

CAPITOLO 2

L'INFLUENZA AMBIENTALE SULLA NEFROLITIASI IN BASILICATA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DELLA NEFROLITIASI

L'epidemiologia ha un ruolo importante nel riconoscimento dei danni per la salute derivanti da esposizioni ambientali, nella valutazione del loro impatto sanitario e nella verifica della efficacia dei programmi di bonifica ambientale [Nielsen & Jensen, 2005].

Il fine ultimo di uno studio epidemiologico è quello di fornire gli strumenti per la valutazione della diffusione nel territorio nazionale di rischi per la salute di origine ambientale già noti per i quali è indispensabile mettere in atto interventi di prevenzione e bonifica oltre che fornire informazioni aggiuntive sui fattori di rischio per i quali la conoscenza scientifica non è ancora consolidata.

Le correlazioni tra fattori geo-ambientali ed alcune patologie, non sempre sono note o sufficientemente approfondite, è il caso della nefrolitiasi (sviluppo di calcoli renali).

La prevalenza di nefrolitiasi varia in modo significativo da paese a paese. I dati disponibili in letteratura indicano che la prevalenza di nefrolitiasi varia dall'1% al 15% in tutto il mondo, come mostrato di seguito:

Stato	Fonte	Prevalenza %
ITALIA	Trinchieri et al. 1998	10.1
	Serio & Fraioli 1999	1.7
GERMANIA	Hesse 1988	5.4
	Hesse et al. 1981	4
	Vahlensieck et al. 1982	3.8
EUROPA EST	Tucek 1995	5.95
PORTOGALLO	Reis Santos 1995	8.3
GRAN BRETAGNA	Robertson et al. 1983	3.8
TURCHIA	Akinci et al. 1991	14.8
AUSTRIA	Joost et al. 1980	4.8
CANADA	Churchill et al. 1980	15.5
GIAPPONE	Yoshida & Okada 1990	5.4
USA	Hiatt et al. 1982	1.1 – 5.9
	Curhan & Curhan 1994a	6.6 – 9.2

Sulla base di questi studi, lo sviluppo di calcoli renali non si manifesta con molta frequenza prima dei 20 anni, mentre l'incidenza cresce tra i 20 ed i 30 anni per raggiungere la massima diffusione fino ai 70 anni, dopo i quali sembra

decreocere nuovamente. Gli uomini sono da due a quattro volte più esposti al rischio di nefrolitiasi rispetto alle donne [Robertson et al., 1983; Scott et al., 1977; Serio & Fraioli, 1999].

Anche la tipologia di calcolo renale risulta essere differente tra uomini e donne. Se i calcoli di ossalato di calcio non subiscono dipendenze dal genere, i calcoli composti da acido urico sono molto più frequenti negli uomini e quelli di struvite nelle donne (dovuti alle maggiori infezioni dell'apparato urinario alle quali le donne, per conformazione fisica, sono più soggette).

La sensibile differenza di frequenza della nefrolitiasi a seconda della nazione si manifesta al variare delle condizioni ambientali e per il modificarsi delle condizioni di familiarità, dell'alimentazione e così via. Tutto ciò da un lato porta a difficoltà negli interventi di prevenzione, dall'altro rende necessario calare nel contesto locale-regionale le ricerche epidemiologiche e la valutazione dei vari fattori di rischio, sia quelli riconosciuti a livello globale, sia altri, tipici o addirittura unici, della zona considerata.

Pertanto si potrà ottenere un accurato dato epidemiologico solo se si considerano i su citati fattori socio-economici e demografici associati poi alle condizioni climatiche, geografiche ed ambientali della regione in esame.

Oltre ai fattori legati alla patologia dei calcoli renali, non bisogna trascurare altri fattori influenzanti le grandi differenze di prevalenza osservate tra diversi paesi: il metodo di studio epidemiologico utilizzato per determinare il tasso di prevalenza e la definizione di caso.

Molti degli studi non si basano sull'intera popolazione ovvero su una porzione rappresentativa e non usano appropriati test statistici per valutare la correttezza dei risultati ottenuti, altri parlano di epidemiologia della nefrolitiasi prendendo in considerazione sia i calcoli renali che quelli delle vie urinarie o, ancora, i calcoli biliari.

In Italia c'è una lunga tradizione di studi e ricerche nel campo della epidemiologia ambientale su temi diversi, ma purtroppo nel campo della nefrolitiasi esistono solo pochi, selezionati, lavori epidemiologici [Baggio 1999; Bellizzi et al. 1999; Borghi et al. 1996, 2006; Ramello et al. 2000; Serio & Fraioli 1999], sufficienti però per affermare come, negli ultimi dieci anni, questa patologia ha registrato un incremento, particolarmente accentuato nel Mezzogiorno [Baggio 1999; Serio & Fraioli 1999].

La lacuna di dati epidemiologici a livello regionale ha fatto nascere l'esigenza di porre in atto un mirato studio epidemiologico della nefrolitiasi in Basilicata per risalire alla prevalenza di casi di sviluppo di calcoli renali per individuare delle zone della regione dove lo sviluppo di questi biominerali patologici è più frequente che in altre.

La raccolta di informazioni su alcune caratteristiche geologico-ambientali ha consentito, poi, di valutarne l'associazione con la diffusione della nefrolitiasi in regione.

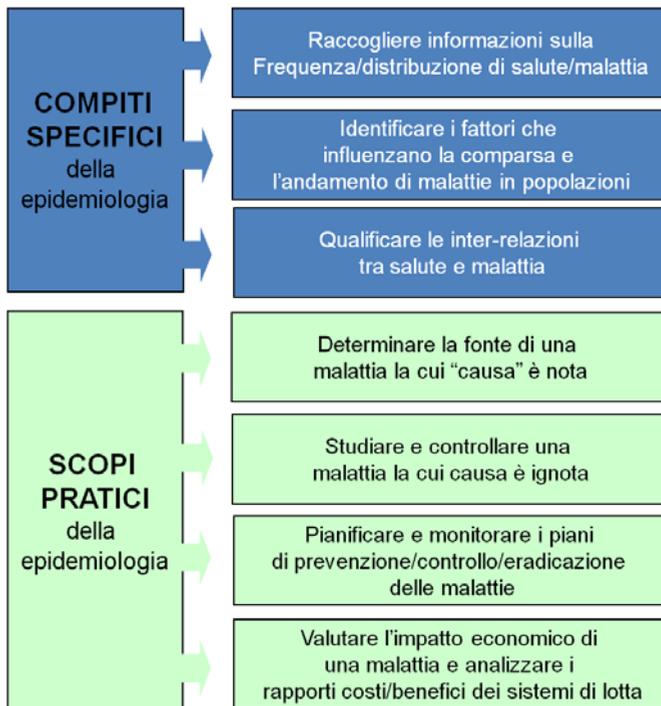
2.1.1 Cenni introduttivi sullo studio epidemiologico

La definizione di epidemiologia più utilizzata è: “Lo studio della distribuzione e dei determinanti di condizioni o eventi correlati alla salute in popolazioni specifiche, e l'applicazione di questo studio per controllare problemi sanitari” [Last, 2001].

L'epidemiologia viene considerata una scienza “eclettica” con molti punti di contatto con altri settori di studio: le scienze biomediche di base, le scienze cliniche, la statistica ed anche, relativamente alla epidemiologia umana, l'antropologia, la demografia e la sociologia.

Cominciamo con il dire metaforicamente che la materia prima di ogni edificio epidemiologico è costituita dai dati. I dati rappresentano il «raccolto» di ogni studio epidemiologico, ed anche il mezzo per giungere a conclusioni scientificamente valide.

Gli obiettivi ottenibili attraverso la raccolta, l'elaborazione e l'interpretazione di dati, sono i seguenti:

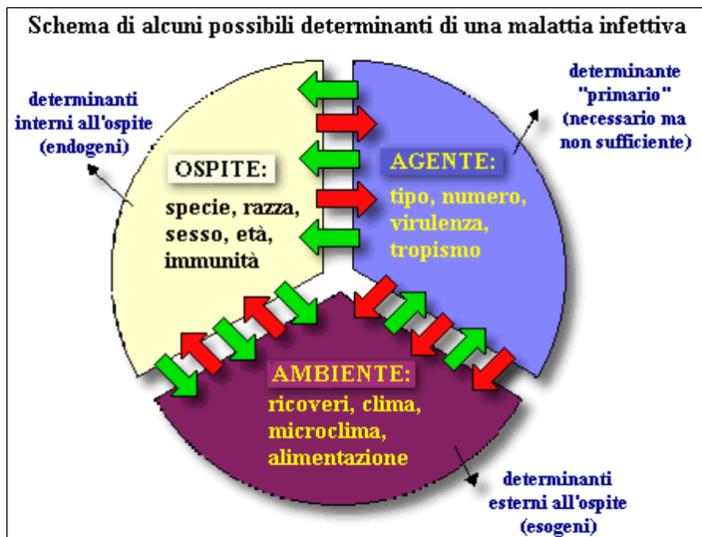


Tutti i fattori che sono in grado di influenzare la comparsa o l'andamento di una malattia, non potendo essere ritenuti «causa» di malattia in senso stretto, vengono detti DETERMINANTI. In altre parole, in epidemiologia, per DETERMINANTI si intendono quei fattori la cui alterazione induce un cambiamento nella frequenza o nei caratteri di una malattia”.

Per ognuno di tali settori, nel grafico sono riportati soltanto alcuni fra gli innumerevoli potenziali attributi. Notare la presenza, nello schema, di un determinante “necessario” o “indispensabile” (l'agente) che deve essere presente perché la malattia si verifichi; esso corrisponde alla «causa» tradizionalmente intesa; questo vale per alcune malattie - tipicamente per quelle infettive - mentre per altre (es. tumori) non esiste alcun determinante indispensabile.

I determinanti secondari sono rappresentati dai fattori la cui variazione esercita un effetto minore nella genesi della malattia. In altre parole, essi non sono indispensabili né di importanza fondamentale per la comparsa della malattia. In molti casi essi corrispondono ai cosiddetti fattori “predisponenti” o “favorenti”.

Con il “determinante” si introduce il concetto di causa come “fattore capace di incrementare la probabilità” della malattia.



Al concetto di determinante è strettamente connesso quello di «rischio». Infatti, in epidemiologia il rischio rappresenta la probabilità, per un individuo o una popolazione, che un evento (in genere la malattia) si verifichi in un dato momento o in un dato periodo di tempo.

Un altro concetto fondamentale in uno studio epidemiologico è la definizione di popolazione. In epidemiologia il termine «popolazione» ha un significato molto ampio: popolazione è qualsiasi aggregato di un numero di unità che hanno una o più caratteristiche comuni. Negli studi epidemiologici eseguiti su una popolazione, spesso si desidera generalizzare i risultati ottenuti.

Esistono diversi disegni di studi epidemiologici: osservazionali e sperimentali.

Nei primi tipi di studi, il ricercatore si limita ad osservare i fattori oggetto di studio per stimare la frequenza di una malattia; tra questi distinguiamo gli studi descrittivi e analitici.

Negli studi sperimentali, invece, il ricercatore può modificare e controllare il fattore oggetto dello studio per identificare i determinanti di salute/malattia; si dividono in trial clinici randomizzati e studi d'intervento.

Gli studi osservazionali si possono classificare in base alla selezione della popolazione di studio in: intera ed in base alla malattia (studi di caso-controllo), all'esposizione (studi di coorte) o in base ad un campione rappresentativo della popolazione generale (*survey*). Gli studi si possono classificare anche in base alla sequenza temporale in: retrospettivo, *one time point* e prospettico.

Gli studi descrittivi prevedono la stima della frequenza di una malattia e si limitano a raccogliere dati descrittivi su possibili fattori causali. L'attributo "descrittiva" deriva dal fatto che, nello studio, si osserva e si descrive una situazione senza interferire con la sua evoluzione.

Gli studi analitici prevedono la formulazione di ipotesi per individuare le cause di un dato evento sanitario e testano queste ipotesi usando appropriati disegni di studio e tecniche statistiche. In questo tipo di studi si interferisce attivamente con la malattia in studio, manipolando una o più delle variabili in causa.

Gli studi descrittivi vengono scelti soprattutto se si vuole descrivere la frequenza di una malattia o di un comportamento in base al tempo, al luogo, e alla persona (quando, dove e chi). Gli studi descrittivi hanno una serie di vantaggi legati soprattutto ai bassi costi di gestione e all'impegno meno gravoso rispetto agli studi analitici. Sono soprattutto utili nella formulazione di ipotesi sull'etiologia o fattori di rischio per un problema e servono nell'amministrazione e pianificazione sanitaria per una distribuzione efficace e razionale delle risorse umane e materiali.

Lo studio sulla diffusione di una patologia per aree geografiche e la relativa creazione di Atlanti è un settore dell'epidemiologia descrittiva che ha avuto un discreto sviluppo in Italia e nel Mondo. L'obiettivo di questo tipo di studi è di determinare:

- i. se le unità geografiche con elevata prevalenza di esposizione hanno anche

un'alta frequenza di malattia;

ii. come cambia sia la prevalenza di esposizione nel tempo che la frequenza della malattia.

In genere, gli studi descrittivi (detti anche “studi ecologici”) rappresentano un substrato prezioso per gli studi analitici, e quindi li precedono.

Come già introdotto, gli studi osservazionali si possono classificare in base alla selezione della popolazione di studio: distinguiamo studi prospettici (o studi di coorte) e studi retrospettivi (o studi di caso-controllo).

Nel caso dell'impostazione retrospettiva, lo sperimentatore inizia raccogliendo i cosiddetti «casi», ossia gli individui che presentano la malattia in studio. Viene anche scelto un adatto gruppo di paragone (o di controllo) che comprenderà individui sani. A questo punto, attraverso una accurata anamnesi su tutti i soggetti in studio, si stabilisce chi tra gli ammalati è stato esposto o meno ad un determinato fattore di rischio. La stessa cosa viene fatta per i sani.

Come già detto, gli studi retrospettivi sono basati su gruppi costituiti da individui che, già all'inizio dell'esperimento, sono noti come «casi» o «controlli»; per questo gli studi di questo tipo sono detti anche «studi caso/controllo».

Diversamente da uno studio retrospettivo, uno studio prospettico inizia scegliendo un gruppo di individui sul quale effettuare l'osservazione, detto anche «coorte», suddividendo, poi la popolazione in esposti e non esposti, ad un fattore di rischio, e osservando nel tempo quanti fra gli esposti (e quanti fra i non-esposti) si ammalano.

