

## Modalità di refertazione dei lipidi plasmatici: indagine tra i laboratoristi delle società SIBioC e SIMeL

A. L. Catapano, E. Tragni, G. Galli,  
S. Brambilla(\*), U. Lippi(°), C. Franzini(\*)

*Per conto del gruppo di studio SIBioC "Fattori di rischio cardiovascolare"*

*Per conto del gruppo di studio SIMeL-CISMEL "Lipidi e lipoproteine"*

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

*(\*)Laboratorio di Chimica Clinica e di Ematologia, Ospedale "L. Sacco"*

*(°)Laboratorio di Chimica Clinica e di Ematologia, Ospedale Civile Maggiore Azienda Ospedaliera di Verona*

### 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 popolazione di riferimento espressa mediante limiti, minimo e massimo, della porzione 95% centrale della distribuzione medesima. Il confronto tra un dato rilevato in un soggetto e la corrispondente distribuzione di riferimento consente di stabilire, su basi statistiche, 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 letteratura, 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 strettamente documentate e attraverso il consenso di esperti. In linea di massima il valore decisionale è indipendente dal valore 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 I.

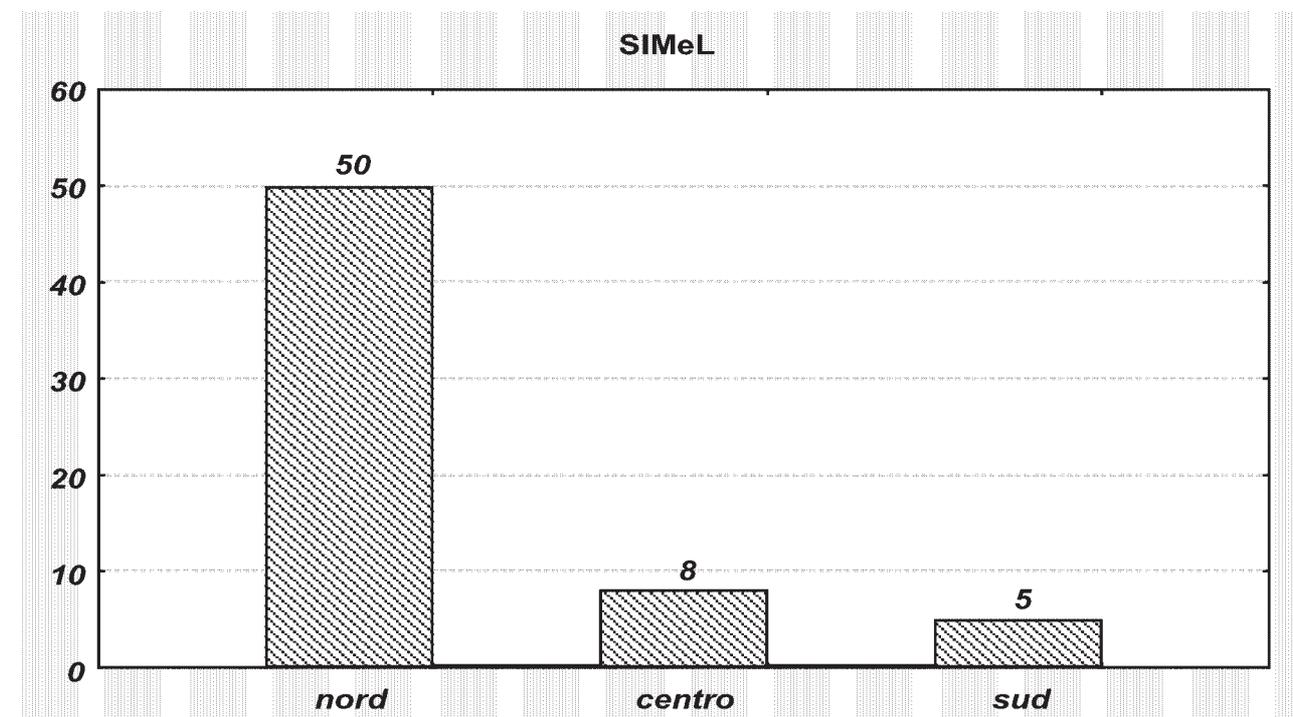
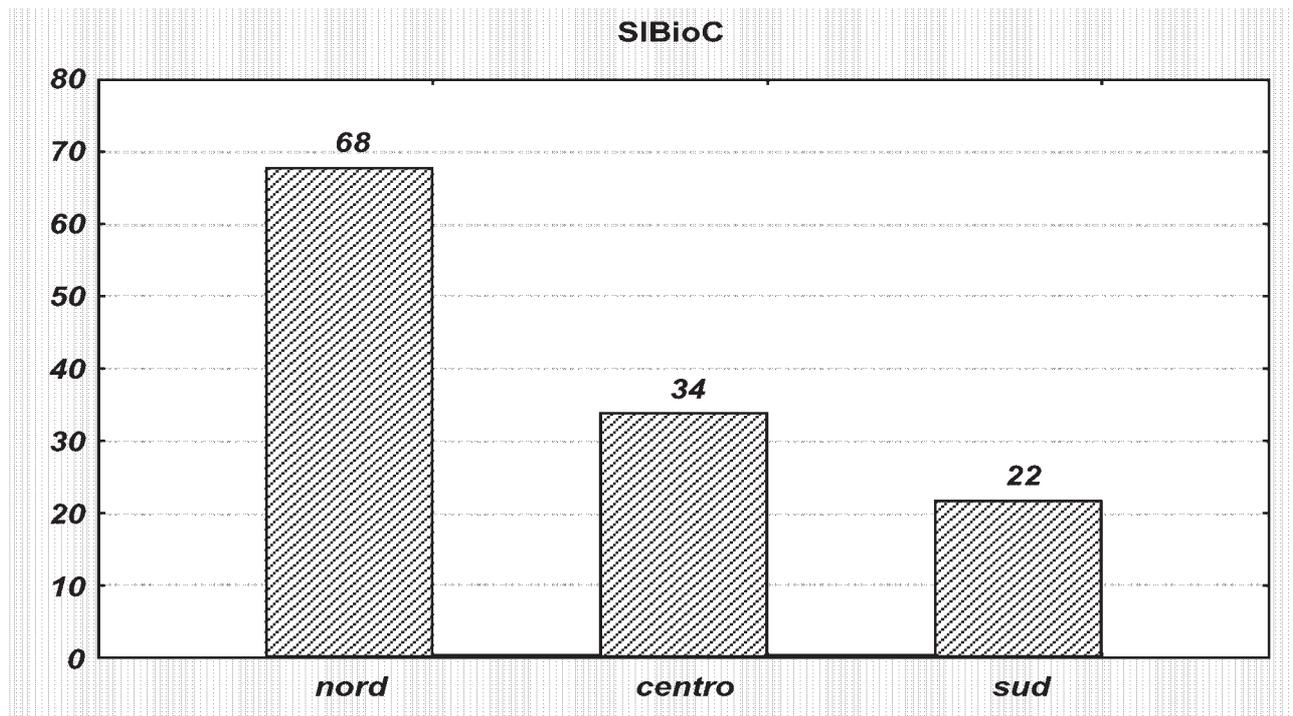
Tabella I. Principali caratteristiche e proprietà dei valori di riferimento e dei valori ideali

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

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 dimostrato che il rischio di malattia cardiovascolare correla in modo continuo con la colesterolemia (11-13). 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, 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 va-

Figura 1. Distribuzione geografica delle risposte pervenute. Il grafico rappresenta il numero di laboratori per ciascuna area nazionale. Per due laboratori SIBioC non è stato possibile individuare la provenienza.



lori 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 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 comportamento logiche ed uniformi.

