



Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Scienze Statistiche

Corso di Laurea in *Statistica per le tecnologie e le scienze*

Esercitazione finale nell'ambito dell'insegnamento di:

METODI STATISTICI PER L'EPIDEMIOLOGIA (A.A. 2021/2022)

Prof.ssa G

, Prof.ssa L

Studio caso-controllo per la valutazione dei fattori di rischio dell'ictus nella popolazione italiana del 2013

Marco Lazzarini (n. m.)

A (n. m.)

INDICE

1. Abstract.....	1
2. Panoramica ed aspetti epidemiologici.....	1
3. Descrizione dei dati.....	2
4. Analisi dei dati.....	3
4.1 Analisi descrittiva.....	3
4.2 Analisi esplorativa.....	4
5. Modello di regressione logistica per episodio di ictus in funzione dei fattori di rischio	10
6. Conclusioni e risultati.....	14
7. Bibliografia.....	16
8. Appendice.....	16

1. ABSTRACT

Background. L'ictus è la principale causa di disabilità a carattere neuropsicomotorio in Italia e rappresenta un fenomeno in aumento col relativo invecchiamento della popolazione. Tale premessa giustifica un costante monitoraggio dei suoi fattori di rischio con finalità sia comparative rispetto ai dati precedentemente acquisiti in letteratura che di approfondimento. Il presente studio caso-controllo ha consistito nell'analisi di parte di un dataset dell'ISTAT relativo alle condizioni di salute delle famiglie italiane nel 2013: l'obiettivo è stato la valutazione della presenza o assenza di ictus tra le unità campionarie in relazione a diversi fattori di rischio. La selezione e inclusione di tali fattori si è basata, condizionatamente alla letteratura scientifica corrente, su quelli che all'oggi sono considerati gli elementi che pongono a maggior rischio di sviluppare la malattia.

Metodi. Lo studio ha consistito in via preliminare di un'analisi descrittiva del campione in cui sono state esaminate le distribuzioni relative al sesso e all'età dei soggetti e alla presenza/assenza di episodio di ictus relativamente a esse. Successive analisi esplorative in un subset del campione consistente di soggetti con età over 70 hanno trovato motivazione nel riscontro di un'elevata occorrenza del fenomeno d'interesse in questa fascia d'età rispetto alle altre. Sono stati calcolati gli odds ratio per i vari fattori di rischio e sono state eseguite le procedure di analisi e depurazione per potenziali confondenti e modificatori d'effetto. A concludere, è stato adattato e validato un modello di regressione logistica per un ulteriore approfondimento del fenomeno.

Risultati. Le analisi esplorative confermano il ruolo del sesso e della dieta iposodica come modificatori d'effetto nella relazione tra la variabile d'interesse a fronte di, rispettivamente, malattie cardiache ed ipertensione arteriosa ($p < 0.001$). L'adattamento del modello sopracitato conferma la significatività del ruolo di tutti i regressori considerati e in particolare dell'interazione tra la presenza di ipertensione e il sostenere un regime alimentare iposodico (approfondimenti in sez. 5 e sez. 6) a meno delle variabili legate all'MCS, all'obesità e all'interazione tra sesso e malattie cardiache. Gli odds ratio stimati indicano che, per alcune categorie di soggetti, il rischio di ictus può venire incrementato, a parità di determinate condizioni, da un minimo stimato del 21% (I.C. 95%: 0.53% - 39.1%) fino a un massimo stimato del 204.5% (I.C. 95%: 142.9% - 284%) (sez. 5).

Conclusioni. A fronte di un discreto adattamento del modello in fase di post-analisi, è emerso come l'impatto dei fattori di rischio per l'ictus in Italia nel 2013 sia ascrivibile alle stime, per gli stessi, ricavate da studi internazionali. Viene confermato inoltre l'importante ruolo di una dieta iposodica in soggetti ipertesi nel rischio di contrarre la malattia, con uno scarto tra rischi stimati del 49% tra chi non segue e chi segue questo regime alimentare. Valori bassi di indicatori relativi alla salute mentale o la presenza di altre patologie cardiovascolari espongono a rischi stimati altrettanto elevati (approfondimenti nell'apposita sez. 6).

2. PANORAMICA ED ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

L'ictus (dal latino: “*colpo*”) è una patologia di interesse neurologico e neurochirurgico a esordio improvviso caratterizzata da occlusione o rottura di un vaso sanguigno nel tessuto cerebrale, alla quale può conseguire un danno cognitivo e/o psicomotorio di entità più o meno invalidante. A seconda che il vaso sanguigno interessato rimanga bloccato oppure si rompa (rottura di un aneurisma cerebrale), l'ictus si suddivide nelle tipologie rispettivamente *ischemica* ed *emorragica* (figura 1). I sintomi principali comprendono improvvisa emicrania, formicolio, mancanza di sensibilità a una parte del corpo, cecità parziale o totale, difficoltà nella coordinazione del movimento, dell'eloquio e della comprensione dei discorsi altrui.¹

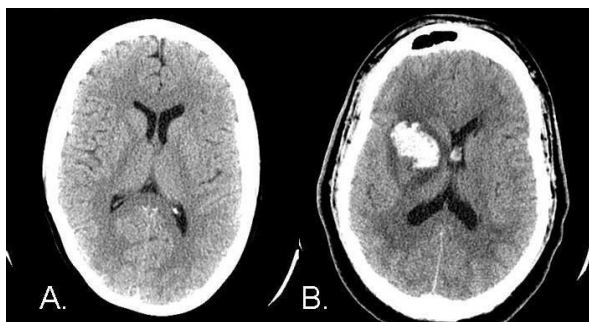


Figura 1: MRI cerebrale: a sinistra un cervello sano, a destra uno colpito da ictus emorragico.

I principali fattori di rischio riportati in letteratura² sono ipertensione arteriosa, fumo di tabacco, obesità, ipernatriemia e patologie cardiache concomitanti quali la fibrillazione atriale. Secondi i dati della SIIA³, nel 2001 si sono verificati in Italia circa 196000 casi di ictus, il 20% di natura recidiva; è terza causa di morte dopo patologie cardiovascolari e neoplasie (10%-12% dei decessi complessivi annuali), seconda causa di demenza e principale per le condizioni di invalidità. L'ictus colpisce prevalentemente individui con età media superiore ai 70 anni. Il tasso di prevalenza nella

fascia d'età anziana (65-84 anni) è del 6,5%, più alto per il sesso maschile (7,4%) rispetto a quello femminile (5,9%). Casi di ictus vengono registrati, seppur con frequenza ridotta, anche nella popolazione con età inferiore a 65 anni: il numero di casi annuali medio è pari a circa 27000. La mortalità a 30 giorni (acuta) è pari al 20%, mentre quella annuale sale al 30%; in circa un terzo dei soggetti sopravvissuti sono presenti gravi deficit neuropsicomotori che costituiscono causa di disabilità tale da rendere costoro dipendenti dalle cure sanitarie e/o di un caregiver; questo è il motivo per cui, per essendo caratterizzato da un esordio acuto, le conseguenze a lungo termine dell'ictus favoriscono un suo inquadramento come patologia cronica. L'andamento demografico italiano, caratterizzato da un progressivo invecchiamento nella popolazione, prevede un conseguente aumento dei valori di prevalenza per tale patologia nei prossimi anni.

