

1. Introduzione

Il progetto di ricerca di cui mi sono interessato durante lo stage effettuato presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche di Padova nasce all'interno dello studio longitudinale italiano sull'invecchiamento (ILSA).

La popolazione di età superiore ai 64 anni costituisce circa il 18.7%¹ della popolazione in Italia e, considerando che sono i soggetti a più alto rischio di malattia e disabilità, il loro aumento nella popolazione comporta la necessità di un'attenta pianificazione dei servizi sociali e sanitari.

L'ILSA è il primo studio epidemiologico longitudinale multicentrico condotto su un campione casuale di popolazione anziana italiana definita da individui di 65 anni d'età e oltre.

Gli obiettivi dell'ILSA sono lo studio della prevalenza e dell'incidenza delle maggiori patologie croniche invalidanti e la valutazione dell'impatto di fattori quali quelli socio-economici, comportamentali e biologici sullo stato di salute delle persone anziane.

L'obiettivo della mia tesi è analizzare le caratteristiche sociodemografiche e lo stato di salute della popolazione anziana in relazione allo stato vitale dei soggetti osservato dopo 4 anni di follow up e, in particolare, evidenziare i fattori ematici potenzialmente associati alla mortalità.

2. Metodi e disegno dello studio ILSA

La raccolta dei dati è iniziata nel Marzo del 1992 su un campione di 5632 individui di età compresa fra i 65 e gli 84 anni, stratificato per età e sesso, estratto dalle liste anagrafiche di otto centri tra nord, centro e sud Italia.

I centri sono: Catania, Casamassima (Bari), Fermo, Impruneta (Firenze), Genova, Segrate (Milano), Napoli, Selvazzano di Rubano (Padova), che sono stati scelti secondo questi criteri:

1. rappresentatività della popolazione italiana in riferimento alla distribuzione geografica e socio-economica;
2. stabilità, ossia popolazioni con basso tasso di migrazione, per rendere possibile il contatto ripetuto nel tempo;
3. disponibilità di centri di ricerca in grado di condurre studi di epidemiologia geriatrica.

Il campionamento è stato effettuato utilizzando l' "equal allocation strategy" ponendo, quindi, numerosità uguale per sesso (88 uomini e 88 donne) e per fasce d'età quinquennale (65-69, 70-74, 75-79, 80-84 anni); perciò ogni centro doveva arruolare 704 (88x2x4) individui.

2.1. La rilevazione della prevalenza-Marzo 1992

I soggetti eleggibili allo studio erano viventi a domicilio o istituzionalizzati, e residenti in una delle otto città elencate.

Il disegno dello studio prevedeva due fasi:

- La prima fase includeva un'intervista personale, una visita da parte di un' infermiera e una valutazione clinica.

Ogni soggetto è stato invitato, tramite posta, a partecipare allo studio; successivamente è stato fissato un appuntamento per la compilazione domiciliare del questionario. Quest'ultimo era suddiviso in tre parti:

1. identificazione e dati anagrafici del soggetto;
2. fattori di rischio, dove venivano raccolte informazioni, quali il livello d'istruzione, il tipo di occupazione, la dieta, l'età di menopausa nel caso delle donne, le abitudini all'alcol ed al fumo, i ricoveri ospedalieri, l'uso attuale di farmaci e l'anamnesi familiare;
3. le diagnosi precedenti e i sintomi delle maggiori patologie croniche rilevanti per la loro elevata frequenza nella popolazione anziana. Sono considerate le patologie che risultano concomitanti e responsabili in larga parte dell'elevata richiesta sanitaria e della perdita di autonomia di queste persone (patologie internistiche: malattie coronariche, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione arteriosa, aritmie cardiache, arteriopatie periferiche, tireopatie; patologie neurologiche: ictus, neuropatie periferiche, parkinsonismo, demenza; diabete mellito).

La visita da parte dell'infermiera consisteva in un prelievo ematico a digiuno e tre misurazioni della pressione arteriosa.

Le determinazioni di lipidi, insulina e ormoni tiroidei sono state centralizzate nell' unico centro di Catania, mentre gli altri esami ematici sono stati effettuati presso enti locali secondo procedure standardizzate. Infine veniva fissato un appuntamento al centro di ricerca per un esame obiettivo completo con la somministrazione di test per la valutazione funzionale fisica e cognitiva, e di specifici esami diagnostici, quali elettrocardiogramma, spirometria e retinografia. Tutto lo staff partecipante allo studio è stato addestrato su metodi standardizzati partecipando ad un breve periodo di training. Gli intervistatori, ad esempio, hanno seguito dei corsi per l'apprendimento di tecniche di espressione e di sondaggio; lo staff clinico, responsabile degli esami fisici e dei test diagnostici, è stato addestrato da personale specializzato per le varie procedure diagnostiche indicate.

- Alla seconda fase erano ammessi tutti i soggetti risultati positivi allo screening di fase uno per una o più delle patologie in esame, i quali venivano visitati dagli specialisti (geriatra e/o neurologo) per la conferma clinica della malattia.

