

LA CAUSALITÀ IN MEDICINA E LA RIVOLUZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO

ALESSANDRO MENOTTI

Associazione per la Ricerca Cardiologica, Roma

Introduzione

Chi ha studiato medicina negli anni '50 ricorda che la causalità delle malattie veniva trattata nei capitoli denominati "Eziologia" dei testi di Patologia Medica.

Venivano elencate delle possibili cause senza molti ragionamenti, dando praticamente per scontato che si trattasse di un rapporto deterministico tra la cosiddetta causa e il cosiddetto effetto (la malattia), con informazioni peraltro molto vaghe e mai di tipo quantitativo.

A distanza di 50-60 anni, qualsiasi testo di medicina affronta il problema solo in termini di fattori di rischio, eccetto che per le malattie infettive trasmissibili. Infatti, durante questo periodo di tempo è avvenuta una rivoluzione nel concetto di causalità, specie per le malattie croniche non trasmissibili.

Tutto ciò si è sviluppato a partire dalla fine della seconda guerra mondiale in relazione allo sviluppo dell'epidemiologia osservazionale delle malattie non trasmissibili, coinvolgendo la teoria delle proba-

bilità, la statistica e in concetto di rischio da cui è derivato quello di fattore di rischio.

Il concetto e la teoria delle probabilità

La teoria delle probabilità si è sviluppata lentamente a partire dalla metà del 1600 quando Blaise Pascal e Pierre De Fermat, due famosi matematici francesi che non ebbero mai l'occasione di conoscersi personalmente, intrattennero una lunga corrispondenza relativa alle modalità con cui risolvere un problema posto loro da un amico, in relazione al gioco d'azzardo (1).

Viene peraltro riconosciuta l'esistenza di alcuni precursori di Pascal e De Fermat, come Wibold, Vescovo di Cambrai, Girolamo Cardano (che di fatto era un medico, ed inventore dello snodo cardanico) e Luca Pacioli (1).

Tra coloro che invece svilupparono e perfezionarono nei secoli successivi le idee di Pascal e De Fermat vanno ricordati Christian Huygens, Galileo Galilei, almeno quattro membri della famiglia Bernoulli, John Graunt (considerato il primo statistico sanitario), Abraham De Moivre, Edmond Halley (l'astronomo che identificò la cometa che porta il suo nome), Karl Friedrich

Durante questo periodo di tempo è avvenuta una rivoluzione nel concetto di causalità

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Alessandro Menotti
VP Associazione per la Ricerca Cardiologica
Via Latina, 49 - 00179 Roma
E-mail: menottia@tin.it

Gauss, Thomas Bayes, Pierre De la Place, Andrej Kolmogorov (1). Incidentalmente, anche Huygens scrisse un trattato sul gioco d'azzardo.

Una pietra miliare lungo il processo della comprensione della causalità in medicina è stata probabilmente posta nel 1900 quando Karl Pearson pubblicò il test del chi quadrato per la *goodness of fit* (2).

Non esistono casi classificabili come falsi negativi e falsi positivi

Nella forma più elementare il test si riferisce ad una semplice tabella a doppia entrata 2x2, in cui compaiono in forma dicotomica la presenza-assenza del potenziale fattore causale e la presenza-assenza della malattia.

Le celle interne contengono delle frequenze.

La formula del chi quadrato, basata su tale tabella, misura in forma probabilistica quanto un'ipotesi teorica corrisponda ad osservazioni empiriche e coinvolge, tra l'altro, il concetto di rischio.

L'importanza del test del chi quadrato dipende dal fatto che ha dimostrato di essere un test standard, di significato universale, applicabile a qualsiasi disciplina scientifica, e sostenuto da una solida base matematica.

Nell'accezione attuale si intende per probabilità l'espressione matematica della relazione esistente tra l'esito di un evento e il numero totale dei possibili eventi.

Rischio e i fattori di rischio

Dal concetto di probabilità deriva quello di rischio che rappresenta semplicemente la probabilità che un evento si verifichi in determinate condizioni ed entro un determinato periodo di tempo. Va ricordato che il concetto di rischio, nonostante questa sua asettica definizione, è spesso considerato con una connotazione sfavorevole analoga a quella di pericolo, perché la parola deriva dal latino *risigus* e cioè scoglio o roccia appuntita e frastagliata, che rappresentava un pericolo per i naviganti.

La tabella a doppia entrata 2x2 del test del chi quadrato, basata sull'uso di frequenze disposte in classi dicotomiche, rappresenta tuttora lo strumento di uso più comune per insegnare, in forma introduttiva, il concetto di rischio.

A partire da questa tabella è possibile passare attraverso le fasi storiche ed i principi concettuali attuali della causalità in campo medico.

Nella *Tabella 1* è rappresentata la visione deterministica assoluta, in base alla quale in presenza del fattore la malattia è presente (o compare), mentre in assenza del fattore la malattia è assente (o non compare). Le due circostanze corrispondono al concetto di vero positivo e vero negativo. Non esistono, invece, i casi classificabili come falsi negativi e falsi positivi. In questo caso

Tabella 1 - Visione deterministica assoluta nella causalità delle malattie. Le caselle denominate A, B, C, D e quelle dei totali contengono delle frequenze.

