coffee and cardiovascular disease. Observation from the Framingham Study. N. Engl. J. Med. 291: 871-4; 1974.
11. Heyden, S. Tyroler, H. A. Heiss, G. Hames, C.G. Bartel, A.: Coffee consumption and mortality. Total mortality, stroke mortality and coronary heart disease mortality. Arch. Intern. Med. 138: 1472; 1975.
12. Murray, S.S. Bjelke, E. Gibson, R. Shuman, L.M.: Coffee consumption and mortality from ischemic heart disease and other causes: results from the Lutheran Brotherhood Study, 1966-1978. Am. J. Epidemiol. 113: 661-7; 1981.
13. La Croix, A. Z. Mead, L.A. Liang, K. -Y. Bedell Thomas, C. Pearson, T. A.: Coffee consumption and the incidence of coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 315: 977-82; 1986.
14. LeGrady, D. Dyer, A. R. Shekelle, R. B. et al.: Coffee consumption and mortality in the Chicago Western Eletric Company Study. Am. J. Epidemiol. 126: 803-12; 1987.
15. Yano, K. Reed, D. M. MacLean, C. J.: Letter to the Editor. N. Engl. J. Med. 316:946, 1987.
16. Wilson, P.W.F. Garrison, R.J. Kannel, W.B. McGee, D.L. Castelli, W.P.: Is coffee consumption a contributor to cardiovascular disease? Insights from the Framingham Study. Arch. Intern. Med. 149: 1169-72, 1989.
17. Grobbee, D.E. Rimm, E.B. Giovannucci, E. Colditz, G. Stampfer, M. Willett, W.: Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. N. Engl. J. Med. 323: 1026-32, 1990.
18. Tverdal, A. Stensvold, I. Solvoll, K. Foss, O.P. Lund-Larsen, P. Bjartveit, K.: Coffee consumption and death from coronary heart disease in middle aged Norwegian men and women. Br. Med.J. 300: 566; 1990.
19. Klatsky A.L., Friedman, G.D. Armstrong, M.A.: Coffee use prior to myocardial infarction restudied:heavier intake may increase the risk. Am. J. Epidemiol. 132: 479-88; 1990.
20. IARC Working Group on the Evalutation of Carcinogenic Risk to Humans. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. Vol. 51. Lyon : IARC, 1991.
21. Thelle, D.S. Heyden, S. Fodor, J.G.: Coffee and cholesterol in epidemiological and experimental studies. Atherosclerosis 67: 97-103; 1987.
22. Thelle, D.S.: Coffee, cholesterol and coronary heart disease. Br. Med. J. 302: 804; 1991.
23. Brown, A. : Coronary thrombosis: an environmental study. Br. Med. J. 2: 567-73; 1962.
24. Paul, O. Lepper, M.H. Phelan, W.H.et al.: A longitudinal study of coronary heart disease. Circulation 28: 20-31; 1963.
25. Yudkin, J. Roddy, J.: Levels of dietary sucrose in patients with occlusive atherosclerotic disease. Lancet ii: 6-8; 1964.
26. Yudkin, J. Morland, J.: Sugar intake and myocardial infarction. Am. J. Clin. Nutr. 20: 503-506; 1967.
27. Paul, O. MacMillan, A. McKean, H. Park, H.: Sucrose intake and coronary heart disease. Lancet 2: 1049-1050; 1968.
28. Palotas, G.: Coffee and myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 289:979; 1973.
29. Nicholas, A.B.: Coffee drinking and acute myocardial infarction. Lancet 1: 480-1; 1973.
30. Klatsky, A.L. Friedma, G.D., Siegelaub, A.B.: Coffee drinking prior to acute myocardial infarction. Result from the Kaiser-Permanente Epidemiologic Study of Myocardial Infarction. JAMA 226:540-3; 1973.
31. Mann, J.I. Thorogood, M.: Coffee-drinking and myocardial infarction. Lancet 2:1215; 1975.
32. Wilhermsen, L. Tibblin, G. Elmfeldt, D. Wedel, H. Werko, L.: Coffee consumption and coronary heart disease in middle-age Swedish men. Acta Med. Scand. 201: 547-52; 1977.