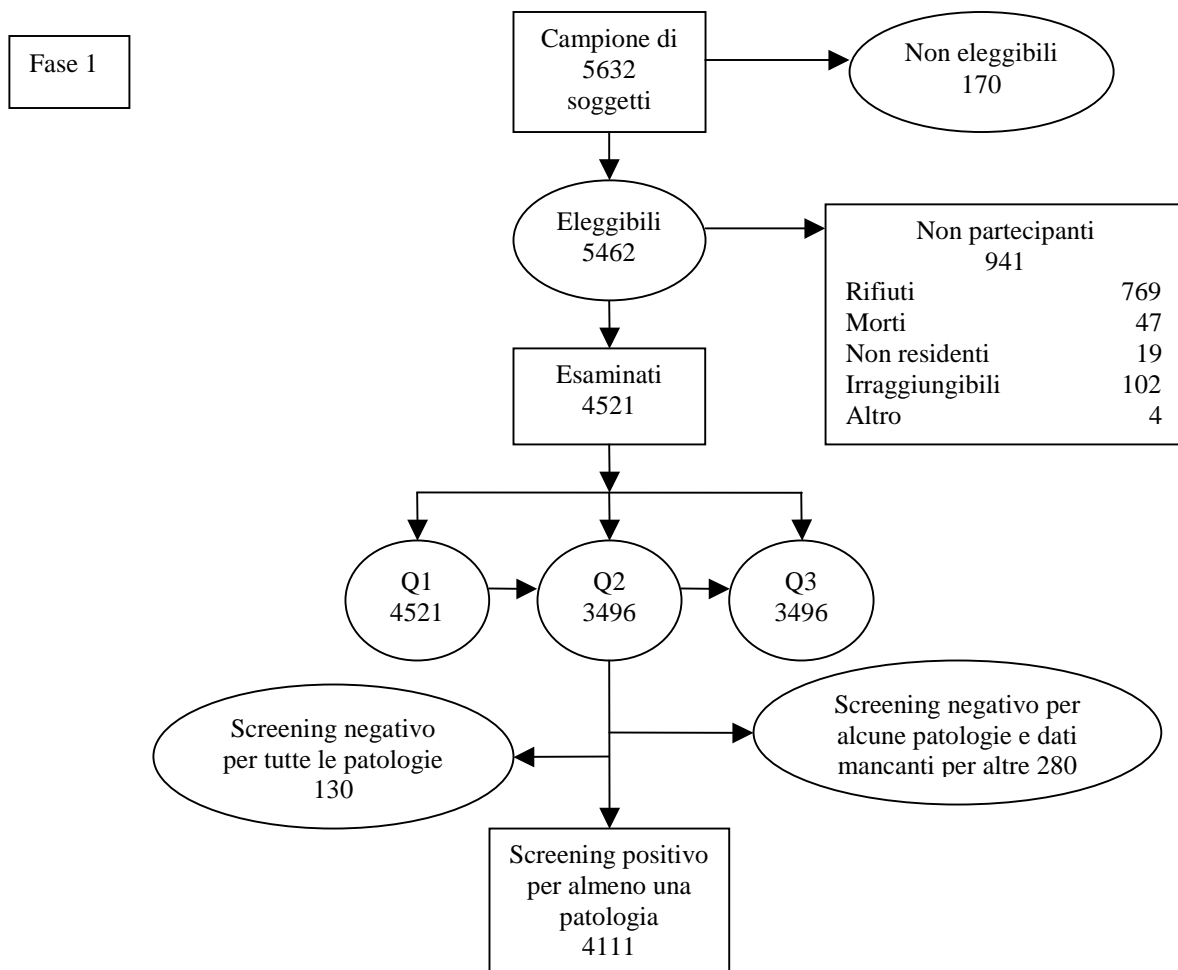
Trascrivo un esempio delle procedure usate nelle due fasi per una patologia come il diabete che si misura tramite la glicemia, fattore lipidico del sangue.

Fase 1:(screening) a) Il paziente riferisce che il medico curante l'ha informato di avere il diabete, b) i valori della glicemia a digiuno sono ≥ 140 mg/dL, c) i valori della glicemia sono compresi tra 115-139 mg/dL; in questo ultimo caso però si sospetta una intolleranza ai glucidi.

Fase 2: (conferma clinica) il medico internista riguarda le cartelle cliniche per confermare la diagnosi oppure, se il soggetto non andava a farsi visitare dal medico, si mandava un questionario al medico di base il quale poteva confermare o meno la sospetta diagnosi di diabete.

2.2. Tasso di partecipazione allo studio di prevalenza

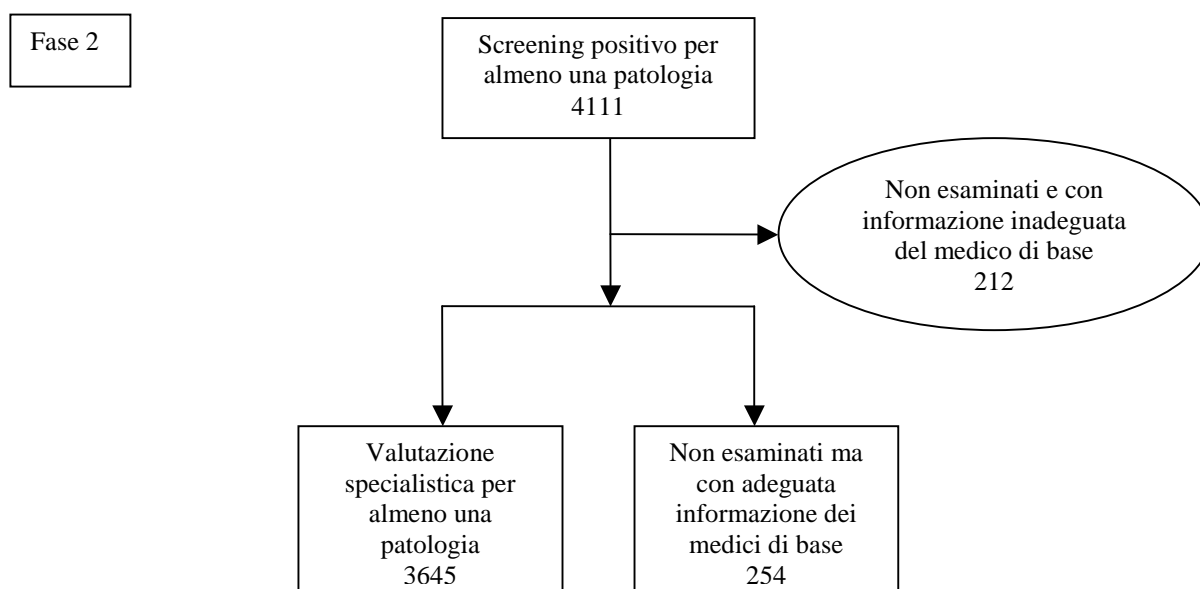
Figura 1²: Tasso di partecipazione alla prima fase.



Come da *Figura 1*, dei soggetti campionati 5462 erano eleggibili, mentre 170 sono stati esclusi perché deceduti o non residenti all'indirizzo indicato all'anagrafe in data 1-Marzo-1992. Il tasso di partecipazione per la compilazione a domicilio del questionario è stato dell' 83% circa (Q1), per il prelievo ematico (Q2) e la valutazione clinica (Q3), del 64%.

Per la prima fase, il tasso di risposta è stato più elevato nei maschi che nelle donne (82% contro un 77%) senza associazione con l'età. Il 90% dei soggetti esaminati è risultato positivo allo screening per almeno una patologia.

Figura 2²: Tasso di partecipazione alla seconda fase.



Come da *Figura 2*, in seconda fase, si sono ottenute informazioni dirette in circa l'88% dei casi, mentre per i rimanenti si sono ottenute informazioni tramite il medico di base.

2.3. La rilevazione dell'incidenza (1996-2000)

Gli obiettivi del follow-up sono³:

- Stimare i tassi di incidenza per le patologie d' interesse;
- Stimare il rischio relativo ed il rischio attribuibile per specifici fattori di rischio;
- Valutare la storia naturale delle malattie;
- Valutare alcuni cambiamenti fisiologici e funzionali legati all'invecchiamento, per mezzo di esami spirometrici, fotografia della retina, determinazioni ematiche e test di performance fisica.

