



SORVEGLIANZE NAZIONALI

STIMA DELL'IMPATTO DELL'ICTUS NEL DETERMINARE MORTALITÀ E DISABILITÀ IN ITALIA

Sergio Mariotti

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha riconosciuto con il progetto Global Burden of Diseases (GBD) 1, la necessità di valutare lo stato di salute delle popolazioni anche in termini di morbidità, oltre che di sopravvivenza in vita, e conseguentemente di valutare l'attuale e futuro impatto globale di malattie ed incidenti (Burden of Disease- BOD) in termini non solo di mortalità precoce, ma anche di ridotta qualità della vita a seguito di una patologia invalidante. Nel GBD viene usata una misura complessa dell'impatto delle singole patologie denominata DALYs (Disability Adjusted Life Years), che è determinata dalla somma degli anni di vita vissuti con disabilità (YLDs - Years of Life lived with Disability) e degli anni persi per mortalità precoce (YLLs - Years of Life Lost). La metodologia del BOD è stata illustrata, oltre che nel lavoro originale (1), anche in un recente articolo in italiano (2).

La rilevanza dell'ictus come problema sanitario emerge prendendo in considerazione le stime di impatto valutate dall'OMS per l'anno 2000 e pubblicate nel World Health Report 2000, e aggiornate più di recente (3). Secondo queste stime, l'ictus ha provocato nel 2001 nel mondo circa 5 milioni e mezzo di morti, pari a poco meno del 10% dei morti totali. Nella macroregione EURO A, della quale fa parte l'Italia assieme a tutti gli altri Paesi dell'Unione Europea allargata, l'ictus (identificato come patologia cerebrovascolare) è la seconda causa di mortalità complessiva e con-

tribuisce con il 5,17% al BOD totale quantificato tramite i DALYs. Per ciò che riguarda la sola componente di disabilità dei DALYs, l'ictus si colloca al sesto posto in termini di YLDs (3,14% sul totale degli YLDs).

Seguendo la metodologia di calcolo raccomandata dall'OMS, la valutazione epidemiologica dell'impatto dell'ictus inizia con uno studio approfondito della patologia, schematizzandone l'evoluzione in un certo numero di stadi, a ciascuno dei quali deve essere associato un certo grado di disabilità, riassunto in un peso compreso tra 0 (piena salute) e 1 (morte), valutato in genere da uno studio indipendente e precedente. Di ciascuno di questi stadi di evoluzione è necessario valutare l'incidenza per età e per sesso e la durata. Lo studio qui illustrato pone l'attenzione sui primi episodi di ictus.

Dopo un episodio di ictus primitivo, un individuo può andare incontro alla morte nei successivi 28 giorni. In caso di sopravvivenza, quasi sempre il paziente andrà incontro ad una fase di riabilitazione, di durata variabile, da alcune settimane ad alcuni mesi. Alla fine di questo periodo il paziente può sperimentare un pieno recupero, o rimanere in uno stato di parziale disabilità, che dura fino alla morte; la durata del tempo intercorrente fino alla morte deve essere valutata tenendo conto che l'aspettativa di vita di un individuo dopo un episodio di ictus differisce da quella di un individuo sano della stessa età. Per quanto riguarda la stadiazione della patologia si è seguito

lo schema di uno studio australiano, distinguendo per ciò che riguarda gli stati post-ictus uno stadio di pieno recupero e tre stadi di ridotta capacità, ai quali corrispondono distinti pesi per la disabilità. Al pieno recupero corrisponde un peso 0, mentre pesi di 0,36, 0,63 e 0,92 rispettivamente vengono assegnati allo stato di disabilità lieve (nessun problema di mobilità o cura della persona, alcuni problemi vengono riscontrati per quanto riguarda le attività abituali di tutti i giorni), moderata (alcuni problemi di mobilità e di cura della persona ed inoltre alcuni problemi nello svolgere attività abituali), e severa (gravi problemi di deambulazione e di cura della persona, dolori, ansia/depressione).