3. DESCRIZIONE DEI DATI

I dati fanno riferimento al dataset “Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari 2012-2013” messo a disposizione dall'Istituto Nazionale di Statistica nell'ambito di un'indagine multiscopo sulle condizioni generali di salute della popolazione italiana, condotta nei mesi di settembre, ottobre e dicembre del 2012 e di marzo e giugno del 2013, la quale “consente di conoscere i bisogni dei cittadini in tema di salute e di qualità della vita, mettendo a disposizione un ampio ventaglio di informazioni sulla diffusione di patologie croniche, sulla salute percepita, condizioni di disabilità, stili di vita e prevenzione, ricorso ai servizi sanitari”⁴. Il dataset, comprensivo di tutte le fasce d'età considerate, ha una numerosità pari a 119073 unità.

Le variabili incluse nello studio per le finalità precedentemente elencate sono state:

- **SESSO:** Variabile dicotomica che identifica il sesso del soggetto.
- **ETA':** Variabile quantitativa discreta che fa riferimento all'età in anni compiuti dal soggetto: è stata suddivisa in classi equispaziate dell'ampiezza di cinque anni ciascuna.
- **PRESENZA DI ICTUS:** Variabile dicotomica che indica se il soggetto ha mai avuto almeno un episodio di ictus nel corso della sua vita.
- **FUMO:** Variabile dicotomica ripartita nelle modalità: “No, non ha mai fumato o ha fumato solo in passato” e “Sì, è fumatore/fumatrice”.
- **IPERTENSIONE:** Variabile dicotomica che indica se il soggetto soffre e/o abbia sofferto di ipertensione arteriosa o meno.
- **ALTRE PATOLOGIE CRONICHE CARDIACHE:** Variabile dicotomica suddivisa in “Attualmente soffre di patologie cardiache croniche” e “Ne soffriva in passato o non ne ha mai sofferto”.
- **PREGRESSO EVENTO DOLOROSO:** Variabile dicotomica che indica se il soggetto ha sperimentato, negli ultimi tre anni, un evento negativamente incisivo dal suo punto di vista psicologico ed emotivo (ad esempio, perdita del lavoro o di un familiare, gravi problemi economici, una sua grave malattia o un incidente/infortunio, ...).
- **ALIMENTAZIONE A BASSO CONTENUTO DI SODIO:** Variabile dicotomica che indica se il soggetto segue un'alimentazione a basso contenuto di sodio o meno.

- **OBESITA'**: Variabile dicotomica che indica se il soggetto sia affetto da obesità o meno. Ciò è stabilito basandosi sul valore dell'indice di massa corporea (BMI) del soggetto, il quale è considerato obeso se il BMI supera 30.
- **INDICE DI SALUTE PSICOLOGICO**: Noto anche come "MCS"⁵. Variabile quantitativa su scala discreta che spazia da 0 a 100 e fa riferimento al livello di salute psicologica del soggetto. È stata suddivisa in classi non equispaziate secondo quanto segue: "0-25", "26-55", "56+", tale scelta è stata fatta al fine di valorizzare l'informazione di coloro che presentano livelli alti o bassi per questo indicatore. Tale livello è calcolato attraverso la sintesi dei punteggi ottenuti tramite i questionari della salute mentale SF-12 e SF-36. A valori più elevati del punteggio medio corrisponde un migliore stato di salute psicologica complessivo.
- **INDICE DI SALUTE MENTALE**: Noto anche come "MH"⁶. Variabile quantitativa su scala discreta che spazia da 0 a 100 e fa riferimento al livello di salute mentale del soggetto. È stata suddivisa in classi non equispaziate secondo quanto segue: "0-25", "26-75", "76-100", tale scelta è stata fatta al fine di valorizzare l'informazione di coloro che presentano livelli alti o bassi per questo indicatore. Tale livello, analogamente a quello dell'indice di salute psicologica, è calcolato attraverso la sintesi dei punteggi ottenuti tramite i questionari della salute mentale SF-12 e SF-36. A valori più elevati del punteggio medio corrisponde un migliore stato di salute mentale complessivo.

4. ANALISI DEI DATI

Le analisi effettuate in questo report sono state svolte tramite l'utilizzo dei software SAS® e Microsoft Excel®. Si considera come livello di significatività il 5%.

4.1 ANALISI DESCRITTIVA

L'età mediana nel campione complessivo di tutte le fasce d'età risulta essere pari a 45 anni; condizionatamente ai due sessi, questo è ripartito al 48.2% in maschi (età mediana: 44 anni) e al 51.8% in femmine (età mediana: 47 anni). L'età mediana nel campione con età maggiore o uguale a 70 anni è 77 anni sez. 4.2, riga 10); in esso la proporzione maschile ammonta al 41.8% (età mediana: 76 anni) e quella femminile al 58.2% (età mediana: 78 anni). L'approfondimento descrittivo di quest'ultima fascia d'età è motivato dai livelli di occorrenza riscontrati per il fenomeno d'interesse (a seguire sez. 4.2).

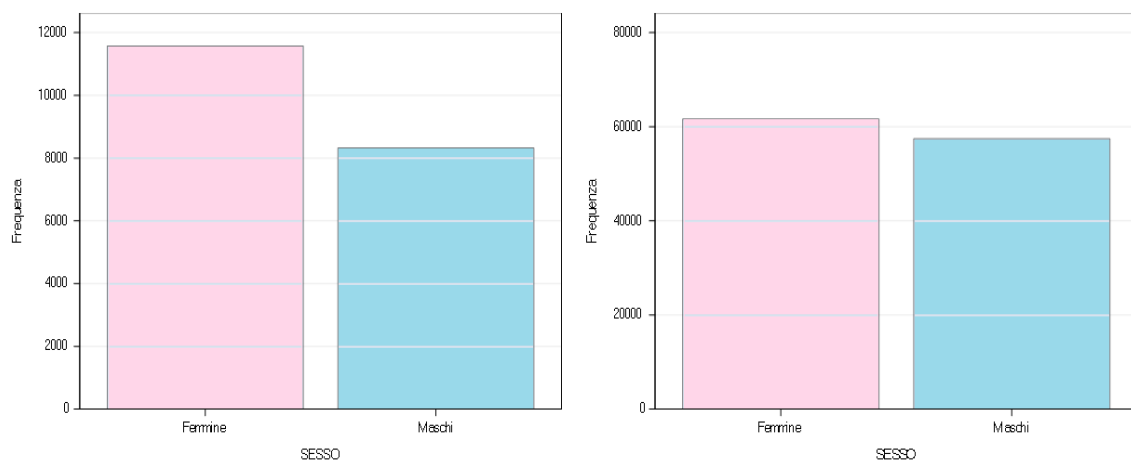


Figura 2: Barplot: Frequenze assolute per sesso relative al campione completo (a sinistra) e al campione con soggetti con età pari o superiore a 70 anni (a destra).

4.2 ANALISI ESPLORATIVA

È stata studiata la prevalenza della variabile d'interesse, ovvero l'aver avuto un episodio di ictus rispetto alla numerosità campionaria complessiva nel determinato istante di tempo e per specifiche fasce d'età, all'interno del campione e del suo subset. Nel campione completo (quello comprensivo di tutte le fasce d'età), la prevalenza di chi ha avuto ictus è pari a 1.49%. In particolare (tabella 1), si è osservato che la prevalenza dei soggetti che hanno riportato almeno un episodio di ictus nel corso della loro vita aumenta sensibilmente a partire dalla classe d'età 70-74 anni: non a caso, questo limite designa la porzione di popolazione relativa alla terza età, quella notoriamente più colpita da questa patologia⁷.