3. Definizione dello “Stato vitale”

I dati utilizzati ai fini delle analisi sono stati:

1. dati socio-demografici, stato di salute e fattori di rischio dei soggetti rispondenti al baseline;
2. dati ematici relativi ai soggetti rispondenti al secondo questionario (n=3513) a cui è stata effettuato il prelievo del sangue ed effettuate le analisi ematiche;
3. dati di mortalità ottenuti tramite la scheda ISTAT con informazioni relative alla data e la causa di morte codificata tramite i codici ICD-9.

Poiché questi dati provenivano da tre datasets diversi, è stato possibile eseguire il merge tramite il codice del paziente e il codice del centro presente in modo univoco in tutti i database.

Dalle cause di morte codificate per ICD-9, sono stati creati tre gruppi di soggetti: a) deceduti per cause vascolari; b) deceduti per cause non vascolari c) ed un terzo gruppo con causa di morte ignota, (di quest'ultima categoria fanno parte i soggetti di cui si conosce lo stato vitale, perché presente la data di morte, ma non il codice ICD-9 che permette di identificare la causa del decesso). In tabella 1, nella pagina seguente, si riportano i codici ICD-9 usati per definire i decessi per cause vascolari con la relativa descrizione.

TABELLA 1. Elenco e descrizione degli ICD-9 utilizzati per definire le cause di mortalità vascolare.

Codice ICD-9	Descrizione	n
401	Ipertensione essenziale	12
402	Cardiopatía ipertensiva	20
403	Nefropatia ipertensiva	4
410	Infarto miocardio acuto	46
413	Angina pectoris	1
414	Altre forme di cardiopatía ischemica cronica	48
416	Malattia cardiopolmonare cronica	3
424	Altre malattie dell'endocardio	4
425	Cardiomiopatie	11
426	Disturbi della conduzione	1
427	Aritmie cardiache	8
428	Insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco)	17
429	Forme e complicazioni mal definite di cardiopatie	29
431	Emorragia cerebrale	12
432	Altre e non specificate emorragie intracraniche	1
434	Occlusione delle arterie cerebrali	6
436	Vasculopatie cerebrali acute, mal definite	59
437	Altre e mal definite vasculopatie cerebrali	33
438	Postumi delle malattie cerebrovascolari	5
440	Aterosclerosi	34
441	Aneurisma dell'aorta e dissezione	6
443	Altre malattie vascolari periferiche	1
447	Altri disturbi delle arterie e delle arteriole	2
451	Flebite e tromboflebite	1

In tabella 2 si riporta la distribuzione dei soggetti nelle quattro modalità dello stato vitale.

TABELLA 2. Distribuzione dello stato vitale dei soggetti al follow-up.

Stato Vitale	n.	Percentuale
Vivi	3131	78,69
Morti Vascolari	307	7,71
Morti Non Vascolari	402	10,10
Morti Causa Ignota	139	3,50
Totale	3979	100,0

Frequenza dei valori mancanti=1649

I valori mancanti rappresentano i soggetti che non hanno risposto né al baseline né al follow-up e dei quali, di conseguenza, non si conosce lo stato vitale.

4. Esami ematici

Ai fini della tesi sono stati considerati solo alcuni dei 34 esami ematici effettuati ai soggetti, poiché potenzialmente associati alla mortalità cardiovascolare. Gli esami considerati sono:

- **Fibrinogeno:** proteina che interviene con gli altri fattori della coagulazione a favorire, tramite reazione enzimatica, la coagulazione del sangue;
- **Globuli bianchi:** ce ne sono di diversi tipi: basofili, eosinofili, linfociti, monociti, neutrofili. La loro funzione è quella di difendere l'organismo dalle infezioni. L'esame che evidenzia la percentuale dei diversi globuli bianchi presenti nel sangue si chiama formula leucocitaria. È molto importante, quando c'è un aumento di globuli bianchi, sapere quale tipo sia aumentato: in questo modo, si può stabilire che tipo di infezione è in atto.
- **Uricemia:** è un esame che quantifica la presenza di acido urico nel sangue, sostanza prodotta dalla degradazione delle proteine. Un accumulo dell'acido urico nelle articolazioni, sotto forma di cristalli, può portare alla gotta. L'aumento di questa sostanza può essere causato sia da un'eccessiva produzione sia da una difficoltà di eliminazione da parte dei reni.
- **Creatinina:** è un componente del sangue, segnala la funzionalità del rene in quanto viene eliminata dai reni stessi attraverso l'urina.

Se la presenza di creatinina nel sangue è troppo elevata, ciò significa che i reni non riescono a farla passare nelle urine e quindi non svolgono bene il loro lavoro. In alcuni casi anche il fatto di alimentarsi

di troppa carne può contribuire ad alzare il tasso di creatinina nel sangue.

- APO A I: le Apolipoproteine rappresentano la parte proteica delle lipoproteine plasmatiche. Sono state riconosciute 13 apolipoproteine anche se le più importanti dal punto di vista diagnostico sono le APO-A1 e le APO-B. Le apolipoproteine A1 e B ed in particolare il loro rapporto viene utilizzato nella predizione del rischio di patologie cardiovascolari: più basso il rapporto, più alto è il rischio.
- Colesterolo totale: costituito dai lipidi semplici (grassi) presenti nel sangue può avere origine esogena (esterna all'organismo), cioè dal cibo (latte e derivati, carne, uova, ecc.) o endogena (dall'organismo), attraverso il fegato. Può essere eliminato tramite la sintesi degli acidi biliari per via epatica e per via intestinale. Comprende due gruppi LDL e HDL, determinati dalle lipoproteine LOW e HIGH (a basso e alto peso molecolare da cui è agganciato e trasportato); viene differenziato in "buono: HDL" e "cattivo: LDL", poiché si è visto che è possibile stabilire un fattore di rischio di aterosclerosi in base all'aumento o alla diminuzione di HDL. Per colesterolemia si intende la percentuale ematica di colesterolo;
- HDL Colesterolo: permette il catabolismo del colesterolo, trasportandolo al fegato. Maggiore è il valore, minori sono i rischi di aterosclerosi;
- LDL Colesterolo: il rapporto HDL/LDL è fondamentale per evidenziare i fattori di rischio per l'aterosclerosi.
- Trigliceridi: sono sostanze grasse prodotte nel fegato o introdotte con gli alimenti. Insieme all'aumento del colesterolo, l'innalzamento dei

trigliceridi costituisce un fattore di rischio perché danneggia le arterie. I trigliceridi hanno la sola funzione di "scorta" dei grassi per l'organismo, cioè non forniscono immediatamente energia (come il glucosio) ma vengono utilizzati solo nei momenti di emergenza, cioè quando l'organismo ha bisogno di energia;

Vengono qui di seguito riportati gli esami ematici che sono stati considerati nell'analisi.