La mortalità per ictus è stata desunta dai dati ISTAT. La principale sorgente di dati per valutare l'incidenza di un primo episodio di ictus è rappresentata dalle diagnosi di dimissione ospedaliera (SDO), per le quali si sono selezionati i codici ICD-9 430-434 e 436-437. Piuttosto che cercare di ottenere dati parziali su tutta l'Italia, si è preferito nello studio basarsi su una singola regione, il Friuli-Venezia Giulia (FVG), per la disponibilità di dati adeguati, completi e controllati e studiare successivamente i problemi di estrapolazione al contesto del resto d'Italia. Il sistema informativo sanitario di popolazione del FVG ha permesso di evidenziare i primi episodi di ictus, distinguendoli da quelli ricorrenti ed anche di seguire nel tempo l'esito post-episodio, individuando le morti precoci (entro ►

28 giorni) tutte attribuite all'ictus, indipendentemente dalla causa di morte codificata nei file di mortalità. Controlli incrociati sui database regionali hanno poi permesso di verificare che il numero di casi di ictus non fatali non ospedalizzati risultava trascurabile. Per quanto riguarda lo stato di salute dei sopravvissuti ai primi 28 giorni, si è fatto ricorso ad uno studio longitudinale *ad hoc* del 1999 effettuato sempre in FVG.

La formula semplificata per il calcolo degli YLD è: "YLD = I x DW x L", dove I è il numero di casi incidenti di quella patologia, DW è il peso della disabilità (in un range da 0 a 1) e L è la lunghezza media della durata della disabilità (espressa in anni). Occorre però valutare gli YLD per ciascuno degli stadi della patologia e sommarli insieme per avere il valore totale.

Il numero totale di morti per ictus in Italia nel 1998 è risultato essere di 29.481 maschi e 42.841 femmine, di cui il 71% dei maschi e l'85% delle femmine di età superiore ai 75 anni. L'ictus è stato nel 1998 in Italia la seconda causa di morte per importanza, dopo la cardiopatia ischemica. A queste morti corrispondono rispettivamente per maschi e femmine, 126.523 anni e 146.273 anni persi per mortalità precoce, per un totale di quasi 273.000 anni persi. Il calcolo degli YLL riportato sopra è stato effettuato tenendo conto di un fattore per pesare l'età a cui avviene l'evento ictus, e di un fattore di "sconto" per gli anni persi nel futuro, rispetto agli anni persi al momento presente, secondo i concetti sviluppati nello studio GBD e accettati qui per la confrontabilità dei risultati, ma sia gli YLL che gli YLD sono stati calcolati anche senza tener conto di questi fattori modificatori.

L'incidenza di ictus nel 1998 in FVG è stata di 1311 casi nei maschi, di cui il 22% fatali entro i 28 giorni, e 1580 nelle femmine, di cui il 28% fatali, corrispondenti ad un tasso totale di 244 casi per 100.000, ed un tasso di fatalità del 25%. Questo tasso è stato estrapolato alla popolazione italiana, così come i dati sul tasso di mortalità a 28 giorni. Per quanto riguarda la situazione di disabilità post-ictus, i risultati dello studio di disabilità post-ictus condotto nel 1999 in FVG mostrano che circa il 56% dei maschi ed il 37% delle femmine vanno incontro

ad un pieno recupero dall'ictus entro un periodo variabile, ma comunque inferiore ad un anno. Il rimanente si distribuisce in maniera abbastanza uniforme tra le tre classi di disabilità per i maschi, mentre per le femmine una percentuale maggiore va incontro ad una disabilità permanente severa (28%).

Dopo estrapolazione pesata delle stime ottenute per il FVG al resto della popolazione italiana, gli anni vissuti in stato di parziale disabilità dopo un episodio di ictus, espressi in termini di anni equivalenti di buona salute sono risultati 44.278 per gli uomini e 55.587 per le donne, per un totale di quasi 100.000 anni, da confrontare con il valore di 273.000 anni valutati per gli YLL, risultanti da un precedente lavoro (4). Questo risultato mostra che, pur essendo l'ictus una patologia fortemente invalidante, tuttavia fornisce il suo principale contributo nei riguardi della mortalità precoce, accorciando la vita della popolazione.