33. Yano, K. Rhoads, G.G. Kagan, A.: Coffee, alchool and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. N. Engl. J. Med. 297; 405- 9; 1977.
34. Vandenbroucke, J.P. Kok, F.J.Van't Bosh, G. Van Den Dungen, P.J.C. Van Der Heide-Wessel, C. Van Der Heide, R.M.: Drinking and mortality in 25-year follow-up. Am. J. Epidemiol. 123: 359-61; 1986.
35. Schwarz, B. Bishof, H-P Kunze, M.: Coffee and cardiovascular risk: epidemiological findings in Austria. Int. J. Epidemiol. 19: 894- 8; 1990.
36. Rosemberg, L. Slone, D. Shapiro, S. Kaufman, D.W. Miettinen, O. S.: Case-control studies on acute effects of coffee upon the risk of myocardial infarction: Problems in the selection of a hospital control series. Am. J. Epidemiol. 113: 646-52; 1981.
37. Wennmalm, A. Wennmalm, M.: Coffee, catecholamines and cardiac arrythmia. Clin. Physiol. 9: 201-206; 1989.
38. Barone, J.J. Grice, H.C.: Sixth International Caffeine Workshop, Hong Kong,7-10 August 1989. Fd. Chem. Toxic. 28: 279-83; 1990.
39. Bak, A.A.A. Grobbee, D.E.: Caffeine, blood presure, and serum lipids. Am. J. Clin. Nutr. 53:971-5; 1991.
40. Schreiber, G.B. Maffeo, C.E. Robin, M. Masters, M.N. Bond, A.P.: Measurement of coffee and caffeine intake: Implication for epidemiological research. Prev. Med. 17: 280-94; 1988.
41. Stavric, B. Klassen, R. Watkinson, B. Karpinski, K. Stapley, R. Fried, P.: Variability in caffeine consumption from coffee and tea: possible significance for epidemiological studies. Fd. Chem. Toxic. 26: 111-8; 1988.
42. Piettinen, P. Geboers, J. Kesteloot, H.: Coffee consumption and serum cholesterol: an epidemiological study in Belgium. Int. J. Epidemiol. 17:98-104; 1988.
43. Bak, A.A.A. Grobbee, D.E.: The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. N. Engl. J. Med. 321: 1432-7; 1989.
44. Vandusseldorp, M. Katan, M.B. Demarker, P.N.M.: Effect of decaffeinated versus regular coffee on serum lipoproteins. A 12- week double-blind trial. Am. J. Epidemiol. 132:33-40; 1990.
45 . Solvoll, K. Selmer, R. Loken, E.B. Foss, O.P. Trygg, K.: Coffee, dietary habits, and serum cholesterol among men and women 35-49 years of age. Am. J. Epidemiol. 129: 1277-88; 1989.
46. Hemminki, E. Rahkonen, O. Rimpela, M.: Selection to coffee drinking by health - who becomes an adolescent coffee drinker? Am. J. Epidemiol. 127: 1088-90; 1988.
47. Hemminki, E. Rahkonen, O. Rimpela, A. Rimpela, M. : Coffee drinking among Finnish youth. Soc. Sci. Med. 26:259-64; 1988.
48. Puccio, E.M. McPhillips, J.B. Barrett-Connor, E. Ganiate, T.G.: Clustering of athrogenic behaviors in coffee drinking. Am. J. Public. Healt. 80: 1310-3; 1990.
49. Schreiber, G.B. Robins, M. Maffeo, C.E. Masters, M.N. Bond, A.P. Morganstein, D.: Confounders contributing to the reported associations of coffee or caffeine with disease . Prev. Med. 17: 295-309; 1988.
50. Christensen, L. Murray, T. : A review of the relationship between coffee consumption and coronary heart disease. J. Community Health 15: 391-408; 1990.
51. Viani, R.: Coffeee. In: Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. A7, Weinheim, VCH Verlagsgesellschsft, 315-39; 1986.
52. Uemura, K. Pisa Z. : Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. World Health Stat. Q. 41: 155-78; 1988.
53. A report of the Surgeon General. The health consequences of smoking: cardiovascular disease. Rockville, Md. : Office on Smoking and Health, 1983.

