

Valori ideali o valori di riferimento per i lipidi del plasma. Risultati di una indagine (1999) tra i laboratori italiani

Alberico L. Catapano, Elena Tragni, Giovanni Galli, Simona Brambilla¹, Ugo Lippi², Carlo Franzini¹

Istituto di Scienze Farmacologiche, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano

¹L. Istituto di Scienze Biomediche Ospedale L.Sacco, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano

²Laboratorio di Chimica Clinica e di Ematologia, Ospedale Civile Maggiore della Azienda Ospedaliera di Verona

Per conto dei gruppi di studio SIBioC "Fattori di rischio cardiovascolare" e SIMeL-CISMEL "Lipidi e lipoproteine". Questo rapporto comprende una valutazione dei risultati di una inchiesta tra laboratori: i dati non rappresentano alcuna raccomandazione ufficiale delle Società Scientifiche SIBioC e SIMeL

ABSTRACT

Reference or ideal values for plasma lipids. Result from a 1999 survey among italian laboratories

Results from clinical chemistry measurements in patients may be compared with either reference or ideal values. Such different sets of values have different characteristics and different interpretation meanings. Aiming at coronary heart disease risk assessment, plasma lipid results are best compared with ideal values, as suggested by international groups. We performed a survey, based on a simple questionnaire, to evaluate how the international recommendations were implemented in italian laboratories. We received a group of one hundred and eighty nine filled-out questionnaires and we statistically evaluated the results. As a whole, a considerable lack of uniformity in the reporting modes was observed, including reporting either reference or ideal values, or both. Also, the numerical values for both sets of comparison data varied within large ranges, and there was indirect but strong evidence that in many instances the reported reference limits resulted from a contamination of true reference with ideal (recommended) values. The results of this survey suggest the need for a strong educational intervention towards use of more uniform and scientifically correct reporting modes.

RIASSUNTO

I risultati delle misure chimico cliniche nei pazienti possono essere confrontati con i valori di riferimento o con valori ideali. I differenti valori hanno differenti caratteristiche e differenti significati interpretativi. Allo scopo di valutare il rischio di malattia cardiovascolare, il più adatto termine di confronto per i lipidi del plasma è rappresentato dai valori ideali, come suggerito da organizzazioni internazionali. Abbiamo effettuato un'inchiesta tra i laboratori italiani, per valutare come venissero recepite e messe in atto le raccomandazioni internazionali, con l'utilizzo di un semplice questionario. I risultati di 189 questionari che sono stati restituiti debitamente compilati sono stati analizzati statisticamente. Nel complesso, si è osservata una notevole carenza di uniformità nelle modalità di refertazione, che è accompagnata da valori di riferimento, da valori ideali o da una combinazione di entrambi. Inoltre, i valori numerici per i vari limiti differiscono sensibilmente tra i differenti laboratori, e vi è una marcata evidenza indiretta che indica che i valori di riferimento riportati risultano da una contaminazione di veri valori di riferimento con i valori ideali raccomandati internazionalmente. I risultati della inchiesta indicano l'opportunità di attuare attività educative, rivolte all'uso di modalità di refertazione più uniformi e scientificamente corrette.

INTRODUZIONE

Il primo intervento per l'interpretazione di una misura analitica è rappresentato dal suo confronto con altre misure: queste possono essere valori ottenuti in precedenza, intervalli di riferimento o valori decisionali.

I **valori di riferimento** sono descrittivi del comportamento di una data grandezza in una popolazione. Essi sono stati oggetto di una trattazione molto dettagliata da parte di Organismi Internazionali tra cui IFCC (1-5), che ha fortemente sconsigliato l'uso del termine "valori normali", ed NCCLS (6). L'intervallo di riferimento è rappresentato dalla distribuzione dei valori osservati in una popola-

zione di riferimento, generalmente espressa mediante i limiti inferiore e superiore della porzione 95% centrale della distribuzione medesima. Il confronto di un valore osservato in un soggetto con la corrispondente distribuzione di riferimento consente di stabilire, su base statistica, la probabilità di quel soggetto di appartenere o meno alla popolazione di riferimento. La condizione di salute è in genere, anche se non sempre, inclusa nella definizione di popolazione di riferimento; da ciò deriva il classificare il soggetto come "normale/anormale" in base al valore osservato. Il concetto di **valore decisionale, ideale o desiderabile**, è meno sistematicamente trattato nella lettera-

tura, anche se il suo significato medico è forse più intuitivo: esso è un valore soglia per una specifica grandezza in relazione ad uno specifico problema medico. I valori decisionali hanno tanto più valore quanto più attentamente sono definiti in relazione ad evidenze cliniche ed epidemiologiche strettamente documentate e attraverso il consenso di esperti. In linea di massima il valore decisionale è indipendente dai valori di riferimento; esso può essere collocato quasi al centro della distribuzione di riferimento, come nel caso del colesterolo, oppure al di fuori della medesima come nel caso del glucosio (7,8). Alcune caratteristiche e proprietà dei valori di riferimento e di quelli decisionali sono riassunte in tabella 1.

Nel caso specifico del colesterolo plasmatico, sono riportati in letteratura valori di riferimento accuratamente definiti e derivanti da studi condotti seguendo protocolli coerenti con raccomandazioni internazionali (9,10). L'esperienza derivante da studi epidemiologici e longitudinali ha peraltro dimostrato che il rischio di malattia cardiovascolare correla in modo continuo con la colesterolemia (11-13), anche nell'ambito dei valori compresi nell'intervallo di riferimento. Di conseguenza si è giunti alla convinzione che, se lo scopo medico della misura del colesterolo è valutare il rischio cardiovascolare di un soggetto, il valore osservato è più correttamente confrontato con il valore di colesterolo associato ad un rischio accettabile (valore ideale), che non con i valori di riferimento. Questo valore ha assunto il significato di valore decisionale (14-16). L'evolversi di questi concetti nulla ha tolto al significato dei valori di riferimento per il colesterolo plasmatico, ma ne ha sottolineato semplicemente l'inadeguatezza come termini di confronto per la valutazione del rischio cardiovascolare. Nel contempo differenti organizzazioni internazionali hanno suggerito i valori da adottarsi ai fini della valutazione e del controllo del rischio (17).

