



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTA' DI SCIENZE STATISTICHE

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE STATISTICHE, DEMOGRAFICHE E SOCIALI

TESI DI LAUREA

LA DIMINUZIONE DELLA MORTALITÀ PER
MALATTIE DEL FEGATO IN ITALIA.

1970-2000

Relatore: Ch.mo Prof. Gianpiero Dalla Zuanna

Laureando: Alessio Zanfranceschi

A.A.2002-2003

INDICE

<i>INTRODUZIONE</i>	1-2
---------------------------	-----

PRIMA PARTE

LE MALATTIE DEL FEGATO: CAUSE, INCIDENZA ED EVOLUZIONE

CAPITOLO 1

<i>LE EPATOPATIE: CARATTERISTICHE E CAUSE</i>	3-16
---	------

- 1.1. Epatite acuta
- 1.2. Epatite cronica
- 1.3. Altre definizioni
- 1.4. Sintomatologia e diagnosi
- 1.5. Epatite virale

CAPITOLO 2

<i>LE EPATITI VIRALI</i>	17-26
--------------------------------	-------

- 2.1. Epatiti virali acute e croniche
 - 2.1.1. Epatite A
 - 2.1.2. Epatite B
 - 2.1.3. Epatite C
 - 2.1.4. Epatite Delta

CAPITOLO 3

<i>CIRROSI EPATICA E TUMORE DEL FEGATO: CENNI MEDICI</i>	27-34
--	-------

- 3.1. Cirrosi epatica compensata e scompensata
- 3.2. Sintomatologia e diagnosi
- 3.3. Tumore del fegato
- 3.4. Diagnosi
- 3.5. Terapia

CAPITOLO 4

<i>L'EVOLUZIONE NEL TEMPO DEI FATTORI DI RISCHIO PER CIRROSI EPATICA</i>	35-62
--	-------

- 4.1. I virus
- 4.2. Le bevande alcoliche
- 4.3. Altre cause
- 4.4. Il consumo di bevande alcoliche
 - 4.4.1. Consumo medio pro-capite
 - 4.4.2. Prevalenza di astinenti e bevitori
- 4.5. Alcol come cofattore
- 4.6. L'alcolismo in Italia
- 4.7. Le culture del bere
- 4.8. Definizione di alcolismo
 - 4.8.1. L'alcolismo e la psiche
 - 4.8.2. La dose ammissibile di consumo alcolico
- 4.9. Prevenzione ed informazione

SECONDA PARTE

EVOLUZIONE GEOGRAFICA DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA E TUMORE DEL FEGATO. 1970-2000

CAPITOLO 5

<i>FONTI E METODI</i>	63-74
-----------------------------	-------

- 5.1. Le fonti dei dati
 - 5.1.1. La rilevazione ISTAT sulle cause di morte
 - 5.1.2. La popolazione
- 5.2. Indicatori per l'analisi temporale e spaziale della mortalità per causa
 - 5.2.1. Il tasso di mortalità specifico per età
 - 5.2.2. Il tasso grezzo di mortalità
 - 5.2.3. Il tasso di mortalità standardizzato
 - 5.2.4. Il numero-indice
- 5.3. Analisi multivariata
 - 5.3.1. Cenni metodologici
- 5.4. Incidenza, prevalenza e fattori di rischio della cirrosi epatica
- 5.5. Incidenza e fattori di rischio del tumore del fegato

CAPITOLO 6

LA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA E TUMORE DEL FEGATO IN ITALIA 75-82

- 6.1. Analisi temporale della mortalità per cirrosi epatica in Italia
- 6.2. Analisi temporale della mortalità per tumore del fegato in Italia

CAPITOLO 7

ANALISI DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA NELLE REGIONI ITALIANE 83-98

- 7.1. Analisi temporale della mortalità nelle regioni italiane
 - 7.1.1. Tassi standardizzati
 - 7.1.2. Tassi specifici

CAPITOLO 8

ANALISI DELLA MORTALITÀ PER TUMORE DEL FEGATO NELLE REGIONI ITALIANE 99-116

- 8.1. Analisi temporale della mortalità nelle regioni italiane
 - 8.1.1. Tassi standardizzati
 - 8.1.2. Tassi specifici
 - 8.1.3. Un confronto tra le mortalità per cirrosi epatica e tumore del fegato

CONCLUSIONI 117 120

APPENDICE METODOLOGICA A.1-A.34

- A.1. Metodo della popolazione-tipo
- A.2. Metodologia, tabelle e figure

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

INTRODUZIONE

L'Italia è uno dei maggiori produttori di vino a livello mondiale, e uno dei paesi in cui si consumano a scopo alimentare notevoli quantità di alcol.

Questo importante ruolo di produttore/consumatore dell'Italia come si ripercuote sulla salute degli italiani?

Con questo lavoro ho raccolto i dati sulla mortalità italiana dell'ultimo trentennio per le principali malattie del fegato: (la cirrosi epatica e il tumore del fegato). Individuando le caratteristiche principali della variabilità territoriale e rilevando differenze tra la mortalità maschile quella femminile. Per rendere più semplice la visione dei risultati ho analizzato solo i decessi tra i 25 e i 74 anni perché prima dei 25 anni le morti per cirrosi epatica e tumore del fegato sono molto poche e oltre i 75 anni sono più facilmente dovute a combinazioni di diverse malattie. Ho considerato le classi di età 25-34, 35-54, 55-74, (giovani, adulti e anziani).

Da molti studi condotti su questo argomento, specialmente in anni recenti, è emerso che i danni subiti dal fegato sono principalmente dovuti a fattori di tipo virale o alcolico, e la comparsa di cirrosi epatica e di epatocarcinoma è accelerata dall'azione simultanea dei due fattori, con effetto moltiplicativo. Inoltre, in letteratura è emerso che in molte aree un incremento della mortalità per epatocarcinoma è stata concomitante alla diminuzione di quella per cirrosi epatica. Per questo motivo ho cercato di vedere se tale 'evoluzione' della mortalità a causa di danno epatico è da imputare ad una 'sostituzione' tra i morti di cirrosi epatica e quelli di epatocarcinoma.

I capitoli di questo lavoro sono articolati nel seguente modo:

nella prima parte ho descritto dal punto di vista medico i principali tipi di epatite: le loro sintomatologie e diagnosi (capitolo 1), la loro incidenza ed eziologia (capitolo 2). Nel terzo capitolo mi sono soffermato sulla descrizione generale delle caratteristiche mediche delle due patologie (cirrosi epatica e tumore del fegato) attorno alle quali ho sviluppato il resto del lavoro. Nel capitolo 4 ho citato alcuni lavori riguardanti il consumo di bevande alcoliche in Italia e gli effetti che può arrecare l'alcol, oltre che da un punto di vista fisico, anche in un ottica psicologica e comportamentale dell'individuo. Nella seconda parte ho innanzitutto presentato le fonti grazie alle quali ho avuto la possibilità di raccogliere i dati sulla

Introduzione

mortalità, e ho descritto gli strumenti statistici (indicatori, tassi e tipologia di analisi multivariate) che ho utilizzato nel corso del lavoro per l'elaborazione dei dati (capitolo 5). Il capitolo 6 riporta le analisi a livello nazionale dei tassi standardizzati e specifici sulla mortalità negli ultimi 30 anni per cirrosi epatica e tumore del fegato e distinti per sesso. Infine, ho esposto i risultati delle elaborazioni dei tassi standardizzati e specifici di mortalità per cirrosi epatica (capitolo 7) e per epatocarcinoma (capitolo 8) nelle 20 regioni italiane nel corso del periodo che va dal 1971 al 1997.

Dal punto di vista dei metodi statistici, ho utilizzato misure elementari (tassi e probabilità di morte), misure più complesse (tassi standard), tecniche grafiche e tecniche multivariate (cluster analysis e analisi dei fattori). Tutte le elaborazioni di dati sono state eseguite con il pacchetto informatico SAS. L'obiettivo di tali metodi complessi è stato di estrarre dalla vasta gamma di dati disponibili le informazioni fondamentali sull'evoluzione della geografia di mortalità nel corso dell'ultimo trentennio del Novecento.

PRIMA PARTE

LE MALATTIE DEL FEGATO IN ITALIA: CAUSE, INCIDENZA ED EVOLUZIONE

CAPITOLO 1

LE EPATOPATIE: CARATTERISTICHE E CAUSE

Il termine *epatopatia* indica l'insieme delle alterazioni morfologiche e funzionali del fegato. Le epatopatie rappresentano una patologia molto frequente in tutto il territorio nazionale. A causa dell'elevata contagiosità di molte fra queste patologie e delle conseguenze, a volte mortali, che esse possono arrecare, è necessario porre l'attenzione su un tale problema che riguarda la Sanità Pubblica.

L'epatite virale è uno dei più importanti problemi sanitari in tutto il mondo: le malattie del fegato, nelle loro varie manifestazioni, colpiscono il 5-6% delle popolazioni dei Paesi progrediti in Europa e in America, e oltre il 15% degli abitanti dell'Asia, Africa, Sud America; nel nostro Paese la percentuale di malati si pone a metà strada e arriva a circa il 10%.

Il *fegato*, essendo al centro del metabolismo del corpo umano, ed poiché è deputato a svolgere numerose funzioni vitali (trasforma gli alimenti assorbiti durante la digestione in composti chimici che servono alla produzione di energia, elimina numerose sostanze tossiche, produce la bile, necessaria per la digestione di alcune sostanze alimentari, regola il metabolismo di molti elementi organici), è esposto a una gran varietà di aggressioni e quindi è uno degli organi del corpo umano più frequentemente danneggiati. In particolare, il 90-95% dell'alcol etilico introdotto nell'organismo va incontro a complesse trasformazioni, che si svolgono quasi esclusivamente a livello epatico, perciò il fegato è

l'organo più esposto agli effetti dei prodotti tossici che si sviluppano come conseguenza della degradazione dell'alcol.

L'*epatite* è uno stato di malattia del fegato in cui tale organo si infiamma e le sue cellule, gli epatociti, vengono distrutte. L'*epatite* è caratterizzata essenzialmente da due elementi:

- **infiammazione**, cioè l'afflusso nel fegato di un'elevata quantità di cellule infiammatorie, i leucociti, richiamate da un agente nocivo che deve essere combattuto ed eliminato; il risultato di tale afflusso è un ingrossamento del fegato;
- **necrosi** di una elevata quantità di epatociti; la conseguenza principale risiede nel fatto che varie sostanze contenute nelle cellule epatiche, ed in particolare le transaminasi, vengono riversate nel sangue dove possono essere misurate; perciò, se vengono rilevati aumenti nei valori delle transaminasi è possibile affermare che è in corso una *epatite*.

Le forme di *epatite* si possono classificare in funzione della durata dell'infiammazione epatica: si parla di *epatite acuta* quando viene diagnosticata una nuova malattia del fegato di breve durata (meno di 6 mesi), e si parla di *epatite cronica* quando l'infiammazione epatica persiste per oltre sei mesi.

1.1. Epatite acuta

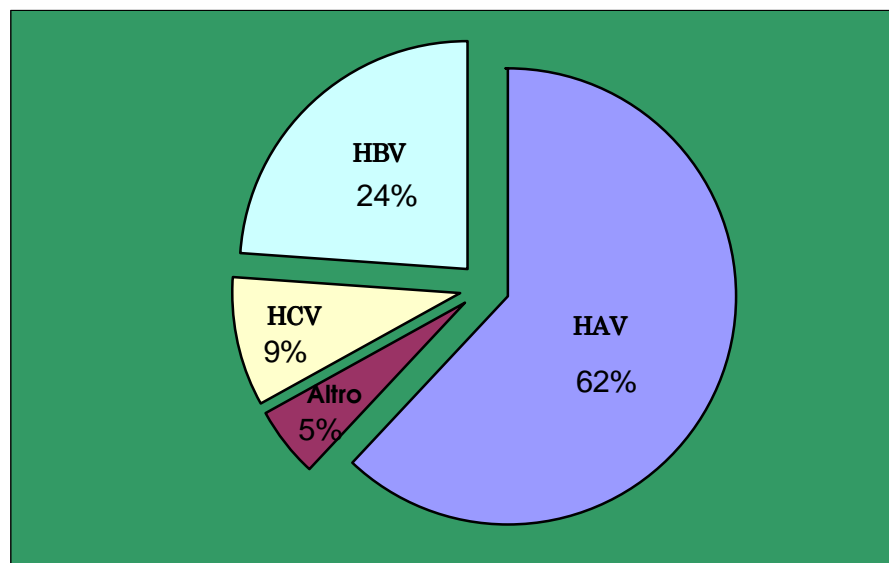
La maggior parte delle infezioni da virus epatitici è asintomatica; a volte però si può manifestare un'*epatite acuta* attraverso l'osservazione di un marcato aumento dei valori delle transaminasi. Il quadro clinico delle diverse forme di *epatiti acute virali* è sostanzialmente sovrapponibile; per stabilire l'eziologia è quindi necessario eseguire la ricerca dei marcatori virali.

Il decorso clinico di un'*epatite acuta* è caratterizzato in modo schematico dalle seguenti fasi:

- Periodo di incubazione: è il tempo che intercorre tra il momento dell'infezione e la comparsa dei sintomi clinici; esso varia in base al tipo di agente virale.

- Periodo preitterico: è il lasso di tempo durante il quale il soggetto presenta sintomi abbastanza generici, quali stanchezza, mancanza di appetito, nausea, dolore epatico. Dura solitamente pochi giorni.
- Periodo itterico: è la fase durante la quale compaiono la tipica colorazione giallastra della cute e delle mucose (ittero) e la colorazione scura delle urine; i sintomi della fase preitterica tendono invece a scomparire; gli esami del sangue evidenziano un aumento molto spiccato delle transaminasi. Generalmente, questa fase ha una durata variabile dalle 2 alle 4 settimane.
- Periodo della convalescenza: la malattia può evolvere favorevolmente e concludersi con la progressiva riduzione dei valori delle transaminasi fino a valori di normalità: questa situazione indica l'avvenuta guarigione.

Fig. 1.1. *Distribuzione percentuale dei casi di epatite acuta in Italia.*



(Fonte: www.paginemediche.it)

1.2. Epatite cronica

E' un'inflammazione permanente del fegato provocata dalla persistente presenza di un agente virale nell'organismo. Solo i virus dell'epatite B, C e Delta possono provocare un'epatite cronica, che quindi non si potrà mai manifestare in seguito all'insorgenza di una epatite A oppure E.

L'epatite cronica viene diagnosticata quando si riscontrano valori costantemente elevati delle transaminasi per più di 6 mesi; nella maggior parte dei casi l'epatite cronica è del tutto asintomatica, per cui il riscontro spesso avviene in modo casuale, ad esempio in occasione di comuni esami del sangue prescritti per motivi generici.

Nella letteratura l'epatite cronica viene distinta in due tipi:

- **epatite cronica persistente:** il danno epatico è modesto, scarsamente progressivo (si aggrava poco col passare del tempo) e può anche andare incontro a guarigione spontanea con il passare degli anni;
- **epatite cronica progressiva, o attiva:** il danno epatico è più intenso, progressivo e con scarsissima tendenza alla guarigione spontanea.

Attualmente la descrizione del quadro istologico delle epatiti croniche ha superato questa rigida schematizzazione. L'entità del danno epatico viene quantificata attribuendo alcuni punteggi a determinati parametri, quali l'intensità della necrosi e dell'infiammazione (gradazione) e la presenza di fibrosi (stadiazione), che è una sorta di cicatrizzazione del tessuto epatico. A tale scopo viene utilizzata un'apposita classificazione, riportata di seguito:

Classificazione dell'attività istologica delle epatiti croniche (Ishak et al., 1995).

Gradazione	Punteggio
<i>necrosi periportale</i>	<i>0-4</i>
<i>necrosi intralobulare</i>	<i>0-6</i>
<i>infiammazione globulare</i>	<i>0-4</i>
<i>infiammazione portale</i>	<i>0-4</i>
Punteggio complessivo	0-18
Stadiazione	Punteggio
<i>Intensità della fibrosi</i>	<i>0-6</i>

Per esempio, una gradazione che presenta un punteggio compreso tra 4 e 8 indica un'epatite cronica di grado lieve, mentre un valore superiore a 12 identifica un'epatite di

grado severo. La stadiazione invece indica il grado di fibrosi: un valore pari a 4 equivale praticamente alla presenza di cirrosi.

1.3. Altre definizioni

La natura delle epatopatie è diversa a seconda della causa, o delle cause che provocano l'infiammazione e la necrosi degli epatociti: l'origine può essere un'infezione virale (si parla di *epatiti virali*), una causa di origine tossica (compresi *farmaci* e *alcol*), oppure può essere provocata da reazioni *autoimmunitarie*.

Le epatiti virali si possono classificare in base al tipo di via di trasmissione della malattia:

- **epatiti a trasmissione oro-fecale:** HAV ed HEV. La trasmissione avviene attraverso l'ingestione di frutti di mare, verdure contaminate, ecc... Tutte le malattie a trasmissione oro-fecale si trasmettono nello stesso modo e principalmente in aree geografiche dove le condizioni igieniche lasciano a desiderare. Ormai, per gli occidentali, questo contagio avviene quasi esclusivamente in occasione di viaggi nei Paesi in via di sviluppo.
- **epatiti a trasmissione parenterale:** HBV, HCV e HDV. Nell'ambito della trasmissione parenterale, attraverso soluzioni di continuità di cute e sottocute, intramuscolo, oppure mediante il sistema vascolare (endovena, intra-arteria), il virus può penetrare nell'organismo attraverso la modalità di trasmissione:
 - * *parenterale apparente* (trasfusioni, siringhe dei tossicodipendenti, emoderivati);
 - * *parenterale inapparente* (sessuale, contatti con strumenti odontoiatrici e chirurgici infetti, intrafamiliare).

Un'ulteriore forma di classificazione delle epatiti virali è quella di carattere clinico:

1. **epatiti autolimitantesi:** sono le più comuni; la malattia decorre in modo sintomatico per circa 2-4 settimane, a seconda dei casi, e il malato rimane itterico; successivamente il soggetto si sente gradatamente meglio, scompaiono i disturbi del periodo itterico e la malattia si autolimita.

2. **epatiti colestatiche:** sono tipiche e di facile rilevazione clinica con gli strumenti oggi disponibili. Il problema si poneva quando non esistevano ancora l'ecografia e la TAC, e non c'erano ancora a disposizione i marcatori virali: molti malati venivano sottoposti a laparoscopia esplorativa perché era assai difficile distinguere fra un'epatite virale colestatica e un ittero ostruttivo.
3. **epatiti fulminanti:** sono le forme più gravi; in questi (rari) casi l'infiammazione è così violenta da provocare in brevissimo tempo la distruzione quasi completa dell'organo (oltre l'80% di esso), con rapida compromissione delle fondamentali attività metaboliche del fegato. Può essere provocata da tutti i tipi di virus epatitici maggiori (più raramente dal virus dell'epatite C). L'epatite fulminante è anche detta 'a necrosi massiva' perché è una forma estremamente grave che si manifesta con alterazione dello stato mentale, in aggiunta ai classici disturbi dell'epatite acuta. La mortalità di questa forma è di almeno il 60% dei casi; nel passato l'epatite fulminante portava a morte quasi il 100% dei pazienti, mentre ora una possibilità di guarigione è costituita dal trapianto di fegato eseguito d'urgenza.
4. **epatiti recidive:** solitamente si intendono forme acute che, almeno apparentemente sembrano procedere verso la guarigione, ma successivamente hanno un ritorno di un andamento acuto della malattia: i valori delle transaminasi tornano ad essere alti e c'è una ripresa della malattia.

Il termine "epatite virale" viene spesso adoperato per indicare una serie di patologie epatiche provocate da virus diversi. Anche se hanno nomi simili, i virus dell'epatite hanno strutture differenti e sono classificati in varie famiglie. Gli agenti nocivi che possono provocare epatite sono di varia natura, ma nella grande maggioranza dei casi sono rappresentati da alcuni virus; questi vengono distinti in *virus epatitici maggiori*, responsabili principalmente di danno epatico, e *virus epatitici minori*, responsabili di infezioni sistemiche che coinvolgono il fegato in modo secondario.

Le più comuni forme virali di epatite sono quelle causate dai virus maggiori e sono le seguenti:

- epatite A (HAV);
- epatite B (HBV);
- epatite C (HCV);

- epatite Delta (HDV);
- epatite E (HEV).

Tra i virus epatotropi minori vanno annoverati i seguenti: cytomegalovirus (CMV), virus di Epstein-Barr (EBV), virus Coxsackie, virus Herpes, virus partitico, virus della Rosolia.

L'individuazione di forme cliniche dai virus minori dipende, oltre che dall'impegno epatico, anche, e soprattutto, dalla sintomatologia generale che ognuno dei vari virus determina tipicamente a carico di altri organi o apparati del corpo umano.

Recentemente sono stati individuati altri virus (TTV e SENV) in soggetti che hanno subito molte trasfusioni, tossicodipendenti e che hanno avuto molti partner sessuali; al momento, tuttavia, non è chiaro il ruolo di tali virus nell'insorgenza delle epatiti, e perciò è possibile annoverarli come agenti eziologici delle cosiddette forme NANE (nonA-nonB-nonC nonE). In un prossimo futuro, probabilmente, rappresenteranno i responsabili di una quota delle forme di origine ignota. A tutt'oggi, per il 10-20% delle epatiti l'agente eziologico resta sconosciuto: si parla di *epatiti criptogenetiche* perché generate da cause sconosciute.

1.4. Sintomatologia e diagnosi

Come già detto prima, ad oggi sono stati identificati 5 tipi di virus dell'epatite classificati con le prime 5 lettere dell'alfabeto; molto spesso le epatiti non danno luogo a particolari sintomi, e per questo motivo si dice che rappresentano degli stati asintomatici di malattie del fegato, ma con esami di laboratorio su sangue, feci ed urine è possibile diagnosticarle. Per quanto riguarda la sintomatologia, qualunque sia l'eziologia dell'epatite, essa si manifesta sempre allo stesso modo, e quindi non è possibile scoprire l'agente eziologico attraverso i disturbi che il soggetto accusa.

Il malato con epatite virale presenta almeno un paio di grossi sintomi: quando il paziente arriva dal medico è generalmente itterico e riferisce di urine ipercromiche; inoltre, possono essere presenti frequentemente la nausea e il vomito. Il malessere, l'astenia e i dolori diffusi, l'inappetenza, la maldigestione sono sintomi comunissimi dell'epatite virale.

Al fine di riconoscere una qualsiasi forma di epatopatia, il medico può seguire tre tipi di *diagnosi*: la diagnosi clinica, la diagnosi istologica, e la diagnosi strumentale.

A questo proposito, è utile ricordare che non vi è un accordo unilaterale sulla definizione e sui criteri diagnostici da applicare al fine di ottenere un'unica valutazione epidemiologica su questo genere di malattie.

- La *diagnosi clinica* è quella che si esegue guardando ed interrogando direttamente il malato (o un suo familiare) che presenta ittero, magari giovane e tossicodipendente, o che riferisce di aver fatto una trasfusione pochi mesi prima della visita medica: ciò può far già pensare ad una forma di epatite acuta. Il sospetto diagnostico clinico deve poi essere confermato da una serie di esami medici: oggi si hanno a disposizione svariati marcatori virali da utilizzare durante gli esami clinici, e nel caso dell'insorgenza di un'epatite virale, non risulta difficile diagnosticarla.

Già i comuni esami di laboratorio possono indirizzare verso un'epatite virale: transaminasi ed esami emocoagulativi sono gli strumenti più importanti. Dalla sola osservazione dei valori delle transaminasi è possibile fare diagnosi quasi certa di epatite virale acuta da virus classici; i parametri emocoagulativi permettono di sospettare un'evoluzione verso la forma di epatite più o meno fulminante che deve essere esclusa immediatamente dopo che il medico ha osservato il paziente. Altri esami di laboratorio che possono risultare utili alla definizione della diagnosi, ma che sono meno utilizzati, sono la fosfatasi alcalina, l'esame degli acidi biliari, la ferritina e l'emocromo.

- Per alcuni studiosi il criterio diagnostico definitivo e più idoneo a rilevare una forma di epatite è rappresentato dall'*analisi istologica* (o *sierologica*) di un campione del tessuto epatico prelevato tramite la tecnica dell'agobiopsia.

La diagnosi istologica tende a sottostimare la prevalenza della malattia in quanto non tutti i pazienti vengono sottoposti a questo tipo di prelievo. Inoltre, è noto che soprattutto nelle forme virali, la malattia può avere un andamento variabile a seconda del momento in cui viene eseguita l'agobiopsia.

La diagnosi di conferma dell'epatite virale è una diagnosi sierologica che si effettua valutando i *marcatori ematici*.

Per distinguere se si tratta di epatite A si richiedono gli anticorpi Ab IgM, mentre per l'epatite E si valuta se e quali sono gli anticorpi Ab IgM positivi.

Per quanto riguarda l'epatite B, la diagnosi è più complicata: servono particolari marcatori, quali gli antigeni HbsAg, HbcAg, HbeAg e gli anticorpi anti-HbsAg, , anti-HbcAg, , anti-HbeAg.

Il virus D o Delta (HDV) è un virus difettivo, che si riproduce solo in presenza del virus B. Il contagio può avvenire o contemporaneamente al virus B (coinfezione B/D) oppure successivamente (superinfezione); quindi, davanti ad una persona che ha l'epatite B si devono analizzare anche i marcatori dell'epatite Delta. La malattia è lievemente diversa, non tanto nel caso di coinfezione B/D, quanto piuttosto nella sovrainfezione da epatite Delta in un soggetto già portatore di epatite B; quasi sempre la malattia cronicizza ed è più grave, tendendo verso la cirrosi epatica in modo più frequente rispetto alla sola epatite B. Per quanto riguarda l'epatite C, quasi sempre il riscontro è casuale ed avviene in occasione di esami di routine ove si rileva l'aumento dei valori delle transaminasi; successivamente si utilizzano i marcatori specifici e si può scoprire la presenza di epatite C. A questo proposito il test più importante è il test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), cioè un test immunoenzimatico, il quale viene fatto con l'ausilio dell'anti-HCV, e serve per determinare l'eventuale presenza di anticorpi e antigeni nel sangue del paziente esaminato. Il test è stato introdotto nel 1989-90 (ELISA di prima generazione) ed è stato successivamente perfezionato (1992-93: ELISA di II generazione; 1994-95: ELISA di III generazione). Un altro esame che ha lo scopo di diagnosticare l'epatite da virus C è l'immunoblot o RIBA (Recombinant Immuno-Blot Assay), un test sviluppato come conferma al test ELISA.

- Un altro tipo di *diagnosi* è quella *strumentale*: questo è una forma di diagnosi meno importante rispetto a quella sierologica. A tutti i malati si fa l'ecotomografia epatica ed altri esami che vengono effettuati per valutare la cronicizzazione della malattia e l'involutione in cirrosi epatica o in tumore maligno del fegato.

1.5. Epatite virale

Vediamo in rapida carrellata le caratteristiche delle principali epatiti di natura virale.

E P A T I T E - A

Più nota come epatite alimentare, si trasmette sia per contagio diretto tra le persone, sia in modo indiretto tramite l'assunzione di cibi (verdure, ortaggi) e bevande contaminati. La malattia è sporadica, ma il rischio di trasmissione è legato anche alla balneazione in acque contaminate e alla scarsa igiene ambientale.

La maggior parte dei soggetti a cui vengono individuati gli anticorpi anti-HAV non ricorda di aver contratto l'epatite: si desume che la malattia decorra in maniera asintomatica.

Dopo il periodo di incubazione, che di solito varia da 15 giorni a 2 mesi, si manifestano sintomi aspecifici come stanchezza, nausea, perdita di appetito, diarrea, dolori al fegato e una leggera febbre; dopo circa una settimana compare l'ittero con la caratteristica colorazione giallastra della cute e delle mucose.

Di epatite A si guarisce facilmente e la si può prevenire grazie all'uso di immunoglobuline somministrate prima del contagio o all'inizio del periodo di incubazione.

E P A T I T E - B

La principale fonte di contagio del virus dell'epatite B è il soggetto infetto (acuto o cronico), e le modalità di trasmissione sono di tipo parenterale apparente, parenterale inapparente, oppure materno-fetale. Il soggetto affetto da epatite B presenta i sintomi precedentemente descritti per l'epatite da virus A, con la sostanziale differenza che essi hanno una durata inferiore (circa 50 giorni). Inoltre, c'è la possibilità che il soggetto manifesti forme cliniche di stadio più avanzato, come quelle fulminanti, subacute, gravi a decorso protratto, colestatiche e croniche (epatiti croniche attive, cirrosi epatica, epatocarcinoma). Il periodo di incubazione dura fra i 2 e i 6 mesi e l'evoluzione della malattia è variabile. Il mezzo più efficace per contrastare l'epatite B è rappresentato dalla prevenzione. Innanzitutto, occorre individuare i portatori di virus dell'epatite B, in maniera che le persone che entrano in contatto con loro possano usare le dovute precauzioni e, soprattutto, è necessario vaccinarsi in modo da interrompere la catena di trasmissione della malattia. E' inoltre consigliabile eseguire controlli sulle vie di trasmissione (controllo del sangue, misure di igiene ambientali e ospedaliere, igiene personale).

La vaccinazione viene quindi raccomandata ai soggetti maggiormente a rischio di contagio.

E P A T I T E - C

E' un'infezione diffusa in tutto il mondo e rappresenta un quinto di tutti i casi di epatite virale.

Le principali fonti di contagio dell'epatite da virus C sono la tossicodipendenza per via ematica, le trasfusioni, l'uso, soprattutto in passato, di emoderivati, i rapporti sessuali (la cui importanza è oramai molto ridimensionata), l'emodialisi e la trasmissione materno-

fetale.

I sintomi assomigliano a quelli dell'epatite B, con la sostanziale differenza che l'epatite da virus C ha una maggiore tendenza a divenire cronica. La profilassi consiste in alcune abituali misure di prevenzione, quali il periodico controllo del sangue, l'igiene ospedaliera, l'educazione dei portatori del virus.

Il periodo di incubazione si può protrarre tra i 15 giorni e i 4 mesi; nella maggior parte dei casi la malattia è asintomatica durante la fase acuta, e poi si rileva quando ormai è già cronicizzata, anche dopo anni dal contagio.

E P A T I T E - D

É causata dal virus Delta, ma affinché si manifesti è necessaria una concomitante o preesistente infezione da virus dell'epatite B.

La trasmissione avviene per mezzo dello scambio di siringhe contaminate da sangue infetto, attraverso i rapporti sessuali, o mediante il ferimento causato da oggetti taglienti contaminati.

Il periodo di incubazione varia fra i 2 e i 6 mesi, come per l'epatite B, ma rispetto ad essa, l'epatite da virus Delta evolve rapidamente verso forme più gravi di cronicizzazione e con maggiore incidenza di cirrosi epatica.

E P A T I T E - E

Le modalità di trasmissione sono simili a quelle dell'epatite A (scarsa igiene ambientale e trasmissione oro-fecale attraverso l'assunzione di cibi e bevande contaminate). Rispetto all'epatite da virus A vi è una maggiore incidenza di forme fulminanti, ma i sintomi aspecifici sono gli stessi.

Il periodo di incubazione è di 2-3 mesi.

La prevenzione da questa forma di epatite è indirizzata all'educazione igienica individuale e ad interrompere le vie di contagio verificando la potabilità delle acque e controllando gli alimenti.

In questo lavoro sono state prese in considerazione le due più importanti patologie che interessano il fegato: la cirrosi epatica e il tumore del fegato, le quali, come visto precedentemente, possono essere di diversa natura.

Per una più completa visione dell'insieme delle malattie correlate all'assunzione di alcol etilico, si veda la seguente tabella.

Tab. 1.1. *Patologie alcol correlate e corrispondenti codici ICD (Rev. IX e Rev. X).*

ICD IX	ICD X	Descrizione
011.0 - 012.8	A15 – A19	Tubercolosi respiratoria
140.0 - 149.9	C00 – C14	Tumori delle labbra, cavo orale, faringe
150.0 - 150.9	C15	Tumore dell'esofago
155.0 - 155.9	C22	Tumore del fegato
161.0 - 161.9	C32	Tumore della laringe
291.0 - 291.9	F29	Psicosi alcolica
305.0	T51	Effetto tossico dell'alcol
357.5	G61	Polineuropatia alcolica
425.5	I42	Cardiomiopatia alcolica
535.3	K29	Gastrite alcolica
E 860.0 - E 860.1	X45	Avvelenamento alcolico
571.0 - 571.9	K 70 – K 74	Cirrosi epatica e altre malattie del fegato

(World Health Organization, 1984

World Health Organization, 1998)

Naturalmente, esistono anche altre cause di morte collegate all'assunzione di alcol etilico, ma che non sono considerate rilevanti ai fini di questo lavoro. Tali cause sono elencate nella tabella sottostante.

Tab. 1.2. *Altre cause di morte alcol correlate e corrispondenti codici ICD (Rev. IX e Rev. X).*

ICD IX	ICD X	Descrizione
E 810.0 – E 825.1	V 01.0 – V 88.9	Incidenti con motoveicoli
E 829.0 – E 829.1	V 89.0 – V 89.9	Altri incidenti stradali
E 830.0 – E 838.1	V 90.0 – V 94.9	Incidenti del trasporto marittimo
E 840.0 – E 845.1	V 95.0 – V 95.8	Incidenti del trasporto aereo
E 880.0 – E 888.1	-	Cadute accidentali
E 890.0 – E 899.1	W 32 – W 49	Incidenti causati dal fuoco
E 901.0 - E 901.1	W 65 – W 84	Annegamento
E 910.0 - E 910.1	X 20 – X 39	Altri incidenti
E 950.0 - E 959.1	X 65 – X 84	Suicidio
E 960.0 - E 969.1	X 85 – X 99	Omicidio

(World Health Organization, 1984

World Health Organization, 1998)

CAPITOLO 2

LE EPATITI VIRALI

2.1. Epatiti virali acute e croniche

I dati relativi all'epatite acuta e cronica in Italia sono desunti dal sistema nazionale di sorveglianza specifica dell'epatite virale (SEIEVA) operante presso l'Istituto Superiore della Sanità dal 1985. Gli obiettivi del SEIEVA sono tre: monitorare l'andamento epidemiologico delle diverse forme di epatite; evidenziare eventuali focolai epidemici; identificare i fattori di rischio associati a ciascun tipo di epatite per formulare strategie di prevenzione.

Il numero delle Aziende Unità Locali Socio-Sanitarie che partecipano alla raccolta dei dati da parte del SEIEVA è incrementato nel tempo fino a coprire nel 1999 circa il 60% della popolazione italiana. Non vi sono state modifiche del sistema di sorveglianza nel tempo, per cui il trend di incidenza delle varie forme di epatite non risulta influenzato.

Quando un caso di epatite acuta viene notificato al servizio di Igiene Pubblica, un medico o un assistente sanitario si reca in ospedale oppure, in caso di non ospedalizzazione del paziente, a domicilio per compilare uno specifico questionario relativo ai fattori di rischio di tutte le forme di epatite virale acuta.

I risultati dei marcatori sierologici dei virus epatitici vengono registrati in una fase successiva al fine di evitare che il paziente e l'intervistatore siano consapevoli del tipo di epatite, in quanto questo potrebbe influenzare la corretta compilazione del questionario sui diversi fattori di rischio.

L'incidenza delle varie forme di epatite è stata stimata utilizzando a denominatore la popolazione delle Aziende ULS che nei singoli anni ha aderito al SEIEVA.

L'analisi dei fattori di rischio è stata fatta utilizzando i dati del questionario specifico ricorrendo a degli studi caso-controllo.

Per quanto riguarda il trend della mortalità a causa delle infezioni virali, occorre far notare che la generale diminuzione che si vedrà tra poco è una delle conseguenze più evidenti

del miglioramento delle norme igieniche personali che ha caratterizzato la popolazione italiana: questo aspetto ha favorito la prevenzione della trasmissione dei virus epatitici B, C e Delta.

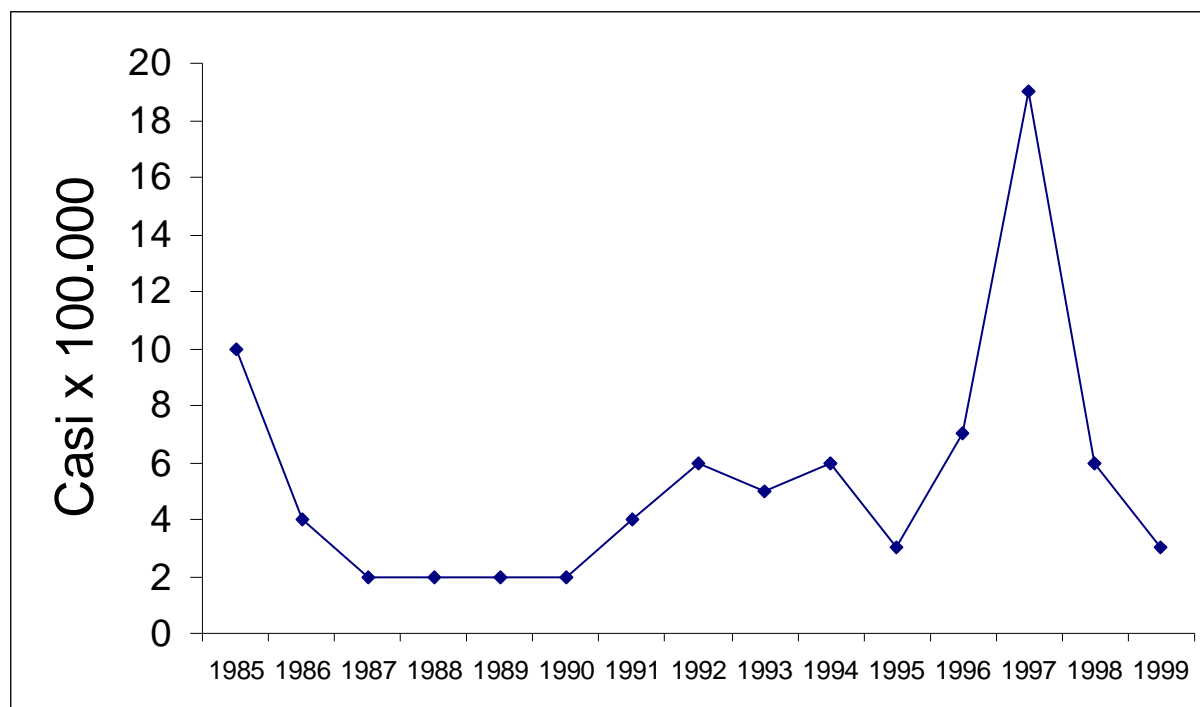
Ora vediamo per ognuno di questi agenti virali l'andamento che ha caratterizzato la mortalità nella popolazione italiana dagli anni '70 ai giorni nostri.

2.1.1 Epatite A

Dalla fig. 2.1 si può notare che il tasso di incidenza dell'epatite A si è ridotto da 10/100.000 nel 1985 a 2/100.000 negli anni 1987-90. Dal 1991 al 1997 c'è stata un'inversione di tendenza ed il tasso di incidenza è aumentato, ma negli ultimi anni si è registrato un calo dell'incidenza dell'epatite A (2/100.000 nel 1999).

Nel periodo 1985-94 il tasso di mortalità di coloro che erano affetti da epatite di tipo A è stato lo 0.02%.

Fig. 2.1. Tassi di incidenza (casi per 100.000) di epatite A in Italia (1985 – 1999).



(Fonte: SEIEVA, 1999)

Utilizzando come gruppo di controllo i casi di epatite B riportati al SEIEVA nel periodo 1990-94, Mele et al. (1996) hanno stimato la forza dell'associazione dell'epatite A con le varie modalità di trasmissione e hanno determinato la percentuale di casi attribuibili a ciascuna esposizione (tabb. 2.1 e 2.2).

Dalla tab. 4.1 si evince che l'associazione più forte è risultata essere con i viaggi in aree ad alta endemia per i residenti nell'Italia centro settentrionale (OR = 4.92) e con il consumo di frutti di mare (OR = 2.57).

Dal computo del rischio attribuibile (tab. 2.2) si osserva che il consumo di frutti di mare contaminati è responsabile di più del 40% dei casi di epatite A che si hanno in Italia, mentre i viaggi in aree ad alta endemia sono attribuibili quasi il 18% dei casi.

Tab. 2.1. *Proporzione (%) dei fattori di rischio e stima dei rischi relativi corretti (OR) dei fattori eziologici nei casi HAV e HBV (gruppo di controllo).*

Fattori di rischio	Epatite A		Epatite B		OR (IC 95%)		
	n.	(%)	n.	(%)			
Consumo di frutti di mare	2927	(61,1)	1570	(43,8)	2,57 (2,30 - 2,86)		
Viaggi in aree ad alta o media endemia	per i residenti al Centro-Nord		700	(32,4)	260	(8,2)	4,92 (4,11 - 5,89)
	per i residenti al Sud		160	(5,7)	74	(8,9)	0,64 (0,45 - 0,91)
Acqua di pozzo o di sorgente	3181	(70,5)	2391	(68,3)	1,14 (1,01 - 1,28)		
Presenza di bambini negli asili	832	(16,7)	306	(7,7)	1,27 (1,06 - 1,52)		
N. Casi	4992		3990				

(Fonte: Mele, et al., 1996)

Tab. 2.2. *Fattori di rischio per l'epatite A: stima dei rischi attribuibili di popolazione (x 100) dei fattori eziologici nei casi HAV e HBV (gruppo di controllo).*

Fattori di rischio	RA (%)
<i>Consumo di frutti di mare</i>	40,7
<i>Viaggi in aree ad alta o media endemia</i>	24,3
<i>per i residenti al Centro-Nord</i>	17,6
<i>per i residenti al Sud</i>	8,7
<i>Acqua di pozzo o di sorgente</i>	2,0
<i>Presenza di bambini negli asili</i>	2,0

(Mele, et al., 1996)

4.1.2 Epatite B

L'incidenza dell'epatite B si è ridotta progressivamente nel corso dell'ultimo ventennio. Tale declino ha interessato tutte le fasce d'età, ma in modo particolare quella tra i 15 e i 24 anni, che resta comunque l'età di massima incidenza, riflettendo particolari comportamenti a rischio di esposizione, quali la tossicodipendenza e la molteplicità di partner sessuali.

Il decremento sinora osservato dell'incidenza dell'infezione da virus B appare attribuibile ad un insieme di fattori socio-demografici e comportamentali che ne hanno limitato la diffusione; sembra che attualmente sia ancora prematuro valutare l'effetto della vaccinazione anti-epatite B, che sino al 1991 era riservata solo a particolari categorie a rischio di vita, e che dal 1991 è stata resa disponibile all'intera popolazione.

Nel periodo 1985-94 0.5% è stato il tasso di mortalità degli individui che hanno contratto il virus B dell'epatite.

Nello stesso studio visto per l'epatite A, utilizzando come gruppo di controllo i casi di epatite A riportati al SEIEVA nel periodo 1990-94, Mele et al.(1996) hanno stimato il

rischio relativo (OR) e il rischio attribuibile (RA) per l'epatite da virus B. Le associazioni più forti si sono riscontrate con l'uso di droghe endovena (OR = 13.60) e con la convivenza insieme ad un portatore di HbsAg (OR = 8.37) (tab. 2.3). Circa il 22% di tutti i casi di epatite B in Italia è attribuibile al contatto con un portatore cronico di HbsAg (tab. 4.4), sebbene per questi soggetti fin dal 1984 vi sia stata l'offerta gratuita e fortemente raccomandata della vaccinazione anti-epatite B. Come già segnalato in altri Paesi occidentali, il ruolo della via di trasmissione sessuale nella diffusione dell'epatite B è di crescente importanza anche in Italia.

Tab. 2.3. *Proporzione (%) dei fattori di rischio e stima dei rischi relativi corretti (OR) dei fattori eziologici nei casi HBV e HAV (gruppo di controllo).*

Fattori di rischio	Epatite B		Epatite A		OR (I.C. 95%)
	n.	(%)	n.	(%)	
<i>Trasfusione di sangue ed emoderivati</i>	96	(2,5)	22	(0,5)	3,27 (1,62 - 6,64)
<i>Uso di droghe per endovena</i>	966	(25,2)	65	(1,4)	13,60 (9,59 - 19,4)
<i>Interventi chirurgici</i>	408	(10,8)	178	(3,8)	2,59 (1,94 - 3,45)
<i>Terapia odontoiatrica</i>	1016	(26,8)	774	(16,5)	1,37 (1,16 - 1,61)
<i>Altre esposizioni parenterali (es: tatuaggi)</i>	999	(26,8)	615	(13,6)	1,60 (1,35 - 1,89)
<i>Due o più partners nell'ultimo anno</i>	1072	(35,9)	393	(16,9)	2,09 (1,75 - 2,50)
<i>Contatto con portatori HbsAg</i>	396	(14,3)	143	(3,8)	8,36 (5,94 - 11,70)
N. Casi	3990		4992		

(Mele, et al., 1996)

Tab. 2.4. *Fattori di rischio per l'epatite B: stima dei rischi attribuibili di popolazione (RA x 100) dei fattori eziologici nei casi HBV e HAV (gruppo di controllo).*

Fattori di rischio	RA (%)
<i>Trasfusione di sangue ed emoderivati</i>	2.4
<i>Uso di droghe per endovena</i>	7.3
<i>Interventi chirurgici</i>	6.0
<i>Terapia odontoiatrica</i>	5.8
<i>Altre esposizioni parenterali (es: tatuaggi)</i>	7.5
<i>Due o più partners nell'ultimo anno</i>	15.6
<i>Contatto con portatori HbsAg</i>	21.9

(Mele, et al., 1996)

2.1.3 Epatite C

Attualmente, il virus principalmente responsabile di danno epatico cronico è il virus epatitico C. L'infezione causata da questo agente virale è maggiormente presente in persone di età superiore ai 40 anni e la sua prevalenza aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età.

Nel passato la patologia è stata causata prevalentemente dall'uso di siringhe di vetro e di strumenti chirurgici non adeguatamente sterilizzati, da emotrasfusioni e derivati plasmatici (ad esempio immunoglobuline antitetaniche) non testati per infezione da virus epatitico C. Ai giorni nostri questi rischi si possono considerare eliminati grazie all'uso di siringhe monouso e all'introduzione dal 1989 del test per l'anticorpo del virus dell'epatite C, l'anti-HCV. Pertanto, oggi l'infezione da virus C in persone giovani (di età inferiore ai 30 anni) è limitato a particolari categorie a rischio, quali i tossicodipendenti (per l'uso promiscuo di siringhe infette) e i soggetti sottoposti a multiple trasfusioni di sangue. Anche la

trasmissione dell'infezione da madre a figlio al momento del parto è un evento poco probabile e pressoché limitato a determinate categorie a rischio, e a questo proposito si pensi alle madri anti-HIV positive.

Dal 1991 le epatiti non-A, non-B (cioè quelle trasmesse da un virus non ancora identificato, ma di cui si è certi che l'infezione non sia causata dai virus A e B) sono testate per la presenza di anticorpi anti-HCV. La percentuale di epatiti non-A, non-B risultata positiva per tale marcatore è passata dal 46.8% nel 1991 al 67.4% nel 1994. Nel periodo 1985-94 è deceduto lo 0.1% dei soggetti che si erano ammalati di epatite di tipo C.

Utilizzando come gruppo di controllo i casi di epatite A riportati al SEIEVA, Mele et al. (1996) hanno calcolato le stime del rischio relativo (OR) e del rischio attribuibile (RA) per l'epatite C. Le associazioni più forti si sono evidenziate con la tossicodipendenza (OR = 28.80) e con gli interventi chirurgici (OR = 3,75) (tab. 2.5). L'uso di droga per endovena e l'aver avuto almeno due partner sessuali nell'ultimo anno sono responsabili rispettivamente di circa il 14% e il 13.5% dei casi di epatite C in Italia. Inoltre, va segnalato il notevole il ruolo delle esposizioni iatrogene, infatti gli interventi chirurgici e la terapia odontoiatrica sono insieme responsabili di circa il 16% di tutti i casi di epatite C (tab. 2.6).

Tab. 4.5. *Proporzione (%) dei fattori di rischio e stima dei rischi relativi corretti (OR) dei fattori eziologici nei casi HCV e HAV (gruppo di controllo).*

Fattori di rischio	Epatite B		Epatite A		OR (I.C. 95%)
	n.	(%)	n.	(%)	
<i>Trasfusione di sangue ed emoderivati</i>	29	(3,3)	22	(0,5)	2,67 (1,21 – 5,90)
<i>Uso di droghe per endovena</i>	326	(36,5)	65	(1,4)	28,80 (20,10 – 41,10)
<i>Interventi chirurgici</i>	137	(15,6)	178	(3,8)	3,75 (2,66 – 5,27)
<i>Terapia odontoiatrica</i>	244	(27,7)	774	(16,5)	1,31 (1,04 - 1,68)
<i>Altre esposizioni parenterali (es: tatuaggi)</i>	250	(28,8)	615	(13,6)	1,32 (1,04 - 1,68)
<i>Due o più partners nell'ultimo anno</i>	278	(35,1)	393	(16,9)	1,92 (1,50 - 2,47)
N. Casi	922		4992		

(Mele, et al., 1996)

Tab. 2.6. *Fattori di rischio per l'epatite C: stima dei rischi attribuibili di popolazione (RA x 100) dei fattori eziologici nei casi HCV e HAV (gruppo di controllo).*

Fattori di rischio	RA (%)
<i>Trasfusione di sangue ed emoderivati</i>	1,9
<i>Uso di droghe per endovena</i>	14,3
<i>Interventi chirurgici</i>	10,6
<i>Terapia odontoiatrica</i>	4,9
<i>Altre esposizioni parenterali (es: tatuaggi)</i>	4,2
<i>Due o più partners nell'ultimo anno</i>	13,5

(Mele, et al., 1996)

2.1.4 Epatite Delta

Come è stato rilevato per l'epatite B, anche l'andamento dell'incidenza dell'epatite Delta si è notevolmente ridotto negli ultimi anni.

L'incidenza dell'epatite Delta è stata di 0.3/100.000 nel 1987 e di 0.1/100.000 nel 1992 e la maggior parte dei casi si è verificata tra i maschi sopra i 15 anni. È importante ricordare che la manifestazione dell'epatite Delta è concomitante o preesistente all'infezione da virus dell'epatite B; a questo proposito, le coinfezioni di epatite Delta e B sono state nel 49.4% dei casi, e le superinfezioni di epatite Delta in portatore cronico di HbsAg sono state nel 50.6% dei casi.

Stroffolini et al. (1994) hanno condotto uno studio sull'epatite Delta ed hanno concluso che i fattori di rischio indipendentemente associati all'acquisizione della malattia sono risultati la tossicodipendenza per endovena, l'essere convivente di un portatore cronico di HbsAg e l'aver avuto almeno due partner sessuali nei precedenti 6 mesi.

CAPITOLO 3

CIRROSI EPATICA E TUMORE DEL FEGATO: CENNI MEDICI

La cirrosi epatica è un'alterazione diffusa della struttura del fegato ed è il risultato finale di processi cronici di necrosi e di infiammazione epatiche di varia natura, protratte nel tempo e di differente durata.