	Malattia SI	Malattia NO	
Fattore potenzialmente causale SI	A Veri positivi	B Falsi positivi Non esistono	Totale
Fattore potenzialmente causale NO	C Falsi Negativi Non esistono	D Veri negativi	Totale
	Totale	Totale	Totale generale

Tabella 2 - Visione intermedia (deterministica/probabilistica) nella causalità delle malattie infettive. Le caselle denominate A, B, C, D e quelle dei totali contengono delle frequenze.

	Malattia SI	Malattia NO	
Fattore potenzialmente causale SI	A Veri positivi	B Falsi positivi	Totale
Fattore potenzialmente causale NO	C Falsi Negativi	D Veri negativi	Totale
	Totale	Totale	Totale generale

il fattore è necessario e sufficiente. Questo approccio ha costituito la speranza non raggiunta e forse non raggiungibile per spiegare la comparsa degli eventi morbosi.

Attualmente questa visione è quasi vera per alcune rare malattie geneticamente determinate ed è sostanzialmente vera per cause esterne (fisiche o chimiche) purché di entità estrema.

Nella *Tabella 2* è illustrata la visione intermedia (deterministica/probabilistica) riguardante le malattie infettive per le quali esiste un singolo agente causale. Esistono, ovviamente, i veri positivi e i veri negativi, ma esistono anche i falsi positivi. In questo caso il fattore è necessario, ma può non essere sufficiente. Infatti i falsi positivi sono i casi che chiamiamo “portatori sani” e che nel corso del tempo possono regredire allo stato di veri negativi, rimanere tali per sempre, oppure transitare nella casella dei veri positivi sotto la spinta di altri fattori di rischio (non sufficienti ma necessari). Da questo punto di vista anche per le malattie

infettive si accetta l'esistenza di fattori di rischio oltre alla presenza dell'agente causale necessario. Nel settore nelle malattie infettive, peraltro, non esistono i falsi negativi, perché non può esistere la malattia in assenza dell'agente microbico, virale, ecc.

Nella *Tabella 3* viene presentata la visione pienamente probabilistica riguardante la maggior parte delle malattie cronico-degenerative. In questo caso oltre ai veri positivi e ai veri negativi, esistono anche i falsi positivi e i falsi negativi. Il singolo fattore non è sufficiente né necessario.

Chiaramente la situazione reale non è così schematica come appare, perché molto spesso i fattori di rischio non sono semplicemente assenti o presenti, ma possono agire lungo una scala di valori. In questo caso viene spesso la tentazione (concettualmente non molto corretta) di definire dei tagli arbitrari per stabilire la “presenza-assenza” del fattore.

Questo approccio, peraltro, oltre che per altri motivi ha dimostrato la sua fallacità

Tabella 3 - Visione probabilistica nella causalità delle malattie cronico-degenerative. Le caselle denominate A, B, C, D e quelle dei totali contengono delle frequenze.

	Malattia SI	Malattia NO	
Fattore potenzialmente causale SI	A Veri positivi	B Falsi positivi	Totale
Fattore potenzialmente causale NO	C Falsi Negativi	D Veri negativi	Totale
	Totale	Totale	Totale generale

considerando la variabilità nel tempo con cui sono stati definiti i livelli cosiddetti “normali” dei fattori, come quelli della pressione arteriosa, di alcuni lipidi ematici, della glicemia, ecc.

Il problema poi è complicato dalla “causalità multifattoriale” per la quale il semplice schema della tabella a doppia entrata non è più sufficiente per la comprensione dei fenomeni in questione.

D'altra parte uno dei più usati modelli multivariati, e cioè la funzione logistica multipla, di fatto rappresenta l'estensione a molti fattori di rischio del calcolo degli “odds ratios” derivabili dalla semplice tabella a doppia entrata.

Esistono un serie di criteri che, se verificati, aumentano la verosimiglianza di una relazione causale a livello di popolazione

Fattore di rischio è quindi una caratteristica individuale (ma può essere anche collettiva) che, se misurata prima della comparsa di un evento, si associa a probabilità più o meno elevate che l'evento si verifichi.

Il raggiungimento di questi concetti fu naturalmente facilitato dai grandi progressi verificatisi nella statistica che, nella seconda metà del secolo scorso, produsse una branca molto specializzata variamente denominata come statistica medica, biostatistica, statistica sanitaria, e dalla nascita a metà del 1900 dell'epidemiologia delle malattie non trasmissibili.

Dalla *Tabella 3* è anche possibile derivare la definizione di alcuni tipi di rischio, tra cui i più importanti sono il rischio relativo e il rischio attribuibile.

Le sigle utilizzate rappresentano le frequenze delle varie caselle, mentre P rappresenta la prevalenza del fattore di rischio nella popolazione generale [$P = (A+B)/(A+B+C+D)$].

Per rischio relativo (RR) si intende il rapporto tra l'incidenza di malattia di coloro che sono portatori del fattore e quella di

coloro che non lo sono [$RR = (A/(A+B))/(C/(C+D))$]. Esso esprime la forza del fattore di rischio.

Esistono diverse varianti del rischio attribuibile, ma la più interessante è forse quella chiamata Frazione di Rischio Eziologica Attribuibile di Popolazione (RA) che viene espressa come [$RA = ((A/(A+B)) - (C/(C+D))) * P / ((A+C)/(A+B+C+D))$]. Esso esprime la quota di malattia in una determinata popolazione attribuibile all'esposizione al fattore di rischio. Rappresenta anche l'effetto sull'incidenza della malattia legato alla rimozione del fattore di rischio.