Purtroppo si ha l'impressione che talora questo concetto non abbia ricevuto la necessaria attenzione e che non sia stato quindi tradotto in regole di comportamento pratico corrette. In base a queste considerazioni si è ritenuto opportuno verificare quale fosse la situazione attuale in Italia per quanto riguarda la refertazione dei principali parametri lipidici plasmatici, onde disporre di una base concreta per formulare e suggerire norme di compor-

tamento logiche ed uniformi. Nell'ambito delle attività della SIBioC e della SIMeL, ed in collaborazione con la SISA sezione regionale lombarda, si è quindi predisposta una inchiesta basata sulla compilazione di un semplice questionario. Nel presente lavoro vengono riportati e discussi i risultati di tale inchiesta.

MATERIALI E METODI

Lo studio è iniziato in data 1/6/1998 per il braccio SIBioC ed in data 1/12/1998 per il braccio SIMeL. In entrambi i casi la raccolta dei questionari, ritornati mediante fax o posta, è stata chiusa a sei mesi dalla data di spedizione dei questionari. I dati sono stati inseriti in un foglio di calcolo del programma CSS-Statistica (Statsoft USA) ordinati in base alla data di ricevimento. Un operatore indipendente ha verificato il corretto inserimento dei dati. Nel caso di interpretazioni discordanti si è ricorsi ad un terzo operatore. In 40 risposte non era riportata direttamente l'indicazione relativa al tipo di refertazione, che è stata evinta dalla collocazione dei valori numerici in una delle due colonne previste od in entrambe; questa valutazione è stata svolta da due degli autori (ET e ALC). Completata la preparazione del foglio di calcolo si è proceduto alla determinazione della distribuzione per tipologia di refertazione, riportante come dati per il confronto i valori di riferimento (VR), i valori ideali (VI) oppure una combinazione dei due. I valori dei livelli plasmatici dei lipidi considerati sono stati espressi in mg/dL (convertendo i valori espressi in mmol/L) e riportati e valutati come valore inferiore e superiore per i VR e come singolo valore per i VI. Per quanto concerne i livelli di colesterolo-HDL, vista la sufficiente numerosità di risposte differenziate, è stato possibile riportare ed analizzare i dati distinti tra maschi e femmine.

I dati sono stati analizzati con i test statistici appropriati. In particolare sono stati calcolati i valori medi, gli errori standard, le distribuzioni inter-quartili. Le possibili differenze tra gruppi sono state valutate mediante ANOVA. La distribuzione cumulativa dei dati è stata calcolata per intervalli di 10 mg/dL per ciascun parametro lipidico, tranne che per il colesterolo HDL (5 mg/dL). In una sotto-analisi per la valutazione delle possibili tendenze, è stata considerata la distribuzione dei dati in funzione delle tre aree geografiche italiane (Nord, Centro e Sud).

TABELLA 1

Principali caratteristiche e proprietà dei valori di riferimento e dei valori ideali

Caratteristica/Proprietà	Valori di Riferimento	Valori ideali
Significato	Caratteristica biologica della popolazione di riferimento	Discriminante per intervento medico
Dipendenza	"Fenotipo" della popolazione (interazione genotipo/ambiente; età; sesso; stile di vita; eccetera)	Problema clinico e tipo o caratteristiche del paziente
Produzione	Analisi statistica dei valori ottenuti in un gruppo-campione rappresentativo della popolazione	Fissati per consenso in base a considerazioni mediche clinico/epidemiologiche
Presentazione	Intervallo includente, generalmente, il 95% centrale dei valori	Uno o pochi valori tra loro indipendenti, ciascuno correlato ad uno specifico problema clinico

RISULTATI

La percentuale globale dei laboratori che hanno aderito allo studio è stata del 30,8% (126 su 360 per la SIBioC, 63 su 254 per la SIMeL). In figura I è rappresentata la distribuzione geografica dei laboratori che hanno aderito allo studio suddivisi in base alla Società di appartenenza. Due laboratori appartenenti al gruppo SIBioC non sono stati inseriti in questa analisi a causa della difficoltà di identificazione della sede del laboratorio stesso; i dati

comunicati dai due laboratori erano comunque valutabili. A questa analisi si evidenzia una chiara preponderanza dei laboratori situati nel nord Italia per i membri SIBioC, tendenza ancora più evidente per i membri SIMeL, che rispecchia la reale distribuzione dei soci delle due società sul territorio italiano. In figura II è rappresentata la tipologia delle refertazioni in accordo a quanto descritto nei materiali e metodi. Risulta evidente una tendenza ad indicare nella refertazione, come dati di confronto, prevalentemen-

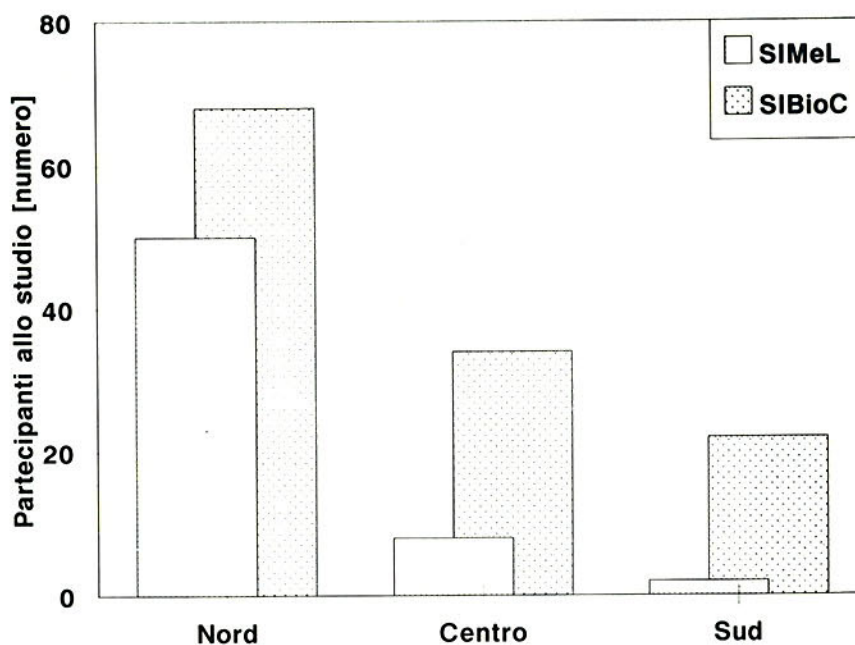


FIGURA I
Distribuzione geografica delle risposte inviate dai partecipanti soci delle due Società scientifiche

