

UN AGGIORNAMENTO DELLA CARTA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE RISKARD: INTRODUZIONE DELLA VARIABILE COLESTEROLO HDL QUALE ULTERIORE PREDITTORE DI RISCHIO

A. Menotti, M. Lanti

Per conto del
Gruppo di Ricerca per la Stima
del Rischio Cardiovascolare in Italia (*), Roma.

(*) Fanno parte del Gruppo:

Enrico Agabiti-Rosei (Brescia), Gianfranco Botta (Roma), Luigi Carratelli (Roma), Giuseppe Cavera (Ventimiglia di Sicilia), Ada Dormi (Bologna), Antonio Gaddi (Bologna), Mariapaola Lanti (Roma), Mario Mancini (Napoli), Alessandro Menotti (Roma), Mario Motolese (Roma), Maria Lorenza Muiesan (Brescia), Sandro Muntoni (Cagliari), Sergio Muntoni (Cagliari), Alberto Notarbartolo (Palermo), Pier Luigi Prati (Roma), Stefano Remiddi (Roma), Alberto Zanchetti (Milano).

Introduzione

Nel 2005 il Gruppo di Ricerca per la Stima del Rischio Cardiovascolare in Italia produsse e distribuì una Carta del Rischio Cardiovascolare denominata “Carta Riskard 2005”¹. In tale strumento l’end-point era costituito dal primo evento cardiovascolare maggiore in 10 anni, i fattori di rischio erano costituiti da sesso, età (range 45-74), pressione sistolica, colesterolemia totale, diabete e consumo di sigarette.

Contemporaneamente veniva prodotto e distribuito un software interattivo, anch’esso denominato Riskard 2005, che presentava caratteristiche assai più complesse¹. In particolare gli end-point erano tre (primo evento coronarico maggiore, primo evento cerebrovascolare maggiore, primo evento cardiovascolare maggiore costituito dai due precedenti più il primo evento periferico arterioso maggiore); la stima poteva esser eseguita per una durata di 5, 10 o 15 anni, a scelta; i fattori di rischio comprendevano sesso, età (range 35-74), statura e peso (trasformati in indice di massa corporea), pressione sistolica e pressione diastolica (trasformate in pressione arteriosa media), colesterolemia totale, e colesterolemia HDL (da cui si derivava per differenza la colesterolemia non-HDL), diabete, frequenza cardiaca, consumo di sigarette. Inoltre il rischio veniva presentato con modalità diverse ed erano disponibili varie opzioni interpretative.

Nonostante la superiorità statistica, concettuale e clinica dei software, v’è sempre un grande favore per le carte che, in parte erroneamente, vengono ritenute di più facile impiego.

È noto e ben documentato, anche dai dati del software Riskard 2005, che la colesterolemia HDL ha un potente ruolo predittivo (in senso protettivo) e pertanto il Gruppo di Ricerca ha esplorato la possibilità e l'opportunità di creare un altro strumento cartaceo per la predizione del rischio cardiovascolare che comprendesse anche la colesterolemia HDL.

In questa sede, pertanto, viene presentata la variante della carta Riskard 2005, che viene denominata Carta Riskard HDL 2007.

Materiale e metodi

Dati di 9 studi di popolazione sono stati forniti dai membri del Gruppo di Ricerca²⁻⁸ allo staff centrale responsabile della produzione delle funzioni di rischio e della loro trasformazione in una carta. Tali studi comprendevano, originariamente, uomini e donne di età iniziale compresa tra 35 e 74 anni, per un totale di 12045 uomini e 5108 donne, con follow-up variabili tra 5 e 25 anni. Tale numerosità si riduce quando vengono esclusi i soggetti già portatori di una patologia cardiovascolare o quando vengono eseguite delle selezioni per età o per altre caratteristiche.