2.2 METODI

2.2.1 Data base e questionario epidemiologico

Per l'esecuzione dello studio epidemiologico sono state pianificate una serie di fasi di lavoro:

- Definizione degli obiettivi: risalire alla prevalenza di nefrolitiasi in Basilicata a livello regionale, provinciale e comunale per incrociare poi il dato epidemiologico con quello strettamente ambientale. Ciò al fine di individuare possibili fattori di rischio per lo sviluppo di biominerali patologici quali i calcoli renali;

- Scelta del disegno dello studio: studio di tipo descrittivo e retrospettivo su tre anni di osservazioni (2003-2005);

- Scelta della popolazione in studio: i residenti della regione Basilicata nei tre anni di osservazione;

- Assunzioni di studio: Non è stata fatta alcuna differenza tra le diverse tipologie di litiasi (renale, urinaria), ma esse sono state considerate, in questa prima fase, nella loro totalità; sono stati assimilati i pazienti ricoverati per calcoli

urinari al numero di casi di nefrolitiasi in regione, sottostimando il numero reale dei casi in quanto i soggetti affetti da calcoli asintomatici, non richiedendo un intervento medico, sono difficilmente rintracciabili; non è stata fatta nessuna distinzione fra primi casi e recidive, ma pazienti ricoverati più volte sono stati conteggiati una sola volta;

- Scelta del CASO: numero di residenti in qualsiasi comune della Basilicata che nel periodo di osservazione prestabilito (2003-2005) è stato ricoverato presso una qualsiasi struttura ospedaliera nazionale per le diagnosi “Nefrolitiasi urinaria con complicazioni e/o litotrissia mediante ultrasuoni” (DRG 323) e “Nefrolitiasi urinaria senza complicazioni” (DRG 324); [DRG = *Diagnosis Related Groups*; in italiano “Raggruppamenti Omogenei di Diagnosi”, ROD];

- Scelta della popolazione di controllo: la restante popolazione residente in Basilicata non affetta da questa patologia, il cui numero è stato ricavato da dati intercensuali assumendo che corrisponda al numero reale di persone che abitualmente vivono in regione;

- Pianificazione del database: assegnazione di un record per ogni CASO, con indicazione del comune di residenza, del genere, dell'età e dell'anno di ricovero;

- Campionamento: raccolta dei dati provenienti da archivi, banche dati regionali e/o ospedaliere.

Per l'esecuzione di parte delle fasi di lavoro elencate sono state utilizzate convenzioni già poste in essere tra l'Istituto di Metodologie di Analisi Ambientale del Consiglio Nazionale delle Ricerche, partner e finanziatore della borsa di dottorato, ed i maggiori enti regionali ed avviati nuovi protocolli di intesa con l'Assessorato alla Salute, Sicurezza e Solidarietà Sociale, Servizi alla Persona e alla Comunità e con l'Assessorato all'Ambiente della Regione Basilicata e con l'Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, per regolare i reciproci rapporti di cooperazione e collaborazione nello sviluppo di attività di ricerca finalizzata alla tutela della salute umana, anche per meglio utilizzare le risorse e le competenze esistenti presso i vari enti ai fini delle attività di ricerca.

I dati provenienti dalle banche dati regionali, sono stati sottoposti ad una prima elaborazione per separare i casi di nefrolitiasi per anno e per comune. Per ogni comune, i casi sono stati stratificati per sesso e per età al fine di creare delle tabelle in cui i dati fossero facilmente accessibili per le elaborazioni successive (tab. 2.1).

Tabella 2.1 Esempio di tabella riassuntiva delle informazioni ottenute per ogni comune
Example of recapitulatory table reporting the information about each municipality

Abriola	n. ricoverati per nefrolitiasi (2003)		n. ricoverati per nefrolitiasi (2004)		n. ricoverati per nefrolitiasi (2005)		Totale casi 2003-2005 Maschi	Totale casi 2003-2005 Femmine
	M	F	M	F	M	F		
Fasce di età								
0-19							0	0
20-29				2			0	2
30-39		1	1	3			1	4
40-49		1			1		1	1
50-59		1	1	1			1	2
60-69	1		1		1		3	0
70+	2	1		2	1	1	3	4
Totale per colonna	3	4	3	8	3	1	9	13
	Tot 2003	7	Tot 2004	11	Tot 2005	4	Totale casi 2003-2005	22

Dal solo *data base* dell'azienda ospedaliera "San Carlo" di Potenza, sono stati estrapolati i casi di ricovero per nefrolitiasi di residenti in Basilicata per i tre anni di osservazione 2003-2005. Anche questi dati sono stati sottoposti ad una prima elaborazione per separare i casi di nefrolitiasi per anno, per comune di residenza del paziente e per genere maschile o femminile.

Durante l'anno 2007, invece, è stato necessario estrapolare un numero di residenti della Basilicata affetti dalla patologia in questione e ricoverati presso l'azienda ospedaliera di Potenza, dopo aver accertato che rappresentassero un campione rappresentativo di tutta la popolazione lucana, per genere ed età; ad essi è stato distribuito un questionario epidemiologico.

Il questionario comprende una serie di domande riguardanti i dati personali (sesso, età, stato civile, indirizzo completo e livello scolastico), socio-economici (tipo di lavoro, attività sportiva) e la storia medica (peso, altezza, anamnesi personale e familiare, abitudini alimentari). In particolare sulle abitudini alimentari, ci sono domande specifiche sulle quantità giornaliere e sul tipo di acqua utilizzata (imbottigliata o meno). Inoltre se consumano, e con quale frequenza, alcuni cibi e bevande particolari (es. vegetali ricchi in ossalati) e nel caso siano prodotti biologici, il luogo esatto di coltivazione per valutare la possibilità di ingerire elementi chimici promotori di calcoli provenienti dal suolo coltivato.

La distribuzione dei suddetti questionari si è resa necessaria per reperire ulteriori informazioni sui fattori influenzanti lo sviluppo di calcoli renali per il prosieguo dell'attività di ricerca.

Oltre ai dati riguardanti gli aspetti demografici della popolazione affetta da nefrolitiasi è stato necessario reperire le informazioni su alcuni fattori ambientali e comportamentali [Schwille et al. 1992] che sono considerati tra quelli determinanti la patologia, come già esposto nell'introduzione di questa tesi.

Dal momento che la prevalenza di nefrolitiasi mostra considerevoli differenze in relazione alla posizione geografica [Chen et al. 2000; Hesse et al. 2003; Komatina 2004; Lee et al. 2002] e che questa differenza è ancora più netta in relazione a differenze climatiche, è stato valutato il clima della Basilicata.

Questo è tipicamente mediterraneo, con una sfasatura nella distribuzione delle piogge: si assiste, infatti, a precipitazioni più abbondanti nel periodo autunno-invernale e quasi stasi nel periodo estivo. Le precipitazioni annue variano dai 500mm della collina materana agli oltre 1.500mm delle montagne potentine. Le temperature delle aree interne del territorio raggiungono i 38-40 °C in estate e si assiste a temperature sotto lo zero nei mesi di Gennaio e Febbraio, con ritorni di freddo a fine primavera.

Nello studio sono stati utilizzati i dati di temperatura media derivanti dalla media di tutte le ventiquattro temperature medie orarie del giorno, a partire dalle temperature medie mensili pluriennali relative al periodo 1999-2002 dei dati termo-pluviometrici acquisiti delle stazioni agro-climatiche automatiche afferenti al progetto “Analisi climatologica e realizzazione di un sistema di restituzione dati meteorologici in formato griglia per la Basilicata” della Regione Basilicata [Stelluti e Rana 2004].

I dati a disposizione sono riassunti in una carta delle temperature (fig. 2.1):

Dall'esame dei dati del lavoro su citato dell'Alsia si evince che le temperature massime, medie e, in misura minore, le minime, sono altamente e positivamente correlate con la quota sul livello del mare del territorio lucano.

L'altitudine di tutti i comuni lucani è stata ricavata dalla cartografia regionale ed opportunamente tabellata per consentire la determinazione dell'associazione statistica con la prevalenza di nefrolitiasi.

Tra i fattori di rischio ambientali e comportamentali rientrano le abitudini alimentari: assunzione di cibi e liquidi, in particolare di acqua.

Ci sono molti studi sulla valutazione della qualità delle acque ingerite, non solo legati al problema della nefrolitiasi [Neri et al. 1975; Petraccia et al. 2006; Rubenowitz-Ludin & Hiscok 2005; WHO 2002].

Se la pratica di incrementare il consumo di acqua per prevenire lo sviluppo di calcoli era già nota dai tempi di Ippocrate e tutt'oggi avallata da numerosi studi, la valutazione dell'effetto sulla nefrolitiasi della tipologia di acque utilizzate non trova ancora una risposta chiara. Dai dati di letteratura è emersa la controversia tra l'utilizzo di acqua ricca in calcio ed il suo divieto di assunzione quale prassi preventiva alla formazione di calcoli [pro: Ackermann et al. 1988; Curhan et al. 1993; Rodgers et al. 1997. contro: Shuster et al. 1982; Bellizzi et al. 1999].

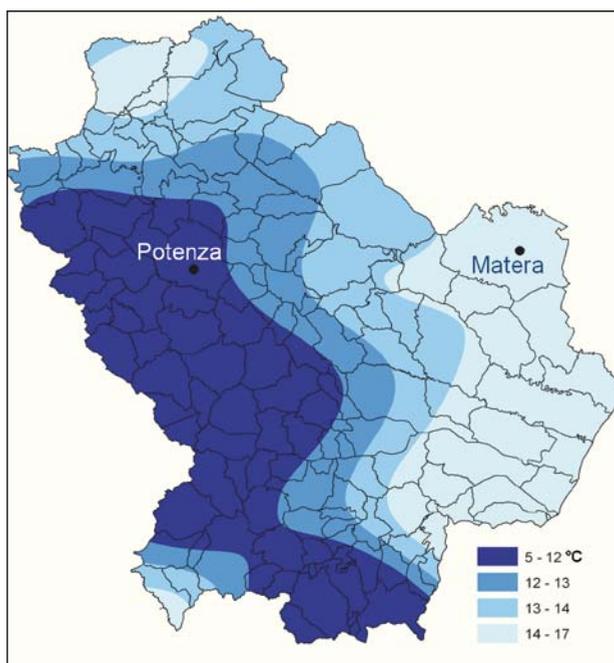


Figura 2.1 Distribuzione delle temperature medie annue
Distribution of the average annual temperatures

Per la valutazione del rischio da nefrolitiasi per la popolazione lucana derivante dalla qualità delle acque, i risultati di analisi chimiche eseguite nel 2006 dall'Acquedotto lucano (in collaborazione con altri enti di ricerca e non) per le acque potabili di tutti i comuni della Basilicata, sono stati utilizzati per le indagini epidemiologiche.

Il contenuto in calcio delle acque aggiunto a quello del magnesio, determina la durezza delle acque. Questa è una caratteristica naturale dell'acqua, che deriva sostanzialmente dalla presenza in soluzione di ioni Ca^{2+} e Mg^{2+} , ed è espressa in milligrammi di carbonato di calcio CaCO_3 presenti in un litro d'acqua. L'unità di misura più utilizzata è il grado francese ($^{\circ}\text{f}$), che corrisponde a 10 milligrammi/litro di CaCO_3 .

Sulla base della più diffusa classificazione della durezza, le acque sono state classificate in poco dure (durezza $<$ a 15°f), mediamente dure (durezza compresa tra i 15°f e i 30°f) e dure (con durezza $>$ di 30°f) [Limiti di legge previsti dal D.Lgs. 31/2001].

I valori di durezza delle acque sono stati cartografati (fig. 2.2).

La Basilicata, come già visto, è suddivisa in due grosse zone caratterizzate da

caratteri climatici e geografici differenti. Al fine di individuare tutti i possibili fattori ambientali che potrebbero influenzare la diffusione dei calcoli renali, ogni carattere distintivo di un'area regionale viene preso in considerazione.

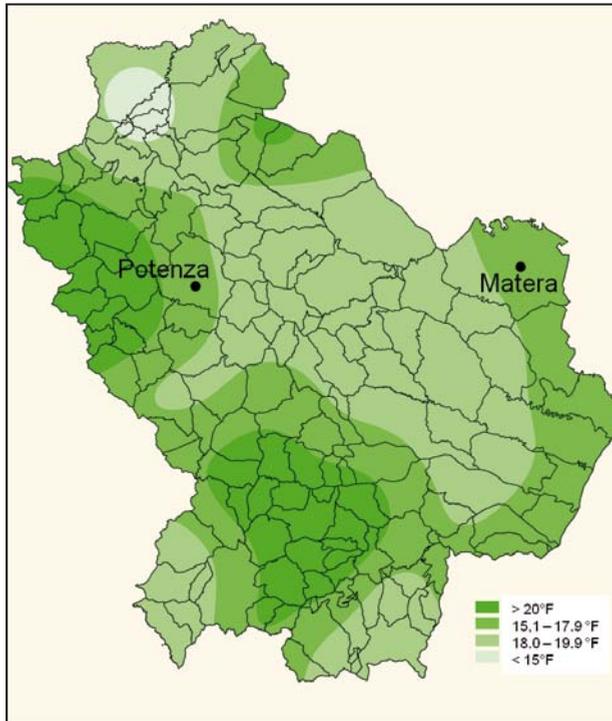


Figura 2.2 Distribuzione della durezza delle acque potabili
Distribution of drinking water hardness

La Basilicata si divide in aree a diverso regime pedologico, classificate alla macroscale e denominate regioni pedologiche [DASREM 2006]. La presenza in Regione di cinque diverse regioni pedologiche (fig. 2.3) associate a clima, geologia e litologia del suolo diverso, espongono i residenti a fattori ambientali che in modo prevalente gli uni rispetto agli altri possono influenzare lo sviluppo dei calcoli.

Conoscere la tipologia del suolo a disposizione dei residenti per eventuali coltivazioni agricole è importante per risalire ai prodotti biologici consumati nella dieta. Questa informazione può essere utile anche per giustificare l'origine di alcuni elementi chimici che con il ciclo alimentare (cibo e acqua) raggiungono l'organismo umano causando disturbi di vario genere [Barberis 1996; Felici 2005].

I rilievi appenninici sono suddivisi in due regioni pedologiche, distinte soprattutto in base alle formazioni geologiche dominanti: calcari e dolomie lungo il confine occidentale e meridionale (regione 59.7), flysch arenacei, marnosi e argillosi nella fascia più interna (regione 61.1). Le aree collinari della fossa Bradanica e del bacino di Sant'Arcangelo appartengono ad un'unica regione pedologica, la 61.3, mentre nella 62.1 rientrano le superfici geologicamente più giovani, quali la valle dell'Ofanto e l'area costiera ionica. La regione n. 72.2 rappresenta una piccola propaggine di una regione pedologica che in Puglia caratterizza superfici molto estese: si tratta dei tavolati calcarei delle Murge.