Altri fattori di rischio cardiovascolare

1. WHO MONICA Project Principal Investigators: The World Health Organization MONICA project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. J. Clin. Epidemiol. 41:105-14, 1988.
2. Stamler, J. Neaton, J.D. Wentworth, D.N.: Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. Hypertension 13 (suppl. I):2-12, 1989.
3. Reid, D.D. Hamilton, P.J.S. McCartney, P. Rose, G.: Smoking and other risk factors for coronary heart disease in British civil servants. Lancet 2:979-84, 1976.
4. Kagan, A. Harris, B.R. Winkelstain, W.: Epidemiologic studies of coronary disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. J. Chron. Dis. 27:345-64, 1974.
5. Dyer, A.R.: An analysis of the relationship of systolic blood pressure, serum cholesterol, and smoking to 14 - year mortality in the Chicago Peoples Gas Company Study. J. Chron. Dis. 28:571-8, 1975.
6. MacMahon, S. Peto, R. Cutler, J. Collins, R. Sorlie, P. Neaton, J. Abbott, R. Godwin, J. Dyer, AL, Stamler, J.: Blood pressure, stroke, and coronary hearth disease. Part 1, prolonged differencies in blood pressure: prospective observational studies for the regression dilution bias. The Lancet 336:765-774, 1990.
7. Collins, R. Peto, R. MacMahon, S. Hebert, P Fiebach, N.H. Eberlein, K.A. Godwin, J. Qizilbash, N. Taylor, J.O. Hennekens, C H.: Blood pressure, stroke, and coronary hearth disease. Part 2, short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiologic context. The Lancet 336:827-838, 1990.
8. Negri, E. Santoro, L. D'Avanzo, B. Nobili, A. La Vecchia, C. and GISSI-EFRIM Investigators: Body mass and acute myocardial infarction. Preventive Medicine, in corso di stampa.
9. Hubert, H.B. Feinleib, M. McNamara, P.M. Castelli, W.P.: Obesity as an indipendent risk factor for cardiovascular disease : a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 67:968-77, 1983.
10. Manson, J.E. Colditz, G.A. Stampfer, M.J. Willett, W.C. Rosner, B. Monson, R.R. Speizer, F.E. Hennekens, C.H.: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. N. Engl. J. Med. 322:882-9, 1990.
11. Lew, E.A. Garfinkel, L.: Variation in mortality by weight among 750,000 men and women. J. Chron. Dis. 39:563-76, 1979.
12. Garfinkel, L. Stellman, S.D.: Mortality by relative weight and exercise. Cancer 62:1844-50, 1988.
13. Rhoads, G.G. Kagan, A.: The relation of coronary disease, stroke, and mortality to weight in youth and in middle age. Lancet 1:492-5, 1983.
14. Dyer, A.R. Stamler, J. Berkson, D.M. Lindberg, H.A.: Relationship of relative weight and body mass index to 14-year mortality in the Chicago Peoples Gas Company Study. J. Chron. Dis. 28:109-23, 1975.
15. Metropolitan Life Insurance Company: New weight standards for men and women. Stat. Bull. Metropol. Life Insur. Co. 40:1-10, 1959.
16. Tuomolehto, J. Salonen, J.T. Marti, B. Jalkanen, L. Puska, P. Nissinen, A. Wolf, E.: Body weight and risk of myocardial infarction and death in the adult population of eastern Finland. Br. Med. J. 295:623-7, 1987.
17. Rissanen, A. Heliovaara, M. Knekt, P. Aromaa, A. Reunanen, A. Maatela, J.: Weight and mortality in Finnish men. J. Clin. Epidemiol. 42:781-9,1989.
18. Noppa, H. Bengtsson, C. Wedel, H. Wilhelmsen, L.: Obesity in relation to morbidity and mortality from cardiovascular disease. Am. J. Epidemiol. 111:682-92, 1980.
19. Rose, G. Reid, D.D. Hamilton, P.J.S. McCartney , P. Keen, H. Jarrett, R.J.: Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart disease. Lancet 1:105-9, 1977.
20. Negri, E. Pagano, R. Decarli, A. La Vecchia, C.: Body weight and the prevalence of chronic disease. J. Epidemiol. Comm. Health 42:24-9, 1988.