A livello del tessuto del fegato, la cirrosi epatica è caratterizzata dalla presenza concomitante di noduli costituiti da cellule epatiche rigenerate di varia ampiezza e poco funzionanti, e di cicatrici irreversibili (fibrosi); i noduli possono essere associati o meno ad infiammazione. Leevy et al. (1994) affermano che la definizione di cirrosi epatica accettata a livello internazionale si basa, quindi, sulle caratteristiche anatomiche e patologiche della malattia.

In base alla grandezza dei noduli, si può classificare la cirrosi in *micronodulare* (i noduli sono inferiori a 3 mm), *macronodulare* (i noduli sono maggiori di 3 mm), o *mista*.

3.1. Cirrosi epatica compesata e scompensata

Abbiamo visto che la cirrosi epatica è caratterizzata dalla sostituzione del tessuto epatico sano con noduli rigenerativi e cicatrici fibrotiche; la conseguente distorsione della normale struttura epatica rallenta il flusso sanguigno all'interno del fegato provocando una diminuzione degli scambi tra il sangue e gli epatociti. Questa situazione innesca un circolo vizioso causando un aggravamento del danno epatico, una riduzione delle funzioni del fegato e un aumento della pressione nella vena porta (vena che convoglia al fegato il sangue proveniente dall'apparato digerente). Tale quadro generale provoca l'ipertensione portale, cioè l'aumento patologico della differenza di pressione normalmente esistente tra la vena porta e le vene sovraepatiche (che escono dal fegato e portano il sangue depurato al circolo sistemico). L'ipertensione portale, secondaria alla difficoltà di transito del sangue attraverso il fegato cirrotico, determina a sua volta una serie di problemi: innanzitutto, l'apertura di vie venose di scarico (shunts) e la susseguente comparsa di dilatazioni venose che si manifestano principalmente a livello dell'esofago

(varici esofagee) e dello stomaco (varici gastriche) con possibile loro improvvisa rottura ed emorragia, che in alcune circostanze può risultare grave; l'aumento di volume della milza (splenomegalia); la distruzione di cellule del sangue da parte della milza stessa (ipersplenismo).

La cirrosi epatica si manifesta inizialmente senza complicazioni e in questi casi si parla di *cirrosi compensata*; successivamente, il quadro clinico del soggetto cirrotico può aggravarsi con la comparsa di una o più complicanze, il cui sviluppo è principalmente determinato dall'ipertensione portale. Le principali complicanze della cirrosi epatica sono le seguenti:

1. accumulo di liquidi nell'organismo (ritenzione idrosalina) che si localizza prevalentemente alle estremità inferiori (edema alle caviglie) e all'interno dell'addome (*ascite*);
2. *emorragia digestiva* a causa della rottura di varici esofagee o delle varici gastriche, oppure a causa della perdita di sangue provocata dalla dilatazione diffusa dei vasi capillari dello stomaco (*gastropatia congestizia*);
3. *encefalopatia epatica*, la quale, gradatamente può degenerare fino a provocare un coma epatico.

Quando si verificano una o più delle suddette complicanze, il ricovero ospedaliero urgente è obbligatorio in quasi tutti i casi: esso risulta indispensabile in caso di emorragia digestiva e alla prima comparsa di ascite (al fine di effettuare una diagnosi precisa e per valutare l'eventuale inserimento in lista d'attesa per trapianto epatico se si ritiene che l'insufficienza epatica sia di grado elevato). Con lo scopo di valutare la necessità del ricovero ospedaliero, alla prima comparsa dei segni premonitori di encefalopatia è importante rivolgersi ad un centro specialistico.

In Italia (dati ISTAT) a causa di complicanze della cirrosi sono deceduti circa quindicimila pazienti nel 1994; mediamente, circa un quinto di questi decessi sono causati da emorragia digestiva. Grazie ai recenti progressi in campo terapeutico, negli ultimi anni si è ottenuta una sensibile riduzione della mortalità dovuta a queste complicanze. Nel paziente cirrotico l'ipertensione portale determina oltre il 90% delle emorragie digestive: il 60 - 70% è causata dalla rottura di una varice esofagea, il 20% da una gastropatia congestizia e il

5% dalla rottura di una varice gastrica; il restante 5 - 10% è dovuto ad altre cause (ad esempio, ulcere).

3.2. Sintomatologia e diagnosi

Qualsiasi sia l'eziologia, Ginès et al. (1987) affermano che la storia naturale della cirrosi epatica si può sintetizzare nelle seguenti fasi: (a) danno epatico acuto; (b) danno epatico cronico; (c) instaurazione della cirrosi; (d) cirrosi epatica compensata; (e) cirrosi epatica scompensata; (f) epatocarcinoma. Nella grande maggioranza dei casi le fasi del danno epatico acuto, del danno epatico cronico fino all'instaurarsi della cirrosi e la stessa fase di cirrosi compensata decorrono in assenza di qualsiasi sintomo: nel corso di tutte queste fasi il soggetto (di regola per molti anni) sta apparentemente bene e soltanto occasionali esami di laboratorio, o una comune visita medica e/o il riscontro di un aumento di volume del fegato e della milza possono far sorgere il sospetto di una malattia epatica in progressione.

Pertanto, la *diagnosi* viene posta in queste fasi in uno dei seguenti casi: quando il danno acuto si presenta con ittero, quando si riscontra un'infezione da virus epatitici, nel corso di donazioni di sangue visite medico-legali, nel corso dello studio di una persona con problemi alcol correlati.

Nell'ambito di indagini di laboratorio, le principali alterazioni dei test che permettono di rilevare la presenza di cirrosi sono le modificazioni dell'emocromo, in particolare la riduzione del numero delle piastrine associata o meno ad una riduzione dei globuli bianchi e dei globuli rossi; altre alterazioni delle indagini (aumento delle γ -globuline, aumento della bilirubinemia, incremento dei valori delle transaminasi, della fosfatasi alcalina) sono da valutare globalmente e da affidare al giudizio del medico curante. In particolare, è importante segnalare che l'aumento delle transaminasi non è segno di gravità della malattia epatica, essendo, anzi, prevalentemente normale anche in pazienti con danno epatico molto avanzato.

Nelle fasi di compenso della cirrosi queste ultime prove che verificano il buon funzionamento del fegato possono essere perfettamente normali, ma la diagnosi può essere sospettata dall'*ecografia*, la quale può documentare una lieve dilatazione della vena porta e un ingrandimento della milza; una *gastroscopia* può mettere in evidenza la presenza di varici esofagee che, comunque, per lo più compaiono più tardivamente. A

volte solo una *biopsia* (che non sempre è necessaria) fa porre la diagnosi di cirrosi evidenziando la presenza di avanzata fibrosi e di noduli di rigenerazione.

Nella fase di cirrosi compensata la diagnosi può essere avanzata a causa della presenza di due o più di questi fattori: (a) epatomegalia e/o splenomegalia; (b) presenza di varici esofagee; (c) riduzione dei globuli bianchi e delle piastrine; (d) aumento di transaminasi; (e) aumento delle γ -globuline.

Nella maggioranza dei pazienti è solo la comparsa dello scompenso epatico (ittero franco, ascite, edemi, encefalopatia epatica, emorragia digestiva da rottura di varici esofagee) che fa porre diagnosi di cirrosi epatica. Il primo episodio di scompenso costituisce pertanto l'unico punto fisso della storia naturale di questi pazienti, mentre non si può mai determinare quale sia il momento nel quale la cirrosi si è instaurata. Peraltro, in molti soggetti con cirrosi epatica compensata la malattia non giunge mai alla diagnosi nel corso della vita (cosiddetta cirrosi "lantanica"), potendo costituire un occasionale riscontro nel corso di un'autopsia.

In presenza di cirrosi epatica scompensata, l'assommarsi dei dati clinici e di laboratorio visti prima e dell'evidenza sintomatologica dello scompenso rende molto elevata l'accuratezza della definizione diagnostica su base clinica, del resto la diagnosi è raramente basata su esami istologici del fegato. Alla cirrosi di vecchia data può associarsi la comparsa dell'epatocarcinoma.

Come è già stato evidenziato per il consumo di bevande alcoliche, Sherlock, Dooley (1993) sostengono che è sicuramente in gioco una predisposizione individuale allo sviluppo di cirrosi, geneticamente determinata. Ciò risulta intuitivo se si considera che, di fronte ad un'eguale esposizione quale un'infezione virale epatica o l'assunzione di rilevanti quantità di alcol, solo una parte dei soggetti esposti sviluppa la malattia in questione. Esistono portatori cronici di virus dell'epatite B o dell'epatite C con fegato persistentemente sano, ed esistono forti bevitori con fegato sano per tutta la vita. Alcuni soggetti esposti a questi fattori di rischio, inoltre, presentano nella loro vita un danno epatico cronico che non evolve verso la cirrosi epatica. Purtroppo, non sono ancora stati univocamente identificati i fattori che determinano questa predisposizione individuale. Quando viene posta una diagnosi di cirrosi i principali virus epatitici vengono immancabilmente determinati con semplici esami sierologici; tuttavia il loro riscontro non

comporta necessariamente l'attribuzione ad essi della responsabilità eziologica della malattia.

L'epidemiologia delle infezioni virali e dei fattori di rischio correlati nella popolazione generale e nei pazienti infettati hanno subito notevoli cambiamenti negli ultimi decenni. Aricò et al. (1997) espongono i principali motivi che hanno favorito questo cambiamento del trend: la diffusione di misure preventive igienico-sanitarie; l'introduzione delle pratiche vaccinali obbligatorie per l'epatite da virus B, facoltative per i virus dell'epatite A e dell'epatite C; le modificazioni dei comportamenti promiscui, soprattutto quelli più a rischio, come quelli sessuali, a seguito della paura di contrarre l'AIDS e delle misure sanitarie per la prevenzione di questa infezione; il miglioramento dei test diagnostici virologici sul sangue ed emoderivati.

In particolare, con l'identificazione del virus dell'epatite B prima e del virus dell'epatite C poi, è stato possibile ridurre nettamente il numero di cirrosi epatiche di causa non determinata, ed è pertanto ora possibile tentare di comprendere meglio il ruolo degli altri fattori epatotossici, come ad esempio l'alcol. Peraltro, nonostante la cirrosi epatica costituisca, da un lato, la più importante malattia cronica del fegato e, dall'altro lato, rappresenti la più importante patologia organica alcol-correlata, nella letteratura medica internazionale è scarso il numero degli studi sul rapporto fra cirrosi ed alcol.

3.3. Tumore del fegato

Una qualsiasi forma di epatopatia può essere provocata da cause che possono perdurare nel tempo (epatiti croniche) ed evolvere con percentuali variabili verso la cirrosi epatica: si pensi che l'infiammazione e la necrosi epatiche favoriscono la genesi di cicatrici e di noduli rigenerativi di cellule epatiche malfunzionanti e ogni anno nel 3 - 4% delle cirrosi può comparire un tumore epatico, denominato *carcinoma epatocellulare*, o *epatocarcinoma*.

Il tumore di un organo può essere classificato in due categorie. Il tumore può essere di tipo *primitivo* se nasce e si sviluppa nell'organo interessato, oppure può rivelarsi di tipo *secondario* (o metastatico), nel caso esso venga localizzato in un organo dopo che abbia colpito altre parti del corpo.

I tumori primitivi possono essere suddivisi in benigni e maligni.

Il più frequente tra i *tumori maligni* che interessano il fegato è il *carcinoma epatocellulare*: si registrano mediamente nel mondo almeno 1.000.000 di nuovi casi all'anno. La maggior parte di questi tumori insorge in pazienti con cirrosi epatica. Il secondo più frequente tumore maligno primitivo del fegato è il *colangiocarcinoma*: esso non compare in pazienti cirrotici, ma più frequentemente in soggetti che presentano una infiammazione delle vie biliari. Il colangiocarcinoma non verrà trattato nel seguito.

L'epatocarcinoma rappresenta un problema sanitario di grande importanza anche in Italia. La mortalità per tale patologia è in continuo aumento (si veda il capitolo 8), e i vari studi effettuati definiscono l'incidenza del cancro del fegato nei soggetti affetti da cirrosi epatica pari al 3% per anno.

E' oramai assodato che l'infezione cronica da virus dell'epatite B e soprattutto dell'epatite C è fortemente correlata con lo sviluppo di un tumore primitivo del fegato in quanto rappresenta un importante fattore di rischio, sia perché induce cirrosi epatica, sia perché raddoppia il rischio di sviluppare il tumore nei soggetti affetti da cirrosi epatica.

In Italia il carcinoma epatico non raggiunge le percentuali che caratterizzano i Paesi africani e asiatici, ma nel mondo occidentale l'Italia è il Paese con il più alto numero di carcinomi epatocellulari. Ciò è dovuto all'alto numero di soggetti cirrotici (di origine virale o alcolica).

3.4. Diagnosi

Il tumore del fegato rappresenta lo stadio più avanzato di una qualsiasi forma patologica riguardante il fegato.

I principali fattori di rischio di insorgenza dell'epatocarcinoma cellulare sono rappresentati dall'epatite da virus B, dall'epatite da virus C, dalla cirrosi epatica e dall'abuso di sostanze alcoliche. Perciò, le metodiche diagnostiche viste precedentemente per queste forme di epatopatie vengono utilizzate per riconoscere anche il tumore del fegato.

Ad un soggetto a cui è stata diagnostica una epatopatia sono stati necessariamente somministrati dei test per verificare il suo stato di salute: dal punto di vista clinico, l'esame del sangue è sicuramente lo strumento più comune con il quale è possibile sospettare un malfunzionamento del fegato. I metodi di cui il personale medico fa uso al fine di individuare più precisamente la malattia consistono nell'esecuzione di un'*ecografia* e/o di una *TAC* e/o di una *risonanza magnetica*. La certezza diagnostica si raggiunge con la

biopsia epatica guidata dall'ecografia, attraverso l'analisi di un campione di tessuto prelevato dalle pareti del fegato.

Oggi le diagnosi vengono compiute abbastanza frequentemente e le attuali metodiche consentono, fortunatamente, di porre la diagnosi quando ancora il tumore è di piccole dimensioni; in particolare, quando il soggetto è cirrotico, egli viene seguito con attenzione per mezzo dello svolgimento di periodici esami clinici e procedendo, quando necessario, all'ecografia epatica.

3.5. Terapia

Come detto prima, mediante le tecniche oggi disponibili è possibile localizzare un tumore del fegato anche quando è in fase iniziale di sviluppo. Ciò permette la scelta tra numerose opzioni terapeutiche: due di queste, il trapianto di fegato e la resezione chirurgica epatica, sono considerate trattamenti curativi.

In casi molto selezionati, il *trapianto di fegato* può curare radicalmente il tumore (e anche la cirrosi epatica) con una sopravvivenza del 70% a 5 anni dall'intervento; quando si decide di eseguire la *resezione epatica* nel paziente epatopatico bisogna tenere in debita considerazione che questa è gravata da alti rischi di ricomparsa di altri tumori nel fegato rimanente (con una percentuale che si aggira intorno al 70 - 80% a 5 anni dall'intervento), oltre che dai rischi di mortalità o di comparsa di complicazioni della cirrosi stessa.

Esistono diverse tecniche con cui si cerca di combattere il tumore al fegato; tali metodiche dipendono fondamentalmente dalla dimensione del tumore.

Nei tumori di piccola grandezza sono andate sviluppandosi metodiche alternative alla chirurgia; queste sono capaci di causare la completa distruzione del tumore nel 70 - 80% dei casi e con risultati sovrapponibili a quelli della chirurgia per quanto riguarda i rischi di ricomparsa di una forma epatitica, ma con il vantaggio di non generare complicazioni importanti. Negli ultimi anni, con lo scopo di curare il carcinoma epatico è stato possibile utilizzare il calore prodotto da onde di radiofrequenza (tecnica della termoablazione) o dalla luce laser (tecnica dell'ipertemia interstiziale), e questo calore è stato portato direttamente all'interno del tumore mediante l'utilizzo di aghi. Tali moderne tecniche hanno l'importante caratteristica che sono applicabili anche nei casi in cui il nodulo nel fegato sia una metastasi di un tumore di tipo secondario, ossia che ha avuto origine da un altro organo del corpo umano.

Capitolo 3

Nel caso di epatocarcinoma cellulari di maggiori dimensioni o con molteplici noduli può essere utilizzata una tecnica (la chemioembolizzazione), che consiste nell'introduzione nell'organismo di una sostanza chemioterapica attraverso un sottile catetere; tale sostanza ha il compito di interrompere per breve tempo il flusso di sangue nell'arteria epatica, togliendo ossigeno al tumore ed evitando che i farmaci vengano subito dispersi nell'intero organismo.

CAPITOLO 4

L'EVOLUZIONE NEL TEMPO DEI FATTORI DI RISCHIO PER CIRROSI EPATICA

Le cause di cirrosi epatica sono svariate, ma spesso il risultato è simile. Come sostengono Sherlock e Dooley (1993), le principali cause di cirrosi sono le *infezioni virali* e le epatopatie causate dal consumo di *bevande alcoliche*; inoltre, vanno ricordate le cause di natura metabolica, la colestasi cronica, l'ostruzione delle vene epatiche, le cause immunitarie, le cause tossiche e le cause ignote (cirrosi "criptogenetica").

4.1. I virus

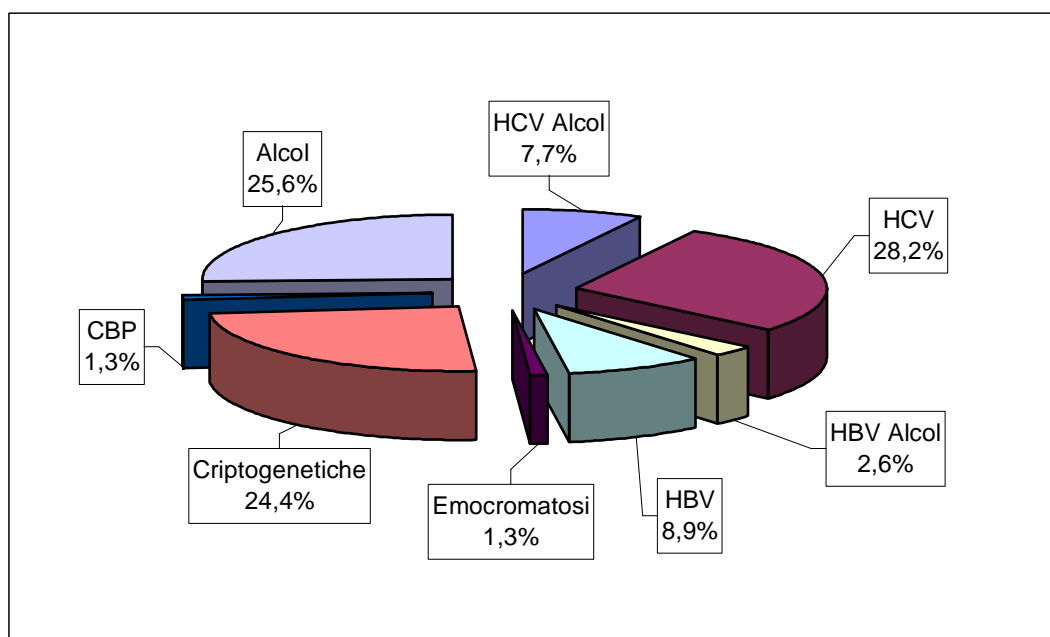
I virus noti che causano danno epatico cronico sono il virus epatitico B, il virus epatitico C e quello Delta. Come già visto precedentemente, il virus Delta non è in grado da solo di determinare infezione, ma necessita della presenza del virus epatitico B. Tutti questi virus sono trasmessi per via parenterale, ossia tramite contagio con sangue infetto o più raramente con liquidi organici di persone infette.

La maggior parte dei dati disponibili in letteratura sulla prevalenza, incidenza e storia naturale delle malattie croniche del fegato sono stati ottenuti quasi esclusivamente da studi caso-controllo di tipo retrospettivo, oppure su coorti di pazienti ospedalizzati.

Invece, una metodologia di ricerca epidemiologica più corretta per indagini di tipo eziologico è rappresentata da studi prospettici di coorte su ampie popolazioni in quanto la rilevazione dei fattori di rischio è del tutto diretta. Inoltre, se la partecipazione allo studio non viene influenzata da fattori confondenti e se il campione di popolazione esaminata è sufficientemente numeroso, i risultati possono essere generalizzati all'intera popolazione a cui appartiene la coorte.

Attraverso vari studi eseguiti sul fenomeno, si è constatato che una parte dell'insorgenza della cirrosi epatica viene spiegata dall'interazione di due cause, una di tipo virale e una di natura alcolica. A questo proposito, dal marzo 1991 al marzo 1993, su una popolazione di 6.917 residenti fu condotto uno studio di coorte (Progetto Dionysos, 1994) in due comuni dell'Italia settentrionale, a Campogalliano (provincia di Modena) e a Cormons (provincia di Gorizia). Tale indagine ebbe lo scopo di rilevare la prevalenza, l'incidenza e la storia naturale delle epatopatie croniche nella popolazione generale. Furono evidenziati 79 casi di cirrosi epatica e dalla figura sottostante si può vedere che la loro eziologia fu attribuita per il 28.2% all'HCV, per l'8.9% all'HBV, per il 25.6% al solo alcol, mentre all'alcol associato all'HCV per il 7.7% e associato all'HBV per il 2.6% e, infine, per il 24.4% a cause criptogenetiche.

Fig. 4.1. *Eziologia della cirrosi epatica in Italia (1991 – 1993).*



(Fonte: Bellentani, et al., 1994)

4.2. Le bevande alcoliche

Diversi studi effettuati in passato attribuiscono all'alcol circa il 30 – 40% delle epatopatie croniche (Gesia, 1997). Corrao et al. (1997) dichiarano che l'alcol resta di per sé un fattore di rischio per epatopatia quando agisce da solo ed è considerato attualmente un importante cofattore di progressione dell'epatopatia quando si associa alla concomitante

presenza dei virus dell'epatite B e dell'epatite C. Considerando che l'uso e l'abuso di alcol sono molto frequenti nella popolazione generale, consegue che la presenza dell'alcol può facilmente associarsi ad una eventuale epatite da virus C o da virus B.

Il consumo di bevande alcoliche (birra, vino, liquori) è, nel nostro Paese, una delle principali cause di sviluppo di cirrosi epatica. Così come avviene nella pratica clinica, anche nella fase di ricerca il punto cruciale è la determinazione del consumo alcolico. Nella letteratura medica è una prassi consolidata considerare dei valori-soglia per quantificare l'assunzione alcolica di un individuo; tali valori sono arbitrari ed inoltre sono spesso forniti senza specificare la metodologia usata per quantificare il consumo di alcol. La concentrazione di alcol presente nel sangue viene misurata attraverso il *tasso di alcolemia*, costituito dal rapporto rappresentante i grammi di alcol per litro di sangue.

L'unità di misura che si considera sono i grammi di etanolo che un individuo ha assunto giornalmente (g/die).

Definire come "alcoliche" le cirrosi che si manifestano in soggetti che consumano alcol al di sopra di una determinata soglia è oltremodo discutibile. Il progredire delle conoscenze e l'identificazione di malattie alcol-correlate anche in soggetti con basso consumo di bevande alcoliche ha fatto sì che tali livelli si siano progressivamente ridotti negli ultimi due decenni. Inoltre, con il passare degli anni è stata maggiormente sottolineata la differente tolleranza al danno epatico da alcol fra i due sessi. La stessa OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha gradualmente ridotto in questi anni il valore della soglia massima consigliata di consumo alcolico, fino all'attuale indicazione, quale misura suggerita per la riduzione della morbosità e della mortalità alcol-correlate. In Italia, un'assunzione protratta (oltre 10 anni) di almeno 45 g/die per le femmine (corrispondente a circa mezzo litro di vino da tavola o un litro di birra o un bicchiere da 150 ml di superalcolici) e di 90 g/die per i maschi, è considerata un fattore di rischio di insorgenza di cirrosi.

Tuttavia, Bellentani et al. (1997) fanno notare che meno del 10% di coloro che consumano un tale quantitativo di bevande alcoliche va incontro a cirrosi (tab. 4.5). Ciò è dovuto anche ad una predisposizione genetica e, probabilmente, soggetti con una più debole struttura fisica possono ammalarsi anche a seguito del consumo di quantitativi inferiori ai livelli di soglia di bevande alcoliche. Infatti, l'abituale consumatore di bevande alcoliche tollera meglio senza ubriacarsi dosi maggiori di alcol rispetto ad un soggetto che non ha l'abitudine di consumare bevande alcoliche. E' inoltre importante proibire l'assunzione, anche moderata, di bevande alcoliche a persone che già hanno una infezione da virus

epatitico B o da virus C poiché questo comportamento è responsabile di una più rapida progressione del danno epatico.

4.3. Altre cause

Altre cause di insorgenza della cirrosi epatica, anche se meno frequenti sono:

1. l'emocromatosi genetica (accumulo di ferro all'interno del fegato);
2. la cirrosi biliare primitiva (malattia a causa sconosciuta che si sviluppa per un'alterazione dei piccoli dotti biliari intraepatici) e la colangite sclerosante primitiva;
3. le malattie autoimmuni (alterazioni della funzione immunitaria che comportano la formazione di anticorpi anomali – autoanticorpi - che reagiscono contro strutture dell'organismo);
4. il morbo di Wilson (accumulo di rame all'interno del fegato);
5. i farmaci dannosi per il fegato e i tossici ambientali (ad esempio il tetracloruro di carbonio o alcuni pesticidi);
6. il ristagno di sangue nel fegato protratto nel tempo che si verifica nel corso di un'insufficienza cardiaca (cirrosi cardiaca o sindrome di Budd-Chiari) e nell'occlusione delle vene che drenano il sangue dal fegato (malattia veno-occlusiva);
7. l'ostacolato deflusso di bile dal fegato protratto nel tempo che si verifica ad esempio nei soggetti con malformazioni delle vie biliari (cirrosi biliare secondaria);
8. malattie metaboliche e nutrizionali come ad esempio la steatoepatite non alcolica e la malnutrizione;
9. rare forme genetiche (ad esempio carenza di alpha1 antitripsina).

Infine, nonostante una ricerca accurata, in alcuni casi non si è in grado di riconoscere il fattore causale della cirrosi epatica: in questi casi si parla di cirrosi criptogenetiche. E' possibile che in tali casi siano implicate infezioni da virus non ancora identificati.

4.4. Il consumo di bevande alcoliche

Il consumo di bevande alcoliche come fattore di rischio per la manifestazione di cirrosi epatica può essere considerato in un discorso più generale di insorgenza di una generica malattia del fegato.

Diversamente dai virus epatitici, il consumo di alcol non è direttamente esprimibile mediante una variabile che ne misuri l'assenza o la presenza, se non con grossolane approssimazioni. L'entità dell'esposizione della popolazione all'alcol etilico può essere espressa in due modi: consumo medio pro-capite nella popolazione-bersaglio, e prevalenza dei soggetti appartenenti alla popolazione stessa che consumano quantità di alcol inferiori, o analogamente superiori, a prefissate dosi di consumo.

4.4.1. Consumo medio pro-capite

I dati ufficiali sul consumo medio pro-capite di alcol in Italia possono essere desunti utilizzando due criteri: il metodo della disponibilità e il metodo della spesa.

Metodo della disponibilità

E' inquadrabile nell'ambito del bilancio alimentare nazionale e consiste in un inventario della quantità di alimenti consumati dalla popolazione italiana, e tra questi anche di bevande alcoliche. In pratica, la quantità di alcol disponibile per il consumo umano è calcolata mediante la somma algebrica della quantità di alcol prodotta, importata, esportata, destinata ad altri usi e conseguente alle variazioni delle giacenze. Se il periodo in esame è rappresentato da un anno solare, dividendo la somma così calcolata con la numerosità della popolazione residente a metà anno, si ottiene il consumo medio *pro capite* in quel determinato anno.

Le singole quantità utilizzate per il calcolo dell'alcol disponibile sono derivate da rilevazioni, stime e campionamenti caratterizzati da un certo margine di errore. Inoltre, le numerose agenzie nazionali ed internazionali che pubblicano o forniscono dati utili per il calcolo della disponibilità di bevande alcoliche utilizzano spesso fonti e metodi di rilevazione differenti; ne consegue che i dati pubblicati sono spesso discordanti.

Mediante il metodo della disponibilità non è possibile alcuna separazione del consumo per sesso, età ed area geografica. Nonostante questi limiti, trattandosi di un metodo di

rilevazione omogeneo nel tempo e nello spazio, il metodo della disponibilità risulta essere particolarmente utile per l'analisi di lunghe serie storiche e per confronti internazionali.

La tabella 4.1 (Brewers Association of Canada, 1997) mostra lo sviluppo del consumo totale di alcol per 15 paesi europei dagli anni '50 a metà degli anni '90.

Sarebbe più corretto parlare di 'consumo totale, pro capite e registrato' di bevande alcoliche. I dati si riferiscono al consumo *totale* perché sono la somma dei consumi delle tre principali bevande alcoliche (vino, birra e liquori); inoltre, l'informazione specifica per ogni paese riguarda il consumo *pro capite* di alcol (in litri di alcol puro al 100%) perché sono ottenuti come media del consumo di ogni abitante sopra i 15 anni di ciascun paese esaminato; infine, siccome questo indicatore di consumo è basato sulle *registrazioni* delle vendite e sulle statistiche del commercio di alcol, la produzione in proprio che non sia documentata non viene considerata. A questo proposito, anche se il consumo non documentato è più comune nei paesi del Nord Europa, studi recenti mostrano che non ci sono grossi cambiamenti nella classifica dei paesi europei nel caso non venga considerato il consumo non registrato.

Dalla tabella 4.1 si desume che il consumo in Europa è aumentato durante i primi tre decenni del dopoguerra fino alla metà degli anni '80, mentre negli anni '90 è stata rilevata una diminuzione nel consumo totale di alcol. Inoltre, osservando le misure di dispersione si può notare che il livello del consumo tra i paesi esaminati si è avvicinato notevolmente.

La maggiore diminuzione per gli ultimi due decenni è avvenuta in Italia. Il totale consumo pro capite degli adulti in Italia è crollato negli ultimi 25 anni in corrispondenza con la diminuzione del consumo di vino. Si pensi che il consumo di vino (dati non disponibili) si è ridotto del 17% tra la metà degli anni '70 e gli anni '80, e del 45% nel periodo successivo; invece, il consumo di liquori è diminuito più gradualmente a partire dagli anni '80, mentre il consumo di birra è lentamente aumentato, anche se l'Italia figura costantemente all'ultimo posto fra i paesi considerati.

In Italia, negli ultimi due trienni osservati si è verificato un decremento del consumo di alcol pari al 53% (contro una riduzione del 15% registrata in Europa). Inoltre, mentre fino agli anni '70 l'Italia era al terzo posto tra i Paesi europei come consumatore di bevande alcoliche (preceduta solo da Francia e Portogallo fino al periodo 1963-65 e da Francia e Spagna nel periodo successivo), all'inizio degli anni '90 è passata al 12° posto, preceduta da Francia, Portogallo, Austria, Danimarca, Spagna, Ungheria, Germania, Belgio, Irlanda, Grecia, Olanda e Inghilterra.

Tab. 4.1. *Consumo pro-capite cumulativo (vino + birra + liquori) in litri 100% di alcol nella popolazione di età superiore o uguale a 15 anni di 15 paesi europei (1953 – 1995).*

Pos.	1953-55		1963-65		1973-75		1983-85		1993-95	
	Paese/Consumo		Paese/Consumo		Paese/Consumo		Paese/Consumo		Paese/Consumo	
1	Francia	25,93	Francia	25,32	Francia	22,24	Francia	17,95	Francia	14,74
2	Portogallo ¹	17,76	Portogallo ³	19,06	Spagna	19,01	Portogallo	16,89	Portogallo	13,48
3	ITALIA	15,37	ITALIA	17,20	ITALIA	18,30	Spagna	15,07	Austria	13,36
4	Spagna ²	9,10	Spagna	14,82	Portogallo	17,78	ITALIA	14,88	Danimarca	12,41
5	Austria	8,21	Austria	12,44	Austria	14,90	Austria	13,63	Spagna	12,17
6	Belgio	7,41	Germania	11,60	Germania	14,01	Belgio	13,18	Germania	12,15
7	Germania	5,82	Belgio	9,38	Belgio	12,83	Germania	12,84	Belgio	11,34
8	Svezia	5,43	Danimarca	6,54	Danimarca	11,14	Danimarca	12,58	Irlanda	11,05
9	Danimarca	5,18	UK	6,16	Olanda	10,86	Grecia	11,86	Grecia	10,85
10	UK	5,03	Grecia ²	6,09	Irlanda	8,97	Olanda	10,84	Olanda	9,98
11	Irlanda	4,56	Svezia	5,60	UK	8,92	Irlanda	9,23	UK	9,35
12	Finlandia	3,57	Irlanda	5,56	Finlandia	8,00	UK	8,95	ITALIA	8,69
13	Norvegia	2,91	Olanda	5,21	Svezia	7,70	Finlandia	8,14	Finlandia	8,38
14	Olanda	2,79	Norvegia	3,65	Grecia ²	6,86	Svezia	6,38	Svezia	6,74
15			Finlandia	3,60	Norvegia	5,47	Norvegia	5,01	Norvegia	4,73
σ/μ^*	7,58		6,16		3,94		3,05		2,45	

¹solo vino

²vino e birra

³media del 1964-65

⁴1950-90 Repubblica Federale di Germania; 1991-95 Germania

(Fonte: Associazione Brewers del Canada, 1997)

Metodo della spesa.

A partire dal 1968, l'ISTAT rileva annualmente i consumi di un campione di circa 35.000 famiglie selezionate in 550 Comuni italiani. La rilevazione avviene in due tempi. Per un periodo di 10 giorni la famiglia registra le spese sul "libretto per gli acquisti" e i consumi di produzione propria sul "libretto degli auto-consumi". Successivamente, un rilevatore intervista la famiglia al fine di completare le informazioni e registrare le caratteristiche del nucleo familiare.

Il principale limite del metodo della spesa consiste nel fatto che non vengono considerati i consumi di bevande alcoliche all'esterno dell'ambito familiare; l'unità di rilevazione che viene considerata è la famiglia e ciò comporta l'impossibilità di disaggregare i dati per età e sesso. Infine, l'ISTAT non pubblica i consumi di birra e liquori, anche se tali dati vengono rilevati durante l'indagine. Nonostante questi limiti, il metodo della spesa presenta il vantaggio di consentire la separazione dei consumi per regione di residenza; per questo motivo tale metodo viene utilizzato come utile fonte i cui dati possono essere integrati con quelli desunti dal metodo della disponibilità delle bevande alcoliche.

La tab. 4.2 mostra i dati italiani riguardanti un bilancio complessivo della consumo *pro capite* di alcol utilizzando il metodo della disponibilità e il metodo della spesa, considerando la popolazione italiana di età maggiore o uguale a 15 anni. Come si è già visto dai dati italiani della tab. 4.1, anche esaminando la tab. 4.2 è emerso che nel corso degli ultimi 20 anni considerati si è assistito ad una riduzione della disponibilità di alcol etilico.

Tab. 4.2. *Stime del consumo di alcol (g/die) con il metodo della disponibilità media pro-capite e il metodo della spesa nella popolazione italiana di età superiore o uguale a 15 anni (1978 – 1994).*

ANNO	Metodo della disponibilità	Metodo della spesa
1978	29,8	30,6
1979	27,6	28,1
1980	27,8	30,1
1981	24,3	24,9
1982	25,2	27,1
1983	27,6	29,6
1984	23,0	22,6
1985	25,0	24,3
1986	25,0	24,5
1987	23,2	24,6
1988	22,1	22,4
1989	22,3	22,4
1990	21,5	22,5
1991	23,0	24,4
1992	23,9	24,3
1993	24,7	22,4
1994	23,9	22,5
Diff. % (1978-1994)	-19,8	-26,5
$\sigma / \mu * 10$	0,91	1,11

(Fonti: 1.Gesia, 1996.

2. Ministero delle Risorse Agricole e Forestali.

3. Assobirra.

4. Ministero delle Finanze.

5. Istat, 1996)

4.4.2. Prevalenza di astinenti e bevitori

Il consumo medio pro capite (CMP) di alcol in una data popolazione non è direttamente informativo sulla distribuzione del consumo di bevande alcoliche tra gli individui della popolazione stessa. Questo implica che due popolazioni caratterizzate dallo stesso consumo medio potrebbero differire fra loro a causa della prevalenza di 'forti' bevitori, cioè di soggetti che consumano quantità di alcol superiori a predeterminati valori espressi in grammi di alcol giornalieri. Analogamente, il declino nel tempo del consumo medio di bevande alcoliche di una certa intensità potrebbe essere accompagnato da un declino della proporzione di 'forti' consumatori di bevande alcoliche di diversa intensità.

In generale, la prevalenza di bevitori nella popolazione generale italiana è desumibile da dati ISTAT, dal GESIA (Gruppo Epidemiologico della Società Italiana di Alcolologia), e da studi epidemiologici su campioni statistici della popolazione generale.

Dati ISTAT.

La possibilità di usare i dati sulla distribuzione del consumo nella popolazione italiana è piuttosto scarsa. Tra le periodiche indagini campionarie dell'ISTAT, solo quella del 1983 ha indagato sul consumo di vino, birra e liquori. D'altro canto, le indagini sui consumi delle famiglie, pur indagando sui tre tipi di bevande, considerano come unità di osservazione l'intera famiglia, e non l'individuo, e perciò ne conseguono alcuni limiti già evidenziati. Gli indicatori riportati nella tab. 4.3 si riferiscono alla popolazione residente in ogni regione italiana e di età superiore a 15 anni.

Dai risultati si è constatato che la proporzione di astinenti nel 1983 in Italia era del 29% e quella di consumatori di più di 100 g/die era del 5%, con un'ampia variabilità tra le regioni.

Tab. 4.3. *Proporzione percentuale di astinenti (P_0) e di soggetti che consumano più di 50 g/die (P_{50}) e più di 100 g/die (P_{100}) e consumo medio pro-capite in g/die di alcol (CMP) in Italia e nelle regioni italiane (1983).*

REGIONE	P_0	P_{50}	P_{100}	CMP
<i>Piemonte</i>	30,0	22,3	4,7	32,9
<i>Valle d'Aosta</i>	27,1	27,2	6,9	38,9
<i>Lombardia</i>	30,8	21,4	5,0	32,9
<i>Trentino</i>	33,7	20,9	5,0	30,8
<i>Veneto</i>	23,5	27,9	6,9	39,2
<i>Friuli</i>	25,8	26,4	5,3	36,0
<i>Liguria</i>	28,8	16,6	2,2	27,7
<i>Emilia Romagna</i>	27,0	23,1	4,8	34,4
<i>Toscana</i>	24,1	25,8	6,3	37,7
<i>Umbria</i>	24,4	21,5	3,7	32,6
<i>Marche</i>	20,9	27,0	4,7	37,1
<i>Lazio</i>	27,9	22,5	4,6	32,4
<i>Abruzzo</i>	27,7	26,7	6,5	35,7
<i>Molise</i>	27,4	27,9	10,5	40,1
<i>Campania</i>	26,1	24,9	4,7	33,4
<i>Puglia</i>	29,7	19,2	3,0	28,8
<i>Basilicata</i>	28,1	26,6	7,4	37,3
<i>Calabria</i>	32,6	23,2	4,4	30,4
<i>Sicilia</i>	35,5	15,9	2,3	23,0
<i>Sardegna</i>	35,6	23,2	6,0	29,8
ITALIA	28,7	22,8	4,9	32,9
$\sigma / \mu * 10$	1,34	1,48	3,50	1,27

(Fonte: Istat, 1986)

Stime GESIA.

Sulla base dei dati provenienti dall'ISTAT e da altre indagini campionarie condotte dal 1978 al 1994 riguardanti la distribuzione dei consumi di bevande alcoliche nelle regioni italiane, il GESIA ha stimato la prevalenza di bevitori applicando il modello di Skog (1985). Per ogni regione e per ogni anno di indagine, il modello è stato interpolato utilizzando come variabili il consumo medio pro capite del campione di popolazione e la prevalenza di individui residenti che hanno dichiarato un consumo superiore a una certa quantità di alcol (prevalenza osservata). Per ogni livello di consumo i parametri del modello sono stati stimati mediante il metodo dei minimi quadrati.

Gli indicatori della tab. 4.4 si riferiscono alla popolazione residente in ogni regione italiana e di età superiore a 15 anni. Da una sintesi dei principali risultati si è rilevata una diminuzione del 22% del consumo medio pro-capite, un meno intenso incremento della proporzione di astinenti (+17%) e una più forte riduzione di bevitori di più di 100 g/die (-58%). Anche in questo caso, comunque, il fenomeno presenta un'ampia variabilità tra le regioni italiane.

Tab. 4.4. Stime delle proporzioni percentuali di astinenti (P_0) e di soggetti che consumano più di 100 g/die (P_{100}) in Italia e nelle regioni italiane (1978 – 1994).

REGIONE	P_0						P_{100}					
	1978	1982	1986	1990	1994	Diff.% (78-94)	1978	1982	1986	1990	1994	Diff.% (78-94)
<i>Piemonte</i>	25	28	31	33	32	22	6,5	4,0	2,5	2,1	2,3	-65
<i>Valle</i>	25	27	31	27	31	19	6,2	4,5	2,5	4,6	2,6	-58
<i>Lombardia</i>	26	29	31	34	33	21	5,4	3,7	2,7	1,9	2,0	-63
<i>Trentino</i>	28	31	33	41	37	24	3,9	2,6	2,0	0,7	1,2	-73
<i>Veneto</i>	23	25	27	30	28	18	8,1	5,8	4,6	2,9	3,9	-52
<i>Friuli</i>	28	30	32	35	30	7	3,9	2,9	2,2	1,7	3,1	-21
<i>Liguria</i>	28	30	33	35	33	15	4,0	3,0	2,0	1,6	2,1	-48
<i>Emilia</i>	29	31	33	36	35	17	3,3	2,6	2,0	1,3	1,5	-55
<i>Toscana</i>	26	28	30	32	34	24	5,1	4,0	3,1	2,3	1,9	-63
<i>Umbria</i>	30	32	35	29	31	3	3,0	2,2	1,6	3,5	2,5	-17
<i>Marche</i>	21	23	26	33	31	32	11,2	7,9	5,5	2,1	2,7	-76
<i>Lazio</i>	29	31	34	35	37	22	3,4	2,6	1,9	1,7	1,2	-65
<i>Abruzzo</i>	28	30	31	35	37	24	4,0	3,0	2,6	1,6	1,2	-70
<i>Molise</i>	26	28	29	34	30	13	5,5	4,3	3,6	1,9	3,0	-45
<i>Campania</i>	30	33	35	39	42	29	3,0	2,1	1,6	0,9	0,7	-77
<i>Puglia</i>	31	32	34	29	34	9	2,8	2,2	1,9	3,4	1,9	-32
<i>Basilicata</i>	33	34	37	34	38	13	2,1	1,7	1,3	1,8	1,0	-52
<i>Calabria</i>	34	36	37	37	39	13	1,7	1,4	1,2	1,2	1,0	-41
<i>Sicilia</i>	41	43	45	47	48	15	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	-57
<i>Sardegna</i>	31	33	35	39	41	24	2,6	2,1	1,5	1,0	0,7	-73
ITALIA	29	31	33	35	35	17	4,3	3,2	2,3	1,9	1,8	-58
$\sigma/\mu * 10$	1,47	1,34	1,21	1,28	1,36		5,41	5,06	4,86	5,17	5,01	

(Fonte: Gesia, 1996)

Studi epidemiologici su campioni di popolazione.

Tali studi differiscono da quelli effettuati dall'ISTAT in quanto non si riferiscono a un campione dell'intera popolazione italiana, bensì a campioni di popolazioni residenti in determinate aree geografiche. Il confronto tra i risultati di tali studi e quelli desunti dalle indagini ISTAT deve quindi essere effettuato con una certa cautela.

Quando la rilevazione dei dati avviene in maniera diretta mediante l'uso di una cosiddetta intervista "faccia a faccia", prima di iniziare lo studio deve essere dedicata particolare attenzione all'addestramento degli intervistatori. Lo scopo è quello di ridurre la variabilità dei dati durante la fase di rilevazione. Nel corso dell'esecuzione dell'indagine occorre prevedere un lavoro di supervisione e di controllo della qualità del lavoro sul campo svolto dagli intervistatori.

La riproducibilità della tecnica di misura è l'unico modo per valutare l'attendibilità dei dati raccolti. Purtroppo, non è possibile determinare la validità di una tecnica per la misura del consumo alcolico, infatti la validità di un test si determina confrontandone i risultati con quelli ottenuti mediante una tecnica considerata *golden standard* (ovvero con specificità e sensibilità pari al 100%); questo metodo non è realizzabile in questo contesto poiché non si può conoscere con esattezza la quantità di alcol etilico che una persona ha assunto nel corso della proprio ciclo di vita. La riproducibilità di una tecnica riguarda la capacità di produrre lo stesso risultato nel caso venga utilizzata in più occasioni. Nell'ambito delle tecniche verbali, la riproducibilità dipende da numerosi e non facilmente controllabili fattori, quali lo stato di salute del soggetto intervistato, l'abilità e l'addestramento dell'intervistatore, il contesto in cui viene effettuata l'intervista, la facilità d'uso dello strumento e la finestra temporale sulla quale si indaga. Per determinare la riproducibilità della tecnica di misura adottata potrebbe risultare utile usare il metodo del *test-retest* (la stessa intervista viene effettuata ad un unico soggetto in due diverse occasioni, non necessariamente dallo stesso intervistatore), oppure il metodo della somministrazione dell'intervista anche ad un collaterale (parente o amico) in modo da acquisire informazioni sul consumo da una fonte diversa da quella diretta del soggetto in esame.

4.5. Alcol come cofattore

Uno dei risultati ottenuti con il Progetto Dionysos (1994) riguarda i dati relativi alla prevalenza del consumo alcolico che sono riportati nella tab. 4.5. Vengono riportate le classi di consumo giornaliero della popolazione dei bevitori dalle quali sono stati esclusi i

313 soggetti anti-HCV positivi e HBsAg positivi, e 70 soggetti a cui o non è stato completato il questionario alimentare. Per calcolare gli odds ratio, tutte le classi che dimostravano una significatività statistica per la presenza o di danno epatico non-cirrotico oppure di cirrosi o epatocarcinoma sono stati messi a confronto con gli astemi e i bevitori moderati (consumatori di meno di 30 g/die) raggruppati insieme. Al di sopra di questo limite il livello di significatività p è inferiore di 0.00001. La soglia di 30 g/die di alcol è quella con la quale si ha un rischio statisticamente significativo per la presenza di cirrosi, epatocarcinoma o epatopatia alcolica non cirrotica, ed è paragonabile a poco più di due bicchieri di vino.

I dati della tab. 4.5 mostrano che la percentuale di soggetti affetti da cirrosi epatica aumenta proporzionalmente con l'aumento della quantità di alcol consumata, ma al tempo stesso, mentre la prevalenza dei bevitori "a rischio" (che hanno cioè consumato più di 30 g/die di alcol) è abbastanza alta (33%), soltanto una piccolissima percentuale di questi dimostra avere qualche segno di danno epatico (1,8%), percentuale che sale comunque con l'aumentare di alcol consumato.

Tab. 4.5. *Classi di consumo alcolico giornaliero in g/die della popolazione screenata (n=6534), espressi come valore assoluto e come percentuale di riga (%), secondo l'assenza di danno epatico (NO), la presenza di danno epatico non-cirrotico (NCLD), la presenza di cirrosi o epatocarcinoma (CIRROSI).*

CONSUMO	NO (n=6442)	NCLD (n=57)	CIRROSI (n=35)	ODDS RATIO (IC 95%)	
				NCLD	CIRROSI
Astemi	2501 (99.96)	0 (0)	1 (0.04)	riferimento	riferimento
0.1-30	2666 (99.3)	13 (0.5)	4 (0.15)	riferimento	riferimento
31-60	745 (97.2)	14 (1.8)	8 (1.00)	7.5 (3.5-15.9)	10.9 (3.6-33.5)
61-90	276 (93.0)	14 (4.7)	7 (2.30)	20.2 (9.4-43.3)	25.0 (7.9-79.3)
91-120	132 (91.6)	5 (3.5)	7 (4.90)	15.1 (5.3-42.8)	52.9 (16.6-169)
> 120	122 (86.5)	11 (7.8)	8 (5.70)	35.8 (15.7-81.6)	62.3 (20.1-193)

(Fonte: Bellentani et al., 1997)

ALCOL E HBV

Alcuni studi (Zignego et al., 1994) che sono stati condotti a partire dagli anni '80 hanno riportato frequenze elevate di positività dei marcatori dell'epatite B (ad esempio, l'HbsAg), espressione di avvenuto contatto con il virus B, nei soggetti che facevano largo uso di alcolici; queste positività erano intorno al 29% in Italia.

Le cause della maggiore presenza dell'anticorpo HbsAg tra gli alcolisti non sono state del tutto chiarite. Un'interpretazione potrebbe essere legata allo stile di vita dei soggetti alcolisti, infatti questi riportano più frequentemente traumi accidentali e non, ricorrono con più frequenza a cure sanitarie, hanno una qualità di vita non molto buona. Però, questo tipo di interpretazione si addice solo parzialmente alla popolazione italiana, soprattutto a quella degli anni '80 in cui l'etilismo era soprattutto di tipo alimentare, e quindi era dovuto al vino che veniva consumato in grande quantità a tavola; inoltre, generalmente si trattava di soggetti che non presentavano una cattiva qualità dello stile di vita.

ALCOL E HCV

Anche il virus dell'epatite C è frequentemente associato all'abuso di alcol. Raymond et al. (1995) hanno segnalato elevate frequenze dei marcatori dell'HCV (dal 18% al 39%) in soggetti etilisti con epatopatia alcolica, senza riscontrare grosse differenze fra i soggetti con anamnesi positiva o negativa per emotrasfusioni o uso di droghe per via parenterale. Anche la positività all'epatite C e l'eccessivo consumo di alcol sembrano associarsi a quadri clinici riguardanti epatopatie più gravi, come l'epatite alcolica o la cirrosi epatica. Il consumo di alcol è un fattore di rischio che accelera la progressione della epatite cronica HCV-correlata verso la cirrosi epatica.

Un aspetto discusso e non ancora ben chiarito riguarda l'effetto additivo o moltiplicativo sull'insorgenza delle malattie epatiche conseguente all'azione degli agenti virali. Corrao et al. (1998) dichiarano che la contemporanea azione di questi fattori ha un effetto sinergico che può variare a seconda del consumo di alcolici, dell'età, del sesso, delle condizioni nutrizionali e delle modalità sociali del bere del soggetto in questione; è necessario considerare anche se il consumo delle bevande alcoliche avviene a digiuno, durante i pasti, in quantità quotidiane più o meno fisse o variabili, o facendo usi saltuari ed eccessivi (sbornie settimanali, mensili ecc).