Per potere estrapolare i dati del FVG al resto d'Italia si deve valutare che non esistano differenze troppo grandi per i principali parametri che entrano nel processo di stima, e cioè, l'incidenza di FES, il tasso di letalità a 28 giorni, e la stadiazione, intesa come grado di recupero nei sei mesi successivi all'episodio. Per quanto riguarda l'incidenza, in diversi studi nella letteratura si è mostrato che l'incidenza dell'ictus non varia significativamente a livello geografico. Ciò è stato confermato anche nelle nostre stime. Infatti, standardizzando i tassi di incidenza specifici per età e per sesso ottenuti in diversi studi europei sull'incidenza dell'ictus, con riferimento alla popolazione standard europea, si trova che i tassi standardizzati reperibili in letteratura variano da un minimo di 100 casi per 100.000 abitanti in uno studio a Dijon, Francia, fino ad un massimo di 192 casi per 100.000 trovati nello studio della Valle d'Aosta. Il FVG con un valore standardizzato di 135 per 100.000 si trova in una situazione intermedia, con valori quasi identici allo studio di Vibo Valenzia (136). Il tasso di letalità a 28 giorni (25%) è anche risultato intermedio nel FVG rispetto a tutti gli altri studi considerati (range: 13% nello studio di Dijon, fino a 33% nello studio di Belluno). La distribuzione percentuale di di-

sabilità post-ictus è risultata simile ad uno studio in England&Wales, eccezion fatta per le donne che in FVG presentavano una distribuzione di disabilità spostata verso le classi a più alta disabilità. Non abbiamo potuto trovare studi paragonabili in Italia.

Gli anni di vita persi per mortalità precoce da ictus (YLL), sommati agli anni persi per disabilità a causa dell'ictus (YLD) stimati per l'Italia nel 1998(5), forniscono un totale di circa 373.000 DALYs, corrispondenti a 647 anni persi per 100.000 individui della popolazione (tasso grezzo, non standardizzato), che corrisponde abbastanza bene con il corrispondente valore di 624 stimato nel GBD originario per l'area Established Market Economies (EME) nel 1990, e con il valore 671 stimato nella revisione del GBD per il 2000 per il gruppo EURO-A, includente 26 paesi europei tra cui l'Italia. Più basso il valore di 435 riportato nel GBD australiano, ma bisogna tener conto che la popolazione australiana è molto più giovane delle altre considerate.

Il contributo proporzionale della componente disabilità agli anni persi totali è anche simile nei vari studi ora nominati, con valori che vanno dal 27% in Italia (1998), passando per il 31% nelle aree EME (1990) ed EURO-A (2000), fino al 35% in Australia (1996). ■

Riferimenti bibliografici

- 1 Murray CJ, Lopez AD (eds). *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Global Burden of Disease and Injury series vol. 1. Harvard: Harvard University Press, 1996.
- 2 Mariotti S., Simon G e Francescutti C. *Il Global Burden of Disease. Analisi di una metodologia per valutare lo stato di salute delle popolazioni. Tendenze Nuove*. Il Mulino. N. 2, 2003.
- 3 Trulsén T, Begg S, Mathers C. *The Global Burden of Cerebrovascular Disease*. WHO; 2003.
- 4 Mariotti S, D'Errigo P, Mastroeni S, Freeman K. Years of life lost due to premature mortality in Italy. *European Journal of Epidemiology* 2003; 18: 513-21.
- 5 Francescutti C, Mariotti S, Simon G, D'Errigo P and Di Bidino R. The impact of Stroke in Italy: first step for a National Burden of Disease Study. *Disability and Rehabilitation* 2005; 27 (5):229-40.

STUDI DAL TERRITORIO

CRIPTORCHIDISMO ED IPOSPADIA NELLA PROVINCIA DI RAGUSA: UNO STUDIO EPIDEMIOLOGICO

Pietro Carbone, Felice Giordano, Fiammetta Nori, Irene Figà-Talamanca, Laura Lauria*, Alberto Mantovani**, Domenica Taruscio***

Dipartimento di Biologia Animale e dell’Uomo, Università di Roma “La Sapienza”

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

**Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale, ISS

***Centro Nazionale Malattie Rare, ISS

A questo studio hanno collaborato i medici pediatri della provincia di Ragusa riportati in fondo all’articolo

Criptorchidismo ed ipospadia sono due malformazioni dei genitali esterni maschili, che interessano rispettivamente la mancata discesa dei testicoli nello scroto (monolaterale o bilaterale) e lo sbocco dell’uretra, che si presenta nella porzione ventrale del pene. Si tratta di malformazioni che richiedono interventi chirurgici correttivi in età pediatrica e che possono comunque avere una ricaduta negativa sulla salute riproduttiva in età adulta.