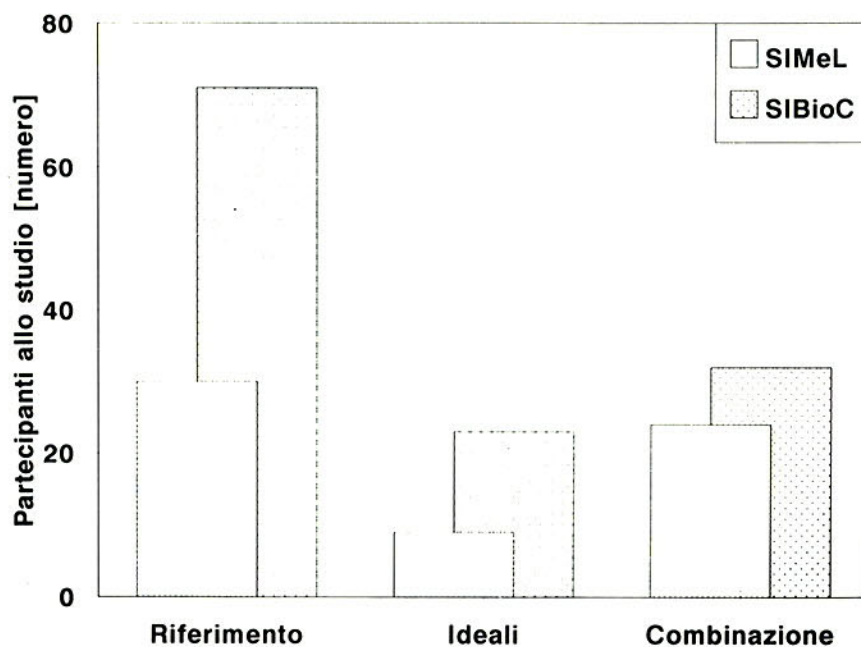


FIGURA II
Tipo di dato di confronto (valori di riferimento, valori ideali o combinazione dei due) riportato nella refertazione dai partecipanti soci delle due Società scientifiche

te i valori di riferimento, anche se un numero non trascurabile di laboratori utilizza i valori ideali od una combinazione di valori ideali e di riferimento.

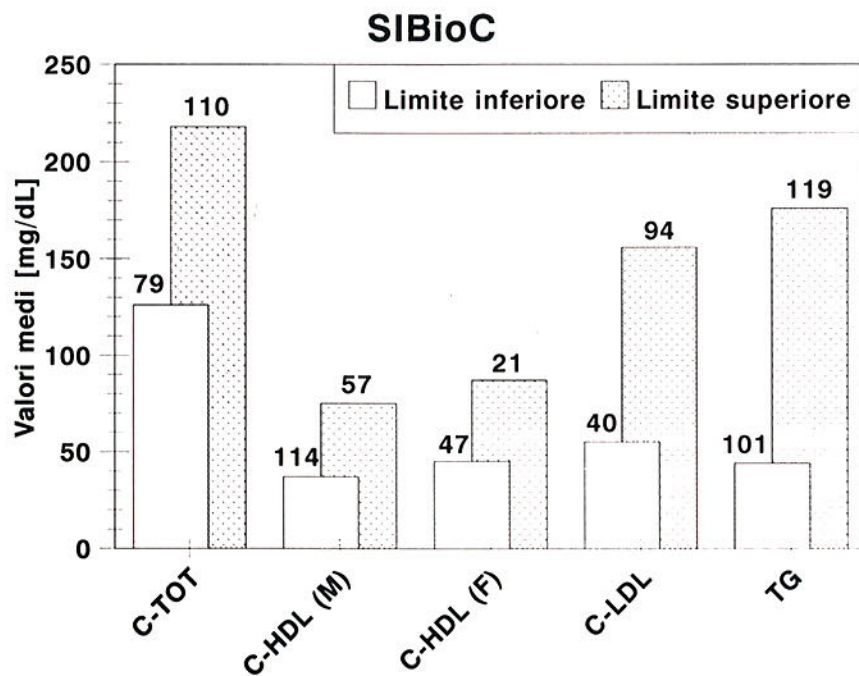
I valori medi dei limiti (inferiore e superiore dell'intervallo) di riferimento riportati dei partecipanti appaiono nella tabella 2 e nella figura III. Si nota immediatamente che le

informazioni inviate dai laboratori non erano sempre complete, indipendentemente dal tipo di refertazione utilizzata; ad esempio per quanto riguarda i VR, mentre 110 laboratori SIBioC e 55 SIMeL hanno riportato il valore superiore per il colesterolo totale, solo 79 e 35, rispettivamente, hanno riportato il valore inferiore per lo stesso parametro.