ICTUS	FASCIA D'ETA'																			Totale
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	> 90	
Almeno un episodio	0.06%	0.04%	0.03%	0.12%	0.05%	0.14%	0.05%	0.11%	0.28%	0.49%	0.53%	1.06%	1.56%	2.59%	3.78%	5.80%	6.96%	9.65%	11.84%	
Mai	99.94%	99.96%	99.97%	99.88%	99.95%	99.86%	99.95%	99.89%	99.72%	99.51%	99.47%	98.94%	98.44%	97.41%	96.22%	94.20%	93.04%	90.35%	88.16%	
Totale	4957	5383	5780	5771	5974	5761	6576	8144	9320	9741	8847	7919	7897	7107	6695	5469	4209	2425	1098	119073

Tabella 1: Prevalenza dell'Ictus (presenza o assenza) nella popolazione italiana nel 2013, suddivisa per fasce d'età.

Alla luce della bassa prevalenza del fenomeno all'interno delle fasce d'età pari o minori a 69 anni, si è proceduto ad approfondire la distribuzione della patologia all'interno di un subset del campione originale, il quale considera solo individui con età pari o maggiore a 70 anni: la stessa è stata studiata relativamente a fasce d'età equispaziate (5 anni ciascuna) e in relazione al sesso, i risultati sono riportati in tabella 2 e tabella 3. Un grafico della ripartizione della presenza/assenza di ictus nella popolazione italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni è consultabile in *appendice*.

SESSO	FASCIA D'ETA'					Totale
	70-74	75-79	80-84	85-89	> 90	
Femmine	9.54%	13.45%	13.61%	11.74%	8.56%	56.89%
Maschi	11.08%	12.39%	10.27%	7.33%	2.04%	43.11%
Totale	253 (20.62%)	317 (25.84%)	293 (23.88%)	234 (19.07%)	130 (10.59%)	1227 (100%)

Tabella 2: Prevalenza dei soggetti che hanno avuto almeno un episodio di ictus nella popolazione italiana del 2013, suddivisi per fasce d'età, con età superiore a 70 anni e ripartiti per sesso.

SESSO	FASCIA D'ETA'					Totale
	70-74	75-79	80-84	85-89	> 90	
Femmine	18.63%	15.43%	12.80%	7.67%	3.73%	58.26%
Maschi	15.88%	12.17%	8.17%	4.07%	1.46%	41.74%
Totale	6442 (34.51%)	5152 (27.60%)	3916 (20.98%)	2191 (11.74%)	968 (5.19%)	18669 (100%)

Tabella 3: Prevalenza dei soggetti che NON hanno avuto alcun episodio di ictus nella popolazione italiana del 2013, suddivisi per fasce d'età, con età superiore a 70 anni e ripartiti per sesso.

Il test Chi Quadrato di Pearson risulta estremamente significativo, rispetto alla variabile risposta, per tutte le variabili a eccezione del Sesso ($t^{oss} = 0.8885$, p-value $\alpha^{oss} = 0.35$) e della presenza di obesità ($t^{oss} = 3.2918$, p-value $\alpha^{oss} = 0.07$).

L'analisi ha proceduto con le principali comparazioni tra la variabile d'interesse e i fattori di rischio con relativo calcolo degli **odds ratio**. Le singole tabelle di contingenza relative alle proporzioni tra le modalità della variabile d'interesse e quelle dei fattori di rischio sono riportate in *appendice*, mentre in tabella 4 sono riportati gli odds ratio relativi a ciascun fattore di rischio rispetto all'esito di ictus con rispettivi intervalli di confidenza: il sesso e l'obesità non risultano significativamente rilevanti in quanto il valore 1 è contenuto nel loro intervallo di confidenza. Sulla base dei dati, il fattore che pone a maggior rischio di avere l'ictus all'interno dei soggetti con età pari o superiore a 70 anni in Italia nel 2013 è l'aver avuto un pregresso evento doloroso negli ultimi tre anni, la cui presenza determina un rischio stimato del **101%** superiore di subire l'evento rispetto a chi non ne è affetto (I.C.: 79.49% – 126.72%). La concomitante presenza di altre malattie cardiache, in generale, aumenta il rischio di avere l'ictus dell'**87%** (I.C.: 63.37% – 115.59%), l'essere fumatori del **29.61%** (I.C.: 15.40% – 45.77%), mentre una condizione di ipertensione arteriosa pone dinanzi a un rischio incrementato dell'**88.69%** (I.C.: 67.19% - 112.96%). Sostenere un regime alimentare povero di sodio rappresenta un fattore protettivo, infatti, soggetti che seguono tale tipo di dieta hanno un odds ratio pari a **0.5577** (I.C.: 0.4889 – 0.6361).

VARIABILE	ODDS RATIO	INTERVALLO DI CONFIDENZA (L. s. 95%)	
Sesso	0.9454	0.8413	1.0624
Altre malattie del cuore	1.8767	1.6337	2.1559
Iipertensione Arteriosa	1.8869	1.6719	2.1296
Obesità	0.8659	0.7411	1.0117
Fumo	1.2961	1.1540	1.4557
Dieta iposodica	0.5577	0.4889	0.6361
Pregresso evento doloroso	2.0173	1.7949	2.2672

Tabella 4: Odds-Ratio con relativi intervalli di confidenza al 95% per i fattori di rischio a fronte di episodio di ictus nella popolazione italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni. In rosso, i valori significativi.

Si è dunque passati all'identificazione e lo studio dei potenziali confondenti e modificatori d'effetto tra le covariate. In campo epidemiologico, questi elementi corrispondono a variabili in grado di influenzare più o meno direttamente la relazione intercorrente tra la variabile d'interesse ed un determinato fattore di rischio; pertanto, devono essere approfonditi ai fini di una corretta interpretazione dei risultati.

Nella letteratura clinica è ampiamente stato dimostrato che un regime alimentare ad alto contenuto di sodio sia correlato positivamente col rischio di eventi cardiovascolari⁷. Si è scelto, dunque, di

considerare la **dieta iposodica** come potenziale confondente o modificatore d'effetto tra l'aver avuto o meno un episodio di ictus e la presenza di ipertensione arteriosa (il valore del **test Chi Quadrato di Pearson** tra ictus e ipertensione riporta valore $t^{oss} = 108.82$, $p\text{-value } \alpha^{oss} < 0.01$). Stratificando rispetto alle modalità della dieta, il **test di Breslow-Day** di omogeneità degli odds ratio tra gli strati porta al rifiuto dell'ipotesi nulla ($t^{oss} = 5.865$, $p\text{-value } \alpha^{oss} = 0.0154$). Se ne deduce che la variabile in questione è un modificatore d'effetto.

