

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

Questa rubrica vuole portare all'attenzione dei lettori alcuni studi clinici particolarmente rilevanti per il riflesso che possono avere nella pratica professionale. Gli studi sono presentati in forma sintetica, tenendo anche conto dell'eventuale dibattito suscitato dalla loro pubblicazione

L'effetto dei fattori di rischio, potenzialmente modificabili, associati ad infarto del miocardio in 52 paesi del mondo (lo studio INTERHEART)

TITOLO

L'effetto dei fattori di rischio, potenzialmente modificabili, associati ad infarto del miocardio in 52 paesi del mondo (lo studio INTERHEART): studio caso-controllo. [Titolo originale: *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries – the INTERHEART study: case-control study*].

AUTORI

Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L.

RIVISTA

Lancet 2004; 364: 937-52.

SPONSOR

AstraZeneca, Novartis, Hoechst Marion Roussel (ora Aventis), Knoll Pharmaceuticals (ora Abbott), Bristol-Myers Squibb, King Pharma, Sanofi-Syhelabo.

Contesto e motivazione della ricerca

Le malattie cardiovascolari costituiscono la causa di morte e di disabilità più frequente al mondo. La mortalità è in diminuzione nei paesi più ricchi, mentre la proporzione delle stesse malattie è in aumento nei paesi a medio e basso reddito, dove oggi costituiscono l'80% di tutte le malattie.

Per essere efficace la prevenzione deve basarsi su una strategia globale fondata sul livello di conoscenza e sull'importanza dei differenti fattori di rischio nei diversi gruppi etnici e nelle diverse regioni geografiche del mondo.

Fino ad oggi studi epidemiologici sono stati condotti nelle popolazioni di origine europea; ciò non ha permesso di estendere i risultati a tutti i paesi, industrializzati e in via di sviluppo. I risultati di alcuni studi suggeriscono che i fattori di rischio delle malattie coronariche variano e hanno un peso diverso da popolazione a popolazione: la colesterolemia nelle popolazioni del Sud dell'Asia non è associata alle malattie cardiovascolari come lo è nelle popolazioni dei paesi europei, o ancora, l'aumento della pressione arteriosa è molto più importante in Cina che altrove. L'associazione tra fattore di rischio e malattia coronarica è simile nelle diverse popolazioni, ma la prevalenza dello stesso fattore varia da popolazione a popolazione, determinando differenze nei rischi attribuibili alla popolazione (PAR, dall'inglese *Population Attributable Risks*). Tali differenze possono anche essere dovute a metodologie, procedure e criteri diagnostici adottati nei diversi studi epidemiologici. Lo studio INTERHEART è uno studio caso-controllo di ampie dimensioni condotto con metodologia e procedura standardizzate su scala mondiale il cui disegno rappresenta il primo passo per stabilire se i fattori di rischio delle malattie coronariche sono uguali nei diversi paesi del mondo, se il loro effetto varia a seconda delle regioni geografiche e nei diversi gruppi etnici.

Obiettivo dello studio

Lo studio è stato condotto in 262 centri di 52 paesi, dislocati in Asia, Europa, Medio Oriente, Africa, Australia, Nord America e Sud America. Sono stati arruolati 15.152 primi eventi di infarto del miocardio e sono stati appaiati con 14.820 controlli tra febbraio 1999 e marzo 2003. Sono stati inclusi nello studio i primi casi di infarto acuto del miocardio, indipendentemente dall'età, ammessi all'unità coronarica o a un equivalente reparto di cardiologia che si erano presentati entro 24 ore dall'inizio dei sintomi. I controlli sono stati appaiati per età e sesso fra gli altri ricoverati in ospedale (58%), oppure sono stati scelti nella popolazione generale (36%), oppure da altri studi (Studio MONICA*).