**Tabella II. Valori medi  $\pm$  ES (mg/dL), intervalli di confidenza, medie dei quartili dei valori di riferimento e dei valori ideali di tutti i parametri lipidici considerati nella indagine**

### SIBioC

Parametro lipidico	N. Osservazioni valide	Media	E.S.	Mediana	Minimo	Massimo
Colesterolo totale min.	79	125,66	4,02	130,0	0	200
Colesterolo totale max.	110	218,35	1,85	220,0	200	260
Colesterolo HDL min. - M	114	36,84	0,63	35,0	22	60
Colesterolo HDL min. - F	47	45,49	1,12	45,0	30	65
Colesterolo HDL max. - M	57	75,23	3,12	70,0	45	150
Colesterolo HDL max. - F	21	86,86	4,59	85,0	64	140
Colesterolo LDL min.	40	54,88	6,06	50,0	0	150
Colesterolo LDL max.	94	155,82	1,76	150,0	128	200
Trigliceridi min.	101	44,37	1,95	40,0	0	120
Trigliceridi max.	119	176,26	1,87	170,0	70	250
Colesterolo totale ideale	44	202,34	1,15	200,0	198	240
Colesterolo HDL ideale	21	43,67	2,76	35,0	30	75
Colesterolo LDL ideale	26	137,88	2,63	130,0	100	160
Trigliceridi ideali	14	171,07	7,88	170,0	100	200

### SIMeL

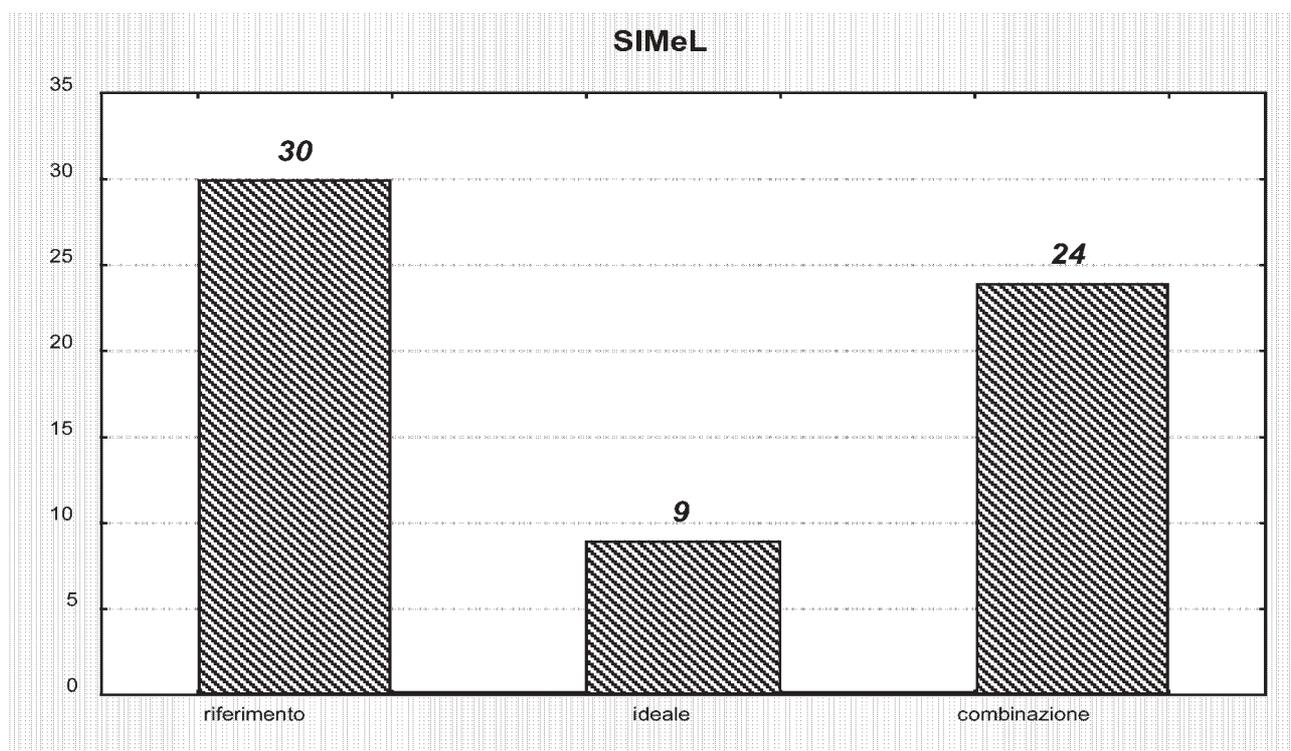
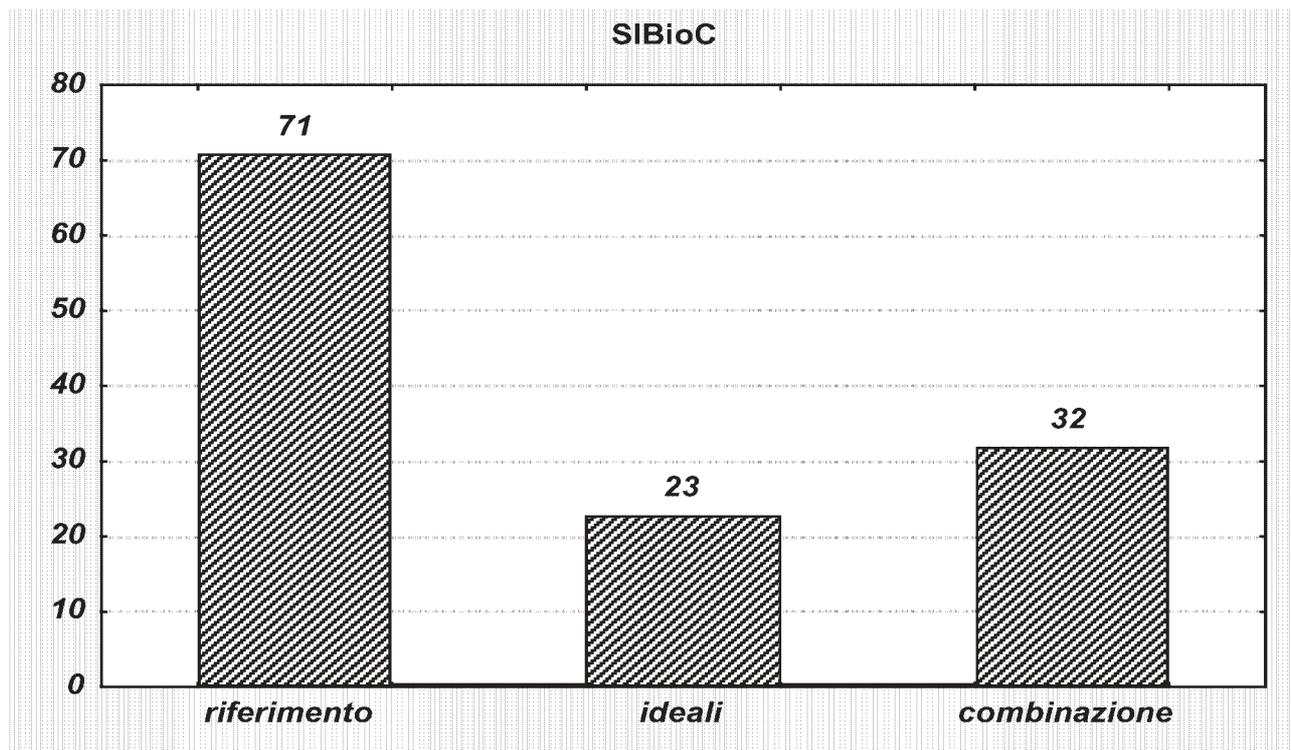
Parametro lipidico	N. Osservazioni valide	Media	E.S.	Mediana	Minimo	Massimo
Colesterolo totale min. - M	35	123,80	5,70	135,0	40	150
Colesterolo totale min. - F	25	124,72	6,47	130,0	40	150
Colesterolo totale max. - M	55	223,27	3,06	220,0	200	280
Colesterolo totale max. - F	35	221,14	3,82	220,0	200	270
Colesterolo HDL min. - M	52	36,69	1,14	35,0	30	84
Colesterolo HDL min. - F	37	40,81	1,22	43,0	30	65
Colesterolo HDL max. - M	26	70,54	2,72	70,0	45	120
Colesterolo HDL max. - F	17	80,24	3,50	80,0	60	120
Colesterolo LDL min. - M	15	66,93	11,09	65,0	0	130
Colesterolo LDL min. - F	8	71,38	18,51	57,5	0	130
Colesterolo LDL max. - M	40	157,03	3,26	150,0	130	190
Colesterolo LDL max. - F	25	152,24	3,70	150,0	130	190
Trigliceridi min. - M	47	46,53	2,02	50,0	0	75
Trigliceridi min. - F	35	47,49	2,18	50,0	30	75
Trigliceridi max. - M	58	183,22	4,68	175,0	140	400
Trigliceridi max. - F	38	177,68	2,64	173,5	148	200
Colesterolo totale ideale - M	31	201,29	0,90	200,0	200	220
Colesterolo totale ideale - F	18	201,11	1,11	200,0	200	220
Colesterolo HDL ideale - M	16	40,94	2,34	35,0	35	60
Colesterolo HDL ideale - F	12	44,17	2,74	40,0	35	65
Colesterolo LDL ideale - M	18	138,33	2,59	130,0	130	160
Colesterolo LDL ideale - F	11	136,36	3,38	130,0	130	160
Trigliceridi ideali - M	11	193,55	3,62	200,0	170	200
Trigliceridi ideali - F	5	193,80	5,95	200,0	170	200