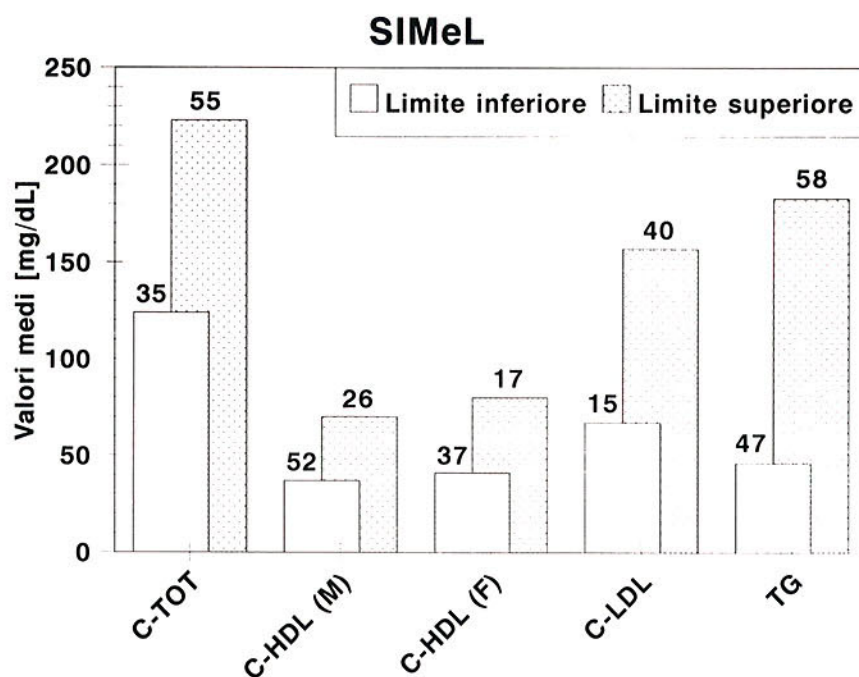
TABELLA 2

Elaborazione statistica dei dati indicati dai partecipanti per i valori inferiori e superiori dell'intervallo di riferimento (VRmin e VRmax) e per i valori ideali (VI), per tutti i parametri lipidici considerati nella indagine

Parametro lipidico	Numero di osservazioni valide	Media \pm ES (mg/dL)	Mediana (mg/dL)	Intervallo (mg/dL)
SIBioC				
Colest. Tot. VRmin	79	126 \pm 4,0	130	0-200
Colest. Tot. VRmax	110	218 \pm 1,8	220	200-260
Colest. HDL VRmin (M)	114	37 \pm 0,6	35	22-60
Colest. HDL VRmin (F)	47	45 \pm 1,1	45	30-65
Colest. HDL VRmax (M)	57	75 \pm 3,1	70	45-150
Colest. HDL VRmax (F)	21	87 \pm 4,6	85	64-140
Colest. LDL VRmin	40	55 \pm 6,1	50	0-150
Colest. LDL VRmax	94	156 \pm 1,8	150	128-200
Trigliceridi VRmin	101	44 \pm 1,9	40	0-120
Trigliceridi VRmax	119	176 \pm 1,9	170	70-250
Colest. Tot VI	44	202 \pm 1,2	200	198-240
Colest. HDL VI	21	44 \pm 2,8	35	30-75
Colest. LDL VI	26	138 \pm 2,6	130	100-160
Trigliceridi VI	14	171 \pm 7,9	170	100-200
SIMeL				
Colest. Tot VRmin (M)	35	124 \pm 5,7	135	40-150
Colest. Tot VRmin (F)	25	125 \pm 6,5	130	40-150
Colest. Tot VRmax (M)	55	223 \pm 3,1	220	200-280
Colest. Tot VRmax (F)	35	221 \pm 3,8	220	200-270
Colest. HDL VRmin (M)	52	37 \pm 1,1	35	30-84
Colest. HDL VRmin (F)	37	41 \pm 1,2	43	30-65
Colest. HDL VRmax (M)	26	70 \pm 2,7	70	45-120
Colest. HDL VRmax (F)	17	80 \pm 3,5	80	60-120
Colest. LDL VRmin (M)	15	67 \pm 11,1	65	0-130
Colest. LDL VRmin (F)	8	71 \pm 18,5	58	0-130
Colest. LDL VRmax (M)	40	157 \pm 3,3	150	130-190
Colest. LDL VRmax (F)	25	152 \pm 3,7	150	130-190
Trigliceridi VRmin (M)	47	46 \pm 2,0	50	0-75
Trigliceridi VRmin (F)	35	47 \pm 2,2	50	30-75
Trigliceridi VRmax (M)	58	183 \pm 4,7	175	140-400
Trigliceridi VRmax (F)	38	178 \pm 2,6	174	148-200
Colest. Tot VI (M)	31	201 \pm 0,9	200	200-220
Colest. Tot VI (F)	18	201 \pm 1,1	200	200-220
Colest. HDL VI (M)	16	41 \pm 2,3	35	35-60
Colest. HDL VI (F)	12	44 \pm 2,7	40	35-65
Colest. LDL VI (M)	18	138 \pm 2,6	130	130-160
Colest. LDL VI (F)	11	136 \pm 3,4	130	130-160
Trigliceridi VI (M)	11	194 \pm 3,6	200	170-200
Trigliceridi VI (F)	5	194 \pm 6,0	200	170-200

**FIGURA IIIa**

Valori medi dei limiti inferiore e superiore di riferimento adottati dai partecipanti per i diversi parametri lipidici. I numeri in testa a ciascuna colonna indicano la numerosità dei laboratori. Dati relativi a partecipanti soci SIBioC

**FIGURA IIIb**

Valori medi dei limiti inferiore e superiore di riferimento adottati dai partecipanti per i diversi parametri lipidici. I numeri in testa a ciascuna colonna indicano la numerosità dei laboratori. Dati relativi a partecipanti soci SIMeL

Analoghe considerazioni sono valide per i VR del colesterolo LDL. Nel caso del colesterolo HDL sono invece riportati più frequentemente i limiti inferiori. Per i trigliceridi plasmatici sono riportati nella grande maggioranza dei casi sia i limiti inferiori che superiori dell'intervallo di riferi-

mento.

Per quanto riguarda i VI, il parametro lipidico per il quale più frequentemente tale valore è indicato è il colesterolo totale (44 per SIBioC e 31 per SIMeL), mentre per i trigliceridi i VI sono stati riportati solo in 14 e 11 casi

rispettivamente. Bisogna sottolineare che percentualmente il numero di laboratori SIMeL che riporta valori ideali per i parametri lipidici considerati è superiore rispetto ai laboratori SIBioC.