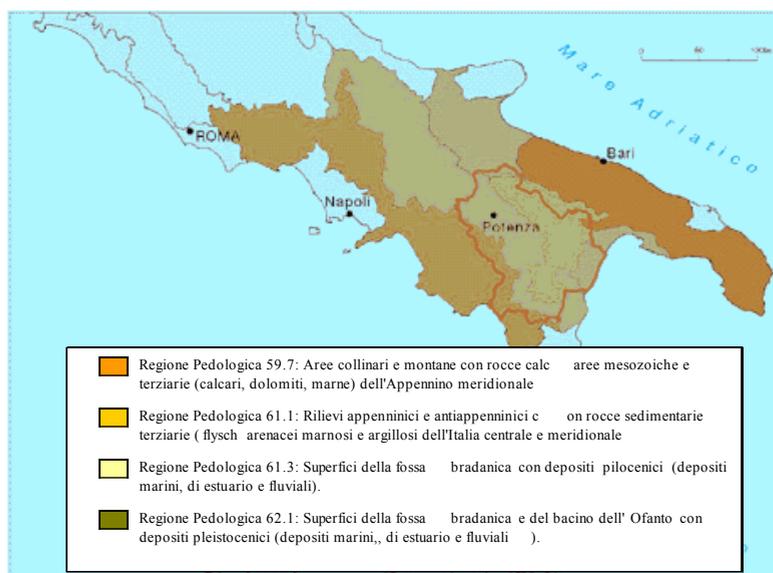


Figura 2.3 Regioni pedologiche in Basilicata [DASREM 2006]
Pedological areas in Basilicata

Con i dati a disposizione dalla Carta pedologica della Regione Basilicata [DASREM 2006], è stato possibile investigare un secondo livello di pedopaesaggio, più dettagliato, che identifica le province pedologiche. In regione ne sono state riconosciute 15, distinte sulla base di importanti fattori ambientali che influenzano la formazione dei suoli, in particolare morfologici, litologici e climatici.

Ogni possibile elemento di “disturbo” per l’organismo è stato valutato. E’ per questo che sono state identificate le aree vulnerabili a nitrati di origine agricola da uno studio regionale [Regione Basilicata 2008] e valutato il loro grado di rischio per la nefrolitiasi (fig. 2.4).

La presenza di un’elevata percentuale di carbonato di calcio nel suolo può

essere un fattore di rischio per la nefrolitiasi in quanto, dal suolo, attraverso le piante, esso può entrare nel ciclo alimentare e contribuire al bilancio globale di carbonati ingeriti. La disponibilità di una carta regionale [DASREM 2006, fig. 2.5] è stata l'occasione per la determinazione di una possibile associazione. La carta dei carbonati si riferisce al contenuto in carbonati totali nella terra fine degli orizzonti superficiali del suolo, nei suoli agricoli e dell'orizzonte arato.

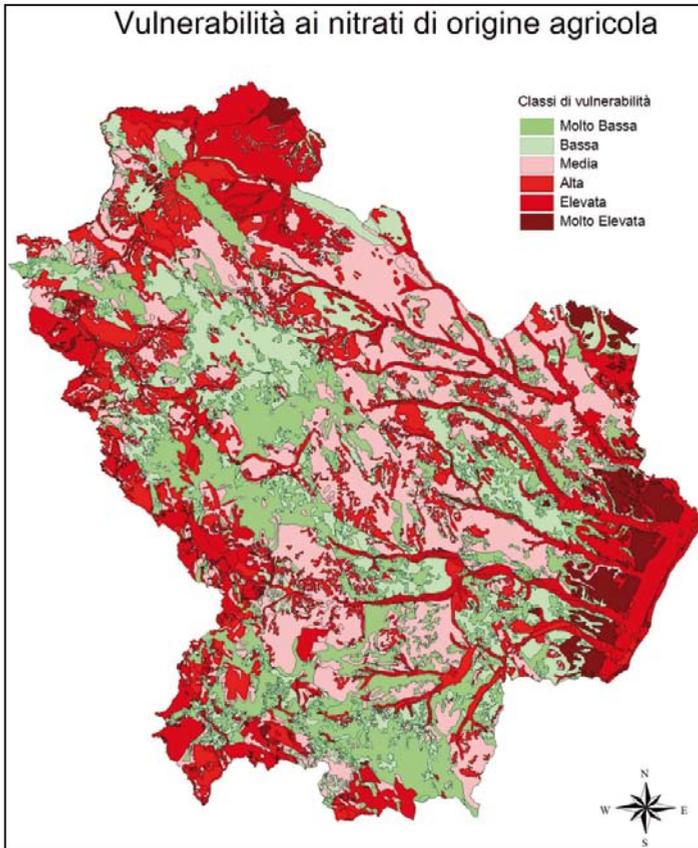


Figura 2.4 Mappa di vulnerabilità ai nitrati di origine agricola [Regione Basilicata 2008]
Map of the vulnerability to nitrate of agricultural origin

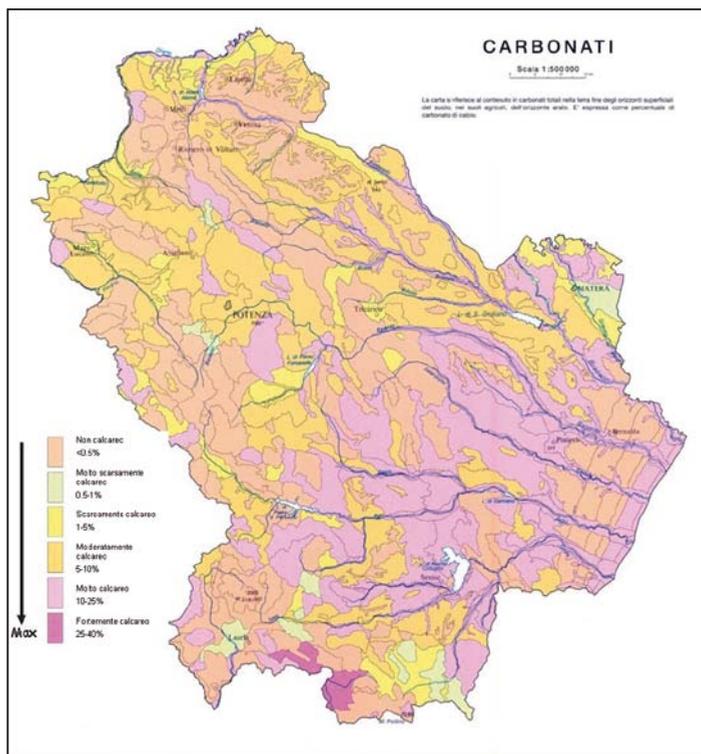


Figura 2.5 Carta dei carbonati [DASREM 2006]
Carbonate map

2.2.2 La statistica applicata all'epidemiologia

Alla fase di raccolta dati, hanno fatto seguito una serie di elaborazioni matematiche che hanno consentito di estrapolare i risultati della ricerca.

Le misure ottenute hanno avuto lo scopo di illustrare la frequenza della malattia in una data area geografica e di determinarne le eventuali associazioni con fattori di rischio.

Nel primo caso si parla di misure di occorrenza, nel secondo di misure di associazione. Tra le prime ritroviamo la prevalenza e l'incidenza.

In termini generali, la prevalenza misura la proporzione di “eventi” presenti in una popolazione in un dato momento. Nel presente studio al termine evento corrisponde il ricovero in ospedale per sopraggiunta nefrolitiasi, pertanto possiamo dire che la prevalenza misura la proporzione di individui della popolazione lucana che, nell'intervallo temporale considerato (2003-2005), ha presentato la malattia in esame.

L'espressione utilizzata per il calcolo della prevalenza è semplicemente $D/$

(D+N) dove D rappresenta il numero di ammalati e N il numero di soggetti “a rischio”. Per “soggetti a rischio” non si intende indicare quelli sottoposti ad uno o più determinanti di malattia, bensì - più semplicemente - quelli non ancora ammalati ma “susceptibili” ossia che possono contrarre la malattia in studio.

Diversamente, l'incidenza misura la proporzione di “nuovi eventi” che si verificano in una popolazione in un dato lasso di tempo. Per la tipologia di patologia in esame e per i dati a disposizione nel *data base* è difficile individuare i “nuovi casi”, per questo motivo è più corretto parlare di occorrenza rappresentando la proporzione di individui che vengono colpiti dalla malattia in un determinato periodo di tempo, ma che potrebbe non corrispondere con un nuovo caso ma bensì con recidive.

Test di significatività statistica sono stati applicati ai valori di prevalenza ottenuti: test del chi-quadro e test esatto di Fisher.

Le misure di prevalenza e/o di incidenza calcolate sono state rappresentate attraverso grafici del numero di nuovi casi di nefrolitiasi in funzione del tempo per mettere in evidenza l'andamento della malattia in una popolazione. Questi grafici sono definiti «curve epidemiche».

Oltre alle curve epidemiche per rappresentare la malattia in funzione del tempo, è stato utile illustrare la distribuzione geografica (o spaziale) della malattia con mappe di prevalenza.

La scelta di una rappresentazione spaziale della nefrolitiasi ha avuto anche lo scopo di facilitare l'identificazione di concentramenti (*clusters*) di casi in determinate aree, con lo scopo di identificare le possibili cause della malattia.

Lo scopo più importante di questo studio epidemiologico, non è stato solo quello di stabilire la frequenza della nefrolitiasi, ma di stabilire l'esistenza di un'associazione statistica tra un presunto determinante (o un'esposizione ad un certo fattore) e lo sviluppo di calcoli renali in Basilicata.

L'accertamento dell'associazione è, però, soltanto il primo passo, che richiede poi l'interpretazione del significato dell'associazione. Infatti, associazione non è sinonimo di causalità, dal momento che esistono anche associazioni non causali oppure associazioni spurie.

L'iter da seguire per la stima di una associazione tra determinate e malattia ha previsto la compilazione di tabelle di dati e l'esecuzione di una serie di calcoli.

Le elaborazioni statistiche sono state eseguite con il software OpenEpi che è un software *open-source* di calcoli epidemiologici.

Per illustrare il procedimento, viene utilizzato il calcolo dell'associazione tra lo sviluppo di nefrolitiasi in Basilicata e il genere maschile o femminile della popolazione affetta da questa patologia.

Si parte con lo stabilire quale sia il fattore “determinante” la patologia per poi verificare se l’esposizione a questo fattore ha una associazione positiva o negativa con la patologia.

Nel caso in esame, considerate le numerose evidenze bibliografiche, viene considerata l’appartenenza al genere maschile il fattore determinante lo sviluppo di calcoli renali.

La verifica dell’ipotesi dell’esistenza dell’associazione “genere maschile-nefrolitiasi” avviene attraverso uno studio retrospettivo, quale quello messo in atto.

Dal *data base* si estraggono il numero di casi di nefrolitiasi in regione ed il numero di persone residenti in regione non affette da nefrolitiasi. Questi due valori costituiranno i totali delle due colonne di una tabella 2x2.

The screenshot shows the OpenEpi software interface. The main window displays a 2x2 contingency table titled "Open Epi 2 x 2 Table". The columns are labeled "Disease" with sub-labels "(+)" and "(-)". The rows are labeled "Exposure" with sub-labels "(+)" and "(-)". The cells are colored: (+,+) is red, (+,-) is orange, (-,+) is yellow, and (-,-) is green. The "Totals" row is grey. The interface includes a sidebar with a tree view of analysis options, a top menu bar with "Inizio", "Inserisci", "Risultati", "Esempi", and "Aiuto", and a main area with buttons for "Calcola", "Azzera", and "Impostazioni Conf. level=95%".

		'Disease'	
		(+)	(-)
'Exposure'	(+)		
	(-)		
Totals			

Nel periodo considerato, il numero di “casi” (ossia persone affette da nefrolitiasi) è risultato pari a 3868 contro 592921 soggetti non affetti da questa patologia.

Si determinano retrospettivamente il numero dei maschi tra i casi ed i controlli e di conseguenza quello delle donne, completando la tabella.

Open Epi 2 x 2 Table				
		Nefrolitiasi		
		(+)	(-)	
Genere maschile	(+)	2079	291141	293220
	(-)	1789	301780	303569
Totals		3868	592921	596789

In una tabella derivante da uno studio retrospettivo, l'analisi procede confrontando la proporzione di esposti nel gruppo dei casi $[a/(a+c)]$ con la proporzione di esposti nel gruppo dei controlli $[b/(b+d)]$ (confronto fra colonne).

	Si malattia	No malattia	
Si esposizione	a	b	a+b
No esposizione	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Ottendo:

Proporzioni di esposti sugli ammalati	0.537
Proporzioni di esposti nei sani	0.491

Ipotesi: La differenza osservata fra le due proporzioni (0.537 vs 0.491) è dovuta al caso?

Questa ipotesi può essere vera o falsa. Per rispondere bisogna applicare un test statistico adatto al confronto di due proporzioni (es. *chi-quadrato di Pearson*). In particolare, si tratta di confrontare due percentuali, allo scopo di verificare se la loro differenza è dovuta al caso oppure no. Se la differenza non è dovuta al caso, si dice che essa è «significativa».

Il chi-quadrato viene calcolato come segue:

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{numero osservato} - \text{numero atteso})^2}{\text{numero}}$$

Nel caso di tabelle 2x2, si deve applicare un piccolo correttivo, detto di Yates, che consiste nel sottrarre $\frac{1}{2}$ (cioè 0.5) ad ogni valore di osservato ed atteso.

Proporzioni di esposti sugli ammalati	0.537
Proporzioni di esposti nei sani	0.491
Test del X^2 per la significatività statistica	33.19
La differenza fra i due gruppi è statisticamente significativa al livello di probabilità dell'1%.	

Calcolato il valore del chi-quadrato bisogna confrontarlo con dei valori critici tabellati (di cui si presenta di seguito un estratto) in base al grado di libertà che per tabelle 2x2 è pari a 1 da:

DF: (numero di righe-1)*(numero di colonne-1)

Gradi di libertà	Probabilità	
	5%	1%
1	3.841	6.635
2	5.991	9.210
3	7.815	11.345
4	9.488	13.277
5	11.070	15.086
6	12.592	16.812
7	14.067	18.475
...

Valore calcolato: 33.19

Valore critico per DF=1 e probabilità del 5%: 3.84

Visto che il valore calcolato è superiore al valore critico, l'ipotesi che la differenza tra le due proporzioni sia dovuta al caso può essere tranquillamente rifiutata, in quanto abbiamo il 99% di probabilità che la differenza osservata tra i gruppi non sia dovuta al caso.

Quindi, è possibile affermare che la differenza fra i casi ed i controlli è statisticamente significativa al livello di probabilità 1%. Un modo analogo di esprimere questo concetto è il seguente: la differenza fra i casi ed i controlli è statisticamente significativa per $p < 0.01$ (dove p sta per probabilità).

Al termine di questa prima fase di elaborazione dei dati è stata osservata una associazione tra “genere maschile” e “nefrolitiasi”. Per esprimere la potenza di questa associazione è necessario calcolare un altro parametro: l'*Odds Ratio* (OR), per studi retrospettivi.