L’incidenza media di ipospadia in Italia è del 2-4 per 1000 nati maschi, quella del criptorchidismo si attesta su valori simili.

In accordo con l’ipotesi estrogenica, esposizioni in utero ad interferenti endocrini (IE=Interferenti Endocrini, vedi il sito ISS <http://www.iss.it/sitp/dist/>), con effetto estrogenico o antiandrogenico, possono comportare alterazioni nel programma di sviluppo embrionale. Tali alterazioni possono determinare malformazioni dei genitali esterni maschili, la riduzione della fertilità in età adulta nonché un aumentato rischio dell’insorgenza di seminoma (tumore delle cellule germinali del testicolo). In risposta alle recenti preoccupazioni riguardanti l’aumento sospetto delle malformazioni congenite in zone inquinate della Sicilia, si è intrapreso uno studio epidemiologico nella provincia di Ra-

gusa, un territorio con forte vocazione agricola (intensiva serricoltura).

Una preliminare analisi ecologica ha messo in relazione zone a diverso impatto fitosanitario con il numero di casi malformati verificatisi in ciascuna di esse. A tal fine, i comuni della provincia sono stati raggruppati in zone ad alto, medio e basso impatto fitosanitario, secondo tre indici Istat (1):

- 1) numero di aziende con mezzi di irrorazione fitoiatrica;
- 2) numero di mezzi di irrorazione fitoiatrica;
- 3) numero di giornate di manodopera agricola.

Questa prima analisi ha messo in luce l’alta incidenza delle due malformazioni studiate in questa provincia (periodo 1998-2002) rispetto al resto del paese: 6,71‰ per l’ipospadia e 7,62‰ per il criptorchidismo (calcolate sul totale dei nati maschi). Inoltre l’incidenza risulta ben correlata con la variabile impatto fitosanitario, che aumenta, passando dal gruppo di comuni a basso impatto verso quelli a più alto impatto fitosanitario (Figura).

Queste osservazioni hanno stimolato un approfondimento attraverso uno studio analitico di tipo caso-controllo, avviato in collaborazione con l’Istituto Superiore di Sanità. Grazie alla collaborazione dei pediatri di base della provincia di Ragusa sono state raccolte, tramite un questionario-intervista, informazioni su possibili esposizioni in utero, dai genitori di 90 bambini affetti da malformazioni urogenitali (47-criptorchidi, 42-ipospadici, 1 con entrambi i difetti congeniti) nati nel periodo 1998-2003. Come gruppo di controllo sono state intervistate 203 famiglie di bambini senza difetti congeniti.

La possibile esposizione ad IE è stata valutata sulla base di una matrice

Esposizione-Occupazione (2) che ha permesso di definire tre livelli di esposizione: improbabile, probabile, molto probabile.

Nella Tabella sono presentati i principali risultati dello studio.

L’analisi logistica ha evidenziato un rischio più alto per esposizioni occupazionali ad IE. Questo dato, seppur non statisticamente significativo, mostra un incremento del rischio passando da esposizioni improbabili ad esposizioni molto probabili con un lieve trend di tipo dose-risposta. Questo incremento di rischio si osserva per genitori esposti ad IE sia nei tre mesi precedenti il concepimento sia durante la gravidanza.

L’analisi logistica ha anche confermato condizioni note di rischio come la giovane età della madre e il basso peso alla nascita. Inoltre sono state evidenziate associazioni significative o borderline con patologie genitali materne (cisti ovariche-tumori benigni dell’utero) e paterne (ipospadia, criptorchidismo, idrocele, ernia inguinale, varicocele, ecc.), con l’uso del profilattico e l’alto consumo materno di alcol in gravidanza.