TABELLA 3a Descrizione degli indici di flogosi con i relativi valori di normalità, il range osservato nel campione ILSA e la relativa numerosità campionaria.

Indici di flogosi			
Esami ematici	Valori di normalità	Range osservato	n
Fibrinogeno	200 - 400 (mg/dl)	40 - 1100 (mg/dl)	3295
Globuli bianchi	0,4 - 10,0 (x1000/mm ³)	0,87 - 66,10 (x1000/mm ³)	3431
Uricemia	2,4 - 7,0 (mg/dl)	0,3 - 12,4 (mg/dl)	2869
Creatinina	0 - 1,5 (mg/dl)	0,1 - 10,7 (mg/dl)	2208
Apolipoproteina A	>140 (mg/dl)	17 - 792 (mg/dl)	3292

TABELLA 3b Descrizione degli indici di assetto lipidico con i relativi valori di normalità, il range osservato nel campione ILSA e la relativa numerosità campionaria.

Indici di assetto lipidico			
Esami ematici	Valori di normalità	Range osservato	n
Colesterolo totale	120 - 220 (mg/dl)	78 - 453 (mg/dl)	3293
Colesterolo HDL	40 - 65 (mg/dl)	10 - 222 (mg/dl)	3282
Colesterolo LDL	70 - 180 (mg/dl)	2,8 - 383 (mg/dl)	3208
Trigliceridi	40 - 170 (mg/dl)	15 - 1067 (mg/dl)	3316

I valori di riferimento ed il controllo di qualità dei dati ematici sono stati effettuati consultando un medico il quale, visionando la distribuzione di frequenza dei singoli esami ha eliminato alcuni valori che potevano rappresentare un dato clinico non accettabile.

5. Analisi statistiche

Il test Chi-quadrato è stato usato per confrontare le variabili demografiche, le abitudini e le patologie con lo “stato vitale”, quest’ultimo suddiviso in quattro categorie: a) soggetti vivi; b) deceduti per cause vascolari, c) deceduti per cause non vascolari e d) deceduti con causa ignota. Si vuole quindi vedere se esiste una associazione statistica tra caratteristiche demografiche e stato vitale. Inoltre è stata analizzata la relazione tra lo stato vitale ed i diversi quartili delle variabili ematiche suddivise in:

- indici di flogosi come il fibrinogeno, i globuli bianchi, l’uricemia, la creatininemia e l’apolipoproteina A1.
- assetto lipidico quali il colesterolo totale, il colesterolo hdl, il colesterolo ldl e i trigliceridi;

I test di Levene-Welch e Scheffè sono stati usati per verificare l’uguaglianza tra le medie dei singoli valori ematici nelle quattro classi dello stato vitale; lo Scheffè, inoltre, è stato usato per identificare quali coppie di medie dei valori ematici erano statisticamente diverse.

Infine è stato utilizzato il Kaplan-Meier per calcolare le curve di sopravvivenza in relazione ai quartili delle variabili ematiche; il log-rank test è stato utilizzato per verificare la differenze significative tra queste curve.

Le analisi statistiche sono state effettuate con il SAS (Statistical Analysis System).

6. Risultati: applicazione del test Chi-quadrato

La tabella 4 mostra la relazione tra i predittori socio-demografici e lo stato vitale, (M.V.=morte vascolare, M.N.V. morte non vascolare, M.C.I morti per cause ignote)

TABELLA 4. Distribuzione delle variabili socio-demografiche per lo stato vitale al netto dell'età.

Variabile (n.)	VIVI	M.V.	M.N.V.	M.C.I.	p-value
Sesso (5628)					0,0001
Maschi	51,10	59,28	58,71	63,31	
Femmine	48,90	40,72	41,29	36,69	
Stato civile (4521)					0,0019
Non coniugato	7,13	8,40	7,39	13,93	
Coniugato	61,39	53,05	60,51	45,91	
Separ/Divorz/Ved	31,48	38,55	32,10	40,16	
Alfabetizzazione (4520)					0,2878
Sa leggere e scrivere	91,81	88,17	92,35	92,62	
Sa leggere o scrivere	0,99	1,53	0,28	0,00	
Sa né leggere né scrivere	7,20	10,30	7,37	7,38	
Titolo di studio (4466)					0,0013
Nessuno	15,80	23,05	15,27	15,25	
Terza elementare	23,83	25,78	25,65	17,80	
Licenza elementare	31,86	26,96	37,18	29,66	
Licenza media inferiore	10,13	8,59	8,07	17,80	
Corsi professionali	2,16	1,95	4,03	0,85	
Diploma media superiore	9,93	8,98	6,63	12,71	
Corsi universitari/Laurea	6,29	4,69	3,17	5,93	
Lavoro (4300)					0,0013
Non manuali A.M.livello	22,43	20,39	17,94	33,33	
Manuali specializzati	18,72	17,25	23,53	22,52	
Agricoltori e Pescatori	26,14	30,20	22,65	15,32	
Manuali non specializzati	12,88	12,94	18,82	11,71	
Casalinghe	19,83	19,22	17,06	17,12	

I soggetti con percentuali più alte sono nella fascia dei coniugati, e in ordine decrescente seguono la classe dei separati-divorziati-vedovi ed infine i non coniugati. Le modalità di questa variabile nel questionario erano più disaggregate (celibe/nubile, coniugato/a, separato/a o divorziato/a, vedovo/a, religioso/a), per problemi di basse numerosità, alcune classi sono state unite. Tra tutte le variabili socio-demografiche vediamo che l'alfabetizzazione non è statisticamente associata con lo stato vitale, si nota comunque che la grande maggioranza dei soggetti sa o sapeva leggere e scrivere. D'altra parte il titolo di studio conseguito risulta associato allo stato vitale

Per quanto riguarda il lavoro, la maggior parte dei soggetti deceduti per cause vascolari svolgeva lavori di tipo agricolo-ittico, i rimanenti lavori sono concentrati sulle morti non vascolari. Possiamo quindi ipotizzare che in base al lavoro che un soggetto svolge, esso è sottoposto a dei fattori di rischio, i quali possono aumentare la probabilità di insorgenza di determinate patologie.

La tabella successiva esplicita le abitudini dei soggetti in relazione allo stato vitale. Si nota che esiste una significatività fra abitudine al fumo, al bere vino ed all'assunzione di farmaci e stato vitale; fare uso di bevande come la birra e l'alcol non sembrano invece essere direttamente associate alla mortalità.