Dal Progetto Sidecir (1999), uno studio caso-controllo effettuato negli anni 1989 e 1996, in 19 divisioni mediche italiane, furono confrontati 290 casi di cirrosi per la prima volta ricoverati per scompenso ascitico con 481 controlli (pazienti ricoverati per malattie acute non alcol-correlate) e furono valutati i seguenti tre fattori di rischio: consumo di alcol, HCV e HBV.

La tab. 4.6 riporta i risultati riguardanti la forza dell'associazione tra i principali fattori eziologici e il rischio di cirrosi epatica scompensata.

Le stime indirette del rischio relativo (gli OR) e gli intervalli di confidenza al 95% sono stati stimati mediante un modello di regressione logistica condizionato. Inoltre, il livello di significatività che è stato considerato è $p < 0.05$.

La struttura di interazione fra infezione da HBV e da HCV e consumo di alcol è di tipo sinergico. Infatti, si nota che l'odds ratio aumenta nei soggetti HbsAg positivi (OR = 2.5) se non c'è consumo alcolico, fino a OR = 32.4 quando il consumo supera i 50 g/die. Risultati ancora più evidenti valgono per quanto riguarda l'HCV: la stima del rischio relativo di ammalarsi di cirrosi epatica scompensata aumenta negli HCV positivi da 20.0 quando il consumo di alcol era zero, fino a 261.6 quando oltre all'HCV era presente un consumo elevato di alcol.

Tab. 4.6. *Interazione tra determinanti sierologici da virus B e C dell'epatite e consumo di alcol (g/die) sul rischio di cirrosi epatica scompensata in uno studio caso-controllo condotto in 19 divisioni mediche italiane (1989 e 1996).*

Consumo di alcol (g/die)	Status Virologico	Casi	Controlli	OR
0	HbsAg neg.	18	85	1,0
	HbsAg pos.	1	3	2,5
< 50	HbsAg neg.	98	239	2,6
	HbsAg pos.	12	4	5,5
> 50	HbsAg neg.	109	81	13,1
	HbsAg pos.	22	5	32,4
0	Anti HCV neg.	8	84	1,0
	Anti HCV pos.	10	3	20,0
< 50	Anti HCV neg.	53	223	2,2
	Anti HCV pos.	56	17	44,4
> 50	Anti HCV neg.	74	80	13,1
	Anti HCV pos.	59	2	261,6

(Fonte: Sidecir, 1997)

Corrao et al. (1998) hanno raccolto i risultati ottenuti da studi caso-controllo (462 casi e 651 controlli) effettuati tra il 1989 e il 1996 in Italia. Questi studi hanno permesso di stimare la forza dell'associazione tra i principali fattori eziologici e il rischio di cirrosi epatica (tab. 4.7) e la proporzione di casi di cirrosi epatica che si verificano in Italia attribuibili ad alcol, HBV, e HCV (tab. 4.8).

Gli odds ratio che sono presentati nella tab. 4.7 sono stati stimati mediante un modello di regressione logistica; le stime degli odds ratio per i tre fattori riportati in tabella (consumo di alcol, anti-HCV e anti-HBV) sono state calcolate considerando le seguenti variabili: l'età, il sesso e gli anni di educazione scolastica. Il livello di significatività che è stato

considerato nel calcolo degli odds ratio è $p < 0,05$. Dalla tab. 4.7 si evince che l'associazione più forte è risultata essere collegata al consumo di alcol superiore ai 100 g/die (OR = 31,2) e con la positività per anti-HCV (OR = 20,7).

Tab. 4.7. *Rischi relativi di cirrosi epatica asintomatica attribuibili ad alcol, HBV, e HCV desunti da studi caso-controllo effettuati in Italia (1989 – 1996).*

	Casi	Controlli	OR
Consumo di alcol			
0	29	122	1,0
01-50	153	409	2,0
51-100	97	70	9,0
> 100	183	50	31,2
HbsAg			
Negativi	403	641	1,0
Positivi	59	10	8,6
Anti- HCV			
Negativi	253	624	1,0
Positivi	209	27	20,7

(Fonte: Corrao et al., 1998)

I rischi attribuibili di popolazione della tab. 4.7 sono stati stimati con un modello di regressione logistica che include le variabili età, sesso e anni di educazione scolastica. Osservando la tabella si nota che, indipendentemente dagli altri due fattori di rischio, il consumo di alcol è responsabile del 41% di tutti i casi di cirrosi epatica sintomatica che si verificano in Italia, mentre alla sola affezione da virus dell'epatite C è attribuibile una proporzione di 15 casi su 100; solo il 3% dei casi di cirrosi epatica asintomatica è dovuto all'affezione da virus dell'epatite B. Considerando l'effetto congiunto di due fattori si può notare che il rischio attribuibile è molto maggiore rispetto alla somma dei rischi attribuibili degli stessi due fattori considerati separatamente. Ad esempio, valutando congiuntamente i fattori di rischio rappresentati dall'alcol e dall'epatite C il loro rischio attribuibile è pari all'82,3%, mentre considerandoli in modo separato la somma dei loro rischi attribuibili è del 56%. Da questo si desume che esiste un'interazione positiva, detta sinergia, tra i due

fattori eziologici e la loro contemporanea presenza in un soggetto aumenta notevolmente il rischio che questi si ammali di cirrosi epatica. Lo stesso discorso vale anche per la concomitanza dei fattori alcol - epatite B ed epatite B - epatite C.

Tab. 4.8. *Fattori di rischio per cirrosi epatica asintomatica attribuibili (x 100) ad alcol, HBV, HCV, e al loro effetto congiunto stimati da studi caso-controllo effettuati in Italia (1989 – 1996).*

FATTORE DI RISCHIO	RA
<i>ALCOL</i>	41,2
<i>HBV</i>	3,2
<i>HCV</i>	14,8
<i>ALCOL + HBV</i>	70,7
<i>ALCOL + HCV</i>	82,3
<i>HBV + HCV</i>	44,3
<i>ALCOL + HBV + HCV</i>	85,5

(Fonte: Corrao et al., 1998)

Il consumo di alcol, soprattutto se è eccessivo, peggiora la prognosi dei pazienti affetti da epatopatia cronica HCV o HBV correlate. Questo sinergismo si ripercuote anche sulla sopravvivenza determinandone una riduzione.

4.6. L'alcolismo in Italia.

Negli ultimi anni in Italia il consumo delle bevande alcoliche è diminuito (anche se, come è stato notato nel par. 4.4.1, tale calo è imputabile al solo consumo di vino) e dalla tab. 4.4 si evince che anche la proporzione di individui che assumono grandi quantità di alcol ha registrato una diminuzione. Dunque, gli italiani bevono meno, ed è aumentato il numero dei cosiddetti 'bevitori moderati', cioè coloro che negli studi epidemiologici dichiarano di consumare una quantità di alcol compresa tra i 50 e i 100 grammi giornalieri.

Uno dei motivi per cui il numero degli italiani che si accostano alle bevande alcoliche cresce è che sono aumentate le occasioni sociali del bere: oggi i consumatori di sostanze alcoliche rappresentano l'80% della popolazione italiana sopra i 15 anni di età. Tra i consumatori regolari aumenta il numero delle donne, mentre la fascia dei consumatori eccedentari (i cosiddetti 'forti bevitori') tende globalmente a diminuire, ad eccezione dei giovani di età compresa tra i 15 e i 34 anni.

L'Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcol ha potuto osservare la crescita di coloro che nei tre mesi precedenti la rilevazione almeno una volta avevano assunto bevande alcoliche: tale proporzione è passata dal 74% del 1991 all'80% del 2000.

Questa, in sintesi estrema, la situazione italiana in merito al consumo di alcol che è emersa da un convegno dell'Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcol svoltosi nel 2001.

Come detto, negli ultimi anni si è assistito in Italia a una progressiva riduzione dei consumi di bevande alcoliche. In termini di alcol puro, infatti, dal 1961 al 1996, secondo i dati ISTAT, la riduzione è stata di oltre il 30% e ha riguardato in particolare il vino, i cui consumi sono passati dai 115 litri pro capite del 1968 ai 55 litri pro capite del 1996 (Brewers Association of Canada, 1997). Nonostante tale riduzione, tuttora disturbi e malattie legate all'alcol rappresentano un peso sociale e sanitario non indifferente.

Si vanno delineando nuove emergenze: l'aumento del consumo in Italia della birra e dei superalcolici, l'uso concomitante di alcol e altre sostanze d'abuso quali anfetamine e allucinogeni, il coinvolgimento sempre più massiccio di giovani e donne.

4.7. Le culture del bere.

Il tipo di bevande prodotte nei vari paesi è stato influenzato dalla distribuzione geografica di determinate piante: ad esempio, il vino è stata la bevanda più diffusa nell'area mediterranea grazie alle favorevoli condizioni climatiche che hanno reso praticabile la viticoltura.

L'estensione del consumo alcolico a livello pressoché mondiale si articola in relazione ai vari universi simbolici che costituiscono le diverse 'culture alcoliche'. Esse, infatti, si differenziano a seconda dei possibili significati che il bere può assumere in una data società e tradizione culturale. Le modalità dell'assunzione alcolica si definiscono in

riferimento ai diversi contesti spaziali, temporali e interpersonali, nonché alle diverse abitudini alcoliche.

È necessario aggiungere che in riferimento alla cultura occidentale si può osservare rispetto al passato una maggiore 'fluidità' dei modelli culturali; ciò può essere ragionevolmente attribuito alla maggiore circolazione dell'informazione dei mass-media. Un tale tipo di società presenta un sistema normativo più influenzato dai modelli di consumo proposti dai media più che dalle pratiche riconducibili a vere e proprie tradizioni culturali. Si ha quindi un generale livellamento in termini di valori d'uso, contesti e modalità di consumo di alcol.

Room (1989) sostiene che la distinzione maggiormente utilizzata tra i principali modelli tipici relativi al consumo alcolico differenzia tra la *cultura bagnata* e la *cultura asciutta*.

La prima, tipica dei paesi dell'area mediterranea, produttori e consumatori di vino, è caratterizzata da una forte integrazione dei consumi di alcolici nel vissuto quotidiano in quanto le abitudini alcoliche sono consolidate, conosciute e accettate, nonché da una più omogenea distribuzione tra la popolazione e da una tardiva consapevolezza delle situazioni problematiche legate all'alcol. I valori d'uso prevalenti sono quello alimentare-nutritivo, caratterizzato dalla presenza quotidiana del vino durante i pasti, e quello socializzante, che vede diffuso l'utilizzo delle bevande alcoliche nei momenti di festa e socialità. Invece, nella cultura del bere asciutta, caratteristica dei paesi anglosassoni, si beve prevalentemente per 'sbronzarsi'; benché in questi paesi i consumi alcolici globali siano inferiori a quelli dei paesi mediterranei, la rilevanza attribuita ai problemi sociali provocati dall'alcol è decisamente maggiore.

Oltre alle differenze nelle modalità con cui vengono utilizzate le bevande alcoliche, diversi sono anche i modi di affrontare le conseguenze legate all'abuso di alcol. Nella cultura bagnata esso è un problema individuale su cui si interviene con misure di tipo medico (prevalentemente di tipo internistico e psichiatrico), mentre nella cultura asciutta l'abuso di alcol è trattato come un problema sociale che coinvolge diversi apparati di controllo e di trattamento (giustizia, polizia, medicina, psichiatria, movimenti di temperanza).

Emergono così diverse modalità di controllo sui consumi alcolici nei due modelli: la cultura asciutta è caratterizzata da un controllo prevalentemente informale, attuato nei diversi ambiti di socializzazione, dove sono veicolati i modi corretti di consumo e di gestione dell'abuso, e da un controllo normativo che si occupa principalmente di garantire al consumatore la buona qualità dei prodotti; nella cultura bagnata prevale un controllo

formale attuato mediante norme di natura repressiva, tra cui anche la regolamentazione della produzione, della distribuzione e della pubblicità degli alcolici.

Infine, si può evidenziare un'ulteriore differenza tra le due culture del bere. In quella bagnata si ha una predominanza delle funzioni alimentare e socializzante, in contrasto con la prevalente funzione euforizzante della cultura asciutta.

Negli ultimi tempi, nella cultura del bere italiana, tradizionalmente considerata bagnata, sono avvenute alcune trasformazioni testimoniate dalla massiccia introduzione di bevande a forte gradazione alcolica e della birra, che si sono affiancate o hanno sostituito il tradizionale consumo di vino, e dalla crescente rilevanza di nuove categorie di consumatori di alcolici, i giovani e le donne. Anche sul versante del trattamento, accanto al modello medico tradizionale, sono emersi, da alcuni anni, nuovi modelli che coinvolgono figure professionali diverse (psicologi, psichiatri, assistenti sociali) e volontari che, oltre ad occuparsi direttamente del problema, si pongono anche l'obiettivo di sensibilizzare l'opinione pubblica a favore della temperanza.

Tuttavia, elementi tipici della cultura bagnata sono ancora attuali: in effetti la società italiana è tutt'oggi caratterizzata da consumi prevalentemente integrati, scarsa preoccupazione individuale nel considerare la questione alcolica come un potenziale problema, limitata marginalizzazione del forte bevitore, misure di controllo limitate al settore della tutela del prodotto, scarso sviluppo della ricerca sociale in tema di alcol.

La complessità della nuova cultura del bere è probabilmente caratterizzata dall'affiancarsi al modello tradizionale di alcuni aspetti tipici del bere nordico. Perciò si può parlare di *cultura del bere umida*, caratterizzata dalla persistente prevalenza dei valori d'uso alimentare e socializzante, tipici del modello bagnato, e dall'introduzione di nuove bevande alcoliche, quali la birra, tipiche del modello asciutto. Questo modello si distingue dal modello tipico dei paesi anglosassoni per la scarsa rilevanza del bere solitario, ed è ben rappresentato dal bere giovanile e femminile in cui convivono elementi tipici delle due culture.

4.8. Definizione di alcolismo.

Una precisa definizione concettuale della diagnosi di alcolismo non è mai stata compiuta. Tuttavia, Salvini ha affermato che con l'uso di questo vocabolo si cerca di descrivere in termini scientifici e individuali un 'problema' che si costruisce, si definisce e viene riconosciuto all'interno del contesto sociale, culturale e relazionale dell'assuntore. A questo proposito l'autore aggiunge che può essere opportuno rilevare la differenza tra il riconoscimento della persona alcolista e la definizione di alcolismo: mentre esiste un relativo consenso sociale e medico nel definire un individuo 'alcolista', quando si tratta di esplicitare i criteri con cui poter effettuare una diagnosi rigorosa di alcolismo emerge una grande distanza tra le posizioni (Droghe, 2002).

Anche se è un po' riduttivo, con la parola *alcolismo* o *etilismo* o *dipendenza da alcol* si può intendere un fenomeno multifattoriale, che può essere generato da molte cause, al punto che risulta praticamente impossibile stabilire con certezza quali fattori causali siano più predisponenti di altri.

A prescindere dal sesso di appartenenza, la capacità fisiologica dell'organismo di metabolizzare l'alcol, la cosiddetta soglia fisiologica, è influenzata, oltre che da fattori biologici (età, presenza/assenza di malattie, condizione fisica) anche da numerosi fattori genetici (differenze razziali), ambientali (co-infezioni HBV e HCV, strato sociale di appartenenza, eventuale interazione con farmaci) e comportamentali (modalità del bere, durata del periodo di assunzione, grado di attività fisica). Ciascuno di questi fattori considerato singolarmente non è in grado di creare disturbo e quindi, affinché il problema della dipendenza da alcol si manifesti è necessario che siano contemporaneamente presenti più fattori.

L'abuso di alcol si configura innanzitutto come trasgressione rispetto al sistema normativo socialmente e culturalmente definito. Il riconoscimento di tale abuso da parte del contesto relazionale del consumatore rappresenta il primo 'passo' verso l'alcolismo, il quale sarà poi diagnosticabile in termini medici.

La necessità di ampliare il concetto di alcolismo per includere i problemi di ordine sociale, psicologico e fisico legati all'abuso di alcol ha portato l'Organizzazione Mondiale della Sanità ad adottare l'espressione 'disabilità connesse all'assunzione di alcol' nel pianificare le strategie di prevenzione. Nel 1979 il termine 'alcolismo', non corrispondente ad un chiaro quadro nosologico, viene sostituito dalla dicitura 'sindrome da dipendenza alcolica'

all'interno della Classificazione Internazionale delle Malattie curata dall'OMS (WHO, 1995).

4.8.1. L'alcolismo e la psiche.

L'alcol è una sostanza psicoattiva in quanto agisce direttamente sul sistema nervoso centrale del soggetto. Le principali funzioni associate all'alcol sono tre: la funzione nutritiva, la funzione intossicante, la funzione farmacologica; la valenza delle tre suddette funzioni dell'alcol dipendono dagli aspetti legati al suo metabolismo (farmacocinetica), da quelli riguardanti gli effetti a livello organico (farmacodinamica), e dagli aspetti di tipo psico-comportamentale.

Gli effetti dell'alcol sulla psiche umana si manifestano con intensità diversa a seconda delle differenze individuali, della concentrazione ematica dell'alcol ingerito, e del livello delle strutture nervose che vengono progressivamente coinvolte.

Dal punto di vista del comportamento del consumatore di sostanze alcoliche le possibili conseguenze a cui può andare incontro sono diverse.

L'alcol assunto a piccole dosi può agire come ansiolitico e indurre uno stato di calma (*effetto ansiolitico*); l'alcol può causare modificazioni comportamentali in seguito alla sua azione sui centri inibitori centrali (*effetto disinibente*); l'alcol concilia il sonno, ma se viene assunto a dosi sempre maggiori può provocare un effetto anestetizzante (*effetto ipnoinducente*); infine, anche se non sono state verificate azioni biochimiche antidepressive, l'alcol può determinare un *effetto antidepressivo ed euforizzante*.

4.8.2. La dose ammissibile di consumo alcolico.

Da tempo la letteratura segnala il forte ruolo giocato dal consumo di alcol sulla salute, sia essa relativa ad eventi acuti (avvelenamento, incidenti o violenza) o cronici (cirrosi epatica o carcinomi). Parallelamente, però, alcuni studi hanno messo in luce come il consumo regolare di moderate quantità di alcol possano ridurre il rischio di altre patologie (infarto miocardico acuto, alcune sedi tumorali). Comunque, nessun medico che accettasse il ruolo protettivo di un bere moderato consiglierebbe l'impiego sistematico dell'alcol quale agente per la prevenzione delle malattie cardiovascolari.

A questo proposito, in letteratura è stata affrontata spesso la questione della cosiddetta 'soglia del bere a rischio'. È difficile definire una dose-soglia o un limite di consumo al di

sopra del quale un bevitore è da considerarsi un alcolista. La nozione di dose massima è discutibile in quanto non considera i fattori individuali di tolleranza o sensibilità agli effetti dannosi dell'alcol, che, come si è visto, sono strettamente connessi ad alcune caratteristiche del soggetto, come la prevalenza di alcuni virus epatici.

Nonostante queste difficoltà, considerando una popolazione adulta sana, in Italia è stata fissata la *dose ammissibile di assunzione alcolica*, il LARN (Livello di Assunzione Raccomandato di Energia e Nutrienti): un consumo medio giornaliero pro capite di alcol che non deve eccedere i 10-20 grammi per le donne e i 30-40 grammi per gli uomini. (PSN, 2001).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, rifuggendo dal tentativo di identificare una soglia ammissibile di consumo ha stabilito che entro il 2015 in tutti i paesi membri il consumo medio pro capite di alcol non dovrebbe eccedere i 13.1 g/die (WHO, 1998).

4.9. Prevenzione ed informazione.

Le linee guida e le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in merito ai problemi correlati all'alcol e alla salute in genere ha da tempo evidenziato la necessità di promuovere interventi preventivi rivolti alla popolazione generale a livello di assistenza sanitaria di base. Anche a livello nazionale le politiche sanitarie si sono orientate in questa direzione includendo obiettivi specifici per la riduzione dei consumi di alcolici nel Piano Sanitario Nazionale (PSN, 2001).

La Società Italiana di Alcolologia (SIA) ha imboccato ormai da anni la strada della prevenzione primaria, che non deve essere rivolta esclusivamente ai soggetti a rischio, ma anche alla popolazione in generale, con interventi specifici rivolti alle categorie che sembrano essere più esposte, quali i giovani e le donne.

La prevenzione primaria è certamente una scelta da favorire, sulla quale investire risorse economiche e intellettuali, al fine di modificare comportamenti scorretti, mantenere e potenziare uno stile di vita più salutare. E' chiaro che interventi di questa natura e portata, la cui efficacia è scarsamente visibile nell'immediato, richiedono una volontà politica lungimirante, coraggiosa e paziente, che si avvalga di collaboratori competenti in grado di programmare e gestire con ampio consenso, continuità ed efficacia, interventi capillari di educazione alla salute.

Nel caso delle politiche alcolologiche, sono state proposte numerose strategie di intervento, ognuna delle quali è potenzialmente in grado di ridurre gli effetti negativi dell'alcol sulla

salute di una popolazione. Tali strategie possono essere ricondotte a due tipi di intervento. Il primo, rivolto ai cosiddetti gruppi a rischio, riguarda il potenziamento dei servizi alcolici tesi al trattamento delle persone con problemi di abuso e/o dipendenza da alcol. Il secondo, rivolto alla popolazione generale, si riferisce agli interventi di prevenzione primaria che hanno lo scopo di ridurre la prevalenza di bevitori nella popolazione.

I punti di vista riguardanti il tema dell'informazione utilizzata come mezzo di prevenzione sono diversi. C'è chi è dell'avviso che l'informazione possa essere utile; altri ritengono che informare non soltanto non serve, ma può essere addirittura controproducente. La posizione invece di coloro che non ritengono necessario un intervento di prevenzione sui problemi alcol correlati lasciando alla responsabilità e alla libertà del soggetto di scegliere è minoritaria.

Accettando la tesi secondo cui sia positiva una qualsiasi forma di prevenzione attraverso l'informazione, a questo punto si tratta di stabilire, all'interno della società, quali siano i soggetti più adatti a mettere in pratica l'educazione a consumi corretti di alcol.

Alcuni ritengono che il principale controllo dovrebbe essere esercitato dalla *famiglia*, altri dai *gruppi di aiuto* (ad esempio, gli Alcolisti Anonimi, o i Gruppi Alcolisti in Trattamento). Alternativamente, un secondo orientamento riconosce un ruolo importante alla *scuola*. Ad essa spetta, fin dai livelli di istruzione inferiori, di collaborare con una serie di altre realtà: l'Università, il mondo del volontariato che si occupa di questi problemi, gli enti locali.

Ad esempio, può essere efficace l'utilizzo dei tradizionali utile mezzi audiovisivi, in particolare quelli della pubblicità televisiva, che è ritenuta il medium che usa un linguaggio più vicino e comprensibile per il mondo giovanile.

A conferma del ruolo fondamentale della scuola in tema di informazione del problema dell'alcol, molti studiosi sono d'accordo nel ritenere che la classe di età tra i 14 e i 16 anni sia quella a cui andrebbe indirizzato principalmente l'intervento di prevenzione. Quindi, si ritiene doveroso estendere una campagna di prevenzione a tutti i giovani, magari iniziando fin dalle scuole elementari.

Mediamente le prime assunzioni di alcolici hanno luogo nel periodo della scuola media o dei primissimi anni delle superiori. Si tratta di un'età che si aggira attorno ai 13-14 anni, anche se c'è un'ampia varietà di ragazzi che ha sorseggiato piccole quantità di alcolici anche ad età inferiori, e altri che hanno ingerito alcolici solo dopo la maggiore età. Purtroppo, sono poche le iniziative che nella scuola media e superiore si dedicano specificatamente alla questione alcolica. Talvolta l'argomento viene presentato ai ragazzi

in maniera superficiale all'interno di progetti di educazione alla salute, come quelli riguardanti la lotta contro la droga e il fumo.

Le campagne di sensibilizzazione devono essere condotte iniziando dalla scuola dell'obbligo frequentata da adolescenti i cui comportamenti sono ancora modificabili e devono coinvolgere i ragazzi, i genitori, i docenti e i medici delle USL. A livello universitario, poi, campagne più mirate ed efficaci sono assolutamente doverose e gli organi accademici se ne dovrebbero far carico in maniera adeguata.

SECONDA PARTE

EVOLUZIONE GEOGRAFICA DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA E TUMORE DEL FEGATO. 1970-2000

CAPITOLO 5

FONTI E METODI

Ora viene brevemente presentata un'analisi descrittiva della mortalità per causa nel nostro Paese nel periodo che va dal 1971 al 1997, senza distinzioni territoriali.

5.1. Le fonti di dati

5.1.1. La rilevazione ISTAT sulle cause di morte

L'ISTAT rileva correntemente tutti i decessi che si verificano in Italia riferendosi al complesso della popolazione presente. La rilevazione delle cause di morte viene effettuata attraverso la raccolta, il controllo e la codifica dei modelli ISTAT/ D4 e ISTAT/ D5 (schede di certificazione di morte rispettivamente per maschi e per femmine oltre il primo anno di vita), ISTAT/ D4-bis e ISTAT/ D5-bis (schede di morte rispettivamente per maschi e per femmine nel primo anno di vita). Oltre ad alcune informazioni di carattere demografico e sociale sui soggetti, questi modelli riportano anche le notizie relative al decesso fornite dal medico curante o dal medico necroscopo. Nella scheda individuale di morte il medico è tenuto a riportare l'insieme delle condizioni morbose che hanno contribuito a causare il decesso: causa/e iniziale/i, causa/e intermedia/e, la causa terminale ed altri stati morbosi rilevanti. Sulla base di tutte le notizie riportate sulla scheda di morte e secondo le regole di codifica fornite dall'Organizzazione Mondiale di Sanità (OMS) è possibile risalire alla

‘causa iniziale’ del decesso ed attribuire ad essa un codice. Si intende convenzionalmente come causa di morte la ‘causa iniziale’, cioè la malattia che ha dato inizio a quel concatenamento di eventi, il cui esito finale è stato il decesso.

La codifica della ‘causa iniziale’ di morte viene effettuata presso l’ISTAT da personale esperto che ha il compito di controllare la validità delle notizie riportate sulla scheda di morte e di attribuire il codice previsto dalla Classificazione Internazionale delle Malattie e cause di morte. Tale sistema di codifica e classificazione è stato nel tempo soggetto a diverse revisioni, in particolare nel corso dell’ultimo trentennio; a tale proposito, si ricorda che dal 1968 al 1978 era in vigore l’ottava revisione (ICD-8), dal 1979 al 1998 si è fatto riferimento la nona revisione (ICD-9), mentre nel 1999 è stata pubblicata la decima revisione (ICD-10) (World Health Organization, 1998), anche se la precedente è ancora molto utilizzata.

Fino al 1994 come anno di decesso la codifica della causa di morte veniva effettuata con un sistema integralmente manuale; a partire dai dati di mortalità del 1995 l’ISTAT ha introdotto un nuovo sistema di codifica automatico basato su di un software già utilizzato da anni in diversi Paesi europei, nonché da Stati Uniti e Canada. Il sistema utilizzato, sottoposto dall’ISTAT ad una rigorosa procedura di “*bridge-coding*”, basata cioè sulla doppia codifica, manuale ed automatica, ha portato alla produzione di dati ampiamente omogenei rispetto a quelli degli anni precedenti (ISTAT, 2001).

5.1.2. La popolazione

Ai fini di un’analisi di tipo epidemiologico, attraverso l’utilizzo di tassi, i fenomeni di mortalità devono essere sempre riportati alla popolazione a cui si riferiscono. In questo lavoro la mortalità per ciascuna causa viene descritta in base a tre caratteristiche: *età*, *sex* e *luogo di residenza*. Le età sono state divise in classi formate da cinque anni ciascuna, e la più piccola unità di residenza considerata è la regione.

Per il calcolo dei tassi di mortalità, la distribuzione di riferimento che è stata utilizzata è quella della popolazione italiana per classi quinquennali di età, sesso e regione di residenza.

I dati relativi alla popolazione derivano da stime effettuate dall’Ufficio di Statistica dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l’ISTAT. Per il calcolo dei tassi di mortalità riferiti al periodo 1970-1971 si è utilizzata a denominatore la popolazione rilevata al censimento del 1971. Per il periodo 1972-1981 si è fatto riferimento alla

popolazione ricostruita da Capocaccia e Caselli (1984). Per il periodo 1982-1991 si è utilizzata invece la popolazione ricostruita e pubblicata dall'ISTAT (1996). Per il periodo 1992-1997 si è fatto riferimento alla popolazione ricostruita da Capocaccia e Caselli (2001).

Nel corso degli anni si sono verificate importanti modificazioni nella struttura per sesso ed età nella popolazione italiana. Particolare rilievo per le analisi effettuate sui dati di mortalità riveste il fenomeno dell'invecchiamento della popolazione. La percentuale di coloro che hanno un'età superiore ai 74 anni è passata dal 3.7% del 1971 ad oltre il 7% alla fine degli anni '90. Anche la struttura per sesso ha subito delle modificazioni: grazie alla più elevata sopravvivenza femminile, è diminuito il rapporto di mascolinità della popolazione con oltre 74 anni. Questi cambiamenti strutturali devono essere tenuti presente quando si considerano i dati assoluti sui decessi, in quanto a parità di numerosità della popolazione e di intensità della mortalità per una causa specifica si può avere un numero maggiore (o minore) di decessi per effetto di una struttura più anziana (o più giovane) della popolazione. E' questo il tipico caso del confronto tra i decessi maschili e quelli femminili per i quali il rapporto di mascolinità è il risultato non solo dell'azione differenziale della mortalità tra i due sessi, ma anche della diversa struttura per età delle due popolazioni.

5.2. Indicatori per l'analisi temporale e spaziale della mortalità per causa

I fenomeni morbosi, ed in particolare la mortalità, hanno una stretta associazione con l'età. E' quindi necessario, qualora si voglia confrontare la mortalità di due popolazioni diverse, o anche della stessa popolazione in due istanti differenti, utilizzare i tassi di mortalità specifici per età oppure i tassi di mortalità standardizzati.

5.2.1. Il tasso di mortalità specifico per età

Il *tasso di mortalità specifico* (t_i) per un dato intervallo di età ($a, a+n$) è dato dal rapporto tra il numero di decessi e il numero medio di individui nell'intervallo di età considerato.

Tale quantità può essere stimata dai dati di mortalità e di popolazione relativi ad una generica i -esima classe di età dal seguente rapporto:

$$t_i = d_i / P_i * 100.000$$

dove:

d_i = decessi osservati nella i-esima classe di età;

P_i = ammontare medio della popolazione stimato a metà della classe i-esima.

I tassi specifici di mortalità possono essere analogamente calcolati considerando anche altre caratteristiche, come ad esempio il sesso, o particolari cause di morte.

5.2.2. Il tasso grezzo di mortalità

Nel loro insieme i tassi specifici descrivono il fenomeno della mortalità riguardante una determinata popolazione.

Quando si vuole ricondurre tale fenomeno ad una singola misura, i tassi specifici ne forniscono le componenti fondamentali. La più immediata misura complessiva della mortalità in una determinata popolazione è data dal *tasso grezzo di mortalità*, il quale esprime il rapporto tra i decessi che si verificano in un dato periodo di tempo ($a, a+n$), (eventualmente distinti per età e causa di morte) e la popolazione media esposta al rischio di subire l'evento morte.

Facendo riferimento al complesso dei decessi, senza distinzione di età, il tasso grezzo (t) è dato dall'espressione:

$$t = d_{a,a+n} / P_{a,a+n} * 100.000$$

dove:

$d_{a,a+n}$ = decessi osservati nella popolazione di riferimento nel periodo $a, a+n$;

$P_{a,a+n}$ = ammontare medio di popolazione nel periodo $a, a+n$.

Introducendo la distinzione per causa di morte si ottiene un'espressione analoga a quella appena vista per ogni causa considerata.

Considerando la distinzione per età si ottengono tanti tassi specifici per età e causa quante sono le classi di età e le cause di morte studiate.

Infine, si fa presente che esiste una lieve disomogeneità tra il numeratore e il denominatore dei tassi calcolati in questo lavoro: il primo si riferisce ai decessi della popolazione residente e presente in Italia, mentre il secondo si riferisce al complesso della popolazione residente. In altri termini restano esclusi dall'analisi i decessi di residenti in

Italia verificatesi all'estero perché non rilevati dall'indagine ISTAT, e comunque ritenuti di entità trascurabile.

5.2.3. Il tasso di mortalità standardizzato

Da quanto detto prima, si evidenzia che il tasso grezzo di mortalità (t) dipende sia dai tassi di mortalità specifici (t_i) che dalla distribuzione della popolazione nelle diverse classi di età ($a, a+n$). Il tasso grezzo di mortalità, sebbene venga ampiamente utilizzato, non permette di confrontare adeguatamente diverse realtà territoriali e/o temporali in quanto il suo livello dipende, oltre che dall'intensità della mortalità, anche dalla differente distribuzione nella popolazione di variabili che incidono sul rischio di morte. Gli inconvenienti sono notevoli quando si vuole confrontare la mortalità in popolazioni che presentano diverse strutture per età: infatti, a parità di dimensione numerica, una popolazione più anziana farà registrare un numero di decessi maggiori (e quindi un tasso grezzo di mortalità più elevato) rispetto ad una popolazione più giovane, semplicemente per ragioni biologiche.

Per effettuare confronti corretti, nel tempo e/o nello spazio, è quindi necessario utilizzare una misura della mortalità che sia in grado di annullare l'effetto dovuto alla differente struttura per età di due diverse popolazioni o della stessa popolazione in due periodi differenti: il *tasso di mortalità standardizzato* (t_s). Esistono molti modi per effettuare tale 'correzione'; in questo lavoro è stato utilizzato il *metodo diretto* (vedi Appendice), che consiste nell'assunzione di una popolazione di riferimento e nel calcolo dei tassi di mortalità standardizzati secondo la seguente formula:

$$t_s = \sum t_i * w_i * 100.000$$

dove:

$t_i = d_i / P_i$. Tasso di mortalità specifico per l'età nell'intervallo $a, a+n$;

d_i = decessi osservati nell'intervallo $a, a+n$ nella classe di età i ;

P_i = popolazione residente nell'intervallo $a, a+n$ nella classe di età i ;

w_i = peso della classe di età i sul totale della popolazione standard assunta come riferimento, ovvero PS_i / PS con $\sum w_i = 1$.

E' stata considerata la popolazione mondiale (Waterhouse et al., 1976) in qualità di popolazione di riferimento al fine di permettere eventuali confronti con analoghe pubblicazioni disponibili per altri Paesi.

La distribuzione di questa popolazione è presentata nella tabella che segue:

Tab. 5.1. Distribuzione per età della popolazione mondiale assunta come riferimento per la standardizzazione dei tassi di mortalità.

Classi di età i	PS_i mondiale
25 - 29	80
30 - 34	60
35 - 39	60
40 - 44	60
45 - 49	60
50 - 54	50
55 - 59	40
60 - 64	40
65 - 69	30
70 - 74	20
Totale PS	500

(Fonte: Waterhouse et al., 1976)

La standardizzazione dei tassi è stata effettuata per il complesso delle classi di età che sono state considerate in questo lavoro.

Per garantire una maggiore stabilità delle stime dei decessi, i tassi di mortalità grezzi ed i tassi di mortalità standardizzati sono calcolati su base triennale.

I tassi riportati nelle tavole sono tutti espressi per 100.000 abitanti.

I problemi sono quindi relativi all'attendibilità del tasso di mortalità e delle stime di incidenza e di prevalenza basate su di esso. E' evidente, infatti, che il tasso di mortalità può fornire una stima tanto più errata della frequenza della patologia in esame quanto maggiore è l'imprecisione nella formulazione della scheda di morte. Basti pensare al fatto che non in tutti i decessi a cui nella realtà sono riconosciuti come causa iniziale la malattia di interesse vengono come tali codificati sulla scheda di morte, e non tutti gli individui affetti dalla malattia muoiono a causa di essa (si pensi al riscontro autoptico di cirrosi non diagnosticata in un soggetto deceduto per altre cause). Sarebbe pertanto auspicabile un

particolare studio che abbia lo scopo di controllare l'attendibilità delle diagnosi, ad esempio, di cirrosi epatica e di tumore del fegato che sono trascritte nelle schede di morte verificando su un campione rappresentativo di esse il collegamento tra le informazioni riportate nella cartella clinica e quelle desumibili dalla scheda di morte.

5.2.4. Il numero-indice

Nell'ambito delle analisi nazionali e regionali dei tassi di mortalità (standardizzati e specifici) che verranno descritte, si è ritenuto opportuno utilizzare il *numero-indice* moltiplicato per 100.

Nel caso di un'analisi di tassi standardizzati regionali, per ogni triennio esso è calcolato come il rapporto tra il tasso di mortalità in una data regione e quello italiano, che è considerato di riferimento. In un'analisi di tassi specifici regionali, il numero-indice è calcolato come il rapporto tra il tasso di mortalità in una data regione in corrispondenza di una determinata classe di età e il tasso che si riferisce alla stessa regione e alla prima classe di età, considerata di riferimento. Quando verranno fatte delle analisi di tassi specifici dell'Italia, per ogni classe di età il numero-indice sarà calcolato come il rapporto tra il tasso di mortalità in corrispondenza di un determinato triennio e il tasso del primo triennio, che è considerato di riferimento.

Numeri-indice superiori al valore-soglia 100 indicano, indipendentemente dal livello del tasso, un aumento del trend della mortalità della popolazione analizzata; i valori inferiori ad 100 indicano, viceversa, una diminuzione dell'andamento della mortalità rispetto al triennio, o alla classe di età, di riferimento.

5.3. Analisi multivariata

I dati riguardanti i *tassi di mortalità standardizzati* sono stati inseriti in tabelle (tabb. A.1, A.2, A.5 e A.6, in appendice) le cui variabili sono rappresentate dai seguenti intervalli di tempo in cui è stato suddiviso il periodo che va dal 1971 al 1997: i trienni 1971/73, 1974/76, 1977/79, 1980/82, 1983/85, 1986/88, 1989/91, 1992/94 e 1995/97. Le 20 regioni italiane sono le unità statistiche territoriali a cui si riferiscono le variabili-trienni. La raccolta dei tassi di mortalità standardizzati è stata fatta per le due principali cause di morte dovute a danno del fegato: la *cirrosi epatica* e il *tumore del fegato*.

I *tassi specifici* di mortalità per età (tabb. A.3, A.4, A.7 e A.8, in appendice) sono stati raccolti considerando la popolazione italiana distinta per sesso. I dati sono stati inseriti in matrici, le cui colonne rappresentano le variabili, cioè gli intervalli temporali in cui sono state raggruppate le età, e le unità statistiche (le righe delle matrici) sono le 20 regioni italiane. Non si è ritenuto opportuno considerare le classi di età inferiori ai 24 anni perché le morti per cirrosi epatica e tumore del fegato sono molto ridotte e la distribuzione delle regioni secondo i tassi specifici è, per queste età, completamente diversa rispetto alle classi di età che comprendono le età superiori. Questi due fatti non portano a differenze statistiche nel confronto fra le regioni in termini di tasso standardizzato di mortalità, ma conducono a risultati difficilmente interpretabili quando si studia la distribuzione dei tassi specifici intorno all'intensità media. Perciò si è deciso di considerare le età che vanno dai 25 ai 75 anni, organizzate secondo le seguenti classi di età: 25-34, 35-44, 45-54, 55-74. In questo modo si è cercato di sintetizzare i dati facendo riferimento alle popolazioni giovane, adulta e anziana.

5.3.1. Cenni metodologici

Lo scopo di questo lavoro consiste nell'individuare le caratteristiche principali della variabilità territoriale della mortalità italiana per cirrosi epatica e tumore del fegato, evidenziando i fattori 'non osservabili' nei dati rilevati. I dati sugli indici regionali ricavati come indicato precedentemente costituiscono una quantità notevole di informazioni, la cui esplorazione necessita di un metodo che permetta di sintetizzare questa grande mole di dati. Per questi motivi si ritiene appropriato l'utilizzo dell'**analisi fattoriale**.

Dovendo gestire una quantità considerevole di dati sotto forma di matrici di n unità per k variabili, l'analisi fattoriale consente di operarne una sintesi descrittiva. Infatti, questo metodo conduce all'individuazione di variabili 'artificiali' che possono essere più utili delle variabili rilevate, se l'obiettivo è sintetizzare le tendenze generali dei fenomeni. Per rilevare questi fattori latenti le variabili osservate sono combinate in un insieme limitato di variabili informativo quasi quanto l'insieme di partenza. La trasformazione dell'agglomerato delle osservazioni iniziali in una struttura semplice è prerogativa del metodo matematico delle *componenti principali*. Infatti, l'analisi dei fattori viene introdotta passando attraverso la metodica della ricerca degli autovalori e degli autovettori delle componenti principali dei dati originali.

Le componenti principali sono combinazioni lineari tra loro indipendenti delle variabili, la cui varianza complessiva uguaglia quella osservata. Le componenti principali di un insieme di dati si ricavano identificando in sequenza la combinazione lineare delle variabili osservate che estrae il massimo della variabilità dalla matrice di varianze-covarianze, di volta in volta depurata della variabilità e della covariabilità delle componenti precedentemente estratte.

Come detto prima, l'analisi fattoriale è un metodo statistico che permette di ridurre un sistema complesso di correlazioni in uno di dimensioni minori, mantenendone la maggior parte dell'informazione statistica. Le dimensioni trovate rappresentano i fattori impliciti estraibili dall'insieme dei dati di partenza. Pur perdendo una parte delle informazioni contenute nella matrice originale $n \times k$, conviene lavorare sulla nuvola di punti-unità statistiche proiettata su sottospazi di dimensione piccola che, nel caso colgano una quota considerevole della varianza complessiva, forniscono una rappresentazione visiva dei punti e consentono una più semplice interpretazione delle differenze tra le unità.

Esistono diversi criteri utili a determinare il numero di fattori da estrarre, ma in questo lavoro è stata usata la rappresentazione grafica degli autovalori Ω_i rispetto all'ordine di estrazione: lo *scree test*. Esso è idoneo ad individuare gli autovalori più importanti, ovvero le varianze spiegate dai singoli fattori che verranno considerati per l'interpretazione dei dati. Inoltre, questo criterio è un valido modo per verificare se l'analisi fattoriale risulta un metodo adatto per l'analisi dei dati; infatti, nel caso non vengano individuati dei fattori che prevalgono nettamente sugli altri, o comunque gli autovalori dei primi fattori siano di poco superiori ad 1, l'analisi fattoriale non risulta adatta per i nostri obiettivi di semplificazione.

Nel considerare le analisi fattoriali che si presenteranno più avanti, si daranno indicazioni sul significato dei singoli assi attraverso l'osservazione delle correlazioni tra le variabili iniziali e i fattori ottenuti. La posizione dei punti proiettati su un piano permette di individuare le unità, o i gruppi di unità, che si connotano maggiormente per una delle due, o per entrambe le caratteristiche contenute nei fattori acquisiti. A questo proposito, dopo aver 'compresso' le informazioni sulla mortalità in un numero ridotto di fattori, è stata eseguita un'**analisi di raggruppamento**, o cluster analysis, sui punteggi fattoriali ricavati con l'analisi dei fattori. La tecnica di analisi di raggruppamento che è stata considerata è di tipo gerarchica e agglomerativa in quanto si procede ad una successione di fusioni delle 20 unità statistiche, a partire dalla situazione in cui ogni regione costituisce un gruppo a sé stante e fino a quando si forma un gruppo che comprende tutte le 20 unità statistiche. Il

metodo che è stato utilizzato per raggruppare le unità statistiche è quello del legame completo.

In questo elaborato si utilizzeranno le analisi fattoriali considerando i dati di mortalità regionale per cirrosi epatica e per tumore del fegato relativamente alle popolazioni maschile e femminile. Le analisi riguarderanno separatamente i tassi standardizzati e tre serie temporali di tassi specifici di mortalità. In queste analisi la rappresentazione grafica degli autovalori ha permesso l'individuazione di due fattori nettamente predominanti sugli altri.

5.4. Incidenza, prevalenza e fattori di rischio della cirrosi epatica

Non si è a conoscenza di indagini epidemiologiche rappresentative della popolazione generale in grado di fornire misure di frequenza della cirrosi epatica su base nazionale. Come detto prima, l'unica fonte che presenta un'ampia copertura temporale è rappresentata dalle statistiche rese disponibili dall'ISTAT. Così, in assenza di informazioni dirette, i tassi di mortalità per cirrosi sono ampiamente utilizzati per descrivere la frequenza di tale malattia e per analizzarne la distribuzione geografica e l'andamento temporale.

Bellentani et al. (1994) hanno stimato il tasso di incidenza complessivo nella popolazione italiana: è risultato per il 1985 pari a 62 per 100.000 abitanti negli uomini e a circa 30 per 100.000 abitanti nelle donne, per un totale di circa 26.000 nuovi casi all'anno.

Il tasso di prevalenza stimato dai dati di mortalità ammonterebbe ad oltre 120.000 casi, dei quali 7.000 di età inferiore ai 45 anni.

Nei primi studi condotti per stimare le misure di frequenza della cirrosi epatica si fa riferimento all'intera popolazione italiana distinta per sesso, ma senza che venga considerata alcuna ripartizione geografica; si vedrà più avanti che tale valutazione può essere fondamentale per interpretare i risultati che si ottengono.

Pochi studi italiani hanno riportato la distribuzione dei vari fattori eziologici della cirrosi epatica. Inoltre, la disponibilità solo di recente dell'anti-HCV (1991) e la conseguente osservazione che molte cirrosi che prima del 1991 erano considerate criptogenetiche presentano tale fattore eziologico, limita ulteriormente il significato degli studi disponibili.

Nel caso della cirrosi epatica, ma non è certamente l'unico tra le malattie in questa fase della transizione epidemiologica, si hanno misure di frequenza apparentemente

contrastanti: da una parte, il tasso di incidenza cala progressivamente nel tempo, e ciò è anche dovuto alla diminuzione di nuovi casi all'anno che contraggono le epatiti B o C (si è vista nel capitolo 4 la causalità esistente tra queste forme di epatite e la comparsa della cirrosi epatica); dall'altra parte, il crescente andamento temporale del tasso di prevalenza, dal quale si desume che un soggetto affetto da cirrosi epatica ne soffre per un periodo di tempo sempre maggiore. Perciò, quando si stima la distribuzione dei fattori eziologici della cirrosi attraverso studi trasversali (o di prevalenza) si può incorrere in possibili errori di interpretazione. La prevalenza di una malattia cronica, infatti, non dipende solo dall'incidenza della malattia, ma anche dalla sua durata. Un po' paradossalmente, l'incessante progresso in campo medico rappresentato da cure sempre più mirate, diagnosi precoci, terapie continuamente all'avanguardia e intervenenti sanitari che migliorano la sopravvivenza, aumenta la prevalenza della malattia stessa. In Italia ci sono sempre meno persone che si ammalano di cirrosi epatica, ma allo stesso tempo la loro sopravvivenza è aumentata nel corso degli anni.

5.5. Incidenza e fattori di rischio del tumore del fegato

Le fonti a disposizione per l'epidemiologia descrittiva dell'epatocarcinoma sono rappresentate dalle statistiche di mortalità rese disponibili dall'ISTAT e dai dati rilevati e sistematicamente pubblicati nei Registri Tumori.

Per la prima fonte d'informazione (l'ISTAT) occorre considerare che l'epatocarcinoma cellulare viene classificato, nelle schede di morte, sotto due diverse categorie. La prima (155.0, ICD-9) corrisponde ai tumori primitivi, la seconda (155.1, ICD-9) a quelli non specificati se primitivi o secondari. La proporzione tra i due dipende fortemente dalla completezza dell'iter di accertamento diagnostico, o dalla disponibilità di dati istologici. Poiché tale proporzione è assai variabile, è opportuno considerare i dati epidemiologici di mortalità, complessivamente riferiti alle due categorie. I casi incidenti rilevati dai Registri Tumori sono distinti per i tumori epatici primitivi e secondari. In Italia vi sono attualmente 10 registri generali su base di popolazione, ma non sono disponibili, al momento attuale, dati sulla prevalenza dell'epatocarcinoma.

Sono stati effettuati due studi (Simonetti et al., 1992; Stroffolini et al., 1992) caso-controllo per stabilire la forza dell'associazione (rischio relativo) tra marcatori di infezione cronica virale (HbsAg e Anti-HCV) ed epatocarcinoma. Entrambi i marcatori sono risultati fattori di

rischio fortemente ed indipendentemente associati all'epatocarcinoma. Nello studio condotto da Simonetti et al. (1992), utilizzando un gruppo controllo di soggetti affetti solo da cirrosi epatica, gli autori hanno notato che sia l'HbsAg che l'anti-HCV raddoppiano il rischio di sviluppare l'epatocarcinoma. Stroffolini et al. (1992) hanno stimato la quota di epatocarcinoma nella popolazione italiana attribuibile rispettivamente al virus B (rischio attribuibile del 20%) e al virus C (rischio attribuibile del 44%). Ciò significa che l'incidenza dell'epatocarcinoma nella popolazione italiana si ridurrebbe del 20% se si potesse eliminare la circolazione del virus B e del 44% se si potesse eliminare la presenza del virus C. E' importante sottolineare come in Italia circa l'80-90% dei casi di epatocarcinoma siano associati alla presenza di cirrosi epatica, che rappresenta quindi uno dei fattori di rischio più importanti per il suo sviluppo. In particolare, in uno studio condotto da Colloredo et al. (1993), è stato rilevato che i pazienti cirrotici anti-HCV positivi presentano un rischio maggiore di sviluppare l'epatocarcinoma rispetto ai cirrotici HbsAg positivi; inoltre, nel caso siano presenti entrambe le infezioni virali il rischio di sviluppo della neoplasia epatica raddoppia.