Per comprendere questa misura, occorre introdurre il concetto di “*odds*” (termine che non ha un corrispondente in italiano; può essere reso con “probabilità a favore”).

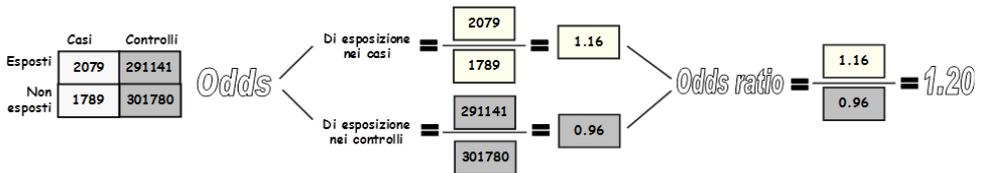
L'*odds*, in pratica, corrisponde al rapporto fra il numero di volte in cui l'evento si verifica (o si è verificato) ed il numero di volte in cui l'evento non si verifica (o si è verificato).

Questo viene calcolato facendo il rapporto tra l'*odds* di esposizione nel gruppo dei casi e l'*odds* di esposizione nel gruppo dei controlli.



Si utilizzano i semplici rapporti tra le frequenze osservate (a/c, b/d), ma applicando le proprietà delle frazioni, l'*odds ratio* può venire più facilmente calcolato attraverso i prodotti delle celle incrociate della tabella (a*d e b*c); perciò viene anche detto, in italiano, "rapporto incrociato".

Ritorniamo all'esempio del "genere maschile-nefrolitiasi" e calcoliamo l'OR:



Ma qual è il significato del valore ottenuto dal calcolo dell'OR?

Dapprima occorre sottolineare che l'OR può assumere valori teorici compresi fra 0 e +infinito. È intuitivo che un valore =1 indica assenza di associazione tra malattia ed esposizione, in quanto testimonia che l'*odds* di esposizione nei casi è uguale all'*odds* di esposizione nei controlli. Un valore <1 indica un'associazione negativa (cioè il fattore può *proteggere* dalla malattia) mentre un rapporto >1 indica l'esistenza di una associazione positiva (il fattore può *causare* la malattia). Naturalmente, valori crescenti indicano associazioni più forti.

In sintesi, l'interpretazione dell'*odds ratio* viene effettuata in base allo schema che segue:



In base al suddetto schema di interpretazione, l'associazione "genere maschile-nefrolitiasi" (OR=1.20) dell'esempio precedente è da classificare come positiva ma debole.

2.3 RISULTATI

2.3.1 La prevalenza di nefrolitiasi in Basilicata

L'incidenza della nefrolitiasi in Basilicata è stata ricostruita retrospettivamente utilizzando i dati regionali di ricoveri per nefrolitiasi. La Basilicata conta 131 comuni per un totale di circa 597000 abitanti distribuiti, non uniformemente, su una superficie di 9992 kmq.

3876 persone sulla totale popolazione regionale (≈ 597000 da stime intercensuali ISTAT) sono state affette da nefrolitiasi dal 2003 al 2005. Il tasso di prevalenza calcolato (tab. 2.2) per l'intero periodo a livello regionale è del 6.49% (dev. std. ± 3).

Tabella 2.2 Prevalenza di nefrolitiasi in Basilicata dal 2003 al 2005

Nephrolithiasis prevalence in Basilicata between 2003 and 2005

Gruppo	Popolazione di controllo (%)	Prevalenza (‰)
Uomini	293220 (49.13)	2089 (7.12)
Donne	303569 (50.87)	1787 (5.89)
Età		
0-19	126319 (21.17)	152 (1.20)
20-29	82212 (13.78)	385 (4.68)
30-39	91023 (15.25)	619 (6.80)
40-49	83982 (14.07)	758 (9.03)
50-59	69044 (11.57)	691 (10.01)
60-69	61820 (10.36)	598 (9.67)
> 70	82389 (13.81)	673 (8.17)
	596789 (100)	3876 (6.49)

La prevalenza di nefrolitiasi incrementa con l'età. La tabella 2.2 illustra la distribuzione della prevalenza di nefrolitiasi nelle 10 classi di età in cui è stata suddivisa la popolazione.

Come si può osservare la prevalenza incrementa da 1.20‰ nella fascia di età tra 0 e 19 anni fino ad arrivare al 10.01‰ nella fascia di età 50-59 anni.

Lo sviluppo di calcoli renali è più frequente negli uomini (7.12‰) che nelle donne (5.89‰), con un rapporto uomini/donne pari a 1.2:1. Questa differenza è statisticamente significativa con il 99% di confidenza.

Nel 2003 l'incidenza annua di nefrolitiasi raggiunge i valori più elevati rispetto agli altri due anni di osservazione, come si può osservare dalle curve epidemiche di figura 2.6.

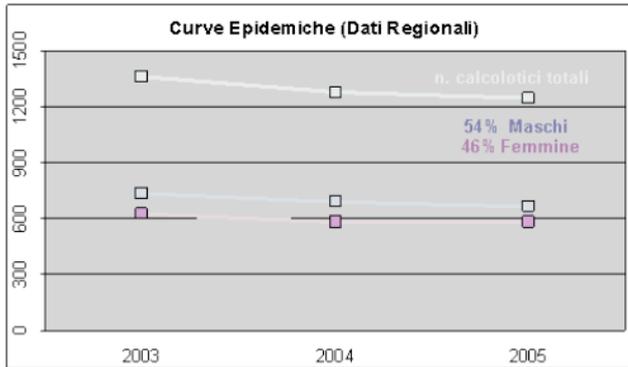


Figura 2.6 Casi di nefrolitiasi distinti per anno e per genere
Nephrolithiasis subdivided into years and gender

Durante i tre anni di osservazione la distribuzione di calcoli renali è sempre a discapito degli uomini con il 54% dei casi rispetto al 46% dei casi sviluppati tra le donne.

L'incidenza media annua di nuovi casi di nefrolitiasi è di 2.16 casi su 1000 abitanti. Il tasso è stato calcolato sui nuovi casi verificatisi tra il gennaio 2003 ed il dicembre 2005. Tra questi casi 2.37 soggetti su 1000 sono uomini e 1.96 su 1000 sono donne. Questa prevalenza di casi nel genere maschile non è evidente, però, nell'età giovanile <19 anni (tab. 2.3).

Tabella 2.3 Prevalenza annuale di nefrolitiasi su 1000 abitanti. Stratificazione per genere ed età
Annual nephrolithiasis prevalence on 1000 inhabitants stratified by gender and age

Età	2003			2004			2005		
	tot '03	Uomini	Donne	tot '04	Uomini	Donne	tot '05	Uomini	Donne
0-19	0.47	0.41	0.52	0.33	0.26	0.41	0.40	0.29	0.52
20-29	1.73	1.86	1.59	1.63	1.50	1.76	1.33	0.98	1.69
30-39	2.34	2.56	2.12	2.24	2.12	2.36	2.22	2.43	2.01
40-49	2.93	3.34	2.52	3.11	3.87	2.35	2.99	3.46	2.52
50-59	3.48	3.89	3.07	3.36	3.92	2.81	3.17	4.06	2.30
60-69	3.49	4.00	3.04	3.35	4.00	2.76	2.83	3.35	2.37
> 70	2.95	3.54	2.51	2.35	2.85	1.99	2.86	3.14	2.66
	2.28	2.51	2.05	2.13	2.35	1.92	2.08	2.26	1.91

I casi di nefrolitiasi del periodo 2003-2005 stratificati per fasce di età, sono stati diagrammati per mettere in evidenza che le fasce di età più colpite sono quelle tra i 40-59 anni, con un andamento molto variabile dei malati di età maggiore di 70 anni. Gli adolescenti ed i neonati sono relativamente poco colpiti da questa malattia (fig. 2.7).

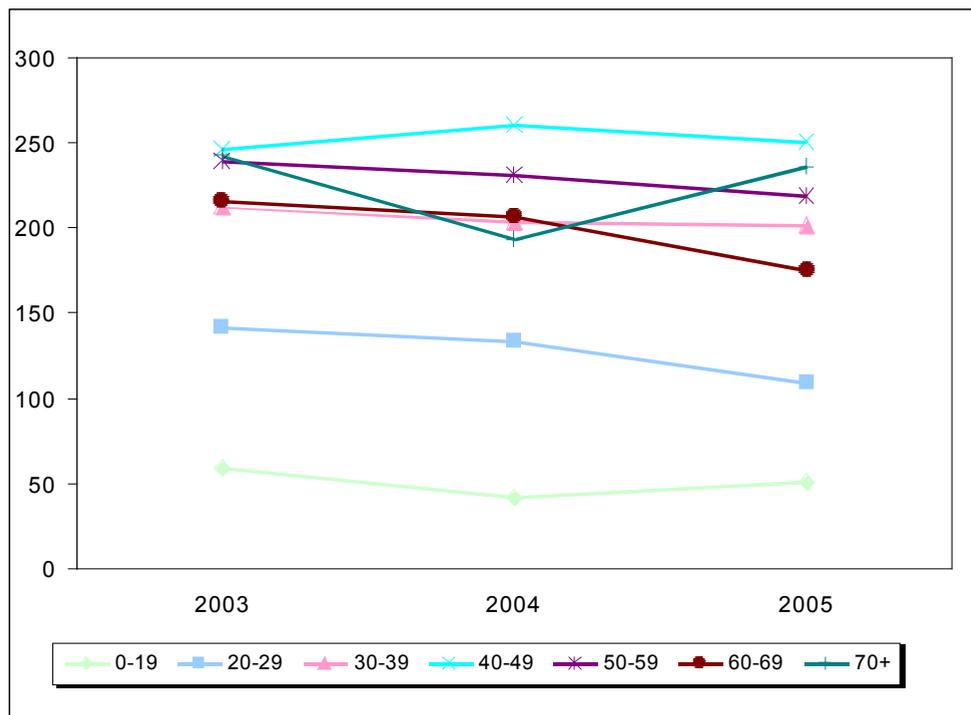


Figura 2.7 Casi di nefrolitiasi nei tre anni di osservazione, stratificati per fasce di età
Nephrolithiasis cases in 3 year's observation stratified by age

Sommando tutti i casi registrati nel periodo 2003-2005 e combinando le informazioni sul sesso e sulle fasce di età prevalentemente colpite da nefrolitiasi, è stato creato un ulteriore grafico (fig. 2.8) dove si mostra chiaramente la prevalenza di malattia fra i maschi residenti in Basilicata con età compresa tra i 30-69 anni, mentre è maggiore la diffusione di nefrolitiasi tra le giovani adolescenti.

La regione Basilicata è stata suddivisa nelle sue 5 Aziende Sanitarie Locali (ASL) alle quali i comuni sono assegnati in base a principi territoriali: ASL n. 1 Venosa, ASL n. 2 Potenza, ASL n.3 Lagonegro, ASL n. 4 Matera, ASL n. 5 Montalbano Jonico.

Al fine di confrontare i tassi di prevalenza delle ASL e dei singoli comuni con estensione areale e densità di popolazione differente, è stato applicata una standardizzazione diretta rispetto ad una popolazione media comunale.

Tra le 5 ASL, si registra uno scarto di 5 malati di nefrolitiasi su 1000 abitanti, con un massimo per l'ASL n. 2 di Potenza. Le differenze osservate sono statisticamente significative al 95%.

I tassi calcolati sono stati cartografati a creare delle mappe di prevalenza (fig. 2.9 e tab. 2.4) per facilitare l'identificazione di concentramenti di casi in determinate aree.

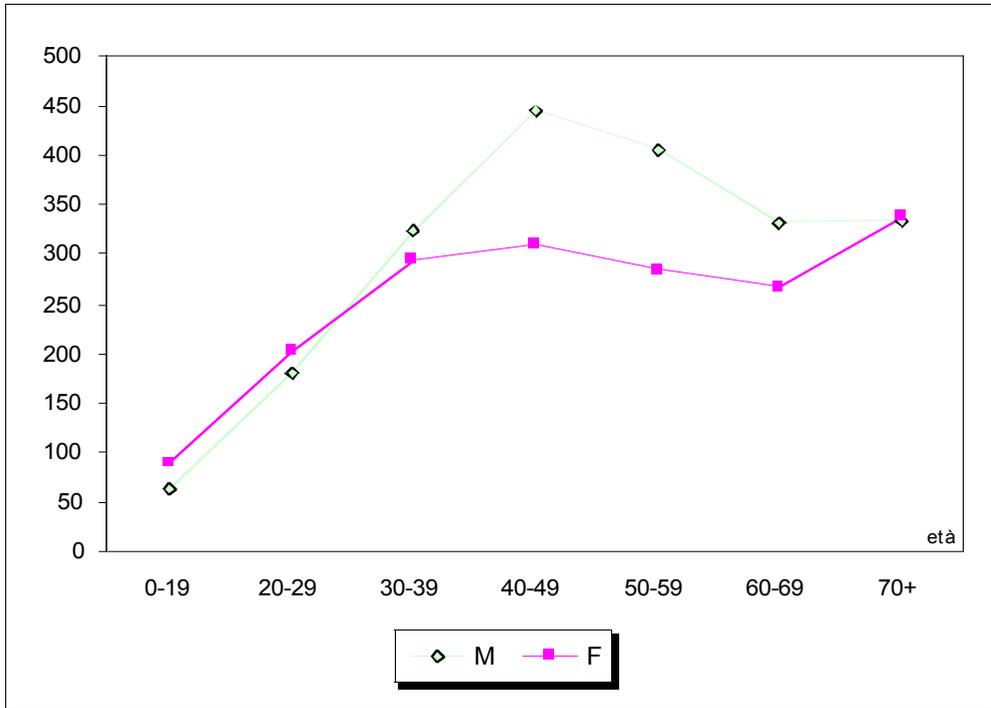


Figura 2.8 Numero di casi di nefrolitiasi totali per il periodo 2003-2005 divisi per genere ed età
Total nephrolithiasis cases between 2003 and 2005 divided into gender and ages