Nella tabella I sono forniti alcuni dettagli sulle caratteristiche delle popolazioni studiate, limitatamente ai soggetti impiegati per la produzione delle funzioni di rischio utilizzate nella carta Riskard-HDL-2007, dopo aver escluso i soggetti fuori dal range di età 45-74, i portatori di una malattia cardiovascolare conclamata e i diabetici. I fattori di rischio misurati alla linea base, e considerati per la produzione delle funzioni di rischio, erano i seguenti: sesso; età (anni); pressione sistolica (mm Hg); colesterolemia totale (mg/dl); colesterolemia HDL (mg/dl); numero di sigarette (fumate in media al giorno).

Tabella I - Alcune caratteristiche generali delle popolazioni impiegate per la produzione delle funzioni di rischio che sono alla base della Carta Riskard-HDL 2007.

Studio	N		Anni / persona	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
IRA base (1)	1265	---	11923	---
IRA anziani (2)	510	---	2120	---
Gubbio 1 (PG) (3)	860	1124	7691	10538
Gubbio 2 (PG) (4)	394	340	3690	3383
ECCIS (5)	3425	---	16794	---
Brisighella (BO)	1020	1069	9497	10169
Ventimiglia (PA)	153	175	1336	1264
Sinnai (CA)	218	241	2045	2348
Vobarno (BS)	209	257	1966	2548
Totali	8054	3206	57062	30250

(1) Aree Rurali Italiane del Seven Countries Study [Crevalcore (BO) e Montegiorgio (AP)]

(2) Aree Rurali Italiane del Seven Countries Study [Crevalcore (BO) e Montegiorgio (AP)]

(3) Coorte 1 dello Studio di Gubbio

(4) Coorte 2 dello Studio di Gubbio

(5) Epidemiologia e Clinica della Cardiopatia Ischemica Silente (Firenze e Roma)

Nelle procedure di misura erano presenti lievi differenze tra i vari studi. In particolare nelle coorti IRA la pressione arteriosa è stata misurata in posizione supina, mentre negli altri studi in posizione seduta, pur seguendo, per il resto, la metodologia suggerita nel Manuale OMS Cardiovascular Survey Methods⁹. Le misure della colesterolemia totale e HDL sono state eseguite da laboratori che erano sottoposti a controllo di qualità esterno. Altri dettagli sono disponibili nei rapporti di base dei vari studi²⁻⁸.

Ai fini di questa analisi è stato considerato un follow-up massimo di 10 anni, anche nei casi in cui il follow-up era in effetti più prolungato.

Durante il follow-up venivano raccolti, in modo sistematico, dati sulla mortalità e sulle cause di morte, successivamente codificate da un singolo revisore secondo la 9^a Revisione del WHO ICD¹⁰ e archiviate assieme alla data di morte. In caso di cause multiple veniva data preferenza, in forma gerarchica, alle cause violente, ai tumori in forma avanzata, alla cardiopatia coronarica, agli accidenti cerebrovascolari e ad altre cause, in ordine.

Gli eventi cardiovascolari non fatali sono stati raccolti limitatamente alle forme definite maggiori, anche se in alcune aree sono stati registrati anche gli eventi minori. La validazione degli eventi è avvenuta, per la maggior parte dei casi, con la conferma di una diagnosi ospedaliera.

Per ogni soggetto, tutti gli eventi verificatisi nel tempo sono stati codificati in sequenza temporale, accompagnati dalla data di ogni evento. Ai fini dell'analisi è stato considerato il primo evento e la rispettiva data.

Ai fini della stima del rischio sono stati considerati gli eventi cardiovascolari maggiori non fatali e fatali determinati dal pool delle seguenti sottocategorie:

- gli eventi coronarici maggiori comprendevano casi di morte improvvisa coronarica, morte coronarica non improvvisa, infarto miocardico sicuro fatale e non fatale, chirurgia delle coronarie;
- gli eventi cerebrovascolari maggiori comprendevano casi sicuri di emorragia e trombosi cerebrale fatale e non fatale, chirurgia delle carotidi;
- gli eventi arteriosi periferici maggiori comprendevano gli aneurismi dell'aorta fatali e non fatali, le arteriopatie fatali degli arti inferiori, ed i casi di chirurgia dell'aorta e delle arterie degli arti inferiori.