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

Figura 2. Distribuzione del tipo di refertazione utilizzato dai laboratori. In questo grafico è rappresentato il n° di laboratori in funzione del tipo di refertazione importato nel questionario.



**Tabella III. Percentuale dei Laboratori SIBioC e SIMeL che riportano valori di riferimento o ideali compatibili con quanto indicato dalle Organizzazioni Internazionali**

PARAMETRI	VALORI CONSIGLIATI		V. R. (*)		V.I. (**)		V. R. (*)		V.I. (**)		
			(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	
Colesterolo totale	ideale	< 200 mg/dL	46,4	110	88,6	44	41,8	55	93,3	15	
	borderline	< 240 mg/dL	90,0	110	100,0	44	85,5	55	100,0	15	
Colesterolo LDL	ideale	< 130 mg/dL	16,0	94	53,9	26	20,0	40	45,5	11	
	borderline	< 160 mg/dL	77,7	94	100,0	26	70,0	40	100,0	11	
Colesterolo HDL	<i>maschi</i>	ideale	> 40 mg/dL	23,7	27	42,8	21	25,0	52	33,3	9
		borderline	> 30 mg/dL	97,3	108	100,0	21	100,0	52	100,0	9
	<i>femmine</i>	ideale	> 45 mg/dL	70,3	47			45,9	37	42,9	7
		borderline	> 35 mg/dL	97,8	47			83,8	37	100,0	7
Trigliceridi	ideale	< 170 mg/dL	52,1	119	57,1	14	44,8	58	33,3	6	
	borderline	< 200 mg/dL	97,5	119	100,0	14	94,8	58	100,0	6	

(\*) V.R. = valori di riferimento

(\*\*) V.I. valori ideali

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 evitata dalla collocazione dei valori numerici in una delle due colonne previste od in entrambi; 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, riportata come valori di riferimento (VR), valori ideali (VI) o una combinazione dei due. I valori dei livelli plasmatici dei lipidi considerati sono stati espressi in mg/dL (convertendo i valori espressi in mmoli/L) e riportati e valutati come minimo e massimo 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).

