

DIETETICA BASATA SULL'EVIDENZA

Giorgio Bedogni

Domande

- Cosa è la Dietetica basata sull'evidenza?
- Come si valuta l'efficacia di un trattamento dietetico?

Domande

- *Cosa è la Dietetica basata sull'evidenza?*
- Come si valuta l'efficacia di un trattamento dietetico?

Cosa è l'evidence-based Dietetics?

- L'applicazione dei principi della Medicina basata sull'evidenza alla Dietetica

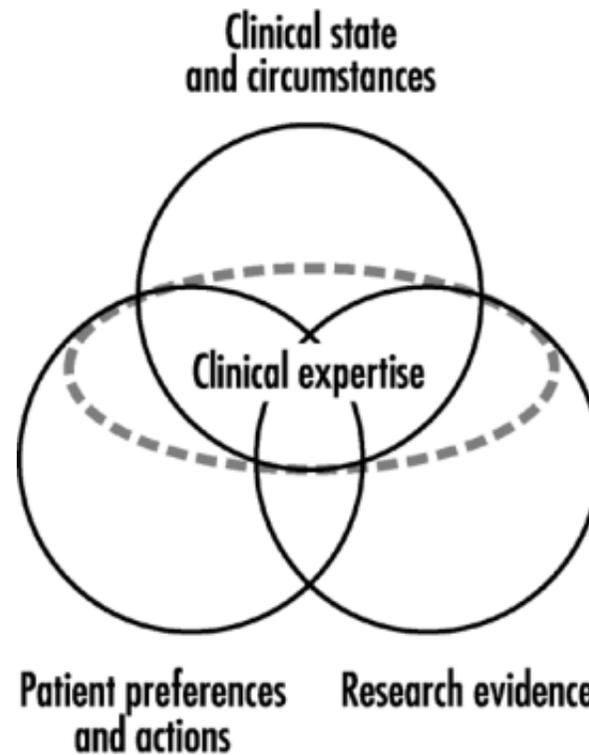
Gray GE et al. J Am Diet Assoc 2002;102:1263

Cosa è l'evidence-based Medicine?

“Evidence-based Medicine (EBM) is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values”

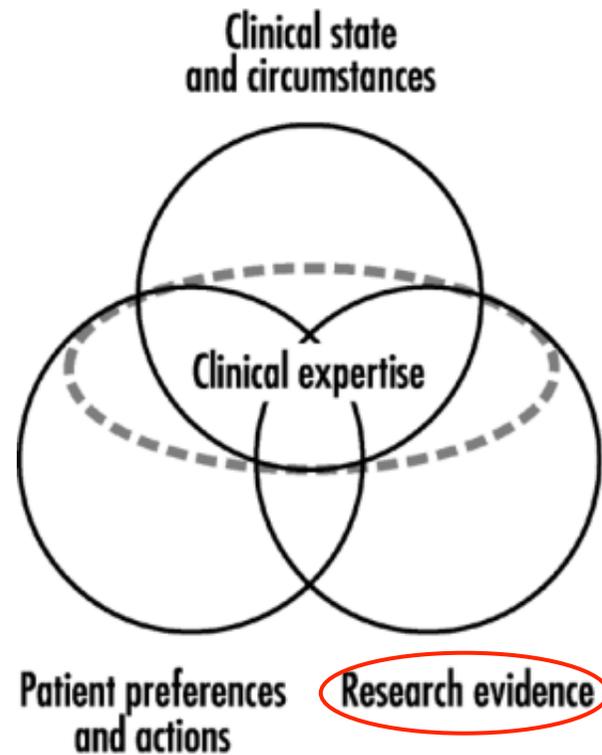
Straus SE et al. Evidence-based Medicine.
Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2010.

Cosa è l'evidenza?



Haynes RB. ACP Journal Club 2002;136:A11.

Cosa è l'evidenza?



Haynes RB. ACP Journal Club 2002;136:A11.

Cosa è l'evidenza?

“Clinically relevant research... especially patient-centered clinical research... into the accuracy and precision of diagnostic tests, the prognostic markers, and the efficacy and safety of therapeutic, rehabilitative and preventive regimes”

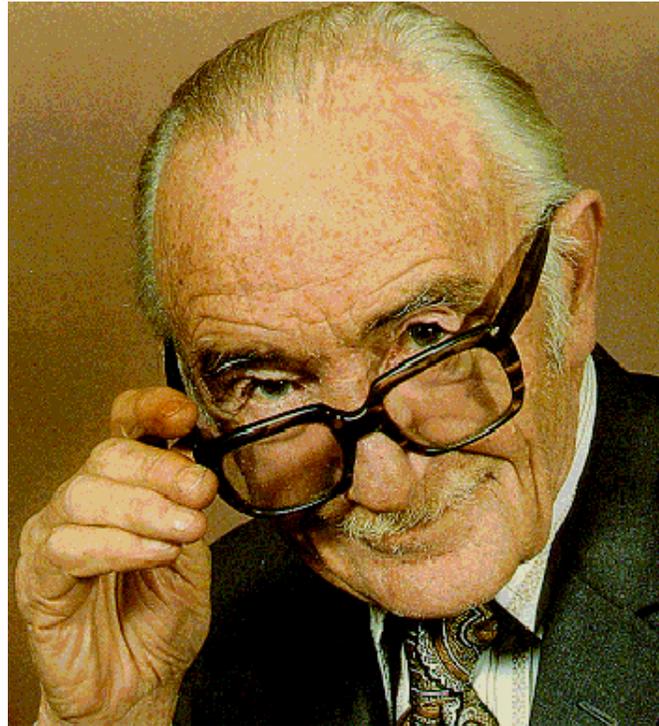
Straus SE et al. Evidence-based Medicine.
Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2010.

Cosa è l'evidenza?

- Diagnosis and screening
- Prognosis
- Therapy
- Harm

Straus SE et al. Evidence-based Medicine.
Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2010.

Come si valuta l'evidenza?



Archibald Leman Cochrane (1909 - 1988)

La “triade di Cochrane”



Can it work? Does it work? Is it worth it?

Brian Haynes

BMJ 1999;319;652-653

Come si valuta l'evidenza?

- Can it work? = Efficacy
- Does it work? = Effectiveness
- Is it worth it? = Efficiency

Haynes RB et al. Clinical Epidemiology.
Philadelphia: Lippincot, 2005.

Come si valuta l'evidenza?



Sir Ian Chalmers (1943 -)

Can it work?

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 2001, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

JANUARY 4, 2001

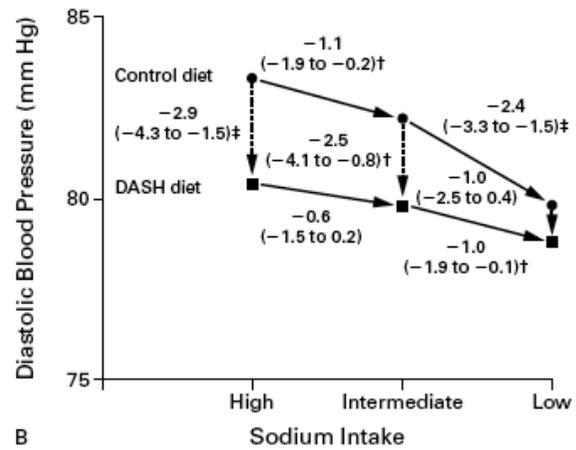
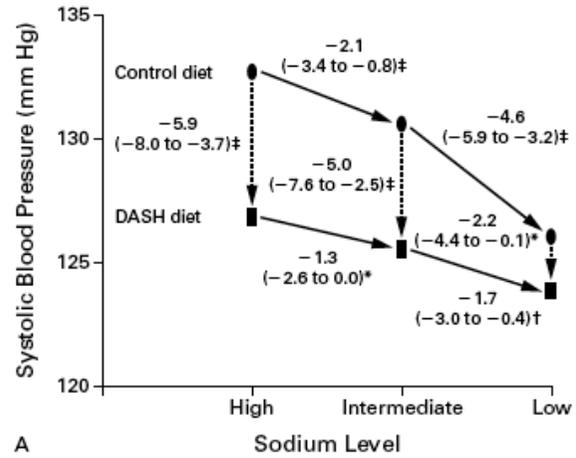
NUMBER 1



EFFECTS ON BLOOD PRESSURE OF REDUCED DIETARY SODIUM AND THE DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION (DASH) DIET

FRANK M. SACKS, M.D., LAURA P. SVETKEY, M.D., WILLIAM M. VOLLMER, PH.D., LAWRENCE J. APPEL, M.D.,
GEORGE A. BRAY, M.D., DAVID HARSHA, PH.D., EVA OBARZANEK, PH.D., PAUL R. CONLIN, M.D.,
EDGAR R. MILLER III, M.D., PH.D., DENISE G. SIMONS-MORTON, M.D., PH.D., NJERI KARANJA, PH.D., AND PAO-HWA LIN, PH.D.,
FOR THE DASH-SODIUM COLLABORATIVE RESEARCH GROUP

Yes, it can work



Does it work?

Reduced Dietary Salt for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (Cochrane Review)

Rod S. Taylor¹, Kate E. Ashton², Tiffany Moxham³, Lee Hooper⁴ and Shah Ebrahim⁵

[AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION](#) | VOLUME 24 NUMBER 8 | 843-853 | AUGUST 2011

Does it work?

BACKGROUND

Although meta-analyses of randomized controlled trials (RCTs) of salt reduction report a reduction in the level of blood pressure (BP), the effect of reduced dietary salt on cardiovascular disease (CVD) events remains unclear.

METHODS

We searched for RCTs with follow-up of at least 6 months that compared dietary salt reduction (restricted salt dietary intervention or advice to reduce salt intake) to control/no intervention in adults, and reported mortality or CVD morbidity data. Outcomes were pooled at end of trial or longest follow-up point.

RESULTS

Seven studies were identified, three in normotensives, two in hypertensives, one in a mixed population of normo- and hypertensives and one in heart failure. Salt reduction was associated with reductions in urinary salt excretion of between 27 and 39 mmol/24 h and reductions in systolic BP between 1 and 4 mm Hg. Relative risks (RRs) for all-cause mortality in normotensives (longest follow-up—RR: 0.90, 95% confidence interval (CI): 0.58–1.40, 79 deaths) and hypertensives (longest follow-up RR 0.96, 0.83–1.11, 565 deaths) showed no strong evidence of any effect of salt reduction. CVD morbidity in people with normal BP (longest follow-up: RR 0.71, 0.42–1.20, 200 events) and raised BP at baseline (end of trial: RR 0.84, 0.57–1.23, 93 events) also showed no strong evidence of benefit. Salt restriction increased the risk of all-cause mortality in those with heart failure (end of trial RR 2.59, 1.04–6.44, 21 deaths). We found no information on participant's health-related quality of life.

CONCLUSIONS

Despite collating more event data than previous systematic reviews of RCTs (665 deaths in some 6,250 participants) there is still insufficient power to exclude clinically important effects of reduced dietary salt on mortality or CVD morbidity. Our estimates of benefits from dietary salt restriction are consistent with the predicted small effects on clinical events attributable to the small BP reduction achieved.

Keywords: blood pressure; cardiovascular disease; diet; hypertension; meta-analysis; salt; sodium; systematic review

This article is based on a Cochrane Review published in the *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* YYYY, Issue X, DOI: 10.1002/14651858.CD00xxxx (see www.thecochranelibrary.com for information). Cochrane Reviews are regularly updated as new evidence emerges and in response to feedback, and the *CDSR* should be consulted for the most recent version of the review.

A more detailed review has been published and will be updated in the Cochrane Database of Systematic Reviews [Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention Of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) 2011, Issue X, DOI: 10.1002/14651858.CD00xxxx (see www.thecochranelibrary.com for information). This is a version of a Cochrane review, which is available in The Cochrane Library. Cochrane systematic reviews are regularly updated to include new research, and in response to feedback from readers. The results of a Cochrane review can be interpreted differently, depending on people's perspectives and circumstances. Please consider the conclusions presented carefully. They are the opinions of review authors, and are not necessarily shared by The Cochrane Collaboration.

American Journal of Hypertension, advance online publication 6 July 2011; doi:10.1038/ajh.2011.115

Does it work?

- Ulteriori dettagli sul sodio e l'ipertensione arteriosa in Appendice 3

Is it worth it?