Questa scelta ha escluso:

- le forme minori di cardiopatia coronarica, di patologia cerebrovascolare e di arteriopatie periferiche (come angina pectoris, TIA, claudicatio intermittens);
- le forme solo possibili di infarto miocardico e accidente cerebrovascolare;
- le cardiopatie di eziologia incerta manifestatesi solo con scompenso cardiaco, aritmie croniche e blocchi;
- le forme degenerative croniche cerebrali in cui l'origine circolatoria poteva essere messa in dubbio.

Le funzioni di rischio per la predizione della patologia cardiovascolare sono state prodotte utilizzando i fattori di rischio misurati alla linea base.

Gli studi citati precedentemente, eseguite le esclusioni, hanno contribuito con dati relativi a 8054 uomini e 3206 donne di età compresa tra 45 e 74 anni, esenti da malattie cardiovascolari di tipo aterosclerotico e da diabete all'inizio del periodo di osservazione. Gli eventi cardiovascolari maggiori, in un

follow-up di 10 anni, sono stati 461 tra gli uomini e 147 tra le donne. Complessivamente i dati coprono un'osservazione di 87312 anni persona.

Quale modello predittivo è stato impiegato l'“accelerated failure time model”, un modello log-lineare che incorpora la distribuzione dell'hazard secondo Weibull ¹¹. Sono stati prodotti 2 modelli, uno per gli uomini e uno per le donne.

Risultati

Nella tabella II sono riportati i valori medi dei fattori di rischio impiegati nell'analisi, separatamente per i due sessi. Età, pressione sistolica, colesterolemia totale e colesterolemia HDL presentano valori più elevati tra le donne che tra gli uomini. Il contrario si verifica per il consumo di sigarette.

Tabella II - Valori medi dei fattori di rischio nelle popolazioni impiegate per la creazione delle funzioni di rischio.

Fattori di rischio	Uomini (N=8054)		Donne (N=3206)	
	Media	Dev. standard	Media	Dev. standard
Età, anni	54.6	7.2	57.3	7.8
Pressione sistolica, mm Hg	138.3	21.4	141.5	22.8
Colesterolemia totale, mg/dl	221.6	42.5	232.8	43.3
Colesterolemia HDL, mg/dl	47.8	10.7	52.9	10.4
Sigarette, n/die	7.5	10.5	2.0	5.1

Nella tabella III, invece, compaiono le funzioni di rischio ottenute nei due sessi separatamente. I coefficienti sono del segno algebrico atteso (tutti induttivi, eccetto la colesterolemia HDL, che è protettiva) anche se non tutti sono risultati statisticamente significativi.

Non esistono differenze significative tra i coefficienti degli uomini e quelli delle donne, eccetto che per quello dell'età che è significativamente più elevato per le donne. Il rischio relativo per una differenza di 10 mg/dl di colesterolemia HDL è di 1.21 per gli uomini e di 1.34 per le donne.

Il potere discriminante dei modelli adottati è soddisfacente. Per esempio, la quota di casi che si colloca nel 20% superiore della graduatoria del rischio stimato è del 50% per gli uomini e del 55% per le donne, contro il 48% e il 53% nei modelli adottati per la Carta Riskard 2005 ¹, che comprendevano il diabete ma non consideravano la colesterolemia HDL. Analogamente, il rischio relativo tra casi osservati nel quintile 5 e quelli nel quintile 1 del rischio stimato è di 11.9 per gli uomini e di 10.4 per le donne, contro i valori di 9.3 e 9.9 della carta precedente ¹.

Struttura della carta

La carta Riskard-HDL 2007 consente di stimare in forma approssimativa il rischio di andare incontro, entro 10 anni, a un primo evento cardiovascola-

Tabella III - Soluzioni dell' "accelerated failure time model" per la predizione del primo evento cardiovascolare in 10 anni. Le unità di misura dei fattori di rischio sono le stesse indicate nella Tab. II.