## Risultati

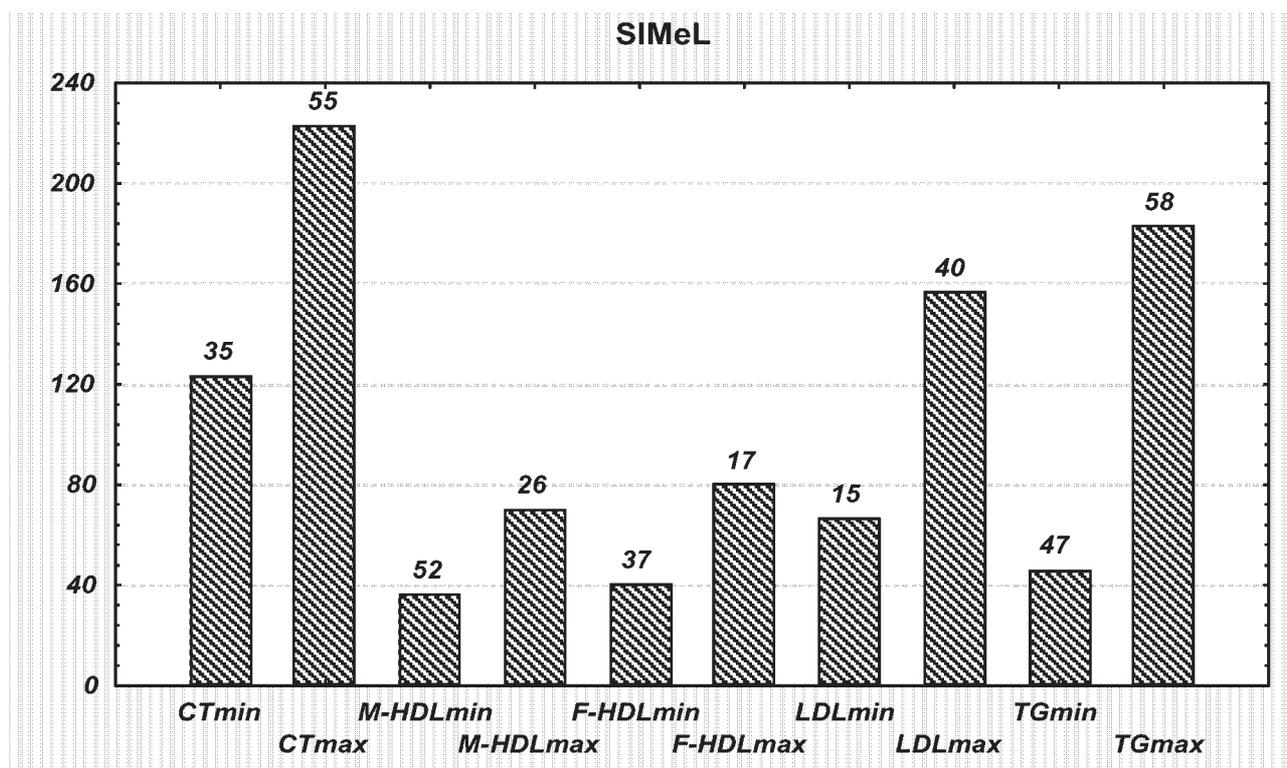
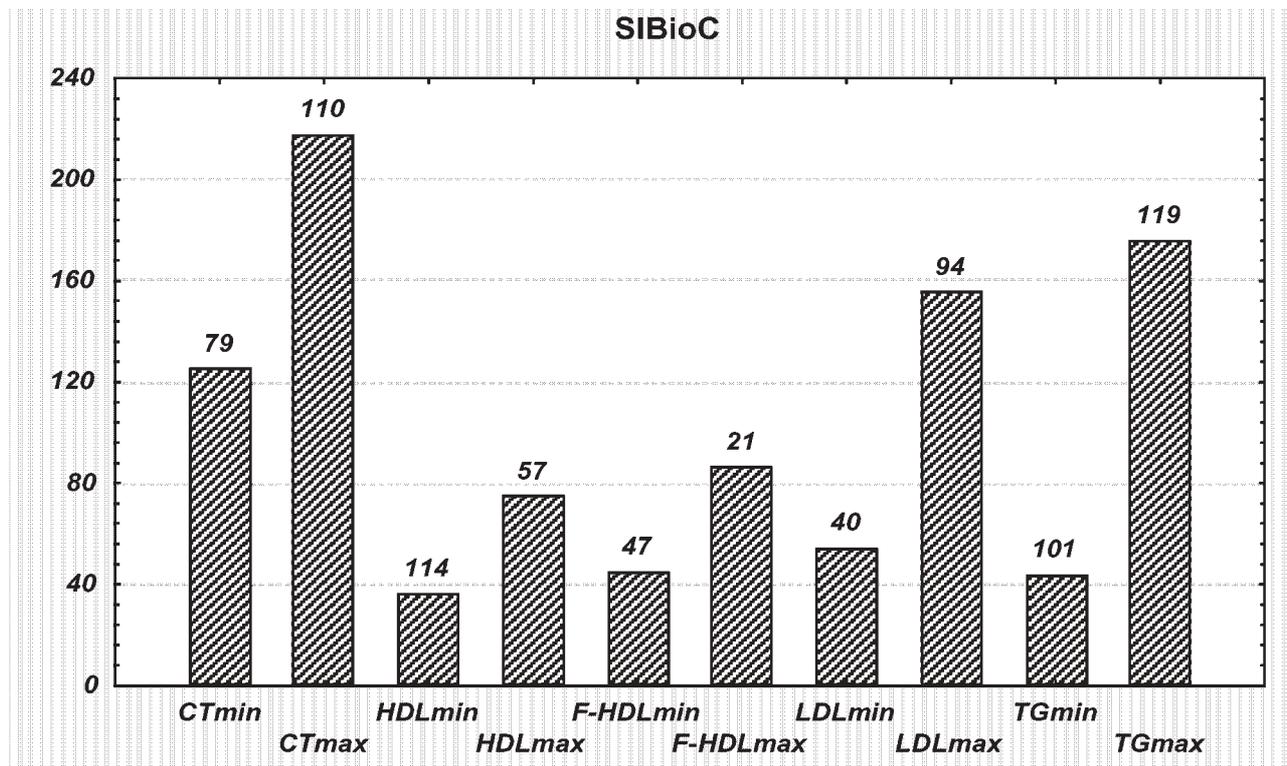
La percentuale globale dei laboratori che hanno aderito allo studio è stata del 30,8% (126 su 360 per la SIBioC, 63 su 254 per la SIMeL). In figura 1 è rappresentata la distribuzione geografica dei laboratori che hanno aderito allo studio suddivisi in base alla Società di appartenenza. Due laboratori appartenenti al gruppo SIBioC non sono stati inseriti in questa analisi a causa di 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 2 è rappresentata la tipologia delle refertazioni in accordo a quanto descritto nei materiali e metodi. Risulta evidente una tendenza a riportare i dati sotto forma di intervallo di riferimento, anche se un numero non trascurabile di laboratori riporta i da-

ti sotto forma di valori ideali o come combinazione di valori ideali e di riferimento.

I valori relativi ai parametri lipidici considerati sono riportati in tabella II e figura 3. Si nota immediatamente che le informazioni inviate dai laboratori