La figura IV mostra, a titolo esemplificativo, i limiti superiori di riferimento per il colesterolo totale riportati da ciascun laboratorio. In entrambi i casi si nota che la maggioranza dei laboratori riferisce 200 mg/dL, con altri due gruppi di laboratori che indicano valori di 220 e 240 mg/dL.

rispettivamente. In figura V sono rappresentate le distribuzioni percentuali cumulative dei valori adottati come limite superiore di riferimento per il colesterolo LDL. Questa analisi permette di meglio valutare la dispersione dei dati ed evidenzia che essi rappresentano nella maggioranza dei casi multipli di 10. Inoltre una percentuale abbastanza rilevante di laboratori indica come limite superiore di riferimento il valore di 160 mg/dL, limite suggerito come valore ideale dalla Comunità scientifica internazionale.

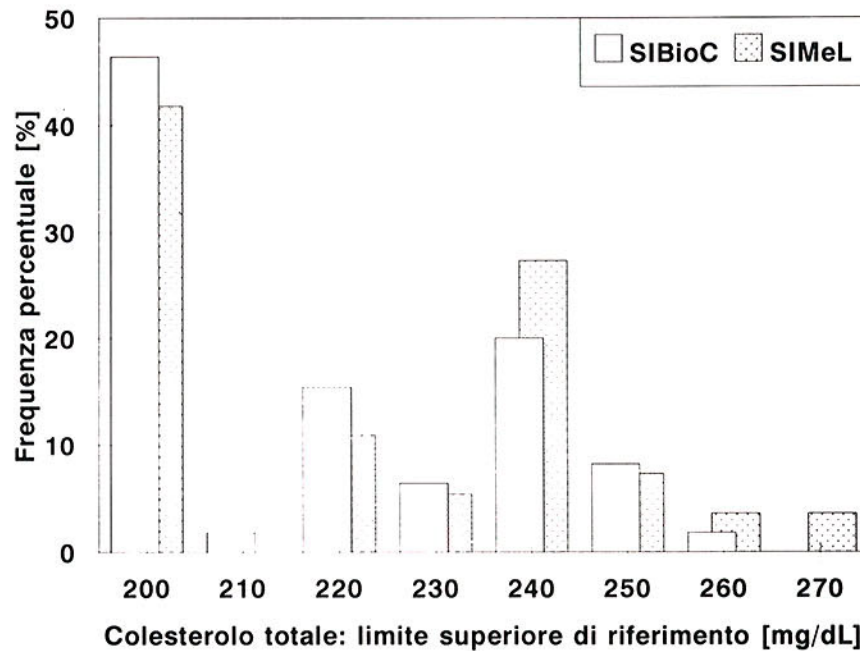


FIGURA IV
Frequenza relativa dei differenti valori utilizzati dai partecipanti come limite superiore dell'intervallo di riferimento per il colesterolo totale

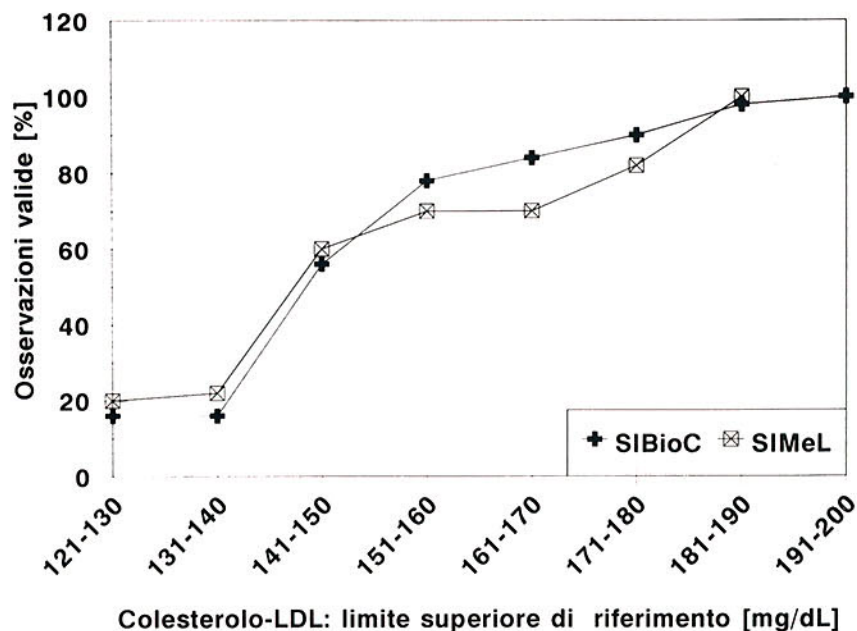


FIGURA V
Distribuzione percentuale cumulativa dei valori riportati dai partecipanti per il limite superiore di riferimento del colesterolo LDL: il grafico si riferisce a 110 osservazioni per i laboratori SIBioC e 55 osservazioni per i laboratori SIMeL

Poiché in ciascun campione di plasma il colesterolo LDL rappresenta una percentuale elevata del colesterolo totale, si è ritenuto opportuno valutare la correlazione esistente tra i limiti superiori di riferimento dichiarati per questa coppia di parametri lipidici. I risultati sono riportati in figura VI e mostrano l'assenza di una correlazione significativa tra i due limiti considerati, a differenza di quanto atteso. Si è voluto anche valutare se esistessero differenze statisticamente significative tra i valori riportati

dai laboratoristi delle due Società. All'analisi della varianza si sono riscontrate differenze statisticamente significative per i limiti inferiori di riferimento per il colesterolo HDL nella donna ($p=0,006$), ed i valori ideali per i trigliceridi ($p=0,027$).