Dei 15.152 casi, tutti caratterizzati da sintomi e alterazioni elettrocardiografiche, 260 presentavano dati insufficienti, 1531 erano angina instabile, 205 non presentavano cardiopatia coronarica e 695 presentavano storia di precedente infarto del miocardio. I 14.820

* Il progetto MONICA (da Monitoring Cardiovascular Disease), sponsorizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, è il più ampio studio condotto a livello mondiale sulle patologie cardiovascolari. Lo studio, realizzato in collaborazione da ricercatori provenienti da 21 paesi del mondo, ha preso in esame più di 30 popolazioni diverse, principalmente europee, per un periodo di circa 10 anni (dalla metà degli anni '80 alla metà degli anni '90). Lo scopo è stato quello di determinare se e come i fattori di rischio associati alle patologie contribuiscano alla diminuzione o all'aumento dell'incidenza di malattie cardiovascolari tra queste popolazioni.

controlli, appaiati per età e sesso, erano ospedalieri o dalla popolazione generale; 74 controlli non avevano tutte le informazioni e 109 avevano storia di cardiopatia coronarica. Pertanto sono stati inclusi nell'analisi 12.461 casi, completi di tutte le informazioni, e 14.637 controlli, di cui il 76% dei casi e il 74% dei controlli erano di sesso maschile. La tabella I mostra la distribuzione dei partecipanti per regione e origine etnica.

È interessante ricordare che le informazioni richieste per lo studio, in parte, sono state raccolte con un questionario autosomministrato e, in parte, sono state misurate: sono state raccolte informazioni su fattori socio-economici, stile di vita, abitudine al fumo, alimentazione e attività fisica, storia personale e familiare di malattia cardiovascolare, ipertensione e diabete; sono stati misurati i lipidi (ApoA1 e ApoB) e le misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita, circonferenza fianchi).

Poiché i prelievi di sangue non potevano essere eseguiti a digiuno (si riferivano al momento del ricovero per l'infarto in fase acuta) nell'analisi sono stati

considerati ApoA1 e ApoB. Questi lipidi sono infatti, rispetto a LDL, meno influenzati dal digiuno.

Inoltre l'ipertensione arteriosa è stata valutata attraverso la storia riferita dal paziente o dai familiari in quanto l'eventuale misurazione nei casi poteva essere influenzata dal trattamento con β -bloccanti, nitrati e ACE-inibitori, farmaci utilizzati nella fase acuta dell'infarto.

Nell'analisi è stata studiata ogni possibile associazione tra infarto del miocardio e abitudine al fumo, storia di ipertensione arteriosa, storia di diabete, obesità addominale, abitudini alimentari, attività fisica, consumo di alcol, apolipoproteine e fattori psicosociali.

Sono stati calcolati gli odds ratio, gli intervalli di confidenza (IC) al 99% e il rischio attribuibile per popolazione.

Risultati

Nell'analisi univariata tutti i fattori di rischio considerati sono associati in modo significativo ($p < 0,0001$) ad infarto acuto del miocardio, eccetto il consumo di

alcol, che ha presentato un grado di associazione più debole ($p = 0,03$). Nell'analisi multivariata, il fumo e l'elevato rapporto ApoB/ApoA1 si sono rivelati i fattori di rischio più importanti, seguiti da anamnesi di diabete, ipertensione, e fattori psicosociali. L'indice di massa corporea è associato al rischio di infarto, ma questa associazione si è rivelata più debole rispetto a quella dovuta a obesità addominale (rapporto vita/fianchi). Il consumo quotidiano di frutta e verdura, l'esercizio fisico moderato o intenso, e il consumo moderato di alcol sono risultati protettivi. L'età mediana del primo evento è negli uomini nove anni più bassa rispetto alle donne.

Gli odds ratio osservati sono simili per uomini e donne per abitudine al fumo, alti valori dei lipidi, obesità addominale, variabili psicosociali e consumo di frutta e verdura. Tuttavia, l'aumento del rischio associato ad ipertensione e diabete e l'effetto protettivo di esercizio fisico e consumo moderato di alcol è maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

Il fumo, il profilo lipidico avverso, l'ipertensione e il diabete hanno un ef-

Tabella I – Distribuzione della popolazione arruolata nello studio.

	Casi (n=12.461)	Controlli (n=14.637)
Regione geografica		
Europa occidentale	664	767
Europa centro-orientale	1727	1927
Medio oriente	1639	1786
Africa	578	789
Asia meridionale	1732	2204
Cina e Hong Kong	3030	3056
Sudest asiatico e Giappone	969	1199
Australia e Nuova Zelanda	589	681
Sud America e Messico	1237	1888
Nord America	296	340
Origine etnica		
Europei	3314	3710
Cinesi	3130	3167
Pop. dell'Asia meridionale	2171	2573
Altra pop. asiatica	871	1073
Arabi	1306	1479
Latino-americani	1141	1834
Africani neri	157	369
Altra pop. africana	311	339
Altro	60	93

fetto maggiore nelle persone giovani rispetto a quelle più anziane.