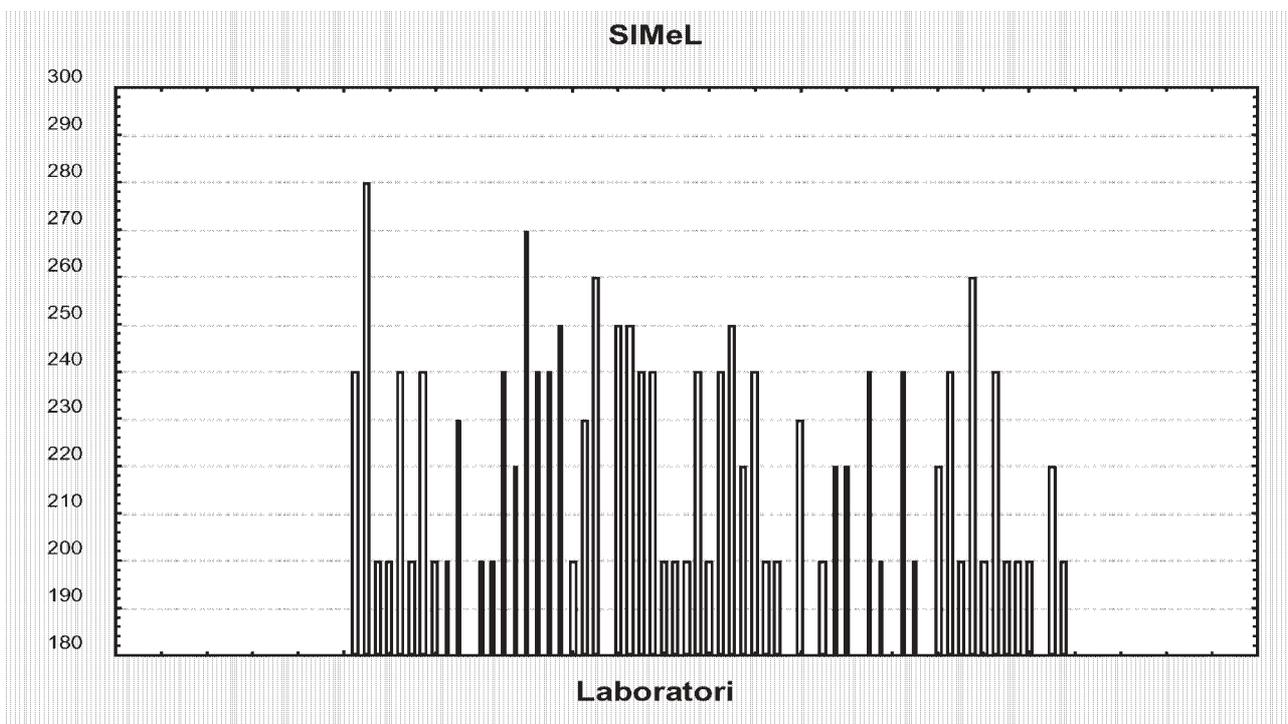
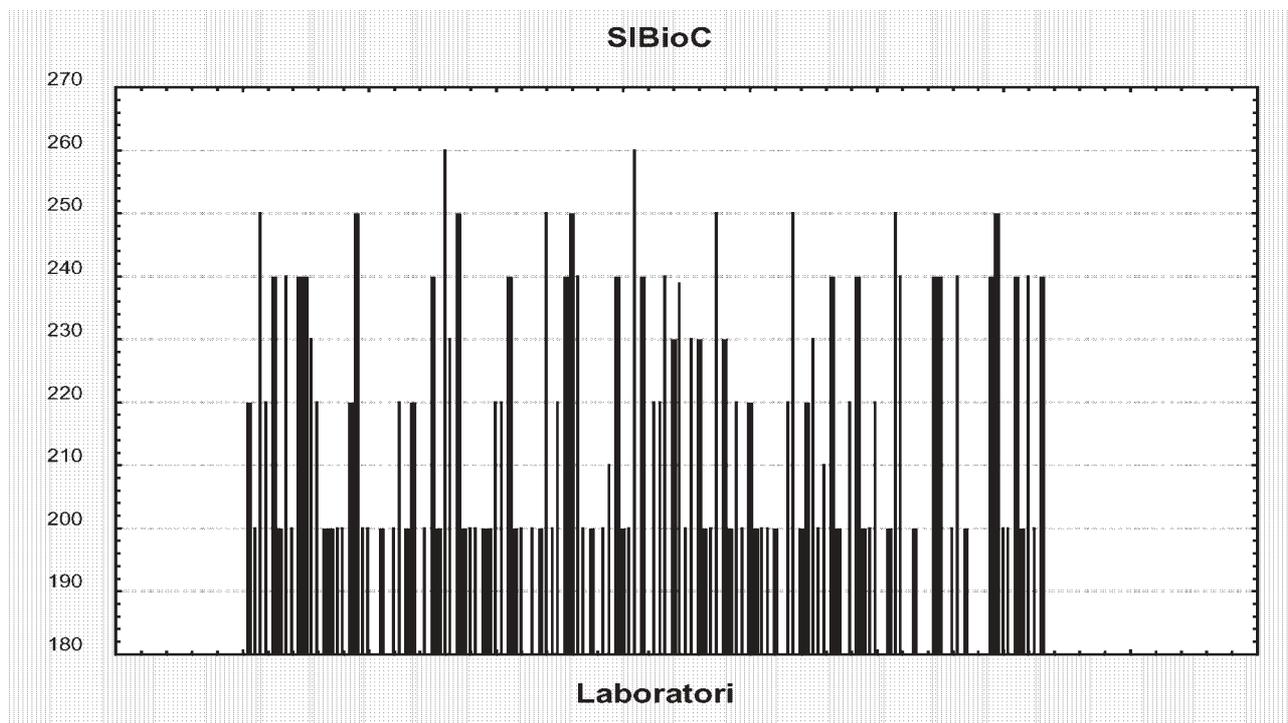
Figura 3. Valori massimi e minimi dei parametri lipidici. In questo grafico sono riportati i valori medi per ciascuno dei parametri e numerosità dei laboratori (numeri in testa alla colonna) che hanno fornito indicazioni circa il dato.



non erano sempre complete, indipendentemente dal tipo di refertazione utilizzata; ad es. nei VR, mentre 110 laboratori SIBioC e 55 SIMeL hanno riportato il valore massimo del colesterolo totale, solo 79 e 35, rispettivamente, hanno riportato il valore minimo dello stesso parametro. Analoghe considerazioni sono valide per i VR del colesterolo LDL. Nel caso del colesterolo HDL sono invece riportati maggior-

mente i valori minimi. Per i trigliceridi plasmatici sono riportati nella grande maggioranza dei casi sia i valori minimi che i valori massimi. Per quanto riguarda invece i VI, il parametro più frequentemente indicato è stato il colesterolo totale (44 per SIBioC e 31 per SIMeL), mentre i trigliceridi sono stati riportati solo in 14 e 11 casi rispettivamente. Bisogna sottolineare che percentualmente il numero di labo-

**Figura 4. Valori di riferimento singoli espressi dai laboratori per il colesterolo totale massimo. Il grafico si riferisce a 110 osservazioni per i laboratori SIBioC e 55 osservazioni per i laboratori SIMeL.**