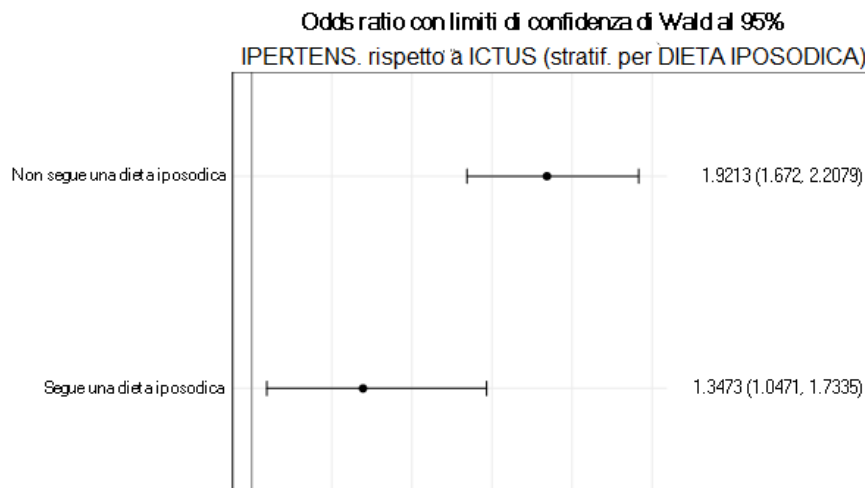


Figura 3: OR plot di Ipertensione rispetto a episodio di Ictus, stratificando per dieta iposodica. (Pop. italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni).

Considerando il **fumo** come potenziale confondente o modificatore d'effetto nella relazione tra malattie cardiache ed episodio di ictus, (il **test Chi Quadrato di Pearson** tra malattie cardiache e ictus riporta valore $t^{oss} = 81.4863$, $p\text{-value } \alpha^{oss} < 0.01$) il **test di Breslow-Day** porta al rifiuto dell'ipotesi di omogeneità degli OR tra gli strati al livello α del 10% ($t^{oss} = 3.0498$, $p\text{-value } \alpha^{oss} = 0.0807$), di conseguenza possiamo affermare che la variabile non sia né un confondente né un modificatore d'effetto. L'OR comune di Mantel-Haenszel è pari a 1.8729 (I.C.: 1.6303 – 2.1515).

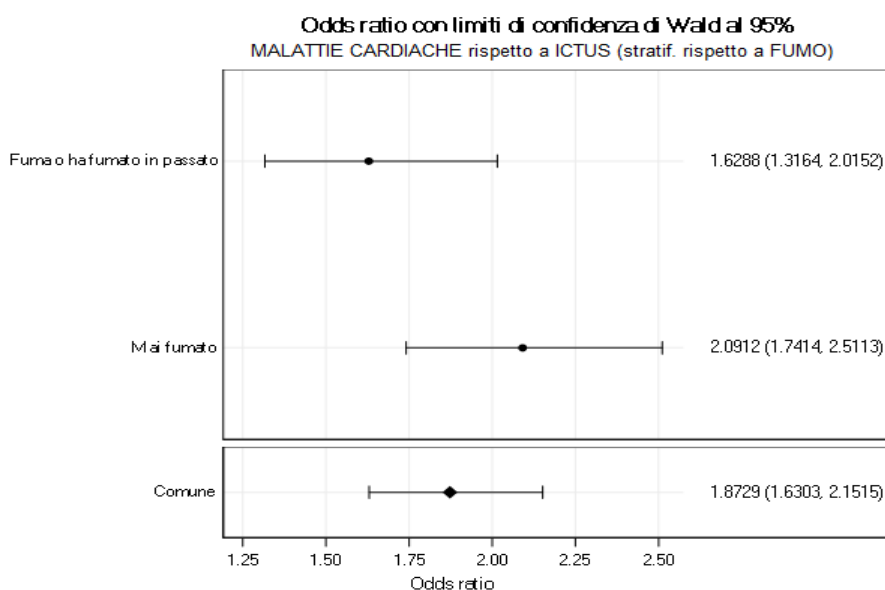


Figura 4: OR plot di Malattie cardiache rispetto a episodio di Ictus, stratificando per Fumo. (Pop. italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni).

Dunque, è stato studiato l'indice di salute mentale **MH** come potenziale confondente o modificatore d'effetto per la relazione tra la presenza di un evento doloroso nell'arco dei tre anni antecedenti all'indagine ed episodio di ictus. Nella classe con MH minore di 25, l'OR è pari a 1.2749 (I.C.: 0.9286-1.7503), risultando dunque non significativo. Nella classe con MH compreso tra 25 e 75 inclusi è pari a 1.7088 (I.C.: 1.4798-1.9732), infine per valori dell'indice MH maggiore di 75 l'OR è pari a 1.6533 (I.C.: 1.2189-2.2426). Il **test di Breslow-Day** ha valore $t^{oss} = 2.74$, **p-value** $\alpha^{oss} = 0.2541$ con 2 gradi di libertà: la variabile non è quindi un modificatore perché gli OR tra i diversi strati sono omogenei. L'OR di Mantel-Haenszel è pari a 1.6269 (I.C.: 1.4419-1.8357) ed il **test di Cochran-Mantel-Haenszel** ha valore $t^{oss} = 63.91$ e **p-value** $\alpha^{oss} < 0.01$, dunque la variabile non è modificatore d'effetto né confondente. Ciò non esclude possa trattarsi di un mediatore.

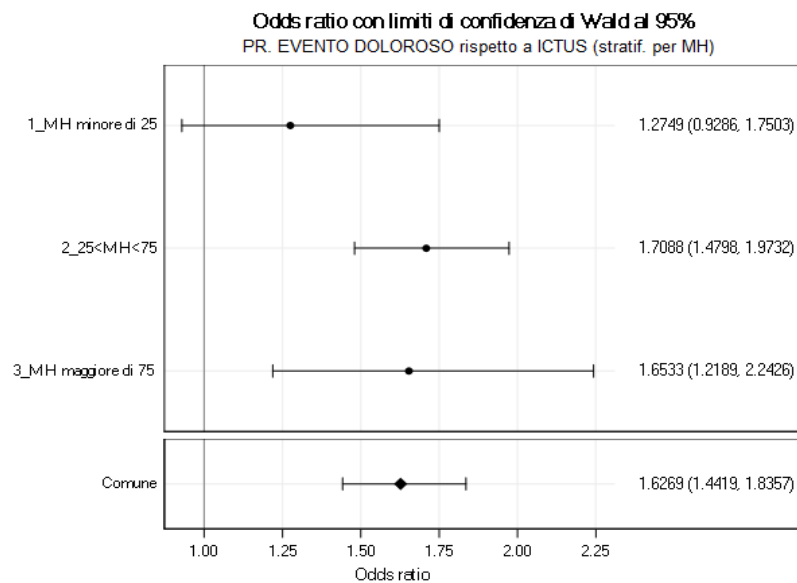


Figura 5: OR plot di *Pregresso evento doloroso rispetto a episodio di Ictus*, stratificando per MH. (Pop. italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni).

In maniera analoga al caso sopra illustrato, si è scelto di considerare anche l'indice di salute psicologica **MCS** come potenziale confondente o modificatore d'effetto nella relazione tra l'avvenimento di un evento doloroso nell'arco dei tre anni antecedenti all'indagine e l'episodio di ictus. Nella classe con MCS minore di 25, l'OR è pari a 1.1805 (I.C.: 0.7848-1.7758), risultando dunque non significativo. Nella classe con MH compreso tra 25 e 55 inclusi è pari a 1.8429 (I.C.: 1.6107-2.1087), infine per valori dell'indice MH maggiore di 55 l'OR è pari a 1.9844 (I.C.: 1.4398-2.7350). Il **test di Breslow-Day** ha valore $t^{oss} = 4.6156$, **p-value** $\alpha^{oss} = 0.0995$ con 2 gradi di libertà. L'OR di Mantel-Haenszel è pari a 1.7879 (I.C.: 1.5808 – 2.0144).