21. Manson, J.E. Stampfer, M.J. Hennekens, C.H. Willett, W.C.: Body weight and longevity. A reassessment. JAMA 257:353-8, 1987.
22. Leland, O.S. Maki, P.C.: Heart disease and diabetes mellitus. In: Marble A., Krall L.P., Bradley R.F., Chrieslieb A.R., Soeldner J.S. eds. Joslin's diabetes mellitus. Lea and Febiger, Philadelphia, 1985, pp.553-82.
23. Kannel, W.B. McGee, D.L.: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 241:2035-38, 1979.
24. Khaw, K.T. Barrett-Connor, E.: Dietary fiber and reduced ischemic heart disease mortality rates in men and women: a 12-year prospective study. Am. J. Epidemiol. 126:1093-102, 1987.
25. Kushi, L.H. Lew, R.A. Stare, F.J. et al.: Diet and 20-year mortality from coronary heart disease: the Ireland-Boston diet-heart study. N. Engl. J. Med. 312:811-18, 1985.
26. Kromhout, D. Bosschieter, E.B. Coulander, C. L.: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 312:1205-9, 1985.
27. Bjerregaard, P. Dyerberg, J.: Mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Greenland. Int. J. Epidemiol. 17:514-9, 1988.
28. Gramenzi, A. Gentile, A. Fasoli, M. Negri, E. Parazzini, F. La Vecchia, C.: Associazione tra consumo di determinati cibi e rischio di infarto miocardico acuto nelle donne. Br. Med. J. (Edizione Italiana) 13: 332-6, 1990.
29. Ulbricht, T.L.V. Southgate, D.A.T.: Coronary heart disease: seven dietary factors. Lancet 337:985-92, 1991.
30. Powell, K.E. Thompson, P.D. Caspersen, C.J. et al.: Physical activity and the incidence of coronary heart disease. Ann. Rev. Public Health 8:253-87, 1987.
31. Berlin, J.A. Colditz, G.A.: A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. Am. J. Epidemiol. 132:612-28, 1990.
32. Abbott, R.D. Brand, F.N. Kannel, W.B. Castelli, W.P.: Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. J. Clin. Epidemiol. 41:237-42, 1988.
33. La Vecchia, C. Negri, E. Pagano, R. De Carli, A.: Education, prevalence of disease, and frequency of health care utilization. The 1983 Italian national health survey. Epidemiol. Comm. Health 41:161-5, 1987.
34. Rosenman,R.H. Brand, R.J. Jenkins, C.D. et al.: Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study: final follow-up experience of $8^1/_2$ years. JAMA 233:872-7, 1975.
35. Haynes, S.J. Feinleib, M. Kannel, W.B.: The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease. Am. J. Epidemiol. 111:37-58, 1980.
36. Ragland, D.R. Brand, R.J.: Coronary heart disease mortality in the Western Collaborative Group Study: follow-up experience of 22 years. Am. J. Epidemiol. 127:462-75, 1988.
37. Ragland, D.R. Brand, R.J.: Type A behavior and mortality from coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 318:65-9, 1988.
38. Helmer, D.C. Ragland, D.R. Syme, S.L.: Hostility and coronary artery disease. Am. J. Epidemiol. 133:112-22, 1991.
39. Heller, R.F. Jacobs, H.S.: Coronary heart disease in relation to age, sex and the menopause. Br. Med. J. 1:472-4, 1978.
40. Gordon, T. Kannel, W.B. Hjortland, M.C. McNamara, P.M.: Menopause and coronary heart disease: the Framingham Study. Ann. Intern. Med. 89:157-61, 1978.
41. Colditz, G.A. Willett, C.W. Stampfer, M.J. Rosner, B. Speizer, F.E. Hennekens, C.H.: Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N. Engl. J. Med. 316:1105-10, 1987.
42. Rosenberg, L. Hennekens, C.H. Rosner, B. Belanger, C. Rothman, K.J. Speizer, F.E.: Early menopause and the risk of myocardial infarction. Am. J. Obstet. Gynecol. 139:47-51, 1981.
43. La Vecchia, C. Decarli, A. Franceschi, S. Gentile, A. Negri, E. Parazzini, F.: Menstrual and reproductive factors and the risk of myocardial infarction in women under fifty-five years of age. Am. J. Obstet. Gynecol. 157:1108-12, 1987.

44. La Vecchia, C.: Sex hormones and cardiovascular risk. Human Reproduction, 1992 in corso di stampa.
45. La Vecchia, C. Volpi, A.: Patologia cardiovascolare e climaterio femminile: conoscenze disponibili e problemi metodologici. In: Bottiglioni F., de Aloysio D. eds. Il climaterio femminile: esperienze italiane di un decennio. Monduzzi Editore, Bologna, 1988, pp. 219-22.
46. Shapiro, S. Slone, D. Rosenberg, L. Kaufman, D.W. Stolley, P.D. Miettinen, O.S.: Oral-contraceptive use in relation to myocardial infarction. Lancet 1:743-7, 1979.