In conclusione, dall’analisi preliminare dei dati risulta in parte confermata l’ipotesi estrogenica. Lo studio ha messo in evidenza un’associazione (non significativa) tra esposizioni professionali di ambedue i genitori ad IE e le due malformazioni studiate. Tuttavia l’associazione positiva, tra patologie genitourinarie parentali e criptorchidismo ed ipospadia nella prole, conferma anche il ruolo di una predisposizione genetica e/o di una familiarità nell’eziologia di questi difetti congeniti. Particolarmente interessante è l’incremento di rischio associato all’alto consumo materno di alcol in gravidanza, un IE indiretto (3) e l’uso di profilattici che possono contenere spermicidi indicati come potenziali IE, quali il nonossinololo. Rimane infine da verificare il contributo dell’assunzione di residui attraverso il consumo di alimenti, di origine sia vegetale sia animale, prodotti localmente. È verosimile che in un’area con una forte presenza di aziende agricole, tale consumo non sia affatto trascurabile.

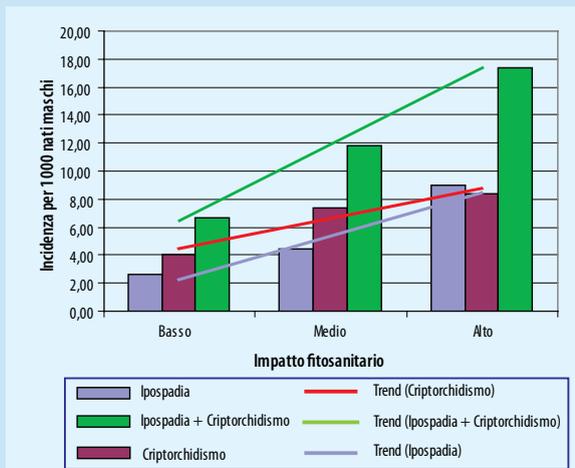


Figura 1. Incidenze delle malformazione studiate nei tre gruppi di impatto fitosanitario

Considerate le limitazioni dello studio caso-controllo, basato su livelli di esposizione dedotti dalle informazioni raccolte tramite intervista, saranno necessari ulteriori approfondimenti attraverso indagini analitiche su matrici biologiche (analisi su sangue, urine, ecc.) al fine di valutare la reale esposizione a diversi composti riconosciuti come accertati o potenziali IE.

Riferimenti bibliografici

- 1 ISTAT. 5° Censimento generale dell'agricoltura 2000. Roma: ISTAT; 2002.
- 2 Van Tongeren M. et al. A Job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *Ann. Occup. Hyg.* 2002;46(5): 465-77.
- 3 Emanuele N, Emanuele MA. The endocrine system. Alcohol alters critical hormonal balance. *Alcohol Health and Research World.* 1997;21(1): 53-64.

Tabella. Rischi relativi stimati per le due malformazioni in rapporto ai fattori di rischio (corretti per le variabili sopraindicate) (in rosso gli OR significativi)

MADRE	Esposizione Occupazionale ad IE - PG				
	Improbabile	28	80	1,00	
	Probabile	53	108	1,29	0,64-2,60
	Molto Probabile	9	15	1,65	0,57-4,79
	Esposizione Occupazionale ad IE - DG				
	Improbabile	26	75	1,00	
Probabile	56	113	1,30	0,63-2,63	
Molto Probabile	8	15	1,66	0,55-5,01	
PADRE	Esposizione Occupazionale ad IE - PG				
	Improbabile	22	64	1,00	
	Probabile	25	53	1,33	0,61-2,88
	Molto Probabile	43	86	1,61	0,78-3,30
	Esposizione Occupazionale ad IE - DG				
	Improbabile	23	63	1,00	
Probabile	25	52	1,22	0,56-2,63	
Molto Probabile	42	88	1,37	0,67-2,80	
Altri Fattori di Rischio	Peso alla nascita				
	<2500				1,23-
	2500≥Peso≥4000	7	5	4,49	16,31
	>4000	77	188	1,00	
		6	10	1,60	0,52-4,93
	Età della madre				
	<25	21	33	1,99	0,97-4,09
	25≤Età<35	53	137	1,00	-
	≥35	16	33	1,15	0,51-2,58
	Uso del profilattico				
	No	71	178	1,00	1,02-
	Si	19	25	2,12	4,41
	Cisti ovariche e/o tumori benigni dell'utero				
	No	77	193	1,00	1,34-
	Si	13	10	3,47	8,99
	Patologie urogenitali del padre				
	No	74	190	1,00	-
	Genitali	12	11	2,41	0,94-6,17
Urinarie	4	2	3,94	0,62-25,07	
Alcol durante la gravidanza madre					
No	65	148	1,00	-	
1-7 bicchieri/settimana	18	48	1,08	0,55-2,10	
≥ 8 bicchieri/settimana	7	7	3,09	0,98-9,76	