Le relazioni tra fattori di rischio e malattie non configurano necessariamente un rapporto causale in senso stretto, anche nel caso di elevati livelli di rischio relativo o di rischio attribuibile.

Tuttavia esiste un serie di criteri che, se verificati, aumentano la verosimiglianza di una relazione causale a livello di popolazione (anche se non necessariamente a livello individuale).

Essi sono:

1. La forza dell'associazione (usualmente suggerita dall'entità del rischio relativo).
2. L'effetto dose - risposta (il rischio aumenta in modo continuo per l'incremento dei livelli dei fattori di rischio, e viceversa).
3. La sequenza temporale (il fattore, quale possibile causa, deve precedere il possibile effetto).
4. La consistenza dei reperti (risultati simili in studi diversi).
5. La plausibilità biologica dell'ipotesi (una ragionevole spiegazione biologica quale documentata da altre discipline di ricerca).
6. Coerenza dell'evidenza (una combinazione di consistenza e di plausibilità biologica).
7. Specificità dell'associazione (il fattore di rischio è associato con una sola malattia,

anche se, per molte malattie croniche, alcuni fattori di rischio sono associati con più malattie, come per esempio il fumo di sigaretta).

8. Conferma da parte degli studi clinici controllati (la riduzione sperimentale dei livelli del fattore di rischio si associa ad una riduzione dei casi di malattia).

In effetti, nessuno di questi criteri è necessario o sufficiente per attribuire all'associazione il significato di causa (anche se la sequenza temporale deve essere sempre rispettata).

Valore e limiti della causalità probabilistica

Ovviamente, l'orientamento probabilistico della causalità in medicina ha sollevato molte critiche.

Un insigne patologo Italiano, durante una sua relazione ad un congresso negli anni '70, espresse la sua critica facendo cadere a terra un penna abbandonata in aria a se stessa, per dire che solo le relazioni simili a quelle che regolano la gravità con la caduta di un oggetto possono definirsi causali.

In generale, c'è la continua "lamentela" per il fatto che chi ha fattori di rischio (o elevati fattori degli stessi) non va sempre incontro alla malattia e che - di converso - esistono soggetti che vanno incontro alla malattia senza essere portatori di fattori di rischio (o di elevati livelli degli stessi). D'altra parte, non è possibile disconoscere che la presenza di elevati livelli di molti fattori di rischio nello stesso individuo si associa a probabilità molto alte e quasi sicuramente alla comparsa della malattia.

Ancora, va ricordato che nei modelli di predizione multivariata il parametro denominato "costante" (o con termini alternativi a seconda del modello in questione) è la componente matematica che rappresenta

e contiene in forma indistinta la nostra ignoranza e che potrà forse venire azzerata nel momento in cui conosceremo tutte le possibili cause della malattia in questione. Va anche ricordato che, per ora, le componenti "genetiche" (eccetto che per rare malattie geneticamente determinate), associate alle più comuni malattie croniche non trasmissibili, si comportano come i tradizionali fattori di rischio, incrementando le probabilità di malattia ma non determinandola. In altre parole non si tratta di componenti necessarie e sufficienti del rischio.

Per il momento l'approccio probabilistico della causalità in medicina va accettato se consideriamo che anche i fisici teorici impiegano stime probabilistiche da quando Werner Heisenberg (Premio Nobel per la Fisica nel 1932) (3) enunciò il principio della indeterminazione, basato sul fatto che è impossibile misurare allo stesso tempo la posizione e la velocità di una particella sub-atomica. Poiché era impossibile predire con precisione la posizione della particella, ne seguì la necessità di usare predizioni di natura statistica, una tecnica che permette non di stabilire la comparsa di un fenomeno ma solo le sue probabilità di comparsa.

Storia recente e futuro

Nel settore delle malattie cardiovascolari esiste incertezza su chi abbia per la prima volta enunciato chiaramente il concetto di fattore di rischio. Un rapporto del 1959 di un gruppo di assicuratori americani denominato *Built and blood pressure* definiva come *impairments* le caratteristiche individuali che erano associate con la mortalità (4). Un articolo dello studio di Framingham del 1961 documentava per la prima volta le relazioni probabilistiche tra livelli di pressione arteriosa, colesterolemia e

Non è possibile disconoscere che la presenza di elevati livelli di molti fattori di rischio nello stesso

abitudini al fumo con la comparsa di eventi coronarici ed impiegava il termine di *factors of risk* (5), solo successivamente trasformato in *risk factors*.

Durante i successivi 50 anni il concetto di fattore di rischio è diventato la base della ricerca epidemiologica e poi anche clinica in campo cardiovascolare, trasferito in seguito anche ad altre discipline.

La maggior parte delle conoscenze ed acquisizioni in termini di possibile causalità, predizione, prevenzione primaria e

secondaria con prognosi delle malattie cardiovascolari e valutazione dei trials clinici controllati è legata a studi sui fattori di rischio condotti ed interpretati in forma probabilistica.

Notevoli progressi sono stati ottenuti con l'impiego di più o meno sofisticati modelli di predizione multivariata che hanno permesso di migliorare notevolmente la discriminazione tra casi e non casi quando sono disponibili molti fattori di rischio.