Infine, all'interno delle risposte fornite dai laboratori di una singola Società che avessero riportato sia i VR che i VI, si sono riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda SIBioC tra i limiti superiori di

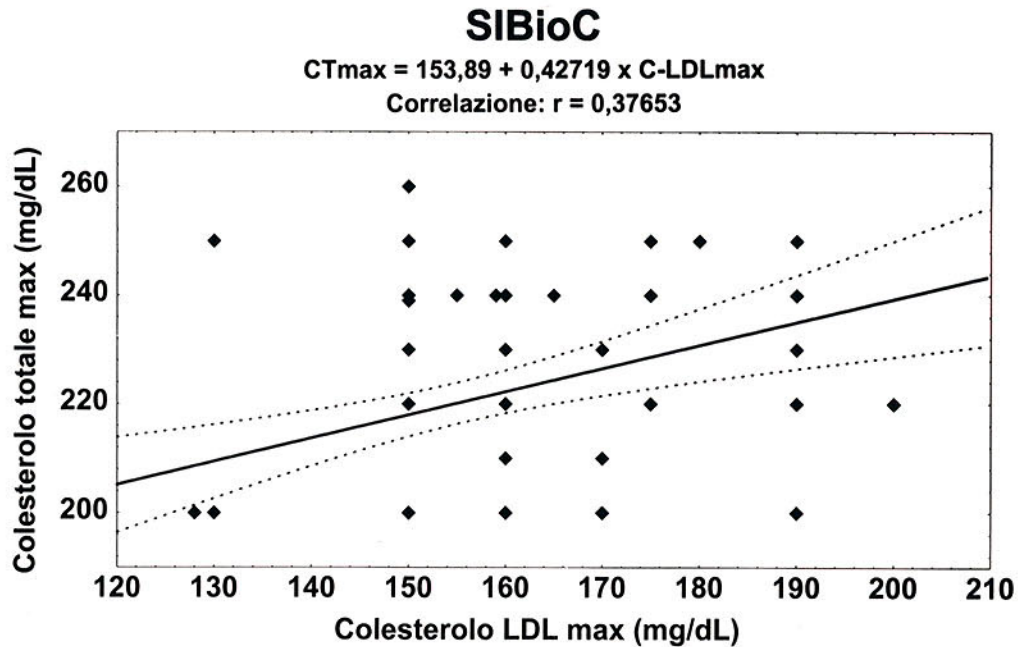


FIGURA VIa
Correlazione tra i limiti superiori di riferimento (max) per il colesterolo totale e per il colesterolo LDL riportati dai partecipanti. Dati relativi a partecipanti soci SIBioC

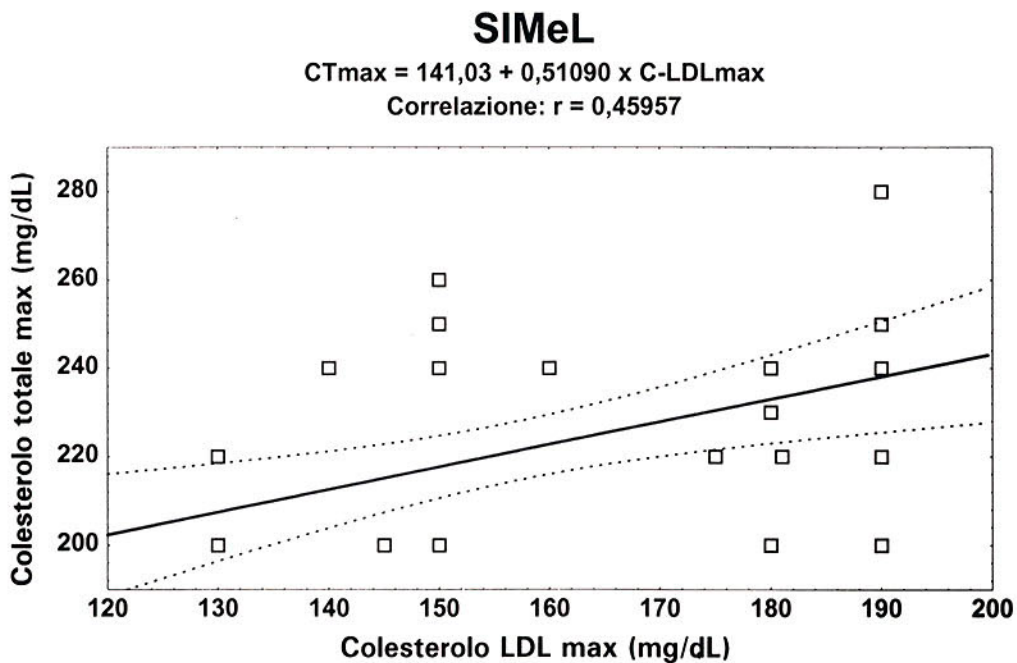


FIGURA VIb
Correlazione tra i limiti superiori di riferimento (max) per il colesterolo totale e per il colesterolo LDL riportati dai partecipanti. Dati relativi a partecipanti soci SIMeL

riferimento ed i valori ideali per il colesterolo totale ($p=0,00001$) ed il colesterolo LDL ($p=0,00001$). Per quanto riguarda SIMeL la numerosità dei dati disponibili ha permesso di confrontare tra loro soltanto i limiti superiori di riferimento ed i valori ideali per il colesterolo totale, che sono risultati statisticamente differenti ($p=0,00001$).

DISCUSSIONE

Con questo studio si è voluto verificare se ed in quale modo le linee guida che definiscono i livelli ottimali dei lipidi plasmatici fossero state recepite dai laboratori di analisi chimico-cliniche presenti sul territorio italiano. Le motivazioni che hanno indotto a svolgere questa indagine derivano da alcune considerazioni:

1) negli ultimi anni sono state pubblicate una serie di linee guida relative alla identificazione dei livelli "ottimali" di lipidi plasmatici ed in particolare di colesterolo e colesterolo LDL (18-20)

2) questi parametri lipidici sono di fondamentale importanza per il medico per potere definire il rischio cardiovascolare di un dato soggetto

3) due analoghe indagini sono state svolte circa 10 anni orsono documentando la possibilità di ottenere informazioni valide mediante questo tipo di approccio e fornendo quindi un punto di riferimento per una valutazione comparativa (21).