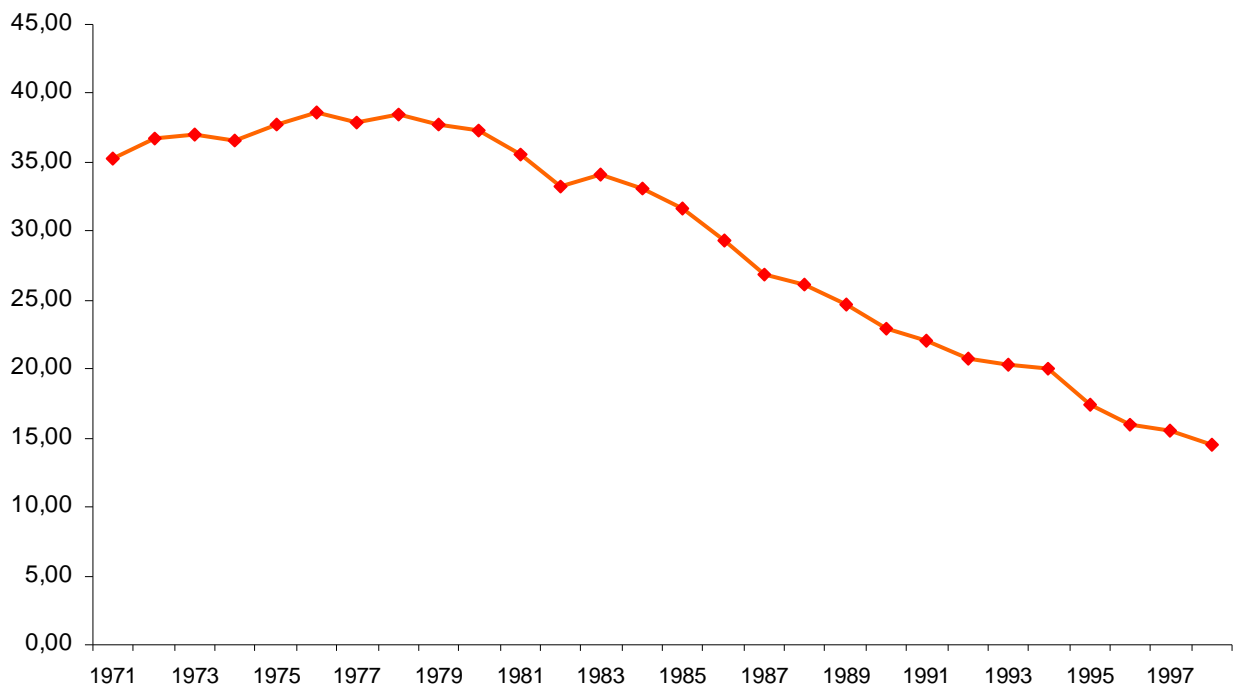
CAPITOLO 6

LA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA E TUMORE DEL FEGATO IN ITALIA

6.1. Analisi temporale della mortalità per cirrosi epatica in Italia

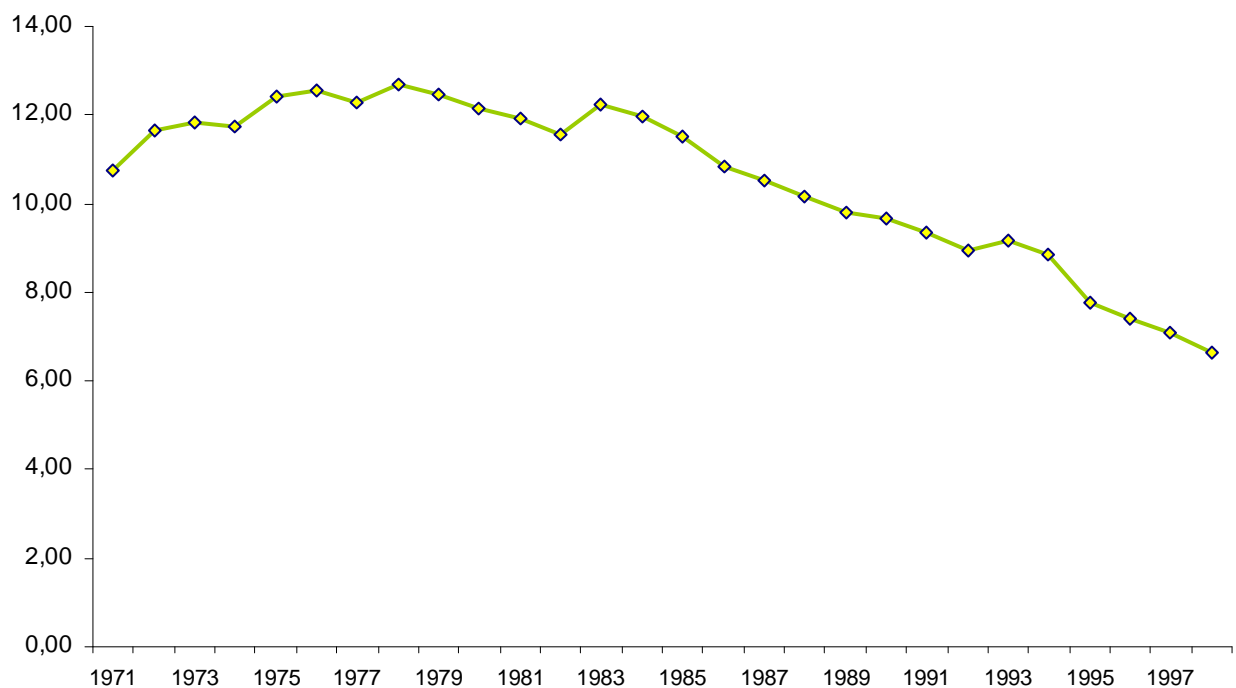
Tra il 1971 e il 1997 la mortalità per cirrosi epatica è diminuita a livello nazionale, sia per i maschi che per le femmine (figg. 6.1 e 6.2). Nei primi anni '80 i decessi per cirrosi epatica sono stati quasi 20.000 all'anno (oltre 13.000 uomini e 6.000 donne), con un tasso standardizzato totale di circa 24 per 100.000 abitanti. Tra la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90, i decessi annuali per cirrosi epatica ammontarono a 15.500 unità (quasi 10.000 uomini e 5.500 donne), con un tasso standardizzato totale di circa 17 decessi per 100.000 abitanti. Alla fine degli anni '90 furono registrati circa 12.000 morti a causa della cirrosi epatica (7.000 uomini e quasi 5.000 donne), con un tasso standardizzato totale di circa 11 decessi per 100.000 abitanti. Tale diminuzione della mortalità ha caratterizzato più marcatamente gli uomini. I tassi standardizzati maschili hanno valori almeno tre volte più grandi rispetto a quelli del sesso femminile: si pensi che nel complesso degli anni considerati il tasso standardizzato medio dell'Italia per i maschi è pari a 29.1 e per le femmine è di 10.7 (fig. 6.1 e fig. 6.2). I tassi di mortalità maschili diminuiscono mediamente del 5% all'anno, mentre quelli femminili hanno un calo medio annuo di circa il 3%.

Fig. 6.1. *Andamento temporale dei tassi standardizzati annuali di mortalità per cirrosi epatica in Italia (1971 – 1997). Uomini.*



(Fonte: Istituto Superiore della Sanità, 1998)

Fig. 6.2. *Andamento temporale dei tassi standardizzati annuali di mortalità per cirrosi epatica in Italia (1971 – 1997). Donne.*



(Fonte: Istituto Superiore della Sanità, 1998)

Dalle figg. 6.1 e 6.2 è evidente che l'andamento delle due curve di mortalità nazionale è molto simile. Vediamo meglio la situazione osservando le figg. 6.3 e 6.4.

I grafici di queste ultime sono stati costruiti partendo dai tassi di mortalità specifici per le classi di età 25-34, 35-54 e 55-74 e ripartiti per i nove trienni che vanno dal 1971 al 1997. In corrispondenza di ogni triennio e fascia di età sono stati calcolati i numeri-indice (moltiplicati per 100) rispetto al periodo di riferimento 1971/73. La spezzata che contraddistingue ogni classe di età indica, indipendentemente dal livello dei tassi, l'andamento temporale della mortalità: a seconda che il numero-indice di un determinato triennio sia maggiore o minore di valore-soglia 100, la mortalità è inferiore o superiore rispetto a quella del triennio di riferimento.

Dalle figg. 6.3 e 6.4 si può notare il declino della mortalità di tutte e tre le popolazioni a partire dal periodo 1980/82, ad eccezione delle donne di età 25-34 anni e 55-74 anni per il solo triennio 1983/85. Considerando l'intero periodo 1971/97 la diminuzione del trend di mortalità per i maschi è stata di circa il 60% per tutte le fasce di età considerate; per le femmine tale calo ha interessato soprattutto le giovani e le adulte, rispettivamente caratterizzate da una diminuzione del 66% e 58%, mentre il calo percentuale della mortalità della popolazione anziana, il cui andamento ha cominciato più tardivamente ad essere decrescente dal triennio 1986/88, è stato del 26%.

Fig. 6.3. *Andamento temporale dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica in Italia (1971 – 1997). Uomini.*

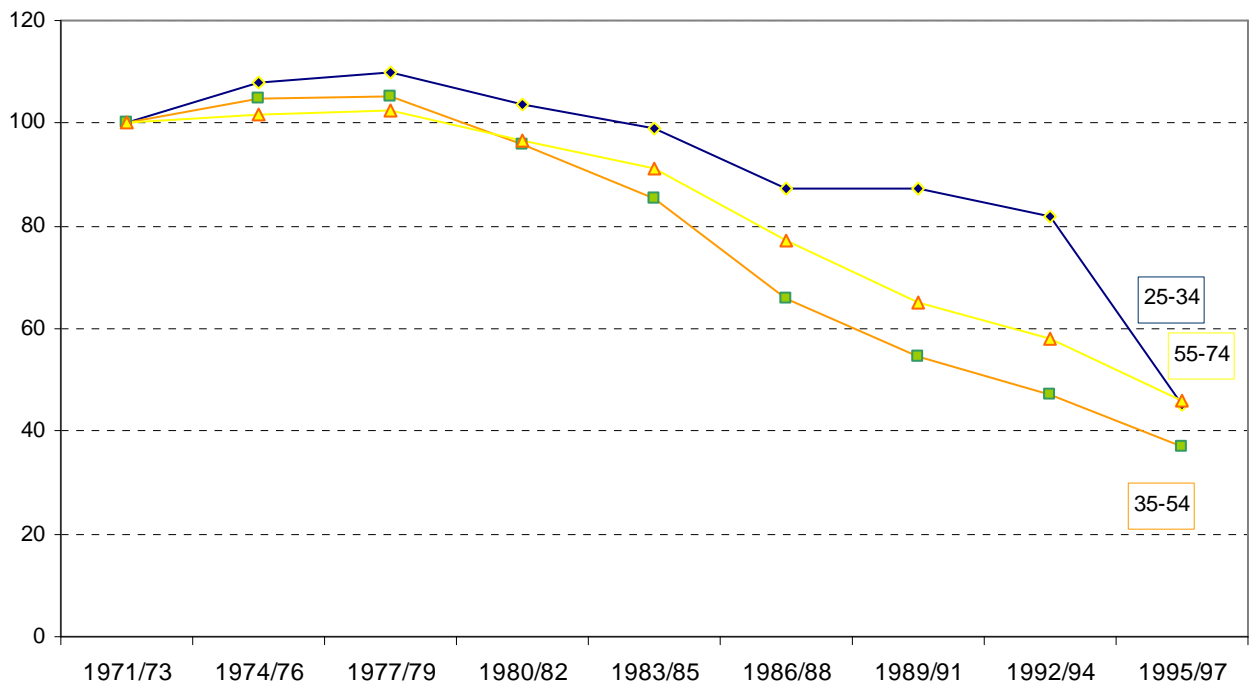
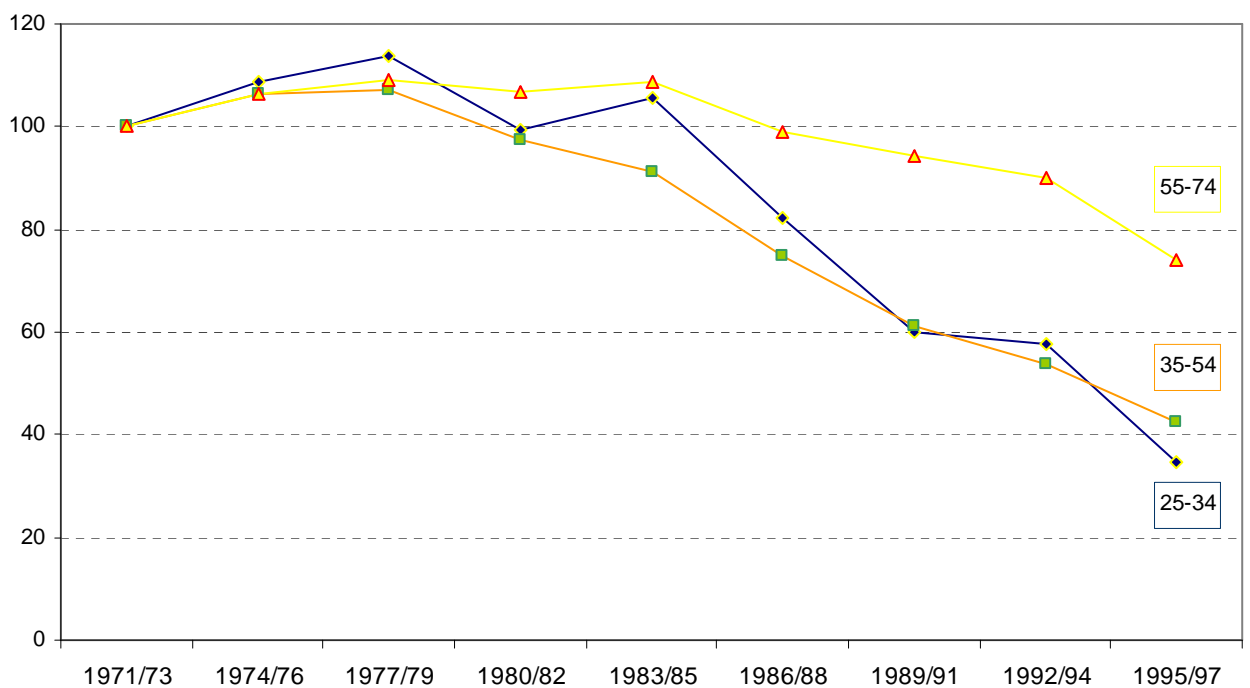


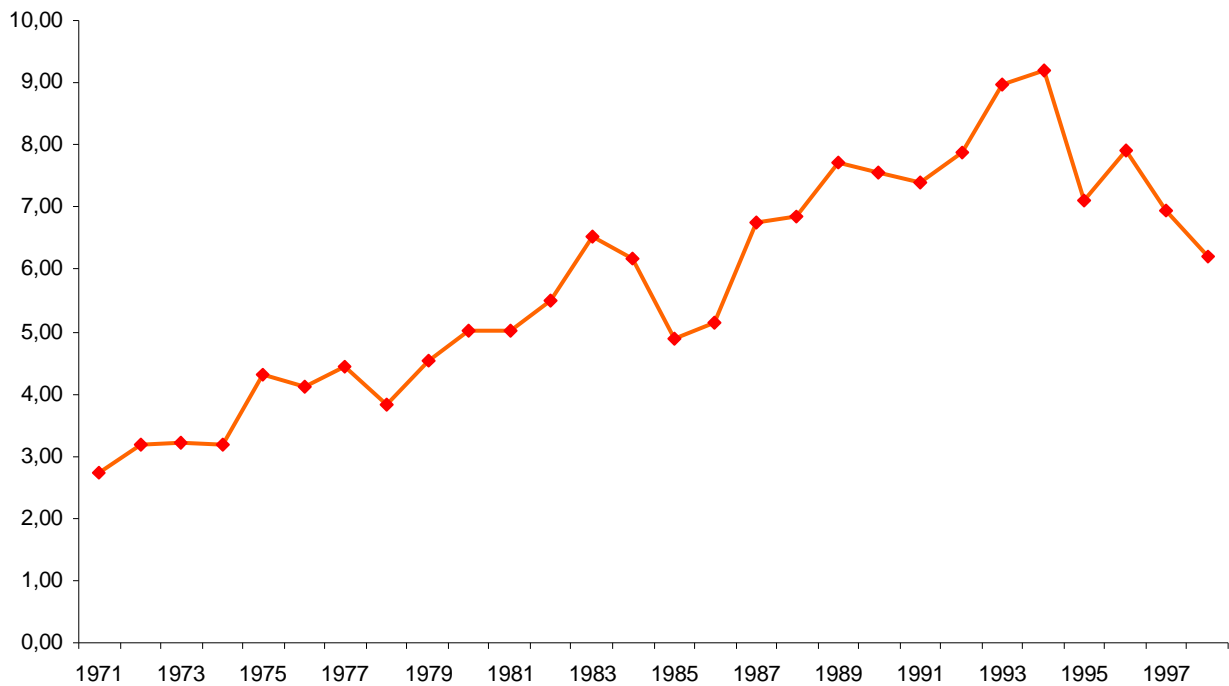
Fig. 6.4. *Andamento temporale dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica in Italia (1971 – 1997). Donne.*



6.2. Analisi temporale della mortalità per tumore del fegato in Italia

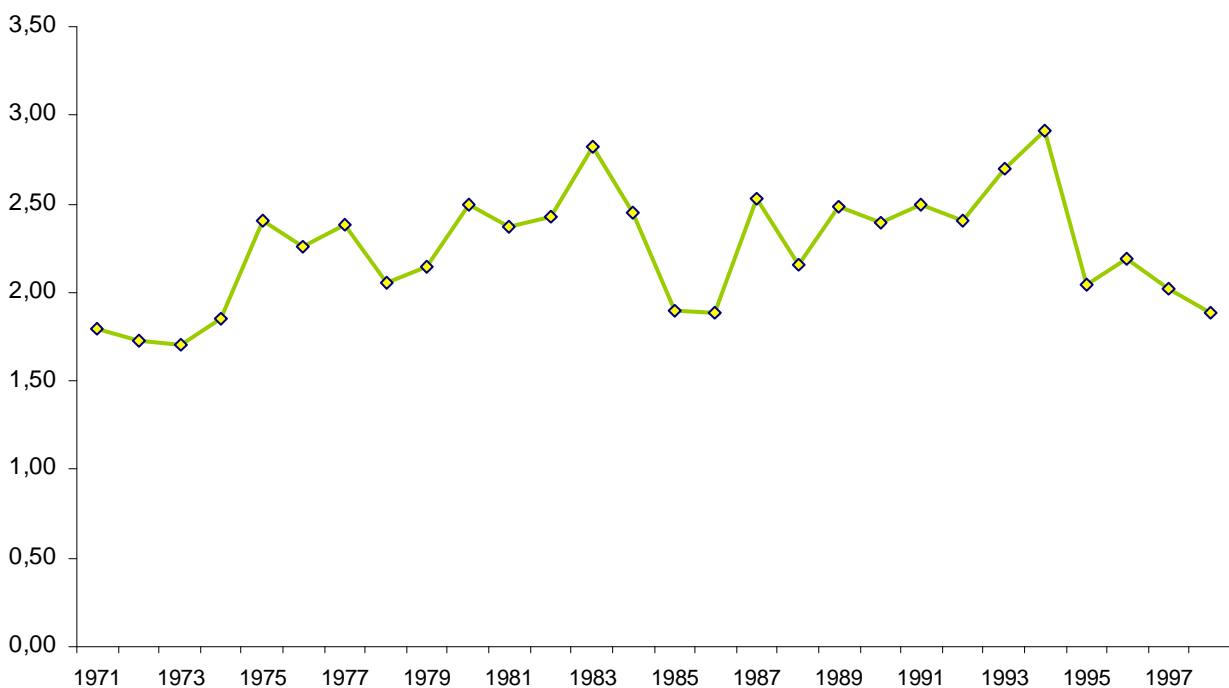
Tra il 1971 e il 1997 la mortalità per tumore del fegato è generalmente aumentata a livello nazionale, sia per i maschi che per le femmine, anche se in misura sensibilmente differente (figg. 6.5 e 6.6). Nei primi anni '80 i morti per tumore del fegato erano quasi 3.500 all'anno (2.000 uomini e quasi 1.500 donne). Alla fine degli anni '90 morirono quasi 5.000 persone a causa del tumore al fegato (oltre 3.300 uomini e 1.500 donne). L'andamento nazionale della mortalità maschile è stato in lento ma continuo aumento dal 1971-73 al 1992-94, e successivamente è diminuito fino al periodo 1995-97. Per le donne la mortalità si è rivelata meno variabile rispetto a quella maschile; tuttavia, anche la curva femminile mostra un aumento della mortalità, ed inoltre, come è stato rilevato anche per i maschi, si nota che dal 1992-94 i tassi di mortalità standardizzati sono diminuiti; il tasso standardizzato di mortalità è passato da 1.70 a 2.08. Il trend nazionale di entrambi i sessi è stato determinato principalmente da quello maschile e ha registrato un tasso standardizzato di mortalità che è passato da 3.00 a 7.31. Del resto, relativamente alla mortalità per epatocarcinoma i tassi standardizzati maschili hanno valori quasi tre volte più grandi rispetto a quelli del sesso femminile: si pensi che il tasso standardizzato medio dell'Italia per i maschi è pari a 5.8 e per le femmine è di 2.2. (fig. 6.5 e fig. 6.6)

Fig. 6.5. *Andamento temporale dei tassi standardizzati annuali di mortalità per tumore del fegato in Italia (1971 – 1997). Uomini.*



(Fonte: Istituto Superiore della Sanità, 1998)

Fig. 6.6. *Andamento temporale dei tassi standardizzati annuali di mortalità per tumore del fegato in Italia (1971 – 1997). Donne.*



(Fonte: Istituto Superiore della Sanità, 1998)

I grafici delle figg. 6.7 e 6.8 sono stati costruiti partendo dai tassi di mortalità specifici per le classi di età 25-34, 35-54 e 55-74 e ripartiti per i trienni che vanno dal 1980 al 1997. In corrispondenza di ogni triennio e fascia di età sono stati calcolati i numeri-indice (moltiplicati per 100) rispetto al 1980/82. La spezzata che contraddistingue ogni classe di età indica, indipendentemente dal livello dei tassi, l'andamento temporale della mortalità: a seconda che il numero-indice di un determinato triennio sia maggiore o minore del valore-soglia 100, la mortalità è inferiore o superiore rispetto a quella del triennio di riferimento.

Dalle figg. 6.7 e 6.8 si vede che l'aumento della mortalità maschile è da imputare alla popolazione di età 55-74 anni, caratterizzata da un aumento del 52%. Per quanto riguarda le femmine, i numeri-indice hanno superato il valore-soglia solo nel caso della mortalità delle anziane in corrispondenza dei trienni 1989/91 e 1992/94. Le giovani e le adulte sono caratterizzate da un andamento calante della mortalità, rispettivamente del 60% e del 51%.

Fig. 6.7. *Andamento temporale dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato in Italia (1980 – 1997). Uomini.*

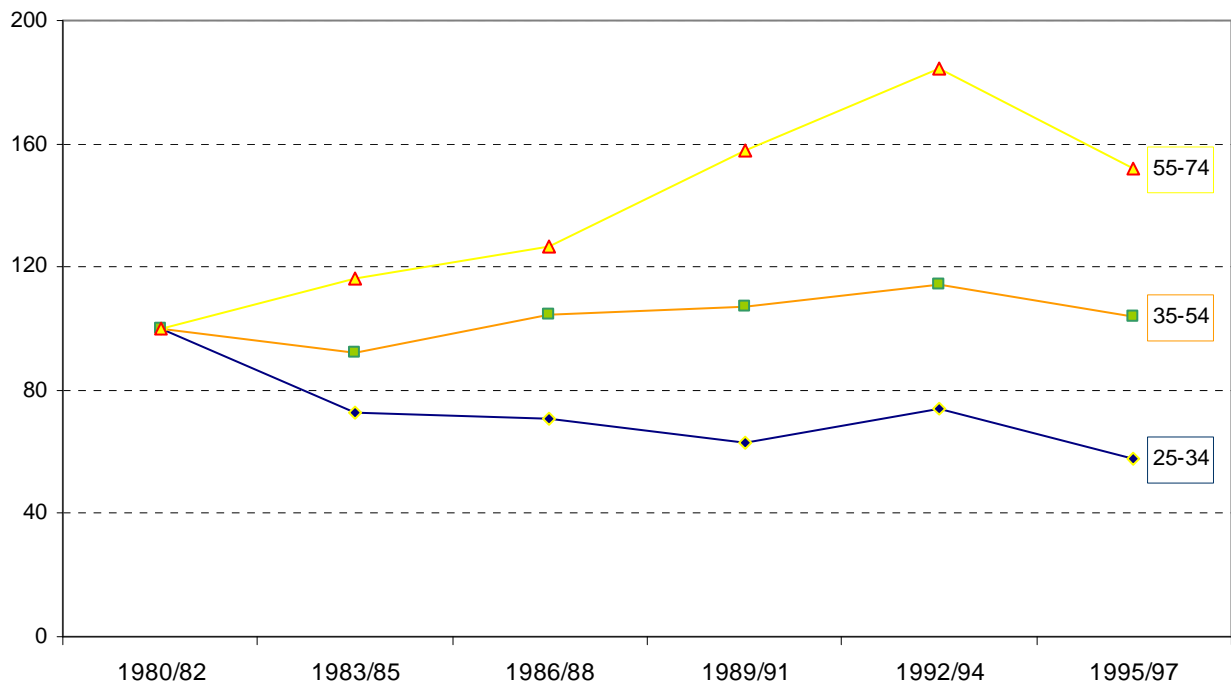
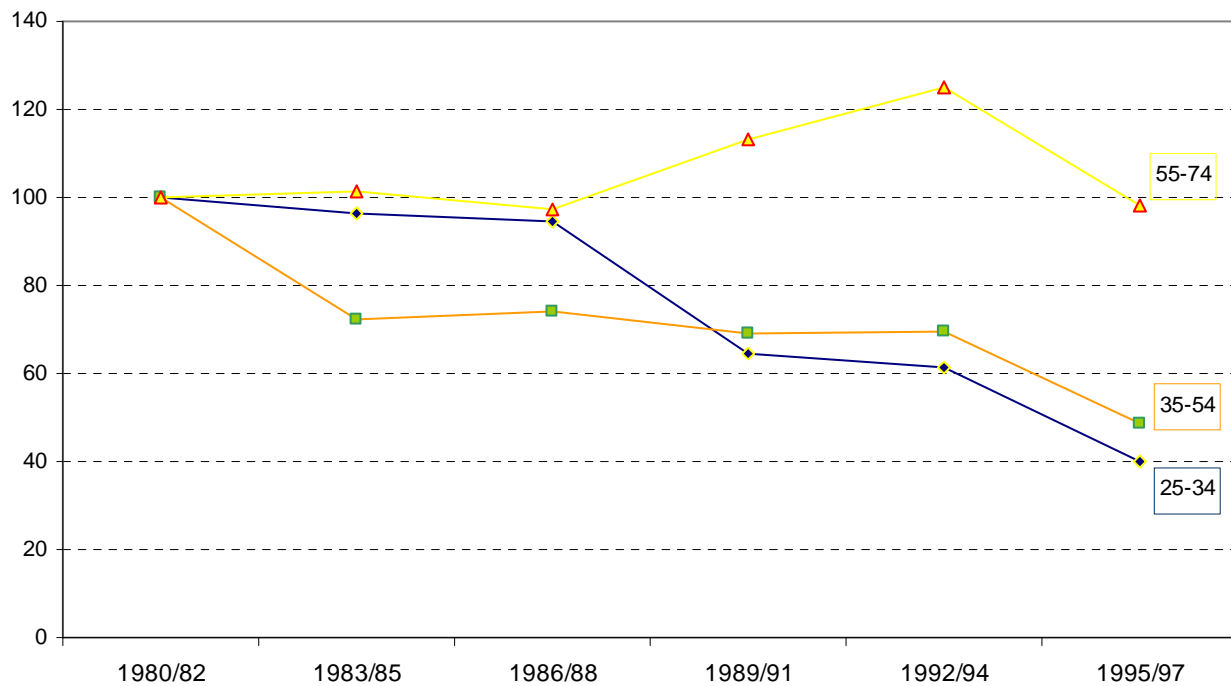


Fig. 6.8. *Andamento temporale dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato in Italia (1980 – 1997). Donne.*



CAPITOLO 7

ANALISI DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA NELLE REGIONI ITALIANE

Il calo della mortalità si è registrato maggiormente nelle regioni del Nord Italia, e tra queste, soprattutto nel Veneto, Lombardia e Piemonte; tale tendenza si è instaurata a partire dalla fine degli anni '70. Gli andamenti osservati nelle diverse aree geografiche appaiono simili tra loro nella forma generale, ma assai diversi riguardo alla collocazione temporale. La diminuzione, infatti, è iniziata molto in ritardo nelle regioni del Sud, dove i massimi livelli sono stati raggiunti intorno alla metà degli anni '80, rispetto al resto del territorio italiano. Durante il decennio 1975-85 si è quindi osservato un forte contrasto fra l'andamento, già decisamente decrescente, delle regioni del Centro-Nord e quello, ancora in aumento, del Sud. Le regioni meridionali, che nell'ambito italiano erano agli inizi degli anni '70 una zona con relativamente bassi livelli di mortalità per cirrosi epatica, rappresentano tuttora un'area ad elevata mortalità. Infatti, le regioni meridionali mostrano una curva della mortalità caratterizzata da un andamento crescente fino al periodo 1983-85 e successivamente calante.

7.1. Intensità media e pattern temporale

Vediamo ora alcune considerazioni generali legate ai diversi aspetti del confronto tra le regioni italiane.

Per meglio capire i confronti può essere interessante distinguere l'aspetto legato all'*intensità media* da quello inerente il *pattern* relativamente ad un fenomeno osservato. Non è possibile definire il concetto di intensità media senza tener conto della variabile di stratificazione, che in questo lavoro è rappresentato o dall'insieme dei trienni o dalle classi di età, a seconda che ci si riferisca ai tassi standardizzati o ai tassi specifici. Ad esempio, la misura più semplice dell'intensità media è data dal tasso grezzo, il quale, però, non tiene conto dell'eterogeneità della popolazione secondo la variabile di stratificazione. Il tasso generico è utilizzabile in modo corretto nel caso le unità statistiche oggetto di

confronto siano effettivamente omogenee. Se tale caratteristica non si verifica, il confronto tra tassi grezzi non permette di valutare le reali differenze dell'intensità media. Con i dati a disposizione si è ritenuto ragionevole considerare come misura da utilizzare per confrontare l'intensità media di mortalità delle unità territoriali la media regionale dei tassi standardizzati di mortalità.

Si definisce pattern di un fenomeno secondo la variabile di stratificazione la sua variabilità attorno all'intensità media. Per la valutazione delle differenze fra le unità territoriali 'al netto' delle differenze di intensità media potrebbe essere considerato l'approccio con cui si osservano direttamente i tassi (standardizzati o specifici) di mortalità rilevati per ogni triennio del periodo che va dal 1971 al 1997 o, alternativamente, per ogni classe di età. Tuttavia, può succedere che due unità statistiche abbiano pattern temporali uguali, ma intensità medie molto diverse, o al contrario, due regioni possano presentare la stessa intensità media, ma pattern temporali diversi. Ad esempio, come si vedrà nel prossimo capitolo, considerando la mortalità per cirrosi epatica nella popolazione maschile, vi sono due regioni (il Veneto e la Campania) che si caratterizzano per valori abbastanza alti del tasso di mortalità standardizzato, manifestando una mortalità media molto elevata rispetto a quella nazionale. Ma, mentre il Veneto ha presentato un andamento temporale della mortalità in netto calo, nella Campania è successo l'opposto e la curva della mortalità ha iniziato a scendere molto debolmente solo a partire dalla metà degli anni '80. I due modelli di mortalità risultano molto differenti in termini di pattern temporale. Perciò, quando le unità territoriali sono molto numerose, l'osservazione diretta di tutte le differenze tra i tassi standardizzati (o specifici) di mortalità diventa estremamente laboriosa.

Conviene, quindi, utilizzare una tecnica più appropriata ed efficace; con l'ausilio di tale tecnica si deve essere in grado di distinguere, nel confronto fra unità territoriali, le differenze non legate all'intensità media dalle differenze di distribuzione attorno all'intensità media.

L'indice che è stato considerato per rappresentare il pattern dei tassi standardizzati è diverso da quello che è stato calcolato per i tassi specifici, ma il significato è pressoché lo stesso. Tale scelta è stata fatta in funzione della maggiore correlazione che questi due indici hanno con i due fattori calcolati.

L'indice per il pattern dei tassi standardizzati è stato costruito nel seguente modo: inizialmente è stata costruita una tabella di numeri-indice, nella quale ogni cella è il

rapporto (R) tra il tasso standardizzato di una data regione in un certo triennio e il rispettivo tasso standardizzato nazionale. Dopodiché, per ogni regione è stata calcolata la differenza tra i rapporti $R_{1971/73}$ e $R_{1995/97}$. In questo modo ottengo una misura dell'andamento temporale della mortalità per causa di morte per ogni regione e distinta per sesso.

Invece, l'indice per il pattern dei tassi specifici è stato costruito nel seguente modo: è stata costruita una colonna di numeri-indice, nella quale ogni cella è il rapporto tra il tasso specifico di una data regione in una certa classe di età e il rispettivo tasso specifico nazionale. Per ogni triennio considerato le tre colonne di numeri-indice che sono state calcolate identificano le classi di età considerate nell'analisi; a questo punto, dopo aver calcolato la correlazione tra i numeri-indice e i punteggi fattoriali, si interpreta l'asse fattoriale con la classe di età che risulta più correlata. Ottengo così una misura dell'andamento temporale della mortalità per causa di morte per ogni regione e distinta per sesso.

7.1.1. Interpretazione dei fattori

Per ogni analisi, partendo dalle sopracitate matrici dei tassi di mortalità (standardizzati e specifici) per sesso e causa di morte, è stata calcolata la matrice di correlazione, e da questa, dopo aver calcolato le componenti principali, sono stati computati i pesi fattoriali. Successivamente è stata calcolata la correlazione (ρ) tra il primo fattore e il tasso medio standardizzato (o specifico) di mortalità per ogni regione; una correlazione elevata indica che le 20 regioni italiane sono ordinate sul primo asse fattoriale secondo l'intensità media; analogamente sono state calcolate le correlazioni tra il secondo fattore e le due misure regionali (una per i tassi standardizzati e l'altra per i tassi specifici) dell'andamento temporale di mortalità che abbiamo visto prima; un valore alto della correlazione significa che le 20 regioni italiane sono ordinate sul secondo asse fattoriale secondo il tipo di distribuzione attorno all'intensità media.

Nella tab. 7.1 sono riassunti gli indici di correlazione tra i fattori e gli indici che sintetizzano l'intensità media e l'andamento della mortalità per cirrosi epatica e tumore del fegato distinti per sesso.

Le correlazioni tra i tassi medi standardizzati e i punteggi del primo fattore sono risultate elevatissime ($\rho > 0.98$); anche nel caso dei tassi specifici le correlazioni con il primo fattore

sono molto elevate (mediamente $\rho > 0.85$). Questo significa che il primo fattore 'assorbe' prevalentemente la variabilità fra le regioni per quel che riguarda l'intensità media e, perciò, lo si può interpretare come quello che esprime il **livello dellamortalità** (tab. 7.1). Per quanto riguarda il secondo fattore e la misura dell'andamento nel tempo della mortalità, le correlazioni sono alte (anche se non come per le analisi precedenti), ad eccezione del caso dell'analisi dei tassi standardizzati di mortalità per tumore del fegato nelle donne ($\rho = 0.65$). Inoltre, è risultata bassissima la correlazione tra il secondo fattore e la misura dell'andamento nel tempo della mortalità femminile specifica per età nel periodo 1989/91 ($\rho = 0.19$). Le correlazioni tra i punteggi del secondo fattore e l'indice che rappresenta il trend temporale dei tassi specifici sono più bassi (tab. 7.1). Pur con qualche distinguo, il secondo fattore può essere denominato **trend temporale della mortalità**, nel senso che i pesi del secondo fattore sono proporzionali con le differenze (positive o negative) della mortalità che si hanno nel corso del tempo.

Tab. 7.1. *Indici di correlazione tra i fattori e gli indici che sintetizzano l'intensità media e l'andamento della mortalità per cirrosi epatica e tumore del fegato distinti per sesso.*

			Fattore 1		Fattore 2	
			ρ	ρ^2	ρ	ρ^2
Cirrosi epatica	STD	Maschi	0,9817	0,9638	0,9531	0,9084
		Femmine	0,9980	0,9961	0,9649	0,9310
	80/82	Maschi	0,9793	0,9590	0,7023	0,4933
		Femmine	0,8768	0,7687	0,8671	0,7519
	89/91	Maschi	0,9863	0,9728	0,9272	0,8597
		Femmine	0,6972	0,4861	0,7321	0,5360
	95/97	Maschi	0,9626	0,9266	0,9463	0,8954
		Femmine	0,8659	0,7497	0,8734	0,7628
Tumore del fegato	STD	Maschi	0,9905	0,9811	0,9593	0,9202
		Femmine	0,9949	0,9899	0,6454	0,4165
	80/82	Maschi	0,9555	0,9131	0,9991	0,9983
		Femmine	0,9071	0,8228	0,9382	0,8802
	89/91	Maschi	0,8904	0,7928	0,9304	0,8656
		Femmine	0,5669	0,3214	0,1856	0,0344
	95/97	Maschi	0,8593	0,7384	0,7794	0,6075
		Femmine	0,9202	0,8468	0,9502	0,9030

7.2. Analisi temporale della mortalità nelle regioni italiane

Nei prossimi due paragrafi vengono illustrati i risultati relativi allo studio dell'intensità media e del pattern mediante l'analisi fattoriale sui tassi di mortalità standardizzati (par. 7.2.1) e sui tassi di mortalità specifici per età (par. 7.2.2) per cirrosi epatica, considerando la popolazione distinta per sesso. I commenti che seguono si avvalgono anche di diagrammi ad albero (*dendrogrammi*) ottenuti mediante delle cluster analysis sui punteggi dei fattori.

7.2.1. Tassi standardizzati

Le tabelle e le figure di questo paragrafo sono costruite elaborando i tassi standardizzati riportati in appendice (tab. A.1 per la popolazione maschile e tab. A.2 per la popolazione femminile) mediante analisi fattoriali e di clusters.

La varianza del fenomeno spiegata dai primi due fattori selezionati è molto alta: 98% per i maschi e 97% per le femmine (tab. 7.2). Questo risultato è dovuto specialmente al primo fattore, il quale spiega, rispettivamente per i maschi e per le femmine, il 76% e l'83% della variabilità complessiva; quindi è sufficiente il primo fattore per spiegare (se non pienamente, quasi) la variabilità delle nuvole delle regioni rappresentate nelle figg. 7.2 e 7.6. Inoltre, poiché i coefficienti di correlazione tra i due fattori e le variabili-trienni sono alti, si può affermare che il primo fattore è generale in quanto è saturato da tutte le 9 variabili. Ne consegue che il fenomeno è spiegato principalmente dall'intensità media dei tassi, e che con l'aumentare di questa le regioni si dispongono nel piano fattoriale da sinistra verso destra. Così, ad esempio, per i maschi, spostandosi da sinistra verso destra, alla stessa altezza rispetto al secondo asse, si passa da un tasso medio di mortalità pari a 19.76 per la Toscana, a 30.01 per il Piemonte, a 39.89 per il Trentino Alto Adige, a 49.66 per la Valle d'Aosta (fig. 7.2).

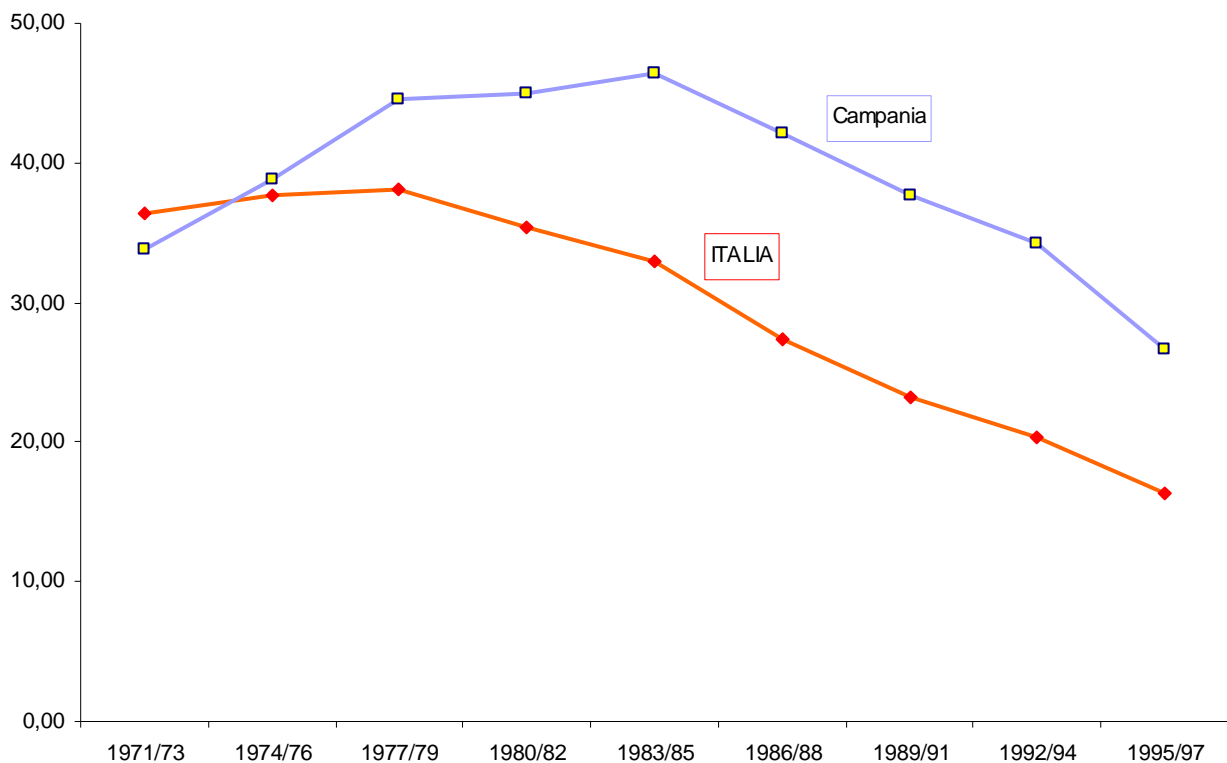
Il secondo fattore distingue abbastanza bene le regioni che hanno un andamento crescente della mortalità (punteggi fattoriali negativi) dalle regioni che hanno un andamento decrescente della mortalità e che presentano punteggi positivi del secondo fattore. Ad esempio, per le femmine, scorrendo dal basso verso l'alto e passando vicino all'origine si hanno i seguenti indici di andamento: si passa da - 45.93 della Sicilia, a - 6.56 della Sardegna, a 13.46 della Lombardia, a 58.11 del Trentino Alto Adige, che è una delle regioni italiane che presenta un trend di mortalità spiccatamente calante (fig. 7.6).

Tab. 7.2. *Percentuale di varianza spiegata dai primi due fattori nell'analisi dei tassi di mortalità standardizzati per cirrosi epatica. Tabb. A.1 e A.2.*

		Fattore 1	Fattore 2
MASCHI	<i>Var. assoluta</i>	76.03	21.54
	<i>Var. cumulata</i>	76.03	97.57
FEMMINE	<i>Var. assoluta</i>	82.99	13.92
	<i>Var. cumulata</i>	82.99	96.91

Avvalendosi anche del dendrogramma risultante da un'analisi di cluster effettuata sulle coordinate dei punteggi fattoriali riguardanti i tassi standardizzati di mortalità maschile per cirrosi epatica (fig. 7.3) si possono distinguere tre gruppi di regioni. Il grafo evidenzia che è imputabile al primo fattore la separazione vista nel piano cartesiano dei punteggi fattoriali tra alcune regioni del Nord (ad esclusione di Liguria e Piemonte) e le regioni del Centro Italia, in aggiunta a Liguria e Piemonte; le regioni dell'Italia del Sud costituiscono un gruppo caratterizzato da un trend crescente positivo della mortalità in quanto presentano dei punteggi di segno negativo con il secondo fattore. Da queste considerazioni risulta un gradiente Nord-Sud abbastanza evidente. In particolare, questo fenomeno è evidente per la Campania, non tanto per l'andamento, che è simile a quello delle altre regioni dell'Italia del Sud, quanto per l'intensità della mortalità (fig. 7.1).

Fig. 7.1. *Andamento temporale dei tassi standardizzati triennali di mortalità per cirrosi epatica in Italia e in Campania (1971 – 1997). Uomini. Tab. A.1.*



(Fonte: Istituto Superiore della Sanità, 1998)

Fig. 7.2. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale. Mortalità per cirrosi epatica (1971 – 1997). Uomini. Tab. A.1.*

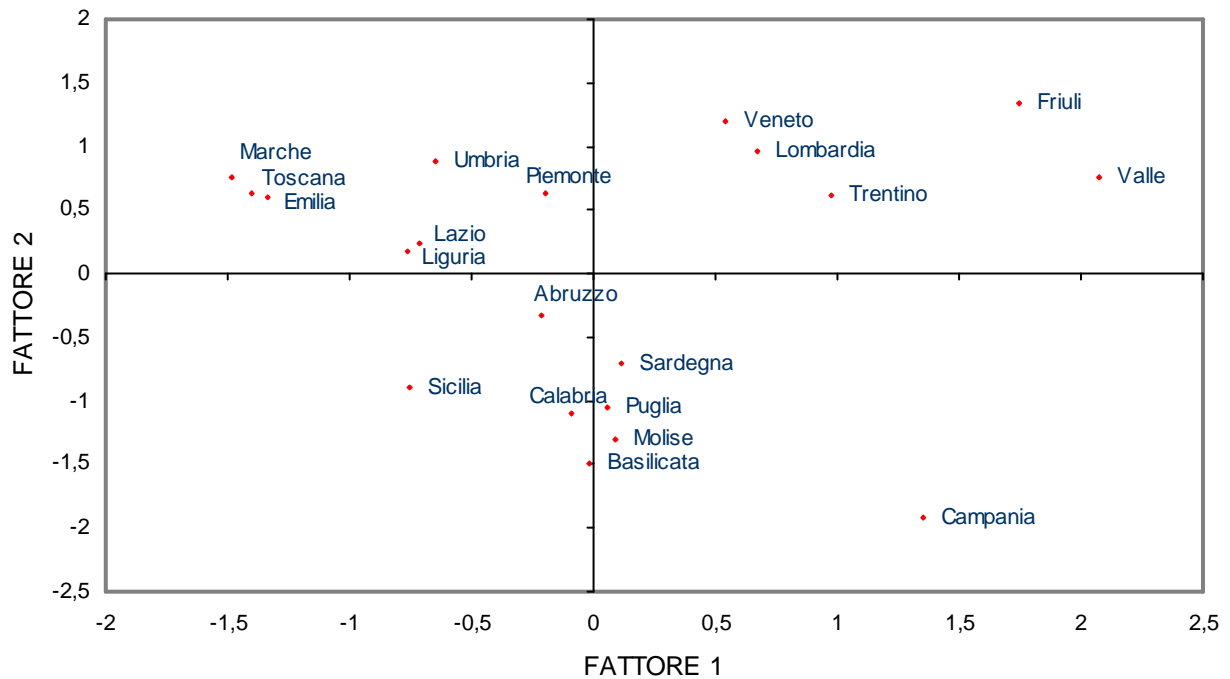


Fig. 7.3. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi standardizzati di mortalità per cirrosi epatica (1971 – 1997). Uomini. Tab. A.1.*

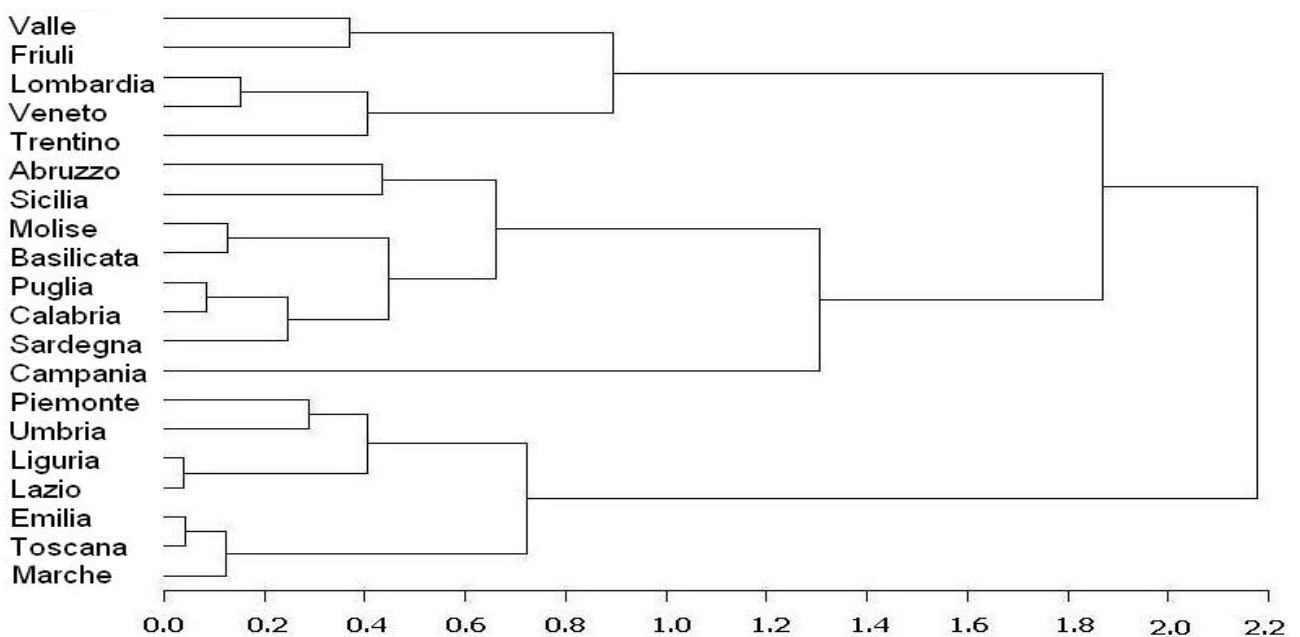
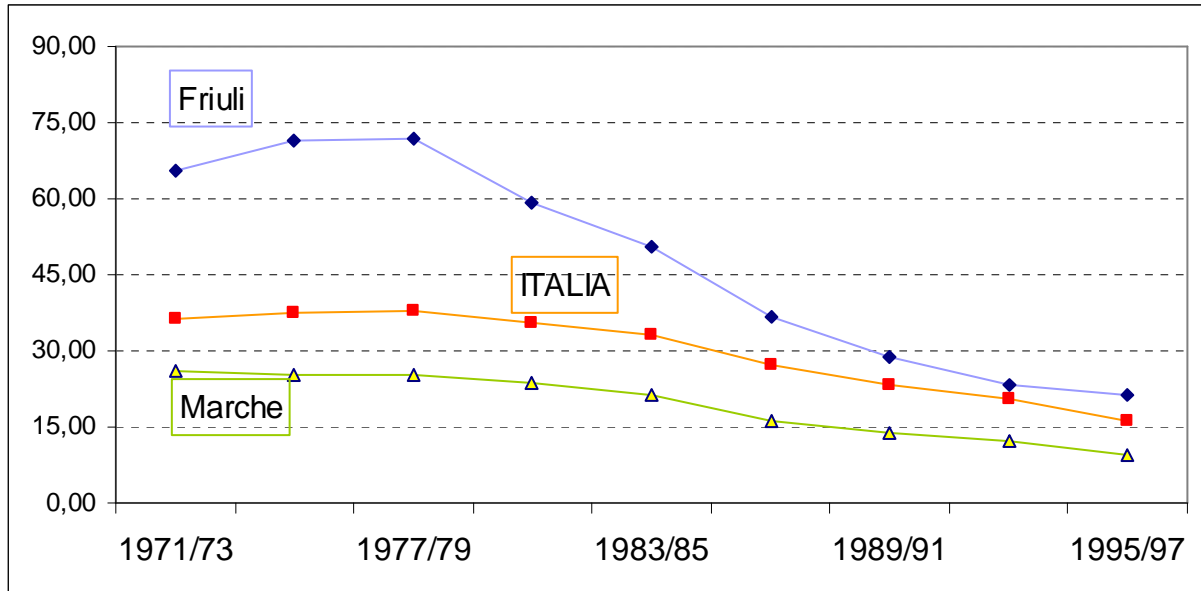
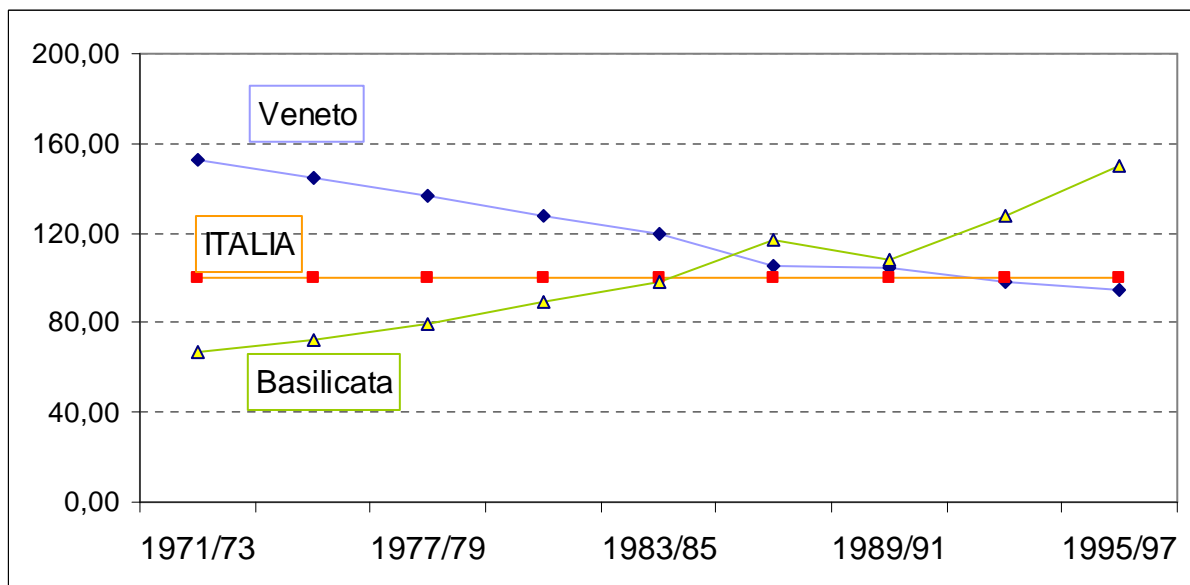


Fig. 7.4. Alcune regioni 'tipiche' per l'andamento della mortalità per cirrosi epatica in Italia (1971 – 1997). Uomini. Tab. A.1.

a) Differenze di intensità media.