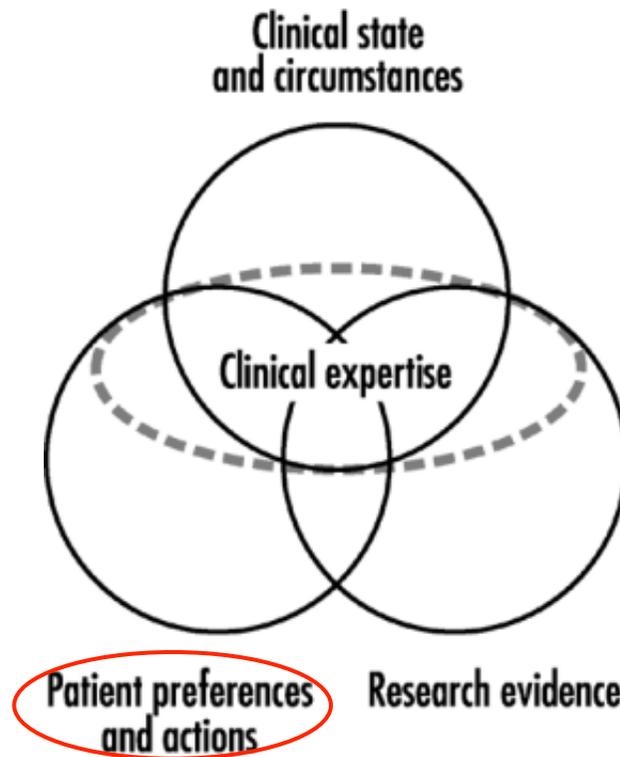
- La riduzione dei costi non è un obiettivo dell'EBM

Is it worth it?

“Vi è lo spinoso problema delle disuguaglianze dovute alle variazioni degli standard di assistenza dei diversi ospedali. Si può sperare che queste diseguaglianze diminuiscano nella misura in cui la scienza si sostituirà alle opinioni e alle intuizioni personali”

Cochrane AL. Efficienza ed efficacia. Riflessioni sui servizi sanitari.
Pensiero Scientifico Editore, Roma 1999.

Cosa sono i valori del paziente?



Haynes RB. ACP Journal Club 2002;136:A11.

Cosa sono i valori del paziente?

“By patient values we mean the the unique preferences and expectations each patient brings to a clinical encounter and which must be integrated in clinical decisions if they are to serve the patient”

Straus SE et al. Evidence-based Medicine.
Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2010.

Cosa sono i valori del paziente?

- Assenza di formazione specifica
- Mancanza di tempo
- Incapacità di abbandonare un modello “paternalistico” della Medicina

Say RE et al. BMJ 2003;327:542.

Cosa sono i valori del paziente?

“The best kind of patient is one who, from great suffering and danger of life responds quickly to a treatment that interests his doctor and thereafter remains completely well”

Main T Br J Med Psychol 1957;30:129.

Cosa sono i valori del paziente?

- Un approccio centrato sul paziente migliora la sua soddisfazione, il suo carico sintomatologico e riduce il numero di visite

Little P et al. BMJ 2003;327:542.

Come integrare evidenza e valori?

“Evidence-based Medicine (EBM) is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values”

Straus SE et al. Evidence-based Medicine.
Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2010.

Come integrare evidenza e valori?

- La vera sfida che attende l'EBM è quella di dimostrare l'applicabilità dell'evidenza alla situazione unica del paziente

Come integrare evidenza e valori?

“However robust the research, clinicians face the dilemma of applying this evidence to individual patients”

Griffiths et al. BMJ 2005;330:511.

Come integrare evidenza e valori?

“This dilemma between the nature of medical evidence and individual patient care is central to the medicine’s history and will not disappear, as they are essential to each other”

Griffiths et al. BMJ 2005;330:511.

Come integrare evidenza e valori?

“In particular more emphasis needs to be placed on understanding and incorporating patients’ values (which often differ widely from those of their doctors) into the process and working together toward a mutual evidence based decision”

Strauss SE et al. BMJ 2004;329:987.

Come integrare evidenza e valori?



"Evidence of me" in evidence based medicine?

Susan Lockwood

BMJ 2004;329:1033-1035
doi:10.1136/bmj.329.7473.1033

Come integrare evidenza e valori?

“Evidence based medicine provides independent, validated advice about treatment options, but does it take sufficient account of individual patients’ values to provide them with an optimal health outcome?”

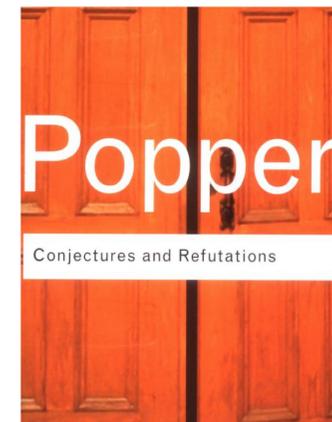
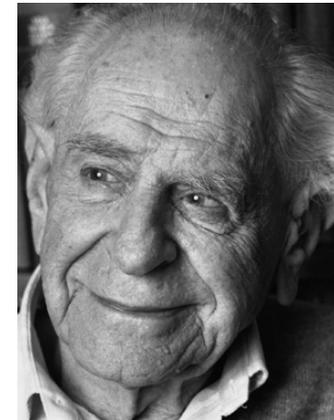
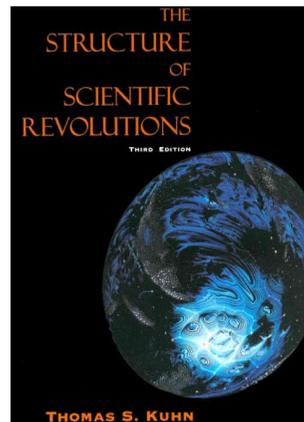
Perché scegliere l'EBM?

- Affermazione: “Io non accetto nulla che non sia scientifico”
- Obiezione: “Comincia col dimostrarmi che questa tua affermazione è scientifica”

Perché scegliere l'EBM?

- Perché è incentrata sul paziente
- Perché offre un metodo per accrescere la nostra conoscenza a servizio del paziente
- Perché riconosce l'importanza dell'operatore sanitario nella cura del paziente

EBM: paradigma o metodo?



Perché “praticare” l’EBM?



CRAP Br Med J 2002;325:1496.

Discussione 1

Domande

- Cosa è la Dietetica basata sull'evidenza?
- *Come si valuta l'efficacia di un trattamento dietetico?*

Valutazione trattamento

- Singolo studio sul trattamento
- Rassegna sistematica di studi sul trattamento

Valutazione trattamento

- *Singolo studio sul trattamento*
- Rassegna sistematica di studi sul trattamento

Il “nostro studio”

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

MAY 3, 2001

NUMBER 18



PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS BY CHANGES IN LIFESTYLE AMONG SUBJECTS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

JAAKKO TUOMILEHTO, M.D., PH.D., JAANA LINDSTRÖM, M.S., JOHAN G. ERIKSSON, M.D., PH.D., TIMO T. VALLE, M.D.,
HELENA HÄMÄLÄINEN, M.D., PH.D., PIIRJO ILANNE-PARIKKA, M.D., SIRKKA KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, M.D., PH.D.,
MAURI LAAKSO, M.D., ANNE LOUHERANTA, M.S., MERJA RASTAS, M.S., VIRPI SALMINEN, M.S.,
AND MATTI UUSITUPA, M.D., PH.D., FOR THE FINNISH DIABETES PREVENTION STUDY GROUP

La domanda del “nostro studio”

- In pazienti sovrappeso di entrambi i sessi con intolleranza glucidica, può un programma intensivo basato sulle modificazioni dello stile di vita prevenire l'insorgenza del diabete mellito tipo 2?

Tre domande principali

- Lo studio è valido?
- I risultati dello studio sono importanti?
- Lo studio è applicabile ai miei pazienti?

Tre domande principali

- *Lo studio è valido?*
- I risultati dello studio sono importanti?
- Lo studio è applicabile ai miei pazienti?

Cinque domande per la validità

- L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è stata randomizzata?
- La randomizzazione dei pazienti era nascosta?
- I gruppi di pazienti erano simili all'inizio dello studio?
- Il follow-up dei pazienti è stato sufficientemente lungo e completo?
- Tutti i pazienti sono stati analizzati nei gruppi assegnati dalla randomizzazione?

Cinque domande per la validità

- *L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è stata randomizzata?*
- La randomizzazione dei pazienti era nascosta?
- I gruppi di pazienti erano simili all'inizio dello studio?
- Il follow-up dei pazienti è stato sufficientemente lungo e completo?
- Tutti i pazienti sono stati analizzati nei gruppi assegnati dalla randomizzazione?

Randomizzazione

- “To randomize”
- “Randomization”
- “Randomized controlled trial (RCT)”

Randomizzazione

- Assegnazione casuale dei pazienti ai gruppi di trattamento

Randomizzazione

- Il modello più semplice di RCT:
 - Gruppo sperimentale
 - Trattamento sperimentale
 - Gruppo di controllo
 - Terapia usuale o placebo

Randomizzazione

- L'assegnazione casuale dei pazienti ai gruppi di trattamento “protegge” i risultati dello studio dall'effetto di fattori confondenti noti e ignoti

Randomizzazione nel “nostro studio”?

- Sì, in 2 gruppi:
 - Gruppo sperimentale ($n = 265$)
 - “[Intervention] aimed at reducing weight by $> 5\%$, reducing total and saturated fat intake, increasing intake of fibre, and increasing physical activity to at least 30 minutes per day”
 - Gruppo di controllo ($n = 257$)
 - “General oral and written information about diet and exercise”

Cinque domande per la validità

- L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è stata randomizzata?
- *La randomizzazione dei pazienti era nascosta?*
- I gruppi di pazienti erano simili all'inizio dello studio?
- Il follow-up dei pazienti è stato sufficientemente lungo e completo?
- Tutti i pazienti sono stati analizzati nei gruppi assegnati dalla randomizzazione?

Randomizzazione nascosta

- “Concealed randomization”

Randomizzazione nascosta

- Impossibilità per i ricercatori di sapere quale trattamento riceverà il paziente successivo
- Impedisce la distorsione, conscia o inconscia, del bilancio tra i gruppi di trattamento

Randomizzazione nascosta nel “nostro studio”?

- Sì

Cinque domande per la validità

- L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è stata randomizzata?
- La randomizzazione dei pazienti era nascosta?
- *I gruppi di pazienti erano simili all'inizio dello studio?*
- Il follow-up dei pazienti è stato sufficientemente lungo e completo?
- Tutti i pazienti sono stati analizzati nei gruppi assegnati dalla randomizzazione?

Gruppi simili all'inizio dello studio

- La randomizzazione dovrebbe assicurare la stessa distribuzione dei fattori confondenti
- Per effetto del caso, potrebbero essere presenti delle differenze tra i gruppi
- Queste differenze possono essere “controllate” nell'analisi successiva

Gruppi simili nel “nostro studio”?

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE SUBJECTS IN THE INTERVENTION AND CONTROL GROUPS.*

CHARACTERISTIC	INTERVENTION GROUP (N= 265)	CONTROL GROUP (N= 257)
Sex (no.)		
Male	91	81
Female	174	176
Age (yr)	55±7	55±7
Body-mass index	31.3±4.6	31.0±4.5
Waist circumference (cm)	102.0±11.0	100.5±10.9
Hip circumference (cm)	110.4±10.5	109.4±9.7
Plasma glucose (mg/dl)		
Fasting	109±14	110±13
2 Hr after oral glucose challenge	159±27	159±26
Serum insulin (μU/ml)		
Fasting	15±7	15±8
2 Hr after oral glucose challenge	98±74	93±54
Serum lipids (mg/dl)†		
Total cholesterol	215±37	215±35
High-density lipoprotein cholesterol	46±12	47±11
Triglycerides	154±72	158±69
Blood pressure (mm Hg)‡		
Systolic	140±18	136±17§
Diastolic	86±9	86±10

Gruppi simili nel “nostro studio”?

- È rilevante la pressione sistolica più alta nel gruppo sperimentale?*
- Dobbiamo tenerne conto al momento dell'analisi?

*Un test di significatività statistica è inutile per i motivi qui descritti: goo.gl/jnpylC

Cinque domande per la validità

- L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è stata randomizzata?
- La randomizzazione dei pazienti era nascosta?
- I gruppi di pazienti erano simili all'inizio dello studio?
- *Il follow-up dei pazienti è stato sufficientemente lungo e completo?*
- Tutti i pazienti sono stati analizzati nei gruppi assegnati dalla randomizzazione?

Follow-up

- La durata del follow-up deve essere tale da consentire una valutazione appropriata dell'outcome prefissato

Follow-up

- Idealmente, nessun soggetto dovrebbe essere “perso al follow-up”
- Se soggetti sono persi al follow-up, si dovrebbe fare un’“analisi di sensibilità” dei risultati dello studio

Follow-up

- L'analisi di sensibilità comporta l'attribuzione dell'evento sfavorevole ai soggetti persi al follow-up (“worst-case scenario”)
- Una perdita al follow-up $> 20\%$ non è accettabile per uno studio di trattamento

Follow-up nel “nostro studio”?