TABELLA 5. Distribuzione delle abitudini dei soggetti per stato vitale.

Variabile (n)	VIVI	M.V.	M.N.V.	M.C.I.	p-value
Fumo (3835)					0,0309
Si	13,86	12,02	14,32	21,85	
No	52,82	50,00	47,08	42,86	
Ex	33,31	37,98	38,60	35,29	
Vino (3840)					0,0102
Si	79,51	86,05	79,88	71,67	
Birra (3834)					0,3165
Si	7,19	5,45	7,62	10,74	
Alcol (3825)					0,2039
Si	38,04	38,61	34,22	45,00	
Farmaci (3730)					<0,0001
Si	79,76	92,91	89,94	85,71	

Si osserva inoltre che tra i morti per cause vascolari, circa il 93% dei soggetti assumeva almeno un farmaco.

Le medesime analisi sono state effettuate per le patologie oggetto di studio e i risultati sono riportati nella tabella seguente.

TABELLA 6. Distribuzione delle diverse patologie per stato vitale.

Patologia (n.)	VIVI	M.V.	M.N.V.	M.C.I.	p-value
Demenza (3186)					<0,0001
Si	4,69	31,28	23,65	21,43	
Ictus (3816)					<0,0001
Si	6,13	26,09	7,25	9,92	
Parkinsonismo (3762)					<0,0001
Si	2,64	8,30	10,15	6,78	
Neuropatie distali simmetriche (3785)					0,0011
Si	6,64	11,30	10,59	11,76	
Angina Pectoris (3860)					0,0820
Si	7,29	11,07	6,00	5,74	
Infarto del miocardio (3839)					<0,0001
Si	7,99	15,56	7,58	16,39	
Scompenso card. congestizio (3857)					<0,0001
Si	5,37	18,39	12,93	19,83	
Aritmia (3659)					0,0073
Si	25,43	34,78	23,78	29,06	
Ipertensione (3839)					0,0007
Si	62,60	60,77	51,29	60,17	
Diabete (3845)					0,3035
Si	12,40	14,29	14,78	16,53	

Dando uno sguardo alle significatività delle relazioni si vede che tra tutte le patologie, solamente l'angina pectoris e il diabete non hanno un legame con lo stato vitale. Osservando la tabella si può notare che ci sono tre patologie prevalenti, indifferentemente dalla causa di morte, e in ordine sono: l'ipertensione, l'aritmia e la demenza.

Per quanto riguarda l'ictus e il parkinsonismo si nota che tra tutti i soggetti morti per cause vascolari, una persona su quattro aveva avuto un evento di ictus nella sua vita; nel secondo caso osserviamo che tra chi muore per cause non vascolari una persona su dieci soffriva di Parkinsonismo. Questo ci può aiutare al fine di intervenire sulla malattia per cercare di ridurre al minimo la probabilità di morire per quella patologia.

TABELLA 7a. Distribuzione dello stato vitale in percentuale (dimensione campionaria) per quartili degli indici di flogosi.

		STATO VITALE				
		VIVI	M.V.	M.N.V.	M.C.I.	
Indici di flogosi						
Quartili	Intervallo	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	Chi-quadro p-value
FIBRINOGENO						<0,0001
	Q1(40-291]	26,34 (n=668)	23,33 (n=42)	18,66 (n=39)	25,00 (n=19)	
	Q2(291-342]	26,58 (n=674)	16,67 (n=30)	21,53 (n=45)	17,11 (n=13)	
	Q3(342-410]	25,12 (n=637)	19,44 (n=35)	22,01 (n=46)	23,68 (n=18)	
	Q4(410-1100]	21,96 (n=557)	40,56 (n=73)	37,80 (n=79)	34,21 (n=26)	
GLOBULI BIANCHI						<0,0001
	Q1(0,87-5]	24,04 (n=630)	16,40 (n=31)	21,24 (n=48)	31,17 (n=24)	
	Q2(5-6]	27,13 (n=711)	25,40 (n=48)	18,14 (n=41)	29,87 (n=23)	
	Q3(6-7]	24,46 (n=641)	18,52 (n=35)	26,11 (n=59)	11,69 (n=9)	
	Q4(7-66,10]	24,38 (n=639)	39,68 (n=75)	34,51 (n=78)	27,27 (n=21)	
URICEMIA						0,0012
	Q1(0,3-4,3]	27,77 (n=626)	21,95 (n=36)	20,30 (n=41)	30,51 (n=18)	
	Q2(4,3-5,2]	24,22 (n=546)	20,73 (n=34)	26,73 (n=54)	23,73 (n=14)	
	Q3(5,2-6,2]	24,80 (n=559)	19,51 (n=32)	21,29 (n=43)	20,34 (n=12)	
	Q4(6,2-12,4]	23,20 (n=523)	37,80 (n=62)	31,68 (n=64)	25,42 (n=15)	
CREATININEMIA						<0,0001
	Q1(0,1-0,8]	26,81 (n=700)	20,53 (n=39)	20,72 (n=46)	20,25 (n=16)	
	Q2(0,8-0,98]	25,51 (n=666)	17,37 (n=33)	22,52 (n=50)	21,52 (n=17)	
	Q3(0,98-1,10]	25,20 (n=658)	22,63 (n=43)	19,82 (n=44)	30,38 (n=24)	
	Q4(1,10-10,7]	22,48 (n=587)	39,47 (n=75)	36,94 (n=82)	27,85 (n=22)	
APOLIPOPROTEINA A1						<0,0001
	Q1(17-136]	23,74 (n=596)	43,48 (n=80)	38,46 (n=80)	33,33 (n=26)	
	Q2(136-154]	25,33 (n=636)	20,11 (n=37)	18,75 (n=39)	28,21 (n=22)	
	Q3(154-172]	25,65 (n=644)	21,20 (n=39)	20,19 (n=42)	19,23 (n=15)	
	Q4(172-792]	25,29 (n=635)	15,22 (n=28)	22,60 (n=47)	19,23 (n=15)	

Prima di cominciare la lettura della tabella 7a è necessario precisare che ogni indice d'inflammazone ha un suo range di normalità. Per esempio per quanto riguarda il fibrinogeno, il range di normalità varia da 200 a 400 mg/dl e, sapendo che questo esame rileva probabili infezioni, logicamente più basso è il suo valore minore è la probabilità di avere un'inflammazone. A questo punto si può definire il suo valore di riferimento che è 400 mg/dl, perché è il valore più elevato considerato accettabile, al di sopra del quale è sospetta la presenza di flogosi. Questo vale per tutti gli indici di inflammazone, tranne per le apolipoproteine A1, più basso è il valore di quell'esame ematico, più bassa è la probabilità di infezione.