Malattie cerebrovascolari

1. Fratiglioni, L. Massey, E.W. Schoenberg, D.G. Schoenberg, B.S.: Mortality from cerebrovascular disease. International comparisons and temporal trends. Neuroepidemiology 2:101-16, 1983.
2. Kannel, W.B. Thom, T.J.: Incidence, prevalence, and mortality of cardiovascular disease. In "The Heart", Hurst J.W. editor, sixth edition, McGraw-Hill Book Company, New-York, pp. 557-565, 1986.
3. La Vecchia, C. Decarli, A.: Trends in mortality from cerebrovascular disease in Italy, 1955-78. Stroke 17:234-240, 1986.
4. D'Avanzo, B. La Vecchia, C., Beghi E.: An update of trends in mortality from stroke in Italy from 1955 to 1987. Sottoposto per la pubblicazione, Neuroepidemiology.
5. Whisnant, J.P.: The decline of stroke. Stroke 15:160-8, 1984.
6. Uemura, K. Pisa, Z.: Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. Wld. Hlth. Statist. Quart. 41:155-78, 1988.
7. Manton, K.G. Baum, H.M.: CVD mortality, 1968-78: observations and implications. Stroke 15:451-7, 1984.
8. Ostfeld, A.M. Wilk, E.: Epidemiology of stroke, 1980-1990: a progress report. Epidemiol. Rev. 12:253-6, 1990.
9. La Vecchia, C. Levi, F. Negri, E. Radriamiharisoa, A. Schuler, G. Paccaud, F. Gutzwiller, F.: Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular disease in Switzerland, 1969-87. Soz. Praeventivmed 36:18-24, 1991.
10. Kotila, M.: Declining incidence and mortality of stroke? Stroke 15:255-9, 1984.
11. Nicolosi, A. Casati, S. Taioli, E. Polli, E.: Death from cardiovascular disease in Italy, 1972-1981: decline in mortality rates and possible causes. Int. J. Epidemiol. 17:766-72, 1988.
12. MacMahon, S. Peto, R. Cutler, J. Collins, R. Sorlie, P. Neaton, J. Abbott, R. Godwin, J. Dyer, A. Stamler, J.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1., prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 335:765-74, 1990.
13. Collins, R. Peto, R. MacMahon, S. Hebert, P. Fiebach, N.H. Eberlein, K.A. Godwin, J. Qizilbash, N. Taylor, J.O. Hennekens, C.H.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 335:827-38, 1990.
14. Powell-Griner, E.: Characteristics of persons dying from cerebrovascular diseases. Preliminary data from the 1986 National Mortality Followback Survey. Advance Data 180:1-9, 1990.
15. Shaper, A.G. Phillips, A.N. Pocock, S.J. Walker, M. Macfarlane, P.W.: Risk factors for stroke in middle aged British men. Br. Med. J. 302:1111-5, 1991.
16. Boysen, G. Nyboe, J. Appleyard, M. Sorensen, P.S. Boas, J. Somnier, F. Jensen, G. Schnohr, P.: Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 19:1345-53, 1988.
17. Sandercock, P.A.G. Warlow, C.P. Jones, L.N. Starkey, I.R.: Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. Br. Med. J. 298:75-80, 1989.