- 3.2 anni
- 92% dei soggetti

Cinque domande per la validità

- L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è stata randomizzata?
- La randomizzazione dei pazienti era nascosta?
- I gruppi di pazienti erano simili all'inizio dello studio?
- Il follow-up dei pazienti è stato sufficientemente lungo e completo?
- *Tutti i pazienti sono stati analizzati nei gruppi assegnati dalla randomizzazione?*

Analisi per intenzione di trattamento

- “Intention to treat (ITT) analysis”

Analisi per intenzione di trattamento

- I soggetti devono essere analizzati nel gruppo al quale sono stati assegnati all'inizio dello studio, indipendentemente da cosa è successo durante lo studio

Analisi per intenzione di trattamento

- Vi sono molteplici dimostrazioni del fatto che i soggetti che passano da un gruppo all'altro nel corso dello studio differiscono da quelli che restano nello stesso gruppo

Analisi per intenzione di trattamento nel “nostro studio”?

- Sì

Due ulteriori domande per la validità

- I pazienti, i ricercatori e il personale di studio erano “in cieco” rispetto al trattamento?
- I gruppi sono stati trattati allo stesso modo (a parte la terapia sperimentale)?

Due ulteriori domande per la validità

- *I pazienti, i ricercatori e il personale di studio erano “in cieco” rispetto al trattamento?*
- I gruppi sono stati trattati allo stesso modo (a parte la terapia sperimentale)?

Cecità al trattamento

- “Blindness to treatment”
- “Blinded to treatment”

Cecità al trattamento

- Necessaria per evitare che l'interpretazione dell'outcome sia influenzata dalla conoscenza del gruppo di trattamento
- Quando la cecità non è ottenibile (es. intervento chirurgico), l'interpretazione può essere fatta da persone esterne "in cieco" rispetto al trattamento

Confusione sulla “cecità”

Physician Interpretations and Textbook Definitions of Blinding Terminology in Randomized Controlled Trials

JAMA. 2001;285:2000-2003

Confusione sulla “cecità”

- “Our study suggests that both physicians and textbooks vary greatly in their interpretations and definitions of single, double, and triple blinding”.
- “Explicit statements about the blinding status of specific groups involved in RCTs should replace the current ambiguous terminology”.

Cecità nel “nostro studio”?

- No: impossibile da realizzare !

Due ulteriori domande per la validità

- I pazienti, i ricercatori e il personale di studio erano “in cieco” rispetto al trattamento?
- *I gruppi sono stati trattati allo stesso modo (a parte la terapia sperimentale)?*

Stesso trattamento?

- Generalmente garantito dalla “randomizzazione nascosta”

Stesso trattamento nel “nostro studio”?

- Assumiamo che sia garantito dalla procedura di “randomizzazione nascosta”

Tre domande principali

- Lo studio è valido?
- *I risultati dello studio sono importanti?*
- Lo studio è applicabile ai miei pazienti?

Due domande per l'importanza

- Qual è la dimensione dell'effetto del trattamento?
- Quanto è precisa la stima dell'effetto del trattamento?

Due domande per l'importanza

- *Qual è la dimensione dell'effetto del trattamento?*
- Quanto è precisa la stima dell'effetto del trattamento?

Dimensione dell'effetto

- Qual è la frequenza dell'outcome nel gruppo sperimentale?
 - *Experimental event rate (EER)*
- Qual è la frequenza dell'outcome nel gruppo di controllo?
 - *Control event rate (CER)*

Dimensione dell'effetto nel “nostro studio”?

- Qual è la frequenza* del diabete nel gruppo sperimentale?
 - *EER* = 10%
- Qual è la frequenza* del diabete nel gruppo di controllo?
 - *CER* = 23%

* = incidenza durante follow-up di 3.2 anni

La riduzione assoluta del rischio

- Absolute Risk Reduction (ARR)
 - $ARR = CER - EER$
- Absolute Risk Increase (ARI)
 - Nel caso di un aumento del rischio

Riduzione assoluta del rischio nel “nostro studio”?

- CER = 23%
- EER = 10%
- $ARR = 23 - 10 = 13\%$

Il numero di pazienti da trattare

- Number needed to treat (NNT)
 - $NNT = 1 / ARR$
 - Numero di pazienti da trattare nel periodo di tempo specificato per prevenire un (1) outcome

Numero di pazienti da trattare nel “nostro studio”?

- $ARR = 13\%$
- $NNT = 1 / 13 = 7.6 \approx 8$

La riduzione relativa del rischio

- Relative risk reduction (RRR)
 - $RRR = (CER - EER) / CER$
- Non deve mai essere considerata da sola perché ingannevole e spesso utilizzata per esagerare gli effetti di un trattamento

Riduzione relativa del rischio nel “nostro studio”?

- $RRR = (23-10) / 23 = 57\%$

I limiti di RRR

	CER	EER	RRR	ARR	<i>NNT</i>
Il "nostro studio"	23	10	56%	13	8
Un altro "ipotetico studio"	2.3	1.	56%	1.3	80

Due domande per l'importanza

- Qual è la dimensione dell'effetto del trattamento?
- *Quanto è precisa la stima dell'effetto del trattamento?*

Precisione della stima dell'effetto

- Si usano gli “intervalli di confidenza” al 95%
- Essi specificano i limiti entro i quali il vero NNT (o un'altra misura dell'effetto) si trova nel 95% dei casi

Precisione della stima dell'effetto nel “nostro studio”?

- $NNT = 8$ (95%CI 5 - 15)

Tre domande principali

- Lo studio è valido?
- I risultati dello studio sono importanti?
- *Lo studio è applicabile ai miei pazienti?*

Quattro domande per l'applicabilità

- I miei pazienti sono così differenti da quelli dello studio che il trattamento non può essere applicato?
- Il trattamento è fattibile nelle circostanze in cui mi trovo a lavorare?
- Quali sono i benefici e i danni del trattamento?
- Quali sono i valori e le aspettative del paziente sulla malattia e il trattamento?

Quattro domande per l'applicabilità

- *I miei pazienti sono così differenti da quelli dello studio che il trattamento non può essere applicato?*
- Il trattamento è fattibile nelle circostanze in cui mi trovo a lavorare?
- Quali sono i benefici e i danni del trattamento?
- Quali sono i valori e le aspettative del paziente sulla malattia e il trattamento?

Diversità dei pazienti

- Caratteristiche patobiologiche
- Caratteristiche sociodemografiche

Diversità dei pazienti nel “nostro studio”?

- No.

Quattro domande per l'applicabilità

- I miei pazienti sono così differenti da quelli dello studio che il trattamento non può essere applicato?
- *Il trattamento è fattibile nelle circostanze in cui mi trovo a lavorare?*
- Quali sono i benefici e i danni del trattamento?
- Quali sono i valori e le aspettative del paziente sulla malattia e il trattamento?

Trattamento fattibile

- Barriere economiche o metodologiche?

Trattamento fattibile vs. “nostro studio”?

- Sì

Quattro domande per l'applicabilità

- I miei pazienti sono così differenti da quelli dello studio che il trattamento non può essere applicato?
- Il trattamento è fattibile nelle circostanze in cui mi trovo a lavorare?
- *Quali sono i benefici e i danni del trattamento?*
- Quali sono i valori e le aspettative del paziente sulla malattia e il trattamento?

Benefici vs. danni nel “nostro studio”?

- Non riportati danni della terapia dallo studio
- Ciò non implica che non siano possibili
- Quali danni posso aspettarmi da un intervento come quello descritto nello studio?

Valutazione del danno

- Number needed to harm (NNH)
 - Il fratello “cattivo” del NNT
 - Numero di pazienti da trattare nel periodo di tempo specificato per produrre un (1) effetto collaterale

Nota metodologica

- I trial clinici (fase III) *non* sono adatti per valutare gli effetti collaterali rari dei trattamenti
- Gli studi più importanti per valutare gli effetti collaterali rari sono quelli “post-marketing” (fase IV)

Quattro domande per l'applicabilità

- I miei pazienti sono così differenti da quelli dello studio che il trattamento non può essere applicato?
- Il trattamento è fattibile nelle circostanze in cui mi trovo a lavorare?
- Quali sono i benefici e i danni del trattamento?
- *Quali sono i valori e le aspettative del paziente sulla malattia e il trattamento?*

Aspettative del paziente

- Problema di trasformare “i numeri” in un linguaggio comprensibile al paziente (e all’operatore sanitario !)
- Problema di assegnare dei “numeri” a dei valori per confrontarli con i “numeri” ricavati dallo studio

Discussione 2

Valutazione trattamento

- Singolo studio sul trattamento
- *Rassegna sistematica di studi sul trattamento*

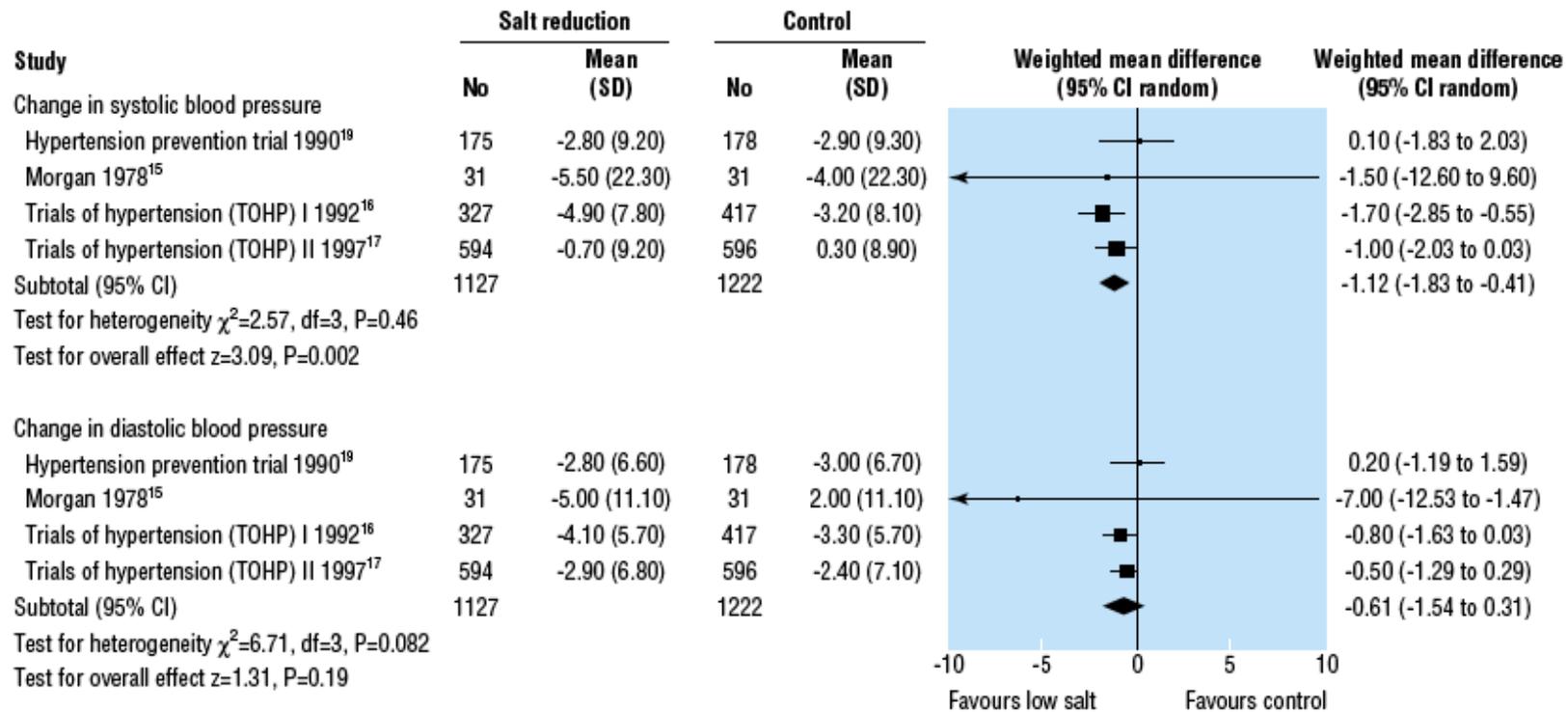
Cosa è una rassegna sistematica?

- Riassunto della letteratura che utilizza metodi espliciti per cercare, valutare e sintetizzare in maniera sistematica lo stato della ricerca relativa ad un argomento

Cosa è una metanalisi?

- Una rassegna sistematica può includere dei metodi statistici per combinare risultati dei singoli studi: tale combinazione è detta metanalisi

Anatomia di una metanalisi



BMJ VOLUME 325 21 SEPTEMBER 2002 bmj.com

Qualità dell'evidenza

Livello	evidenza
1a	<i>Rassegna sistematica di RCT omogenei</i>
1b	Singoli RCT con intervalli di confidenza ridotti
1c	“Tutto o nulla”
2a	<i>Rassegna sistematica (con omogeneità) di studi di coorte</i>
2b	Studi individuali di coorte (include RCT di bassa qualità)
3a	<i>Rassegna sistematica di studi casi-controllo</i>
3b	Studi casi-controllo
4	Serie di casi (e studi coorte e caso-controllo di scarsa qualità)
5	Opinione di esperti

Straus SE *et al.* Evidence-based Medicine. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2010.