Fattori di rischio	Uomini			Donne		
	Coefficiente	Limiti fiduciali al 95%		Coefficiente	Limiti fiduciali al 95%	
Età	-0.0460	-0.0558	-0.0362	-0.0691	-0.0895	-0.0487
Pressione sistolica	-0.0142	-0.0173	-0.0111	-0.0101	-0.0154	-0.0048
Colesterolemia totale	-0.0026	-0.0042	-0.0010	-0.0010	-0.0039	0.0019
Colesterolemia HDL	+0.0142	0.0082	0.0264	+0.0221	0.0084	0.0358
Sigarette	-0.0142	-0.0200	-0.0074	-0.0221	-0.0440	0.0018
Costante	14.6231	-----		15.2617	-----	
Scale	0.7496	-----		0.7478	-----	

re, come sopra definito, in soggetti ancora esenti da manifestazioni cliniche delle stesse condizioni. Con questa carta non è possibile stimare il rischio dei soggetti diabetici in quanto essi sono stati esclusi dal calcolo, come sopra indicato.

La carta è stata costruita creando un numero di celle che fornissero tutte le possibili combinazioni per i seguenti fattori di rischio, suddivisi nelle rispettive classi:

- 2 classi per il sesso (M – F);
- 6 classi per l'età (45-49; 50-54; 55-59; 60-64; 65-69; 70-74 anni);
- 4 classi per il fumo di sigarette (0 sigarette al giorno, 1-9 sigarette; 10-19 sigarette; 20+ sigarette);
- 4 classi per la pressione arteriosa (<130 mmHg; 130-149; 150-169; 170+);
- 5 classi per la colesterolemia totale (<180 mg/dl; 180-219; 220-259; 260-299; 300 +);
- 4 classi per la colesterolemia HDL (<30 mg/dl; 30-39; 40-49; 50+).

Per l'età i valori centrali delle classi sono 47.5, 52.5, 57.5, 62.5, 67.5 e 72.5 anni. Per il consumo di sigarette i valori centrali delle classi sono di: 0, 5, 15, 25 sigarette al giorno. Per la pressione sistolica i valori centrali delle classi sono: 120, 140, 160 e 180 mmHg. Per la colesterolemia totale i valori centrali delle classi sono: 160, 200, 240, 280 e 320 mg/dl; per la colesterolemia HDL i valori centrali delle classi sono: 25, 35, 45, 55 mg/dl. Le stime relative alle varie celle sono state eseguite sui valori centrali di ogni classe dei fattori di rischio.

La stima del rischio assoluto è stata in tal modo distribuita in 1920 celle per ogni sesso ed espressa con colori diversi corrispondenti alle seguenti classi di rischio: <5% in 10 anni; 5-9%; 10-14%; 15-19%; 20-29%; 30+%.

Un'altra serie di 1920 celle per ogni sesso è stata costruita per la stima del rischio relativo che è stato definito dal rapporto tra il rischio osservato e quello di una persona dello stesso sesso e della stessa età portatrice dei valori medi dei fattori nelle popolazioni in studio (rischio atteso nella popolazione di riferimento). Il rischio relativo di ogni cella è stato espresso con colori diver-

si corrispondenti alle seguenti classi: < 1 volta; da 1 a 2 volte; da 2 a 3 volte; da 3 a 4 volte; da 4 a 5 volte; 5 volte o più, sempre rispetto al soggetto di riferimento.

Commento

Da un punto di vista teorico, la presenza nella stessa funzione predittiva della colesterolemia totale e della colesterolemia HDL non rappresenta una situazione ideale, perché la colesterolemia HDL è una parte (componente) della colesterolemia totale.

Tuttavia la correlazione tra la colesterolemia totale e la colesterolemia HDL è risultata molto modesta e l'uso della colesterolemia totale evita la complicazione di calcolare una variabile alternativa, come per esempio la colesterolemia non-HDL, che non è ancora entrata nell'uso comune anche se è stata di recente impiegata in studi molto importanti¹².