Ipertensione cerebrovascolari

1. Dyken, M.L. Wolf, P.A. Barnett, H.J.M. et al.: Risk factors in stroke: a statement for physicians by the sub-committee on risk factors and stroke of the stroke council. Stroke 15:1105-11, 1984.
2 . Ostfeld, A.M.: A review of stroke epidemiology. Epidemiol. Rev. 2:136-52, 1980.
3. Ostfeld, A.M. Wilk, E.: Epidemiology of stroke, 1980-1990: a progress report. Epidemiol. Rev. 12:253-6, 1990.
4. MacMahon, S. Peto, R. Cutler, J. Collins, R. Sorlie, P. Neaton, J. Abbott, R. Godwin, J. Dyer, A. Stamler, J.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 336:765-74, 1990.
5. Collins, R. Peto, R. MacMahon, S. Herbert, P. Fiebach, N.H. Eberlein, K.A. Godwin, J. Qizilbash, N. Taylor, J.O. Hennekens, C.H.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 336:827-38, 1990.
6. Boysen, G. Nyboe, J. Appleyard, M. Sorensen, P.S. Boas, J. Somnier, F. Jensen, G. Schnohr, P.: Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 19:1345-53, 1988.
7. Shaper, A.G. Phillips, A.N. Pocock, S.J. Walker, M. Macfarlane, P.W.: Risk factors for stroke in middle aged British men. Br. Med. J. 302:1111-5, 1991.
8. Knekt, P. Reunanen, A. Aho, K. Heliovaara, M. Rissanen, A. Aromaa, A. Impivaara, O.: Risk factors for subarachnoid hemorrage in a longitudinal population study. J. Clin. Epidemiol. 44:933-9, 1991.
9. Powell-Griner, E.: Characteristics of persons dying from cerebrovascular diseases. Preliminary data from the 1986 national mortality followback survey. Advance Data 180:1-9, 1990.
10. Takeya, Y. Popper, J.S. Shimizu, Y. Kato, H. Rhodas, G.G. Kagan, A.: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. Stroke 15:15-23, 1984.
11. Reed, D.M.: The paradox of high risk of stroke in populations with low risk of coronary heart disease. Am. J. Epidemiol. 131:579-88, 1990.
12. Menotti, A. Keys, A. Blackburn, H. Aravanis, C. Dontas, A. Fidanza, F. Giampaoli, S. Karvonen, M. Kromhout, D. Nadeljkovic, S. Nissinen, A. Pekkanen, J. Punsar, S. Seccareccia, F. Toshima, H.: Twenty-year stroke mortality and prediction in twelve cohorts of the Seven Countries Study. Int. J. Epidemiol. 19:309-15, 1990.
13. Kittner, S.J. White, L.R. Losonczy, K.G. Wolf, P.A. Hebel, J.R.: Black-white differences in stroke incidence in a national sample. The contribution of hypertension and diabetes mellitus. JAMA 264:1267-70, 1990.
14. Law, M.R. Frost, C.D. Wald, N.J.: III - Analysis of data from trials of salt reduction. Br. Med. J. 302:819-24, 1991.
15. Longstreth, W.T. Swanson, P.D.: Oral contraceptives and stroke. Stroke 15:747-50, 1984.
16. Bonita, R. Scragg, R. Stewart, A. Jackson, R. Beaglehole, R.: Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. Br. Med. J. 293:6-8, 1986.
17. Gill, J.S. Zezulka, A.V. Shipley, M.J. Gill, S.K. Beevers, D.G.: Stroke and alcohol consumption. N. Engl. J. Med. 315:1041-6, 1986.
18. Klatsky, A.L. Armstrong, M.A. Friedman, G.D.: Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. Stroke 20:741-6, 1989.
19. Kagan, A. Popper, J.S. Rhoads, G.G. Yano, K.: Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. Stroke 16:390-6, 1985.
20. Bonita, R. Beaglehole, R.: Does treatment of hypertension explain the decline in mortality from stroke? Br. Med. J. 292:191- 2, 1986
21. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): Prevention of stroke by antihypertensive drug teatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 265:3255-64, 1991.

22. British Hypertension Society working party: Treating mild hypertension. Agreement from the large trials. Br. Med. J. 298:694-8, 1989.
23. Farnett, L. Mulrow, C.D. Linn, W.D. Lucey, C.R. Tuley, M.R.: The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? JAMA 265:489-95, 1991.
24. Berglund, G.: Goals of hypertensive therapy: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? Am. J. Hypertension 2:586-93, 1989.
25. Kaplan, N.M. Alderman, M.H. Flamenbaum, D.A. et al.: Guidelines for the treatment of hypertension. Am. J. Hypertension 2:75-7, 1989.