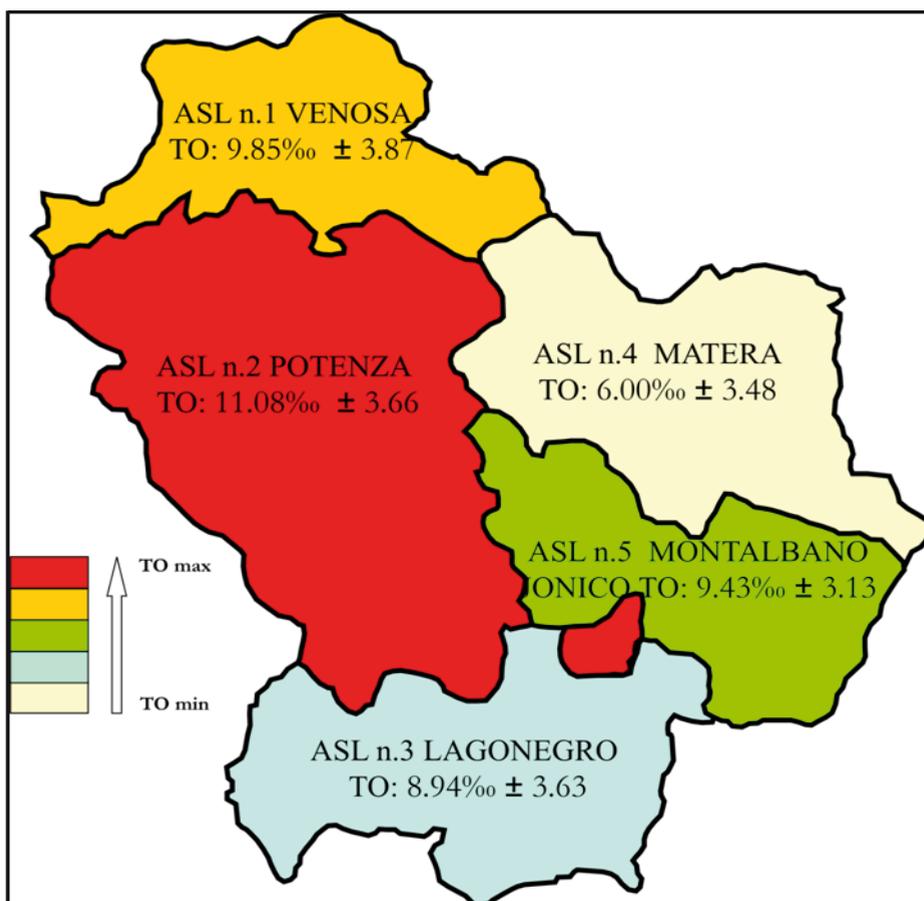


Figura 2.9 Tasso di ospedalizzazione medio per gli anni 2003/2004/2005 per i comuni appartenenti alle 5 ASL regionali

Average hospitalization rate in 2003, 2004 and 2005 for the municipalities included in 5 Local Health Centres (ASL)

Tabella 2.4 Prevalenza di casi di nefrolitiasi nelle 5 Aziende Sanitarie Locali (ASL) della Basilicata
Nephrolithiasis prevalence in the 5 Basilicata Health Centres (ASL)

Azienda Sanitaria Locale ASL (comuni)	Numero di casi (%)	Prevalenza ‰ (dsv)	Prevalenza std. ‰ (dvs)
1 (19)	587 (15)	2.28 (0.90)	9.85 (3.87)
2 (53)	1781 (46)	2.57 (0.85)	11.08 (3.66)
3 (28)	444 (12)	2.07 (0.84)	8.94 (3.63)
4 (13)	471 (12)	1.39 (0.81)	6.00 (3.48)
5 (18)	593 (15)	2.18 (0.73)	9.43 (3.13)
	3876 (100)	2.10 (0.43)	9.06 (1.88)

I tassi di prevalenza maggiori si registrano per le ASL di dominio appenninico.

Questa osservazione è verificata anche se mappiamo i tassi di prevalenza media annuale per i singoli comuni della regione (fig. 2.10). Una prevalenza media maggiore di 12‰ abitanti si rileva in comuni della zona N-NW della regione, ad eccezione di qualche caso isolato nella parte meridionale.

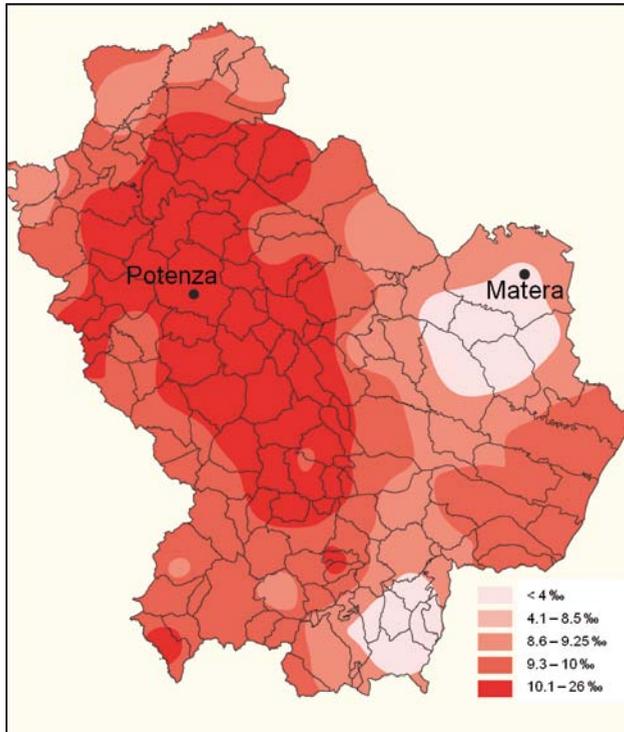


Figura 2.10 Distribuzione dei tassi di prevalenza specifici per il periodo 2003-2005

Distribution of the specific prevalence rate between 2003 and 2005

Il tasso di prevalenza medio massimo che si registra in Basilicata è di 26‰ abitanti ed è registrato per il comune di Castelmezzano. Anche in questo caso i tassi sono stati standardizzati rispetto ad una popolazione media comunale di riferimento, per rendere confrontabili ai tassi di comuni con dimensioni nettamente diverse.

Una correlazione è stata trovata tra le dimensioni dei comuni lucani e la prevalenza di casi di nefrolitiasi (tab. 2.5). La prevalenza in paesi con meno di 5000 abitanti è di 2.3‰, mentre in quelli con più di 5000 abitanti è di 2.11‰. La prevalenza nelle due città capoluogo di province è così distribuita:

Potenza 3.25‰ e Matera 1.10‰. Questi tassi però cambiano quando vengono standardizzati rispetto ad una popolazione media, e si osserva un aumento di casi in corrispondenza dei paesi più popolosi.

Tabella 2.5 Prevalenza di casi di nefrolitiasi in funzione del numero di abitanti
Nephrolithiasis prevalence depending on the number of inhabitants

Abitanti	Prevalenza ‰ (std).
Paesi	
< 5000	2.30 (1.30)
> 5000	2.11 (5.00)
Potenza (69295)	3.25
Matera (57075)	1.10

Grazie al *data base* ospedaliero è stato possibile controllare come l'andamento regionale della malattia si riflette sull'azienda ospedaliera del capoluogo di regione in termini di sesso e fasce di età prevalente.

Per quanto riguarda la prevalenza della nefrolitiasi in base al genere, come per l'andamento medio regionale, anche presso l'ospedale i pazienti di genere maschile sono sempre più numerosi di quelli di genere femminile (fig. 2.11).

I pazienti affetti da nefrolitiasi, ricoverati presso l'ospedale "San Carlo" di Potenza nel periodo 2003-2006, sono stati poi stratificati per fasce di età.

Anche tra questi pazienti, come per l'andamento medio regionale, le fasce più colpite sono quelle tra i 40-59 anni, con un incremento repentino nell'anno 2005 dei malati di età maggiore di 70 anni. Gli adolescenti ed i neonati sono relativamente poco colpiti da questa malattia (fig. 2.12).

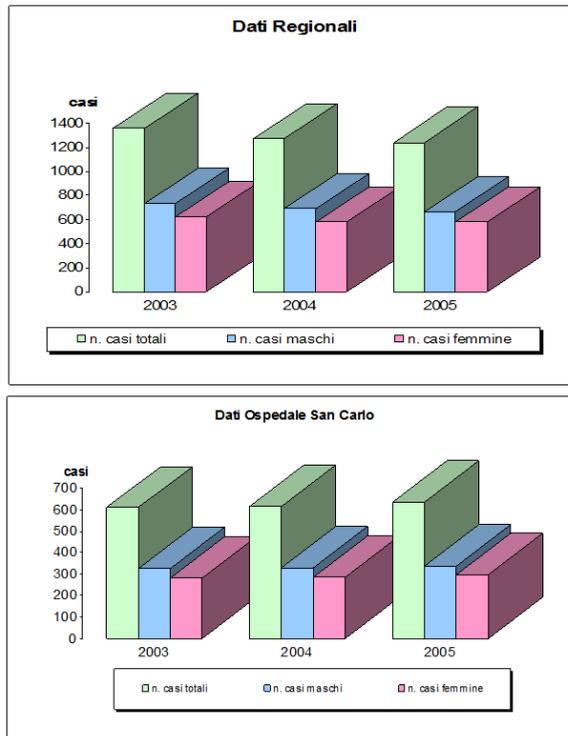


Figura 2.11 Confronto tra i casi di nefrolitiasi suddivisi per anno e per genere, di tutta la regione e della sola azienda ospedaliera “San Carlo” di Potenza

Comparison between nephrolithiasis cases found in the Basilicata region and Potenza “San Carlo” Hospital divided into years and gender

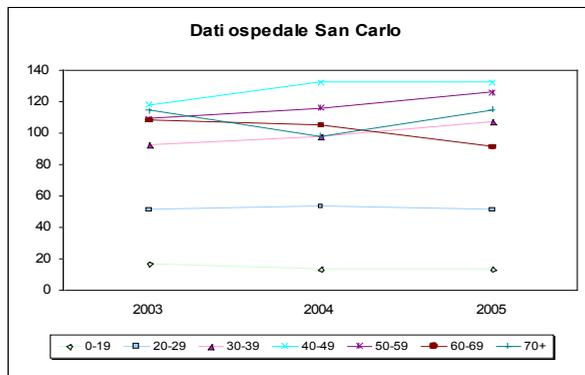


Figura 2.12 Casi di nefrolitiasi nei tre anni di indagine, stratificati per fasce di età, riferiti all’Ospedale “San Carlo” di Potenza

Nephrolithiasis cases stratified by age found in Potenza “San Carlo” Hospital during the 3-year-long study

Per quanto riguarda la provenienza dei ricoverati presso l'ospedale San Carlo, la si evince dalla mappa di percentuale di ricoveri per nefrolitiasi presso l'ospedale San Carlo sui ricoveri regionali totali (fig. 2.13).

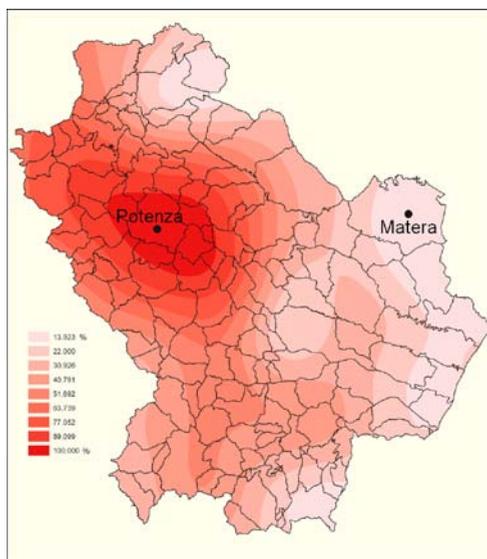


Figura 2.13 Distribuzione della provenienza dei ricoverati presso l'Azienda Ospedaliera "San Carlo"
Distribution of the provenance of patients hospitalized at "San Carlo"

Dall'analisi dei questionari distribuiti su 132 residenti in Basilicata ricoverati nel 2007-2008 presso l'Ospedale "San Carlo" di Potenza, è stato possibile delineare i caratteri prevalenti dei soggetti affetti da nefrolitiasi.

All'interno del gruppo degli intervistati, è ancora maggiore il numero di uomini affetti da nefrolitiasi rispetto alle donne, come per l'andamento medio regionale (fig. 2.14).

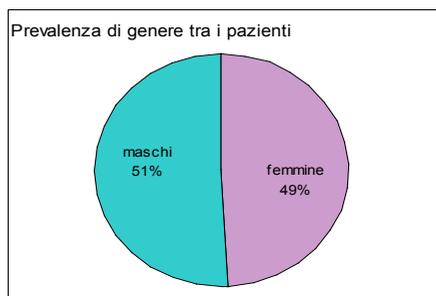


Figura 2.14 Prevalenza di genere tra i pazienti dell'Ospedale "San Carlo" di Potenza
Gender prevalence among the patients hospitalized at "San Carlo"

La fascia di età prevalentemente colpita è quella di 41-60 anni (fig. 2.15).

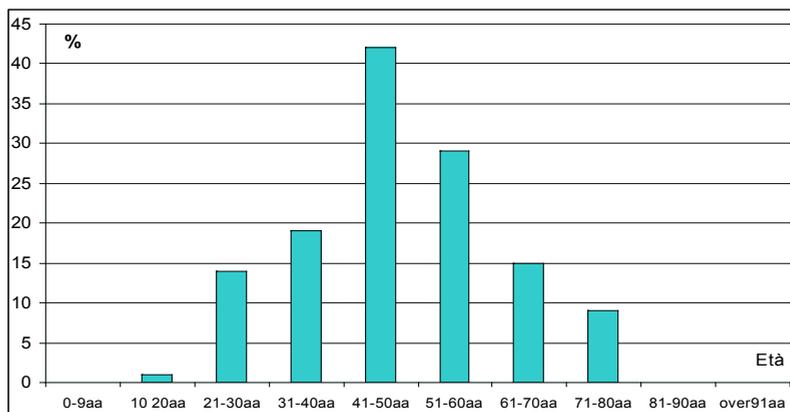


Figura 2.15 Distribuzione della percentuale di prevalenza di nefrolitiasi tra i pazienti dell'Ospedale "San Carlo" di Potenza, in base all'età
Age distribution of nephrolithiasis prevalence among the patients hospitalized at "San Carlo"

L'analisi dei questionari ha consentito anche di fare una valutazione sulla predisposizione fisica alla nefrolitiasi, ottenendo che le persone in sovrappeso sommate a quelle obese (in base al valore dell'Indice di massa corporea) sono più affette da nefrolitiasi (fig. 2.16)

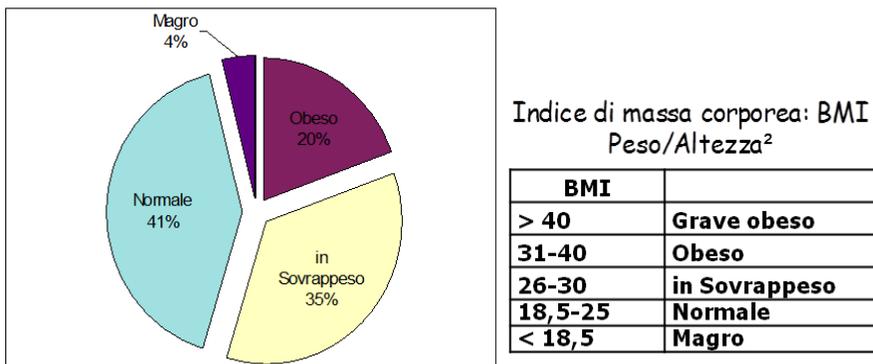


Figura 2.16 Distribuzione della percentuale di prevalenza di nefrolitiasi tra i pazienti dell'Ospedale "San Carlo" di Potenza, in base all'indice di massa corporea
Nephrolithiasis prevalence distribution among the patients hospitalized at "San Carlo" depending on the body mass index

Le risposte più significative ad alcune domande che riguardano le informazioni socio-economiche dei pazienti (tipo di lavoro, attività sportiva) e la loro storia medica (anamnesi personale e familiare, abitudini alimentari), sono riassunte in tabella 2.6.