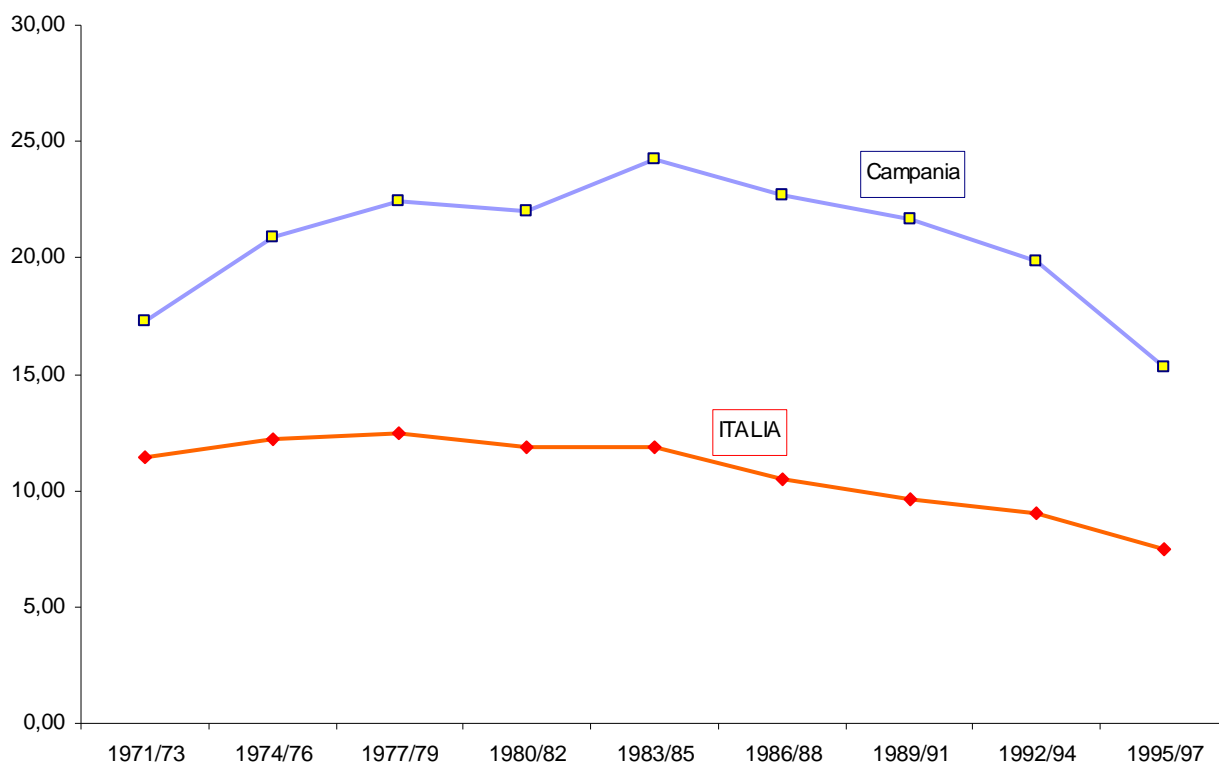


b) Differenze di pattern temporale.



Per quanto riguarda la mortalità femminile per cirrosi epatica, dal diagramma ad albero (fig. 7.7) si possono distinguere 4 gruppi di regioni: il primo è formato dalle regioni del Nord-Est e dalla Valle d'Aosta, che sono caratterizzate da un'intensità media abbastanza alta e da una diminuzione della mortalità; il secondo è costituito dalle regioni del Nord-Ovest e dalle regioni del Centro, e sono contraddistinte da una bassa intensità media della mortalità, il terzo gruppo, formato dalle regioni del Sud Italia (esclusa la Campania), definito da profili regionali che sono aumentati dal 1971 al 1997, e che quindi presentano trend crescenti di mortalità; il quarto gruppo è formato solo dalla Campania, che rappresenta la situazione peggiore poiché ha i più alti tassi regionali di mortalità e il trend temporale di tassi standardizzati con il più accentuato aumento, e che, inoltre, ha presentato l'inizio di un sensibile calo solo a partire dagli anni '90. A questo proposito, si pensi che nel triennio 1992-94 in questa regione sono stati registrati dei tassi di mortalità più elevati del 40% per gli uomini e di quasi il 90% per le donne rispetto ad ogni altra regione italiana. Dagli ultimi dati disponibili sembra che anche in Campania la mortalità per cirrosi epatica abbia decisamente imboccato la via del declino (fig. 7.5).

Fig. 7.5. *Andamento temporale dei tassi standardizzati triennali di mortalità per cirrosi epatica in Italia e in Campania (1971 – 1998). Donne. Tab. A.2.*



(Fonte: Istituto Superiore della Sanità, 1998)

Fig. 7.6. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale. Mortalità per cirrosi epatica (1971 – 1997). Donne. Tab. A.2.*

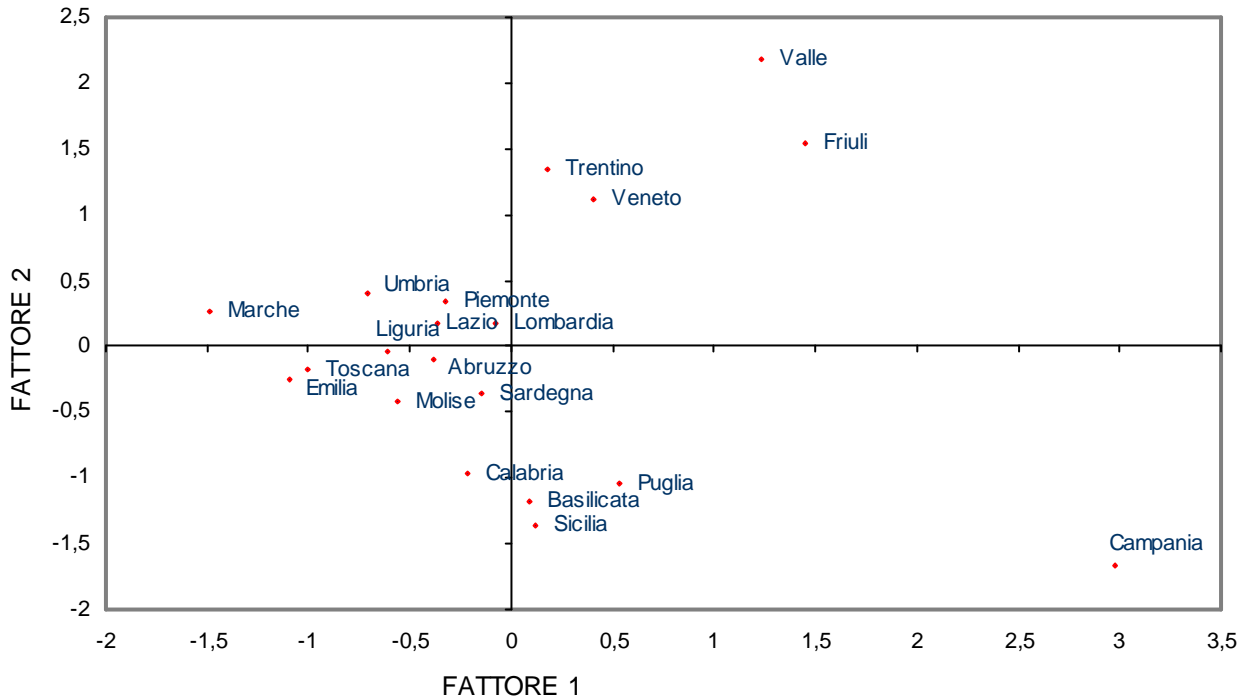


Fig. 7.7. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi standardizzati di mortalità per cirrosi epatica (1971 – 1997). Donne. Tab. A.2.*

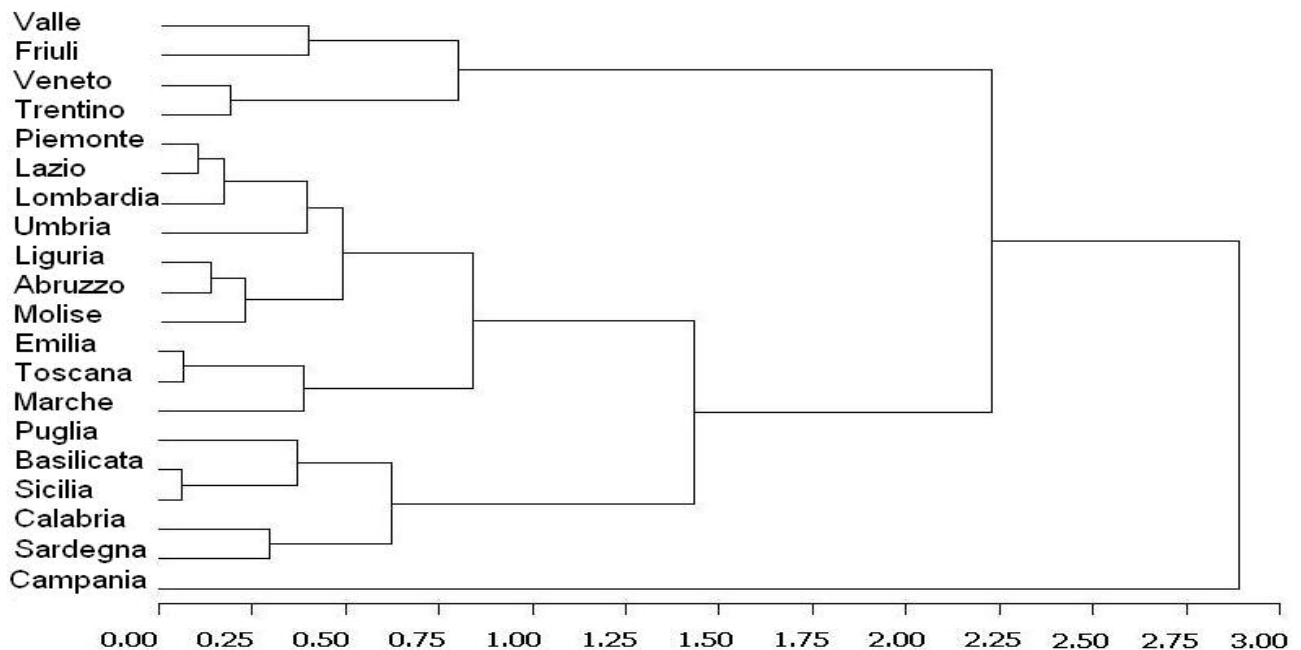
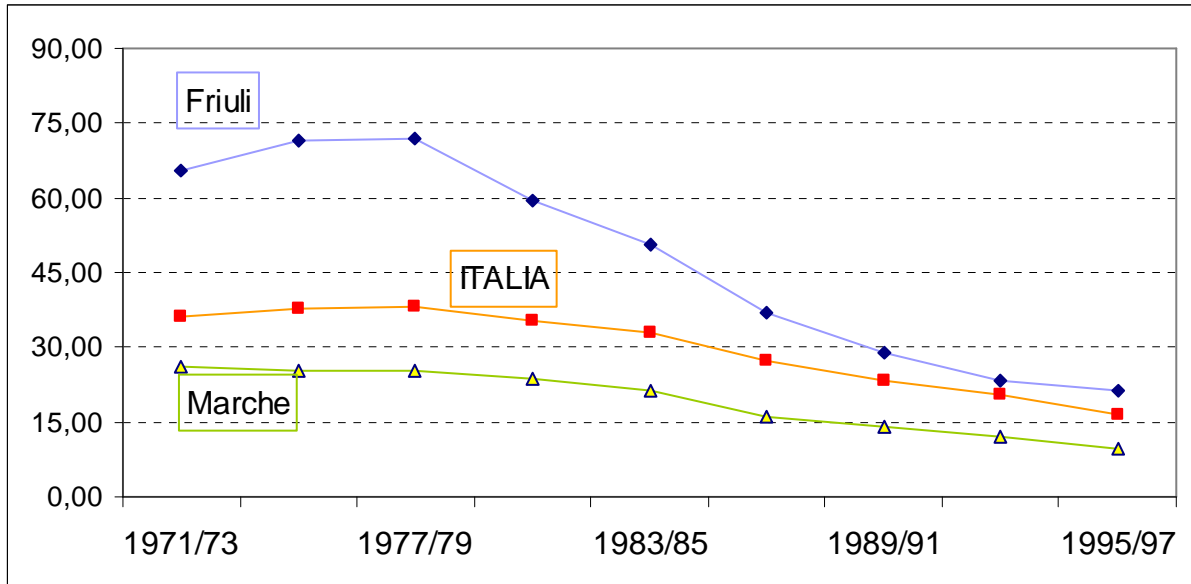
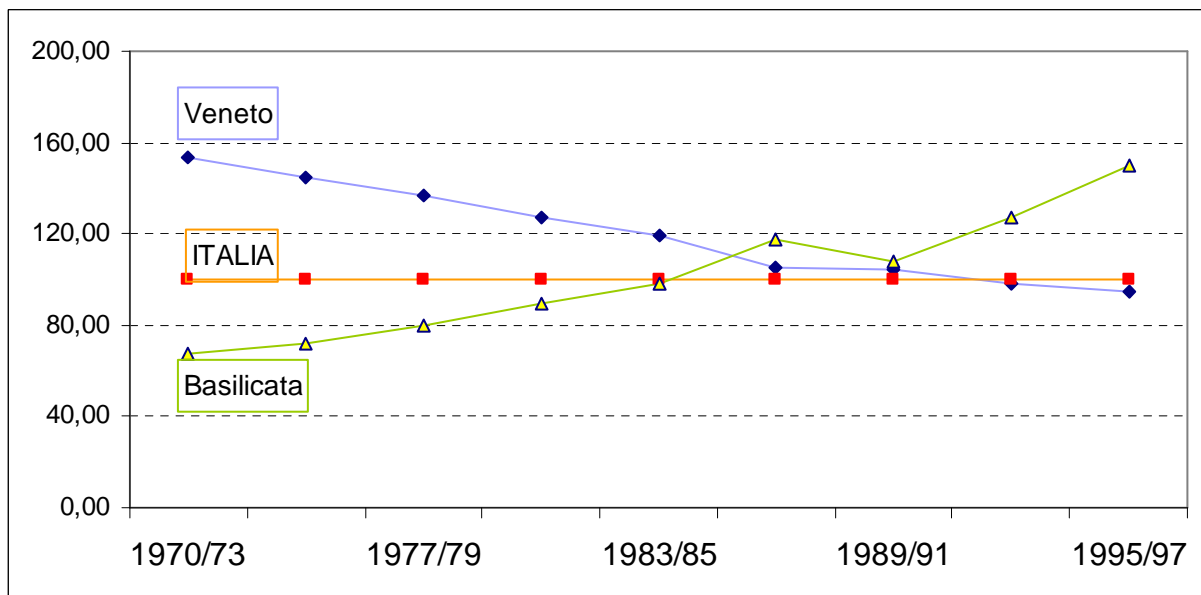


Fig. 7.8. Alcune regioni 'tipiche' per l'andamento della mortalità per cirrosi epatica in Italia (1971 - 1997). Donne. Tab. A.2.

a) Differenze di intensità media.



b) Differenze di pattern temporale.



7.2.1. Tassi specifici.

Si considerino ora i tassi specifici di età in corrispondenza dei tre trienni considerati, il 1980/82, il 1989/91 e il 1995/97. Le tabelle presentate in questo paragrafo sono ottenute analizzando i tassi specifici contenuti nelle tabb. A.3 e A.4 in appendice, rispettivamente per i maschi e per le femmine. Le figure a cui si fa riferimento sono in appendice (da fig. A.1 a fig. A.12).

La varianza del fenomeno spiegata dai due fattori selezionati è molto alta: 95% per i maschi e 85% per le femmine (tab. 7.3). In particolare per i maschi, questo risultato è dovuto al primo fattore in quanto esso spiega il 75% della variabilità complessiva.

Le correlazioni tra il primo fattore e gli indici di intensità (la media regionale degli indici specifici di età) che si riferiscono alle popolazioni maschile e femminile per i tre trienni considerati sono elevatissimi, ad eccezione delle donne nel periodo 1989/91 (tab. 7.). Sul piano fattoriale, le unità-regioni che presentano intensità sempre più alte si collocano da sinistra a destra lungo l'asse orizzontale. Il primo fattore è generale perché saturato da almeno due delle tre variabili-età considerate nell'analisi, ma per capire meglio le situazioni regionali può essere utile considerare anche il secondo fattore. L'interpretazione di tale fattore è meno chiara perché le correlazioni con l'indice di andamento sono più basse rispetto a quelle del primo fattore (tab. 7.). La variabile che spiega più delle altre il secondo fattore è la classe di età 25-34 per la popolazione maschile e la classe di età 35-54 per quella femminile. Inoltre, le correlazioni sono di segno positivo tra il secondo fattore e i numeri indice dei tassi specifici che si riferiscono alle classi di età che contribuiscono più delle altre a spiegare il secondo fattore; questo consente di affermare che l'asse fattoriale verticale distingue le regioni che, tra i giovani per i maschi e tra gli adulti per le femmine, hanno una mortalità maggiore rispetto a quella nazionale (punteggi fattoriali positivi) dalle regioni che hanno una mortalità inferiore.

Tab. 7.3. *Percentuale di varianza spiegata dai primi due fattori nell'analisi dei tassi specifici per classi di età relativi alla mortalità per cirrosi epatica. Tabb. A.3 e A.4.*

		Fattore 1	Fattore 2
MASCHI 1980/82	<i>Var. assoluta</i>	0,8885	0,0679
	<i>Var. cumulata</i>	0,8885	0,9564
FEMMINE 1980/82	<i>Var. assoluta</i>	0,7308	0,2318
	<i>Var. cumulata</i>	0,7308	0,9626
MASCHI 1989/91	<i>Var. assoluta</i>	0,5929	0,3485
	<i>Var. cumulata</i>	0,5929	0,9414
FEMMINE 1989/91	<i>Var. assoluta</i>	0,5731	0,2728
	<i>Var. cumulata</i>	0,5731	0,8459
MASCHI 1995/97	<i>Var. assoluta</i>	0,7502	0,1985
	<i>Var. cumulata</i>	0,7502	0,9487
FEMMINE 1995/97	<i>Var. assoluta</i>	0,5014	0,3437
	<i>Var. cumulata</i>	0,5014	0,8451

Nel corso degli anni non si sono avute evidenti modifiche regionali nella popolazione maschile, ad eccezione di alcune regioni del Sud, come ad esempio la Basilicata e la Puglia che si sono 'spostate' a destra lungo il primo asse fattoriale (registrando un sensibile aumento dell'intensità della mortalità) e il Molise, che, oltre a registrare un aumento dell'intensità, è stato caratterizzato da un marcato aumento della mortalità tra i giovani-adulti. La posizione delle restanti regioni italiane è rimasta pressoché invariato: è interessante notare che Marche, Toscana, Emilia Romagna e Umbria sono le regioni che mantengono costantemente le più basse intensità medie di mortalità per cirrosi epatica, mentre la Campania registra le più alte medie fra i tassi di età 25-34 anni.

Anche dai piani fattoriali riguardanti la mortalità femminile si può notare che la Campania è una regione che conserva dei livelli di mortalità molto elevati rispetto a quelli nazionali; come per i maschi, Marche, Umbria, Toscana ed Emilia Romagna hanno i livelli di mortalità per cirrosi epatica inferiori a tutte le altre regioni. Il Veneto, e in parte anche la Lombardia, sono state caratterizzate da un sensibile calo dell'intensità della mortalità. Per

Analisi temporale della mortalità per cirrosi epatica nelle regioni italiane

quanto riguarda il secondo asse, le posizioni delle regioni nel piano fattoriale sono rimaste le stesse eccetto la Puglia, che ha registrato un calo della mortalità anziana.

CAPITOLO 8

ANALISI DELLA MORTALITÀ PER TUMORE DEL FEGATO NELLE REGIONI ITALIANE

Rispetto alla curva di mortalità per i maschi e le femmine, l'andamento dei tassi di mortalità per epatocarcinoma è molto diverso. A livello territoriale, la popolazione maschile di ogni regione italiana ha subito una mortalità sempre crescente, anche se come si vedrà dopo, in alcuni casi con caratteristiche diverse.

8.1. Analisi temporale della mortalità nelle regioni italiane

Le analisi fattoriali dei tassi sulla mortalità per tumore del fegato hanno permesso l'estrazione di due fattori interpretabili come quelli delle analisi sulla cirrosi epatica: il primo fattore rappresenta l'intensità media dei tassi analizzati e il secondo fattore esprime il pattern temporale della mortalità.

Nei prossimi due paragrafi vengono illustrati i risultati relativi allo studio dell'intensità media e del pattern mediante l'analisi fattoriale sui tassi di mortalità standardizzati (par. 8.1.1) e sui tassi di mortalità specifici per età (par. 8.1.2) per tumore del fegato, considerando la distinzione per sesso. Come è stato visto per la cirrosi epatica, anche per i commenti sulla mortalità per tumore del fegato si considerano i dendrogrammi costruiti applicando la cluster analysis sui punteggi fattoriali ricavati dalle analisi dei fattori.

8.1.1. Tassi standardizzati

Le tabelle e le figure di questo paragrafo sono costruite elaborando i tassi standardizzati che sono stati riassunti in appendice (tab. A.5 per la popolazione maschile e tab. A.6 per la popolazione femminile).

La varianza del fenomeno spiegata dai due fattori selezionati presenta valori pari all'87% per i maschi e al 68% per le femmine (vedi tab. 8.1). Come per la cirrosi epatica, anche

per il tumore del fegato il primo fattore spiega, rispettivamente, il 78% e il 74% della variabilità complessiva del fenomeno.

Dalla tab. 7.1 si può notare che la correlazione fra il primo fattore e l'indice utilizzato per sintetizzare l'intensità media dei tassi standardizzati è elevatissimo ($\rho = 0.9905$ per i maschi e $\rho = 0.9949$ per le femmine). Tutti i punteggi del primo fattore hanno segno positivo: questo significa che le regioni che si dispongono da sinistra a destra lungo il primo asse fattoriale sono caratterizzate da una sempre maggiore intensità media del tasso standardizzato di mortalità. Così, ad esempio, riferendosi alla mortalità nella popolazione femminile (fig. 8.4), muovendosi da sinistra a destra lungo il primo asse fattoriale, si passa da 1.55 delle Marche, a 1.74 dell'Abruzzo, a 2.13 del Veneto, a 2.57 della Sardegna.

Dalla tab. 7.1 si vede che la correlazione tra il secondo fattore e l'indice che riassume l'andamento della mortalità è di segno positivo ($\rho = 0.9593$ per i maschi e $\rho = 0.6454$ per le femmine); da questo si desume che le regioni che si trovano nella parte superiore del piano fattoriale hanno trend decrescenti (o negativi) di mortalità, mentre le regioni che sono dislocate nei due quadranti sottostanti l'origine sono caratterizzate da andamenti della mortalità crescenti (o positivi). Ad esempio, guardando il piano fattoriale dei maschi (fig. 8.1) e spostandosi dal basso verso l'alto in prossimità dell'origine si trovano la Puglia con un indice di andamento pari a - 86.01, la Campania (- 38.09), l'Emilia Romagna (28.70) e la Liguria (49.10).

Tab. 8.1. *Percentuale di varianza spiegata dai primi due fattori nell'analisi dei tassi standardizzati di mortalità per tumore del fegato. Tabb. A.5 e A.6.*

		Fattore 1	Fattore 2
MASCHI	<i>Var. assoluta</i>	0,6849	0,1891
	<i>Var. cumulata</i>	0,6849	0,8739
FEMMINE	<i>Var. assoluta</i>	0,5007	0,1764
	<i>Var. cumulata</i>	0,5007	0,6771

Osservando il piano formato dagli assi fattoriali che sono stati ricavati dall'analisi dei tassi standardizzati della popolazione maschile (fig. 8.1), e aiutandosi con l'utilizzo del dendrogramma generato (fig. 8.2), si può notare la formazione di tre gruppi di regioni. Tale

suddivisione è da attribuire soprattutto al primo fattore, alla luce del suo contributo alla varianza globale. Il primo insieme è costituito da regioni che hanno intensità medie di mortalità inferiori alla media nazionale; molte di queste regioni presentano, inoltre, un andamento decrescente della mortalità per tumore del fegato. Le regioni del secondo gruppo si posizionano nel quarto quadrante del piano fattoriale (o in prossimità di esso) e sono caratterizzate da tassi medi standardizzati di mortalità abbastanza elevati; questo secondo gruppo è formato dalla Valle d'Aosta, Puglia, Campania, Trentino Alto Adige, Sardegna, Friuli Venezia Giulia, Veneto e Lombardia. Il terzo ed ultimo gruppo è costituito dal solo Lazio, che presenta il trend regionale di mortalità più decrescente fra tutti.

Fig. 8.1. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale. Mortalità per tumore del fegato (1971 – 1997). Uomini. Tab. A.5.*

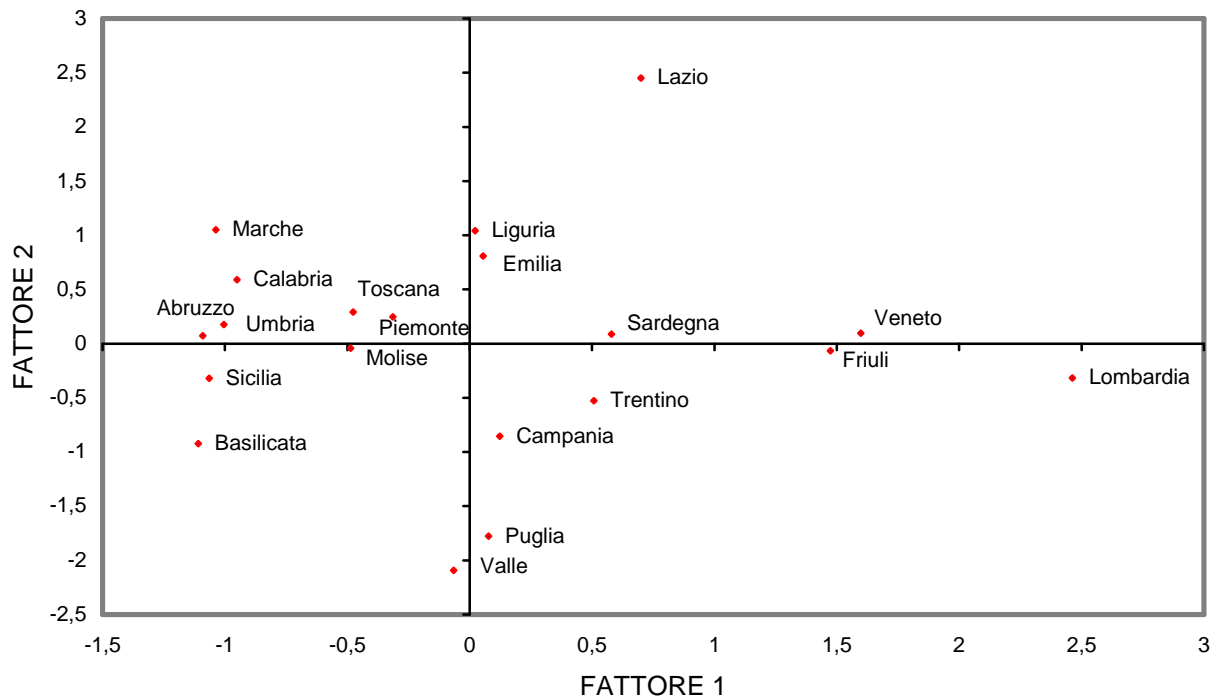


Fig. 8.2. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi standardizzati di mortalità per tumore del fegato (1971 – 1997). Uomini. Tab. A.5.*

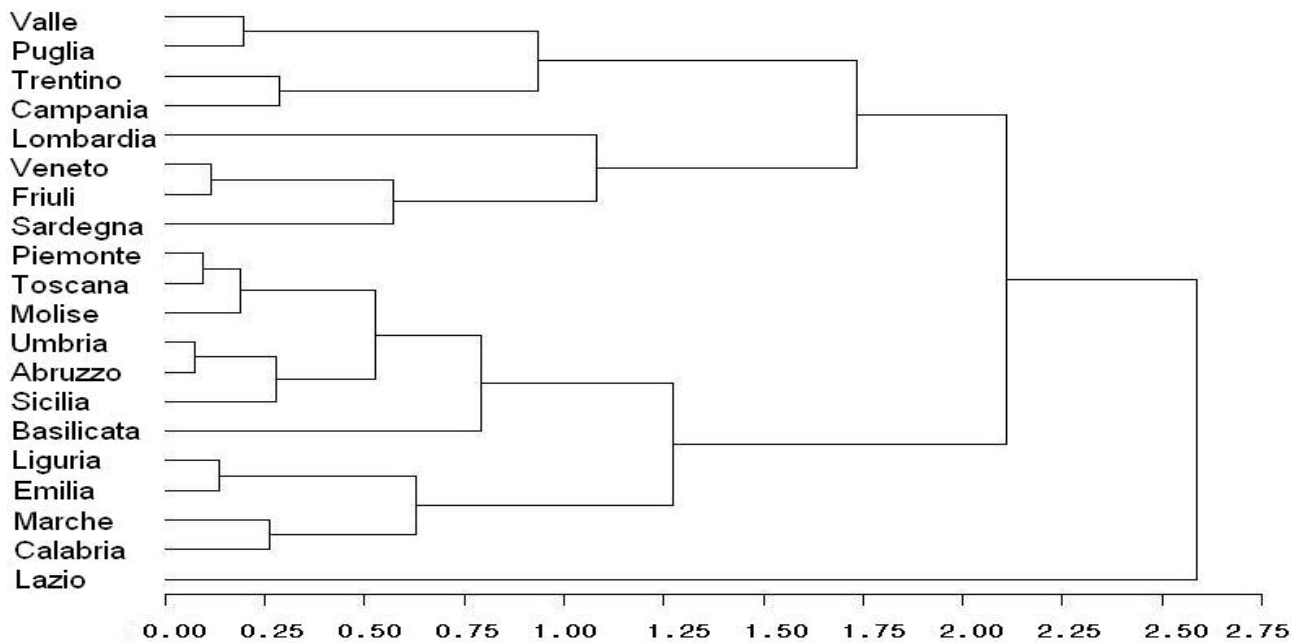
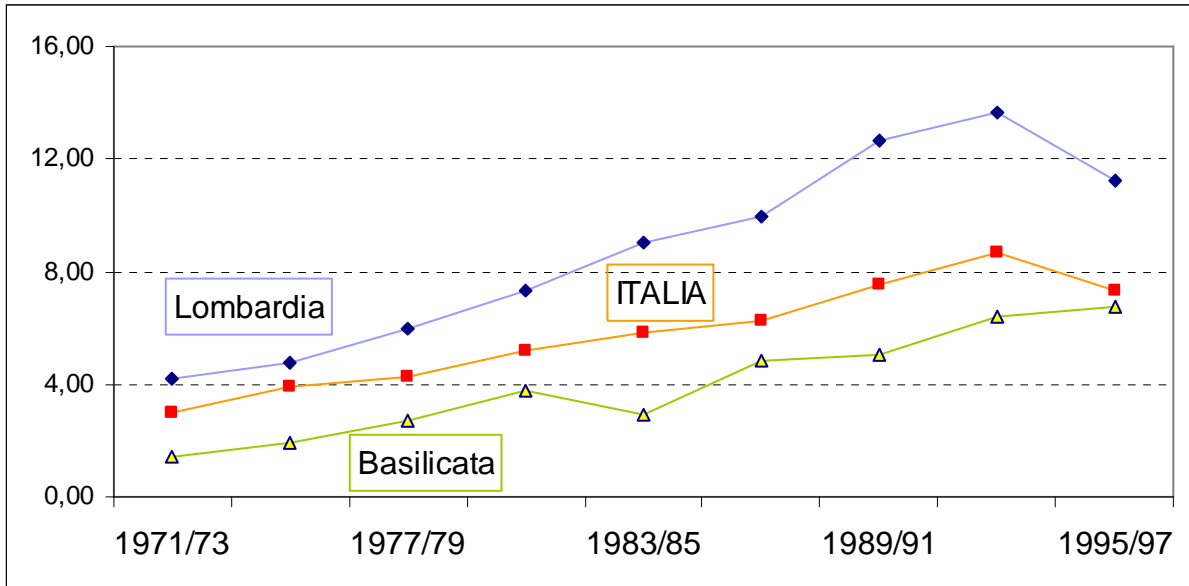
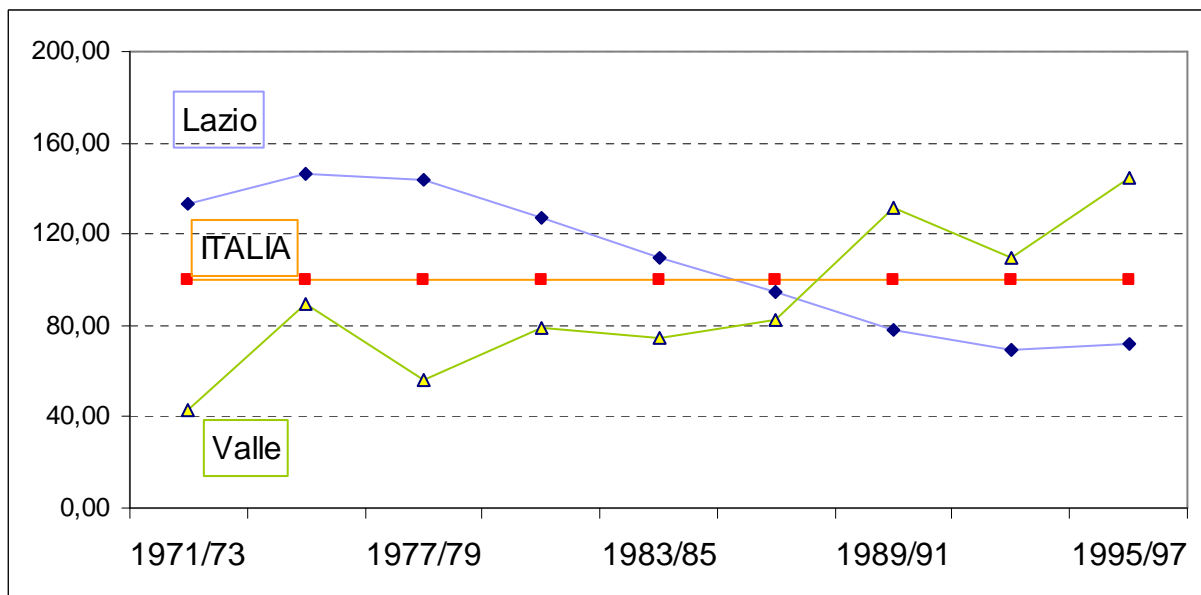


Fig. 8.3. Alcune regioni 'tipiche' per l'andamento della mortalità per tumore del fegato in Italia (1971 - 1997). Uomini. Tab. A.5.

a) Differenze di intensità media.



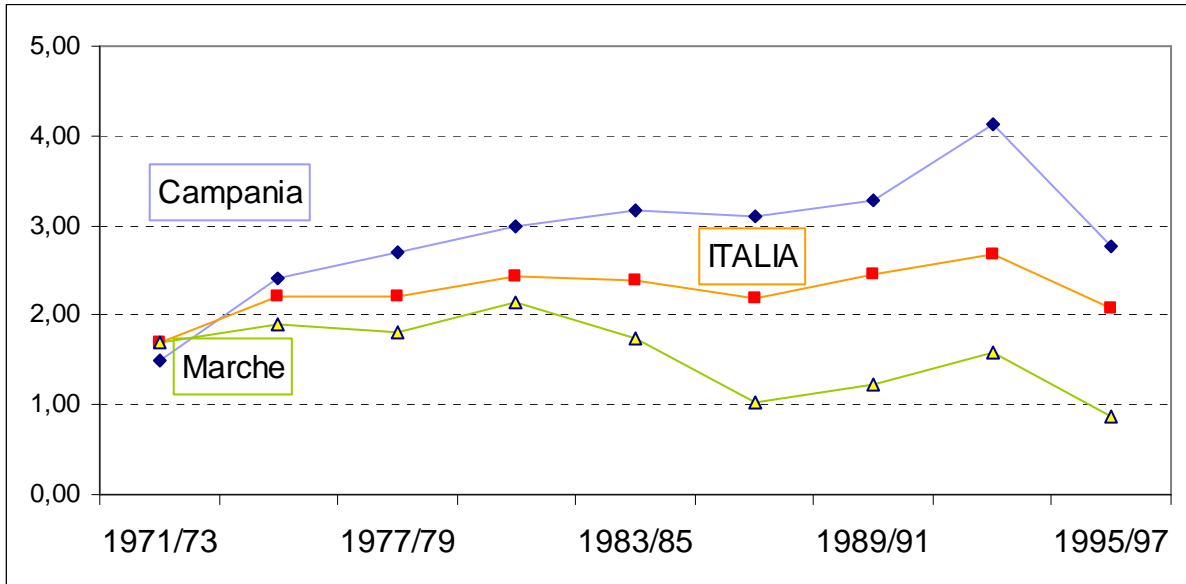
b) Differenze di pattern temporale.



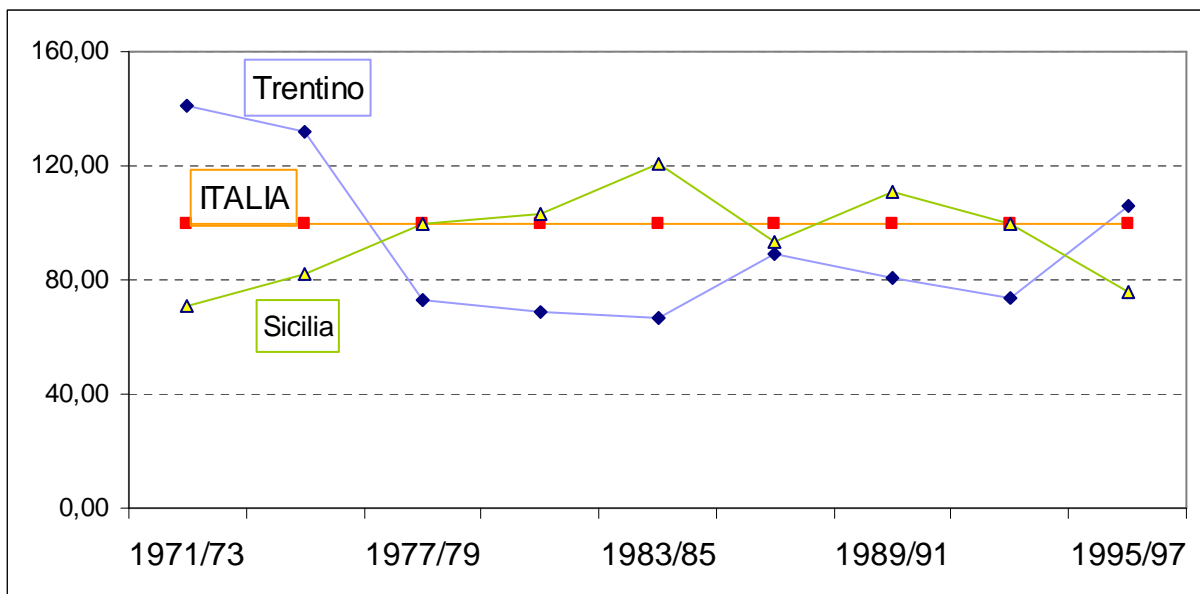
Facendo riferimento ai tassi standardizzati regionali di mortalità della popolazione femminile si può notare una sostanziale differenza rispetto a quelli maschili. La rappresentazione grafica del diagramma ad albero (fig. 8.5) fornisce la seguente suddivisione delle regioni italiane. Un gruppo è composto da Valle d'Aosta e Trentino Alto Adige, che hanno un'intensità media abbastanza bassa e un andamento che è diminuito sensibilmente nel tempo; un gruppo è formato da Calabria e Sicilia, che mostrano una curva della mortalità molto crescente; un terzo gruppo è composto da Lombardia, Sardegna, Basilicata e Campania, le quali si discostano dagli altri gruppi di regioni perché hanno i più alti livelli di mortalità; il quarto gruppo è costituito da Piemonte, Emilia Romagna, Liguria, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Puglia, Umbria, Molise, Marche e Abruzzo. Questo gruppo è caratterizzato da intensità di mortalità medie regionali generalmente basse e, in particolare per le regioni centro-meridionali, da andamenti temporali crescenti della mortalità; infine, la sola Lazio forma un gruppo a sé ed è caratterizzata da un'intensità della mortalità molto elevata e un andamento che nel tempo è fortemente calata.

Fig. 8.6. Alcune regioni 'tipiche' per l'andamento della mortalità per tumore del fegato in Italia (1971 - 1997). Donne. Tab. A.6.

a) Differenze di intensità media.



b) Differenze di pattern temporale.



8.1.2. Tassi specifici

Le tabelle che sono presentate in questo paragrafo sono ottenute analizzando i tassi specifici contenuti nelle tabb. A.7 e A.8 in appendice, rispettivamente per i maschi e per le femmine. Le figure a cui si fa riferimento sono in appendice (da fig. A.13 a fig. A.24).

I piani fattoriali generati dalle matrici di correlazione spiegano una consistente porzione della varianza della mortalità per tumore del fegato (tab. 8.2): per i maschi è superiore dell'85%, e per le femmine supera il 90%, ad eccezione del triennio 1989/91, in cui la varianza spiegata dai due assi fattoriali è pari al 71%. Il contributo alla spiegazione della varianza complessiva da parte del primo fattore è inferiore rispetto a quello ricavato per la cirrosi epatica, infatti non supera il 65%.

L'interpretazione dei due assi fattoriali è la stessa fatta per lo studio della mortalità della cirrosi epatica. Il primo fattore è assimilabile all'intensità dei tassi specifici per ogni regione, mentre il secondo fattore è interpretabile attraverso l'utilizzo dei numeri indice dei tassi specifici che si riferiscono alle classi di età che contribuiscono più delle altre a spiegare il secondo fattore. Ciò è avvalorato dalla correlazione che si ha fra il primo fattore e i tassi medi di intensità per maschi e femmine, e la correlazione tra il secondo fattore e i numeri indice per entrambi i sessi (tab. 7.1).

La variabile-età che spiega maggiormente delle altre il secondo fattore è la classe di età 25-34 per le popolazioni di entrambi i sessi (ad eccezione delle femmine nel triennio 1989/91 in cui il secondo fattore è maggiormente correlato con la classe di età 35-54). Inoltre, le correlazioni sono di segno positivo tra il secondo fattore e i numeri indice dei tassi specifici; ciò permette di poter affermare che l'asse verticale del piano fattoriale distingue le regioni che hanno una mortalità tra i giovani maggiore rispetto a quella nazionale (punteggi fattoriali positivi) dalle regioni che hanno una mortalità inferiore. Anche le correlazioni tra il primo fattore e il livello di mortalità sono di segno positivo: le unità territoriali si dispongono nel piano fattoriale da sinistra a destra a seconda che presentino dei livelli di mortalità sempre maggiori.

Tab. 8.2. *Percentuale di varianza spiegata dai primi due fattori nell'analisi dei tassi specifici per classi di età relativi alla mortalità per tumore del fegato. Tabb. A.7 e A.8.*

		Fattore 1	Fattore 2
MASCHI 1980/82	<i>Var. assoluta</i>	0,575	0,3208
	<i>Var. cumulata</i>	0,575	0,8958
FEMMINE 1980/82	<i>Var. assoluta</i>	0,6576	0,2724
	<i>Var. cumulata</i>	0,6576	0,93
MASCHI 1989/91	<i>Var. assoluta</i>	0,5197	0,3365
	<i>Var. cumulata</i>	0,5197	0,8562
FEMMINE 1989/91	<i>Var. assoluta</i>	0,3754	0,333
	<i>Var. cumulata</i>	0,3754	0,7084
MASCHI 1995/97	<i>Var. assoluta</i>	0,5759	0,3451
	<i>Var. cumulata</i>	0,5759	0,921
FEMMINE 1995/97	<i>Var. assoluta</i>	0,6239	0,2862
	<i>Var. cumulata</i>	0,6239	0,9101

Confrontando i piani fattoriali per la popolazione maschile nei tre trienni considerati si notano degli importanti spostamenti solo per alcune regioni: l'intensità della mortalità della Basilicata è sensibilmente aumentata, la Sicilia e la Campania hanno presentato andamenti della mortalità della classe di età 25-34 che, pur mantenendo la stessa rispettiva intensità, nel periodo 1980/82 erano crescenti e nell'ultimo triennio erano decrescenti rispetto al trend italiano; la Sardegna, invece, ha avuto un comportamento inverso rispetto alla Sicilia e alla Campania, registrando un andamento inizialmente decrescente e poi crescente rispetto a quello nazionale.

Sono stati rilevati spostamenti tra alcune regioni anche nei piani fattoriali riguardanti la popolazione femminile. La Lombardia e la Sardegna si sono spostate in direzione opposta lungo il primo asse fattoriale in quanto la prima ha avuto dei livelli di mortalità che con il tempo sono aumentati sensibilmente, mentre la seconda ha presentato un'intensità di mortalità che nel 1980/82 è risultata superiore rispetto a quello del 1995/97. Il Veneto, il Lazio e la Calabria hanno registrato un calo dell'andamento della mortalità rispetto al

profilo italiano della mortalità, mentre la Campania ha presentato il comportamento inverso, rilevando nel triennio 1995/97 un andamento crescente della mortalità giovanile e adulta rispetto a quello nazionale.

8.1.3. Un confronto fra le mortalità per cirrosi epatica e tumore del fegato

È possibile supporre che la mortalità per tumore del fegato abbia – in un certo senso – sostituito quella per cirrosi epatica? Se ciò avvenisse, dovrebbe accadere che:

- Diminuendo la mortalità per cirrosi epatica, dovrebbe aumentare quella per epatocarcinoma;
- Tale ‘sostituzione’ dovrebbe essere più accentuata nelle aree nelle quali è maggiore il decremento della mortalità per cirrosi epatica.

Attraverso l'utilizzo e il confronto delle analisi finora svolte, è possibile cercare di verificare queste possibilità.

Le figg. 8.7, 8.12 e 8.13 contengono i nomi delle 20 regioni italiane e sono rappresentate le popolazioni maschili (in nero) e le popolazioni femminili (in rosso).

Le figg. 8.7 e 8.12 fanno riferimento alle analisi sui tassi di mortalità standardizzati, mentre la fig. 8.13 è costruita in base all'analisi sui tassi specifici di mortalità nel triennio 1995/97.

Nelle figg. 8.7 e 8.13 le coppie di coordinate cartesiane, che definiscono la posizione di ogni regione nel grafico, sono date dai punteggi del primo fattore ottenuti con le analisi dei tassi di mortalità (standardizzati per la fig. 8.7 e specifici per la fig. 8.13) per le due principali malattie del fegato tra il 1971 e il 1997. Gli assi delle ascisse e delle ordinate rappresentano, rispettivamente, i livelli di mortalità per cirrosi epatica e tumore del fegato. La situazione italiana è evidenziata dal centro del piano cartesiano.