La tabella 7a rappresenta la distribuzione delle percentuali dello stato vitale per i quartili degli indici di flogosi e si nota che tutti gli indici considerati sono statisticamente associati allo stato vitale.

Analizziamoli singolarmente. Il fibrinogeno ha come valore di riferimento 400 mg/dl ed i patologici sono i pazienti presenti nel quarto quartile (Q4), cioè coloro che hanno valori del fibrinogeno maggiori di 400 mg/dl. Soffermandosi sull'ultimo quartile e confrontandolo con gli altri tre si nota come la percentuale dei vivi sia più bassa rispetto al Q1, al Q2 e al Q3; questo deriva dal fatto che all'aumentare dei valori del fibrinogeno, in particolare per valori superiori a 400 mg/dl, la probabilità di sopravvivenza diminuisce. Questo succede anche considerando i globuli bianchi (valore di riferimento $\leq 10 \times 1000/\text{mm}^3$), l'uricemia (valore di riferimento ≤ 7 mg/dl) e la creatininemia (valore di riferimento ≤ 1 mg/dl).

Osserviamo ora le cause di morte facendo sempre riferimento al fibrinogeno. Si nota che nel quarto quartile i deceduti, indipendentemente della causa, sono in percentuale maggiore rispetto al numero di deceduti

presenti negli altri tre quartili; infatti alti valori di fibrinogeno sono fattori di rischio di mortalità in quanto, essendo un indice di flogosi, esprime il livello di infiammazione delle pareti dei vasi sanguigni. Discorso analogo per gli altri indici di flogosi, quali i globuli bianchi, l'uricemia e la creatininemia.

Per l'apolipoproteina A1 (valore di riferimento ≥ 140 mg/dl) accade esattamente il contrario in quanto vi è presenza di flogosi quando i valori dell'apolipoproteina A1 sono minori a 140 mg/dl. Dalla tabella 7a si vede che nel secondo, nel terzo e nel quarto quartile cadono circa i $\frac{3}{4}$ dei soggetti vivi.

TABELLA 7b. Distribuzione dello stato vitale in percentuale (dimensione campionaria) per quartili dell'assetto lipidico.

		STATO VITALE				
		VIVI	M.V.	M.N.V.	M.C.I.	
Quartili	Intervallo	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	Chi-quadro p-value
Assetto lipidico						
COLESTEROLO TOT.						<0,0001
	Q1(0-189]	23,31 (n=587)	35,91 (n=65)	42,93 (n=88)	40,26 (n=31)	
	Q2(189-216]	25,58 (n=644)	21,55 (n=39)	25,85 (n=53)	20,78 (n=16)	
	Q3(216-245]	26,29 (n=662)	23,20 (n=42)	16,10 (n=33)	18,18 (n=14)	
	Q4(245-453]	24,82 (n=625)	19,34 (n=35)	15,12 (n=31)	20,78 (n=16)	
COLESTEROLO HDL						0,0008
	Q1(10-42]	22,58 (n=566)	34,97 (n=64)	28,78 (n=59)	31,17 (n=24)	
	Q2(42-48]	25,53 (n=640)	26,23 (n=48)	17,07 (n=35)	19,48 (n=15)	
	Q3(48-55]	26,37 (n=661)	20,77 (n=38)	25,37 (n=52)	23,38 (n=18)	
	Q4(55-222]	25,53 (n=640)	18,03 (n=33)	28,78 (n=59)	25,97 (n=20)	
COLESTEROLO LDL						<0,0001
	Q1(2,8-112,8]	23,26 (n=572)	33,52 (n=59)	38,97 (n=76)	39,47 (n=30)	
	Q2(112,8-138,2]	25,74 (n=633)	23,86 (n=42)	28,72 (n=56)	18,42 (n=14)	
	Q3(138,2-164,8]	25,66 (n=631)	23,86 (n=42)	16,41 (n=32)	22,37 (n=17)	
	Q4(164,8-383]	25,34 (n=623)	18,75 (n=33)	15,90 (n=31)	19,74 (n=15)	
TRIGLICERIDI						0,1988
	Q1(15-99]	24,24 (n=614)	26,63 (n=49)	32,54 (n=68)	26,92 (n=21)	
	Q2(99-130]	24,63 (n=624)	21,74 (n=40)	25,84 (n=54)	29,49 (n=23)	
	Q3(130-175]	25,11 (n=636)	27,72 (n=51)	21,53 (n=45)	21,79 (n=17)	
	Q4(175-1067]	26,02 (n=659)	23,91 (n=44)	20,10 (n=42)	21,79 (n=17)	

La tabella 7b rappresenta la distribuzione in percentuale dello stato vitale per quartili dell'assetto lipidico. I quartili sono relativi al colesterolo totale, al colesterolo HDL, il cosiddetto colesterolo buono, al colesterolo LDL, il colesterolo cattivo ed ai trigliceridi; questi esami ematici fanno parte dell'assetto lipidico perché trasportatori di grassi nel sangue.

Dai dati relativi al colesterolo totale vediamo che all'aumentare del valore del colesterolo la percentuale di vivi aumenta mentre dalla letteratura si evince un risultato esattamente opposto. Tuttavia è da precisare che i risultati dalla letteratura si riferiscono all'adulto e non all'anziano, in quanto dati di letteratura sull'anziano sono praticamente inesistenti. Dando uno sguardo alle cause di decesso, si nota che per valori bassi di colesterolo la grande maggioranza delle percentuali è più alta. Questo fenomeno si ha anche per gli altri tre esami ematologici e questo potrebbe essere spiegato dal fatto che i soggetti che hanno partecipato allo studio ILSA, nel corso della loro vita sono "sopravvissuti" ad una cosiddetta selezione naturale e quindi l'avere valori dell'assetto lipidico così alti non incide più, data l'età avanzata, sul sistema circolatorio dell'individuo.

Nelle pagine seguenti vengono riportati i risultati delle analisi di sopravvivenza effettuate tramite il Kaplan-Meier per indici di flogosi, come output del pacchetto statistico SAS.