Tabella 2.6 Percentuali di risposta al questionario epidemiologico riguardanti le informazioni socio-economiche dei pazienti e la loro storia medica

Information on socio-economical conditions and patients' medical history gathered from the epidemiological questionnaire

	Risposta	%
In quale mese soffre maggiormente?	indifferente	80
Aveva già sofferto di calcoli?	si	60
Soffre o ha sofferto di altre malattie?	no	60
Lavora in un ambiente surriscaldato?	no	57
Soffre di eccessiva sudorazione?	no	46
Svolge un lavoro sedentario?	no	55
Svolge regolare attività fisica?	no	55
Qualcun altro della famiglia ha calcoli?	si	47

In particolare sulle abitudini alimentari, nel questionario consegnato ci sono domande specifiche sulle quantità giornaliere e sul tipo di acqua utilizzata per uso potabile (tab. 2.7).

Tabella 2.7 Percentuali di risposta al questionario epidemiologico riguardanti il consumo di acqua e verdura biologica

Information on the use of drinking water and biological vegetables gathered from the epidemiological questionnaire

	Risposta	%
Consuma acqua del rubinetto?	no	64
La preleva da fontane?	no	62
Consuma acqua minerale imbottigliata?	si	83
Consuma verdura biologica?	no	51

I dati più significativi sono rappresentati dal fatto che il 64% degli intervistati dichiara di non consumare acqua del rubinetto e di non prelevarla da fontane nei pressi dell'abitazione. La maggioranza delle persone fa uso di acqua potabile per usi domestici e di acqua imbottigliata per bere, ma non si individua una tipologia prevalente. Il 51% dei pazienti intervistati non fa uso di verdure biologiche coltivate nei pressi della loro abitazione.

Una parte del questionario è dedicata al consumo di alcuni cibi e bevande particolari, anche in termini di frequenza, per valutare la possibilità di ingerire elementi chimici promotori di calcoli attraverso la catena alimentare (es. vegetali ricchi in ossalati).

In tabella 2.8 sono evidenziati in rosso le percentuali che indicano le risposte più frequenti, considerando che ognuno dei cibi elencati sono considerati potenzialmente dannosi per lo sviluppo di calcoli perché apportano nell'organismo gli elementi chimici necessari alla calcogenesi.

Tabella 2.8 Percentuali di risposta al questionario epidemiologico riguardanti le abitudini alimentari
Information on the patients' dietary habits gathered from the epidemiological questionnaire

Consuma	Risponde (% di risposta)				
	ogni giorno	una volta o più alla settimana	una volta o più al mese	mai	non risponde
cereali	55	17	5	22	0
carni	12	83	2	2	1
latte	41	11	17	32	0
uova	5	67	20	5	4
pesce	2	73	17	7	2
spinaci	4	33	29	30	5
bietole	3	34	34	25	4
frutta secca	2	14	42	33	9
cacao	14	30	17	28	10
prodotti caseari	28	58	8	1	5
vino	33	9	12	42	5
birra	4	14	24	49	8
alcolici	1	4	9	73	14
bevande gassate	10	16	18	45	11
caffè	71	6	2	18	3
thè	12	20	17	40	11

2.3.2 I fattori di rischio della nefrolitiasi in Basilicata

Come evidenziato nell'introduzione, già altri studi epidemiologici hanno riguardato le correlazioni fra frequenza-tipologia dei calcoli e fattori geo-ambientali [Chen al. 2000; Daudon et al. 2004; Faggiano et al. 2003; Gambaro et al. 2004; Goldfarb et al. 2005; Hesse et al. 2003; Lee et al. 2002; Leusman et al. 1990; Plata et al. 1998; Ramello et al. 2000; Serio & Fraioli 1999].

L'approccio per la Basilicata è stato quello di valutare prima di tutto se i fattori di rischio per la nefrolitiasi ampiamente riconosciuti a livello mondiale sono applicabili anche in regione e se sono presenti altri fattori peculiari a livello locale non ancora riconosciuti a livello mondiale.

FATTORI DEMOGRAFICI

Il primo fattore di rischio valutato è stato verificare se l'appartenenza al sesso maschile è da considerarsi un rischio per lo sviluppo di calcoli. I risultati sono stati descritti nel paragrafo 2.2.2 per illustrare l'elaborazione dei dati.

Un altro fattore di rischio è l'età del soggetto. La verifica di una associazione tra questo determinante e la malattia è stata fatta con diversi intervalli di età (maggiore di 40 anni, 30-59 anni e 40-59 anni) sulla base dei risultati della prevalenza di calcoli soprattutto tra gli adulti. I due determinanti (genere maschile ed età a rischio) sono stati poi combinati. In tabella sono indicati i valori dell'*Odds ratio* ottenuti dall'associazione e la probabilità espressa come valore p , che indica qual è la probabilità che l'associazione considerata sia dovuta al caso.

Dalla tabella si evince che esiste una associazione positiva tra determinante e malattia, che diventa più che modesta se si combinano più parametri. In tutti i casi la probabilità che questa associazione sia dovuta al caso è molto bassa.

ESPOSIZIONE	Odds Ratio	probabilità
Età (30-59 anni)	1.67	< 0.01
Età (30-59 anni e sesso Maschile)	1.84	< 0.01
Età (30-59 anni e sesso Femminile)	1.48	< 0.01
Età (40-59 anni)	1.74	< 0.01
Età (40-59 anni e sesso Maschile)	1.98	< 0.01
Età (40-59 anni e sesso Femminile)	1.49	< 0.01

Altri fattori demografici, quali razza e casi di familiarità, non sono stati valutati per tutta la popolazione lucana perché non sono informazioni che è stato possibile reperire dalle banche dati regionali per l'intera popolazione colpita da nefrolitiasi nei tre anni di osservazione.

E' possibile fare solo una valutazione sulla popolazione rappresentativa estrapolata dai ricoverati dell'ospedale di Potenza, sulla base dei questionari, come illustrato nel paragrafo 2.3.1.

FATTORI AMBIENTALI E COMPORTAMENTALI

Tra i fattori di rischio ambientali, il primo ad essere stato valutato è il clima inteso come le temperature medie annue a cui sono sottoposti i residenti dei vari comuni lucani.

Sulla base della distribuzione delle temperature medie annue è possibile asserire che è evidente la distribuzione orientata, da nord-ovest verso sud-est, dell'Appennino Lucano, caratterizzata da basse temperature medie annue, soprattutto in prossimità dei rilievi più elevati, come il Mt. Volturino, il Mt. Stringi e il Pollino (9-11 °C). Le zone più calde sono, invece, quelle al livello del mare, soprattutto la pianura metapontina, prospiciente il Mar Ionio (15.5-15.8 °C). Le zone con temperature intermedie corrispondono alla Fossa Pre-Murgiana, confinante con la Puglia, e quella a nord del Mt. Vulture, con il tratto iniziale del bacino dell'Ofanto (14.0-15.0°C).

Non esiste in letteratura una temperatura di riferimento considerata a rischio perché favorente una maggiore disidratazione.

Sulla base dei valori regionali è stata presa in considerazione l'intervallo di temperatura più elevato e su questo dato è stato improntato il calcolo dell'associazione tra prevalenza di nefrolitiasi ed alte temperature. Il calcolo è stato poi ripetuto per altri intervalli di temperatura via via più bassi.

Alla luce di queste verifiche è stato preso in considerazione l'intervallo di $T > 13^{\circ}\text{C}$, includendo nel calcolo tutte le zone al livello del mare e le aree temperate intermedie, quale temperatura che espone ad un maggiore rischio di sviluppo di calcoli. I calcoli dell'*odds ratio* hanno dato i seguenti risultati.

Fino ad una temperatura di 13°C si osserva che non esiste una associazione

ESPOSIZIONE	Odds Ratio	probabilità
Temperatura media annua ($> 13.1^{\circ}\text{C}$)	0.73	< 0.01
Temperatura media annua ($> 13.1^{\circ}\text{C}$ e sesso Maschile)	0.71	< 0.01
Temperatura media annua ($> 13.1^{\circ}\text{C}$ ed età ≥ 40 anni)	0.76	< 0.01
Temperatura media annua ($> 13.1^{\circ}\text{C}$ ed età 40-59 anni)	0.78	< 0.01
Temperatura media annua ($> 13.1^{\circ}\text{C}$ e Maschi di età 40-59 anni)	0.78	< 0.01

positiva tra l'esposizione e la nefrolitiasi, anche quando vengono valutati insieme gli altri fattori di rischio individuati fino ad ora. Dal momento che il valore dell'*odds ratio* è inferiore all'unità, l'esposizione in esame è da considerarsi non come fattore di rischio ma bensì come fattore protettivo.

In corrispondenza dei rilievi più elevati della regione si registrano le temperature medie annue più basse. La quota altimetrica, quindi, come per le temperature può essere correlata allo sviluppo di calcoli renali. Anche in questo caso non esiste un riferimento bibliografico circa l'altitudine massima oltre la quale si registra un rischio maggiore. La correlazione è stata perciò calcolata per intervalli differenti, fino a trovare un'associazione positiva con la nefrolitiasi con le quote superiori a 600 metri s.l.m.

Tra i fattori di rischio legati alle abitudini alimentari, rientra l'assunzione dei liquidi

ESPOSIZIONE	Odds Ratio	probabilità
Altitudine > 600 m	1.51	< 0.01
Altitudine e maschi	1.53	< 0.01
Altitudine e femmine	1.49	< 0.01
Altitudine e 40 -59	1.39	< 0.01
Altitudine e Maschi con età 40-59anni	1.41	< 0.01

e in particolare dell'acqua. Dai dati di letteratura è emersa la controversia tra chi suggerisce l'utilizzo di acqua ricca in calcio e chi la sconsiglia in casi di nefrolitiasi.

Ammettendo che il consumo di acque poco dure favorisce la prevenzione dallo sviluppo di calcoli, è stato valutato, quale fattore di rischio, la maggiore durezza delle acque.

La durezza è una caratteristica naturale dell'acqua, che deriva sostanzialmente

dalla presenza in soluzione di ioni Ca^{2+} e Mg^{2+} ; essa è infatti definita come la concentrazione totale di calcio e magnesio, ed è espressa in milligrammi di carbonato di calcio CaCO_3 presenti in un litro d'acqua. L'unità di misura più utilizzata è il grado francese ($^\circ\text{f}$), che corrisponde a 10 milligrammi/litro di CaCO_3 .

Sulla base dei dati messi a disposizione dell'Acquedotto Lucano per l'anno 2006, ad ogni comune è stato assegnato un valore di durezza delle acque. Sulla base della più diffusa classificazione delle durezza, le acque sono state classificate in poco dure (durezza $<$ a 15°f), mediamente dure (durezza compresa tra i 15°f e i 30°f) e dure (con durezza $>$ di 30°f) (Limiti di legge previsti dal D.Lgs. 31/2001). Per il calcolo a livello regionale è stato assunto un rischio a partire da una durezza maggiore di circa 30°f , ma è stata valutata l'associazione anche per un rischio pari ad una durezza maggiore a 22.5°f , intermedia tra i valori corrispondenti ad una durezza media.

ESPOSIZIONE	Odds Ratio	probabilità
Acque dure ($> 22.5^\circ\text{f}$) dove un grado rappresenta 10 mg di carbonato di calcio (CaCO_3) per litro di acqua	1.27	< 0.01
Acque dure ($> 30^\circ\text{f}$)	1.36	< 0.05
Acque dure e sesso maschile	1.80	< 0.01
Acque dure e sesso femminile	1.29	< 0.01
Acque dure ed et \grave{a} 40-59anni	0.99	< 1
Acque dure e Maschi con et \grave{a} 40-59anni	1.22	< 0.6

In Basilicata, alla luce di questi dati, è possibile ipotizzare che un consumo di acque ricche in calcio favorisce ulteriormente lo sviluppo di nefrolitiasi. Come si può osservare dalla tabella alcuni valori dell'*odds ratio* non sono statisticamente significativi (righe in grigio) a causa dell'esiguo numero di casi registrati.

In base alla distribuzione dei tassi di prevalenza in regione, che segnalano una maggiore diffusione della malattia in aree appenniniche, il calcolo dell'*odds ratio* è stato fatto considerando a rischio la residenza in regioni pedologiche appenniniche.

ESPOSIZIONE	Odds Ratio	probabilità
Regioni pedologiche appenniniche	1.37	< 0.01
Regioni pedologiche appenniniche e maschi	1.34	< 0.01
Regioni pedologiche appenniniche e > 40 anni	1.34	< 0.01
Regioni pedologiche appenniniche e 40 -59 anni	1.43	< 0.01
Regioni pedologiche appenniniche e 30 -59 anni	1.40	< 0.01
Regioni pedologiche appenniniche e Maschi con et \grave{a} 40-59anni	1.41	< 0.01

Con i dati a disposizione dalla carta pedologica della Regione Basilicata [2006], è stato possibile investigare un secondo livello di pedopaesaggio, più dettagliato, che identifica le province pedologiche (fig. 2.17). In regione ne sono state riconosciute 15, distinte sulla base di importanti fattori ambientali che influenzano la formazione dei suoli, in particolare morfologici, litologici e climatici.

Per lo studio in questione, è stata confrontata la prevalenza di nefrolitiasi in due province suddivise per aspetti climatici: le province n. 1 e 5, che distinguono, all'interno dei rilievi appenninici, le aree poste a quote superiori ai 1000 metri. Sempre per ragioni climatiche sono state confrontate la provincia n. 3 dei rilievi del versante tirrenico, con la provincia n. 2 dei rilievi interni occidentali.