Altri fattori rischio cerebrovascolare

1. Dyken, M.L. Wolf, P.A. Barnett, H.J.M. Bergan, J.J. Hass, W.K. Kannel, W.B. Kuller, L. Kurtzke, J.F. Sundt, T.M.: Risk factors in stroke: a statement for physicians by the sub-committee on risk factors and stroke of the stroke council. Stroke 15:1105-11, 1984.
2. Ostfeld, A.M.: A review of stroke epidemiology. Epidemiol. Rev. 2:136-52, 1980.
3. Ostfeld, A.M. Wilk, E.: Epidemiology of stroke, 1980-1990: a progress report. Epidemiol. Rev. 12:253-6, 1990.
4. Bonita, R. Scragg, R. Stewart, A. Jackson, R. Beaglehole, R.: Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. Br. Med. J. 293:6-8, 1986.
5. Reed, D.M. Resch, J.A. Hayashi, T. MacLean, C. Yano, K.: A prospective study of cerebral artery atherosclerosis. Stroke 19:820-5, 1988.
6. McGill, H.C.: Cerebral artery atherosclerosis and diet. Stroke 19:801, 1988.
7. Doll, R. Peto, R.: Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. Br. Med. J. 2:1525-36, 1976.
8. Doll, R. Gray, R. Hafner, B. Peto, R.: Mortality in relation to smoking: 22 years' observation on female British doctors. Br. Med. J. 280:967-71, 1980.
9. Shinton, R. Beevers, G.: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. Br. Med. J. 298:789-94, 1989.
10. Knekt, P. Reunanen, A. Aho, K. Heliovaara, M. Rissanen, A. Aromaa, A. Impivaara, O.: Risk factors for subarachnoid hemorrage in a longitudinal population study. J. Clin. Epidemiol. 44:933-9, 1991.
11. Boysen, G. Nyboe, J. Appleyard, M. Sorensen, P.S. Boas, J. Somnier, F. Jensen, G. Schnohr, P.: Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 19:1345-53, 1988.
12. Shaper, A.G. Phillips, A.N. Pocock, S.J. Walker, M. Macfarlane, P.W.: Risk factors for stroke in middle aged British men. Br. Med. J. 302:1111-5, 1991.
13. Shinton, R. Shipley, M. Rose, G.: Overweight and stroke in the Whitehall Study. J. Epidemiol. Comm. Health 45:138-42, 1991.
14. Menotti, A. Keys, A. Blackburn, H. Aravanis, C. Dontas, A. Fidanza, F. Giampaoli, S. Karvonen, M. Kromhout, D. Nadeljkovic, S. Nissinen, A. Pekkanen, J. Punsar, S. Seccareccia, F. Toshima, H.: Twenty-year stroke mortality and prediction in twelve cohorts of the Seven Countries Study. Intern. J. Epidemiol. 19:309-15, 1990.
15. Tell, G.S. Crouse, J.R. Furberg, C.D.: Relation between blood lipids, lipoproteins, and cerebrovascular atherosclerosis. A review. Stroke 19:423-30, 1988.
16. Takeya, Y. Popper, J.S. Shimizu, Y. Kato, H. Rhodas, G.G. Kagan, A.: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. Stroke 15:15-23, 1984.
17. Reed, D.M.: The paradox of high risk of stroke in populations with low risk of coronary heart disease. Am. J. Epidemiol. 131:579-88, 1990.

18. Iso, H. Jacobs, D.R. Wentworth, D. Neaton, J.D. Cohen, J.D. for the MRFIT Research Group: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. N. Engl. J. Med. 320:904-10, 1989.
19. Kagan, A. Popper, J.S. Rhoads, G.G. Yano, K.: Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. Stroke 16:390-6, 1985.
20. Law, M.R. Frost, C.D. Wald, N.J.: III - Analysis of data from trials of salt reduction. Br. Med. J. 302:819-24, 1991.
21. Kono, S. Ikeda, M. Tokudome, S. Nishizumi, M. Kuratsune, M.: Alcohol and mortality: a cohort study of male Japanese physicians. Int. J. Epidemiol. 15:527-32, 1986.
22. Donahue, R.P. Abbott, R.D. Reed, D.W. Yano,K.: Alcohol and hemorrage stroke: the Honolulu Heart Program. JAMA 255:2311-4, 1986.
23. Stampfer, M.J. Colditz, G.A. Willett, W.C. Speizer, F.E. Hennekens, C.H.: Prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. N. Engl. J. Med. 319:267-73, 1988.
24. Kozararevic, D.J. McGee, D. Vojvodic, N. Racic, Z. Dawber, T. Gordon, T. Zukel, W.: Frequency of alcohol consumption and morbility and mortality. The Yugoslavian Cardiovascular Disease Study. Lancet 1:613-6, 1980.
25. Gorelick, P.B. Rodin, M.B. Langenberg, P. Hier, D.B. Costigan, J. Gomez, I. Spontak, S.: Is acute alcohol ingestion a risk factor for ischemic stroke? Results of a controlled study in middle-aged and elderly stroke patients at three urban medical centers. Stroke 18:359-64, 1987.
26. Klatsky, A.L. Armstrong, M.A. Friedman, G.D.: Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. Stroke 20:741-6, 1989.
27. Gill, J.S. Zezulka, A.V. Shipley, M.J. Gill, S.K. Beevers, D.G.: Stroke and alcohol consumption. New Engl. J. Med. 315:1041-6, 1986.
28. Kittner, S.J. White, L.R. Losonczy, K.G. Wolf, P.A. Hebel, J.R.: Black-white differences in stroke incidence in a national sample. The contribution of hypertension and diabetes mellitus. JAMA 264:1267-70, 1990.
29. Longstreth, W.T. Swanson, P.D.: Oral contraceptives and stroke. Stroke 15:747-50, 1984.
30. Powell-Griner, E.: Characteristics of persons dying from cerebrovascular diseases. Preliminary data from the 1986 national mortality followback survey. Advance Data 180:1-9, 1990.
31. MacMahon, S. Peto, R. Cutler, J. Collins, R. Sorlie, P. Neaton, J. Abbott, R. Godwin, J. Dyer, A. Stamler, J.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 336:765-74, 1990.
32. Collins, R. Peto, R. MacMahon, S. Herbert, P. Fiebach, N.H. Eberlein, K.A. Godwin, J. Qizilbash, N. Taylor, J.O. Hennekens, C.H.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 336:827-38, 1990.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato condotto all'interno del Progetto Finalizzato CNR Prevenzione e Controllo dei Fattori di Malattia e Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica e con il contributo della Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e della Lega Italiana contro i Tumori (Milano).