Tre domande principali

- La rassegna sistematica è valida?
- I risultati della rassegna sistematica sono importanti?
- La rassegna sistematica è applicabile ai miei pazienti?

Tre domande principali

- *La rassegna sistematica è valida?*
- I risultati della rassegna sistematica sono importanti?
- La rassegna sistematica è applicabile ai miei pazienti?

Validità della rassegna sistematica

- È una rassegna di studi randomizzati controllati?
- Descrive in maniera chiara e dettagliata come è avvenuta la ricerca degli studi?
- I singoli studi inclusi nella rassegna sono validi?

Validità della rassegna sistematica

- *È una rassegna di studi randomizzati controllati?*
- Descrive in maniera chiara e dettagliata come è avvenuta la ricerca degli studi?
- I singoli studi inclusi nella rassegna sono validi?

Solo RCT

- Se sono considerati sia RCT sia non-RCT, è necessaria un'analisi separata dei risultati

Validità della rassegna sistematica

- È una rassegna di studi randomizzati controllati?
- *Descrive in maniera chiara e dettagliata come è avvenuta la ricerca degli studi?*
- I singoli studi inclusi nella rassegna sono validi?

Raccolta dei dati

- Tutte le banche dati rilevanti?
- Più linguaggi?
- Ricerca a mano delle riviste rilevanti?
- Contatto diretto con gli Autori degli studi?

Validità della rassegna sistematica

- È una rassegna di studi randomizzati controllati?
- Descrive in maniera chiara e dettagliata come è avvenuta la ricerca degli studi?
- *I singoli studi inclusi nella rassegna sono validi?*

Validità dei singoli studi

- Importanza della valutazione indipendente di diversi operatori
- Importanza dell'impiego di strumenti di valutazione standardizzati

Dati singoli pazienti

- Consentono una risposta più accurata alla domanda della metanalisi

Analisi per sottogruppi

- L'analisi per sottogruppi è esplorativa e non deve essere usata per trarre conclusioni, a meno che non sia stata inclusa nel disegno di studio

Tre domande principali

- La rassegna sistematica è valida?
- *I risultati della rassegna sistematica sono importanti?*
- La rassegna sistematica è applicabile ai miei pazienti?

Importanza della rassegna sistematica

- I risultati sono consistenti tra gli studi?
- Qual è la grandezza dell'effetto del trattamento?
- Quanto è precisa la stima dell'effetto del trattamento?

Importanza della rassegna sistematica

- *I risultati sono consistenti tra gli studi?*
- Qual è la grandezza dell'effetto del trattamento?
- Quanto è precisa la stima dell'effetto del trattamento?

Consistenza

- I risultati del trattamento vanno tutti nella stessa direzione nei singoli studi?
- Se gli studi sono troppo eterogenei, potrebbe non essere utile combinarli tra loro

Importanza della rassegna sistematica

- I risultati sono consistenti tra gli studi?
- *Qual è la grandezza dell'effetto del trattamento?*
- *Quanto è precisa la stima dell'effetto del trattamento?*

Grandezza dell'effetto

- Utilizzare i parametri già noti per la valutazione dei singoli studi (ARR e NNT)
- Se non disponibili, convertire le altre “misure dell'effetto” (“rischio relativo”, “odds ratio”, “tempo ad un evento” e anche differenza media...) in NNT

La dura realtà ...

Reporting Number Needed to Treat and Absolute Risk Reduction in Randomized Controlled Trials

JAMA. 2002;287:2813-2814

Table. Reporting Number Needed to Treat (NNT) and Absolute Risk Reduction (ARR) in Randomized Controlled Trials (RCTs) of 5 Journals

Journal	No. of Articles		
	Eligible RCTs	NNT	ARR
1989*			
<i>Annals of Internal Medicine</i>	5	0	0
<i>BMJ</i>	15	0	0
<i>JAMA</i>	9	0	0
<i>The Lancet</i>	24	0	0
<i>New England Journal of Medicine</i>	2	6	7
Total	55	6	7
1992			
<i>Annals of Internal Medicine</i>	14	0	1
<i>BMJ</i>	15	0	0
<i>JAMA</i>	8	0	0
<i>The Lancet</i>	24	1	1
<i>New England Journal of Medicine</i>	30	0	1
Total	91	1	3
1995			
<i>Annals of Internal Medicine</i>	17	0	0
<i>BMJ</i>	8	1	1
<i>JAMA</i>	9	0	0
<i>The Lancet</i>	25	0	2
<i>New England Journal of Medicine</i>	34	0	2
Total	93	1	5
1998			
<i>Annals of Internal Medicine</i>	11	0	2
<i>BMJ</i>	8	0	1
<i>JAMA</i>	17	1	1
<i>The Lancet</i>	22	3	3
<i>New England Journal of Medicine</i>	38	2	3
Total	96	6	10
Total Eligible RCTs			
<i>Annals of Internal Medicine</i>	47	0	3
<i>BMJ</i>	46	1	2
<i>JAMA</i>	43	1	1
<i>The Lancet</i>	95	4	6
<i>New England Journal of Medicine</i>	128	2	6
Total	359	8	18

*1989 was chosen as the index year for comparison of change over time.

Discussione 3

Appendice 1

“Outcome compositi”

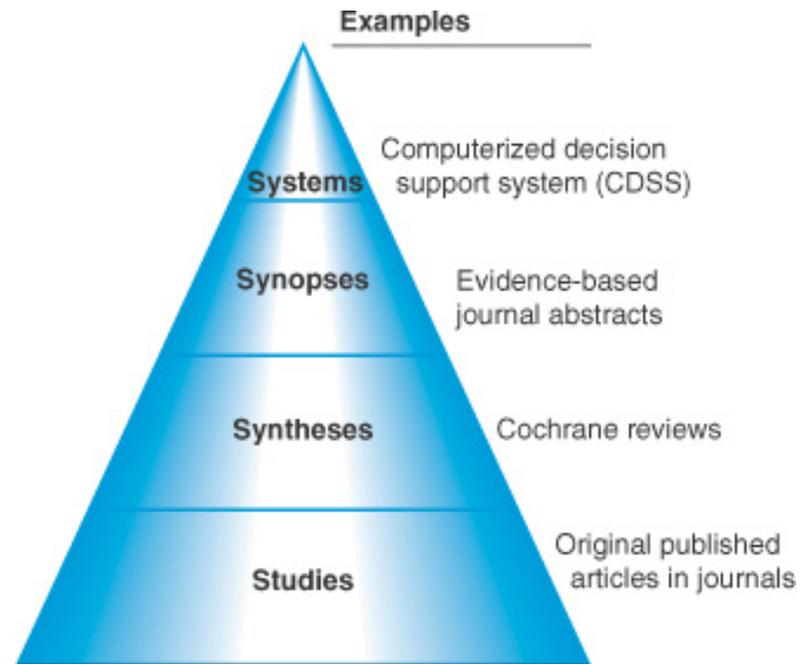
Outcome composito

- Un outcome che origina dalla combinazione di outcome diversi
- Quanto sono comparabili i diversi outcome per il medico e per il paziente?
 - Es. (Uno degli outcome) UKPDS: 21 differenti complicanze del diabete!
 - Es. “Morte renale”: morte del paziente + dialisi + trapianto.

Appendice 2

“Sopravvivere nell’era dell’EBM”

Le “quattro S”



© Elsevier Ltd 2005. Straus et al.: Evidence-based medicine

La rassegna EBM del “nostro studio” !



Changes in diet and physical activity prevented type 2 diabetes mellitus in people with impaired glucose tolerance

Victor Montori

Evid. Based Med. 2001;6;176-
doi:10.1136/ebm.6.6.176

Changes in diet and physical activity prevented type 2 diabetes mellitus in people with impaired glucose tolerance

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al, for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001 May 3;344:1343–50.

QUESTION: In patients with impaired glucose tolerance, is a lifestyle intervention programme effective for preventing type 2 diabetes mellitus?

Design

Randomised (allocation concealed*), unblinded,* controlled trial with mean follow up of 3.2 years (the Finnish Diabetes Prevention Study).

Setting

5 locations in Finland (Helsinki, Kuopio, Oulu, Tampere, and Turku).

Patients

522 patients between 40 and 65 years of age (mean age 55 y, 67% women) who were overweight (body mass index ≥ 25 kg/m²) and had impaired glucose tolerance (mean plasma glucose level between 7.8 and 11.0 mmol/l 2 h after receiving 75 g of oral glucose on 2 occasions, in patients with plasma glucose levels < 7.8 mmol/l after an overnight fast). Exclusion criteria included diabetes mellitus and advanced chronic disease. Follow up was 92%.

Intervention

Patients were allocated to receive individualised counselling aimed at reducing weight by $\geq 5\%$, reducing total and saturated fat intake, increasing intake of fibre, and increasing physical activity to at least 30 minutes per day (intervention group, n = 265) or general oral and written information about diet and exercise (control group, n = 257).

Main outcome measures

The primary outcome measure was incidence of newly diagnosed type 2 diabetes (confirmed by 2 oral glucose tolerance tests). A secondary outcome measure was amount of weight loss.

Main results

Analysis was by intention to treat. At 2 years, people in the intervention group had a greater mean weight loss than did those in the control group (3.5 v 0.8 kg, $p < 0.001$). At 4 years, the incidence of diabetes was lower in the intervention group than in the control group ($p < 0.001$) (table).

Lifestyle intervention programme v control for the prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with impaired glucose tolerance at a mean follow up of 3.2 years†

	Lifestyle		RRR (95% CI)	NNT (CI)
Outcome	Intervention	Control		
Diabetes	10%	23%	56% (33 to 71)	8 (5 to 15)

†Abbreviations defined in glossary; RRR, NNT, and CI calculated from data in article.

Conclusion

An individualised lifestyle intervention programme aimed at improving dietary habits and increasing physical activity was effective for preventing type 2 diabetes mellitus in people with impaired glucose tolerance.

Calcolatori EBM

Rate of events in the experimental arm:	<input type="text" value="0.10"/>	Number of patients in the experimental arm:	<input type="text" value="265"/>
Rate of events in the control arm:	<input type="text" value="0.23"/>	Number of patients in the control arm:	<input type="text" value="257"/>

Output Fields

CLINICAL SIGNIFICANCE MEASURE	Value	Lower 95% confidence boundary	Upper 95% confidence boundary
Absolute Risk Reduction (ARR):	<input type="text" value="0.13"/>	<input type="text" value="0.0674487736"/>	<input type="text" value="0.1925512264"/>
Relative Risk Reduction (RRR%):	<input type="text" value="57%"/>	<input type="text" value="33%"/>	<input type="text" value="72%"/>
Odds Ratio:	<input type="text" value="0.371980676"/>	<input type="text" value="0.2260832636"/>	<input type="text" value="0.612029485"/>
Number Needed to Treat (NNT):	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="15"/>

Appendice 3

**“Sodio e ipertensione arteriosa: un
approfondimento”**

Antefatto: DASH

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1997, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 336

APRIL 17, 1997

NUMBER 16



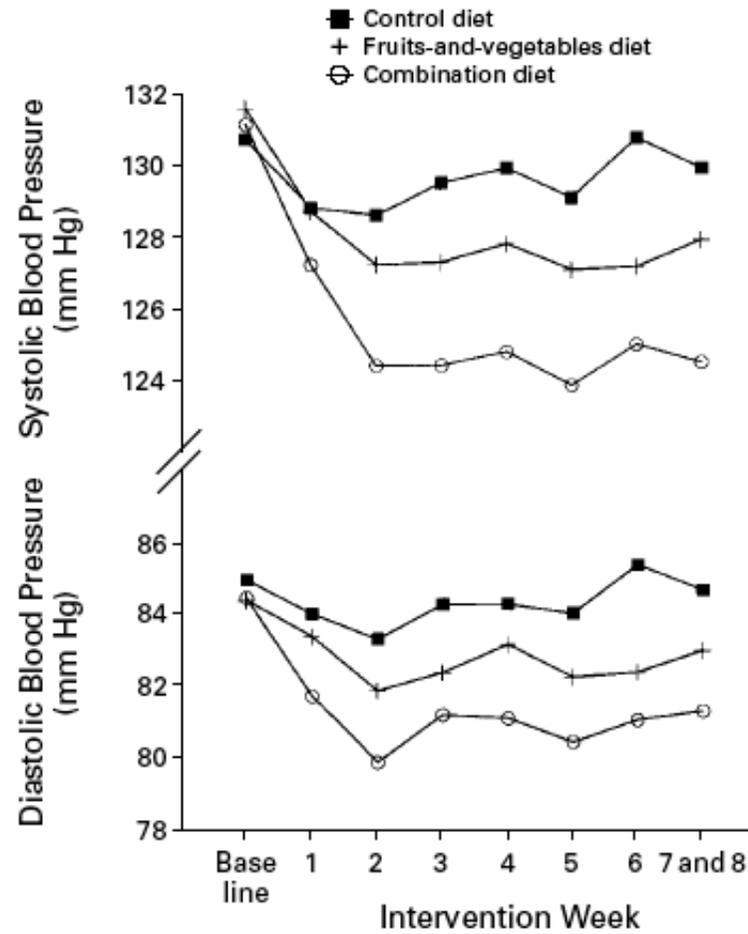
A CLINICAL TRIAL OF THE EFFECTS OF DIETARY PATTERNS ON BLOOD PRESSURE

LAWRENCE J. APPEL, M.D., M.P.H., THOMAS J. MOORE, M.D., EVA OBARZANEK, PH.D., WILLIAM M. VOLLMER, PH.D.,
LAURA P. SVETKEY, M.D., M.H.S., FRANK M. SACKS, M.D., GEORGE A. BRAY, M.D., THOMAS M. VOGT, M.D., M.P.H.,
JEFFREY A. CUTLER, M.D., MARLENE M. WINDHAUSER, PH.D., R.D., PAO-HWA LIN, PH.D., AND NJERI KARANJA, PH.D.,
FOR THE DASH COLLABORATIVE RESEARCH GROUP*