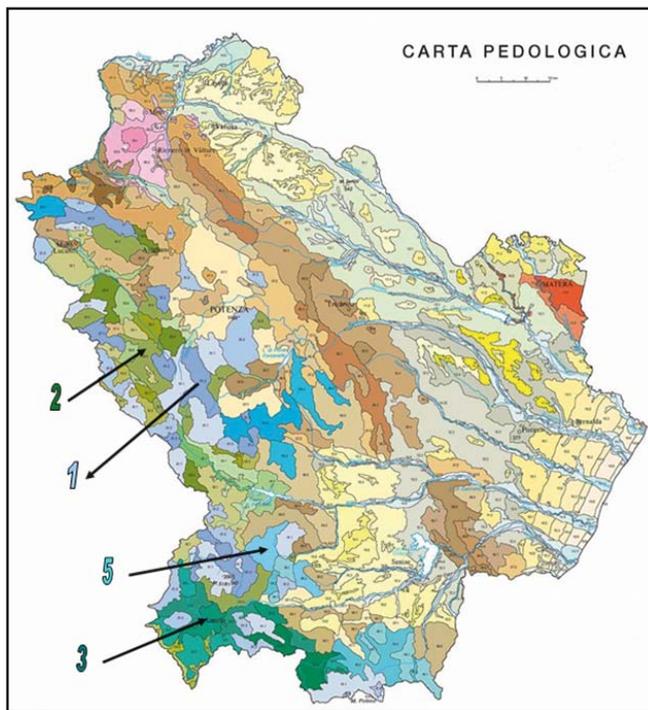


Figura 2.17 Province pedologiche utilizzate per lo studio di associazione [DASREM 2006]
Pedological provinces selected for the statistical study

In entrambi i casi, però, i valori ottenuti dalle associazioni non possono essere presi in considerazione perché non ritenuti statisticamente significativi, come dimostrato dai risultati di test statistici (righe in grigio in tabella).

Lo stesso caso si è verificato quando è stata determinata un'associazione tra prevalenza di nefrolitiasi ed aree vulnerabili a nitrati di origine agricola. I test statistici dichiarano che le associazioni potrebbero essere dovute al caso.

ESPOSIZIONE	Odds Ratio	probabilità
Provincia pedologica 2 vs. 3	1.16	< 0.1
Provincia pedologica 2 vs. 3 e maschi	1.26	< 0.05
Provincia pedologica 2 vs. 3 e >40 anni	1.28	< 0.05
Provincia pedologica 2 vs. 3 e 40 -59 anni	1.06	< 1
Provincia pedologica 2 vs. 3 e 30 -59 anni	1.11	< 0.5
Provincia pedologica 2 vs. 3 e Maschi con et à 40-59anni	1.21	< 0.5

ESPOSIZIONE	Odds Ratio	probabilità
Aree vulnerabili a nitrati di origine agricola	1.00	< 1
Aree vulnerabili e maschi	1.08	< 0.5
Aree vulnerabili e >40 anni	0.97	< 0.5
Aree vulnerabili e 40 -59 anni	0.98	< 1
Aree vulnerabili e 30 -59 anni	1.01	< 1
Aree vulnerabili e Maschi con et à 40-59anni	1.03	< 1

La presenza di un'elevata percentuale di carbonato di calcio nei suoli agricoli può essere un fattore di rischio per la nefrolitiasi in quanto, dal suolo, attraverso le piante, può entrare nel ciclo alimentare e contribuire al bilancio globale di carbonati ingeriti. La disponibilità di una carta regionale dei carbonati è stata l'occasione per la determinazione di una possibile associazione. La carta dei carbonati si riferisce al contenuto in carbonati totali nella terra fine degli orizzonti superficiali del suolo, nei suoli agricoli e dell'orizzonte arato. Il fattore di esposizione al rischio è stato considerato pari ad una concentrazione di carbonato di calcio superiore al 10% che corrisponde ad aree contenuto calcareo da molto a fortemente elevato.

ESPOSIZIONE	Odds Ratio	probabilità
Carbonati	0.75	< 0.01
Carbonati e maschi	0.75	< 0.01
Carbonati e >40 anni	0.76	< 0.01
Carbonati e 40 -59 anni	0.70	< 0.01
Carbonati e 30 -59 anni	0.72	< 0.01
Carbonati e Maschi con et à 40-59anni	0.72	< 0.01

Il valore dell'*odds ratio* segnala che non esiste rischio per questa esposizione.

2.4 DISCUSSIONE

I risultati di questo studio epidemiologico speditivo forniscono un modesto supporto alle conoscenze della prevalenza della nefrolitiasi con particolare riguardo alla sua distribuzione geografica ed ai fattori che la determinano.

Pochi studi sono stati svolti sulla prevalenza di nefrolitiasi in Italia [Baggio 1999; Bellizzi et al. 1999; Borghi et al. 1990, 2006; Marangella et al. 1982; Pavone-Macaluso & Miano 1979; Ramello et al. 2000; Serio & Fraioli 1999], e il presente lavoro è il primo eseguito in Basilicata [Giannossi et al. 2008, 2009].

Il carattere speditivo dello studio epidemiologico eseguito, sottostima la reale prevalenza di nefrolitiasi in Basilicata. Considerando i soli casi ospedalizzati, il tasso dovrebbe essere raddoppiato considerato che in media il 51% degli affetti da nefrolitiasi non viene ricoverata [Hiatt et al. 1982; Johnson et al. 1979].

Pur ammettendo questa correzione, la stima del tasso sarebbe comunque in difetto visto che per le caratteristiche della patologia, molte persone ignorano di avere calcoli renali perché asintomatici o perché non diagnosticati correttamente.

Per questi motivi la ricerca del tasso di prevalenza assoluto è uno studio alquanto complicato che esula comunque dalle finalità della ricerca di dottorato.

Si potrebbe pensare che le vie di accesso alle strutture ospedaliere potrebbe influire sulla distribuzione geografica della prevalenza di nefrolitiasi in regione [Hiatt et al. 1982; Landes 1975], se questo fosse vero non si registrerebbero degli alti tassi nella parte sud della regione o, al contrario, dei tassi così bassi nella provincia di Matera.

La prevalenza media per la regione Basilicata calcolata sui tre anni di osservazione (2003-2005) è di 6.49‰ con una maggiore prevalenza tra gli uomini (7.12‰) che tra le donne (5.89‰). Questa differenza è statisticamente significativa (99% di confidenza).

Da questo si deduce che il rischio relativo per un uomo rispetto ad una donna è di 1.2:1, che significa che un uomo ha il 20% in più di probabilità di sviluppare calcoli renali. Questo conferma i risultati di Serio & Fraioli [1999] e di Borghi et al. [1990] che indicano un rischio relativo di 1.25 e 1.5 rispettivamente, ma è molto più basso del valore di 4 che è quello stabilito dalla Consensus Conference [1988].

Non è ancora chiaro il perché di questa differenza di genere: una ipotesi potrebbe essere che le donne abbiano nelle urine una maggiore concentrazione di citrati i quali agiscono come forti inibitori [Johnson et al. 1979; Parks & Coe 1986].

Anche prendendo una porzione della popolazione regionale, pari alla sola popolazione che si ricovera presso l'Azienda Ospedaliera del capoluogo di

regione, i pazienti di genere maschile sono sempre più numerosi di quelli di genere femminile. Questo è il primo dei tanti motivi a supporto della possibilità di utilizzare i ricoverati di questa struttura come popolazione di riferimento per elaborazioni successive.

Anche il valore dell'*odds ratio* ha confermato che esiste un'associazione positiva tra lo sviluppo di nefrolitiasi e l'appartenenza al genere maschile, anche se l'associazione si presenta debole, probabilmente correlata alla tipologia di calcolo che colpisce le donne, che pur essendo colpite meno degli uomini, producono calcoli con complicazioni tali da ricorrere più frequentemente a cure ospedaliere.

Precedenti studi mostrano che l'età compresa tra i 30 ed i 60 anni è la fascia di età più colpita da nefrolitiasi [Borghini et al. 1993; Daudon et al. 2004; Faggiano et al. 2003; Fan et al. 1999; Johnson et al. 1979]. In particolare in Basilicata la nefrolitiasi colpisce maggiormente la fascia di età 50-59 anni.

Il tasso di prevalenza determinato per i residenti di età superiore ai 19 anni è pari al 7.91%, discostandosi dal valore determinato da Borghini et al. [1990] per il nord Italia (da 5.3 a 6.1%). Questa differenza è dovuta, probabilmente, alla differente stratificazione della popolazione tra il nord ed il sud, senza dimenticare le differenze di tipologia di studio epidemiologico.

Sia tra uomini che tra le donne residenti in Basilicata, la prevalenza di nefrolitiasi aumenta con l'età in accordo con quanto si verifica in altre regioni e nazioni [Ljunghall et al. 1975; Robertson et al. 1984]. Il calcolo dell'associazione statistica tra questo determinante e la patologia conferma un rischio più elevato per gli uomini nella fascia di età 40-59 anni.

Una maggiore prevalenza di nefrolitiasi si osserva in corrispondenza dei centri abitati con più di 5000 abitanti. Tale correlazione non può essere spiegata solo con la vicinanza a strutture ospedaliere, considerata la bassa prevalenza registrata per Matera (uno dei due capoluoghi di provincia), ma può essere connessa alla maggiore concentrazione nei grandi centri di persone appartenenti alla fascia di età 40-60 più propensa a sviluppare calcoli. Nei piccoli paesi la popolazione risulta avere un'età media più alta a causa dello spopolamento dei centri abitati rurali ed al calo demografico.

Nella maggior parte degli studi si evidenzia come la nefrolitiasi non è molto diffusa tra i bambini, anche considerando diverse nazioni. La prevalenza oscilla tra il 2 e 2.7% [Borghini et al. 1990; Vahlensieck et al. 1982]. E' quindi più facile trovare studi eseguiti su una popolazione di età superiore ai 19 anni [Serio & Fraioli 1999; Borghini et al. 1990; Stamatelou et al. 2003; Trinchieri et al. 2000]. La prevalenza di nefrolitiasi tra bambini in Basilicata è molto bassa (1.2%).

Altri fattori di rischio di tipo demografico sono stati valutati solo sul campione di popolazione intervistato, ma la mancanza di ricoveri di persone extracomunitarie residenti in regione non mi ha consentito di valutare l'effetto dell'appartenenza ad etnie diverse sullo sviluppo di calcoli.

Anche se gran parte dei pazienti intervistati ha affermato di avere familiari che sono stati o sono affetti da nefrolitiasi, il dato non è pienamente a supporto dell'ipotesi di un fattore ereditario predominante per questa patologia. I membri di una stessa famiglia dividono non solo lo stesso patrimonio genetico ma anche lo stesso stile di vita e specialmente le stesse abitudini alimentari.

Al contrario un fattore che aumenta il rischio di sviluppo di calcoli renali è il peso corporeo eccessivo. Come si osserva in altri lavori [Siener et al. 2004; Taylor et al. 2005] anche tra i pazienti lucani il numero di persone obese e/o in sovrappeso è significativamente più alto. Leonetti et al. [1998] forniscono anche una visione alternativa: l'elevato peso corporeo potrebbe essere considerato non un fattore di rischio diretto, ma legato ad un altro fattore come l'iperossaluria.

Il tasso di prevalenza, alla scala di dettaglio, è aumentato notevolmente se paragonato al tasso medio regionale, raggiungendo valori superiori all'11‰ per l'ASL di Potenza, valore assolutamente non influenzato dalle dimensioni areali in quanto frutto di calcoli su una popolazione standardizzata che appiattisce l'effetto della dimensione areale delle ASL.

L'elevata deviazione standard del tasso medio regionale già faceva presagire una variabile interna del dato. Variabilità che si manifesta in modo ancora più evidente con il calcolo del tasso di prevalenza medio comunale. Oltre ad osservare un aumento del tasso si osserva una distribuzione areale significativa.

I comuni che mostrano una prevalenza di sviluppo di calcoli più elevata si distribuiscono nella parte centro-occidentale della regione, con maggiore prevalenza nella parte settentrionale. Quest'area a rischio corrisponde arealmente con quella Appenninica.

Questa distribuzione anticipa il risultato del calcolo della misura di associazione tra nefrolitiasi ed alcune caratteristiche ambientali della Basilicata.

Dal risultato dell'associazione tra temperatura e prevalenza di calcoli in regione è emerso che una temperatura media annua superiore ai 13°C è un fattore di protezione contro lo sviluppo di calcoli, in contrasto con l'ipotesi che le aree a clima più caldo siano più colpite da questa patologia a causa di una maggiore disidratazione del corpo umano con conseguente diminuzione del volume urinario [Curhan et al. 1994b; Pak et al. 1980; Vitale et al. 1996].

Questo risultato può essere spiegato evidenziando che le comunità che risiedono in zone al livello del mare e nelle zone temperate intermedie, sono in

un certo modo educate ad ingerire maggior quantità di liquidi, al contrario delle zone più fredde dove lo stimolo ad abbeverarsi è ridotto [Borghesi et al., 2006; Frank et al., 1966]. Nessuna raccolta urinaria è stata eseguita sui pazienti della popolazione campione per poterne valutare il volume.

Tra gli intervistati non ci sono segnali di significative variazioni stagionali nello sviluppo dei calcoli né tantomeno nel dolore a loro associato. Infatti, l'80% dei soggetti affetti da nefrolitiasi dichiara che non c'è un periodo specifico durante il quale soffre maggiormente di calcoli renali.

Controllando, poi, il periodo di "espulsione", volontaria o chirurgica, dei calcoli raccolti per il prosieguo dell'attività di ricerca, nessuna stagione risulta essere la favorita (inverno 29%, estate 27%, primavera 25%, autunno 13%), anche se si segnala una bassa percentuale per la stagione autunnale.

La distribuzione areale delle zone fredde della regione ricalca la distribuzione delle aree a maggiore quota sul livello del mare. Nelle stesse aree si registra una minore radiazione solare che sappiamo essere collegata ad una maggiore produzione di vitamina D che a sua volta stimola l'assorbimento intestinale di calcio, l'elemento principale dei calcoli renali.

Sulla base dell'analisi statistica, la combinazione di questi fattori potrebbe spiegare il perché della distribuzione di una maggiore prevalenza di nefrolitiasi proprio in quelle aree.

A supporto di ciò, ritroviamo anche l'associazione positiva tra prevalenza di nefrolitiasi e regioni pedologiche di tipo appenninico che delimitano le stesse zone di maggior rischio.

Questa associazione però è da considerarsi ingannevole perché non direttamente correlata alle diverse tipologie del suolo ma correlata alle variabili al contorno come clima, morfologia e altitudine, che regolano i processi pedogenetici. Sono loro a determinare la potenza dell'associazione, come visto prima. Questa ipotesi scaturisce anche dalle risposte della popolazione campione intervistata che dichiara, per la maggior parte, di non coltivare prodotti biologici in queste zone e di non farne uso frequente nella dieta.

I fattori di rischio ambientale sinora riscontrati sono da considerarsi fattori secondari perché hanno una influenza indiretta sul processo di mineralizzazione in quanto influenzano il corpo umano dall'esterno. Le basse temperature, l'altitudine, la radiazione solare, le caratteristiche del suolo, influenzano lo stile di vita dei residenti favorendo, ad esempio, un maggior apporto di proteine animali nella dieta, che favoriscono lo sviluppo di calcoli [Elsenteln et al. 2002; Goldfarb 1988].

Molti autori sostengono che l'ambiente influenza lo sviluppo di calcoli renali

ma la sua azione agisce maggiormente sui soggetti adulti, mentre negli infanti o adolescenti il fattore ereditario ha un peso maggiore non avendo avuto ancora la “possibilità” di farsi influenzare dall’ambiente esterno o aver acquisito degli stili di vita a rischio [Sowers et al., 1998].