È anche vero che, per la maggior parte dei fenomeni in studio, conosciamo per ora solo un numero limitato di fattori di rischio. Peraltro, l'identificazione di nuovi fattori di rischio non porta sempre a miglioramenti della predizione e nel chiarimento della possibile causalità, poiché quasi nessuno studio dispone anche della misura di tutti i fattori di rischio, tra quelli identificati o sospettati in precedenza, e quindi può permettersi una valutazione a parità di altre condizioni. Inoltre, cominciano a risultare inadeguati i modelli di predizione attualmente disponibili, poiché non sono in grado di valorizzare il ruolo di nuovi fattori

quando essi siano anche solo marginalmente correlati con quelli precedentemente acquisiti.

In tempi recenti sono state riposte molte speranze nel ruolo dei modelli predittivi basati sulla filosofia dei "neural networks", ma per il momento i contributi sono stati molto isolati e non sempre soddisfacenti (6, 7).

È probabilmente necessaria un'altra grande rivoluzione per superare i limiti del pensiero e degli strumenti attuali.

Bibliografia

1. Devlin K. The unfinished game (La Lettera di Pascal). Milano, RCS Libri, 2008.
2. Pearson K. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Philosophical Magazine*, 1900; vol 50.
3. Ludovico A. Effetto Heisenberg. La rivoluzione scientifica che ha cambiato la storia. Roma Armando Ed. 2001.
4. Built and Blood Pressure. (commented in) *Am J Public Health, Nations Health*. 1960; 50: 86-87.
5. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961; 55: 33-50.
6. Voss R, Cullen P, Schulte H, Assmann G. Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the prospective cardiovascular Münster study (PROCAM) using Neural Networks. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1253-1262.
7. Puddu PE, Menotti A. Artificial neural network versus multiple logistic function to predict 25-year coronary heart disease mortality in the Seven Countries Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 583-591.

Per la maggior parte dei fenomeni in studio, conosciamo per ora solo un numero limitato di fattori di rischio

IL SEVEN COUNTRIES STUDY OF CARDIOVASCULAR DISEASES UN PROTOTIPO DI RICERCA EPIDEMIOLOGICA TRANS-CULTURALE

ALESSANDRO MENOTTI

Associazione per la Ricerca Cardiologica, Roma

Introduzione e obiettivi

Il Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases rappresenta il prototipo e il più antico studio epidemiologico sulle malattie cardiovascolari che abbia affrontato confronti tra popolazioni e culture diverse.

È stato ideato e coordinato per molti anni dal Prof Ancel Keys, Direttore del Laboratory of Physiological Hygiene dell'Università del Minnesota, Minneapolis, USA. È iniziato nel 1957 ed è tuttora in corso dopo oltre 50 anni, avendo coinvolto tre generazioni di ricercatori.

Negli anni '50 l'epidemiologia cardiovascolare era ai suoi albori e vi era una lunga serie di quesiti aperti. Quelli che si è posto lo studio erano i seguenti (1-3):

- stabilire se tra popolazioni e culture diverse esistessero vere differenze di frequenza per cardiopatia coronarica ed altre malattie cardiovascolari, espresse da prevalenza, incidenza e mortalità;
- stabilire se, ammesso che tali differenze risultassero vere, alcune caratteristiche generali delle popolazioni in questione,

abitudini alimentari e stili di vita in generale spiegassero tali differenze di frequenza della malattia;

- stabilire se, all'interno di singole popolazioni, alcune caratteristiche individuali potessero far predire la comparsa di futuri eventi coronarici e cardiovascolari.

Lo studio fu preceduto da vari anni di lavoro costituito da una lunga serie di studi pilota e di fattibilità, condotti in vari paesi, alcuni dei quali poi non hanno partecipato allo studio definitivo. Nello stesso periodo di tempo è stato eseguito un grande sforzo per la messa a punto e la standardizzazione di metodologie di misura e di altro tipo. Il risultato netto è stata la scelta di un numero relativamente limitato di misure da eseguire nelle operazioni sul campo optando solo per quelle che erano standardizzate o centralizzabili.

Materiale e metodi

Lo studio è stato condotto su 16 campioni di popolazione, costituiti da uomini di età 40-59 per un totale di 12.763 soggetti arruolati all'esame iniziale svoltosi tra il 1957 e il 1964. Furono arruolati un campione negli Stati Uniti, due in Finlandia, uno in Olanda, tre in Italia, cinque nell'ex Jugoslavia (di cui due in Croazia e tre in

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Alessandro Menotti
VP Associazione per la Ricerca Cardiologica
Via Latina, 49 - 00179 Roma
E-mail: menottia@tin.it

Serbia), due in Grecia e due in Giappone. In varie occasioni si parlerà di 8 nazioni, invece che di 7 paesi (4).

La partecipazione all'esame iniziale fu mediamente molto elevata (attorno al 90%) con punte del 99% e del 100%.

All'esame iniziale vennero misurate o registrate varie caratteristiche individuali comprendenti fattori demografici e sociali, le abitudini al fumo, l'attività fisica lavorativa, la familiarità per alcune malattie cardiovascolari e la mortalità dei genitori, una serie di misure antropometriche, la pressione arteriosa, la colesterolemia totale, un esame di urine semiquantitativo, un elettrocardiogramma a riposo e da sforzo (da cui veniva derivata la frequenza cardiaca), una spirometria (in un sottogruppo di coorti), un'anamnesi patologica remota, questionari standard su alcune patologie cardiovascolari, un esame obiettivo.