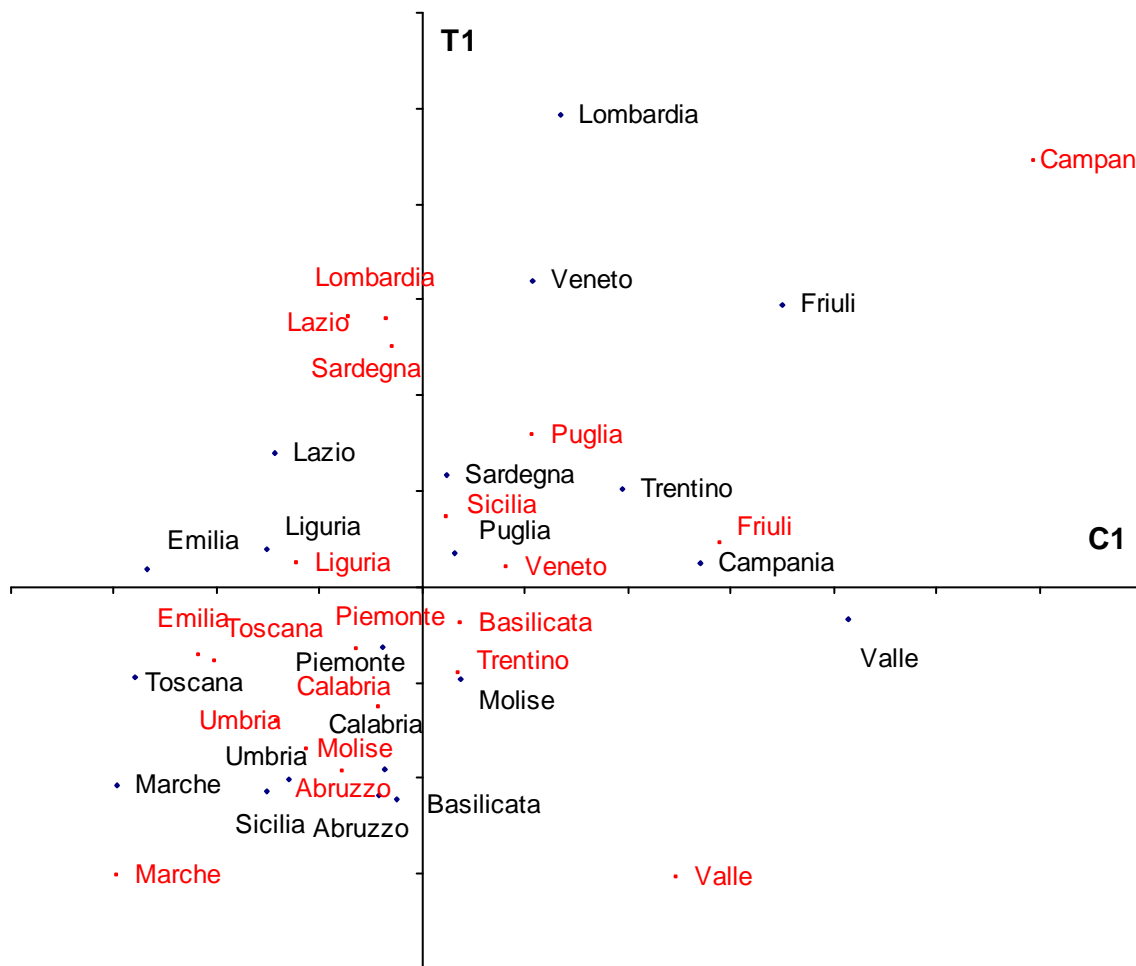
Alla luce delle correlazioni già viste in tab. 7.1, maggiori sono i valori delle coordinate e più alte sono le intensità della mortalità per cirrosi epatica e tumore del fegato.

Nella fig. 8.12 la posizione di ogni regione nel piano cartesiano è data da una coppia di coordinate, ovvero dai punteggi del secondo fattore ottenuti con le analisi dei tassi standardizzati di mortalità per cirrosi epatica tra il 1971 e il 1997. L'asse delle ascisse e l'asse delle ordinate rappresentano, rispettivamente, gli andamenti temporali della mortalità per cirrosi epatica e tumore del fegato. Tenendo conto delle correlazioni viste in

tab. 7.1, maggiori sono i valori delle coordinate e più marcata è la diminuzione dei pattern temporali della mortalità per cirrosi epatica e tumore del fegato.

Nel caso dei punteggi del primo fattore calcolati attraverso l'analisi dei tassi standardizzati di mortalità per cirrosi epatica e tumore del fegato (fig. 8.7) è possibile evidenziare una geografia molto simile per le popolazioni di entrambi i sessi. Infatti, i maschi e le femmine di quasi tutte le regioni sono raffigurate nello stesso quadrante del piano cartesiano: questo significa che in ogni regione l'intensità della mortalità è simile per entrambi i sessi. La maggior parte delle regioni si dispone nel primo e terzo quadrante, ovvero dove i livelli di mortalità sono entrambi più alti, o più bassi, rispetto a quello nazionale.

Fig. 8.7 *Rappresentazione grafica dei punteggi del primo fattore ottenuti con l'analisi dei tassi standardizzati di mortalità per cirrosi epatica (C1) e tumore del fegato (T1) nelle 20 regioni italiane (1971 – 1997). Uomini (in nero) e donne (in rosso). Tab. A.1, A.2, A.5 e A.6.*



Nella fig. 8.12 i maschi e le femmine di molte regioni presentano punteggi fattoriali con lo stesso segno per quanto riguarda la cirrosi epatica: questo significa che i pattern temporali della mortalità maschile e di quella femminile si comportano allo stesso modo, aumentando o diminuendo contemporaneamente. Inoltre, nelle regioni settentrionali (Piemonte, Trentino Alto Adige, Veneto, Friuli Venezia Giulia e Lombardia) la mortalità per cirrosi epatica di entrambi i sessi ha un andamento che cala più marcatamente rispetto alle regioni meridionali (Campania, Sicilia, Puglia e Calabria). In riferimento al trend di mortalità per il tumore del fegato, si osserva una geografia molto simile per entrambi i

sessi nella maggior parte delle regioni. Come si è visto anche nella fig. 8.7, anche nella fig. 8.12 quasi tutte le popolazioni regionali maschili e femminili si dispongono in un'ipotetica fascia diagonale che passa per l'origine degli assi e attraversa il primo e il terzo quadrante. Poche regioni sono nel quarto quadrante: Calabria, Sardegna, Abruzzo per i maschi, Basilicata, Sardegna, Liguria, Abruzzo ed Emilia per le femmine. Tali regioni presentano un trend temporale per cirrosi epatica opposto rispetto a quello per tumore del fegato, come si può vedere nell'esempio della Sardegna (figg. 8.8 e 8.9). Invece, regioni come la Campania hanno un pattern temporale che ha la stessa pendenza sia per i maschi, sia per le femmine (figg. 8.10 e 8.11).

Fig. 8.8. *Andamento temporale dei numeri-indice calcolati sui tassi standardizzati triennali di mortalità per cirrosi epatica (in viola) e tumore del fegato (in rosso) in Sardegna (1971 – 1997). Uomini. Tabb. A.1 e A.5.*

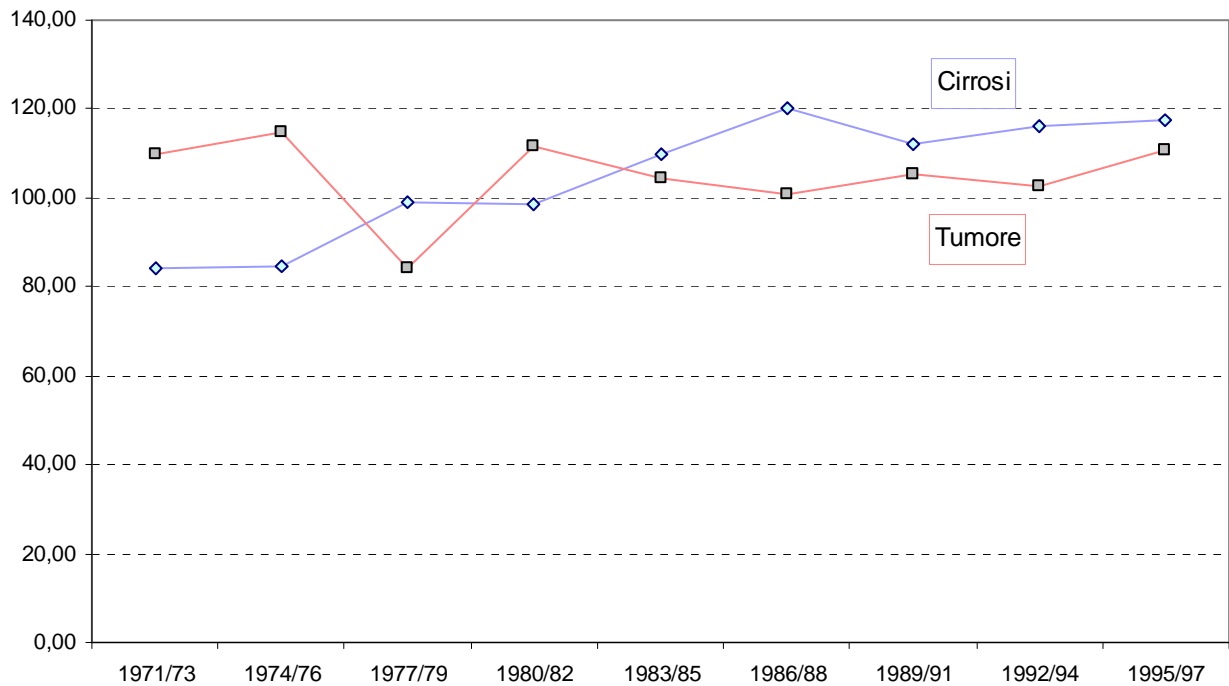


Fig. 8.9. *Andamento temporale dei numeri-indice calcolati sui tassi standardizzati triennali di mortalità per cirrosi epatica (in verde) e tumore del fegato (in blu) in Sardegna (1971 – 1997). Donne. Tabb. A.2 e A.6.*

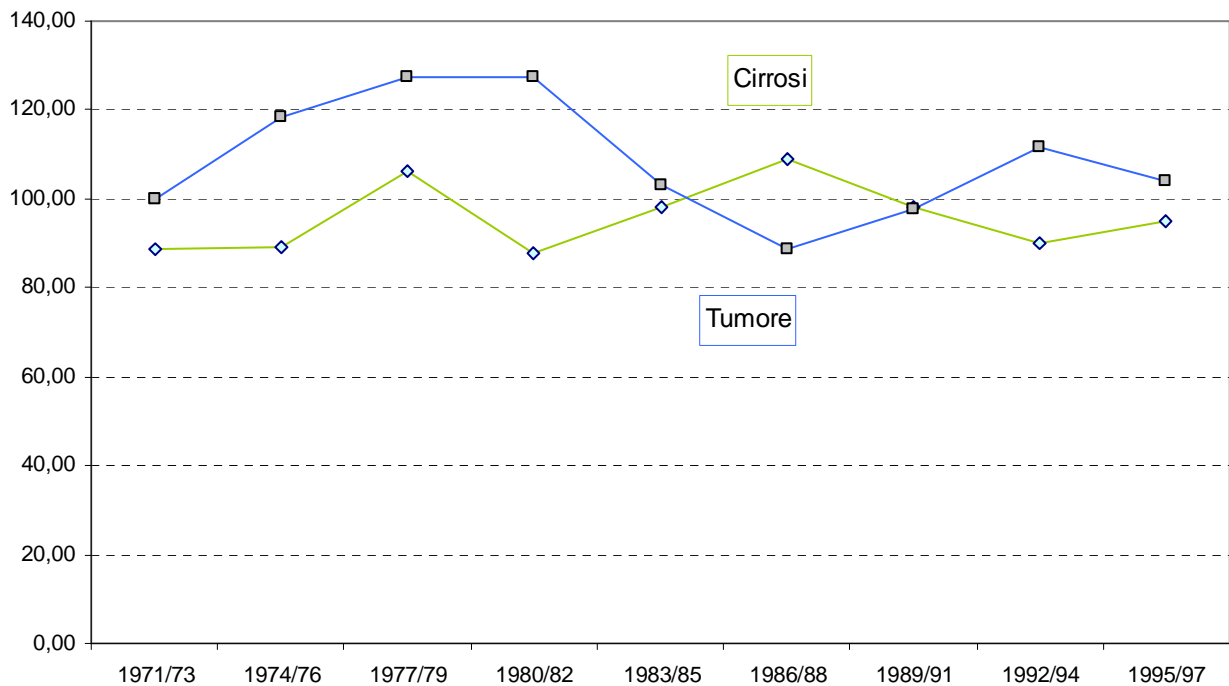


Fig. 8.10. *Andamento temporale dei numeri-indice calcolati sui tassi standardizzati triennali di mortalità per cirrosi epatica (in viola) e tumore del fegato (in rosso) in Campania (1971 – 1997). Uomini. Tab. A.1 e A.5.*

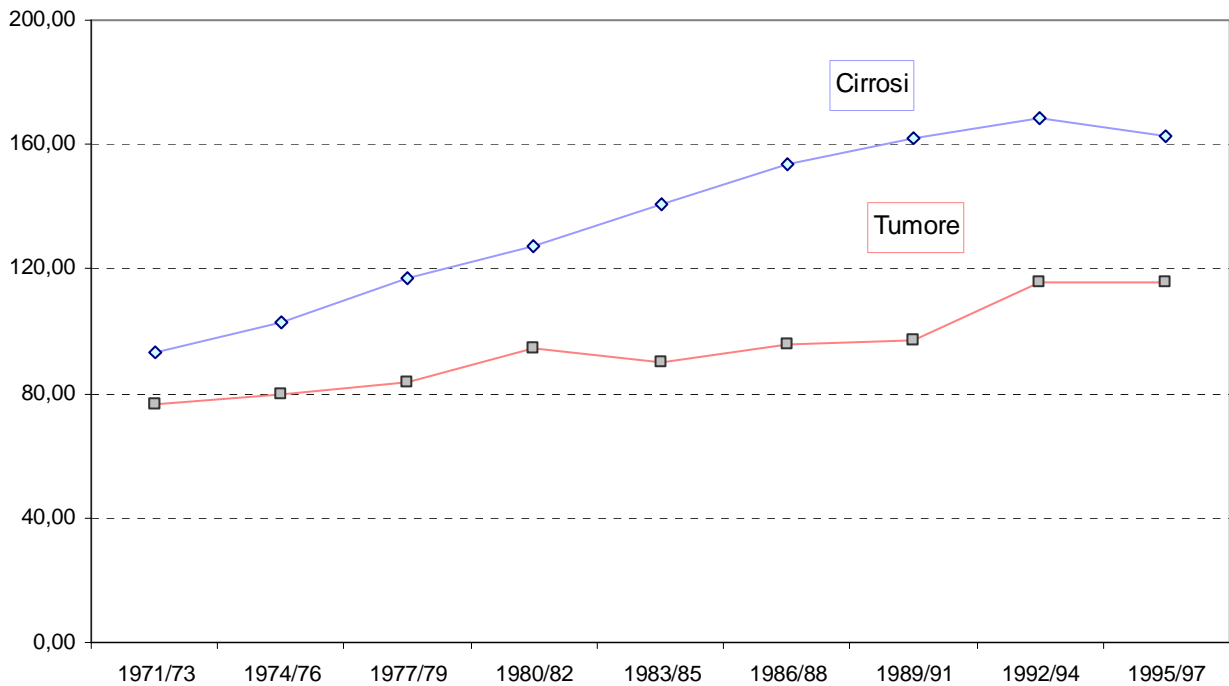
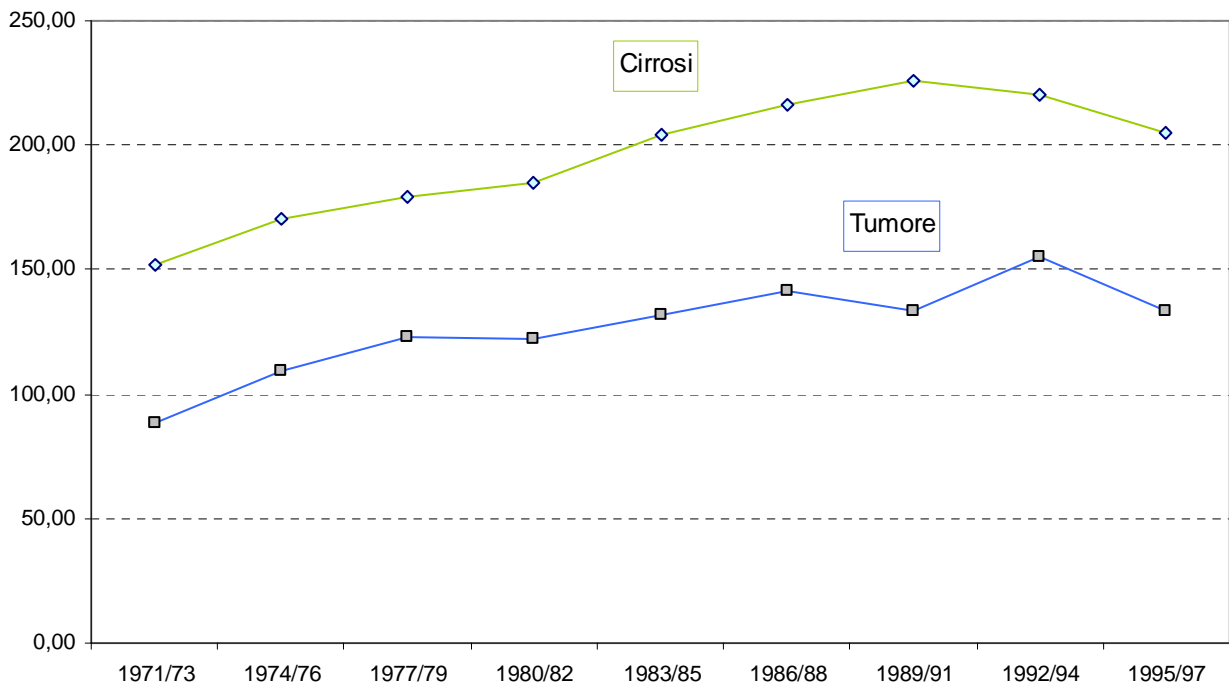
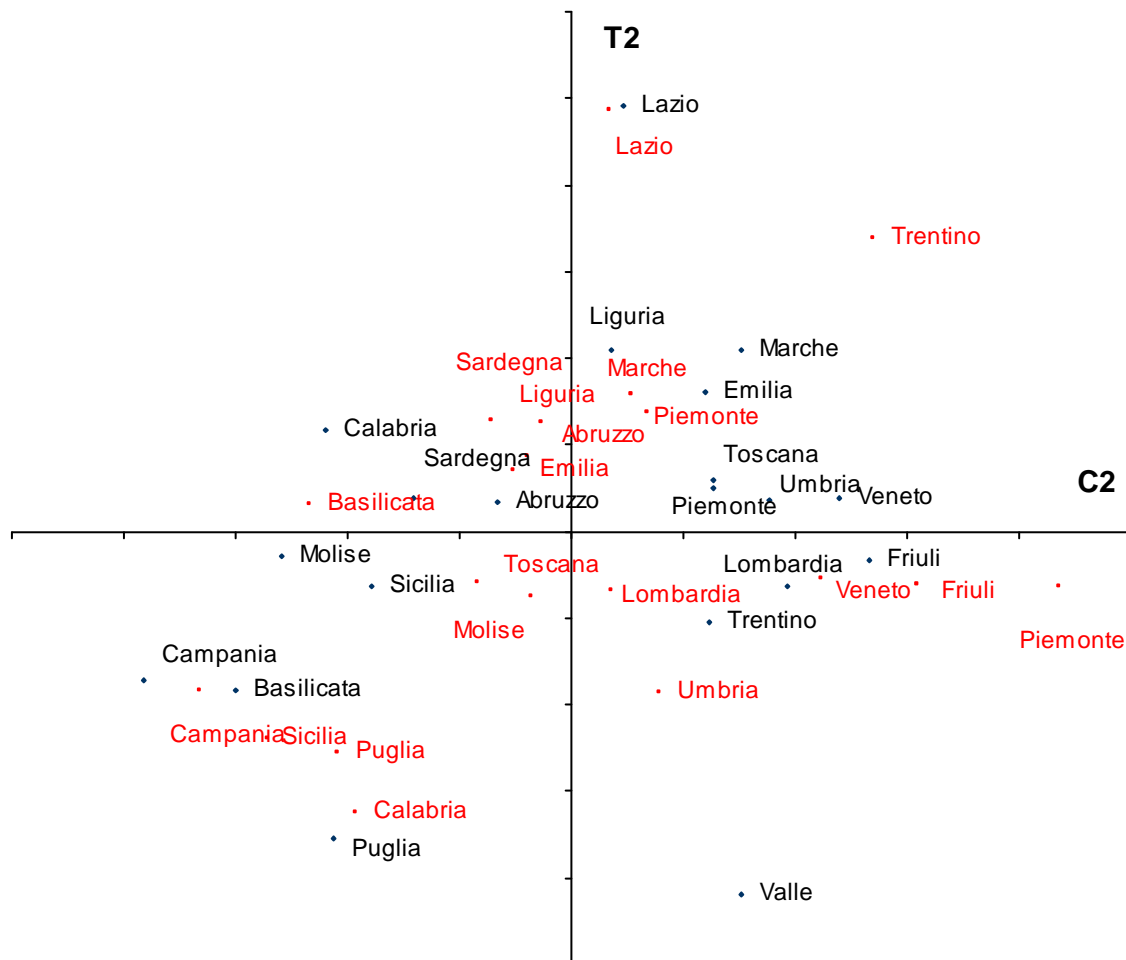


Fig. 8.11. *Andamento temporale dei numeri-indice calcolati sui tassi standardizzati triennali di mortalità per cirrosi epatica (in verde) e tumore del fegato (in blu) in Campania (1971 – 1997). Donne. Tab. A.2 e A.6.*



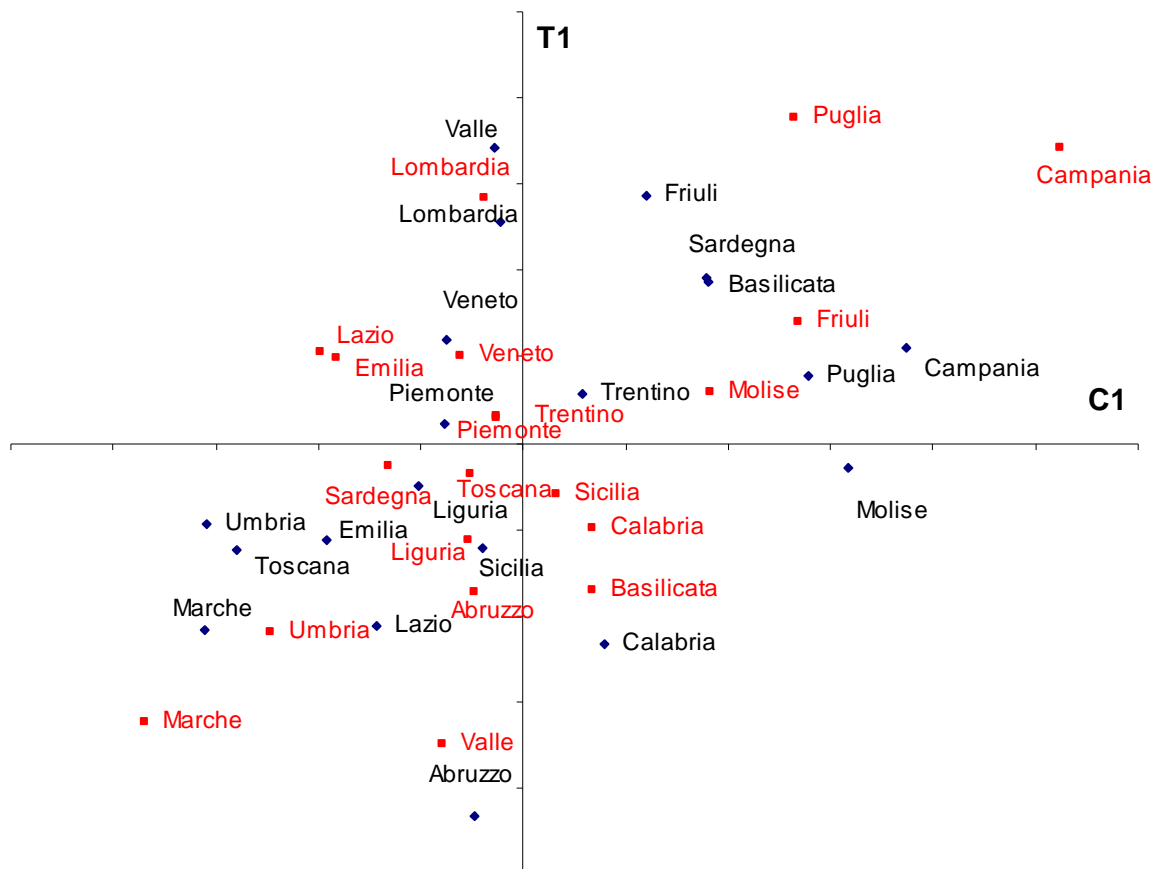
Inoltre, ritornando alla fig. 8.7 si può vedere che le intensità medie dei tassi standardizzati di mortalità per cirrosi epatica di queste regioni sono poco elevate. La mortalità per tumore del fegato è ancora molto bassa rispetto a quella per cirrosi epatica perciò può essere avventato ipotizzare che le malattie croniche del fegato si stiano “evolvendo”. Infatti, alla luce della diminuzione dell’andamento temporale di mortalità a causa delle epatopatie, la mortalità per tumore del fegato non sta aumentando ancora in modo significativo e, almeno a livello-macro, non si rileva alcun effetto di sostituzione rispetto alla mortalità per cirrosi epatica.

Fig. 8.12. *Rappresentazione grafica dei punteggi del secondo fattore ottenuti con l’analisi dei tassi standardizzati di mortalità per cirrosi epatica (C2) e tumore del fegato (T2) nelle 20 regioni italiane (1971 – 1997). Uomini (in nero) e donne (in rosso). Tab. A.1, A.2, A.5 e A.6.*



Come era prevedibile, la disposizione delle regioni nella fig. 8.13 è abbastanza simile a quella già vista nella fig. 8.7. La sostanziale differenza risiede nel fatto che nella fig. 8.13 i tassi specifici 'fotografano' la particolare situazione del triennio 1995/97. Nonostante sia meno evidente della figura relativa ai tassi standardizzati, nella fig. 8.13 si delinea una geografia dell'intensità della mortalità somigliante per i due sessi. Le popolazioni più vicine dei due sessi della stessa regione sono caratterizzate da una maggiore mortalità per tumore del fegato tra le donne rispetto a quella maschile (Veneto, Lombardia e Piemonte); si verifica l'opposto nei maschi e femmine delle regioni che hanno caratteristiche di mortalità più diverse (Valle d'Aosta, Basilicata e Sardegna).

Fig. 8.13. *Rappresentazione grafica dei punteggi del primo fattore ottenuti con l'analisi dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (C1) e tumore del fegato (T1) nelle 20 regioni italiane (1995 – 1997). Uomini (in nero) e donne (in rosso). Tab. A.3, A.4, A.7 e A.8.*



CONCLUSIONI

L'epatocarcinoma e la cirrosi epatica rappresentano lo sviluppo più grave delle malattie del fegato. Quando esse sono provocate da fattori di natura virale, conoscere l'eziologia delle epatiti è molto importante.

Le epatiti più note sono quelle di tipo A, B e C. Alcune forme di epatiti sono 'poco aggressive' (l'epatite A), altre vengono attenuate grazie all'uso di vaccini (epatite B), mentre altre ancora sono più pericolose perché si sono manifestate da pochi anni (epatite C), oppure perché se ne conosce la natura da meno tempo, come nel caso delle epatiti di tipo D e di tipo E.

A prescindere dal fatto che i virus epatici possono essere trasmissibili geneticamente, spesso ciò che provoca l'insorgenza delle epatiti è la disattenzione delle persone. Ad esempio, al consumo dei frutti di mare è attribuibile la maggior parte dei casi di HAV, la pluralità di partner sessuali è spesso imputabile alla comparsa dell'HBV, l'uso di droghe per via endovenosa rappresenta il rischio maggiormente attribuibile alla manifestazione dell'HCV.

La cirrosi epatica è la più grave patologia del fegato; in Italia essa rappresenta la causa principale di mortalità per malattie del fegato. Nel processo degenerativo del tessuto del fegato la cirrosi epatica rappresenta lo stadio successivo alle epatiti e perciò può essere determinata da diversi fattori, che di solito sono di natura virale o alcolica; tuttavia, l'insorgenza di cirrosi epatica può essere dovuta anche ad una non meglio definita predisposizione genetica.

Molti studi hanno dimostrato che è la concomitanza dell'azione dei due fattori (virale e alcolico) ad accelerare notevolmente l'insorgenza delle epatopatie e in particolare della cirrosi epatica.

Il consumo di bevande alcoliche in Italia è simile a quello europeo: fino alla metà degli anni '80 esso è aumentato, ma negli anni '90 si è verificata una decisa diminuzione dell'assunzione di bevande alcoliche (vino, birra e liquori). Tale andamento della curva dei consumi di alcol è documentata attraverso due diversi metodi di rilevazione. In Italia, tale consumo è imputabile quasi esclusivamente alla diminuzione dell'assunzione di vino. Negli

Conclusioni

ultimi quarant'anni l'Italia è passata dal terzo al dodicesimo posto nella graduatoria europea di consumo pro-capite di sostanze alcoliche.

L'eccessivo consumo di alcol etilico ha notevoli conseguenze nel fisico dell'assuntore, ma anche dal punto di vista psichico l'abuso di alcol può provocare delle ripercussioni drammatiche. A questo proposito qualche spiegazione è individuabile nella cosiddetta 'cultura del bere', ovvero nel contesto sociale e nelle abitudini che hanno gli individui riguardo l'assunzione di bevande alcoliche. In Italia è stato riscontrato un cambiamento del tradizionale consumo di alcol, infatti, anche se tale consumo è drasticamente diminuito negli ultimi decenni, è aumentata l'assunzione di bevande alcoliche di maggiore gradazione rispetto al vino, come ad esempio i liquori.

In merito ai problemi correlati all'alcol l'Organizzazione Mondiale della Sanità promuove costantemente interventi preventivi rivolti alla popolazione generale. Tali azioni sono a livello di assistenza sanitaria di base, e spesso tende a stimolare un attento controllo da parte della famiglia e delle autorità scolastiche.

Nel periodo considerato, tra il 1971 e il 1997, la mortalità per cirrosi epatica è diminuita in Italia, sia per i maschi che per le femmine.

Questo trend non è stato uguale in tutte le zone d'Italia. Il calo della mortalità si è registrato maggiormente nelle regioni dell'Italia settentrionale e tale tendenza si è instaurata a partire sin dalla fine degli anni '70. Invece, nelle regioni dell'Italia meridionale la diminuzione della mortalità è iniziata molto più in ritardo e i livelli più alti di mortalità per cirrosi epatica sono stati raggiunti intorno alla metà degli anni '80. Infatti, le regioni dell'Italia del Sud mostrano una curva della mortalità caratterizzata da un andamento crescente fino al periodo 1983-85 e successivamente calante. Le regioni meridionali rappresentano tuttora un'area ad elevata mortalità per cirrosi epatica.

Osservando l'andamento temporale dei tassi specifici italiani maschili e femminili per tre grandi fasce di età, si evince che il calo della mortalità ha interessato indistintamente i giovani, gli adulti e gli anziani.

La mortalità per tumore del fegato è aumentata in Italia sia per i maschi che per le femmine. Tuttavia, è interessante notare che nell'ultimo triennio considerato, tra il 1995 e il 1997, la mortalità per epatocarcinoma è diminuita per entrambi i sessi. Il calo della mortalità ha riguardato tutte le zone d'Italia, senza che venga evidenziata una situazione particolarmente grave.

Confrontando l'andamento dei tassi specifici di mortalità per tre grandi fasce di età è desumibile attribuire il trend nazionale crescente soprattutto alla popolazione anziana, caratterizzata nel 1992/94 ad un aumento della mortalità rispetto al 1980/82 pari al 25% per le femmine e a più dell'80% per i maschi.

Le analisi fattoriali che sono state effettuate sui tassi standardizzati e specifici di mortalità per cirrosi epatica e tumore del fegato hanno permesso di individuare due fattori. Essi sono interpretabili come l'intensità media della mortalità e il pattern temporale della mortalità. Esaminando le correlazioni tra il primo fattore e le variabili analizzate si può affermare che maggiore è il punteggio fattoriale e più alta è l'intensità media; analogamente, maggiore è il punteggio del secondo fattore e più è decrescente la curva della mortalità.

Analizzando i tassi standardizzati di mortalità per cirrosi epatica si può constatare una situazione simile per i maschi e per le femmine. Inoltre si rileva una geografia ben delineata della mortalità. Sul piano fattoriale le regioni dell'Italia settentrionale si dispongono nel primo quadrante poiché presentano livelli abbastanza alti di mortalità e andamenti fortemente decrescenti; le regioni dell'Italia centrale hanno intensità basse e trend decrescenti della mortalità; le regioni dell'Italia meridionale sono posizionate nei quadranti sottostanti del piano fattoriale, essendo caratterizzate da livelli medi di mortalità e andamenti meno decrescenti rispetto a quelli delle altre regioni. Le analisi dei tassi specifici hanno evidenziato che la mortalità dei maschi di età compresa tra i 25 e i 34 anni delle regioni dell'Italia centro-settentrionale è rimasta pressoché la stessa, mentre le regioni meridionali sono state caratterizzate da un forte aumento della mortalità. Anche per quanto riguarda la mortalità delle donne delle varie regioni italiane si è verificata una situazione che nel tempo si è sviluppata analogamente a quella degli uomini, anche se in modo meno accentuato.

Diversamente dalla mortalità per cirrosi epatica, la situazione che emerge dalle analisi della mortalità per tumore del fegato è parzialmente diversa per maschi e femmine. Le analogie che si riscontrano sono rappresentate da particolari situazioni, come ad esempio l'alto livello della mortalità del Lazio, l'andamento decrescente della mortalità in Lombardia e quello crescente di alcune regioni dell'Italia centrale; inoltre, si nota che la mortalità nelle regioni dell'Italia meridionale è generalmente inferiore rispetto a quella delle regioni dell'Italia settentrionale. Considerando le analisi dei tassi specifici di mortalità, si

Conclusioni

può affermare che nel corso del tempo la classe di età 25-34 anni è stata caratterizzata da un generale aumento dell'intensità della mortalità tra i maschi, mentre per le femmine non ci sono state sostanziali differenze regionali di mortalità.

Infine, a livello macro non sembra possibile ipotizzare alcun 'effetto sostituzione' della mortalità per cirrosi epatica con quella per epatocarcinoma. Piuttosto, gli andamenti nel tempo – per l'Italia e per le diverse regioni – sono abbastanza simili. È possibile che ciò rispecchi parallele variazioni dei fattori di rischio, che sono sostanzialmente simili per le due patologie considerate.

APPENDICE METODOLOGICA

A.1. METODO DELLA POPOLAZIONE-TIPO

Si pone spesso il problema di confrontare, in maniera semplice e sintetica, i livelli di un fenomeno demografico in due o più popolazioni. L'uso dei tassi generici porta a risultati equivoci, in quanto le differenze sono imputabili non solo all'intensità del fenomeno ma anche alla struttura per età che può divergere fortemente da popolazione a popolazione. D'altro canto, il confronto tra tassi specifici non permette un giudizio sintetico dovendosi porre a confronto – se, per esempio, si comparano due popolazioni – tante coppie di valori quante sono le classi di età considerate, le quali spesso divergono per entità diverse che hanno a volte segno diverso.

Si supponga di dover confrontare la mortalità di due popolazioni, a e b . Ricordando la formula del tasso grezzo di mortalità potremo scrivere:

$${}^a t = \frac{{}^a d}{{}^a P} = \frac{\sum_{i=0}^{\omega} {}^a t_i \cdot {}^a P_i}{\sum_{i=0}^{\omega} {}^a P_i} ; \quad {}^b t = \frac{{}^b d}{{}^b P} = \frac{\sum_{i=0}^{\omega} {}^b t_i \cdot {}^b P_i}{\sum_{i=0}^{\omega} {}^b P_i}$$

Delle due formule, risulta evidente che le differenze tra ${}^a t$ e ${}^b t$ possono attribuirsi a:

1. differenze nei singoli tassi specifici t_i ;
2. differenze nei pesi P_i , cioè nella struttura della popolazione.

Il calcolo dei tassi standardizzati o normalizzati con il metodo della popolazione-tipo consente di neutralizzare gli effetti della diversa composizione per età nel calcolo dei tassi grezzi. In pratica, si sostituisce alle due serie di pesi ${}^a P_i$ e ${}^b P_i$ un'unica serie di pesi standard tratti da una popolazione presa come modello e detta, appunto, popolazione-tipo o popolazione di riferimento. In altre parole, alle due popolazioni a e b si attribuisce un'identica struttura per età, che potrà essere sia quella di a , come quella di b o quella di

una qualsiasi altra popolazione c ; i due tassi standardizzati delle popolazioni a e b saranno calcolati come segue:

$${}^a t = \frac{{}^a d}{{}^a P} = \frac{\sum_{i=0}^{\omega} {}^a t_i \cdot {}^c P_i}{\sum_{i=0}^{\omega} {}^c P_i} ; \quad {}^b t = \frac{{}^b d}{{}^b P} = \frac{\sum_{i=0}^{\omega} {}^b t_i \cdot {}^c P_i}{\sum_{i=0}^{\omega} {}^c P_i}$$

Due tassi sono adesso comparabili e la differenza tra di essi non è più imputabile ai pesi P_i , che sono identici, ma bensì al divario tra i singoli tassi specifici ${}^a t_i$ e ${}^b t_i$.

Con questo sistema, si possono sintetizzare agevolmente le differenze di mortalità tra popolazioni diverse neutralizzando l'influenza della diversa struttura per età. In realtà, la neutralizzazione non è perfetta: il risultato dipende dalla distribuzione per età della popolazione-tipo utilizzata e varia con essa. Non vi sono regole 'universali' per la scelta della popolazione standard, ma il buon senso vuole che la struttura per età sia 'intermedia' rispetto alle strutture per età delle popolazioni messe a confronto; spesso si utilizza come un popolazione che sia accettata internazionalmente, in modo che essa sia possibile confrontare agevolmente i risultati di più indagini svolte sullo stesso tema (Livi Bacci, 1999).

A.2. METODOLOGIA, TABELLE E FIGURE

Viene riportato il significato di alcuni termini di frequente riscontro nel testo.

MISURE DI FREQUENZA

Incidenza

E' il numero dei nuovi casi di una malattia che insorgono in una determinata popolazione in un determinato arco di tempo. Per conteggiare i casi incidenti è dunque necessario porre sotto osservazione una popolazione per un certo periodo di tempo.

L'incidenza dipende dalla pressione che i fattori eziologici esercitano sulla popolazione determinando il gettito del numero di nuovi casi.

Il tasso di incidenza si esprime come numero di casi incidenti rapportabili ad una determinata quota di popolazione (in genere ogni 10.000, 100.000 e per alcune forme di malattie ad incidenza bassa in 1.000.000 di abitanti).

Prevalenza

E' il numero dei casi esistenti di una determinata malattia in una popolazione in un determinato istante di tempo reale. Poiché è impossibile un'osservazione istantanea, anche per i casi prevalenti occorre considerare un periodo di tempo, il più possibile ristretto. Tale periodo è però da intendersi come il tempo necessario per conteggiare i casi di malattia e non per valutare la frequenza di comparsa della malattia. Affinché ciò che si sta misurando conservi il significato di prevalenza è necessario che tale periodo sia inferiore alla durata media della malattia in esame. Nella prevalenza sono compresi sia i nuovi casi (casi incidenti), sia i casi pregressi non ancora guariti o non ancora deceduti.

Il tasso di prevalenza si esprime come numero dei casi esistenti rapportati ad una determinata popolazione (ogni 100.000 abitanti). Per le malattie croniche la prevalenza è tanto più elevata quanto maggiore è la durata della malattia. Un po' paradossalmente i progressi terapeutici, comportando una maggiore durata delle malattie croniche, ne determinano un aumento di prevalenza.

MISURE DI ASSOCIAZIONE

Rischio relativo (R.R.)

Misura la forza dell'associazione tra una malattia ed un supposto fattore di rischio. Dà quindi un'informazione di tipo eziologico. In pratica, stima quante probabilità ha in più di sviluppare una malattia un soggetto esposto rispetto ad uno non esposto ad una determinato fattore di rischio.

Negli studi di coorte o di incidenza il Rischio Relativo è dato dal rapporto dell'incidenza della malattia negli esposti e nei non esposti.

Negli studi trasversali o negli studi caso-controllo è dato dal rapporto tra la proporzione di soggetti con il fattore di rischio in esame tra i casi e i controlli: è indicato come odds ratio (O.R.), che è quindi una stima indiretta del rischio relativo.

Rischio Attribuibile (R.A.)

Misura la quota di casi di malattia attribuibile ad una determinata esposizione. Ci dice di quanto si ridurrebbe l'incidenza di una malattia eliminando un determinato fattore di rischio.

Negli studi di coorte o di incidenza è calcolato per sottrazione tra l'incidenza della malattia negli esposti e nei non esposti.

Negli studi trasversali o negli studi caso-controllo si calcola tenendo conto sia del rischio relativo riscontrato, sia della percentuale di popolazione generale esposta al fattore di rischio in studio. Infatti, più elevata è la prevalenza del fattore di rischio nella popolazione generale, maggiore sarà il numero di casi di malattia che si generano nella popolazione per esposizione a quel fattore di rischio.

TIPI DI STUDIO

Trasversale o di prevalenza

Ha fondamentalmente una funzione descrittiva. E' il passo iniziale per avere informazioni su cui successivamente costruire studi eziologici (caso-controllo o di coorte).

Caratteristica fondamentale è che i soggetti in studio (popolazione bersaglio) devono essere rappresentativi della popolazione generale, e quindi non devono essere considerati gruppi popolazionistici estremamente selezionati.

Due sono i criteri fondamentali cui attenersi al fine di ottenere risultati esenti da distorsioni: i soggetti in studio devono essere selezionati con criterio probabilistico, e quindi ciascun soggetto di una popolazione deve avere la stessa probabilità di essere selezionati; il tasso di accettazione dei soggetti selezionati deve essere molto alto. Questo secondo criterio è dettato dal fatto che possono crearsi problemi di sottostima dell'effettiva prevalenza (ad esempio, nel caso in cui soggetti già consapevoli di un determinato stato di malattia si rifiutino di sottoporsi all'indagine), oppure generando problemi di sovrastima dell'effettiva prevalenza (ad esempio, nel caso in cui soggetti già consapevoli di essere malati tendano più degli altri a sottoporsi all'indagine).

Occorre infine sottolineare che difficilmente gli studi di prevalenza sono adatti a fornire informazioni circa l'associazione tra la malattia ed un determinato fattore di rischio. In uno studio di prevalenza, infatti, i casi di malattia hanno tanta più probabilità di essere inclusi, quanto maggiore è la durata della malattia stessa.

Studio caso-controllo

Consiste nel confrontare soggetti affetti da una determinata malattia (casi) con soggetti esenti dalla stessa malattia (controlli) in relazione alla pregressa esposizione a presunti fattori di rischio. La caratteristica fondamentale è che i casi ed i controlli devono essere confrontabili, devono cioè venire all'osservazione attraverso analoghi meccanismi selettivi. Se la scelta dei controlli è corretta e se l'esposizione è riportata più frequentemente dai casi che dai controlli, allora essa è associata alla malattia. La misura della forza di questa associazione è rappresentata dall'odds ratio. Più alto è l'odds ratio, più forte è l'associazione, e quindi maggiore è il significato eziologico di quel fattore di rischio. Nello

stimare l'odds ratio che lega un fattore di rischio ad una malattia occorre considerare l'azione di disturbo dovuta alla presenza di un eventuale confondente. Esso è una variabile associata sia alla malattia in studio che all'esposizione; il confondente più tipico è l'età, ma talvolta possono agire contemporaneamente più confondenti. Se, dopo aver eliminato l'effetto confondente di tali variabili, persiste l'associazione (l'O.R. corretto è statisticamente significativo) si può concludere che il fattore di rischio considerato è indipendentemente associato all'acquisizione di questa malattia.

Studio di coorte

Consiste nel reclutare due coorti di soggetti, ambedue all'inizio esenti dalla malattia in studio, una esposta e l'altra non esposta ad un determinato fattore di rischio; seguendole poi nel tempo e confrontando dopo un certo numero di anni l'incidenza della malattia negli esposti e nei non esposti al fattore di rischio.

Lo studio di coorte fornisce una stima diretta e precisa del rischio relativo e del rischio attribuibile. E' un'indagine lunga, costosa che richiede un campione iniziale molto numeroso e che può essere concepita solo per malattie ad elevata incidenza.

Anche negli studi di coorte, oltre al fattore di rischio in esame, occorre tenere conto di altri fattori che, direttamente o indirettamente, possono essere essi stessi determinanti della malattia. Tali fattori possono confondere, potenziare o attenuare l'effetto del fattore di rischio in studio.

Tab. A.1. Tassi standardizzati di mortalità nelle regioni italiane (1971 – 1997). Cirrosi epatica. Uomini.

REGIONI	PERIODI								
	1971/73	1974/76	1977/79	1980/82	1983/85	1986/88	1989/91	1992/94	1995/97
Valle d'Aosta	74,60	63,30	68,90	62,38	50,89	43,69	28,37	33,63	21,18
Piemonte	40,60	40,80	40,10	35,55	33,66	25,62	20,95	18,00	14,85
Lombardia	53,60	54,20	52,30	46,53	40,27	31,02	25,69	21,00	16,30
Liguria	29,60	30,20	31,30	29,34	26,71	22,72	19,45	17,44	13,99
Veneto	55,60	54,50	52,00	45,06	39,30	28,80	24,20	19,93	15,46
Friuli Venezia Giulia	65,60	71,40	72,00	59,29	50,65	36,78	28,79	23,35	21,33
Trentino Alto Adige	53,80	56,70	52,40	49,02	43,04	34,28	27,70	22,82	19,25
Emilia Romagna	27,60	27,50	25,70	23,54	20,78	18,94	15,54	12,54	10,89
Toscana	25,00	26,40	25,60	24,15	21,42	17,67	14,78	12,80	10,04
Umbria	35,10	39,90	32,40	32,45	30,47	22,01	19,31	14,96	11,11
Marche	26,20	25,40	25,30	23,71	21,33	16,16	13,94	12,18	9,45
Lazio	30,10	31,80	31,00	29,78	28,08	23,06	19,61	17,57	13,59
Abruzzo	28,50	31,00	34,70	34,71	33,85	28,75	23,68	20,72	16,71
Molise	24,90	31,50	30,90	34,62	35,40	30,39	26,10	26,64	23,27
Campania	33,80	38,80	44,50	45,02	46,47	42,19	37,63	34,26	26,60
Puglia	27,20	30,30	34,70	33,61	33,79	31,69	27,88	24,61	20,60
Basilicata	24,40	27,10	30,40	31,65	32,29	32,18	25,16	25,93	24,52
Calabria	26,30	27,10	32,70	33,18	32,37	30,11	25,18	25,49	20,93
Sicilia	20,60	22,20	25,00	25,13	26,37	25,08	22,55	21,51	17,16
Sardegna	30,50	31,90	37,80	34,81	36,23	32,98	26,06	23,65	19,20

Tab. A.2. *Tassi standardizzati di mortalità nelle regioni italiane (1971 – 1997). Cirrosi epatica. Donne.*

REGIONI	PERIODI								
	1971/73	1974/76	1977/79	1980/82	1983/85	1986/88	1989/91	1992/94	1995/97
Valle d'Aosta	20,90	17,60	28,20	15,78	17,25	12,39	11,31	7,89	9,24
Piemonte	11,80	11,60	12,10	11,09	10,44	8,99	7,78	7,25	6,42
Lombardia	12,00	12,70	12,20	11,92	11,91	10,04	8,99	8,19	6,83
Liguria	9,80	10,00	10,50	9,27	9,58	8,70	7,33	7,12	5,75
Veneto	16,50	16,40	15,50	14,42	12,90	10,41	9,61	9,00	6,85
Friuli Venezia Giulia	18,60	21,30	21,00	20,16	18,63	13,94	11,49	9,80	9,33
Trentino Alto Adige	16,40	15,90	14,60	13,37	12,34	9,69	8,35	7,57	6,38
Emilia Romagna	7,60	8,50	8,00	7,22	7,17	6,47	6,13	6,17	5,31
Toscana	7,80	8,80	8,60	7,61	8,09	6,67	6,36	6,14	5,32
Umbria	10,80	10,50	9,70	10,03	8,99	7,29	6,51	6,06	5,52
Marche	7,30	7,40	6,60	6,81	6,41	5,19	4,75	3,47	3,28
Lazio	10,90	11,40	11,60	10,79	10,48	9,74	8,10	7,29	5,87
Abruzzo	10,50	10,20	10,10	11,09	11,32	9,32	8,10	7,32	6,47
Molise	8,20	10,90	9,30	10,59	9,25	7,42	7,14	8,43	7,08
Campania	17,30	20,90	22,40	22,01	24,28	22,72	21,66	19,85	15,26
Puglia	11,20	12,60	14,00	12,94	13,47	13,17	12,61	11,93	9,79
Basilicata	9,10	10,10	12,80	12,13	10,56	12,62	10,18	10,37	9,54
Calabria	8,40	9,30	11,60	10,93	11,07	10,19	9,81	9,67	7,78
Sicilia	8,80	10,20	11,40	11,84	12,56	11,60	11,14	11,26	9,16
Sardegna	10,10	10,90	12,60	10,87	11,68	10,94	9,44	8,47	7,08

Tab. A.3. Tassi specifici di mortalità per classi di età nelle regioni italiane (1980/82, 1989/91, 1995/97). Cirrosi epatica. Uomini.

REGIONI	1980-82			1989-91			1995-97		
	25-34	35-54	55-74	25-34	35-54	55-74	25-34	35-54	55-74
Valle d'Aosta	11,40	108,51	241,78	0,00	45,06	114,96	0,00	21,03	99,07
Piemonte	5,76	50,02	154,94	4,26	26,23	95,84	1,53	17,80	68,40
Lombardia	4,15	60,83	220,94	4,58	27,27	125,64	2,51	16,45	80,03
Liguria	4,07	38,64	135,48	3,23	20,66	95,30	1,04	19,71	60,79
Veneto	7,00	52,08	198,75	3,78	27,84	117,35	1,02	19,07	71,56
Friuli Venezia Giulia	10,67	91,21	249,57	1,61	36,27	136,15	1,03	25,13	101,19
Trentino Alto Adige	7,43	68,14	222,64	2,91	40,20	125,75	1,23	21,88	94,15
Emilia Romagna	2,23	25,46	111,82	3,17	16,92	70,96	2,17	12,32	48,84
Toscana	2,78	28,65	165,44	3,01	14,66	71,12	1,21	9,92	49,59
Umbria	0,60	39,04	155,86	2,47	19,47	90,74	0,00	11,28	54,98
Marche	0,70	22,79	117,45	1,61	14,63	64,04	0,88	9,61	47,04
Lazio	2,96	32,12	146,51	4,00	21,36	93,21	1,52	14,06	65,73
Abruzzo	6,91	43,41	162,85	1,91	25,04	118,14	1,69	15,04	85,97
Molise	1,52	50,57	152,86	0,00	26,48	121,16	4,00	23,30	117,83
Campania	6,55	47,25	217,89	5,88	37,83	187,17	3,95	23,90	132,00
Puglia	4,59	36,16	159,49	2,87	26,17	115,63	2,79	28,72	102,79
Basilicata	2,48	37,66	151,09	3,12	29,01	119,28	2,90	22,52	99,61
Calabria	3,78	48,32	147,38	2,66	27,97	129,57	2,51	17,43	98,59
Sicilia	3,35	26,68	119,57	3,39	24,46	107,71	1,47	16,32	86,27
Sardegna	5,63	46,46	161,14	5,97	28,10	118,08	3,90	20,36	92,18

Tab. A.4. *Tassi specifici di mortalità per classi di età nelle regioni italiane (1980/82, 1989/91, 1995/97). Cirrosi epatica. Donne.*

REGIONI	1980-82			1989-91			1995-97		
	25-34	35-54	55-74	25-34	35-54	55-74	25-34	35-54	55-74
Valle d'Aosta	4,34	13,27	102,02	4,04	13,00	48,46	0,00	19,56	38,20
Piemonte	2,44	14,94	48,79	1,77	8,86	37,16	0,90	6,54	29,73
Lombardia	1,84	15,16	55,50	0,65	8,58	44,90	0,68	4,89	36,14
Liguria	1,82	10,91	41,34	1,54	9,10	31,47	0,81	5,25	27,65
Veneto	3,57	22,52	59,87	1,85	11,65	43,25	0,81	6,58	32,99
Friuli Venezia Giulia	6,35	37,23	72,53	0,42	16,29	51,83	1,47	11,67	42,19
Trentino Alto Adige	2,24	22,06	52,20	1,01	10,12	35,28	0,85	7,24	28,19
Emilia Romagna	0,60	6,20	37,38	0,36	4,73	30,83	0,33	4,24	26,82
Toscana	1,88	8,05	36,35	0,68	5,50	33,67	0,63	5,91	25,34
Umbria	1,26	12,03	41,64	0,00	7,07	32,78	0,00	4,23	28,86
Marche	0,00	5,34	36,23	0,00	4,61	22,44	0,00	3,60	14,14
Lazio	0,92	8,94	52,00	1,05	5,34	41,39	0,16	4,30	30,04
Abruzzo	2,04	12,44	50,40	0,39	7,54	37,74	0,69	3,97	32,86
Molise	1,56	7,62	54,99	1,51	8,98	40,11	1,38	3,14	41,12
Campania	2,93	16,52	111,58	2,02	12,47	122,04	1,27	7,40	83,29
Puglia	1,59	10,15	65,95	0,00	1,55	70,43	1,40	4,97	49,69
Basilicata	0,00	7,67	64,44	1,40	8,70	48,77	0,83	3,96	42,83
Calabria	0,98	10,44	50,70	1,33	7,83	65,73	0,51	4,95	51,50
Sicilia	0,99	8,37	61,26	1,29	6,56	63,01	0,42	5,24	49,88
Sardegna	2,08	11,75	51,88	1,55	7,56	49,04	0,49	5,24	34,93

Tab. A.5. Tassi standardizzati di mortalità nelle regioni italiane (1971/97). Tumore del fegato. Uomini.