Tra i fattori ambientali che influenzano direttamente lo sviluppo dei calcoli dall’interno dell’organismo umano, ritroviamo sicuramente l’alimentazione intesa come cibo e liquidi ingeriti.

In Basilicata si registra una correlazione positiva tra sviluppo di calcoli renali e consumo di acque dure. L’associazione aumenta se le acque dure sono consumate dagli uomini.

Se si considera che una buona percentuale (40% circa) di persone intervistate dichiara di fare uso di acque potabili non imbottigliate, allora la possibilità che la qualità delle acque influisca sullo stato di salute dei residenti aumenta.

La popolazione lucana, però, consuma in prevalenza acqua imbottigliata (83%). La diffusa considerazione che le acque dure favoriscano lo sviluppo dei calcoli, porta la maggior parte a scegliere di consumare acque da mediamente a poco dure.

Questo risultato stride con il ritrovamento di un’associazione negativa tra alto contenuto di carbonati nel suolo e nefrolitiasi, a significare che un’alta percentuale di carbonati nel suolo, pur incrementando il bilancio di assorbimento di calcio nel corpo umano, ha un effetto protettivo nei confronti della patologia in esame.

Non è possibile però asserire che il consumo di acque poco dure sia preferibile per evitare il rischio di formazione di calcoli renali, in quanto solo dopo una corretta identificazione della tipologia di calcolo dal quale si è affetti si può optare per un’acqua poco dura o dura a seconda di quali effetti si vuole ottenere: alcalinizzanti o acidificanti.

E’ per questo che l’attività di ricerca ha puntato all’identificazione dei componenti maggiori e minori di tutti i calcoli “prodotti” da residenti in Basilicata. Questo è importante per fornire un supporto farmacologico e dietetico nella fase di trattamento della patologia.

Per quanto riguarda le altre abitudini alimentari, si osserva che tra gli intervistati c’è un elevato consumo di carne e di cibi che contengono ossalato di calcio, quali spinaci, bietole e frutta secca. Anche l’abuso di caffè, cacao e prodotti caseari non deve sorprendere in soggetti affetti da calcoli renali, mentre sorprende il consumo assente di thè, bevande gassate ed alcolici tra i quali la birra ed il vino.

Al contorno, gli altri fattori di rischio valutati riguardano stili di vita non corretti. Analizzando le percentuali delle risposte ad alcune domande che riguardano le informazioni socio-economiche dei pazienti (tipo di lavoro, attività

sportiva) si osserva che:

- una maggioranza di persone non svolgono attività fisica e/o svolgono un lavoro sedentario;
- l'ambiente di lavoro è surriscaldato e soffrono di sudorazione eccessiva non solo durante i mesi estivi.

Maggiormente interessanti sono le risposte legate alla loro storia medica (anamnesi personale e familiare):

- non si riscontrano correlazioni tra nefrolitiasi ed altre malattie;
- il numero dei pazienti che ha già sofferto di nefrolitiasi è pari al 60% degli intervistati, quindi è diffuso il problema delle recidive.

Quest'ultima informazione sarà ripresa in seguito all'analisi di calcoli renali collezionati in tre anni di raccolta (2006-2008).

Sui tre anni di osservazione epidemiologica, invece, non è stato possibile risalire alle informazioni sulla composizione dei calcoli, informazione non contenuta nei *data base* ospedalieri (perché non è una analisi di routine come avviene per le urine) né tantomeno in quelli regionali, e questo ha limitato la possibilità di trarre conclusioni.

La presente indagine di epidemiologia geografica ha consentito comunque di fotografare la distribuzione spaziale della prevalenza di nefrolitiasi su tutto il territorio regionale e di evidenziare i comuni o le aree particolarmente affette da un rischio sulla base di fattori demografici, ambientali e comportamentali.

2.5 BIBLIOGRAFIA

- Ackermann D, Baumann JM, Futterlieb A & Zingg EJ (1988). Influence of calcium content in mineral water on chemistry and crystallization conditions in urine of calcium stone formers. *Eur Urol* 14: 305-308.
- Akinci M, Esen T & Tellaloglu S (1991). Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur Urol* 20: 200–203.
- Baggio B (1999). Genetic and dietary factors in idiopathic calcium nephrolithiasis. What do we have, what do we need?. *J Nephrol* 12: 371-374.
- Barberis E (1996). Il suolo inquinato: una possibile bomba chimica ad orologeria. *Argille e Minerali delle Argille*, vol. III: 249-260.
- Bellizzi V, De Nicola L & Minutolo R (1999). Effects of water hardness on urinary risk factors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. *Nephron*. 81(suppl. 1): 66-70.
- Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A & Giannini A (1996). Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *Journal of Urology* 155: 839-843.
- Borghi L, Meschi T, Maggiore U & Prati B (2006). Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. *Nutrition reviews* 64 (7): 301-312.
- Chen Y, Roseman JM, Devivo MJ & Huang C (2000). Geographic variation and environmental risk factors for the incidence of initial kidney stones in patients with spinal cord injury. *Journal of urology* 164: 21-26.
- Churchill DN, Maloney CM, Bear J, Bryant DG, Fodor G & Gault MH (1980). Urolithiasis a study of drinking water hardness and genetic factors. *J Chronic Dis* 33: 727–731.
- Consensus Conference (1988). Prevention and treatment of kidney stones. *JAMA*. 260: 977.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB & Stampfer MJ (1993). A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 328: 833-838.
- Curhan GC & Curhan SG (1994a). Dietary factors and kidney stone formation. *Compr Ther*. 20: 485-489.
- Curhan GC, Rimm EB, Willett WC & Stampfer MJ (1994b). Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. *J Urology* 151: 838-841.
- DASREM (2006). AA.VV. I suoli della Basilicata. Carta pedologica della Regione Basilicata in scala 1:250000. Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale, Economia Montana, Regione Basilicata.
- Daudon M, Dore JC, Jungers P & Lacourt B (2004). Changes in

stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urological research* 32(3): 241-247.

▪ Decreto 31 maggio 2001. G U della Repubblica Italiana del 27.06.2001, Serie Generale N. 147, concernente il regolamento recante i criteri di valutazione delle caratteristiche delle acque minerali naturali.

▪ Elsenateln J, Roberts SB, Dallal G & Saltzman E (2002). High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data. *Nutr Rev* 60: 189-200.

▪ Faggiano A, Pivonello R, Melis D, Filippella M, Di Somma C, Peretta M, Lombardi G & Colao A (2003). Nephrolithiasis in Cushing's disease: Prevalence, etiopathogenesis, and modification after disease cure. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 88(5): 2076-2080.

▪ Fan J, Chandhoke PS & Graampas SA (1999). Role of sex hormones in experimental calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 10: 376-380.

▪ Felici ML (2005). Fattori ambientali e salute: il ruolo degli elementi in traccia nella salute umana. *Periodico Trimestrale della Società Italiana di Geologia Ambientale.* Anno XIII, n. 3: 8-15.

▪ Frank M, De Vries A & Tikva P (1966). Prevention of urolithiasis. *Arch Environ Health.* 13: 625-630.

▪ Gambaro G, Reis-Santos JM & Rao N (2004). Nephrolithiasis: Why doesn't our "learning" progress?. *European urology* 45(5): 547-556.

▪ Giannossi ML, Mongelli G, Summa V & Tateo F (2008): Progetto di studio epidemiologico sulla urolitiasi in Basilicata (Italia): correlazione con fattori ambientali. *Quaderni del Centro di Geobiologia – Università degli studi di Urbino "Carlo Bo". ARACNE editrice* 5/2008: 59-66.

▪ Giannossi ML, Summa V & Procida M (2009). Epidemiological study of nephrolithiasis in a southern Italian Region (Basilicata): prevalence, and incidence. *European Journal of Epidemiology* (sottomesso alla rivista).

▪ Goldfarb DS, Fischer ME, Keich Y & Goldberg J (2005). A twin study of genetic and dietary influences of nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. *Kidney International* 67: 1053-1061.

▪ Goldfarb S (1988). Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 34: 544-555.

▪ Hesse A (1988). Zur Epidemiologie des Harnsteinleidens. *J Clin Chem Clin Biochem* 26: 841-842.

▪ Hesse A, Bach D & Vahlensieck W (1981). Epidemiology survey on urolithiasis in the German Federal Republic. In: Brockis JG, Finlayson B (eds) *Urinary calculus.* PSG, Littleton, pp 25-33.

- Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU & Alken P (2003). Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *European urology* 44(6): 709-713.
- Hiatt RA, Dales LG, Friedman GD & Hunkeler EM (1982). Frequency of urolithiasis in a prepaid medical care program. *Am J Epidemiol* 115: 255-265.
- Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS & Kurland LT (1979). Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int.* 16: 624-631.
- Joost J, Egger G, Hohlblugger G & Marberger H (1980). Epidemiologie des Nierensteinleidens in Tirol. *Oesterr Arzttg* 35: 1016-1020.
- Komatina MM (2004). *Medical Geology: Effects of geological environments on human health.* Elsevier: pp. 488.
- Last JM (2001). *A Dictionary of Epidemiology*, seconda edizione.
- Lee YH, Huang WC, Tsai JY, Lu CM, Chen WC, Lee MH, Hsu HS, Huang JK & Chang LS (2002). Epidemiological studies on the prevalence of upper urinary calculi in Taiwan. *Urologia internationalis* 68(3): 172-177.
- Leonetti F, Dussol B, Bethzene P, Thirion X & Berland Y (1998). Dietary and urinary risk factors for stones in idiopathic calcium stone formers compared with healthy subjects. *Nephrology dialysis transplantation* 13(3): 617-622.
- Leusmann DB, Blaschke R & Schmandt W (1990). Results of 5035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol.* 24: 205-210.
- Ljunghall S & Hedstrand H (1975). Epidemiology of renal stones in a middle-aged male population. *Acta Med Scan.* 197: 439.
- Marangella M, Tonengo S & Bruno M (1982). Epidemiologia della urolitiasi in Piemonte. *Minerva Nefrol.* 30: 19-24.
- Neri LC, Hewitt D, Schreiber GB, Anderson TW, Mandel JS & Zdrojewsky A (1975). Health Aspects of Hard and Soft waters. *J. Am. Water Works Assoc.* 67: 403-409.
- Nielsen JB & Jensen TK (2005). *Environmental Epidemiology.* In: Selinus O., Alloway B., Centeno J.A., Finkelam R.B., Fuge R., Lindh P., Smedley P. (eds). *Essential of Medical Geology.* Elsevier Academic press. 21: 529-540.
- Pak CYC, Sakhace K, Crowther C & Brinkley L (1980). Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis. *Ann Intern Med* 93: 36-39.
- Parks JH & Coe FL (1986). A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 30: 85-90.
- Pavone-Macaluso M & Miano L (1979). Epidemiology of urolithiasis in Italy. XVIII Congrès de la Société Internationale d'Urologie. Pp: 113-137. Paris, Italy.

- Petracchia L, Liberati G, Masciullo SG, Grassi M & Fraioli A (2006). Water, mineral waters and health. *Clinical nutrition* 25: 377-385.
- Plata R, Silva C, Yahuita J, Perez L, Schieppati A & Remuzzi G (1998). The first clinical and epidemiological programme on renal disease in Bolivia: a model for prevention and early diagnosis of renal disease in the developing countries. *Nephrol. Dial. Transplant* 13: 3034-3036.
- Ramello A, Vitale C & Marangella M (2000). Epidemiology of nephrolithiasis. *Journal of nephrology* 13: S45-S50.
- Regione Basilicata (2007). Piano Regionale di Tutela delle Acque. D.Lgs 152/06 art 121. Suppl. Bollettino Ufficiale n. 57 del 16/12/2008.
- Reis Santos JM (1995). Studies on the prevalence of renal stones disease in Portugal: regional variations. In: Rao PN, Kavanagh JP, Tiselius HG (eds) *Urolithiasis: consensus and controversies*. University Hospitals, Manchester, pp. 262.
- Robertson WG, Peacock M, Baker M, Marshal DH, Pearlman B, Speed R, Sergeant V & Spith A (1984). Epidemiological studies on the prevalence of urinary stone disease in Leeds. In: Ryall RL et al. (eds). *Urinary stone*. Churchill and Livingston, Melbourne. p. 6.
- Robertson WG, Peacock M & Baker M (1983). Studies on the prevalence and epidemiology of urinary stone disease in men in Leeds. *Br J Urol* 55: 595-598.
- Rodgers AL (1997). Effect of mineral water containing calcium and magnesium on calcium oxalate urolithiasis risk factors. *Urol Int.* 58: 92-99.
- Schwille PO & Herrmann U (1992). Environmental factors in the pathophysiology of recurrent idiopathic calcium urolithiasis (RCU), with emphasis on nutrition. *Urol Res.* 20: 72-83.
- Scott R, Freland R & Mowat W (1977). The prevalence of calcified upper urinary tract stone disease in random population – Cumberland health survey. *Br J Urol* 49: 589-595.
- Serio A & Fraioli A (1999). Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron.* 81(suppl 1): 26-30.
- Shuster J, Finlayson B, Sheaffer R, Sierakowski R, Zoltek J & Dzegede S (1982). Water hardness and urinary stone disease. *J Urol.* 128: 422-425.
- Siener R, Glatz S, Nicolay C & Hesse A (2004). The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res.* 12: 106.
- Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM & Curhan GC (2003). Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 63: 1817.
- Stelluti M & Rana G (2004). Caratterizzazione climatologia della Basilicata.

ISSN 0304 – 0615, Istituto Sperimentale Agronomico, Bari, 55 pp.

- Taylor EN, Stampfer MJ & Churan GC (2005). Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 293: 455.
- Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Zanetti G & Pisani E (1998). Hyperoxaluria in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis. *Journal of nephrology* 11: 70-72.
- Tucek M (1995). Progress Of Meritocratization Of Society In Czech And Slovak Republic. *Sociologia* 26 (4): 381.
- Vahlensieck EW, Bach D & Hesse A (1982). Incidence, prevalence and mortality of urolithiasis in the German Federal Republic. *Urol Res* 10: 161–164.
- Vitale C, Marangella M, Petrarulo M, Rovera L & Dutto F (1996). Effects of mineral composition of drinking water on risk for stone formation and bone metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. In: Pak C.Y.C., Resnick M.I., Preminger G.M. (eds). *Urolithiasis 1996*. Miller, Dallas, pp: 173-174.
- WHO (2002). World Health Organization Guidelines fro Drinking Water Quality Hardness. http://www.who.int/water_sanitation_health/GDWQ/Chemicals/hardnfull.htm, July '02.
- Yoshida O & Okada Y (1990). Epidemiology Of Urolithiasis In Japan - A Chronological And Geographical-Study. *Urologia Internationalis* 45 (2): 104-111.