Antefatto: DASH

ITEM	CONTROL DIET		FRUITS-AND-VEGETABLES DIET		COMBINATION DIET	
	NUTRIENT	MENU	NUTRIENT	MENU	NUTRIENT	MENU
	TARGET	ANALYSIS†	TARGET	ANALYSIS†	TARGET	ANALYSIS†
Nutrients						
Fat (% of total kcal)	37	35.7	37	35.7	27	25.6
Saturated	16	14.1	16	12.7	6	7.0
Monounsaturated	13	12.4	13	13.9	13	9.9
Polyunsaturated	8	6.2	8	7.3	8	6.8
Carbohydrates (% of total kcal)	48	50.5	48	49.2	55	56.5
Protein (% of total kcal)	15	13.8	15	15.1	18	17.9
Cholesterol (mg/day)	300	233	300	184	150	151
Fiber (g/day)	9	NA	31	NA	31	NA
Potassium (mg/day)	1700	1752	4700	4101	4700	4415
Magnesium (mg/day)	165	176	500	423	500	480
Calcium (mg/day)	450	443	450	534	1240	1265
Sodium (mg/day)	3000	3028	3000	2816	3000	2859
Food groups (no. of servings/day)						
Fruits and juices	1.6		5.2		5.2	
Vegetables	2.0		3.3		4.4	
Grains	8.2		6.9		7.5	
Low-fat dairy	0.1		0.0		2.0	
Regular-fat dairy	0.4		0.3		0.7	
Nuts, seeds, and legumes	0.0		0.6		0.7	
Beef, pork, and ham	1.5		1.8		0.5	
Poultry	0.8		0.4		0.6	
Fish	0.2		0.3		0.5	
Fat, oils, and salad dressing	5.8		5.3		2.5	
Snacks and sweets	4.1		1.4		0.7	

Antefatto: DASH



DASH

“Nonetheless, sodium chloride, body and alcohol could not have accounted for the reductions in blood pressure, because changes in these potential confounders were small and similar for all the diets.”

DASH-sodium

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 2001, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

JANUARY 4, 2001

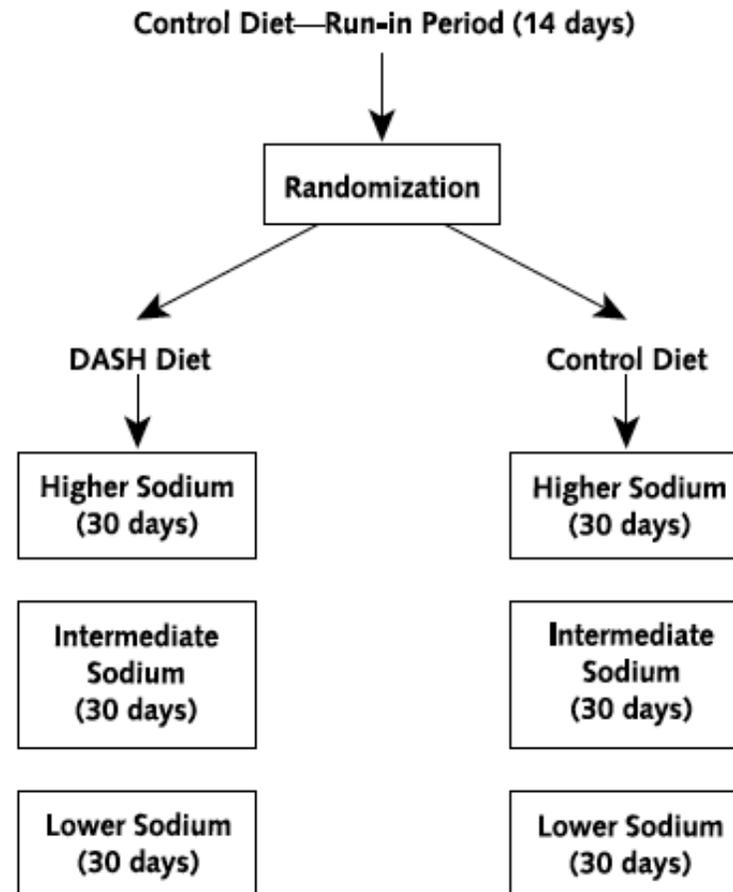
NUMBER 1



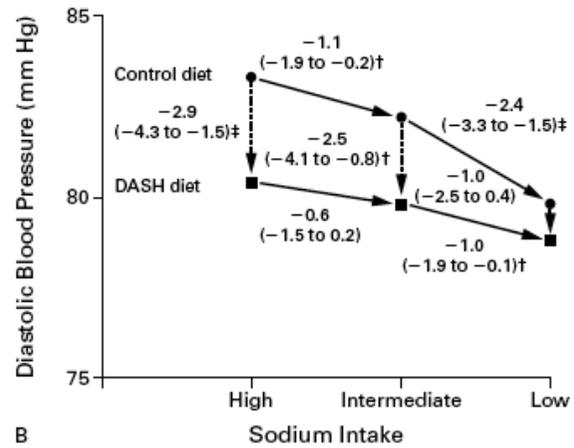
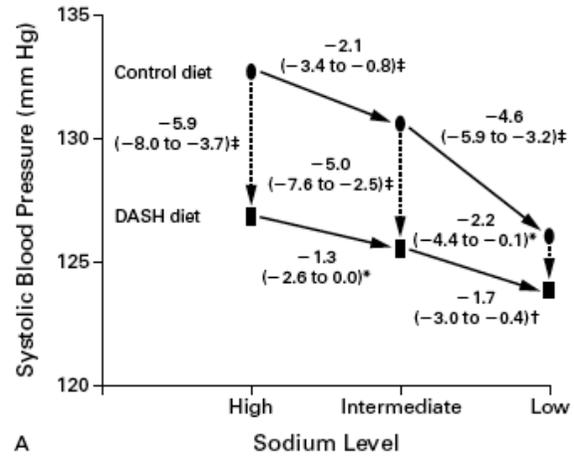
EFFECTS ON BLOOD PRESSURE OF REDUCED DIETARY SODIUM AND THE DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION (DASH) DIET

FRANK M. SACKS, M.D., LAURA P. SVETKEY, M.D., WILLIAM M. VOLLMER, PH.D., LAWRENCE J. APPEL, M.D.,
GEORGE A. BRAY, M.D., DAVID HARSHA, PH.D., EVA OBARZANEK, PH.D., PAUL R. CONLIN, M.D.,
EDGAR R. MILLER III, M.D., PH.D., DENISE G. SIMONS-MORTON, M.D., PH.D., NJERI KARANJA, PH.D., AND PAO-HWA LIN, PH.D.
FOR THE DASH-SODIUM COLLABORATIVE RESEARCH GROUP

DASH-sodium



DASH-sodium



Quale efficacia?

Reduced Dietary Salt for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (Cochrane Review)

Rod S. Taylor¹, Kate E. Ashton², Tiffany Moxham³, Lee Hooper⁴ and Shah Ebrahim⁵

American Journal of Hypertension, advance online publication 25 May 2012;
doi:[10.1038/ajh.2012.52](https://doi.org/10.1038/ajh.2012.52)

Quale efficacia?

BACKGROUND

Although meta-analyses of randomized controlled trials (RCTs) of salt reduction report a reduction in the level of blood pressure (BP), the effect of reduced dietary salt on cardiovascular disease (CVD) events remains unclear.

METHODS

We searched for RCTs with follow-up of at least 6 months that compared dietary salt reduction (restricted salt dietary intervention or advice to reduce salt intake) to control/no intervention in adults, and reported mortality or CVD morbidity data. Outcomes were pooled at end of trial or longest follow-up point.

RESULTS

Seven studies were identified, three in normotensives, two in hypertensives, one in a mixed population of normo- and hypertensives and one in heart failure. Salt reduction was associated with reductions in urinary salt excretion of between 27 and 39 mmol/24 h and reductions in systolic BP between 1 and 4 mm Hg. Relative risks (RRs) for all-cause mortality in normotensives (longest follow-up—RR: 0.90, 95% confidence interval (CI): 0.58–1.40, 79 deaths) and hypertensives (longest follow-up RR 0.96, 0.83–1.11, 565 deaths) showed no strong evidence of any effect of salt reduction. CVD morbidity in people with normal BP (longest follow-up: RR 0.71, 0.42–1.20, 200 events) and raised BP at baseline (end of trial: RR 0.84, 0.57–1.23, 93 events) also showed no strong evidence of benefit. Salt restriction increased the risk of all-cause mortality in those with heart failure (end of trial RR 2.59, 1.04–6.44, 21 deaths). We found no information on participant's health-related quality of life.

CONCLUSIONS

Despite collating more event data than previous systematic reviews of RCTs (665 deaths in some 6,250 participants) there is still insufficient power to exclude clinically important effects of reduced dietary salt on mortality or CVD morbidity. Our estimates of benefits from dietary salt restriction are consistent with the predicted small effects on clinical events attributable to the small BP reduction achieved.

Keywords: blood pressure; cardiovascular disease; diet; hypertension; meta-analysis; salt; sodium; systematic review

This article is based on a Cochrane Review published in the *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* YYYY, Issue X, DOI: 10.1002/14651858.CD00xxxx (see www.thecochranelibrary.com for information). Cochrane Reviews are regularly updated as new evidence emerges and in response to feedback, and the CDSR should be consulted for the most recent version of the review.

A more detailed review has been published and will be updated in the Cochrane Database of Systematic Reviews [Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention Of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) 2011, Issue X, DOI: 10.1002/14651858.CD00xxxx (see www.thecochranelibrary.com for information). This is a version of a Cochrane review, which is available in The Cochrane Library. Cochrane systematic reviews are regularly updated to include new research, and in response to feedback from readers. The results of a Cochrane review can be interpreted differently, depending on people's perspectives and circumstances. Please consider the conclusions presented carefully. They are the opinions of review authors, and are not necessarily shared by The Cochrane Collaboration.

American Journal of Hypertension, advance online publication 6 July 2011; doi:10.1038/ajh.2011.115

Effetti collaterali della dieta iposodica

- La dieta iposodica può produrre un'attivazione compensatoria del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina pericolosa negli individui ad “ad alto rischio”.
- La dieta iposodica potenzia la nefrotossicità dei FANS, dell'amfotericina B, dei mezzi di contrasto, degli aminoglicosidici, del cisplatino, della ciclosporina.

Egan BM et al. Am J Clin Nutr 1997;65 (Suppl):671S

Missione (fisiologicamente) impossibile?

Special Feature

Can Dietary Sodium Intake Be Modified by Public Policy?

David A. McCarron,* Joel C. Geerling,[†] Alexandra G. Kazaks,* and Judith S. Stern*

**Department of Nutrition, University of California at Davis, Davis, California; and [†]Department of Anatomy and Neurobiology, Washington University, St. Louis, Missouri*

Clin J Am Soc Nephrol 4: 1878–1882, 2009. doi: 10.2215/CJN.04660709

Missione (fisiologicamente) impossibile?

- As increasingly more restrictive guidelines have been introduced over the past 30 yr, scientific research has continued to provide new insights regarding the effectiveness and safety of lowering sodium intake.
- Some, but certainly not all, of the newer data have supported the sodium guidelines, although the feasibility of their implementation remains in question.

Missione (fisiologicamente) impossibile?

- It has been assumed that if adults better understood how to reduce sodium in their diets and if more low-sodium foods were available, more individuals would be able to achieve these levels.
- Public health experts throughout the world have devised strategies targeting greater compliance with the lower sodium recommendations.

Missione (fisiologicamente) impossibile?

- Measurements of salt intake in humans have accumulated over the past two to three decades.
- Those data provide an opportunity to determine whether a “normal range” of sodium intake can be defined in humans, consistent with the neuroscience research suggesting that salt consumption is a homeostatically regulated variable with a relatively narrow range.