Si ringrazia la Sig.na Maria Paola Bonifacino per l'assistenza editoriale.

Indice

Istruzioni per gli Autori..... pag 2
Prefazione ..... » 3
Editoriale..... » 5
La mortalità per malattie cardiovascolari ..... » 7
Epidemiologia descrittiva ..... » 8
Fattori di rischio per la patologia cardiovascolare ..... » 19
Colesterolo..... » 19
Fumo ..... » 34
Caffe'..... » 42
Altri fattori di rischio cardiovascolare..... » 49
Ipertensione..... » 50
Obesità ..... » 50
Diabete ..... » 52
Abitudini dietetiche ..... » 52
Assenza di esercizio fisico..... » 54
Gotta..... » 54
Caratteristiche sociali e della personalità..... » 55
Menopausa ..... » 55
Contraccettivi orali..... » 56
La mortalità per malattie cerebrovascolari ..... » 58
Epidemiologia descrittiva ..... » 59
Fattori di rischio per la patologia cerebrovascolare ..... » 65
Ipertensione..... » 65
Altri fattori di rischio cerebrovascolare..... » 68
Fumo ..... » 68
Livelli di colesterolo, dieta e peso corporeo ..... » 69
Assunzione d'alcool ..... » 71
Razza nera ..... » 72
Contraccettivi orali..... » 72
Bibliografia..... » 73
Indice ..... » 86

Medical Systems S.p.A.
TECNOLOGIA

Volumi pubblicati nella Collana Caleidoscopio

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesità.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:** ***Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1).*** **Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:*****Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**

34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
36. Baccini C.: ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. Piantino P., Pecchio F.: ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. Sommariva D., Branchi A.: ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. Butturini U., Butturini A.: ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. Palleschi G.: ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. Fanetti G.: ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. Contu L., Arras M..: ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E. : ***Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P. : ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
50. Cappi F.: ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. Goracci E., Goracci G.: ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. Rizzetto M.: ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: ***Infezione da HIV-1:patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
57. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. Bedarida G., Lizioli A.: ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. Romano L.: ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. Dondero F. e Lenzi A.: ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: ***Infezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D. ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. Gentilomi G.A.: ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
67. Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L. ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
68. Zilli A., Biondi T. ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**
69. Rizzetto M. ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: ***Gli screening neonatali.*** **Aprile '92.**
71. Tavani A. La Vecchia C.: ***Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.*** **Maggio '92.**

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 10, numero 71

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel. Fax e Modem (079) 270464

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti
Fina Grandeppieno
Giuseppe Gambetta

Editore
Medical Systems S.p.A.
TECNOLOGIA con Amore

Via Rio Torbido, 40
165165 (Italy)
Tel; (010) (7 linee r.a.) Numero Verde 167801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I
Telefax (010) 809737-802257
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio -Ed. Spagnola- Caleidoscopio letterario, Pandora, Tribuna Biologica e Medica, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, The Medical Systems Voice.

Stampa
ATA-Azienda Tipografi Associati
Via G. Torti, 32 C Rosso
16143 Genova- Tel 010 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Luglio 1992

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR627/78)