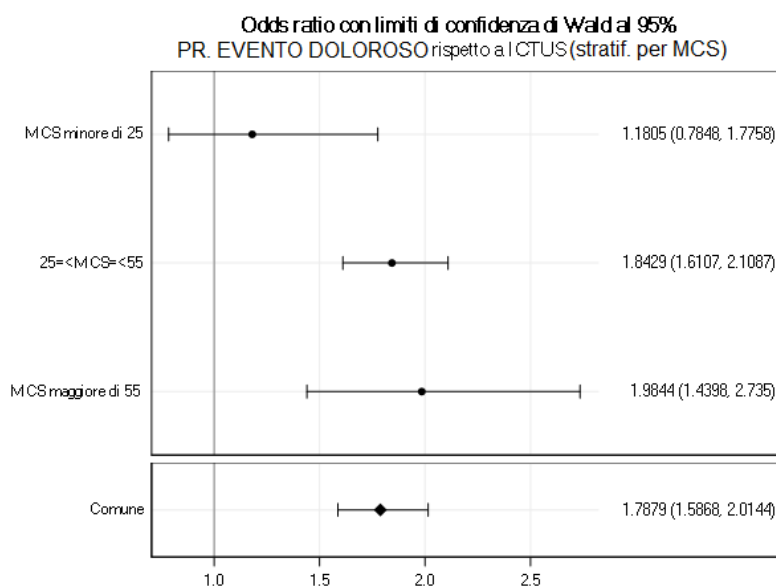


Figura 6: OR plot di Pregresso evento doloroso rispetto a episodio di Ictus, stratificando per MCS. (Pop. italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni).

È stata valutata poi l'**ipertensione arteriosa** come confondente o modificatore d'effetto nella relazione tra presenza di altre malattie cardiache ed episodio di ictus. L'OR per lo strato di chi attualmente soffre di ipertensione è pari a 1.5832 (I.C.: 1.3422-1.8676), mentre l'OR per chi non ne ha mai sofferto o ne ha sofferto in passato è pari a 2.0236 (I.C.: 1.5580-2.6285). Il **test di Breslow-Day** riporta valore $t^{oss} = 2.4306$, **p-value** $\alpha^{oss} = 0.119$, dunque la variabile non è un modificatore perché gli OR tra i diversi strati sono omogenei. L'OR di Mantel-Haenszel è pari a 1.6876 (I.C.: 1.4670-1.9413) ed il **test di Cochran-Mantel-Haenszel** ha valore $t^{oss} = 54.99$ e **p-value** $\alpha^{oss} < 0.01$: la variabile relativa all'ipertensione non è modificatore d'effetto né confondente. Ancora, ciò non esclude possa trattarsi di un mediatore.

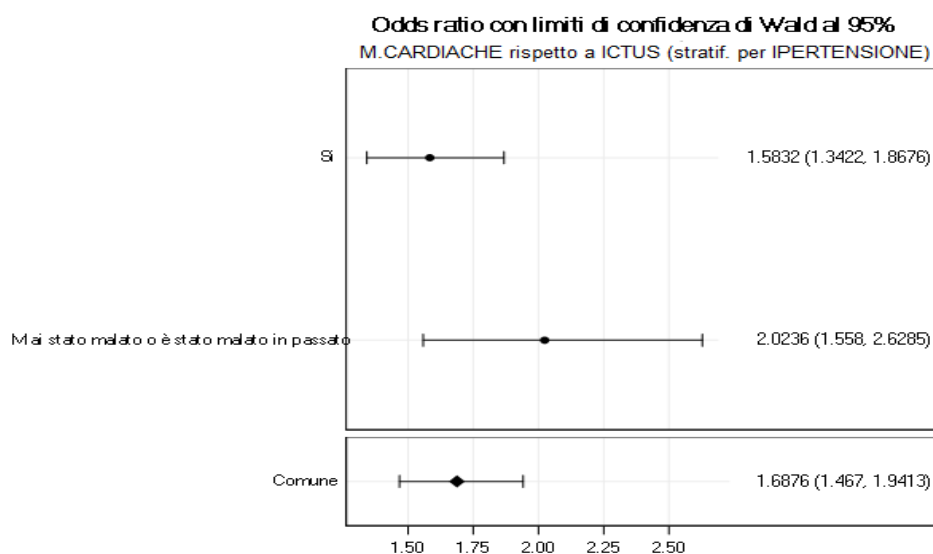


Figura 7: OR plot di Altre malattie cardiache rispetto a episodio di Ictus, stratificando per Ipertensione. (Pop. italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni).

Riguardo al **sex** dei soggetti come potenziale confondente o modificatore d'effetto nella relazione tra malattie cardiache ed episodio di ictus, l'OR per le femmine risulta pari a 2.1568 (I.C.: 1.8031 - 2.5799), mentre quello dei maschi a 1.5430 (I.C.: 1.2383 – 1.9227). Con un valore $t^{oss} = 5.3738$, $p\text{-value } \alpha^{oss} = 0.02$, il **test di Breslow-Day** conferma questa variabile come modificatore d'effetto nella relazione causale considerata.

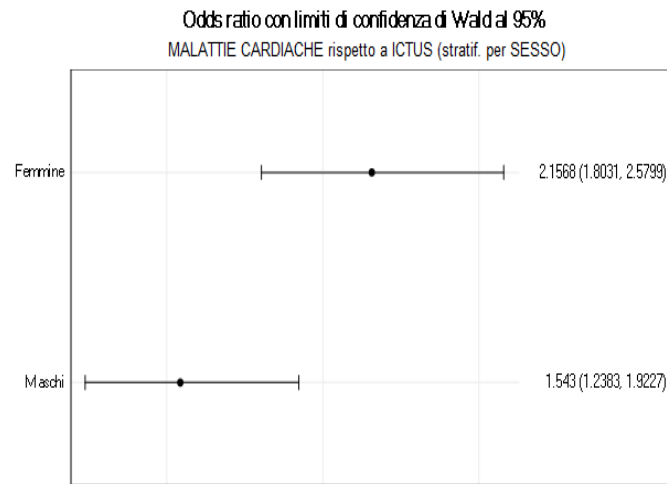


Figura 8: OR plot di Altre malattie cardiache rispetto a episodio di Ictus, stratificando per Sesso. (Pop. italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni).

Infine, è stata considerata l'**età** dei soggetti per il campione con età pari o superiore a 70 anni suddivisa in fasce d'età, in quanto possibile confondente o modificatore d'effetto tra l'essere fumatori e l'aver avuto un episodio di ictus. L'OR per la fascia 70-74 anni risulta significativo, con un valore pari a 1.8365 (I.C.: 1.4242-2.3682), ciò vale anche per le fasce 75-79 anni, con un OR pari a 1.3043 (I.C.: 1.0383-1.6385), 75-79 anni con un OR pari a 1.3043 (I.C.: 1.0383-1.6385). Le fasce che non risultano significative in quanto negli estremi risulta compreso il valore 1 sono la fascia 85-89 anni: 1.2947 (I.C.: 0.9830-1.7051) e quella 90 o più anni: OR pari a 0.9630 (I.C.: 0.7440-1.6155). Per la fascia d'età 80-84 anni l'evincere significatività o meno risulta più delicato, in quanto il limite inferiore dell'intervallo di confidenza per l'OR risulta vicinissimo a 1: OR 1.2779 (I.C.: 1.0058-1.6238). Il **test di Breslow-Day** riporta valore: $t^{oss} = 7.0717$ con 4 gdl, $p\text{-value } \alpha^{oss} = 0.1321$. L'OR di Mantel-Haenszel vale 1.3747 (I.C.: 1.2225-1.5458). Il **test di Cochran-Mantel-Haenszel** con un valore $t^{oss} = 28.3581$, $p\text{-value } \alpha^{oss} < 0.01$ porta alla conclusione che l'età non è né confondente né modificatore d'effetto.