REGIONI	PERIODI								
	1971/73	1974/76	1977/79	1980/82	1983/85	1986/88	1989/91	1992/94	1995/97
Valle d'Aosta	1,30	3,50	2,40	4,08	4,37	5,13	9,96	9,51	10,60
Piemonte	2,70	3,40	3,60	4,36	5,23	5,34	5,64	6,97	6,39
Lombardia	4,20	4,80	6,00	7,34	9,05	9,93	12,69	13,68	11,23
Liguria	3,80	3,80	4,30	4,24	6,10	5,31	7,13	6,58	5,67
Veneto	3,90	4,70	5,20	6,43	7,57	8,64	10,26	11,75	9,04
Friuli Venezia Giulia	3,30	5,20	4,90	6,96	6,68	8,10	9,93	11,80	9,00
Trentino Alto Adige	3,00	3,30	4,90	5,53	4,03	6,64	9,05	8,69	10,41
Emilia Romagna	3,50	3,90	4,30	4,90	5,08	5,87	6,18	7,24	6,43
Toscana	2,60	3,20	3,50	4,57	4,77	4,87	5,64	6,57	5,81
Umbria	2,60	2,80	3,10	3,23	3,38	3,92	5,40	6,20	5,21
Marche	2,70	3,90	2,90	4,36	3,45	3,34	4,19	4,33	4,01
Lazio	4,00	5,70	6,20	6,61	6,40	5,90	5,91	5,99	5,28
Abruzzo	2,70	2,90	2,50	3,39	2,94	3,49	5,25	6,63	5,15
Molise	2,30	2,50	3,50	4,40	5,37	5,95	4,47	7,22	6,04
Campania	2,30	3,10	3,60	4,90	5,28	5,99	7,33	10,08	8,44
Puglia	0,90	3,90	2,10	4,87	5,89	6,54	7,97	10,34	8,48
Basilicata	1,40	1,90	2,70	3,79	2,95	4,86	5,06	6,37	6,73
Calabria	2,20	3,40	4,20	2,51	3,64	4,63	4,81	5,95	4,39
Sicilia	1,70	2,60	2,70	3,34	4,44	3,68	5,73	6,46	4,86
Sardegna	3,30	4,90	3,20	5,79	6,10	6,29	7,94	8,93	8,11

Tab. A.6. Tassi standardizzati di mortalità nelle regioni italiane (1971/97). Tumore del fegato. Donne.

REGIONI	PERIODI								
	1971/73	1974/76	1977/79	1980/82	1983/85	1986/88	1989/91	1992/94	1995/97
Valle d'Aosta	1,90	2,20	1,10	0,32	1,55	2,42	2,71	1,01	1,04
Piemonte	1,90	2,40	1,90	1,96	2,04	1,99	2,00	1,97	1,90
Lombardia	2,00	2,30	2,30	2,49	2,66	2,68	3,28	3,22	2,83
Liguria	1,70	2,30	2,50	2,18	2,53	1,75	2,01	2,27	1,57
Veneto	1,80	1,80	2,10	2,05	2,19	2,11	2,12	2,60	2,37
Friuli Venezia Giulia	1,50	2,30	1,90	2,88	1,81	2,21	2,60	2,55	2,16
Trentino Alto Adige	2,40	2,90	1,60	1,68	1,59	1,95	1,99	1,97	2,21
Emilia Romagna	1,90	2,10	2,00	1,80	1,85	1,86	2,01	2,23	2,09
Toscana	1,60	1,80	1,70	2,42	2,11	1,93	1,96	2,30	1,78
Umbria	1,30	1,80	1,70	1,82	1,89	1,85	2,25	2,52	1,28
Marche	1,70	1,90	1,80	2,15	1,74	1,02	1,22	1,58	0,88
Lazio	2,50	3,10	3,10	3,44	3,01	2,36	2,34	2,66	1,70
Abruzzo	1,60	1,90	1,90	2,34	1,88	1,41	1,36	1,82	1,43
Molise	1,30	2,20	1,80	2,31	1,46	0,95	2,70	2,21	1,33
Campania	1,50	2,40	2,70	2,99	3,16	3,10	3,29	4,14	2,77
Puglia	1,40	1,90	2,10	2,68	2,20	2,61	2,92	3,29	2,33
Basilicata	1,00	2,80	1,90	2,65	2,25	1,45	2,03	2,48	1,86
Calabria	1,10	1,50	1,60	2,00	2,26	2,12	2,44	1,65	1,67
Sicilia	1,20	1,80	2,20	2,51	2,88	2,05	2,72	2,66	1,58
Sardegna	1,70	2,60	2,80	3,42	2,46	2,21	2,40	3,32	2,25

Tab. A.7. *Tassi specifici di mortalità per classi di età nelle regioni italiane (1980/82, 1989/91, 1995/97). Tumore del fegato. Uomini.*

REGIONI	1980-82			1989-91			1995-97		
	25-34	35-54	55-74	25-34	35-54	55-74	25-34	35-54	55-74
Valle d'Aosta	0,00	6,29	23,70	0,00	4,14	53,95	0,00	6,09	64,41
Piemonte	0,10	3,42	24,81	0,21	3,03	32,79	0,10	4,43	37,31
Lombardia	0,29	5,39	40,19	0,15	6,50	76,78	0,26	5,61	67,37
Liguria	0,00	3,48	25,59	0,00	3,47	45,77	0,00	3,83	32,35
Veneto	0,21	3,72	36,86	0,09	4,95	62,94	0,09	4,10	56,79
Friuli Venezia Giulia	0,39	7,20	36,01	0,35	4,73	62,06	0,00	6,19	55,82
Trentino Alto Adige	0,53	4,78	32,18	0,41	3,67	55,61	0,40	4,33	57,74
Emilia Romagna	0,12	3,56	25,64	0,35	2,99	38,28	0,20	3,10	38,73
Toscana	0,28	3,22	23,63	0,00	2,13	35,88	0,12	2,89	36,07
Umbria	0,00	2,11	19,30	0,61	2,25	33,36	0,00	3,48	29,65
Marche	0,00	2,66	25,30	0,00	2,71	24,55	0,00	2,24	24,87
Lazio	0,19	4,64	37,37	0,00	3,04	33,24	0,16	2,42	29,82
Abruzzo	0,00	2,39	20,37	0,00	2,25	33,12	0,69	1,29	31,16
Molise	0,00	7,10	28,95	0,00	6,08	24,82	0,00	3,82	35,24
Campania	0,62	3,57	27,97	0,09	5,46	43,22	0,07	4,60	49,58
Puglia	0,38	3,78	26,25	0,00	4,84	48,07	0,10	4,20	50,18
Basilicata	0,00	3,12	21,67	0,00	3,38	29,04	0,00	6,74	36,16
Calabria	0,00	2,50	12,70	0,63	3,66	26,32	0,20	2,73	25,62
Sicilia	0,51	2,19	17,73	0,29	3,91	31,98	0,09	3,58	28,08
Sardegna	0,00	6,16	29,66	0,52	3,73	46,64	0,24	6,63	47,17

Tab. A.8. *Tassi specifici di mortalità per classi di età nelle regioni italiane (1980/82, 1989/91, 1995/97). Tumore del fegato. Donne.*

REGIONI	1980-82			1989-91			1995-97		
	25-34	35-54	55-74	25-34	35-54	55-74	25-34	35-54	55-74
Valle d'Aosta	0,00	0,00	0,00	0,00	4,21	10,79	0,00	0,00	4,86
Piemonte	0,10	1,64	10,14	0,11	0,65	11,44	0,10	0,47	12,06
Lombardia	0,05	1,64	12,85	0,05	1,51	18,60	0,04	1,06	17,32
Liguria	0,00	1,13	11,85	0,00	1,63	10,75	0,00	0,59	8,38
Veneto	0,33	1,56	9,32	0,32	1,04	11,82	0,00	0,73	14,41
Friuli Venezia Giulia	0,00	2,27	13,54	0,00	1,39	13,76	0,35	1,21	13,14
Trentino Alto Adige	0,00	0,64	9,47	0,00	1,83	10,66	0,00	0,85	11,15
Emilia Romagna	0,12	1,45	9,02	0,12	0,55	11,72	0,11	0,75	12,04
Toscana	0,13	1,96	11,90	0,14	1,09	12,24	0,00	0,64	10,51
Umbria	0,00	0,28	9,03	0,00	0,60	14,79	0,00	0,32	6,83
Marche	0,00	1,37	11,38	0,00	0,51	5,55	0,00	0,00	5,73
Lazio	0,09	1,93	17,97	0,00	1,14	12,88	0,23	0,75	9,92
Abruzzo	0,00	1,88	13,06	0,00	0,71	8,95	0,00	0,40	7,75
Molise	0,00	1,49	14,12	0,00	3,57	11,61	0,00	1,05	10,61
Campania	0,35	2,17	15,07	0,00	1,39	19,83	0,00	1,66	15,47
Puglia	0,00	1,77	14,55	0,00	1,15	16,65	0,00	1,12	12,77
Basilicata	0,00	2,18	11,38	0,00	0,43	11,43	0,00	0,00	10,85
Calabria	0,25	1,13	10,46	0,20	1,55	14,52	0,00	0,58	8,85
Sicilia	0,10	1,63	12,43	0,18	1,74	14,02	0,00	0,80	8,53
Sardegna	0,30	3,83	16,84	0,00	0,71	16,25	0,00	0,51	11,85

Tab. A.9. *Pesi fattoriali desumibili dall'analisi fattoriale dei tassi standardizzati di mortalità nelle regioni italiane (1971 – 1997). Cirrosi epatica. Uomini. Tab. A.1.*

	Fattore1	Fattore 2
1971/73	0,78757	-0,60168
1974/76	0,81641	-0,56320
1977/79	0,90819	-0,40552
1980/82	0,96081	-0,26963
1983/85	0,99250	-0,03258
1986/88	0,94617	0,29893
1989/91	0,85945	0,45567
1992/94	0,81073	0,54689
1995/97	0,72910	0,65219

Tab. A.10. *Pesi fattoriali desumibili dalle tre analisi fattoriali dei tassi di mortalità specifici per età nelle regioni italiane (1980/1982, 1989/1991, 1995/1997). Cirrosi epatica. Uomini. Tab. A.3.*

	1980 - 1982		1989 – 1991		1995 - 1997	
	Fattore1	Fattore 2	Fattore1	Fattore 2	Fattore1	Fattore 2
25 - 34	0,93212	0,34672	0,21669	0,96950	0,75859	0,64656
35 - 54	0,95531	-0,06046	0,90715	-0,31510	0,88597	-0,39342
55 - 74	0,94025	-0,28230	0,95328	0,07948	0,94345	-0,15042

Tab. A.11. *Pesi fattoriali desumibili dall'analisi fattoriale dei tassi standardizzati di mortalità nelle regioni italiane (1971 – 1997). Cirrosi epatica. Donne. Tab. A.2.*

	Fattore1	Fattore 2
1971/73	0,78749	0,60340
1974/76	0,89683	0,86760
1977/79	0,87584	0,37984
1980/82	0,97212	0,12888
1983/85	0,98991	0,03678
1986/88	0,95404	-0,02666
1989/91	0,93860	-0,32500
1992/94	0,85522	-0,50229
1995/97	0,91862	-0,35646

Tab. A.12. *Pesi fattoriali desumibili dalle tre analisi fattoriali dei tassi di mortalità specifici per età nelle regioni italiane (1980/1982, 1989/1991, 1995/1997). Cirrosi epatica. Donne. Tab. A.4.*

	1980 - 1982		1989 - 1991		1995 - 1997	
	Fattore1	Fattore 2	Fattore1	Fattore 2	Fattore1	Fattore 2
25 - 34	0,95676	-0,15204	0,83404	-0,25893	0,84243	-0,28569
35 - 54	0,89366	-0,39391	0,82219	-0,31622	0,16402	0,96990
55 - 74	0,69175	0,71918	0,58972	0,80708	0,87616	0,09312

Tab. A.13. *Pesi fattoriali desumibili dall'analisi fattoriale dei tassi standardizzati di mortalità nelle regioni italiane (1971 – 1997). Tumore del fegato. Uomini. Tab. A.5.*

	Fattore1	Fattore 2
1971/73	0,62360	0,68517
1974/76	0,76669	0,39476
1977/79	0,73764	0,53361
1980/82	0,92745	0,12764
1983/85	0,90634	0,09211
1986/88	0,95271	-0,13858
1989/91	0,87518	-0,38949
1992/94	0,84893	-0,48094
1995/97	0,74574	-0,60375

Tab. A.14. *Pesi fattoriali desumibili dalle tre analisi fattoriali dei tassi di mortalità specifici per età nelle regioni italiane (1980/1982, 1989/1991, 1995/1997). Tumore del fegato. Uomini. Tab. A.7.*

	1980 – 1982		1989 - 1991		1995 - 1997	
	Fattore1	Fattore 2	Fattore1	Fattore 2	Fattore1	Fattore 2
25 - 34	0,46114	0,87189	0,46114	0,87189	-0,41078	0,89483
35 - 54	0,82091	-0,44825	0,82091	-0,44825	0,93994	-0,03160
55 - 74	0,91567	-0,03723	0,91567	-0,03723	0,82194	0,48334

Tab. A.15. *Pesi fattoriali desumibili dall'analisi fattoriale dei tassi standardizzati di mortalità nelle regioni italiane (1971 – 1997). Tumore del fegato. Donne. Tab. A.6.*

	Fattore1	Fattore 2
1971/73	0,14747	0,76773
1974/76	0,39915	0,73954
1977/79	0,83561	0,31698
1980/82	0,73290	0,14539
1983/85	0,83359	-0,05444
1986/88	0,71927	-0,24313
1989/91	0,62790	-0,49048
1992/94	0,91209	-0,19428
1995/97	0,78658	-0,09460

Tab. A.16. *Pesi fattoriali desumibili dalle tre analisi fattoriali dei tassi di mortalità specifici per età nelle regioni italiane (1980/1982, 1989/1991, 1995/1997). Tumore del fegato. Donne. Tab. A.8.*

	1980 - 1982		1989 - 1991		1995 - 1997	
	Fattore1	Fattore 2	Fattore1	Fattore 2	Fattore1	Fattore 2
25 - 34	0,60809	0,78646	0,74815	-0,04858	0,51467	0,85689
35 - 54	0,93411	-0,11869	-0,74684	0,07659	0,90456	-0,20891
55 - 74	0,85476	-0,42980	0,09398	0,99540	0,88806	-0,28381

Tab. A.17. Valori riassuntivi di intensità media e di andamento temporale dei tassi standardizzati e specifici di mortalità per cirrosi epatica per ogni regione italiana (1971 – 1997). Uomini. Tabb. A.1 e A.3.

	Tassi Standard		Tassi Specifici 1980/82		Tassi Specifici 1989/91		Tassi Specifici 1995/97	
	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento
Valle d'Aosta	49,66	75,70	142,40	44,01	64,01	-175,87	48,04	-122,47
Piemonte	30,01	20,85	83,14	14,06	49,68	10,12	34,79	-29,77
Lombardia	37,88	47,76	113,54	-47,78	62,08	14,66	39,09	25,01
Liguria	24,53	-4,17	70,46	3,88	47,03	4,73	32,41	-64,90
Veneto	37,21	58,41	101,73	33,20	58,83	-8,85	36,45	-62,06
Friuli Venezia Giulia	47,69	50,00	138,45	38,93	69,29	-98,95	50,73	-96,62
Trentino Alto Adige	39,89	30,25	117,80	15,45	66,96	-80,15	46,66	-68,40
Emilia Romagna	20,34	9,30	55,36	-10,72	35,79	17,76	24,90	32,93
Toscana	19,76	7,35	78,19	-1,92	34,91	22,19	24,04	0,38
Umbria	26,41	28,61	78,08	-72,96	44,58	-10,83	26,50	-65,70
Marche	19,30	14,27	56,23	-38,66	31,79	-14,71	22,83	-13,63
Lazio	24,95	-0,35	72,04	-6,67	46,63	22,30	32,22	-8,49
Abruzzo	28,07	-23,86	83,89	52,65	57,65	-47,37	40,74	-6,23
Molise	29,30	-73,94	81,68	-66,12	59,05	-103,34	57,25	56,84
Campania	38,81	-69,83	107,37	39,25	91,18	7,74	63,15	51,09
Puglia	29,38	-51,26	79,18	23,73	57,30	-26,32	53,16	-32,71
Basilicata	28,18	-82,97	76,00	-24,14	59,94	-30,89	49,43	8,50
Calabria	28,15	-55,76	79,04	-19,70	63,55	-38,80	46,91	19,30
Sicilia	22,84	-48,36	59,17	16,29	53,54	-6,02	41,33	-24,12
Sardegna	30,35	-33,60	84,16	18,55	59,66	48,10	45,80	69,53

Tab. A.18. Valori riassuntivi di intensità media e di andamento temporale dei tassi standardizzati e specifici di mortalità per cirrosi epatica per ogni regione italiana (1971 – 1997). Donne. Tab. A.2 e A.4.

	Tassi Standard		Tassi Specifici 1980/82		Tassi Specifici 1989/91		Tassi Specifici 1995/97	
	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento
Valle d'Aosta	15,62	59,14	46,98	-40,85	25,39	119,72	23,10	281,11
Piemonte	9,72	17,22	25,98	23,86	18,76	6,80	14,69	34,48
Lombardia	10,53	13,46	28,63	16,27	21,52	11,54	16,55	-8,33
Liguria	8,67	8,68	21,26	5,90	16,54	5,69	13,32	22,39
Veneto	12,40	52,67	33,67	56,34	22,33	22,75	15,99	32,44
Friuli Venezia Giulia	16,03	37,75	45,18	114,49	27,33	14,81	21,84	58,77
Trentino Alto Adige	11,62	58,11	30,15	62,17	18,36	32,07	14,34	47,45
Emilia Romagna	6,95	-4,70	17,55	-11,22	14,30	-2,29	12,49	13,40
Toscana	7,27	-3,08	18,14	0,41	15,80	-7,04	12,62	41,97
Umbria	8,38	20,54	21,72	24,39	15,94	-7,75	13,23	7,57
Marche	5,69	19,95	16,63	-14,68	10,82	2,62	7,10	32,74
Lazio	9,57	16,72	24,56	-17,96	18,90	-3,93	13,77	11,70
Abruzzo	9,38	5,14	25,55	14,48	18,19	-5,46	14,87	-8,04
Molise	8,70	-23,23	25,35	-17,81	19,94	-0,64	17,98	-53,16
Campania	20,71	-53,35	51,83	-65,82	54,21	-23,83	36,53	-77,49
Puglia	12,41	-33,34	30,76	-23,95	28,79	-62,07	22,14	-68,66
Basilicata	10,82	-54,54	28,85	-54,78	23,27	-4,89	18,88	-34,53
Calabria	9,86	-27,38	24,65	-11,60	29,69	-14,99	22,68	-32,49
Sicilia	10,88	-45,93	28,05	-44,44	28,09	-29,57	22,13	-34,93
Sardegna	10,23	-6,56	25,87	1,37	22,95	-4,07	16,16	2,51

Tab. A.19. Valori riassuntivi di intensità media e di andamento temporale dei tassi standardizzati e specifici di mortalità per tumore del fegato per ogni regione italiana (1971 – 1997). Uomini. Tabb. A.5 e A.7.

	Tassi Standard		Tassi Specifici 1980/82		Tassi Specifici 1989/91		Tassi Specifici 1995/97	
	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento
Valle d'Aosta	5,65	-101,67	12,00	-160,60	23,23	-98,67	28,20	-149,62
Piemonte	4,85	2,59	11,31	-47,57	14,37	54,06	16,72	-43,89
Lombardia	8,77	-13,63	18,29	-25,55	33,34	-64,91	29,24	32,01
Liguria	5,21	49,10	11,63	-88,94	19,70	-82,64	14,47	-94,21
Veneto	7,50	6,33	16,27	-15,50	27,17	-65,49	24,37	-42,90
Friuli Venezia Giulia	7,32	-13,12	17,36	-35,18	26,79	97,76	24,81	-152,15
Trentino Alto Adige	6,17	-42,41	14,89	79,27	23,80	161,33	24,91	156,88
Emilia Romagna	5,27	28,70	11,70	-45,63	16,58	142,55	16,77	58,15
Toscana	4,61	7,19	10,80	25,47	15,21	-50,82	15,61	10,61
Umbria	3,98	15,39	8,56	-53,87	14,36	314,83	13,25	-85,59
Marche	3,69	35,14	11,18	-67,87	10,91	-64,66	10,84	-55,04
Lazio	5,78	61,10	16,84	-45,46	14,51	-72,45	12,93	45,07
Abruzzo	3,88	19,55	9,10	-61,03	14,15	-53,66	13,12	429,10
Molise	4,64	-5,96	14,42	-181,27	12,36	-144,98	15,62	-93,76
Campania	5,67	-38,79	12,74	145,80	19,49	-78,01	21,68	-63,61
Puglia	5,67	-86,01	12,09	49,99	21,16	-115,29	21,77	-35,89
Basilicata	3,97	-45,40	9,92	-79,72	12,97	-80,46	17,16	-165,68
Calabria	3,97	13,28	6,08	-63,97	12,12	292,18	11,38	67,69
Sicilia	3,95	-9,82	8,07	138,82	14,41	80,60	12,68	-28,38
Sardegna	6,06	-0,94	14,33	-157,28	20,25	225,25	21,57	-0,75

Tab. A.20. Valori riassuntivi di intensità media e di andamento temporale dei tassi standardizzati e specifici di mortalità per tumore del fegato per ogni regione italiana (1971 – 1997). Donne. Tabb. A.6 e A.8.

	Tassi Standard		Tassi Specifici 1980/82		Tassi Specifici 1989/91		Tassi Specifici 1995/97	
	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento	Intensità	Andamento
Valle d'Aosta	1,58	61,76	0,00	0,00	11,66	293,99	1,94	0,00
Piemonte	2,01	20,42	4,73	-14,57	5,01	-52,26	5,03	140,85
Lombardia	2,64	-18,41	5,81	-55,33	8,11	-3,28	7,36	-41,56
Liguria	2,09	24,52	5,19	-65,65	5,41	78,06	3,59	-70,57
Veneto	2,13	-8,06	4,42	168,70	5,49	6,22	6,06	-87,64
Friuli Venezia Giulia	2,21	-15,61	6,32	-132,52	6,46	19,35	5,81	547,97
Trentino Alto Adige	2,03	34,93	4,04	-37,29	7,26	74,17	4,80	-101,54
Emilia Romagna	1,98	11,28	4,21	12,79	5,23	-16,79	5,14	133,91
Toscana	1,96	8,54	5,57	-12,61	5,61	26,18	4,46	-76,27
Umbria	1,82	14,93	3,72	-16,34	7,22	-76,39	2,86	-37,91
Marche	1,55	57,69	5,10	-79,99	3,40	-4,06	2,29	0,00
Lazio	2,69	65,33	7,98	-41,38	5,84	12,41	4,31	364,90
Abruzzo	1,74	25,37	5,97	-109,56	4,90	-18,81	3,26	-47,72
Molise	1,81	12,53	6,25	-87,13	7,30	196,89	4,66	-125,48
Campania	2,89	-44,94	6,97	152,48	8,58	-34,32	6,85	-198,21
Puglia	2,38	-29,67	6,53	-103,34	7,34	-20,97	5,56	-134,56
Basilicata	2,05	-30,60	5,42	-126,99	6,37	-12,77	4,34	0,00
Calabria	1,82	-15,58	4,68	129,62	6,97	27,80	3,77	-69,59
Sicilia	2,18	-5,37	5,64	-16,21	6,89	20,65	3,73	-95,60
Sardegna	2,57	-8,17	8,33	17,04	7,44	1,10	4,95	-60,93

Fig. A.1. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1980 – 1982). Uomini. Tab. A.3.*

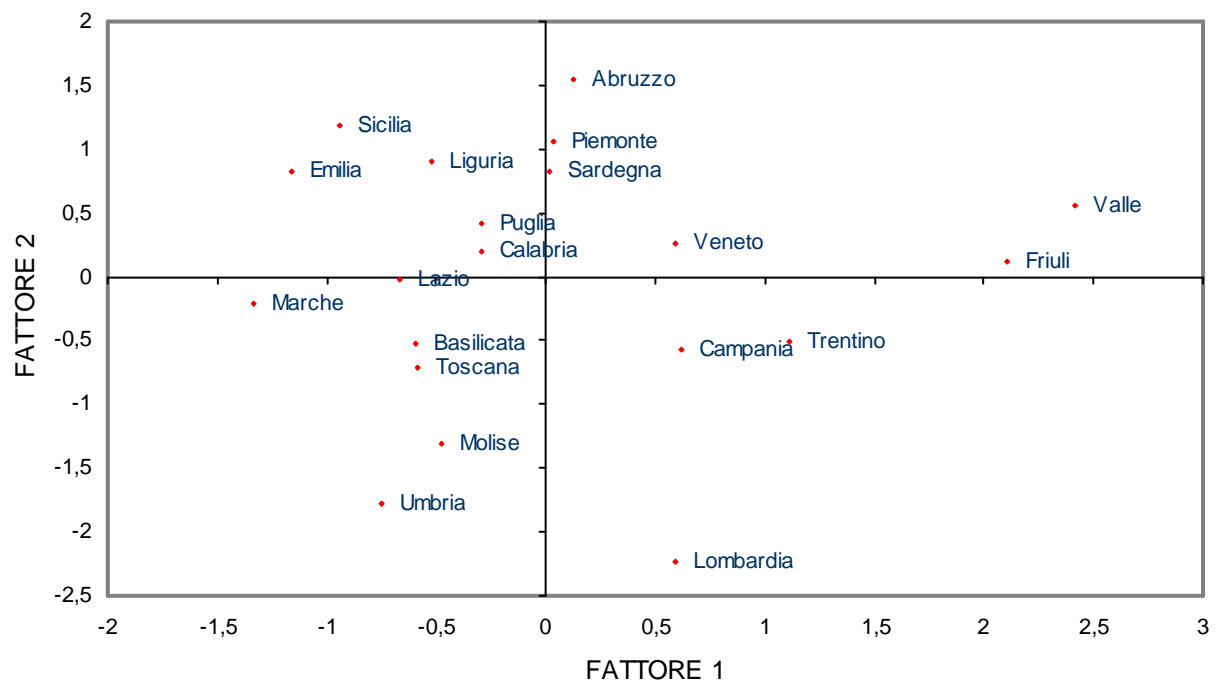


Fig. A.2. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1980 – 1982). Uomini. Tab. A.3.*

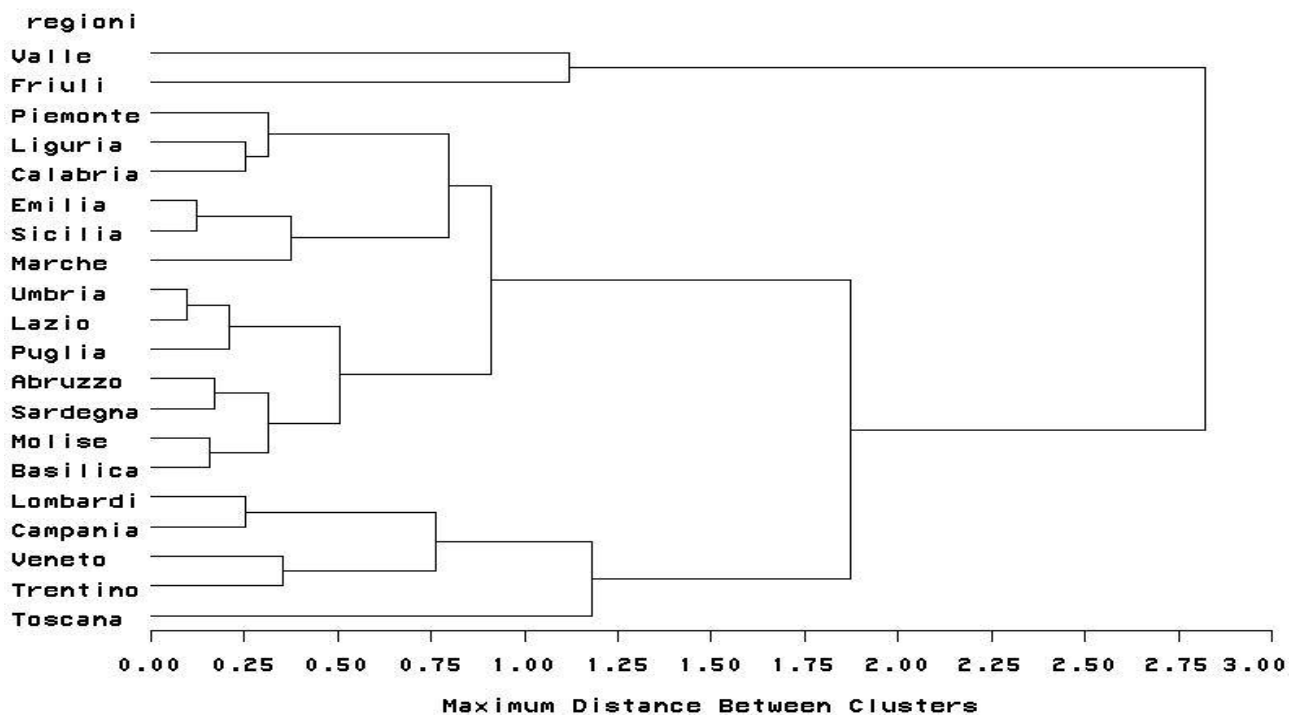


Fig. A.3. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1989 – 1991). Uomini. Tab. A.3.*

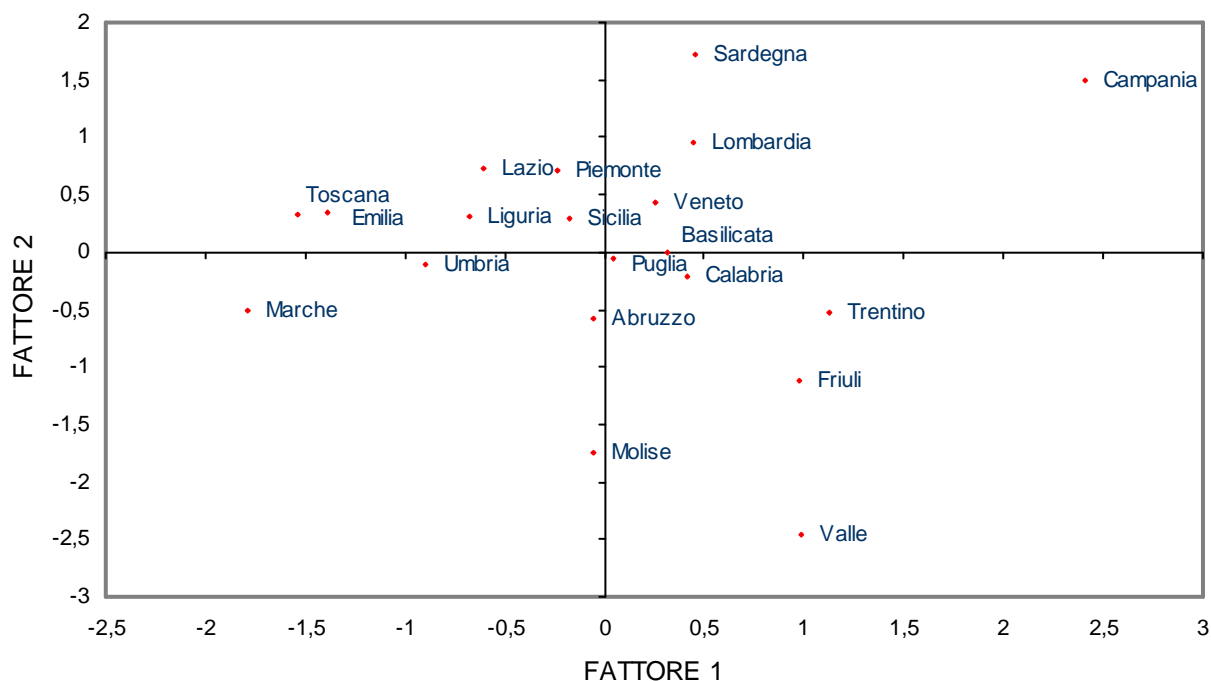


Fig. A.4. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1989 – 1991). Uomini. Tab. A.3.*

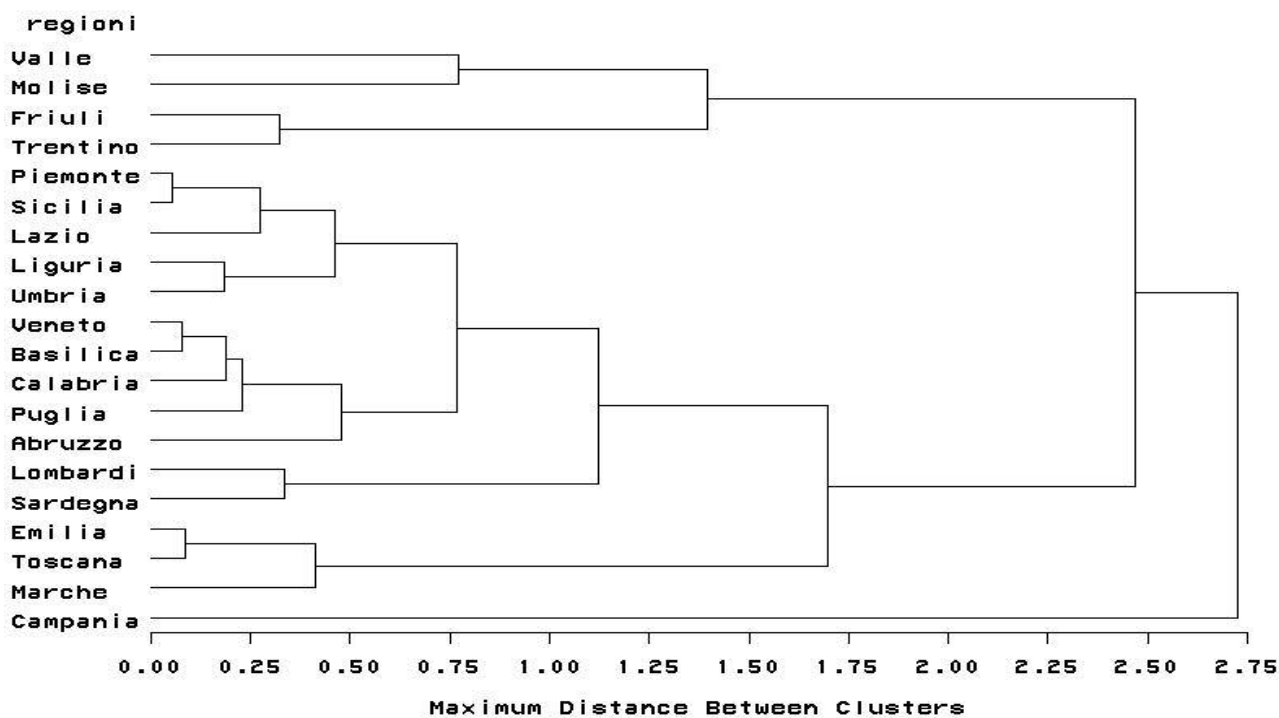


Fig. A.5. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1995 – 1997). Uomini. Tab. A.3.*

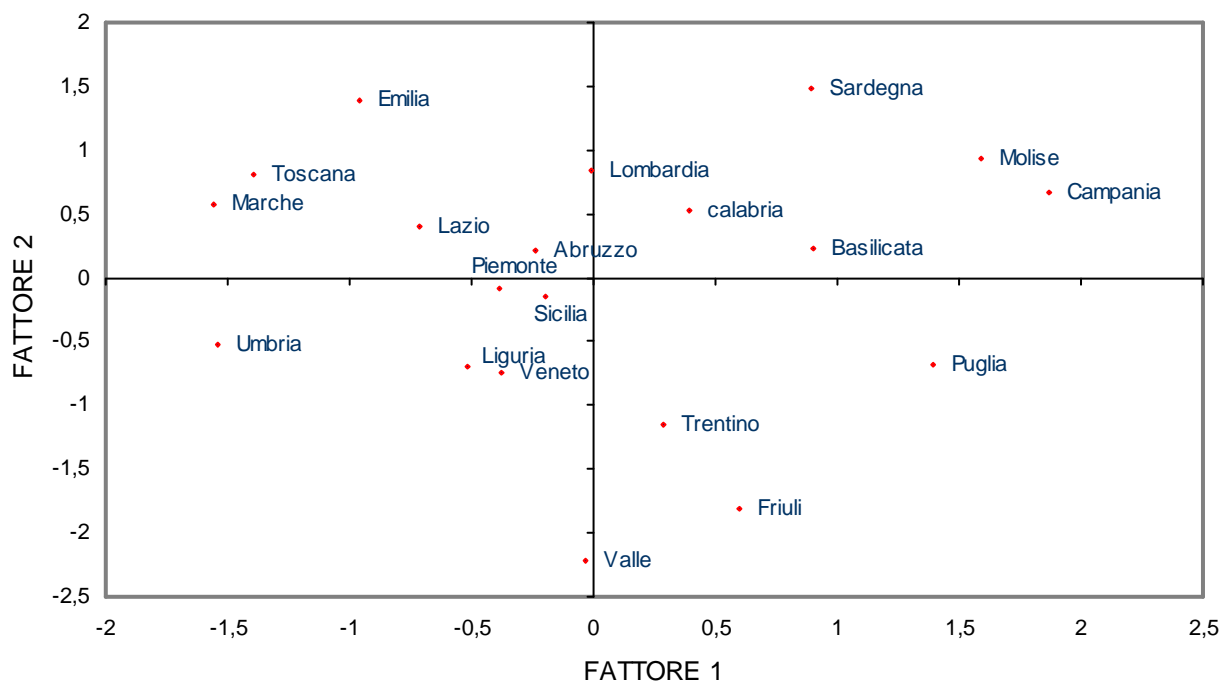


Fig. A.6. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1995 – 1997). Uomini. Tab. A.3.*

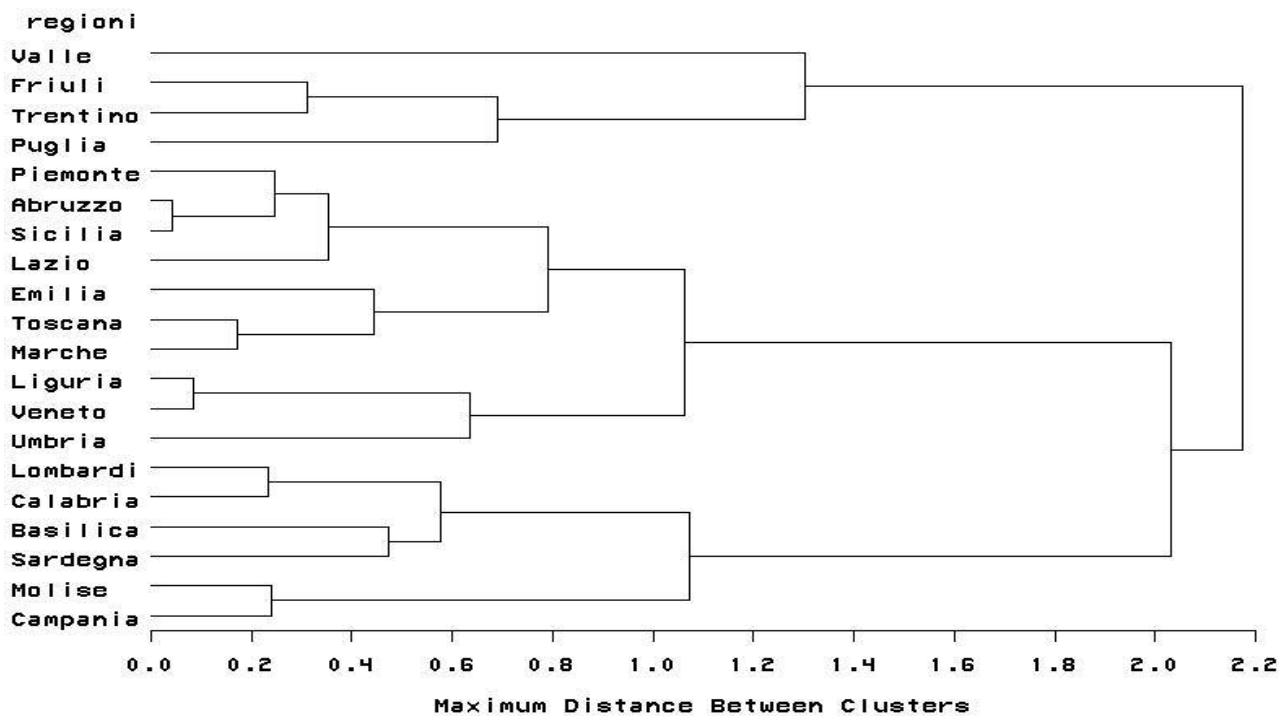


Fig. A.7. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1980 – 1982). Donne. Tab. A.4.*

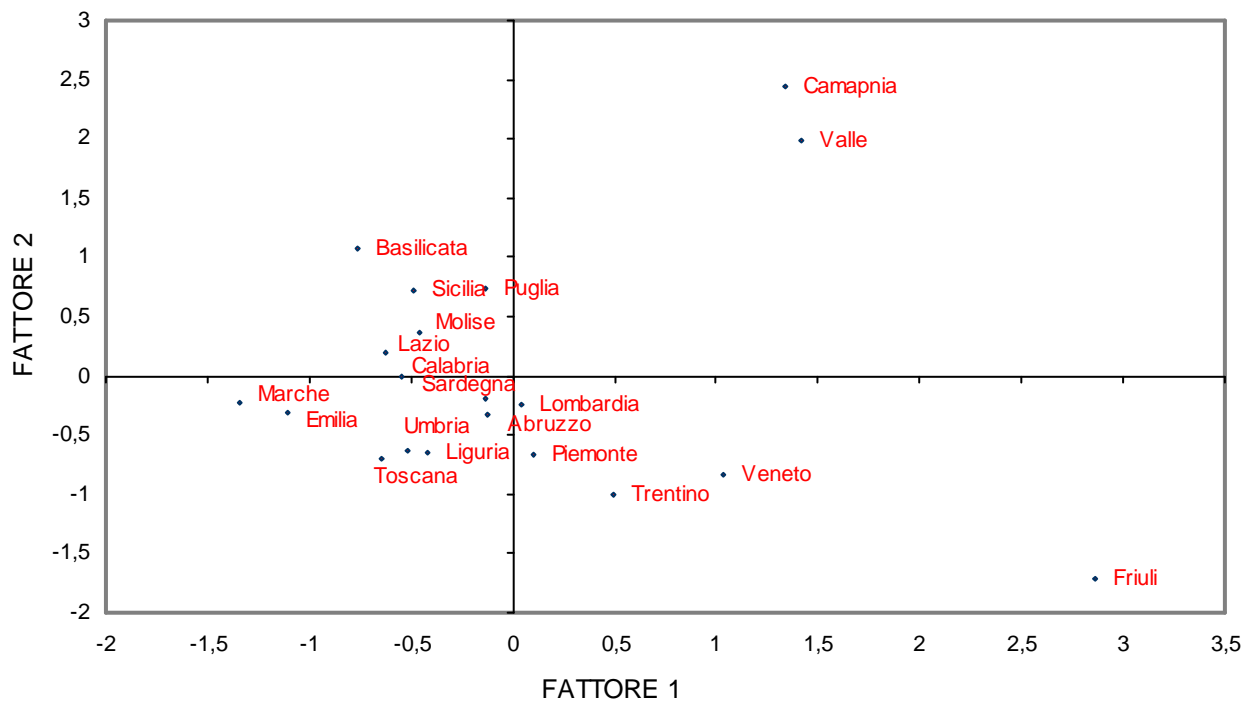


Fig. A.8. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1980 – 1982). Donne. Tab. A.4.*

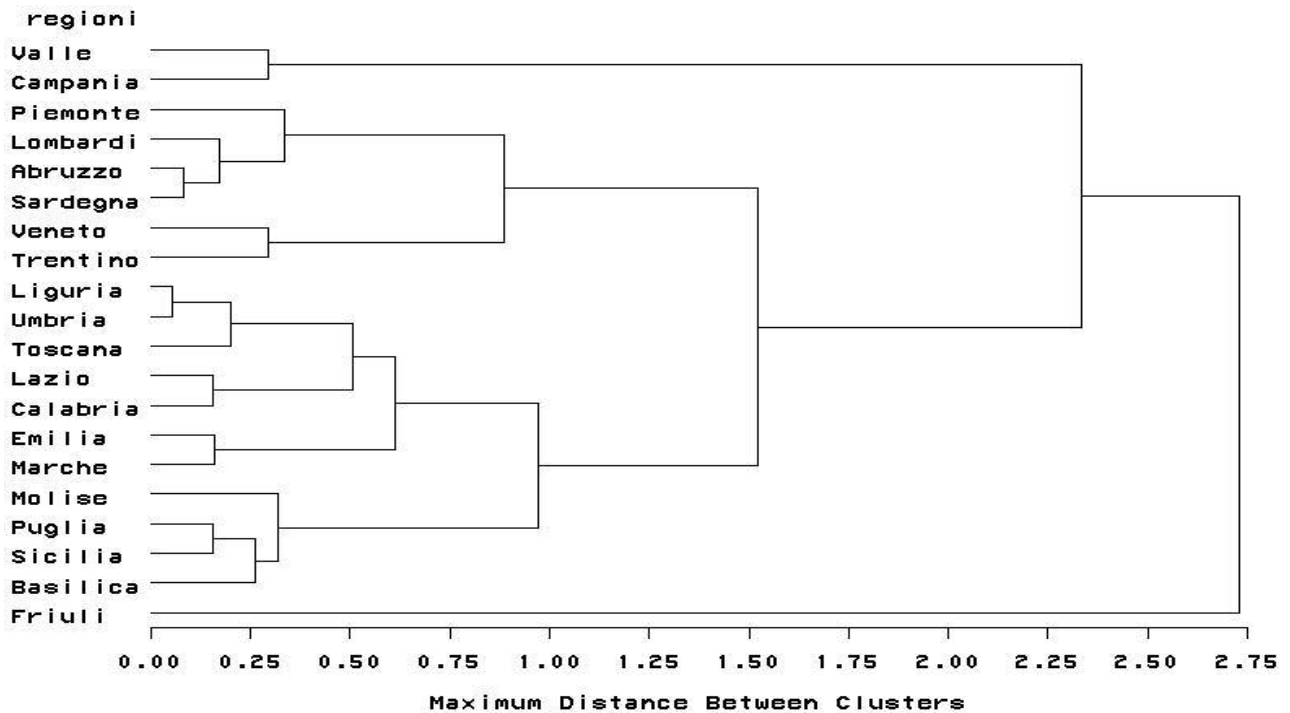


Fig. A.9. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1989 – 1991). Donne. Tab. A.4.*

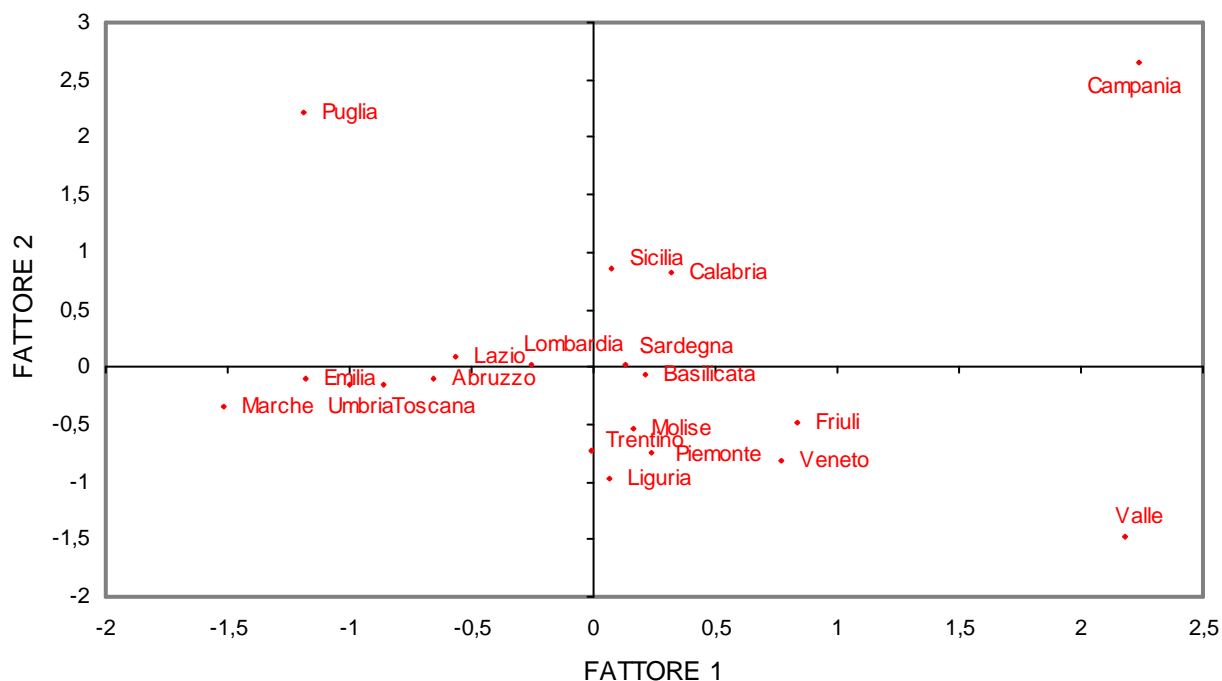


Fig. A.10. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1989 – 1991). Donne. Tab. A.4.*