All'esame iniziale la dieta abituale fu misurata solo in sottocampioni di ogni coorte impiegando varie tecniche tra cui il diario alimentare (per vari giorni), la valutazione con *food-tables* locali, la pesata di porzioni di alimenti pronti prelevati a domicilio, analisi chimiche degli stessi e di alimenti locali acquistati nei mercati locali (4). Ne

sono derivate stime sul consumo di alimenti e di nutrienti.

Dati sulle patologie cardiovascolari non fatali sono stati ottenuti attraverso l'esame iniziale e i riesami periodici, e in alcune sedi con meccanismi più complessi di monitoraggio continuo degli eventi, in entrambi i casi sulla base di criteri standard. Dati di mortalità sono stati ottenuti localmente sotto forma di certificati di morte, ma per i primi 25 anni tali dati sono stati validati con ispezione di materiale clinico, inchieste con medici curanti, parenti e conoscenti dei deceduti. La diagnosi finale era indipendente da quella riportata nel certificato di morte.

Dopo l'esame iniziale, sono stati previsti riesami ogni 5 anni fino al 40° anno, anche se non tutte le coorti sono state sottoposte a questo programma.

I dati di mortalità, invece, sono stati completati per 25 anni in tutte le coorti e per 40 anni in 13 delle 16 coorti.

Incidenza e mortalità per cardiopatia coronarica

Dati di incidenza di cardiopatia coronarica sono stati pubblicati per follow-up di

Tabella I - Incidenza e mortalità coronarica in 8 nazioni. Dati selezionati e derivati da (4, 9).

Paese	Incidenza cardiopatia coronarica criteri hard Quozienti per 1000 in 10 anni	Mortalità coronarica Quozienti per 1000 in 25 anni	Mortalità coronarica Quozienti per 1000 in 40 anni (*)
USA	81	202	295
Finlandia	80	239	346
Olanda	51	197	260
Italia	39	128	165 (**)
Croazia	22	112	non disponibile
Serbia	23	139	224
Grecia	16	67	117
Giappone	17	55	53

(*) criteri diagnostici più restrittivi che per i 25 anni. (**) in 2 coorti su 3.

5 e 10 anni (2-4), mentre i corrispondenti dati di mortalità sono stati pubblicati per 5, 10, 15, 20, 25 anni su tutte le coorti e per 35 e 40 anni su 13 delle 16 coorti (2-9).

L'impossibilità di proseguire la raccolta sistematica di incidenza oltre i 10 anni per tutte le coorti (che coinvolge anche gli eventi non fatali) ha indotto a proseguire i confronti successivi sulla sola mortalità, con il conforto che il coefficiente di correlazione tra incidenza e mortalità coronarica a 10 anni era di 0,96.

In tutte le circostanze sono state documentate grandi differenze di incidenza, o mortalità coronarica tra i vari paesi, con quozienti più elevati in Nord Europa e Nord America, decisamente più bassi in Sud Europa e in Giappone (*Tabella 1*). Si nota peraltro che i quozienti della Serbia tendono ad aumentare nel tempo più che in altri paesi, superando ampiamente quelli Italiani e avvicinandosi a quelli del Nord Europa.

Relazioni tra alcuni fattori di rischio e incidenza e mortalità coronarica

Queste relazioni si riferiscono a soli tre fattori di rischio classici e riguardano i valori medi delle singole coorti all'esame iniziale contro i quozienti di incidenza coronarica a 10 anni o mortalità coronarica a 25 anni. I coefficienti di correlazione lineare risultano diretti e statisticamente signi-

ficativi per la colesterolemia e la pressione sistolica, mentre non sono significativi per la prevalenza dei fumatori (*Tabella 2*). Il coefficiente della colesterolemia spiega circa i due terzi della variabilità dell'incidenza coronarica a 10 anni, mentre quello della pressione sistolica ne spiega circa la metà. Le relazioni tra prevalenza dei fumatori e incidenza o mortalità coronarica non sono significative. Ciò non vuol dire che il fumo non sia un fattore di rischio a livello individuale, ma solo che la prevalenza dei fumatori non contribuisce a spiegare le differenze di malattia tra popolazioni.

Dieta e cardiopatia coronarica

I principali reperti nel settore dei nutrienti riguardano le correlazioni tra il consumo di grassi saturi e incidenza o mortalità per cardiopatia coronarica nelle 16 coorti. I coefficienti di correlazione (tutti altamente significativi) sono stati di 0,84 per la mortalità coronarica in 10 anni, di 0,73 per l'incidenza coronarica (tutte le forme, anche minori) in 10 anni, e di 0,88 per la mortalità coronarica in 25 anni (3, 4, 10).

Molti altre analisi sono disponibili in questo settore (4, 10) ma un interesse più pratico è legato all'analisi degli alimenti.

In generale, nell'ambito di 18 gruppi di alimenti, i consumi di quelli di origine vegetale, del pesce e dell'alcol risultavano correlati in forma inversa con la mortalità coronarica a 25 anni, mentre quelli di

Tabella 2 - Coefficienti di correlazione lineare tra fattori di rischio e incidenza o mortalità coronarica in 16 coorti. Dati selezionati e derivati da (3, 4).