Missione (fisiologicamente) impossibile?

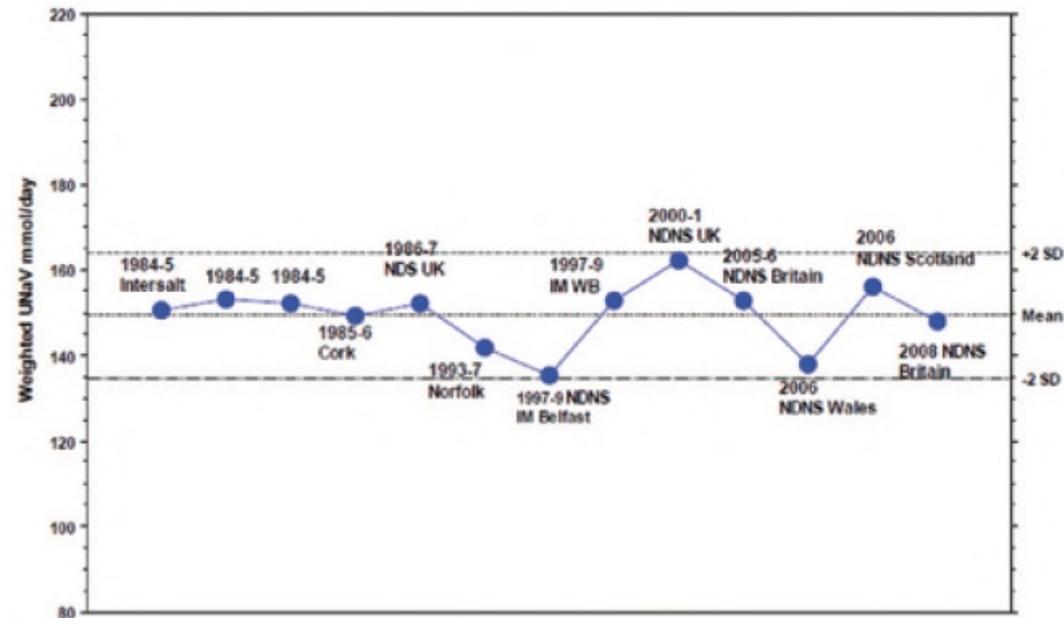


Figure 2. Mean and \pm SD 24-h UNaV from 13 published surveys in the UK between 1984 and 2008 with essentially equal representation of women and men ($n = 6343$). Trend line equation $y = -0.097x + 150.4$; $R^2 = 0.0026$; UNaV, urinary sodium excretion; UK, United Kingdom; NDS, National Diet Survey; NDNS, National Diet and Nutrition Survey.

Missione (fisiologicamente) impossibile?

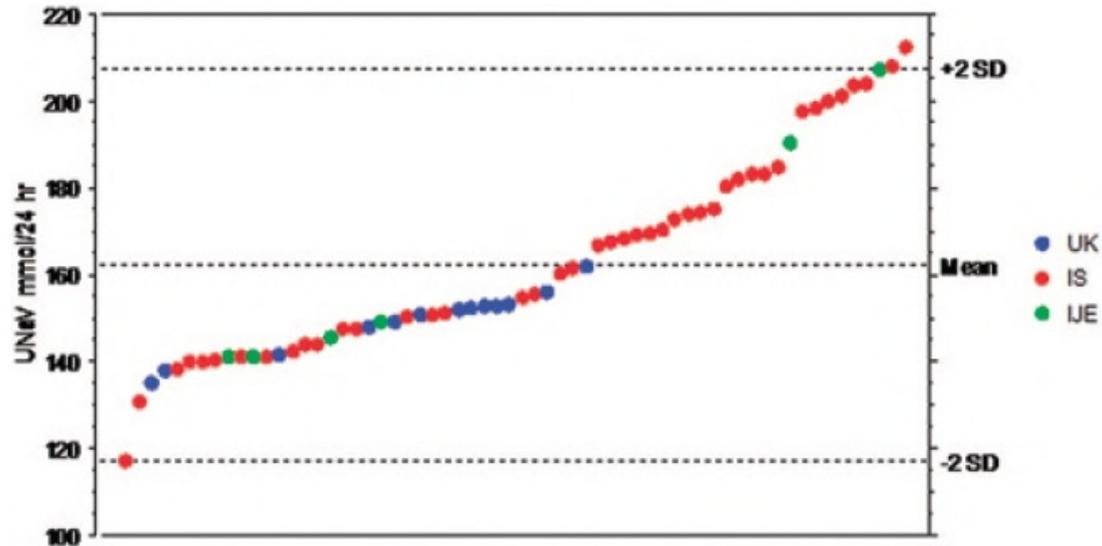


Figure 3. Mean (± 2 SD) 24-h urinary sodium excretion world-wide. Data from 62 survey sites in 33 countries; $n = 19,151$ subjects. Mean 24-h UNaV = 162.4 ± 22.4 mmol/person per day. Blue dots represent 13 UK sites including three Intersalt sites from the UK; red dots represent the remaining 43 Intersalt sites from outside the UK; and green dots represent six survey sites from ref. 21.

Missione (fisiologicamente) impossibile?

Trends in 24-h urinary sodium excretion in the United States, 1957–2003: a systematic review^{1–4}

Adam M Bernstein and Walter C Willett

Am J Clin Nutr 2010;92:1172–80.

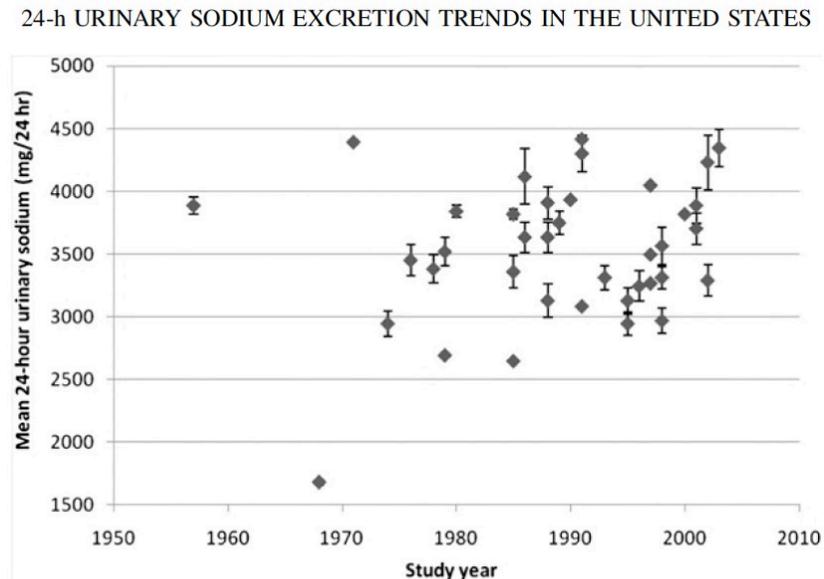


FIGURE 1. Mean (95% CI) 24-h urinary sodium excretion (mg/24 h) by study year.

In conclusion, on the basis of studies conducted over a 46-y period, the sodium intake in the United States appears well above recommended intakes and without evidence of a temporal decrease.

Missione (fisiologicamente) impossibile?

- I risultati di numerosi trial clinici sono coerenti con l'ipotesi che la sodiuria non possa essere stabilmente ridotta sotto 120 mmol/die.

McCarron DA Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:1878.

Missione (fisiologicamente) impossibile?

- That question is particularly appropriate as the current Dietary Guideline, set in 2005, of 2300 mg or 100 mmol/d is substantially below the lower limit of 117 mmol/d that this extensive body of data indicates is normal.
- If sodium intake or that of any other nutrient is physiologically determined, then our national nutrition policy must reflect that reality in its guidance.
- To do otherwise will expend valuable national and personal resources against unachievable goals.

Missione (fisiologicamente) impossibile?

Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension A Scientific Statement From the American Heart Association

Lawrence J. Appel, MD, MPH; Michael W. Brands, PhD; Stephen R. Daniels, MD, PhD;
Njeri Karanja, PhD; Patricia J. Elmer, PhD; Frank M. Sacks, MD

(Hypertension. 2006;47:296-308.)

TABLE 1. Diet-Related Lifestyle Modifications That Effectively Lower BP

Lifestyle Modification	Recommendation
Weight loss	For overweight or obese persons, lose weight, ideally attaining a BMI <25 kg/m ² ; for nonoverweight persons, maintain desirable BMI <25 kg/m ²
Reduced salt intake	Lower salt (sodium chloride) intake as much as possible, ideally to ≈65 mmol/d sodium (corresponding to 1.5 g/d of sodium or 3.8 g/d sodium chloride)
DASH-type dietary patterns	Consume a diet rich in fruits and vegetables (8–10 servings/d), rich in low-fat dairy products (2–3 servings/d), and reduced in saturated fat and cholesterol
Increased potassium intake	Increase potassium intake to 120 mmol/d (4.7 g/d), which is also the level provided in DASH-type diets
Moderation of alcohol intake	For those who drink alcohol, consume ≤2 alcoholic drinks/d (men) and ≤1 alcoholic drink/d (women)

Dietary Sodium Intake and Cardiovascular Mortality: Controversy Resolved?

Michael H. Alderman¹ and Hillel W. Cohen¹

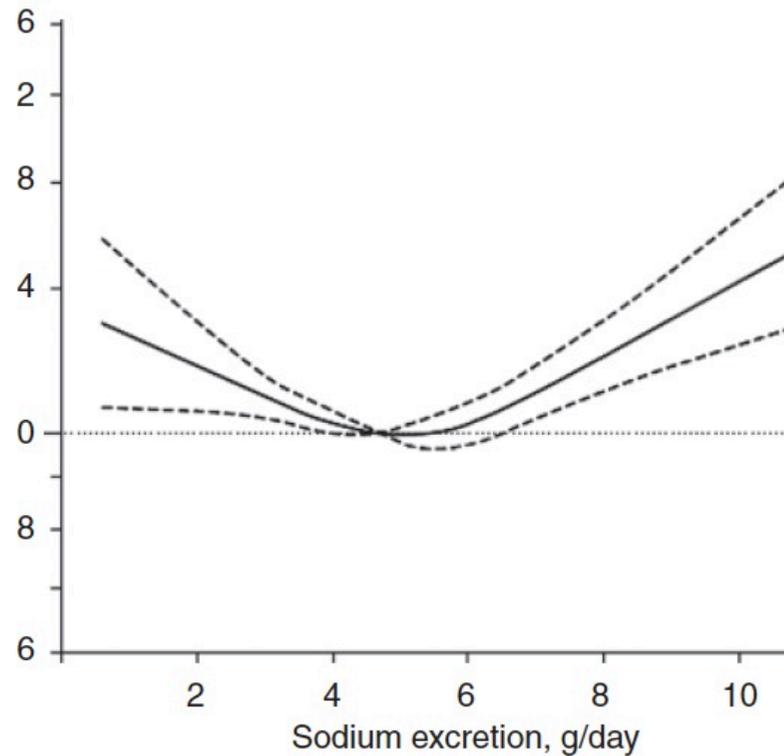
Universal reduction in sodium intake has long been recommended, largely because of its proven ability to lower blood pressure for some. However, multiple randomized trials have also demonstrated that similar reductions in sodium increase plasma renin activity and aldosterone secretion, insulin resistance, sympathetic nerve activity, serum cholesterol, and triglyceride levels. Thus, the health consequences of reducing sodium cannot be predicted by its impact on any single physiologic characteristic but will reflect the net of conflicting effects. Some 23 observational studies (>360,000 subjects and >26,000 end points) linking sodium intake to cardiovascular outcomes have yielded conflicting results. In subjects with average sodium intakes of less than 4.5 g/day, most have found an inverse association of intake with outcome; in subjects with average intakes greater than 4.5 g/day, most reported direct associations. Finally, in two, a "J-shaped" relation was detected. In addition, three randomized trials have

found that heart failure subjects allocated to 1.8 g of sodium have significantly increased morbidity and mortality compared with those at 2.8 g. At the same time, a randomized study in retired Taiwanese men found that allocation to an average intake of 3.8 g improved survival compared with 5.3 g. Taken together, these data provide strong support for a "J-shaped" relation of sodium to cardiovascular outcomes. Sodium intakes above and below the range of 2.5–6.0 g/day are associated with increased cardiovascular risk. This robust body of evidence does not support universal reduction of sodium intake.