La presente indagine è stata effettuata utilizzando un semplice questionario e coinvolgendo i laboratoristi soci di due delle principali società italiane di biochimica-clinica. La percentuale di risposta è stata sufficientemente ampia da rendere valido il campione; infatti dei 614 laboratori interpellati 190 hanno risposto. Questo tipo di approccio presenta alcuni limiti, primo tra tutti la possibilità che si sia selezionato un campione di laboratoristi particolarmente sensibile al problema che potrebbe non essere rappresentativo della distribuzione geografica dei laboratori. Questo limite tuttavia non pare sussistere in quanto la distribuzione geografica dei laboratori soci delle società è del tutto

analogo a quella dei laboratori che hanno risposto alla indagine (dati non mostrati).

Ad una prima analisi risulta evidente che i valori medi (sia di riferimento che ideali) non differiscono in modo rilevante tra i laboratori delle due associazioni, con l'eccezione dei limiti inferiori di riferimento per il colesterolo HDL nelle donne, e dei valori ideali per i trigliceridi; parimenti, non vi è evidente trend geografico.

Ad una osservazione generale dei risultati ottenuti appare tuttavia evidente che molti laboratoristi, pur esprimendo i dati come valori di riferimento, sono stati influenzati nella selezione dei limiti di riferimento (particolarmente del limite superiore) dalla presenza di valori ideali suggeriti dalle varie linee guida. A favore di questa interpretazione si possono addurre le seguenti osservazioni: quasi tutti i dati sono riportati come multipli di dieci, fatto altamente improbabile per i valori di concentrazione di un analita nella popolazione (ad esempio 95° percentile della distribuzione) che rappresenta una variabile continua; spesso il valore di riferimento viene riportato come inferiore/superiore ad un dato livello, che chiaramente non può derivare da un dato di popolazione; i valori riportati per molti dei parametri lipidici considerati (colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL) sono raggruppati attorno a valori del tutto analoghi a quelli suggeriti dalle linee guida pubblicate negli ultimi anni (vedi tabella 3); infine pochi laboratori forniscono valori ideali e quando lo fanno questi non si discostano in modo apprezzabile dai valori di riferimento. Un ulteriore supporto per queste evidenze deriva dalla analisi dei valori ideali: le medie di questi infatti non differiscono dalle medie dei valori riportati come limiti superiori (per colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi) o limiti inferiori (per il colesterolo HDL) di riferimento. Tuttavia se si analizzano i dati di quei laboratori che riportano nel referto sia i VR che i VI, emergono alcune differenze significative, in particolare per il colesterolo totale e il colesterolo LDL.

Nel loro insieme queste considerazioni portano a concludere che parte dei laboratori abbiano utilizzato i valori

TABELLA 3

Percentuale di laboratori (SIBioC e SIMeL) che riportano valori di riferimento (V.R.) o ideali (V.I.) compatibili con i limiti consigliati da organizzazioni internazionali

Parametro Lipidico	Limite Consigliato (mg/dL)		SIBioC		SIMeL	
			V.R. %	V.I. %	V.R. %	V.I. %
Colesterolo Tot.	Ideale	<200	46	89	42	93
	Borderline	<240	90	100	86	100
Colesterolo LDL	Ideale	<130	16	54	20	46
	Borderline	<160	78	100	70	100
Colesterolo HDL	Ideale (M)	>40	24	43	25	33
	Borderline (M)	>30	97	100	100	100
	Ideale (F)	>45	70	---	46	43
	Borderline (F)	>35	98	---	84	100
Trigliceridi	Ideale	<170	52	57	45	33
	Borderline	<200	98	100	95	100

di riferimento in modo "anomalo", aggiustandoli in funzione dei valori ideali suggeriti dalle linee guida. Queste "scelte personalizzate" da parte dei laboratori portano a indicazioni tra loro contrastanti. L'esempio più eclatante è rappresentato dai risultati ottenuti correlando tra loro i limiti superiori di riferimento riportati per il colesterolo totale e per il colesterolo LDL. Una serie di studi hanno documentato la forte relazione tra questi due parametri lipidici (22, 23). Di fatto circa il 65-70% del colesterolo plasmatico è rappresentato dal colesterolo LDL; inoltre questo ultimo parametro lipidico viene comunemente calcolato utilizzando la formula di Friedewald (24), con l'ovvia conseguenza che la correlazione con il colesterolo totale dovrebbe essere altamente significativa. L'assenza di correlazione tra i limiti superiori di riferimento riportati per questi due parametri dai partecipanti all'inchiesta supporta ulteriormente l'ipotesi dell'intervento acritico da parte del laboratorista sui limiti adottati.

Al contrario di quanto avviene per il colesterolo LDL e per il colesterolo totale, le linee guida non riportano valori "traguardo" per il colesterolo HDL e per i trigliceridi. Nel primo caso tuttavia i limiti di riferimento riportati dai partecipanti all'inchiesta evidenziano un aggiustamento verso livelli considerati comunemente accettabili; nel caso dei trigliceridi è interessante osservare che essi sono il parametro lipidico più frequentemente confrontato con un intervallo di riferimento, ed il meno confrontato con valori ideali, indicando come per questi lipidi il dato derivato dalla popolazione mantenga una sua validità.

Due indagini precedenti, condotte nel 1986 e 1988 su circa 80 Laboratori in tutta Italia, avevano fornito indicazioni sui limiti superiori di riferimento per la colesterolemia che risultavano essere mediamente di 257 mg/dL nel 1986 e

di 241 mg/dL nel 1988. I dati della attuale indagine si attestano intorno ad un valore medio di 230 mg/dL. Se si confrontano le curve di distribuzione percentuale cumulativa di questo parametro nelle tre indagini (fig. VII) si evidenzia che nel 1999 una percentuale nettamente superiore di laboratori indica 200 e 240 mg/dL quali limiti superiori di riferimento (rispettivamente 45 e 88,5% vs 0 e 18% nel 1986, 19 e 48% nel 1988). Questo dato è un'ulteriore prova che la diffusione di linee guida derivate da studi clinici ed epidemiologici ha influenzato in modo sempre più evidente la definizione, da parte dei laboratori, dei limiti di riferimento del principale fattore di rischio lipidico. Lo stesso tipo di approccio è stato applicato agli altri parametri lipidici considerati. I dati riportati in tabella 3 indicano chiaramente l'allineamento dei valori di confronto utilizzati nella refertazione verso i valori decisionali indicati dalla Comunità scientifica internazionale.