	Incidenza coronarica in 10 anni Criteri hard		Mortalità coronarica in 25 anni	
	Coefficiente	P value	Coefficiente	P value
Colesterolemia	0.82	<0.001	0.73	0.001
Pressione sistolica	0.70	<0.001	0.59	0.014
Prevalenza fumatori	0.17	0.335	0.06	0.486

Tabella 3 - Coefficienti di correlazione lineare tra una selezione di gruppi di alimenti e la mortalità coronarica in 25 anni in 16 coorti. Dati selezionati e derivati da (II).

Gruppo di alimenti	Coefficiente di correlazione	P value
Legumi	-0.82	<0.001
Olio	-0.57	0.018
Alcol	-0.61	0.010
Burro	0.89	<0.001
Latte	0.60	0.012
Carne	0.65	0.005
Tutti gli alimenti di origine vegetale	-0.52	0.038
Tutti gli alimenti di origine animale	0.80	<0.001

origine animale lo erano in forma diretta (11). Alcuni esempi selezionati sono riportati nella *Tabella 3*.

L'analisi sui pattern alimentari è stata condotta con due modalità:

- nel primo caso è stata scelta a priori una “dieta di riferimento” rilevata a Nicotera, Calabria nel 1957 e tipica dell'area Mediterranea ed è stato costruito un punteggio di adeguatezza alla stessa da applicare alle singole popolazioni (MAI, Mediterranean Adequacy Index) (12);
- nel secondo caso sono stati identificati in forma “asettica” dei clusters associativi tra gruppi di alimenti, utilizzando l'analisi fattoriale (factor analysis) che definisce in forma automatica dei *pattern* alimentari che caratterizzano varie popolazioni e che, in base ai diversi raggruppamenti di alimenti, acquisiscono un determinato punteggio denominato *factor score* (11);

In entrambi i casi la correlazione con la mortalità coronarica in 25 anni nelle 16 coorti è risultata molto elevata:

- -0,84 per l'indice MAI (correlazione negativa perché più alto è l'indice più “Mediterranea” è la dieta) (12);
- +0.91 per la factor analysis (correlazione positiva perché più alto è l'indice meno “Mediterranea” è la dieta) (11).

Dalla combinazione dei gruppi di alimenti risulta che popolazioni e culture con consumi relativamente più elevati di prodotti vegetali, pesce e moderati consumi alcolici (identificabili nel Sud Europa, specie quella Mediterranea, e in Giappone) sono protette contro la cardiopatia coronarica rispetto a popolazioni e culture con elevati consumi di prodotti animali.

Tali caratteristiche dietetiche protettive sono quelle tipiche che hanno portato all'identificazione e alla definizione della Dieta Mediterranea (13).

Trends di mortalità coronarica

Nel corso dei decenni la mortalità per cardiopatia ha mostrato trends entro certi limiti inattesi nei vari paesi. Durante un follow-up di 40 anni (ma senza il contributo della Croazia e di una delle popolazioni Italiane il cui follow-up si è concluso dopo 25 anni), l'*hazard rate* della distribuzione di Weibull (che rappresenta il rischio istantaneo di mortalità) è variato con modalità diverse a seconda delle popolazioni. Il parametro *shape* della stessa distribuzione (che descrive la curva che rappresenta la diversa accelerazione dell'*hazard rate* nel corso del tempo) ha assunto un andamento crescente ma con tendenza alla

decelerazione negli USA, in Finlandia e in Olanda; ha mostrato un andamento crescente quasi uniforme in Italia e in Giappone; mentre ha assunto un andamento con tendenza ad una forte accelerazione in Serbia ed anche in Grecia (9). In particolare l'*hazard rate* della Serbia, dopo essere partito da un livello molto basso, ha nel corso del tempo superato quelli di tutti gli altri paesi (per ultimo quello della Finlandia all'anno 37 di follow-up); l'*hazard rate* della Grecia, partito dall'ultimo posto, ha superato quelli del Giappone e dell'Italia ed ha infine raggiunto quello dell'Olanda all'anno 40 di follow-up.

È stato quindi creato un indicatore complessivo di variazione dei fattori di rischio nei primi periodi di follow-up (*risk factor change score*), considerando le variazioni di pressione sistolica, colesterolemia e abitudini al fumo.

Il coefficiente di correlazione lineare tra tale indicatore e lo *shape* è risultato di 0,91, suggerendo che le diverse accelerazioni dell'*hazard rate* tra i vari paesi siano ampiamente spiegate dalle variazioni dei fattori di rischio. In particolare erano già noti i grandi incrementi nei livelli dei fattori di rischio in Serbia e in Grecia e dei sostanziali decrementi in USA, Finlandia e Olanda (4).

La predizione degli eventi tra popolazioni

Dalla fine degli anni '60 i maggior studi epidemiologici sulle malattie cardiovascolari hanno iniziato a produrre modelli di rischio per la predizione degli eventi coronarici in funzione di un numero variabile di fattori di rischio misurati alla linea base. Ciò ha consentito di migliorare la predizione del rischio legata alla multifattorialità della malattia.

Il Seven Countries Study ha avuto il vantaggio di poter testare, per la prima volta, le capacità predittive di modelli multivariati prodotti in un paese quando applicati ad un altro, con la possibilità di vari incroci (3-5).