Keywords: blood pressure; cardiovascular disease; cardiovascular morbidity; cardiovascular risk; diabetes; dietary; hypertension; J-shaped relation; mortality; sodium intake; sodium reduction; sodium restriction

American Journal of Hypertension, advance online publication 25 May 2012;
doi:10.1038/ajh.2012.52

Analisi retrospettiva di 2 RCT



	165	1,400	2,148	812	152
rs at risk	818	8,353	14,156	4,706	673

Figure 3 | Estimated 24-h urinary excretion of sodium and composite of cardiovascular death, stroke, myocardial infarction, and hospitalization for congestive heart failure. Spline plot for adjusted Cox models. Median intake is reference standard. Salt approximates $2.5 \times$ sodium g per day. Model was adjusted for age, sex, race/ethnicity (white vs. nonwhite); prior history of stroke or myocardial infarction; creatinine, body mass index; comorbid vascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, smoking, low- and high-density lipoprotein); treatment allocation (ramipril, telmisartan, neither, or both); treatment with statins, β -blockers, diuretic therapy, calcium antagonist, and antithrombotic therapy; fruit and vegetable consumption, level of exercise; baseline blood pressure and change in systolic blood pressure from baseline to last follow-up; and urinary potassium. Dashed lines indicate 95% CIs. Events and numbers at risk are shown between values on x-axis because they indicate the numeric range between these values. ^aSpline curve truncated at 12 g per day (63 participants had sodium excretion >12 g/day, event rate 21/63). CI, confidence interval. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, McQueen M, Sleight P, Sharma AM, Dans A, Probstfield J, Schmierer RE. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. JAMA 2011; 306:2229–2238.

Scompenso cardiaco

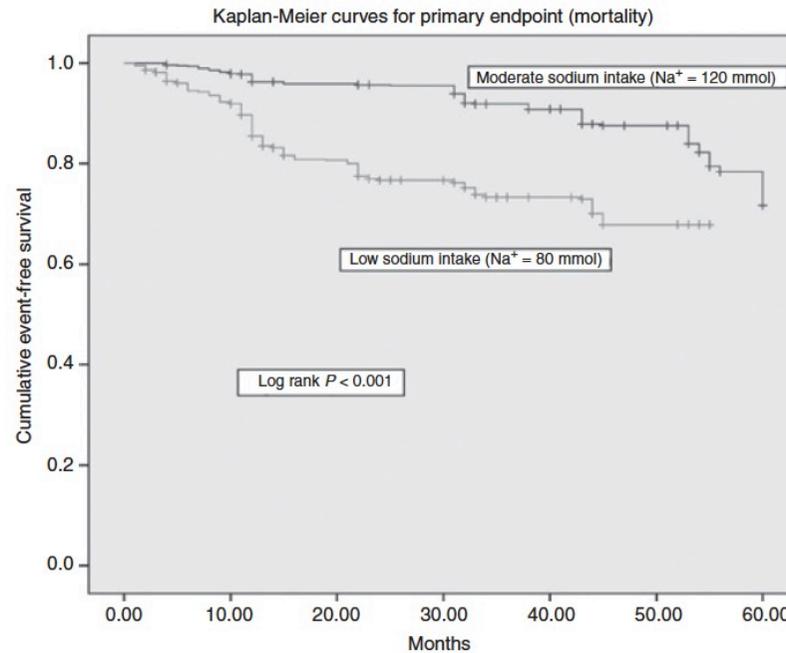


Figure 5 | Morbidity and mortality in heart failure patients at two randomized sodium levels. The Kaplan–Meier for mortality in the two groups during 57 ± 15 months follow-up. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano G, Terrazzino G, Maringhini G, Ganci F, Scalzo S, Sarullo FM, Cice G, Di Pasquale P. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci* 2011; 342:27–37.

Discussione 3

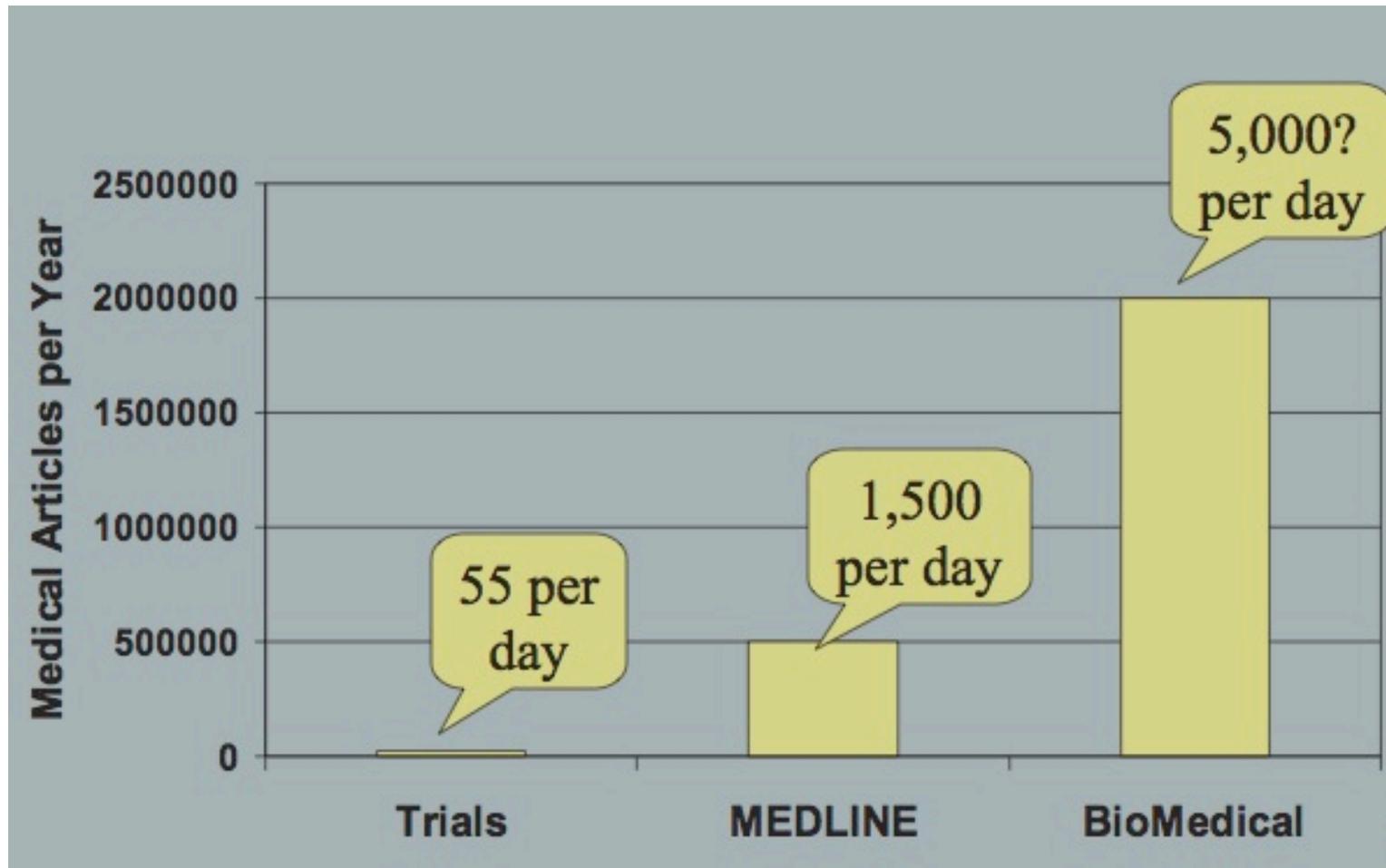
Appendice 4

“Come cercare l’evidenza relativa a un trattamento: un approfondimento”

Problema

- La conoscenza evolve rapidamente
- Ciò che è “vero” oggi potrebbe non esserlo più tra qualche anno

Problema



<http://www.cebm.net>

www.giorgiobedogni.it

Push vs. pull

- “Push”
 - Vengo allertato della nuova informazione (“just in case”)
- “Pull”
 - Cerco attivamente la nuova informazione *quando ne ho bisogno* (“just in time”)

Approccio “pull”

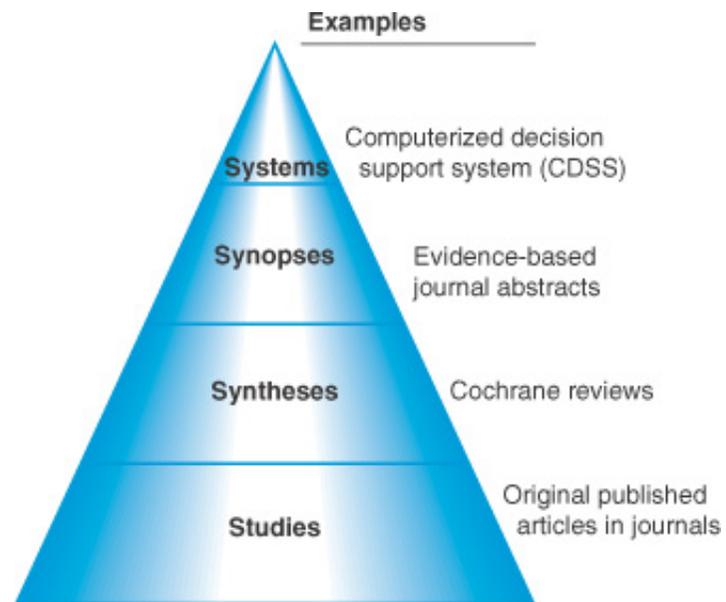
- Formulazione del *mio* problema
- Ricerca dell' informazione
- Comprensione dell' informazione
- Applicazione dell' informazione

Il tubo che perde...



<http://www.cebm.net>

Approccio “4S” alle fonti



© Elsevier Ltd 2005. Straus et al.: Evidence-based medicine

ClinicalEvidence

Sign up for email alerts | Recommend *Clinical Evidence* to your institution | Get your updates via RSS

Show Conditions

Discover more about EBM



Learn, teach, and practise evidence-based medicine

Clinical Evidence comprises a database of high-quality, rigorously developed systematic overviews assessing the benefits and harms of treatments, and a suite of EBM resources and training materials.

Free sample

To get an understanding of what we do, view the updated *Clinical Evidence* systematic review on Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

LATEST UPDATED REVIEWS

- Diabetes: treating hypertension (28 March 2012)
- Genital prolapse in women (14 March 2012)
- Bacterial conjunctivitis (20 February 2012)
- Candidiasis (oropharyngeal) (20 February 2012)
- Epilepsy (generalised) (20 February 2012)

[see more >>](#)

LATEST CITATIONS

- Phase III Trial Evaluating Weekly Paclitaxel Versus Docetaxel in Combination Wit... (17 May 2012)
- Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for th... (09 May 2012)
- Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in t... (08 May 2012)
- Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxan... (08 May 2012)
- FACT: An Open-Label Randomized Phase III Study of Fulvestrant and Anastrozole in... (08 May 2012)

[see more >>](#)

Find out more ...

CLINICAL EVIDENCE

- [About *Clinical Evidence*](#)
- [Team and advisors](#)
- [Subscribe](#)
- [Recommend *Clinical Evidence* to a friend](#)
- [Recommend *Clinical Evidence* to a colleague](#)

MY ACCOUNT

- [Sign in](#)
- [Create/manage account](#)
- [Redeem access code](#)
- [Email alerts](#)
- [RSS feeds](#)

RESOURCES

- [Learn EBM](#)
- [Practise EBM](#)
- [EBM toolbox](#)
- [Training and support](#)

INFORMATION

- [Contact us](#)
- [Help](#)
- [FAQs](#)
- [Advertisers and sponsors](#)

ACCESS TO THIS SITE IS PROVIDED BY:

Institution/Organisation logo here

EXPLORE BMJ EVIDENCE CENTRE

- [Action Sets](#)
- [Best Health](#)
- [Best Practice](#)
- [EvidenceUpdates](#)



Current issue

April 2012
Volume 17
Issue 2

Evidence-Based Medicine systematically searches a wide range of international medical journals applying strict criteria for the validity of research. Experts critically appraise the validity of the most clinically relevant articles and summarize them including commentary on their clinical applicability. EBM also publishes articles relevant to the study and practice of evidence-based medicine.

Free: Editor's choice

Randomised trial of radical prostatectomy versus watchful waiting finds reduced risk for death but uncertainty still reigns

Data comparing surgery versus watchful waiting for prostate cancer are important, and the results are also relevant when evaluating whether and when screening for prostate cancer is effective.¹ Thus, deciding whether such study results are valid, and how well they generalise...

[Read this free article chosen by the editor >>](#)

[Previous choices >>](#)

Talks, resources and updates

Talks and resources

Use and contribute to talks and other EBM resources [here](#)

Evidence updates

Your time is precious don't waste it searching! This unique alerting service keeps you up to date with medical literature

[Access Evidence updates here >>](#)

Read/Submit eLetters

EBM welcomes letters in response to published commentaries and articles. Responses are moderated but not peer-reviewed; posting is rapid for appropriate material. To submit an eletter, click the 'Submit a response' link on the right-hand side of articles.

[Read published eLetters >>](#)

EBM blog

EBM have launched an exciting blog, which will bring you news, views and information in the field of evidence-based medicine.

[Access the blog >>](#)

Call for commentators

Evidence-Based Medicine is now looking for commentators

[Find out more here >>](#)

Why read EBM?