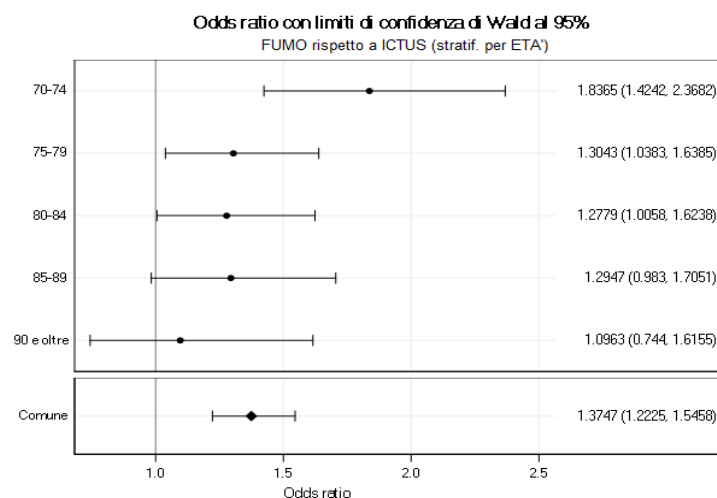


Figura 9: OR plot di Fumo rispetto a episodio di Ictus, stratificando per Età. (Pop. italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni).

Complessivamente, le analisi sui potenziali modificatori d'effetto e/o confondenti individuano la presenza di importanti influenze sulle relazioni tra episodio di ictus e altri regressori. La dieta iposodica si dimostra essere un modificatore d'effetto nel rapporto tra la variabile d'interesse e l'ipertensione, in accordo con quanto riportato nella letteratura scientifica, poiché variazioni della natriemia consistono in variazioni della pressione arteriosa, e valori alti di quest'ultima sono correlati positivamente a maggior probabilità di eventi cardiovascolari⁷. Ruolo analogo rispetto a questa relazione è ricoperto dalla variabile riferita al sesso, a significare come questo fattore giochi un ruolo importante nel legame considerato. Per i regressori considerati, non sono stati individuati potenziali fattori di confondimento.

Questa procedura è stata finalizzata anche alla corretta selezione delle variabili del modello di regressione logistica a seguire (sez. 5): eventuali confondenti, dopo la loro identificazione, sono esclusi dai regressori del modello.

5. MODELLO DI REGRESSIONE LOGISTICA PER EPISODIO DI ICTUS IN FUNZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO

Negli studi caso-controllo la variabile risposta è determinata a priori: ciò che risulta essere d'interesse è il valore dei fattori di esposizione che costituiscono l'insieme dei regressori. A tale fine, è stato adattato un **modello di regressione logistica**. L'approccio adottato è stato di tipo *backward elimination*: il modello iniziale comprende tutti i regressori possibili e ad ogni iterazione (ovvero, a ogni ri-adattamento) vengono escluse le covariate meno significative in termini di p-value (nota: nel caso specifico, questo principio non è stato applicato anche ai regressori inerenti al sesso e all'età. A prescindere dalla significatività osservata, è stato scelto di mantenere queste due variabili nella forma finale del modello).

Sono inoltre stati inclusi i fattori di interazione tra dieta iposodica e ipertensione e di malattie cardiache e sesso, oltre alla loro inclusione singola, poiché sesso e dieta iposodica erano emersi essere modificatori d'effetto (sez. 4.2).

Il modello iniziale ha forma:

$$\text{logit}(\text{Presenza/assenza di ictus}) = \beta_0 + \beta_1 \text{Sesso} + \beta_2 \text{Età} + \beta_3 \text{Fumo} + \beta_4 \text{Ipertensione arteriosa} + \beta_5 \text{Altre malattie cardiache} + \beta_6 \text{Pregresso evento doloroso} + \beta_7 \text{Dieta iposodica} + \beta_8 \text{Obesità} + \beta_9 \text{MCS} + \beta_{10} \text{MH} + \beta_{11} \text{Sesso} * \text{Altre malattie cardiache} + \beta_{11} \text{Dieta iposodica} * \text{Ipertensione arteriosa}.$$

Sono state prese a riferimento le modalità delle variabili che riportavano il minor rischio all'evento negli esposti. Tali sono risultate: per il sesso, il sesso femminile (0.060). Per l'età, la fascia d'età 70-74 anni (0.038). Per la presenza/assenza di altre malattie cardiache, la modalità "Non ne ha mai sofferto o ne ha sofferto in passato" (0.055). Per la presenza/assenza di ipertensione arteriosa, la modalità "Non ne ha mai sofferto o ne ha sofferto in passato" (0.055). Per l'obesità, la modalità "Non obeso" (0.060). Per il fumo, la modalità "Non ha mai fumato" (0.055). Per la presenza/assenza di pregresso evento doloroso, la modalità "Nessun evento doloroso" (0.045). Per la presenza/assenza di regime alimentare iposodico, la modalità "Non segue una dieta iposodica" (0.0547). Per MCS, la fascia 55+ (0.037), mentre per MH la fascia 75+ (0.030).

Il modello ottimale è stato raggiunto alla quarta iterazione e con esclusione delle variabili MCS, di obesità e dell'interazione tra sesso e malattie cardiache (l'ordine e i valori delle variabili eliminate sono riportati in tabella 5), e ha pertanto forma:

$$\text{logit}(\text{Presenza/assenza di ictus}) = \beta_0 + \beta_1 \text{Sesso} + \beta_2 \text{Età} + \beta_3 \text{Fumo} + \beta_4 \text{Ipertensione arteriosa} + \beta_5 \text{Altre malattie cardiache} + \beta_6 \text{Pregresso evento doloroso} + \beta_7 \text{Dieta iposodica} + \beta_8 \text{MH} + \beta_9 \text{Dieta iposodica} * \text{Ipertensione arteriosa}.$$

STEP	REGRESSORE ESCLUSO	GdL	REGRESSORI TOTALI	T ^{oss} (WALD CHI-Q.)	P-VALUE
1	MCS	2	11	2.8547	0.2399
2	Obesità	1	10	1.4071	0.2355
3	M.cardiache*Sesso	1	9	3.1064	0.0780

Tabella 5: Valori notevoli delle variabili eliminate dal modello di regressione logistica mediante procedura di backward elimination.

L'AIC del modello iniziale risultava essere pari a **9215.438**, mentre quello del modello finale ammonta a **8610.552**, a indicare che quest'ultimo risulta preferibile al primo. Un modo per fornire un'indicazione della bontà del modello è quello di sfruttare l'AUC (*Area Under the ROC Curve*): sebbene questa misura sia principalmente utilizzata per la valutazione di test diagnostici (riferita al loro livello di corretta classificazione), può anche venire utilizzata per la valutazione della bontà di modelli a risposta binaria⁸, come in questo caso. Nello specifico, l'AUC ammonta a 0.71, che indica un fitting abbastanza discreto ai dati. Il **test del log-rapporto di verosimiglianza** ha valore $t^{oss} = 630.886$ con 13 gradi di libertà, **p-value $\alpha^{oss} < 0.01$** , a conferma che il modello adattato risulta preferibile a quello con la sola intercetta. A seguire, in tabella 6, i valori delle stime dei coefficienti del modello finale con relativi valori osservati, p-value e standard error, mentre in tabella 7 sono riportate le stime degli odds ratio con relativi intervalli di confidenza; una loro rappresentazione grafica è consultabile in *Appendice*.