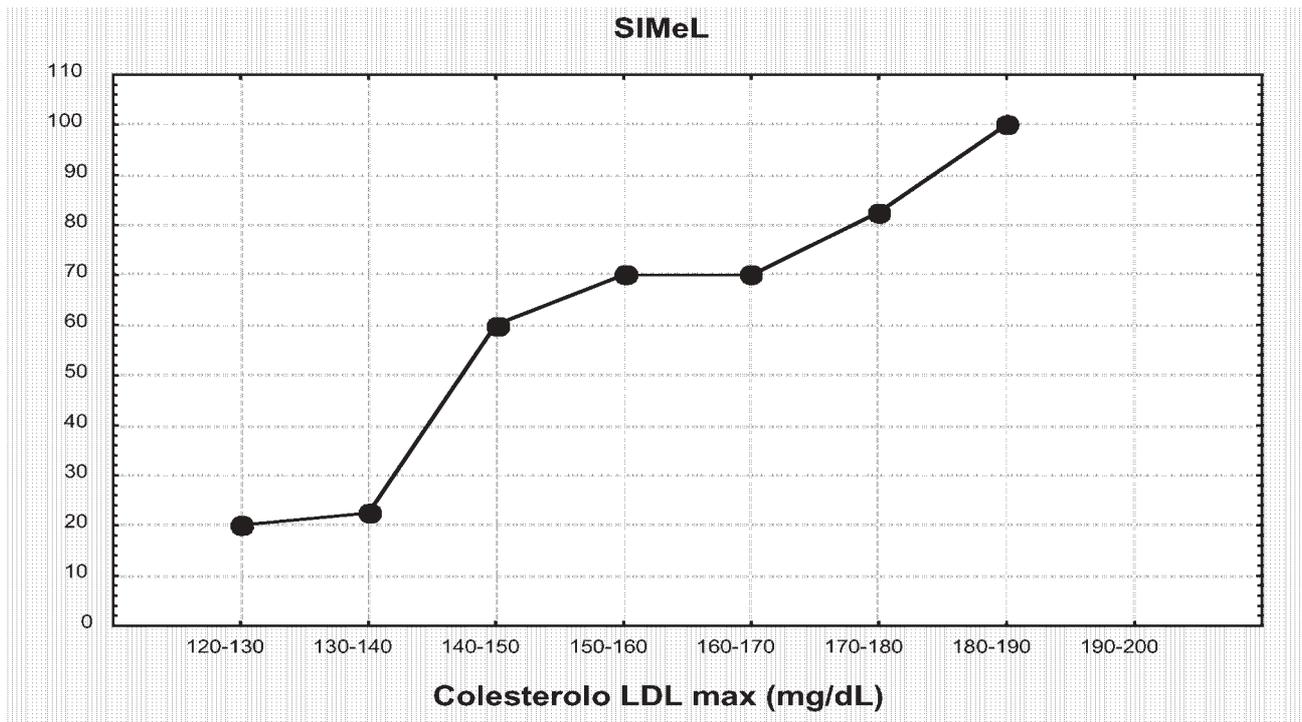
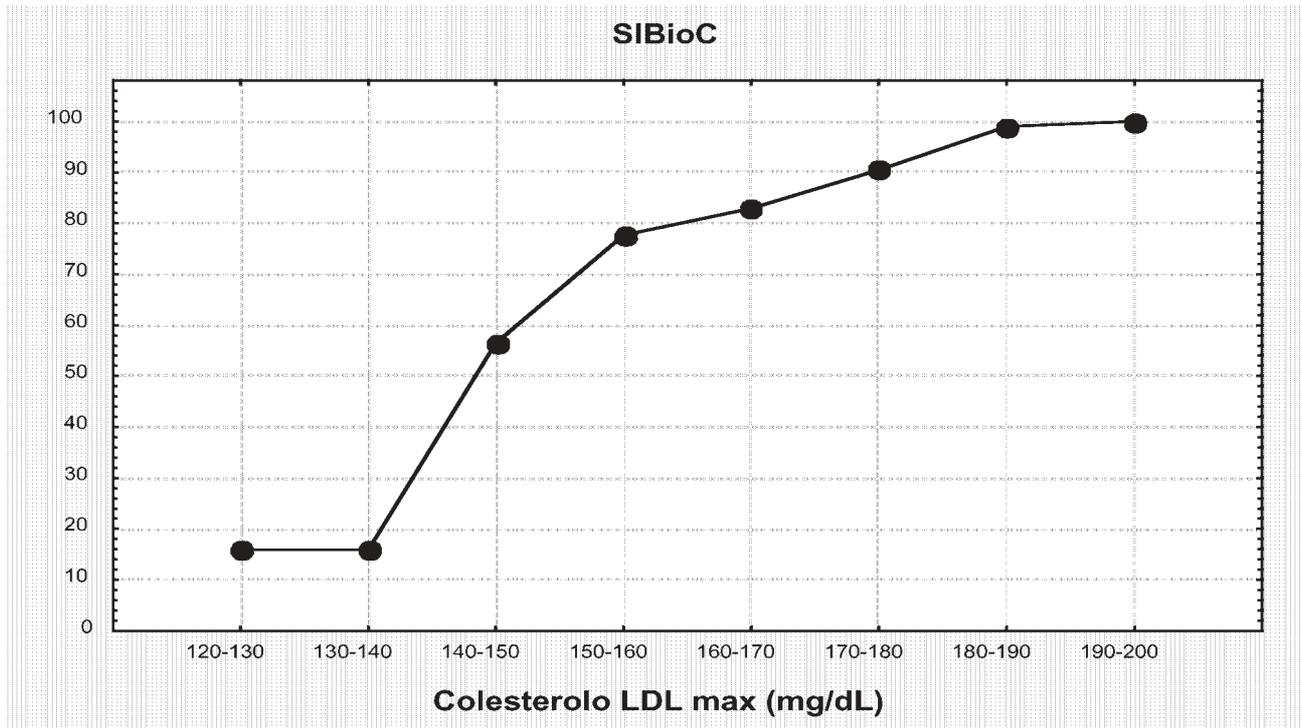
ratori SIMeL che riporta valori ideali per i parametri considerati è superiore rispetto ai laboratori SIBioC.

La figura 4 mostra, a titolo esemplificativo, i valori del colesterolo totale massimo, nell'ambito dell'intervallo di riferimento, 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 5 sono rappresentate le distribuzioni percentuali cumulative per il colesterolo LDL massimo. Questa analisi permette di meglio valutare la dispersione dei dati ed evidenzia che essi sono stati espressi nella maggioranza dei casi con numeri multipli di 10. Inoltre una percentuale abbastanza rilevante di

**Figura 5. Distribuzione percentuale cumulativa dei livelli massimi di colesterolo LDL. Il grafico si riferisce a 94 osservazioni per i laboratori SIBioC e 40 per i laboratori SIMeL.**