We scan over 100 journals and around 50,000 articles a year to identify the most important and valid articles, saving you all important time to concentrate on other things

[Find out more >>](#)

We are sorry, but NCBI web applications do not support your browser, and may not function properly. [More information here...](#)



PubMed

PubMed comprises more than 21 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full-text content from PubMed Central and publisher web sites.

Using PubMed

[PubMed Quick Start Guide](#)

[Full Text Articles](#)

[PubMed FAQs](#)

[PubMed Tutorials](#)

[New and Noteworthy](#)

PubMed Tools

[PubMed Mobile](#)

[Single Citation Matcher](#)

[Batch Citation Matcher](#)

[Clinical Queries](#)

[Topic-Specific Queries](#)

More Resources

[MeSH Database](#)

[Journals in NCBI Databases](#)

[Clinical Trials](#)

[E-Utilities](#)

[LinkOut](#)

You are here: [NCBI](#) > [Literature](#) > [PubMed](#)

[Write to the Help Desk](#)

GETTING STARTED

[NCBI Education](#)
[NCBI Help Manual](#)
[NCBI Handbook](#)
[Training & Tutorials](#)

RESOURCES

[Chemicals & Bioassays](#)
[Data & Software](#)
[DNA & RNA](#)
[Domains & Structures](#)
[Genes & Expression](#)
[Genetics & Medicine](#)
[Genomes & Maps](#)
[Homology](#)
[Literature](#)
[Proteins](#)
[Sequence Analysis](#)
[Taxonomy](#)
[Training & Tutorials](#)
[Variation](#)

POPULAR

[PubMed](#)
[Nucleotide](#)
[BLAST](#)
[PubMed Central](#)
[Gene](#)
[Bookshelf](#)
[Protein](#)
[OMIM](#)
[Genome](#)
[SNP](#)
[Structure](#)

FEATURED

[Genetic Testing Registry](#)
[PubMed Health](#)
[GenBank](#)
[Reference Sequences](#)
[Map Viewer](#)
[Human Genome](#)
[Mouse Genome](#)
[Influenza Virus](#)
[Primer-BLAST](#)
[Sequence Read Archive](#)

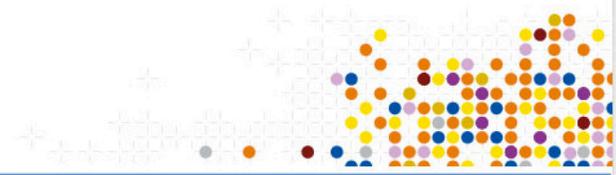
NCBI INFORMATION

[About NCBI](#)
[Research at NCBI](#)
[NCBI Newsletter](#)
[NCBI FTP Site](#)
[NCBI on Facebook](#)
[NCBI on Twitter](#)
[NCBI on YouTube](#)

[Copyright](#) | [Disclaimer](#) | [Privacy](#) | [Accessibility](#) | [Contact](#)

National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine
8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA





Welcome to Embase!

With over 24 million indexed records and more than 7,600 currently indexed peer-reviewed journals, Embase is a highly versatile, multipurpose and up-to-date database covering the most important international biomedical literature from 1947 to the present day. All MEDLINE records produced by the National Library of Medicine (NLM) are included, as well over 5 million records not covered on MEDLINE.

Core strengths of Embase include coverage and in-depth indexing of the drug-related and clinical literature, with a particular focus on comprehensive indexing of adverse drug reactions; emphasis on Evidence Based Medicine (EBM) indexing including systematic reviews, and coverage and indexing of journals and articles relevant to the development and use of medical devices.

If you are searching for answers to your questions or simply need reliable, peer-reviewed information on topics such as drug development or use, toxicology, drug safety / adverse drug reactions, clinical trials, evidence based medicine, medical devices, pharmacoeconomics, preclinical reports, basic biomedical science or regulatory affairs, then Embase is the solution you are looking for.



Your IP has not been recognized. Please select your next step below:

I have a username for Embase and I would like to log on:

[Login](#)

I would like to learn more about Embase.com:

Take me to embase.com/info



[Contact Us](#) | [Site Map](#) | [Terms and Conditions](#) | [Privacy Policy](#) | [User Agreement](#)

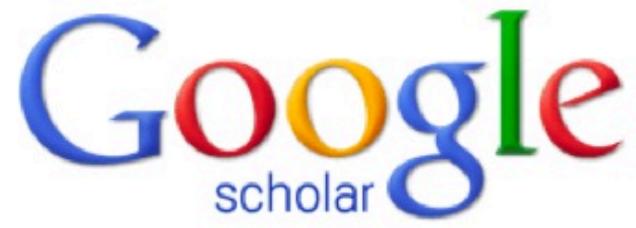
Copyright © 2011 Elsevier B.V. All rights reserved. Embase is a trademark of Elsevier B.V.





Cerca con Google

Mi sento fortunato



Cerca nel Web Pagine in Italiano

Welcome to our new modern look! [Learn more](#) [Dismiss](#)

Sali sulle spalle dei giganti

NetNewsWire (15 unread)

New Folder Refresh All Subscribe Unsubscribe Previous Unread Next Unread Flag Open in Browser Mark All As Read Search

Latest News 15

Flagged Items

Clippings

All 15

- Academic workflows on a Mac
- amstat
- Backblaze
- Backblaze Blog
- Bad Science
- Biostatistics - All Articles - Statistics...
- COBRA
- cochrane
- Dead Reckonings
- edge
- Error Statistics Philosophy
- giorgiobedogni.it
- gmail
- Google News Italia 7
- jrss-a
- jrss-d
- mac bundles
- Mac Gems
- macfixit
- MacIssues
- MacNN
- MacRumors: Mac News and Rumors...
- MacSparky
- MacUpdate Promo
- MacUpdate: Recent in Your WatchList
- Macworld

cochrane - 10 news items

	Date
Cochrane CEO Mark Wilson hosts a special edition of the #cochraneauthor Twitter chat	04 Dec 2014
Australia's NHMRC announces support for AllTrials	04 Dec 2014
Only half of patients take their medications as prescribed: are there interventions that will help them?	20 Nov 2014
Tweetchat for patient-preferred fibromyalgia outcomes	17 Nov 2014
Canadian Cochrane Centre announces winners of its 'What's your story?' competition	14 Nov 2014
Cochrane seeks Head of Learning and Support - London, UK (preferred)	14 Nov 2014
James Lind Alliance launches Priority Setting Partnership for hearing loss research	13 Nov 2014
Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Group announces the establishment of a Suicide and Self-Harm Satellite	11 Nov 2014
Counselling and medication delivered in workplace helps people quit smoking, says Cochrane Review	26 Feb 2014
Cochrane announces partnership initiative with Wikiproject Medicine	11 Feb 2014

Only half of patients take their medications as prescribed: are there interventions that will help them?

cochrane - 20/11/14 10:28 Posted by Nancy Owens in Current news Cochrane Reviews Evidence-based health care Press release News & Events

Press Release

Strictly Embargoed Until 00.01 Hours (GMT), Thursday, November 20, 2014

Media contacts:

[Wiley](#)

Evelyn Martinez (US): +1 201 748 6358

sciencenewsroom@wiley.com

[Cochrane](#)

Jo Anthony (UK): +44 (0) 1865 310138 or +44 (0) 7990 031904

52 feeds

http://www.cochrane.org/news/news-events/current-news/only-half-patients-take-their-medications-prescribed-are-there-interve

Default (3.2)

giorgio's library.sente5lib

147 references

Ordered by Year (desc)

Search: bedogni

Date Added	Type	Author	Year	Citation	Title
18 Mar 2014 19:42:15	JA	Nobili, V	2014	Genes Nutr 9:3, 392	Influence of dietary pattern, physical activity, and I148M PN
14 Jul 2014 12:53:35	JA	Iughetti, L	2014	Horm Res Paediatr	Ten-Year Longitudinal Study of Thyroid Function in Childrer
09 Jun 2014 19:08:40	JA	Bedogni, G	2014	J Endocrinol Invest	Relationship between glucose metabolism and non-alcohol
08 Nov 2014 17:36:29	JA	Bizzarri, C	2014	J Endocrinol Invest	Early retesting by GHRH + arginine test shows normal GH
27 Nov 2014 10:48:41	JA	Shashaj, B	2014	JAMA Pediatr 168:10, 917-24	Origin of cardiovascular risk in overweight preschool childre
12 Aug 2014 09:25:41	JA	Zuccotti, GV	2014	Nutrients 6:8, 3169-3186	Nutrient Intake in Italian Infants and Toddlers from North an
25 Oct 2014 13:35:05	JA	Bedogni, G	2014	Obes Facts 7:1, 71-6	Is non-alcoholic fatty liver disease less frequent among wor
26 Aug 2014 10:32:30	JA	Giacomet, V	2014	Vaccine	Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillo
13 Feb 2014 15:50:11	JA	Zuccotti, G	2014	Vaccine 32:5, 527-34	Serotype distribution and antimicrobial susceptibilities of na
05 Aug 2014 16:01:25	JA	Bedogni, G	2014	World J Gastroenterol 20:27, 9050-90	Epidemiology of fatty liver: An update.
19 Dec 2012 08:50:41	BC	Bellentani, S	2013	Alcohol, Nutrition, and Health Conseq	Alcohol and Nutrition as Risk Factors for Chronic Liver Dise
17 Feb 2014 13:41:07	JA	Fabiano, V	2013	Eur J Pediatr 172:8, 1089-96	Long-term body composition and metabolic changes in HIV
06 Apr 2013 16:25:21	JA	Mazzone, L	2013	Hepatitis Monthly 13:3	Paediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Impact on Pa
13 Sep 2013 10:53:15	JA	Arena, U	2013	Hepatology 58:1, 65-72	Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patie
29 Apr 2013 09:02:13	JA	Giacomet, V	2013	HIV Clin Trials 14:2, 51-60	Cholecalciferol Supplementation in HIV-Infected Youth with

Journal Article

Epidemiology of fatty liver: An update.

Giorgio Bedogni, Valerio Nobili and Claudio Tiribelli

We provide a concise review of the main epidemiological literature on fatty liver (FL) published between January 2011 and October 2013. The findings from the literature will be considered in light of the already available knowledge. We discuss the limitations inherent in the categorization of FL into non-alcoholic and alcoholic FL, the potential relevance of FL as an independent predictor of cardiometabolic disease, and recent research addressing the role of FL as an independent predictor of mortality. This review is organized as a series of answers to relevant questions about the epidemiology of FL

World J Gastroenterol 20:27, 9050-9054

pub. status Published

pub date 21 Jul 2014

doi 10.3748/wjg.v20.i27.9050

pubmed id 25083078

us nlm id 100883448

pubmedcentral id PMC4112887

issn 2219-2840

citation id Bedogni 2014f

keywords review

web data source PubMed

date added 05 Aug 2014 16:01:25

date modified 27 Nov 2014 10:44:07

last modified by giorgio

revision number 0

language ENG

Preview Tags

Preview in New England J Medicine via CSL: 1. Bedogni G, Nobili V, and Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: An update. World J Gastroenterol. 2014;20(27):9050-9054.

First Tag: Second...



Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
 Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9050

World J Gastroenterol 2014 July 21; 20(27): 9050-9054
 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
 © 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

TOPIC HIGHLIGHT

WJG 20th Anniversary Special Issues (12): Nonalcoholic fatty liver disease
Epidemiology of fatty liver: An update

Giorgio Bedogni, Valerio Nobili, Claudio Tiribelli

Quali domande?

- Diagnosis and screening
- Prognosis
- *Therapy*
- Harm

Straus SE et al. Evidence-based Medicine.
Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2010.

Strategia PICO

- Population (Patient / Problem)
- Intervention
- Comparison
- Outcome

	1	2	3	4
	Patient or Problem	Intervention (a cause, prognostic factor, treatment, etc)	Comparison Intervention (if necessary)	Outcomes
Tips for Building	Starting with your patient, ask "How would I describe a group of patients similar to mine?" Balance precision with brevity.	Ask "Which main intervention am I considering?" Be specific	Ask "What is the main alternative to compare with the intervention?" Again, be specific	Ask "What can I hope to accomplish?", or "What could this exposure really affect?" Again, be specific
Example	"In patients with heart failure from dilated cardiomyopathy who are in sinus rhythm..."	"...would adding anticoagulation with warfarin to standard heart failure therapy..."	...when compared with standard therapy alone..."	"...lead to lower mortality or morbidity from thromboembolism. Is this enough to be worth the increased risk of bleeding?"

<http://www.cebm.net>

Discussione 4

“Now this is not the end. It is not even the beginning of the end. But it is, perhaps, the end of the beginning.”

Winston Churchill

Una risorsa inestimabile: il Journal Club

- Una persona a turno presenta e valuta un articolo su un trattamento dietetico utilizzando i criteri dell'EBM (vedere scheda allegata al materiale)
- Tutti lo commentano
- Tutti portano a casa il contenuto del lavoro e rinforzano l'uso dei criteri dell'EBM

Grazie