Nelle aree prese in esame i nove fattori di rischio spiegano oltre tre quarti del rischio di infarto e tutto il rischio attribuibile alle differenze nelle popolazioni. Sebbene l'importanza relativa di ogni fattore di rischio vari da regione a regione, gli alti livelli lipidici, il fumo e i fattori psicosociali sono i fattori di rischio più importanti dappertutto (tabella II).

Conclusioni

I dati emersi dallo studio sono compatibili in tutti i paesi e le regioni geografiche arruolati nello studio e in tutti i gruppi etnici presi in esame, sia negli uomini che nelle donne, nei giovani e negli anziani. Sebbene gli interessi prioritari possano variare da un paese all'altro per differenze dovute alla prevalenza dei fattori di rischio, in-

cidenza della malattia e circostanze economiche, i risultati dello studio suggeriscono che l'approccio al trattamento delle patologie coronariche può basarsi su principi simili in tutto il mondo. Pertanto, una modifica dei fattori di rischio attualmente conosciuti può prevenire i casi di infarto del miocardio a livello mondiale, soprattutto negli eventi che si verificano in età più giovanile.

Tabella II – PAR associati a nove fattori di rischio negli uomini e nelle donne di regioni geografiche diverse.

Fattori connessi allo stile di vita					
REGIONE	1. Fumo (%)	2. Alimentaz. a base di frutta e verdura (%)	3. Esercizio fisico (%)	4. Alcol (%)	Tutti i 4 stili di vita (%)
Uomini					
Europa occidentale	39,0	13,3	37,7	14,1	69,6
Europa centro-orientale	40,4	7,6	-0,4	10,4	48,9
Medio Oriente	51,4	5,8	1,9	-2,7	50,7
Africa	45,2	-4,4	15,9	24,1	63,7
Asia meridionale	42,0	16,0	25,5	-5,7	58,1
Cina	45,3	15,1	16,6	4,2	63,7
Sudest asiatico e Giappone	39,2	8,5	31,4	24,6	69,6
Australia e Nuova Zelanda	46,1	8,0	20,6	11,2	61,0
Sud America	42,4	7,1	27,6	-7,4	57,7
Nord America	30,9	22,4	24,7	6,6	53,9
Totale 1	44,0	10,3	22,9	10,5	63,8
Totale 2	42,7	11,7	9,3	5,1	56,5
Donne					
Europa occidentale	11,1	8,4	38,3	34,2	65,2
Europa centro-orientale	13,1	12,8	42,7	29,9	65,4
Medio Oriente	8,1	15,9	39,1	59,0	80,3
Africa	27,6	21,0	-37,9	28,8	61,2
Asia meridionale	7,1	30,6	45,0	26,0	59,8
Cina	12,5	23,6	33,5	35,8	78,6
Sudest asiatico e Giappone	14,8	19,9	32,8	69,5	84,5
Australia e Nuova Zelanda	40,7	15,8	33,6	47,4	80,0
Sud America	25,8	5,9	27,4	44,1	71,8
Nord America	25,3	12,8	27,2	73,3	86,9
Totale 1	15,8	17,8	37,3	46,9	75,0
Totale 2	14,8	19,1	27,1	22,1	60,6
Uomini e donne					
Europa occidentale	29,3	12,4	38,4	18,7	67,6
Europa centro-orientale	30,2	10,2	11,3	12,9	49,6
Medio Oriente	45,5	7,3	4,2	-1,0	47,6
Africa	38,9	4,8	10,1	26,6	63,4
Asia meridionale	37,4	18,3	27,1	-5,5	56,6
Cina	35,9	18,0	20,3	5,7	62,3
Sudest asiatico e Giappone	36,2	11,2	31,4	27,9	69,9
Australia e Nuova Zelanda	44,8	11,1	23,8	18,6	66,0
Sud America	38,3	6,6	27,6	-3,7	56,6
Nord America	26,1	19,8	25,6	25,5	59,9
Totale 1	36,4	12,9	25,5	13,9	62,9
Totale 2	35,7	13,7	12,2	6,7	54,6

Le stime dei PAR delle donne di alcuni paesi sono basate su dei numeri ristretti e pertanto sono meno affidabili. Totale 1= aggiustato per età, sesso e fumo.