Un ulteriore spunto di discussione riguarda la scarsa omogeneità dei dati riportati. Poiché il medico individua eventuali situazioni patologiche facendo riferimento alla presenza o meno di valori al di fuori dei limiti (evidenziati spesso con l'asterisco), ne deriva che la valutazione clinica di un determinato soggetto e la conseguente strategia di intervento possono dipendere dal laboratorio che effettua l'analisi. Diventa quindi necessario promuovere tutte le attività possibili per raggiungere la maggiore uniformità possibile di refertazione in modo tale che al medico pervengano indicazioni univoche e scientificamente inopinabili.

RINGRAZIAMENTI

Questo lavoro è stato possibile grazie alla collabora-

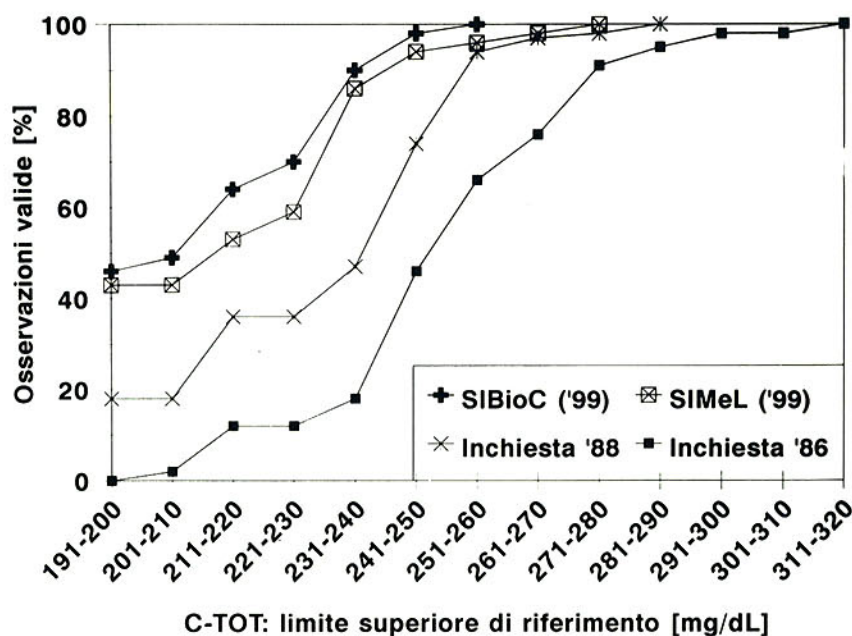


FIGURA VII

Distribuzione percentuale cumulativa dei limiti superiori di riferimento per il colesterolo totale riportati dai laboratori in indagini compiute nel 1986, nel 1988 e nella presente indagine (SIBioC e SIMeL). Il grafico si riferisce a 110 osservazioni per i laboratori SIBioC e 55 per i laboratori SIMeL nell'indagine attuale, ed a circa 80 osservazioni nelle indagini del 1986 e 1988

zione dei laboratoristi che hanno aderito all'indagine: ad essi vanno i più sentiti ringraziamenti. Si ringrazia inoltre la Signora Simonetta Casati per la sua preziosa collaborazione nella gestione dei dati. Questo studio è stato supportato da un grant educazionale da parte di Pfizer, Parke-Davis, Guidotti e Warner-Lambert.

BIBLIOGRAFIA

1. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) and International Committee for Standardisation in Haematology (ICSH). Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:337-42.
2. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:639-44.
3. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; 26:593-8.
4. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH). Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:645-56.
5. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH). Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:657-62.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guidelines (1995). NCCLS Document 28-A.
7. American Diabetes Association. Report of the expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-201.
8. Tietz NW. *Clinical guide to laboratory tests*. 3rd Ed. Saunders, Philadelphia, 1995.
9. Rifkind BM, Segal P. Lipid research clinics program reference values for hiperlipidemia and hipolipidemia. *JAMA* 1983; 250:1869-72.
10. Zanella A. Reference value for plasma lipids and lipoproteins (Letter). *JAMA* 1983; 250:1869-72.
11. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Int Med* 1979; 90:85-91.
12. Stamler J., Wentworth D., Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 35222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823-7.
13. Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *JAMA* 1986; 265:2849-58.
14. The Expert Panel. Report of the National cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Int med* 1988; 148:36-69.
15. Rosenfeld L. Atherosclerosis and the connection: evolution of a clinical application. *Clin Chem* 1989; 35: 521-93.
16. Graziani MS, Franzini C. Colesterolo. Gruppo di studio 02. Lipidi e Lipoproteine. *Giorn It Chim Clin* 1990; 15:87-93.
17. Faegeman O. Action limits in hyperlipidemia. *Scand J Clin lab Invest* 1990; 50 (Suppl. 198):82-5.
18. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89:1329-1445.
19. The International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. Coronary Heart Disease: reducing the risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8:205-271.
20. Second joint task force of European and other Societies on Coronary Prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-1503.
21. Poli A, Laurenzi M. Ipercolesterolemia e cardiopatia ischemica. *La Rassegna Clinica Scientifica* 1989; 65:73-76.
22. Warnick GR, Knopp RH, Fitzpatrick V et al. Estimating low density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of national recommended cut-points. *Clin Chem* 1990; 36:15-19.
23. McNamara JR, Cohn JS, Wilson PWF, et al. Calculated values for low density lipoprotein cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. *Clin Chem* 1999; 36:36-42.
24. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.