Peraltro, specie tra le donne, la presenza della colesterolemia HDL fortemente predittiva in senso protettivo, oscura in parte il potere predittivo della colesterolemia totale.

La stima consente di effettuare una predizione primaria, che si riferisce al rischio di chi è ancora esente da manifestazioni cliniche di patologia aterosclerotica in sede cardiaca, cerebrale o periferica, in funzione dei fattori di rischio sopra elencati.

Una carta, per sua natura fisica, può accogliere un numero limitato di fattori, mentre non esistono teoricamente limiti per il numero di fattori inseribili in un software. Questa situazione ci ha indotto ad eliminare un fattore di rischio, il diabete, per accogliere la colesterolemia HDL. Questa operazione peraltro, che elimina un fattore dicotomico per accoglierne uno suddiviso in 4 classi, ha determinato il raddoppio del numero di pagine dedicate alle celle di rischio. La perdita del diabete quale fattore di rischio e la non applicabilità ai diabetici della carta sono limiti accettabili considerando che l'orientamento attuale è quello di considerare i diabetici soggetti ad alto rischio e quindi da trattare comunque con procedure preventive di natura individualizzata. Confrontando le funzioni della carta Riskard 2005 (senza colesterolemia HDL, ma con diabete) con quelle della carta Riskard HDL 2007, la presenza del diabete corrisponde ad un eccesso di rischio pari a circa 20 mg/dl in meno di colesterolemia HDL.

I risultati che derivano dalle stime non garantiscono la precisione assoluta della predizione o la sicurezza della stima, che ha solo un significato probabilistico.

Va ricordato che il rischio può essere incrementato per la presenza di fattori qui non considerati, come, per esempio, elevati valori di trigliceridemia, di fibrinogeno o di omocisteina, bassi valori di capacità vitale o di volume espiratorio forzato, scarsi livelli di attività fisica, familiarità per malattie cardiovascolari, presenza di gerontoxon, presenza di altre malattie cardiovascolari non aterosclerotiche.

Si ricorda infine che le stime fornite dalla carta sono molto più basse della realtà se il calcolo viene applicato a soggetti già portatori di una malattia cardiovascolare di tipo aterosclerotico.

Come per la Carta Riskard 2005 ¹, abbiamo presentato le stime anche sotto forma di rischio relativo (rispetto a quello medio atteso) per rendere più accessibile il concetto di eccesso di rischio. Si ricorda che, in generale, l'impiego del rischio assoluto dovrebbe essere preferito per identificare soggetti ad alto rischio di età relativamente avanzata, mentre la stima del rischio relativo (in base alla definizione data sopra) dovrebbe essere preferita per identificare soggetti ad alto rischio di età relativamente giovane.

Questo strumento di stima del rischio cardiovascolare è il primo prodotto in Italia in forma cartacea che incorpori il contributo della colesterolemia HDL, che finora era stata utilizzata solo in strumenti informatici ^{1,13-16}.

La colesterolemia HDL è invece stata impiegata in una delle carte del progetto Europeo SCORE nella quale, tuttavia, la colesterolemia HDL compare solo sotto forma del rapporto colesterolemia totale/colesterolemia HDL ¹⁷.

Vari strumenti sono stati presentati, anche in Italia, durante gli ultimi 7 anni ^{1,13-16,18-21} e ciò può dare l'impressione di una ridondanza di disponibilità nel settore. In effetti, le edizioni che si susseguono nel tempo tendono a essere più raffinate, a basarsi su più popolazioni e su maggiori numerosità di soggetti in studio, con diversificazione degli end-point e con periodi anche più lunghi di follow-up. La perfezione e la stabilità in questo ambito sono ancora molto lontani. La scelta di uno strumento invece di un altro, e delle varie opzioni offerte talora all'interno dello stesso strumento, dovrebbe dipendere dalla sensibilità di chi impiega tali strumenti ai fini di identificare i soggetti a più alto rischio che devono diventare l'oggetto di un trattamento preventivo individualizzato, talora anche su base farmacologica.