PG=Prima della gravidanza (tre mesi precedenti il concepimento) **DG**=Durante la gravidanza (primo trimestre di gravidanza)
NOTA: Le variabili comprese nel modello logistico sono: Peso alla nascita del bambino, Parità, Età della madre alla nascita del bambino, Scolarità della madre, Tempo al concepimento, Uso del profilattico, Cisti ovariche o tumori benigni dell'utero, Patologie urogenitali del padre, Assunzione di farmaci ormonali antiabortivi, Assunzione di alcol durante la gravidanza.

I medici pediatri della provincia di Ragusa che hanno collaborato allo studio

Giuseppina Agosta, Aurelia Alia, Pietro Aurnia, Giuseppe Arcidiacono, Nunziata Barone, Carmela Calvo, Guglielmo Cartia, Diego Cimino, Maria Teresa Conti, Isabella Costanzo, Francesco Cultraro, Grazia D'Aquino, Maria Di Giacomo, Santa Di Raimondo, Franca Di Rosa, Carmelo Di Stefano, Emilia Domicoli, Anna Gallo, Francesco Gambuzza, Simone Gangarossa, Rolando Genovese, Mario Giannone Malavita, Luigi Giunta, Giuseppe Ini, Maria La Boria, Walther La Delfa, Gaetano Lentini, Giuseppina Leontini, Graziella Linguanti, Luigi Lo Giudice, Maria Mazza, Angela Micciché, Andrea Nocita, Angelo Occhipinti, Luigi Oliva, Salvatore Panasia, Giovanna Perrinella, Giuseppina Pisani, Anna Purromuto, Orazio Quattrocchi, Renata Ragusa, Maria Ragusa, Maria Carlotta Ragusa, Daniela Romano, Rosa Scillieri, Maria Siligato, Santa Spadaro, Emanuela Spata, Grazia Lina Tinnirello, Bartolo Turlà, Rosa Vernuccio, Natalino Zisa.

Si ringrazia per la collaborazione il Dott. Sebastiano Bianca (ISMAL - Indagine Siciliana Malformazioni Congenite).

Il commento

Alberto Mantovani
 Dipartimento di Sanità alimentare ed Animale, ISS

La Strategia Europea per l'Ambiente e la Salute, lanciata dalla Commissione europea per il periodo 2004-2010 (http://europa.eu.int/comm/environment/health/index_en.htm), chiama ad un'azione coordinata nei confronti di rischi derivanti dall'ambiente di vita e dall'alimentazione, con particolare riguardo alla salute dei bambini, considerati sia come futuro della società sia come fascia di popolazione più vulnerabile a rischi associati allo stile di vita e all'esposizione a sostanze chimiche. L'indagine presentata si muove pertanto nella direzione indicata dalla Strategia Europea per l'Ambiente e la Salute, in quanto mira ad identificare fattori di rischio multipli connessi con l'ambiente, l'alimentazione e gli stili di vita, coinvolgendo attivamente gli operatori sanitari dell'area selezionata. I dati ottenuti vanno, ovviamente, considerati risultati preliminari di un'indagine pilota: inoltre, l'area prescelta presenta alcune caratte-

ristiche specifiche dal punto di vista socioeconomico ed ambientale, ad esempio per la sua forte vocazione agricola. Nonostante queste doverose considerazioni, lo studio indica un percorso di attività da sostenere: dalle osservazioni con studi ecologici all'ulteriore studio di tipo analitico, con coinvolgimento di varie figure di operatori della salute, pediatri compresi. Lo studio suggerisce alcuni aspetti interessanti, da approfondire con ulteriori indagini. In particolare, meritano attenzione il ruolo delle abitudini alimentari materne e l'associazione di criptorchidismo ed ipospadia con patologie del tratto genito-urinario; quest'ultima indicazione potrebbe suggerire ulteriori studi sulle interazioni fra predisposizione genetica e fattori, in senso lato, ambientali riguardo alle malformazioni dell'apparato riproduttivo.

Comitato editoriale BEN

Nancy Binkin, Paola De Castro, Carla Faralli,
 Marina Maggini, Stefania Salmaso

e-mail: ben@iss.it