La *Tabella 4* riporta alcuni esempi in cui l'esito di tale approccio è rappresentato da rapporto Casi Attesi/Casi Osservati, che riguarda la stima del rischio assoluto. Si verifica in modo sistematico che i modelli prodotti nelle popolazioni del Nord Europa e del Nord America determinano una sopra-stima del rischio assoluto quanto applicati alle popolazioni del Sud Europa, e viceversa i modelli prodotti nelle popolazioni del Sud Europa determinano una sottostima del rischio quando applicati alle popolazioni del Nord Europa e del Nord

Tabella 4 - Rapporto casi osservati/casi attesi di incidenza o mortalità coronarica applicando funzioni di rischio multivariate da una popolazione ad un'altra. Dati selezionati e derivati da (5, 14).

Evento coronarico	Durata follow-up	Modello prodotto in	Che predice eventi coronarici in	Rapporto casi osservati/attesi
Incidenza casi hard	10 anni	Nord Europa	Sud Europa	1.65
Incidenza casi hard	10 anni	Sud Europa	Nord Europa	0.60
Mortalità	15 anni	Nord Europa	Sud Europa	1.89
Mortalità	15 anni	Sud Europa	Nord Europa	0.53
Mortalità	15 anni	USA	Nord Europa	1.04
Mortalità	15 anni	Nord Europa	USA	0.99
Mortalità	15 anni	USA	Sud Europa	1.92
Mortalità	15 anni	Sud Europa	USA	0.76

America. La stima del rischio assoluto è invece abbastanza omogenea per gli incroci tra i modelli del Nord Europa e del Nord America.

Un recente rielaborazione sistematica di alcuni dati ha ulteriormente documentato come i modelli del Nord Europa non possono essere utilizzati nel Sud Europa e viceversa (14), inducendo i ricercatori del Progetto Europeo SCORE (Systematic CORonary Risk Evaluation) a produrre carte di rischio separate per i paesi Europei ad alto rischio e a basso rischio rispettivamente (15).

D'altra parte, confronti sistematici tra i coefficienti multivariati dei principali fattori di rischio di paesi diversi hanno dimostrato che il rischio relativo (anche complessivo) è assai simile tra i vari paesi. Ciò significa che variazioni simili nei livelli dei fattori di rischio si associano a variazioni proporzionali analoghe dell'incidenza o della mortalità nei vari paesi (4, 7, 14, 16) anche se il rischio assoluto mantiene differenze molto evidenti tra i vari paesi.

Il Seven Countries Study in Italia

L'Italia ha dato un sostanziale contributo allo studio, che va oltre quello fornito dalle aree che vi hanno partecipato. Infatti è stata sede di attività di coordinamento, codifica ed analisi.

Le coorti originariamente arruolate erano quattro di cui tre aree rurali (una al Nord - Crevalcore -, una al Centro - Montegiorgio -, una al Sud - Nicotera -) ed una costituita da un campione di ferrovieri a Roma e dintorni. Per motivi logistici ed organizzativi l'area di Nicotera è stata abbandonata dopo l'esame iniziale. Il *follow-up* dell'area di Roma è proseguito per 25 anni, mentre per le altre 2 aree rurali sono stati raggiunti i 45 anni di follow-up per la mortalità.

La partecipazione all'esame iniziale in tali 2 aree è stata la più elevata tra tutti gli studi di popolazione Italiani (98,5%) e la durata dello studio è stata la più lunga mai registrata.

Le due aree rurali hanno fornito i primi dati epidemiologici in Italia sulla distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare, e i primi dati di prevalenza, incidenza e mortalità coronarica e cardiovascolare in Italia. Inoltre tali aree hanno fornito le prime funzioni di predizione del rischio coronarico in Italia. In tal modo questi reperti sono stati per molti anni l'unico punto di riferimento per l'epidemiologia cardiovascolare nel paese (17).

Va segnalato un importante risultato legato al *follow-up* di 40 anni, che peraltro riguarda la mortalità per tutte le cause (84% in 40 anni) e la sopravvivenza, e non specificamente la patologia cardiovascolare (18). A partire da 48 caratteristiche iniziali, ne sono state identificate 15 significativamente associate con la predizione della mortalità e della sopravvivenza e comprese in un unico modello multivariato.

In ordine gerarchico decrescente di potere predittivo erano: età, pressione arteriosa, consumo di sigarette, volume espiratorio forzato in $\frac{3}{4}$ di sec (protettivo), diagnosi iniziale di tumore, colesterolemia, mortalità precoce della madre, circonferenza del braccio (protettivo), diagnosi iniziale di malattia cardiovascolare, mortalità precoce del padre, xantelasma, gerontoxon, attività fisica lavorativa (protettivo), diagnosi iniziale di diabete, *body mass index* (con relazione parabolica a J inversa).

La ri-applicazione della funzione di rischio multivariata alla popolazione originaria ha fornito una graduatoria di rischio stimato in cui nel decile inferiore di rischio (decile 1) la sopravvivenza è risultata 78 volte superiore che nel decile superiore

(decile 10), mentre nel decile 5 il rischio era 23 volte maggiore rispetto a quello del decile 10.

Conclusioni

Il Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases ha documentato l'esistenza di reali differenze di frequenza di cardiopatia coronarica in popolazioni diverse e contrastanti.

Ha dimostrato che parte di queste differenze sono spiegate dai diversi livelli di colesterolemia e di pressione arteriosa, e da diverse abitudini alimentari, specie il consumo di grassi saturi. Lo studio ha rappresentato la base per l'identificazione della cosiddetta Dieta Mediterranea.