In generale, le scelte in questo ambito dipendono dalla cultura nel campo del "rischio in medicina" che è purtroppo ancora molto limitata. Da questo punto di vista l'uso di questi strumenti può svolgere anche un ruolo educativo.

Ringraziamenti

L'attività del Gruppo è stata sponsorizzata da un Grant Scientifico-Educazionale da parte della Merck Sharp & Dohme Italia, Roma.

La Carta Riskard HDL 2007 viene distribuita da Merck Sharp & Dohme Italia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Menotti A, Lanti M, Agabiti-Rosei E, et al.* Riskard 2005. New tools for prediction of cardiovascular disease risk derived from Italian population studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15:426-440
- 2) *Menotti A, Lanti M, Puddu PE.* Epidemiologia delle malattie cardiovascolari. Insegnamenti dalle Aree Italiane del Seven Countries Study. Roma, Cardioricerca Ed 1999: 1-532
- 3) *Menotti A, Lanti M, Puddu PE et al.* First risk functions for prediction of coronary and cardiovascular disease incidence in the Gubbio Population Study. *Ital Heart J* 2000; 1:394-399
- 4) *Fazzini PF, Prati PL, Rovelli F. et al.* Epidemiology of silent myocardial ischemia

- in asymptomatic middle-aged men. The ECCIS Project. *Am J Cardiol* 1993; 72:1383-88
- 5) *Descovich GC, Aluigi L, Benassi MS, et al.* The Brisighella Investigation. Results of the observational Study 1972-1980. *Minerva Cardioangiol* 1985; 33:565-574
 - 6) *The RIFLE Research Group.* Presentation of the RIFLE Project. Risk factors and Life Expectancy. *Eur J Epidemiol* 1993; 9:459-476
 - 7) *Averna MR, Barbagallo CM, Montalto G, et al.* Progetto di epidemiologia e prevenzione Ventimiglia di Sicilia: dati di popolazione. *G Arterioscl* 1992; 17:83-87
 - 8) *Muiiesan ML, Pasini GF, Salvetti M, et al.* Cardiac and vascular structural changes. Prevalence and relation to ambulatory blood pressure in a middle-aged general population in Northern Italy: The Vobarno Study. *Hypertension* 1996; 27:1046-52
 - 9) *Rose G, Blackburn H.* Cardiovascular survey methods. Geneva, World Health Organization, 1968
 - 10) *Classificazione delle Malattie, Traumatismi e Cause di Morte. IX Revisione 1975.* Roma, Istituto Centrale di Statistica, Metodi e Norme Serie C, N.10, 1984
 - 11) *BMDP. Statistical Software Manual.* Cork Ireland, 1992
 - 12) *Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al.* Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294:325-333
 - 13) *Riscard 2002.* Software per la stima del rischio cardiovascolare. Roma, Cardioricerca ed, 2002
 - 14) *Menotti A, Lanti M, Puddu PE et al.* The risk functions incorporated in Riscard 2002: a software for the prediction of cardiovascular risk in the general population based on Italian data. *Ital Heart J* 2002; 3:114-121
 - 15) *Sito Internet: www.cuore.iss.it.* Carta del Rischio di Infarto. Progetto Cuore. Istituto Superiore di Sanità. Gennaio 2003
 - 16) *Sito Internet: www.cuore.iss.it.* Carta del Rischio Cardiovascolare Globale. Progetto Cuore. Istituto Superiore di Sanità. Dicembre 2003
 - 17) *Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular diseases in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003
 - 18) *Carta Italiana del Rischio Cardiovascolare.* Roma, Cardioricerca ed, 2001
 - 19) *Menotti A, Lanti M, Puddu PE, et al.* An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. *Ann Ital Med Int* 2001; 16:240-251
 - 20) *Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al.* La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5 (3):177-185
 - 21) *Anonimo.* Il Progetto Cuore-Studi Longitudinali. *Ital Heart J* 2004; 5 (suppl, 3) 94S-101S