Cosa insegna lo studio INTERHEART

È il primo studio caso-controllo condotto con metodologie, procedure e criteri diagnostici standardizzati e dati raccolti contemporaneamente in aree industrializzate o in via di sviluppo, in 52 paesi di tutti i continenti. Lo studio ha i limiti degli studi caso-controllo, raccoglie le informazioni degli eventi acuti che raggiungono l'ospedale, che ancora oggi sono una quota non

indifferente, circa il 30% muore prima di arrivare in ospedale (dati MONICA Area Friuli). Ipertensione e diabete sono stati autoriportati; questo potrebbe aver prodotto una sottostima del ruolo di questi fattori di rischio, visto che diverse persone non sanno di essere ipertese o diabetiche; si tratta infatti di fattori che non sempre provocano sintomatologia. Tuttavia i risultati sono coerenti con quelli di altri studi epidemiologici e confermano l'importanza dei "classici" fattori di rischio.

Oltre il 75% dei casi di infarto miocardico è attribuibile a 9 fattori di rischio facilmente misurabili e prevenibili; essi sono: abitudine al fumo, ipertensione arteriosa, diabete, obesità addominale, fattori psicosociali, lipidi; attività fisica, consumo di frutta e verdura e moderato consumo di alcool sono fattori protettivi. Fumo e lipidi sono i fattori che spiegano la quota maggiore; in particolare, il fumo è al primo posto: anche solo 5 sigarette al giorno aumentano il rischio di infarto. **if**

Altri fattori di rischio

5. Ipertensione (%)	6. Diabete (%)	7. Obesità addominale (%)	8. Fattori psicosociali (%)	9. Lipidi (%)	Tutti i 9 fattori di rischio (%)
20,5	12,8	68,6	23,7	36,7	92,0
15,9	5,8	31,7	-0,9	38,7	71,9
5,8	13,1	23,9	37,2	72,7	94,8
26,8	11,6	60,4	33,8	73,7	97,9
17,8	10,5	36,0	13,9	60,2	88,4
19,9	7,9	4,9	32,0	41,3	88,8
34,3	19,1	57,9	26,9	68,7	93,7
18,3	5,6	49,5	31,6	48,7	87,5
28,1	9,7	35,2	36,1	41,6	86,1
13,9	6,1	64,7	63,7	60,0	100
19,5	10,1	32,1	25,3	53,8	89,8*
14,9	8,0	19,7	28,8	49,5	89,8*
25,9	21,0	50,6	67,1	47,9	97,1
42,7	15,7	20,0	15,0	26,8	86,1
30,1	30,3	38,9	77,4	63,3	99,4
35,1	27,5	54,6	54,9	74,6	93,3
28,9	20,5	48,7	29,2	52,1	99,3
27,6	15,0	6,3	43,2	48,3	93,6
56,3	29,2	58,0	27,0	64,5	96,5
37,0	11,7	67,2	17,2	14,9	†
47,9	22,2	63,0	37,8	59,3	96,1
30,2	12,4	44,5	32,7	32,2	†
35,8	19,1	35,9	40,0	15,8	17,8
29,0	16,1	18,7	45,2	14,8	19,1
21,9	15,0	63,4	38,9	44,6	93,9
24,5	9,1	28,0	4,9	35,0	72,5
9,2	15,5	25,9	41,6	70,5	95,0
29,6	16,7	58,4	40,0	74,1	97,4
19,3	11,8	37,7	15,9	58,7	89,4
22,1	10,0	5,5	35,4	43,8	89,9
38,4	21,0	58,0	26,7	67,7	93,7
22,6	7,2	61,3	28,9	43,4	89,5
32,7	12,7	45,5	35,6	47,6	89,4
19,0	8,0	59,5	51,4	50,5	98,7
23,4	12,3	33,7	28,8	54,1	90,4*
17,9	9,9	20,1	32,5	49,2	90,4*

Totale 2=aggiustato per tutti gli altri fattori di rischio. *Modello saturato, nessuna differenza tra i modelli aggiustati e non aggiustati. †Non-stimabile.