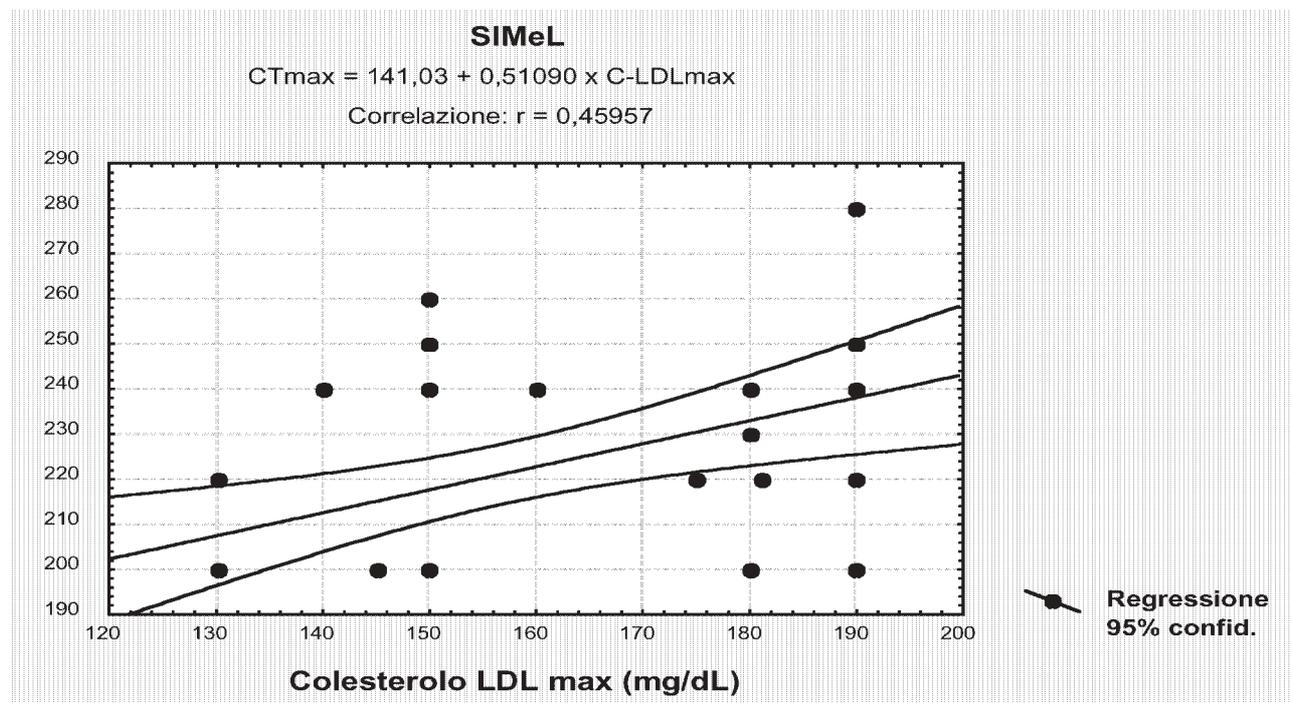
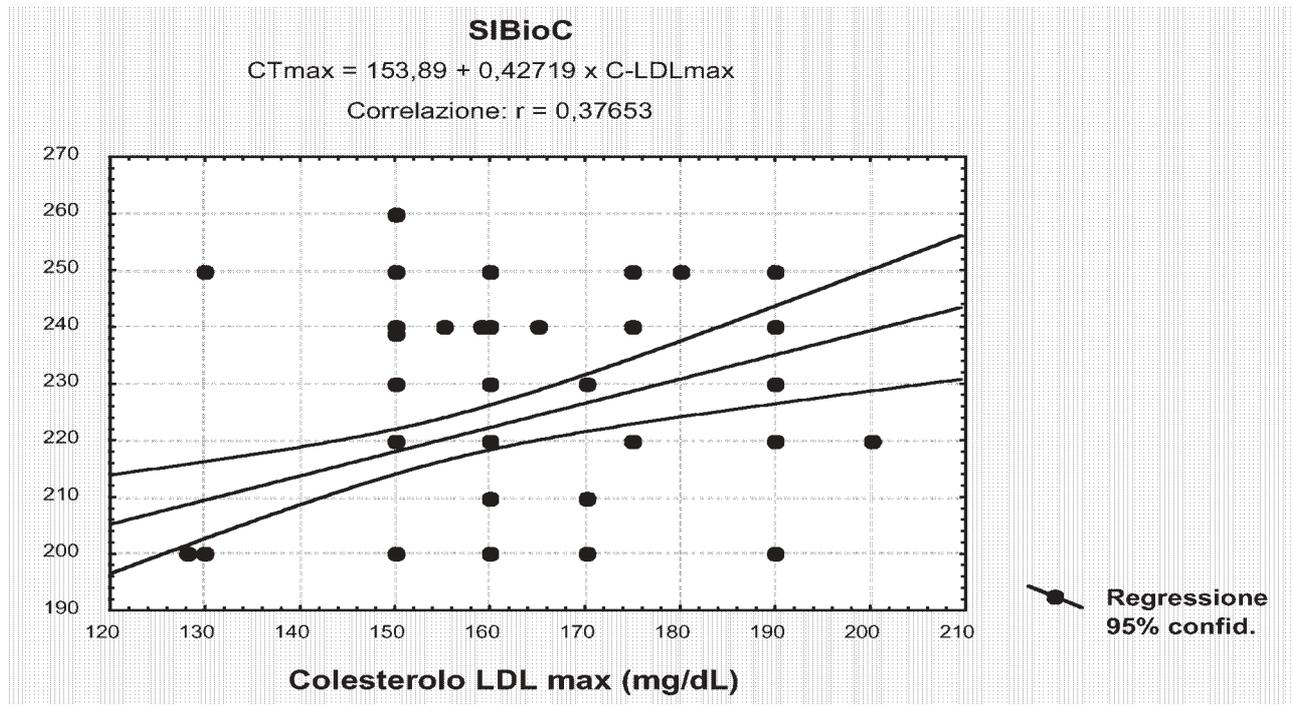
laboratori indica quali valori massimi di riferimento valori superiori a 160 mg/dL, limite suggerito dalla comunità scientifica internazionale.

Poiché i valori di colesterolo LDL rappresentano una percentuale elevata dei livelli di colesterolo plasmatico, è stata valutata la correlazione tra i loro rispettivi valori massimi. I risultati sono riportati in figura 6 e mostrano l'assenza di una correlazione significativa tra i due parametri 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 gli unici due parametri che differiscono sono risultati essere i livelli minimi di colesterolo HDL nella donna ( $p=0,006$ ) ed i valori di trigliceridi ideali ( $p=0,027$ ).

All'interno delle risposte fornite dai laboratori di una singola Società che avessero riportato sia i VR che i VI, si sono riscontrate delle differenze statisti-

Figura 6. Correlazione tra i valori di riferimento del colesterolo totale massimo e del colesterolo LDL massimo.



camente significative per quanto riguarda la SIBioC tra i livelli massimi e i valori ideali di colesterolo totale ( $p=0,00001$ ) e di colesterolo LDL ( $p=0,00001$ ). Per quanto riguarda la SIMeL la numerosità dei dati disponibili ha permesso di confrontare tra loro soltanto i livelli massimi e i valori ideali del colesterolo totale che sono risultati statisticamente differenti ( $p=0,00001$ ).