7. Risultati: applicazione del test Kaplan-Meier

Kaplain-Meier

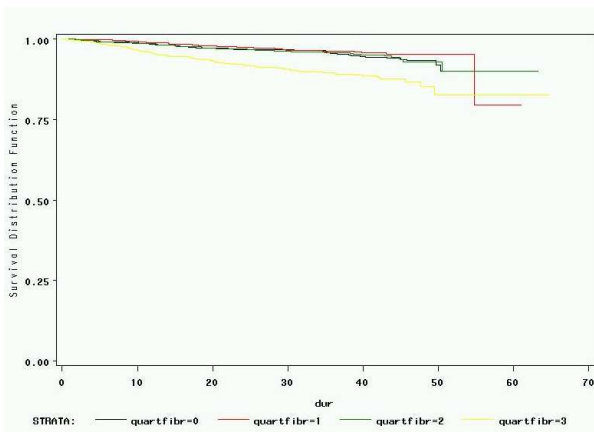
Morti Vascolari e

Morti Non Vascolari verso Vivi

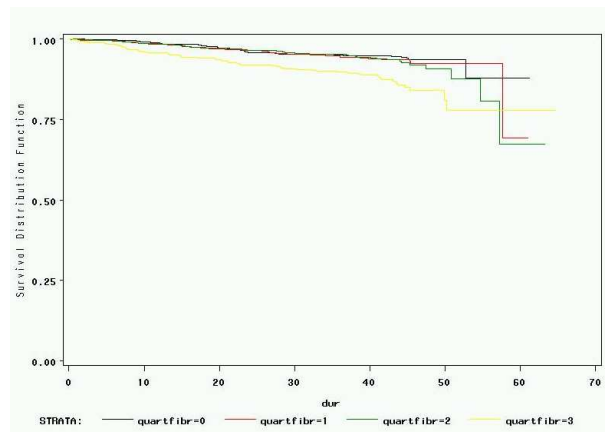
per quartili di Fibrinogeno

Figura 1_a

M.V.



M.N.V.



Kaplain-Meier

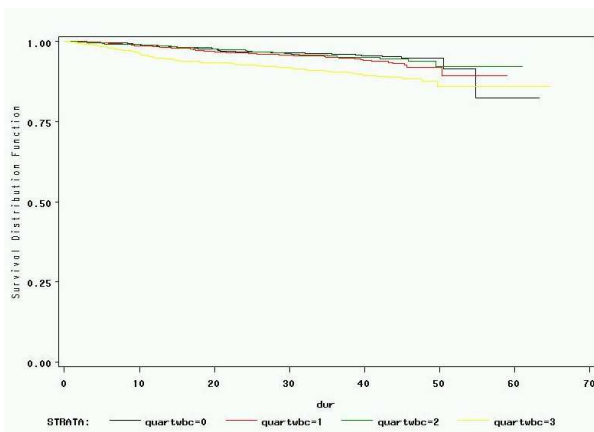
Morti Vascolari e

Morti Non Vascolari verso Vivi

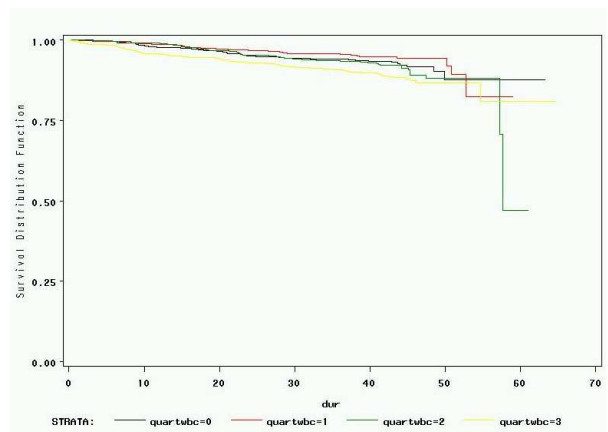
per quartili di Globuli Bianchi

Figura 1_b

M.V.



M.N.V.



Kapain-Meier

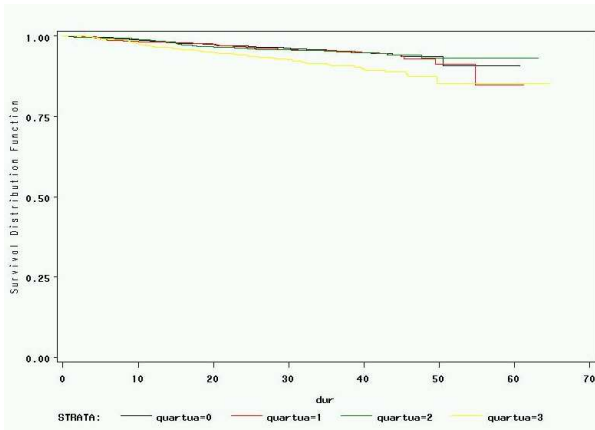
Morti Vascolari e

Morti Non Vascolari verso Vivi

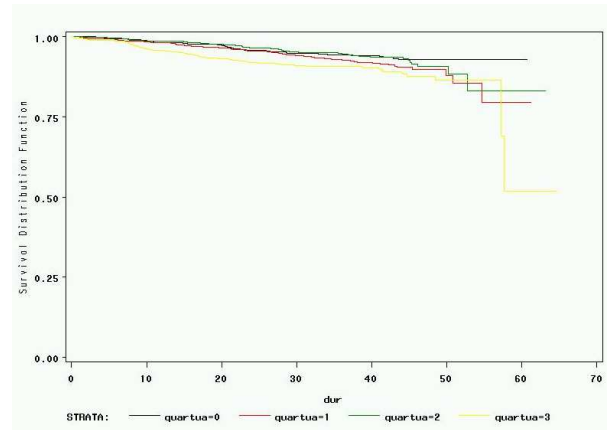
per quartili di Uricemia

Figura 1_c

M.V.



M.N.V.



Kapain-Meier

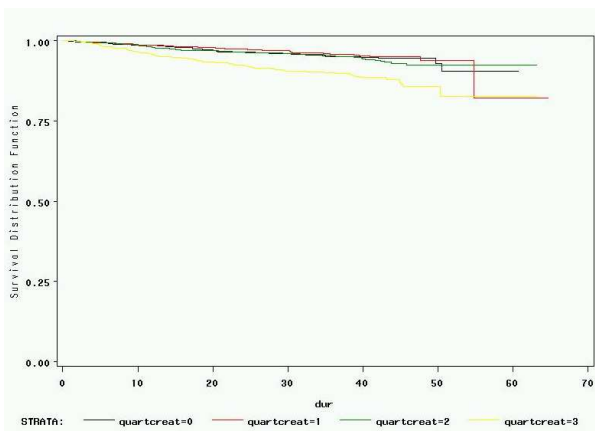
Morti Vascolari e

Morti Non Vascolari verso Vivi

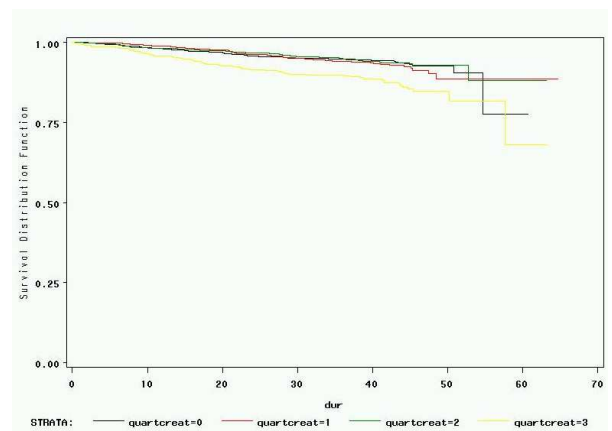
per quartili di Creatinina

Figura 1_d

M.V.