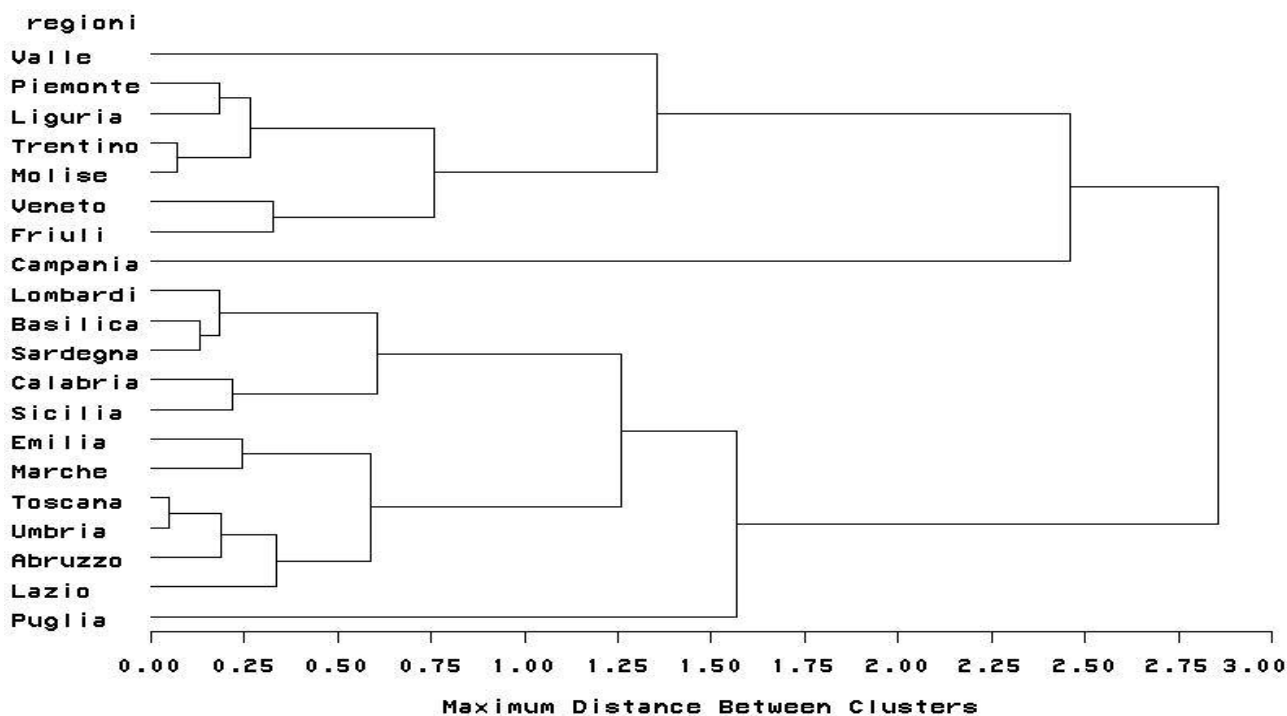


Fig. A.11. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1995 – 1997). Donne. Tab. A.4.*

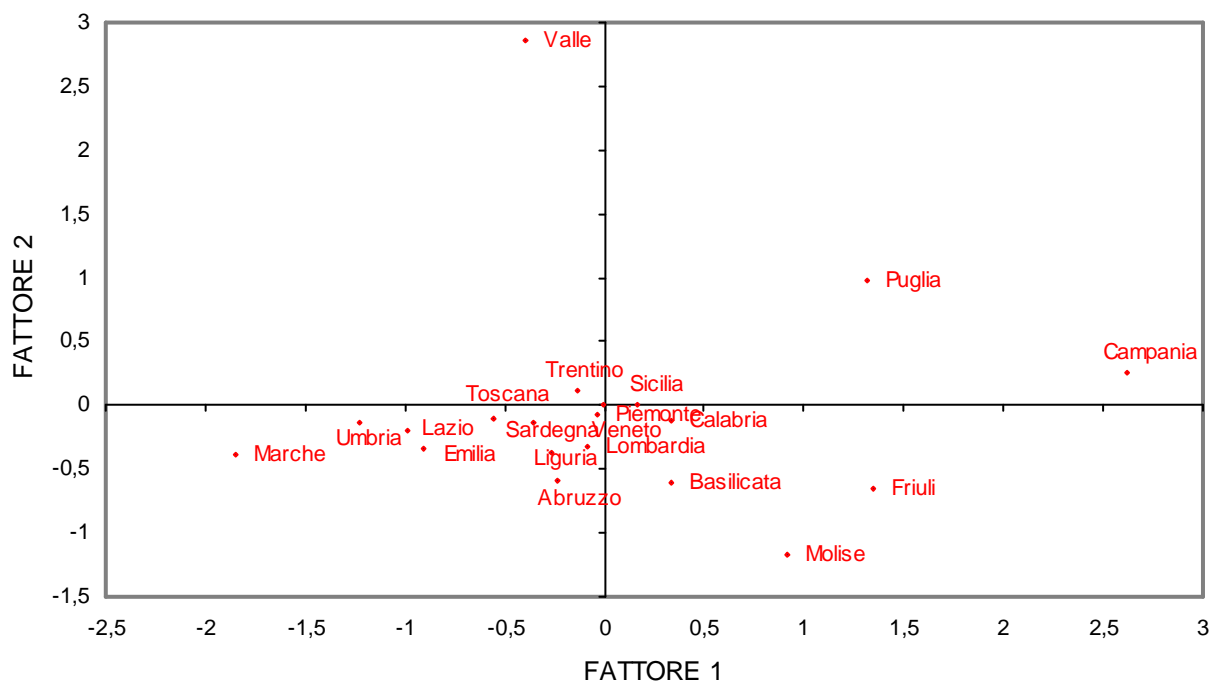


Fig. A.12. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per cirrosi epatica (1995 – 1997). Donne. Tab. A.4.*

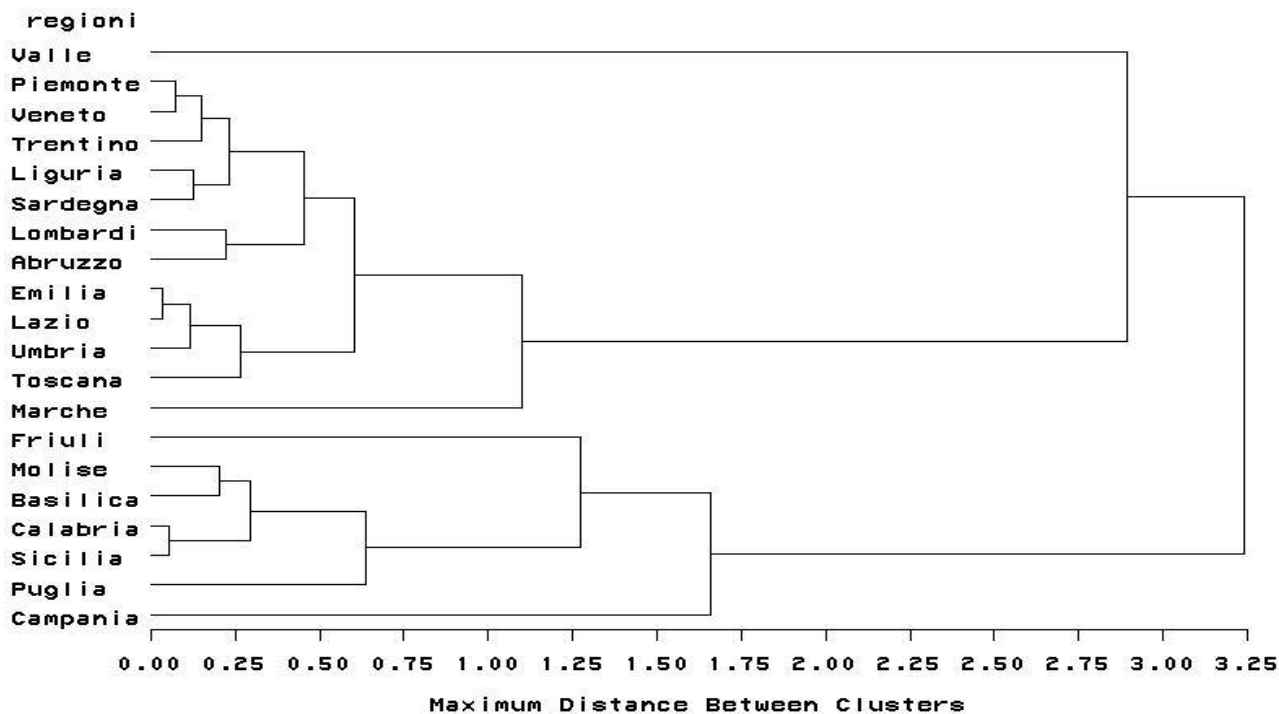


Fig. A.13. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1980 – 1982). Uomini. Tab. A.7.*

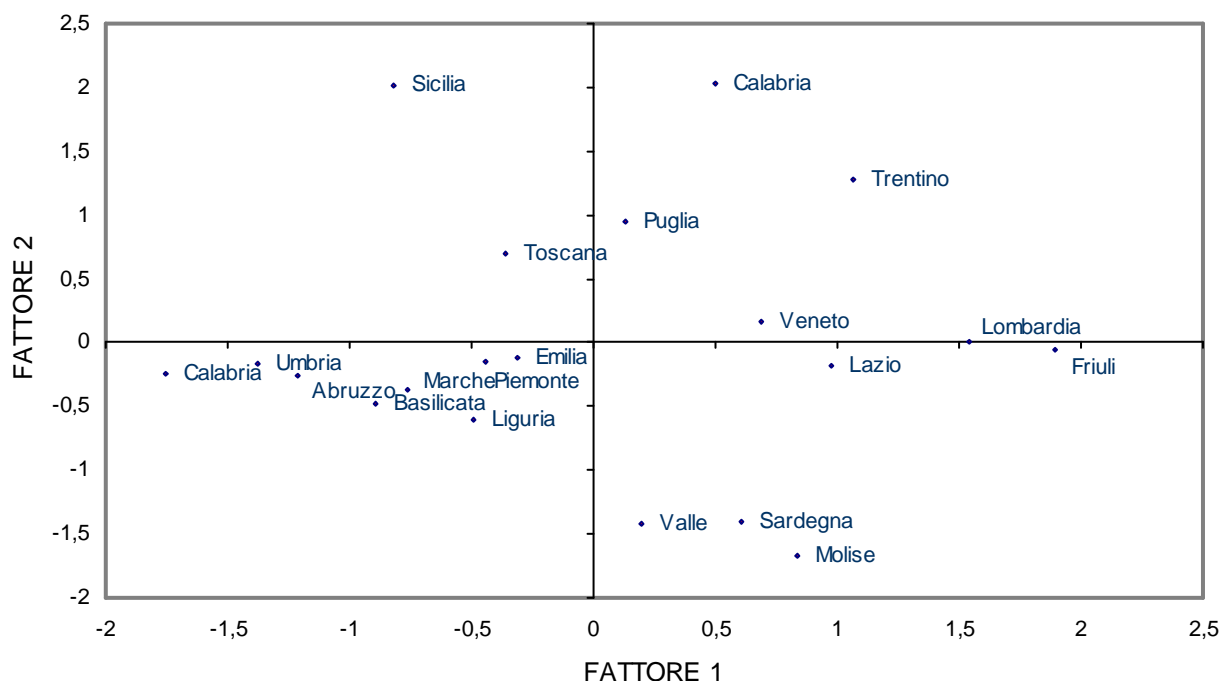


Fig. A.14. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1980 – 1982). Uomini. Tab. A.7.*

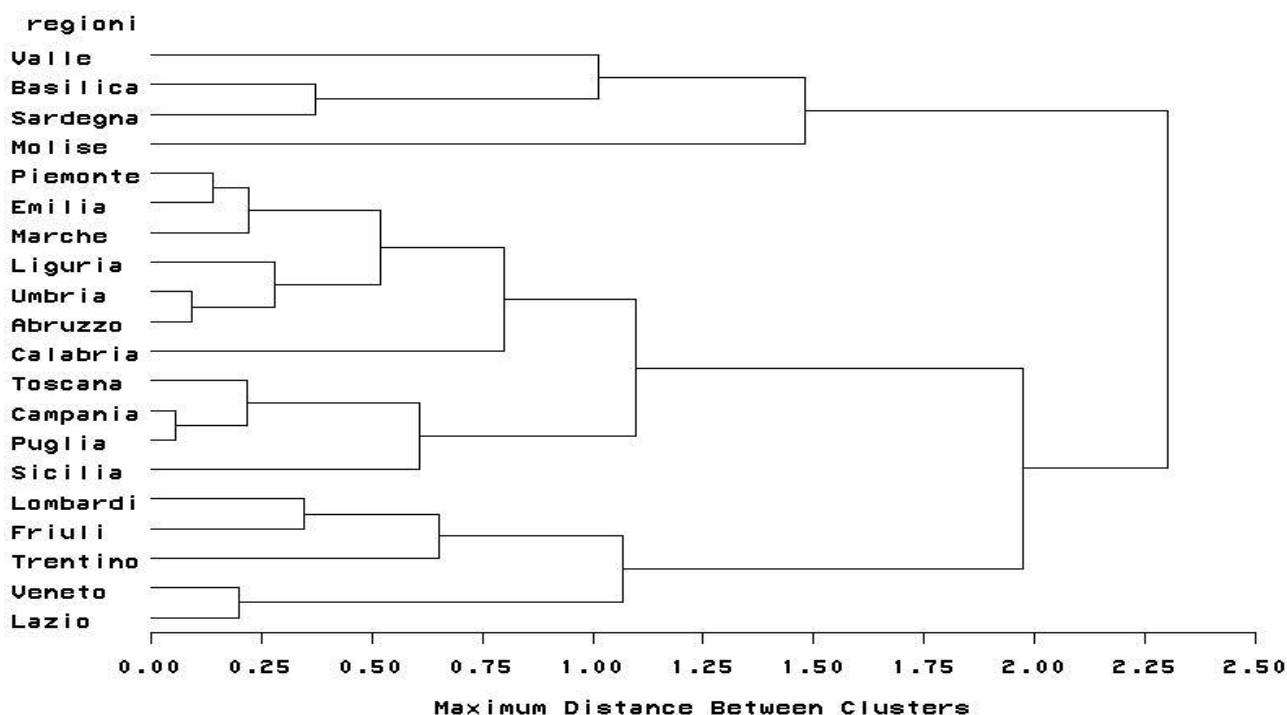


Fig. A.15. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1989 – 1991). Uomini. Tab. A.7.*

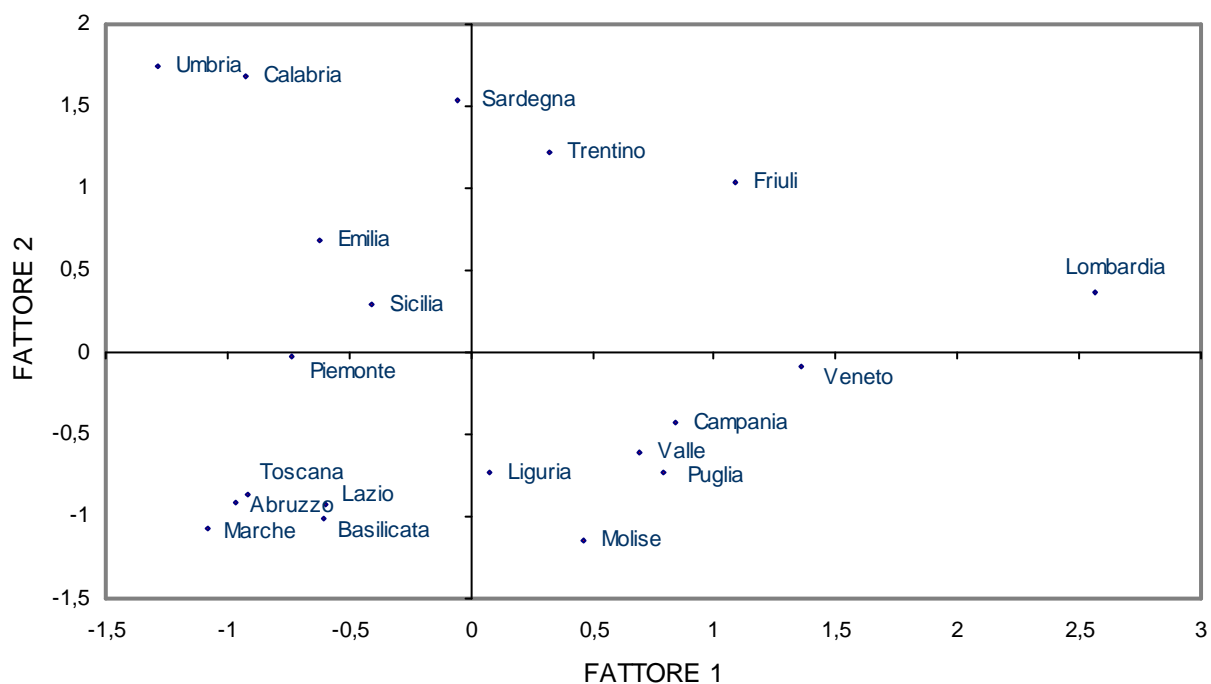


Fig. A.16. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1989 – 1991). Uomini. Tab. A.7.*

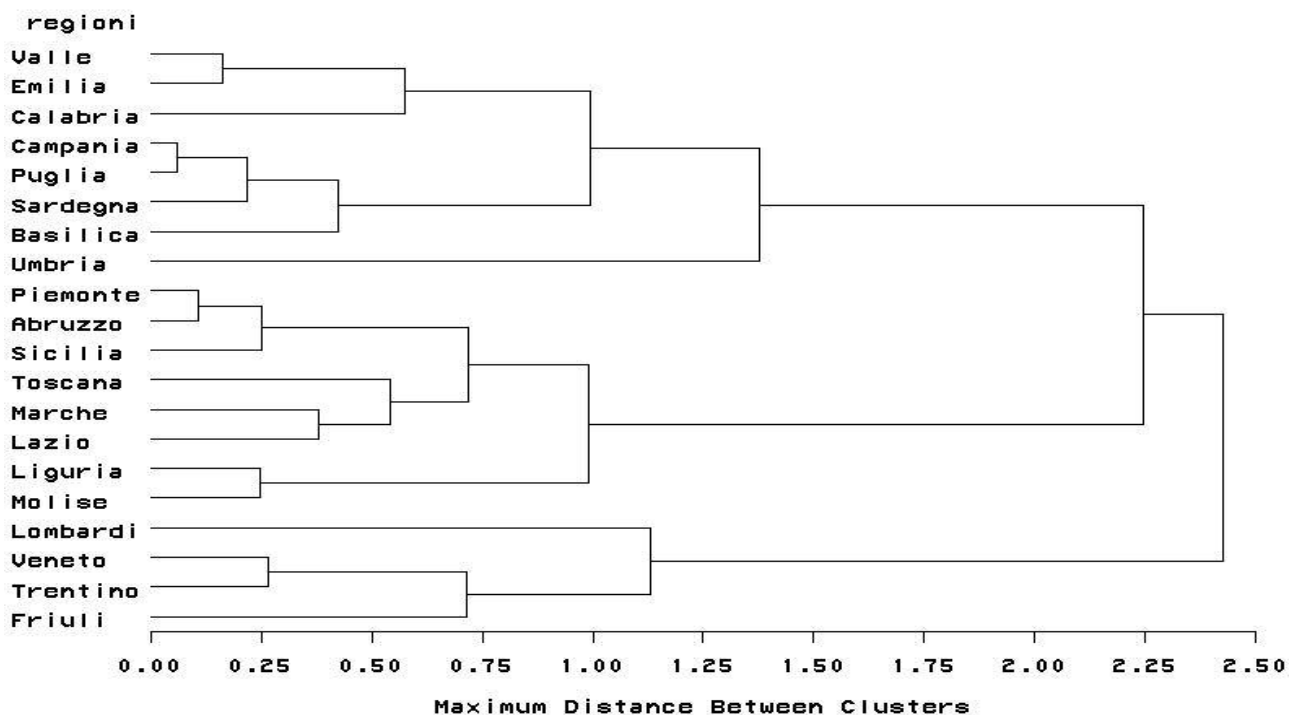


Fig. A.17. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1995 – 1997). Uomini. Tab. A.7.*

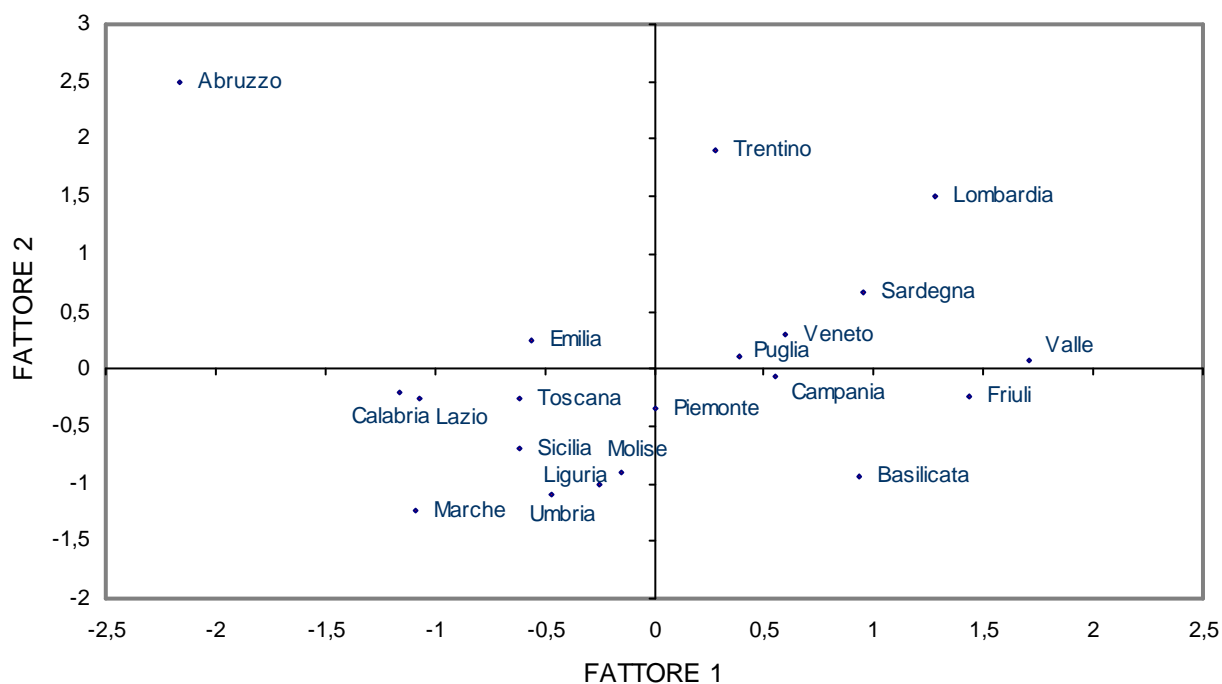


Fig. A.18. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1995 – 1997). Uomini. Tab. A.7.*

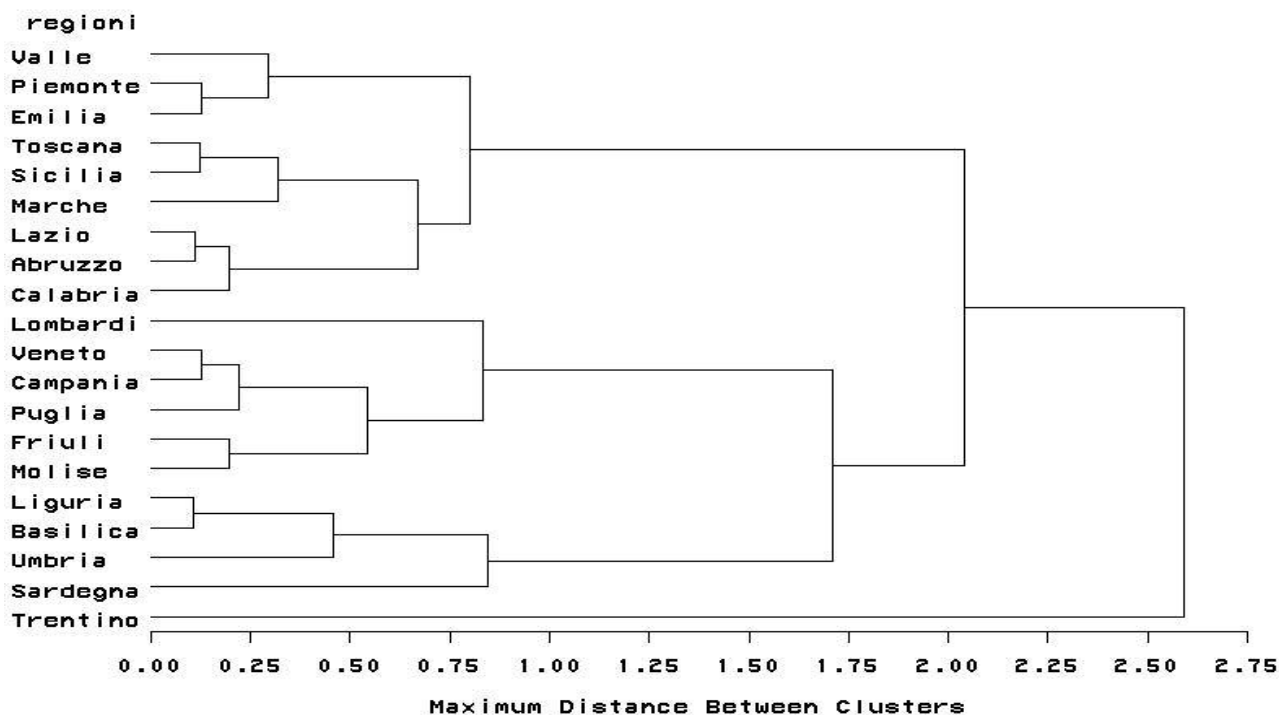


Fig. A.19. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1980 – 1982). Donne. Tab. A.8.*

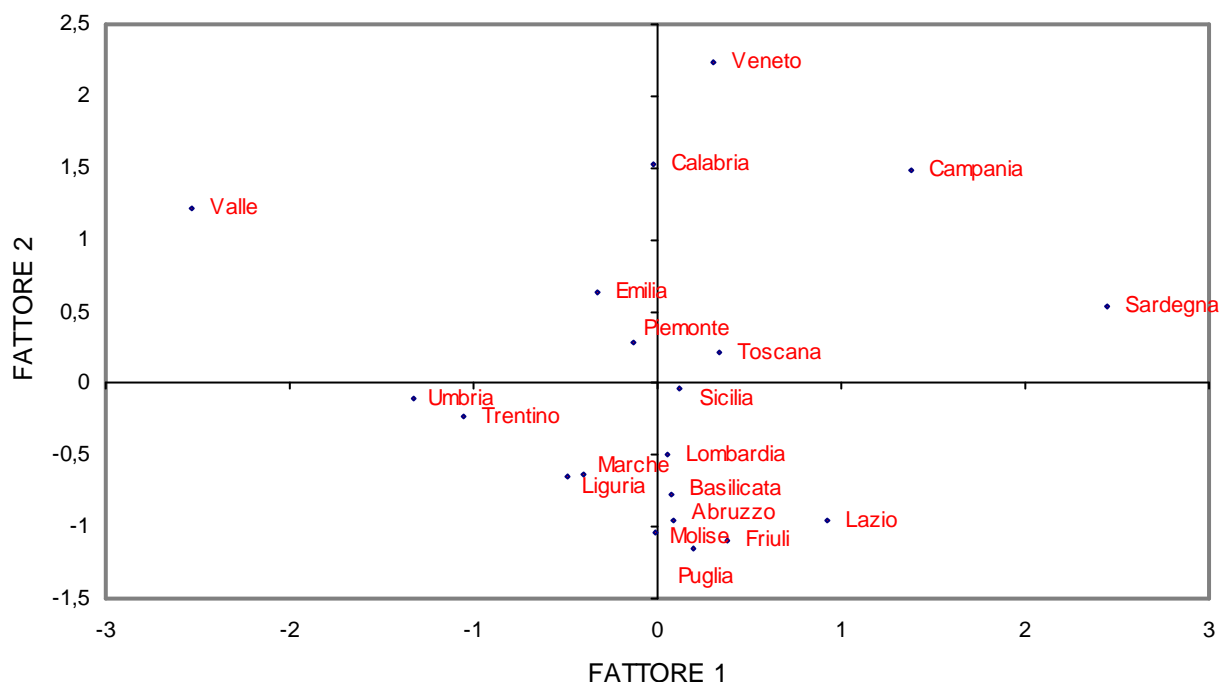


Fig. A.20. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1980 – 1982). Donne. Tab. A.8.*

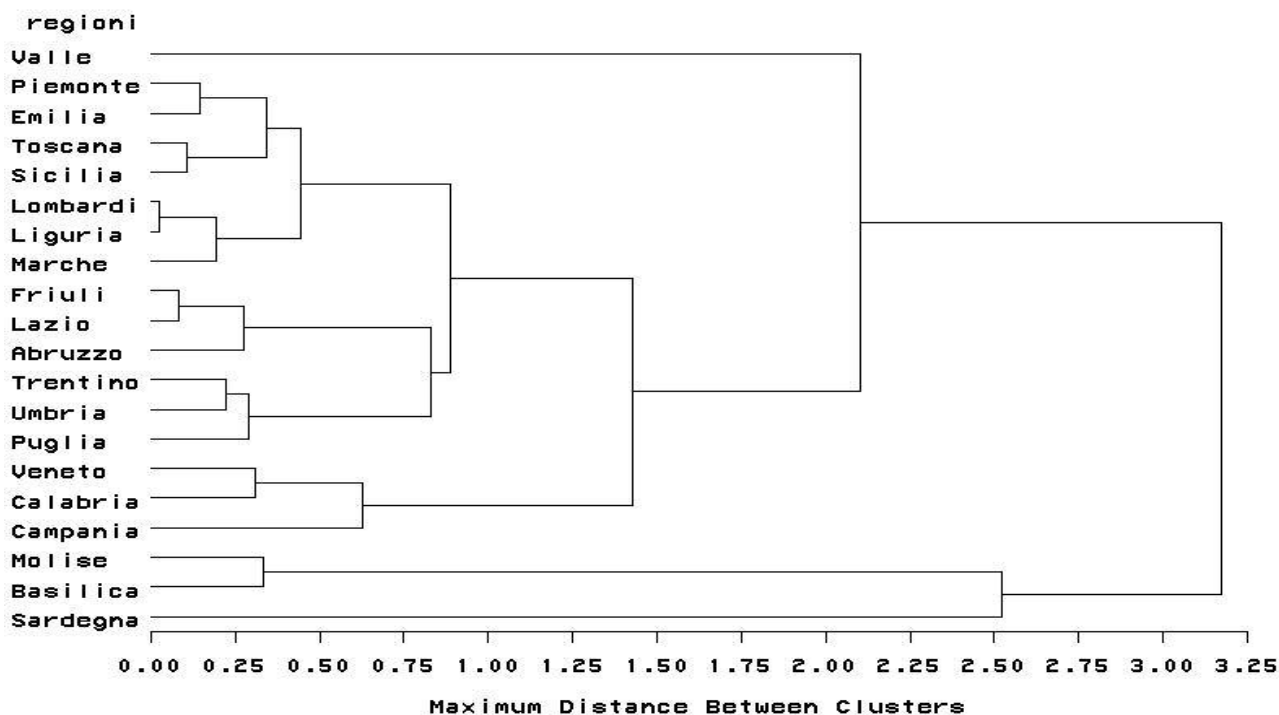


Fig. A.21. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1989 – 1991). Donne. Tab. A.8.*

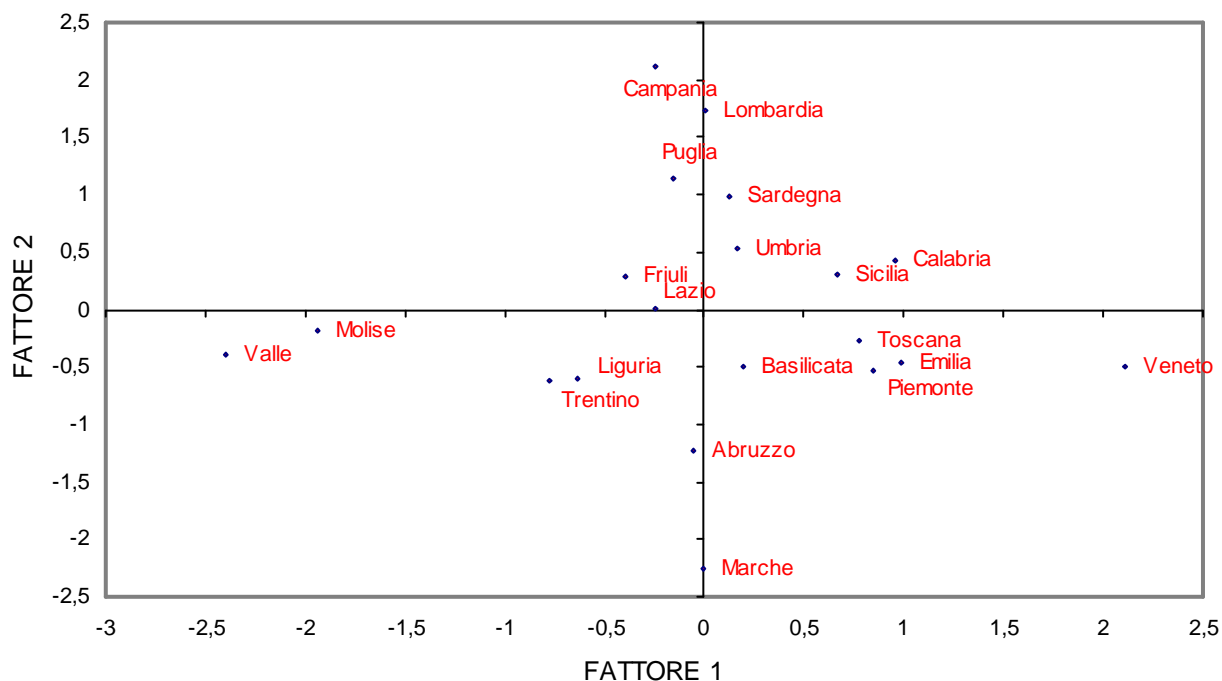


Fig. A.22. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1989 – 1991). Donne. Tab. A.8.*

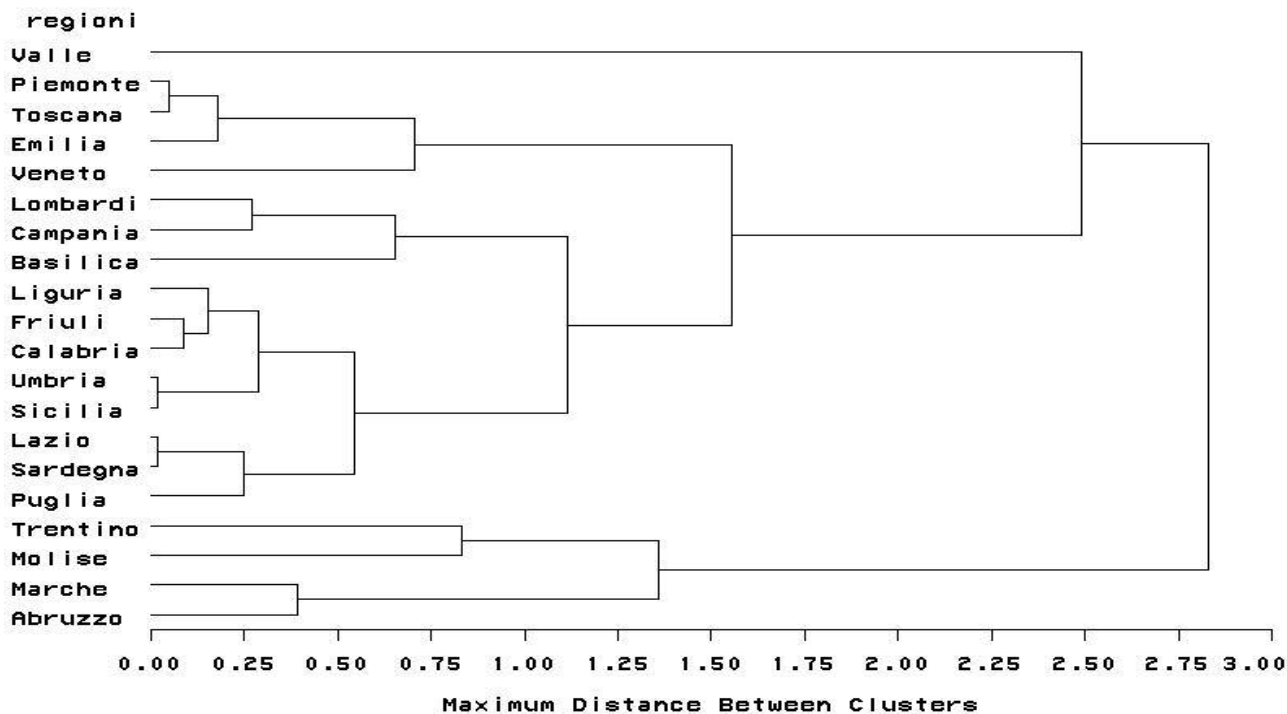


Fig. A.23. *Rappresentazione grafica delle regioni italiane sul piano definito dai primi due assi della soluzione ottenuta con l'analisi fattoriale dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1995 – 1997). Donne. Tab. A.8.*

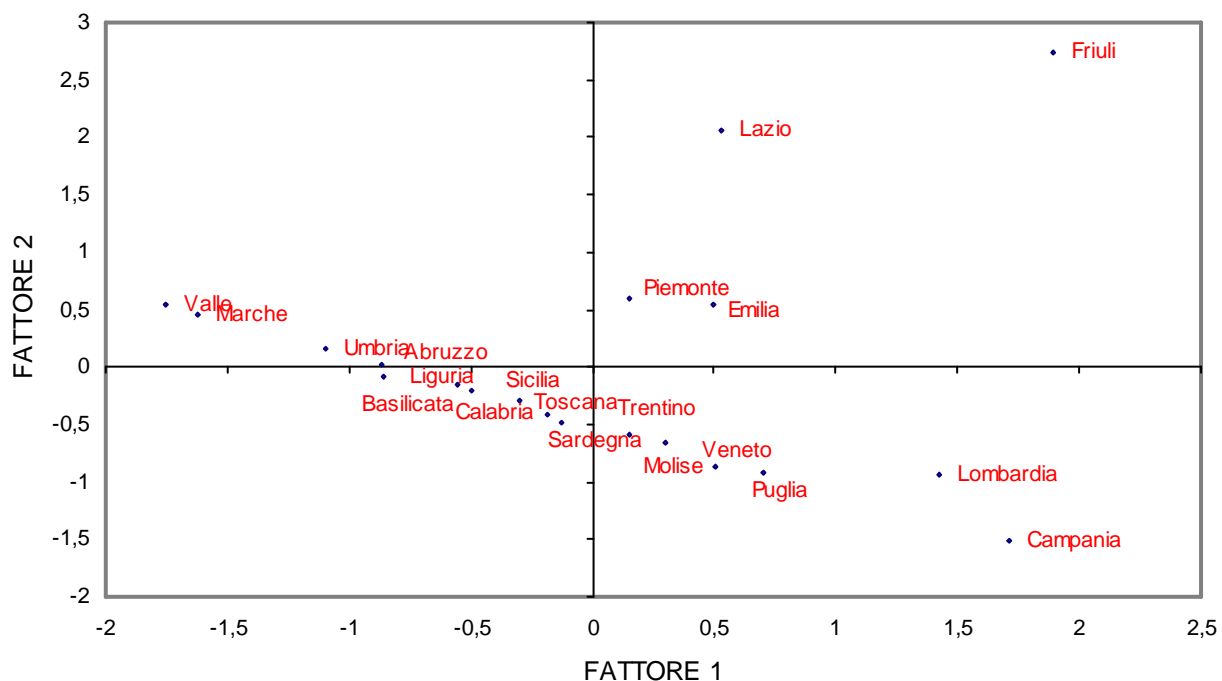
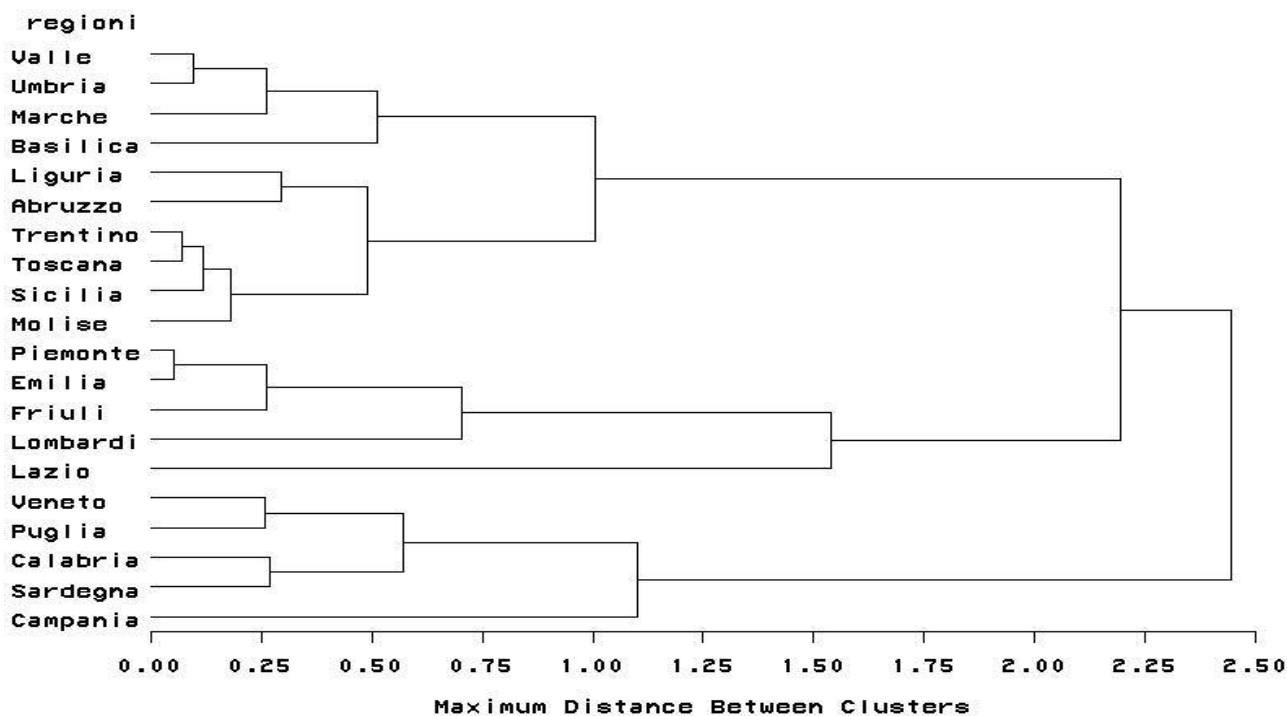


Fig. A.24. *Dendrogramma relativo all'aggregazione delle 20 regioni italiane sulla base dei tassi specifici di mortalità per tumore del fegato (1995 – 1997). Donne. Tab. A.8.*



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

CAPITOLO 1.

ISHAK K., et al. *Histological grading and staging of chronic hepatitis*. Journal of Hepatology, 1995.

ISTAT, *Metodi e norme*, serie C, n.10, 1984.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *International Classification of Disease. 9th Revision*, World Health Organization, Geneva, 1984.

WORLD HEALTH ORGANISATION. *Regional Health for All Targets. European Health for All*. Series N° 5. Geneva, Switzerland, 1998.

CAPITOLO 2.

ARICÒ S., CORRAO G., D'AMICIS A., KLATSKY A.L. and the collaborative GESIA and AISF Groups. *Alcoholic liver cirrhosis after the advent of Hepatitis C virus: some reflections on its epidemiology and on the concept of attributable risk*. Italian Journal of Gastroenterology, 1997.

GINÉS P., QUINTERO E., ARROYO V. *Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors*. Journal of Hepatology, 1987.

LEEVY C.M., SHERLOCK S., TYGSTRUP N., ZETTERMAN R. *Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and prognosis*. Raven Press, New York, 1994.

SHERLOCK S, DOOLEY J. *Diseases of the liver and biliary system*. Blackwell Scientific, Oxford, 1993.

CAPITOLO 3.

BELLENTANI S., TIRIBELLI C., SACCOCCIO G., SODDE M., FRATTI N., DE MARTIN C.,

- (Progetto Dionysos). *Drinking Habits As Cofactors Of Risk For Alcohol-Induced Liver Damage*. Gut, 1997.
- BREWERS ASSOCIATION OF CANADA. *Alcoholic Beverage Taxation and Control Policies*. 9th Edition. 1997.
- COMMISSIONE MISTA SOCIETÀ ITALIANA DI ALCOLOGIA, ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, MINISTERO DELLA SANITÀ. *Consumo di alcol e mortalità alcol-attribuibile in Italia*. Primo Rapporto Speciale del GESIA. 1996.
- COMMISSIONE DEL GRUPPO EPIDEMIOLOGICO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALCOLOGIA. *Il progetto SIDECIR: Studio Italiano dei Determinanti della Cirrosi Epatica*. Alcologia. 1999.
- CORRAO G., ARICÒ S., ZAMBON A., TORCHIO P., LEPORE R.A. *Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Is alcohol a risk factor for liver cirrhosis in HBsAg and anti HCV negative subjects?* Journal of Hepatology 1997.
- CORRAO G., BAGNARDI V., ZAMBON A., TORCHIO P. *Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis*. Alcohol Alcohol, 1998.
- CRISTIANNIN G. (Progetto Dionysos). *Prevalence of crohonic liver disease in the general population of northen Italy: The Dionysos Study*. Journal of Hepatology Vol.20, N°6, 1994.
- GESIA, COMMISSIONE MISTA SOCIETÀ ITALIANA DI ALCOLOGIA, ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ. *Consumo di Alcol , prevalenza di bevitori, frazioni alcol-attribuibili e mortalità alcol-attribuibile. Italia 1970-1993*. Secondo rapporto speciale del GESIA, SIA, 1997.
- ISTAT. *Indagine Statistica sulle condizioni di salute della popolazione e sul ricorso ai servizi sanitari. Note e relazioni*, n°1, Roma, 1986.
- RAYMOND S., KOFF, JULES L. DIESTANG. *Extraepatic manifestation of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease*. Seminars in Liver Disease. Vol. 15, N°1, 1985.
- SHERLOCK S., DOOLEY J. *Diseases of the liver and biliary system*. Blackwell Scientific, Oxford, 1993.
- SKOG O.J. *The collectivity of drinking cultures: a theory of the distribution of alcohol consumption*. Br Journal Addict. 1985.
- ZIGNEGO A.L., FOSCHI M., LAFFI G., MONTI M., CAROCCIA G., ROMANELLI R.G., DE MAJO E., MOZZANTI R., BOZZELLI G., LA VILLA G., GENTILIZI P. *Inapparent Hepatitis B virus infection and hepatitis C virus replication in alcoholic subjects with a without liver disease*. Hepatology Vol. 19, N°3, 1994.

CAPITOLO 4.

MELE A., STROFFOLINI T., PASQUINI P. *Seieva report 1985-1994*. Istisan 1996, N°3. Italian Journal of Gastroenterology, 1993.

STROFFOLINI T., FERRIGNO L., CIALDEA L., ET AL. *Incidence and risk factors of acute Delta hepatitis in Italy: results from a national surveillance system*. Journal of Hepatology, 1994.

CAPITOLO 5.

ISTAT, *Metodi e norme*, serie C, n.10, 1984.

ISTAT, *Metodi e norme. La nuova indagine sulle cause di morte "La codifica automatica, il bridge coding e altri elementi innovativi"*. Nuova serie, n°8, 2001.

WATERHOUSE J., MUIR C., CORREA P., POWELL J. *Cancer in five Continents*. Vol. 3, Scientific Publication, n°15, IARC, Lyon, 1976.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *International Classification of Disease. 9th Revision*, World Health Organization, Geneva, 1984.

CAPITOLO 6.

BELLENTANI S., SACCOCCIO G., COSTA G., TIRIBELLI C., MANENTI F., SODDE M., CROCE L.S., SASSO F., POZZATO G., CRISTIANINI G., BRANDI G. (Progetto Dionysos). *Drinking Habits As Cofactors Of Risk For Alcohol-Induced Liver Damage*. Gut, 1997.

TIRIBELLI C., SACCOCCIO G., SODDE M., FRATTI N., DE MARTIN C., CRISTIANNIN G. (Progetto Dionysos). *Prevalence of crohonic liver disease in the general population of northen Italy: The Dionysos Study*. Hepatology Vol. 20, N°6, 1994.

CAPITOLO 7.

COLLOREDO G., LEANDRO G., SCARPINATI A., ET AL. *Epidemiology of hepatocellular*

carcinoma in a province of northern Italy: prevalence of the risk factors and incidence in the population. Tumori, 1993.

SIMONETTI R.G., CAMMÀ C., FIORELLO F., ET AL. *Antibodies to hepatitis C virus infection and alcohol abuse as risk factors for hepatocellular carcinoma in subjects with or without cirrhosis: a case control study.* Annuary International of Medicine, 1992.

STROFFOLINI T., CHIARAMONTE M., TIRIBELLI C., ET AL. *Hepatitis C virus infection, HbsAg carrier state and hepatocellular carcinoma: Relative risk and population attributable risk from a case control study in Italy.* Journal of Hepatology, 1992.

CAPITOLO 8.

BREWERS ASSOCIATION OF CANADA, 1997. *Alcoholic Beverage Taxation and Control Policies. 9th Edition.* 1997.

DAMILANO S., MUSSONI A. *L'alcolismo. Droghe. Tossicofilie e tossicodipendenza.* Utet Libreria, 2002.

OSSERVATORIO PERMANENTE SUI GIOVANI E L'ALCOL. *IV Indagine Nazionale DOXA. Consumi, Tendenze e Atteggiamenti in Italia e nelle Regioni.* Ed. Logica, 2001.

PIANO SANITARIO NAZIONALE. *Un patto di solidarietà per la salute.* 2001.

ROOM R. *Responses to alcohol-related problems in an international perspective: characterizing and explain cultural wetness and dryness.*

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *International Classification of Disease. Decima Revisione della Classificazione internazionale delle sindromi e dei disturbi psichici e comportamentali.* Masson, Milano, 1993.

WORLD HEALTH ORGANISATION. *Regional Health for All Targets. European Health for All.* Series N° 5. Geneva, Switzerland, 1998.

APPENDICE.

LIVI BACCI M. *Introduzione alla demografia.* Loescher Editore, Torino, 1999.

SITI INTERNET

<http://www.paginemediche.it>.

<http://www.iss.it>.