## Discussione

Con questo studio si è voluto verificare se le linee guida che definiscono i livelli ottimali dei lipidi plasmatici siano 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 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 laboratori membri di due delle principali società italiane. 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 dei laboratori soci delle società è del tutto analoga 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 valori relativi ai livelli minimi di HDL nelle donne e ai trigliceridi ideali, e non mostrano un trend geografico.

Ad una osservazione generale dei risultati ottenuti appare evidente che molti laboratori, pur esprimendo i dati come valori di riferimento, sono stati influenzati nelle loro scelte dalla presenza di valori target 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 livelli di un analita nella popolazione (ad esempio

95° percentile); 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 considerati (colesterolo, colesterolo HDL, colesterolo LDL) sono raggruppati attorno a dei valori del tutto analoghi a quelli suggeriti dalle linee guida pubblicate negli ultimi anni (vedi tabella III); infine pochi laboratori forniscono dei valori ideali e quando lo fanno non si discostano in modo apprezzabile da quelli di riferimento. Un ulteriore supporto per queste evidenze deriva dalla analisi dei valori ideali: le medie di questi valori infatti non differiscono dalle medie dei valori massimi (per colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi) o minimi (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 di riferimento in modo "anomalo", aggiustandoli in funzione dei valori 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 valori di riferimento massimi del colesterolo e del 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 parametro nella pratica comune viene calcolato utilizzando la formula di Friedewald (24), con l'ovvia conseguenza che la correlazione dovrebbe essere altamente significativa. L'assenza di correlazione tra i due parametri riscontrata nell'ambito di questa indagine supporta ulteriormente l'ipotesi dell'intervento da parte del laboratorista sui dati riportati.

Al contrario di quanto avviene per il colesterolo LDL e per il colesterolo totale, le linee guida non riportano dei valori obiettivo per il colesterolo HDL e per i trigliceridi. Nel primo caso tuttavia i valori limite evidenziano un aggiustamento verso livelli considerati comunemente accettabili; nel caso dei trigliceridi è interessante osservare che essi sono il parametro più frequentemente riportato come intervallo di riferimento, ed il meno riportato tra i 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, hanno fornito indicazioni sui livelli superiori di normalità della colesterolemia che risultarono essere mediamente di 257 mg/dL nel 1986 e di 241 mg/dL nel 1988. I dati della nostra indagine si attestano intorno ad un valore medio di 230 mg/dL. Se si confrontano le curve di distribuzione percentuale cumulativa di questo para-

metro nelle tre indagini (fig. 7) si evidenzia che nel 1999 una percentuale nettamente superiore di laboratori indica 200 e 240 mg/dL quali limiti superiori della norma (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 normalità 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 refertazione verso i valori decisionali indicati dalla Comunità scientifica internazionale.

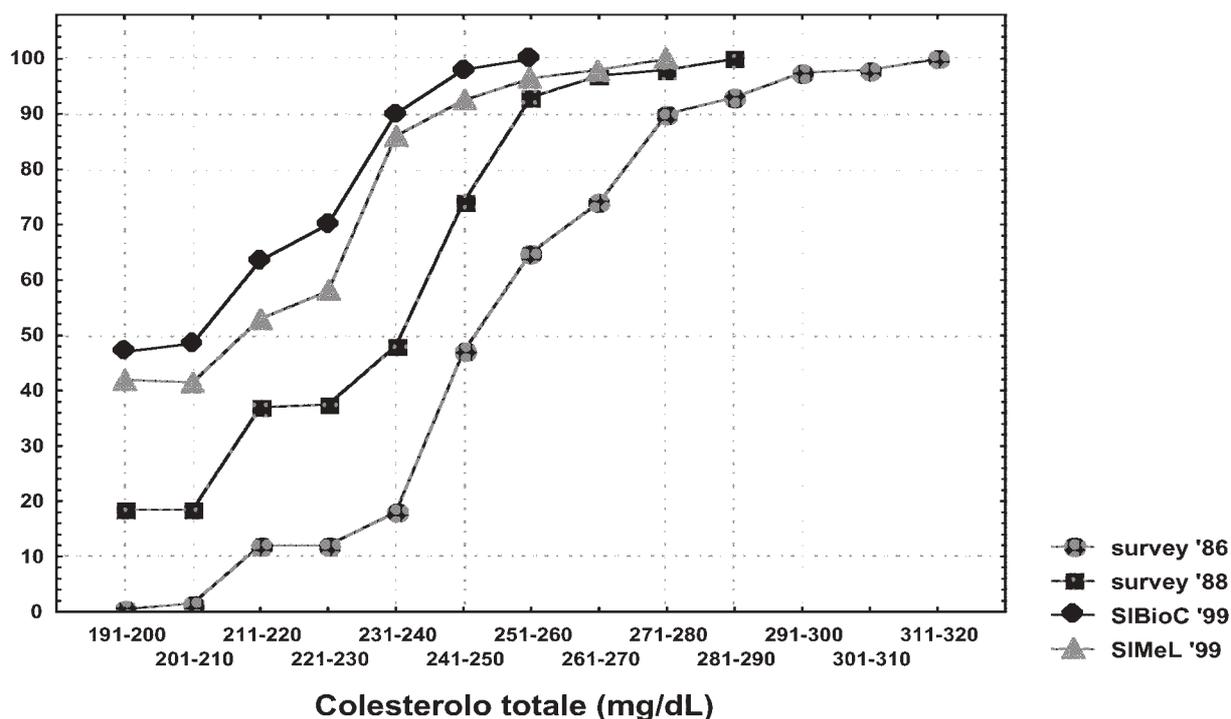
Un ulteriore spunto di discussione riguarda la scarsa omogeneità dei dati riportati. Poiché il medico individua eventuali situazioni patologiche facendo riferimento alla presenza o meno di valori al di fuori dei limiti (indicati con l'asterisco), ne deriva che la valutazione clinica di un determinato 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.

## 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) and International Committee for Standardisation in Haematology (ICSH). Approved recommendation (1986) 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) and International Committee for Standardisation in Haematology (ICSH). Approved recommendation (1986) 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 Standardisation in Haematology (ICSH). Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:645-26.
5. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) and International Committee for Standardisation in Haematology (ICSH). Approved recommendation

Figura 7. Distribuzione percentuale cumulativa dei livelli massimi di colesterolo totale riportati dai laboratori in 3 diverse indagini compiute nel 1986 (tondo), 1988 (quadrato) e 1999 (rombo SIBioC, triangolo SIMeL). Il grafico si riferisce a 110 osservazioni per i laboratori SIBioC e 55 per i laboratori SIMeL nell'indagine attuale e a circa 80 osservazioni nelle indagini del 1986 e 1988.



- (1986) on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:337-42.
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 hyperlipidemia and hypolipidemia. *JAMA* 1983; 250:1869-72.
  10. Zanella A. Reference value for plasma lipids and lipoproteins (Leter). *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 Intern 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 352,222 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 Intern 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.

### Ringraziamenti

Si ringrazia la Sig.ra 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-Davi, Warner Lambert e Guidotti.