PARAMETRO	MODALITA'	GdL	STIMA	STD. ERROR	T ^{oss} (CHI-Q.)	P-VALUE
Intercetta	-	1	-4.5975	0.1123	1677.2427	<.0001
Sesso	Maschi	1	0.1923	0.0710	7.3324	0.0068
Età	75-79	1	0.3815	0.0874	19.0387	<.0001
Età	80-84	1	0.5312	0.0896	35.2176	<.0001
Età	85-89	1	0.8906	0.0963	85.3821	<.0001
Età	90 e oltre	1	1.1135	0.1168	91.3488	<.0001
M.cardiache	Ne soffre attualmente	1	0.2533	0.0739	11.6703	0.0006
Ipertensione	Ne soffre attualmente	1	0.5352	0.0725	54.4999	<.0001
Fumo	Fuma o ha fumato in passato	1	0.2599	0.0696	14.1639	0.0002
Pr. evento doloroso	Almeno un evento doloroso negli ultimi tre anni	1	0.4627	0.0626	54.2984	<.0001
Dieta iposodica	Segue una dieta iposodica	1	0.6280	0.1246	25.4226	<.0001
MH	MH minore di 25	1	1.2776	0.1094	136.4957	<.0001
MH	25 =< MH =<75	1	0.6433	0.0855	56.8226	<.0001
Interazione tra Ipertensione arteriosa e Dieta iposodica	"Ne soffre attualmente", "Segue una dieta iposodica"	1	-0.3594	0.1493	5.7956	0.0161

Tabella 6: Stime dei coefficienti e valori notevoli nel modello di regressione logistica.

REGRESSORE	STIMA OR	I.C. 95%
SESSO: Maschi rispetto a Femmine	1.211	1.053 1.391
ETA': 75-79 anni rispetto a 70-74 anni	1.467	1.236 1.741
ETA': 80-84 anni rispetto a 70-74 anni	1.702	1.428 2.028
ETA': 85-89 anni rispetto a 70-74 anni	2.434	2.016 2.940
ETA': 90 anni e oltre rispetto a 70-74 anni	3.045	2.429 3.840
M. CARDIACHE: "Ne soffre attualmente" rispetto a "Non ne ha mai sofferto o ne ha sofferto in passato"	1.287	1.114 1.488
FUMO: "Fuma o ha fumato in passato" rispetto a "Non ha mai fumato"	1.300	1.134 1.490
PR. EVENTO DOLOROSO: "Almeno un evento doloroso negli ultimi tre anni" rispetto a "Nessun evento doloroso negli ultimi tre anni"	1.586	1.403 1.793
MH: "MH minore di 25" rispetto a "MH maggiore di 75"	3.588	2.896 4.446
MH: "MH compreso tra 25 e 75" rispetto a "MH maggiore di 75"	1.905	1.611 2.252

Tabella 7: Stime degli Odds Ratio sotto il modello di regressione logistica.

A livello di stime degli odds ratio, il valore più alto si ha per soggetti con MH minore di 25 rispetto a quelli per cui risulta maggiore di 75, per cui il rischio d'episodio di ictus è risultato di circa 258,8% superiore, seppur con margini di confidenza considerevolmente ampi (I.C.: 189,6% - 344,6%). Ciò indica che valori bassi di questo indicatore costituiscono un fattore di rischio importante per il verificarsi di questa patologia. Ulteriori considerazioni vengono affrontate nella sez. 6.

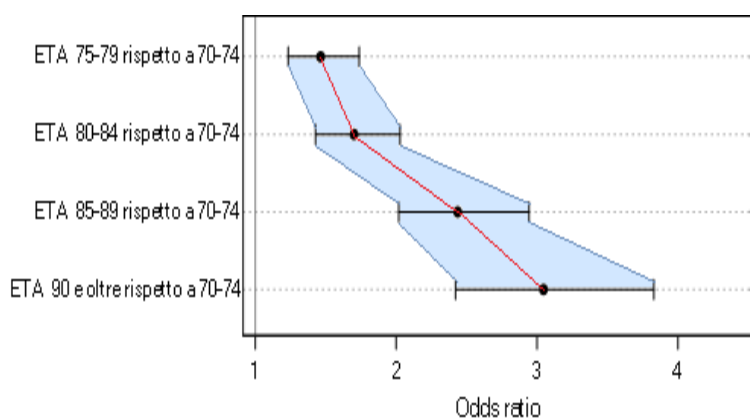


Figura 10: OR plot per le fasce d'età con relativi I.C. (pop. italiana nel 2013 con età pari o superiore a 70 anni).

Il secondo odds ratio stimato più alto si ha per soggetti con età superiore a 90 anni rispetto a soggetti della fascia 70-74 anni, con un rischio di malattia incrementato fino al 204.5%, seppur nuovamente con margini di confidenza abbastanza ampi (I.C.: 142.9% - 284%). Questo è coerente con quanto rilevato nella letteratura scientifica riguardo all'ictus, ovvero dell'incremento della sua prevalenza all'aumentare dell'età: infatti, è appurabile come, a partire dalle classi di età più basse a salire, il valore stimato del rischio aumenti sempre di

più, con una progressiva dilatazione degli intervalli di confidenza coerentemente con la diminuzione della dimensione campionaria per ogni fascia (vedasi il grafico in figura 10).

L'odds ratio con valore più basso tra quelli stimati è legato al sesso; il rischio per i maschi rispetto alle femmine è aumentato circa del 21,1% (I.C.: 0,5% - 39,1%) e conferma quanto sostenuto in letteratura circa un rischio maggiore per il sesso maschile rispetto a quello femminile⁹. La presenza di altre malattie

cardiache espone a un rischio di ictus di circa il 28% più alto rispetto a chi non ne soffre (I.C.: 11.1% - 48.8%). Ulteriori considerazioni vengono affrontate nella sez. 6.

Essere fumatori espone a un rischio di episodio di ictus superiore al 30% rispetto a chi non fuma (I.C.: 13% - 49%). Ciò appare plausibile e in linea con le stime riportate da ricerche internazionali¹⁰, le quali riportano un incremento stimato per questa categoria pari al 61% (I.C.: 34% - 93%, $p < 0.001$). Ulteriori considerazioni vengono affrontate nella sez. 6.

La presenza di evento doloroso pregresso espone a un rischio aumentato del 58% rispetto a chi non l'ha subito (I.C.: 40.3% - 79.3%). Ulteriori considerazioni vengono affrontate nella sez. 6.

L'interazione tra il regime alimentare povero di sodio e la presenza di ipertensione arteriosa è risultata significativa; ciò ha portato a considerare separatamente gli odds ratio condizionati in presenza di interazione scegliendo come variabile condizionante la dieta iposodica e avendo fissato come modalità di riferimento per la variabile relativa all'ipertensione arteriosa quella a rischio minore, vale a dire "Non ne ha sofferto o solo in passato". Si è riscontrato un rischio incrementato del 70.8% maggiore (I.C.: 48.2% - 96.9%) in chi non segue la dieta, a parità di condizioni di ipertensione: l'odds in questa categoria risulta più alto (nella seconda ammonta al 19%, I.C.: -7.8% - 54.2%) e, rispetto alla sua controparte, la quale comprende il valore 1 nell'intervallo di confidenza, risulta significativo.