M.N.V.



Kapain-Meier

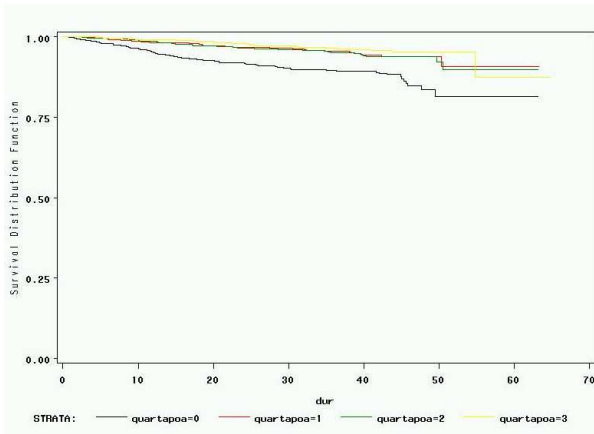
Morti Vascolari e

Morti Non Vascolari verso Vivi

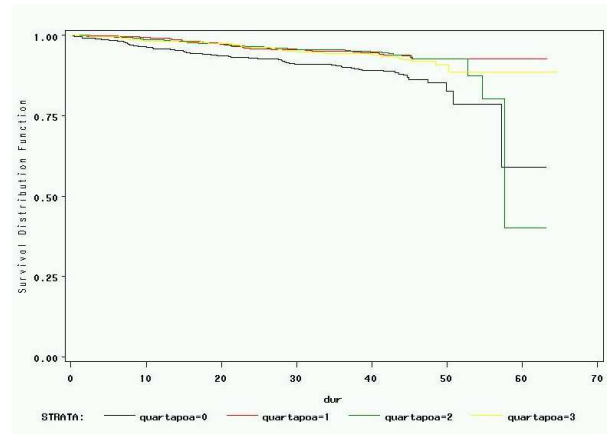
per quartili di Apolipoproteina A1

Figura 1_e

M.V.



M.N.V.



Legenda: il colore nero indica il primo quartile, il colore rosso il secondo quartile, il colore verde il terzo quartile e quello giallo il quarto quartile.

7.1. Commenti dei grafici e probabilità del log-rank test

FIBRINOGENO Log-rank test: M.V. $p < 0.0001$, M.N.V. $p < 0.0001$

Per entrambe le cause di decesso possiamo arrivare ad una medesima considerazione: hanno una maggiore probabilità di sopravvivenza i soggetti che presentano bassi valori di fibrinogeno (tra il primo ed il terzo quartile).

GLOBULI BIANCHI Log-rank test: M.V. $p < 0.0001$, M.N.V. $p = 0.0015$

Nel caso dei globuli bianchi, nello specifico dei decessi vascolari, si nota che le curve di sopravvivenza per i primi tre quartili sono molto simili, (quasi si sormontano), poiché i quartili sono formati da intervalli con valori inferiori al valore di riferimento. Mentre per quelli non vascolari si ha una distinzione più nitida fra i quartili e si vede che individui appartenenti a quartili con valori bassi hanno una sopravvivenza più elevata. Ancora una volta i risultati ottenuti rispecchiano quelli noti dalla letteratura ed attesi nella pratica clinica.

URICEMIA Log-rank test: M.V. $p = 0.0004$, M.N.V. $p = 0.0144$

Anche per quanto riguarda l'uricemia i soggetti che hanno una maggiore probabilità di sopravvivenza sono quelli con valori uricemici più bassi. Nel caso dei decessi non vascolari questa differenza si nota maggiormente: sopravvivono quasi tutti i soggetti appartenenti al primo quartile e si arriva ad una sopravvivenza del 50% degli individui nell'ultimo quartile; intervallo contenente i valori più elevati di uricemia. Anche per questo indice di infiammazione, valori alti sono predittori di mortalità.

CREATININEMIA Log-rank test: M.V. $p < 0.0001$, M.N.V. $p < 0.0001$

Anche nel caso della creatinina i risultati sono simili: i valori più elevati di questo indice di flogosi sono predittori di mortalità. Quindi possiamo arrivare ad una stessa conclusione per tutti gli indici di flogosi visti finora: più basso è il valore di questi indici presenti nel sangue, più elevata è la probabilità di sopravvivenza.

APOLIPOPROTEINA A1 Log-rank test: M.V. $p < 0.0001$, M.N.V. $p < 0.0001$

Il quadro di lettura per l'apolipoproteina A1 è opposto a quello usato finora, cioè valori bassi di questo indice predicono alta mortalità; le due figure qui sopra riportate confermano che i soggetti appartenenti al quartile più basso hanno una sopravvivenza minore.

8. Conclusioni

Dopo una osservazione di 4 anni, il 78,7% del campione era ancora vivo, mentre il 7,7% era deceduto per cause vascolari ed il 10,1% per cause non vascolari. Di un rimanente 3,5% non è stato possibile risalire alla causa di morte. Abitudini al fumo e l'uso di vino è risultato associato allo stato vitale, unitamente all'uso di farmaci ed alla maggior parte delle patologie internistiche e neurologiche investigate nell'ILSA.

Le analisi svolte sugli esami ematici, indicatori di flogosi e assetto lipidico, hanno confermato i risultati noti in letteratura e particolare attenzione è stata posta sugli indici di flogosi, ulteriormente analizzati tramite il Kaplan-Meier. Da questo risulta infatti che livelli di infiammazione superiori alla normalità sono associati alla mortalità.

Ulteriori analisi multivariate sarebbero necessarie al fine di considerare l'effetto di altri determinanti, tuttavia queste analisi preliminari suggeriscono un potenziale effetto dell'infiammazione sullo stato vitale.

Bibliografia

1. *Dato Istat*, www.demoistat.it

2. *Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F, Baldereschi M, Candelise L, Scarpini E, Scarlato G, Amaducci L* *The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. Aging (Milano). 1994 Dec;6(6):464-73.*

3. *CNR – Target Project on Aging, Florence, Italy. “the Longitudinal Study on Aging Working Group”. Prevalence of Chronic Disease in Older Italians: Comparing Self-Reported and Clinical Diagnoses. International Journal of Epidemiology 1997; 26: 995-1002.*