I trends di lunga durata della mortalità coronarica sono risultati diversi nelle varie popolazioni e spiegati in parte dalle modificazioni di alcuni fattori di rischio nel tempo.

L'applicazione di modelli predittivi multivariati per la cardiopatia coronarica da un paese ad un altro ha dimostrato che il rischio assoluto può essere grossolanamente sovra- o sotto-stimato, mentre il rischio relativo è sostanzialmente omogeneo nei vari paesi.

IL Seven Countries Study ha rappresentato la base per l'approccio di popolazione nella prevenzione primaria, avendo documentato le differenze di frequenza della cardiopatia coronarica in popolazioni diverse con diversi livelli dei fattori di rischio.

Tutte queste informazioni sono state documentate in 7 monografie e oltre 500 articoli in riviste internazionali.

Lo studio, infine, ha creato decine di ricercatori in vari paesi e ha rappresentato una base per l'ulteriore evoluzione dell'epidemiologia cardiovascolare, for-

nendo ispirazione per l'avvio di grandi studi successivi come il North Karelia Project e il WHO MONICA Project.

Bibliografia

1. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, Van Buchem FSP, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Lekos D, Monti M, Puddu V, Taylor HL. Epidemiological studies related to coronary heart disease. Characteristics of men aged 40-59 in Seven Countries. *Acta Med Scand* 1967; 460(Suppl. 180): 1-392.
2. Keys A, Blackburn H, Menotti A, Buzina R, Mohacek I, Karvonen MJ, Punsar S, Aravanis C, Corcondilas A, Dontas AS, Lekos D, Fidanza F, Puddu V, Taylor HL, Monti M, Kimura N, Van Buchem FSP, Djordjevic BS, Strasser T, Anderson JT, Den Hartog C, Pekkarinen M, Roine P, Sdrin H. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970, 41 (Suppl 1): 1-211.
3. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Menotti A, Mohacek I, Nedeljkovic S, Puddu V, Punsar S, Taylor HL, Van Buchem F. Seven Countries Study. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard Univ Press, Cambridge Mass 1980; 1-381.
4. Kromhout D, Menotti A, Blackburn H. Prevention of coronary heart disease. Diet, lifestyle and risk factors in the Seven Countries Study Kluwer Academic Publishers. Norwell Ma, USA and Dordrecht, NL, 2002; 1-267.
5. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, Dontas A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Mohacek I, Nedeljkovic S, Puddu V, Punsar S, Taylor HL, Conti S, Kromhout D, Toshima H. The Seven Countries Study: 2289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984, 13 : 141-154.
6. Menotti A, Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Dontas A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kromhout D, Nedeljkovic S, Nissinen A, Pekkanen J, Punsar S, Seccareccia F, Toshima H. Seven Countries Study. First 20 year

- mortality data in 12 cohorts of the Seven Countries. *Ann Med* 1989; 21: 175-179.
7. Menotti A, Keys A, Blackburn H, Kromhout D, Karvonen M, Nissinen A, Pekkanen J, Punsar S, Fidanza F, Giampaoli S, Seccarecia F, Buzina R, Mohacek I, Nedeljkovic S, Aravanis C, Dontas A, Toshima H, Lanti M. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart disease in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J Cardio Risk* 1996; 3: 69-75.
 8. Menotti A, Lanti M, Kromhout D, Kafatos A, Nedeljkovic S, Nissinen A. Short and long term association of a single serum cholesterol measurement in middle-aged men in prediction of fatal coronary and other cardiovascular events: a cross-cultural comparison through Europe. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 597-604.
 9. Menotti A, Lanti M, Kromhout D, Blackburn H, Nissinen A, Dontas A, Kafatos A, Nedeljkovic S, Adachi H. Forty-year coronary mortality trends and changes in major risk factors in the first 10 years of follow-up in the seven countries study. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 747-754.
 10. Kromhout D, Menotti A, Bloembergen B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Karvonen M, Katan M, Nissinen A, Nedeljkovic S, Pekkanen J, Pekkarinen M, Punsar S, Rasanen L, Simic B, Toshima H. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995, 24: 308-315.
 11. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol* 1999; 507-515.
 12. Fidanza F, Alberti A, Lanti M, Menotti A. Mediterranean Adequacy Index: correlation with 25-year mortality from coronary heart disease in the Seven Countries Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 254-258.
 13. Keys A, Keys M. *How to Eat Well and Stay Well. The Mediterranean Way*. Garden City, New York, Doubleday & C. 1975.
 14. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84: 238-244.
 15. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmssen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular diseases in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
 16. Menotti A, Lanti M, Kromhout D, Blackburn H, Jacobs D, Nissinen A, Dontas A, Kafatos A, Nedeljkovic S, Adachi H. Homogeneity in the relationship of serum cholesterol to coronary deaths across different cultures. 40-year follow-up of the Seven Countries Study. *Eur J Cardio Prev Rehab* 2008; 15: 719-725.
 17. Menotti A, Lanti M, Puddu PE. *Epidemiologia delle malattie cardiovascolari. Insegnamenti dalle Aree Italiane del Seven Countries Study*. Roma, Cardioricerca Publ. 1999: 1-532.
 18. Menotti A, Lanti M, Maiani G, Kromhout D. Determinants of longevity and all-cause mortality among middle-aged men. Role of 48 risk factors in a 40-year follow-up of Italian Rural Areas in the Seven Countries Study. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18: 394-406.