MODALITA' DI "IPERTENSIONE ARTERIOSA" (fissata)	MODALITA' DI "DIETA IPOIODICA"	STIMA OR	I.C. 95%	
"Ne soffre attualmente" rispetto a "Non ne ha mai sofferto o ne ha sofferto in passato"	"Non segue una dieta iposodica"	1.708	1.482	1.969
"Ne soffre attualmente" rispetto a "Non ne ha mai sofferto o ne ha sofferto in passato"	"Segue una dieta iposodica"	1.192	0.922	1.542

Tabella 8: Stime degli Odds Ratio relativi all'interazione tra Dieta iposodica e presenza/assenza di Ipertensione arteriosa.

Consideriamo ora la **matrice di confusione**; essa è una tabella utilizzata per confrontare i valori osservati con la probabilità stimata dal modello per il realizzarsi dell'evento e valutare la capacità del modello di fornire una corretta classificazione (nel caso specifico, di individuare correttamente l'avvenire di episodio di ictus). Fissato un certo valore di soglia, vengono riportati in colonna i valori predetti ed in riga i valori realmente osservati. Il cutoff qui considerato è 0.06, valore a cui corrisponde il punto di maggior equilibrio tra sensibilità e specificità.

		STIMATI		
		Presenza di ictus	Assenza di ictus	Totale
OSSERVATI	Presenza di ictus	820	407	1227
	Assenza di ictus	6811	11858	18669
	Totale	7631	12265	19896

Tabella 9: Matrice di confusione relativa al modello adattato.

La percentuale di corrette classificazioni è pari al 63.7%, la **sensibilità** è pari a **66.8%**, la **specificità** al **63.5%**. Dalla tabella emerge che il modello non presenta una capacità di classificare in maniera corretta sufficientemente soddisfacente, identificando correttamente i malati e i sani in poco meno di 7 casi su 10.

Nel complesso, il modello presenta sicuramente dei limiti dal punto di vista del fitting e, pertanto, la validità delle stime e delle annesse conclusioni a cui si perviene tramite esso vanno contestualizzate rispetto a questo fatto. I risultati ottenuti, tuttavia, in particolare quelli riguardo ai valori delle stime degli odds ratio, risultano coerenti con quelli ottenuti da studi più ampi e mirati rispetto ai singoli fattori di rischio.

6. CONCLUSIONI E RISULTATI

Lo studio ha approfondito in maniera mirata il fenomeno d'interesse in un campione ristretto alle sole fasce d'età superiori ai 70 anni a fronte di un'elevata occorrenza dello stesso in queste ultime. A livello descrittivo, è emerso che tale campione è costituito al 41.8% da uomini e al 58.2% da donne. Il fenomeno risulta più presente, indipendentemente dal sesso, nelle prime due fasce d'età rispetto a quelle successive; tuttavia, questo fatto è imputabile soprattutto alla diminuzione progressiva della numerosità campionaria al crescere dell'età. Il picco viene raggiunto nella fascia 75-79 anni (27.6% dei casi totali di ictus nella popolazione italiana nel 2013). La fascia più colpita per i maschi è quella 75-59 anni (12.39% dei casi totali di ictus tra gli uomini in Italia nel 2013), per le femmine invece è quella 80-84 anni (13.61% dei casi totali di ictus tra le donne in Italia nel 2013).

In fase di analisi esplorativa dei dati, tutti gli odds ratio ricavati per i fattori di rischio risultano significativi, ad eccezione delle variabili legate al sesso e alla condizione di obesità. Si notino i valori particolarmente notevoli per la presenza di un evento doloroso sperimentato dal soggetto nel corso degli ultimi tre anni; tale fatto pone dinanzi a un incremento del rischio di avere episodio di ictus di 2.01 volte (I.C.: 1.79 – 2.27) in più rispetto a chi non riporta fatti di questa natura. Il **test Chi Quadrato di Pearson** riporta per il sesso valore pari a $t^{oss} = 0.8885$, **p-value** $\alpha^{oss} = 0.35$ e per la presenza di obesità valore $t^{oss} = 3.2918$, **p-value** $\alpha^{oss} = 0.07$. Si evidenzia inoltre come la dieta iposodica sia risultata fattore protettivo rispetto alla probabilità di avere un ictus, con un odds ratio pari a 0.56 (I.C.: 0.49 – 0.64).

Non sono stati rilevati eventuali confondenti che potessero influenzare le relazioni tra determinate variabili e la variabile risposta nell'ambito dei regressori presi in causa. Viene appurata, tuttavia, la natura di alcuni regressori in quanto modificatori d'effetto, nello specifico la variabile legata al sesso è risultata modificatore d'effetto nella relazione tra episodio di ictus e la presenza di altre malattie cardiache (valore del **test di Breslow-Day** pari a $t^{oss} = 5.3738$, **p-value** $\alpha^{oss} = 0.02$) e quella relativa alla dieta iposodica lo è risultata, invece, per la relazione tra episodio di ictus e ipertensione arteriosa.

Tale procedura si è rivelata essenziale nella selezione dei regressori da includere in un modello di regressione logistica, adattato al fine di approfondire il fenomeno. L'approccio adottato è stato di tipo *backward elimination*, il quale ha individuato la forma ottimale del modello (in cui tutte le covariate risultano significative) alla terza iterazione, con esclusione delle variabili legate al MCS, all'obesità e all'interazione tra malattie cardiache e sesso.

Sono dunque state ricavate le stime degli odds ratio a partire dalle stime del modello. Un MH molto basso, con punteggio inferiore a 25, rappresenta un incremento stimato del rischio pari al 258,8% (I.C.: 189,6% - 344,6%). Occorre tener presente che fluttuazioni anche importanti del suddetto indicatore possono, tuttavia, dipendere da un'ampia moltitudine di cause, ciò per costruzione dell'indicatore stesso: l'MH inquadra e quantifica il livello di salute mentale di un soggetto rispetto a una gamma

estremamente eterogenea di sub-fattori. Questo fatto andrebbe tenuto in considerazione e, se possibile, dovrebbero venire approfondite (per ogni soggetto) le cause di un MH così basso, specialmente per valori molto inferiori a questa soglia.

Discorso analogo può essere applicato all'incremento stimato del rischio per la presenza di altre malattie cardiache (28%, I.C.: 11.1% - 48.8%), in quanto la variabile ha una definizione alquanto generica e abbraccia uno spettro di patologie cardiovascolari assai eterogenee tra loro, comprese patologie cardiache rare.

È risultato che il fumo di sigarette, in generale, espone a un rischio di episodio di ictus superiore al 30% rispetto a chi non le fuma (I.C.: 13% - 49%). Per quanto questo risultato appaia in linea con quanto rilevato dalla ricerca scientifica (rispetto alla probabilità di avere un ictus), la seppur lieve differenza nel risultato potrebbe fortemente dipendere dal consumo di sigarette specifico in Italia e dalla quantità complessiva di fumatori nella stessa nell'anno 2013.

La presenza di evento doloroso pregresso negli ultimi tre anni, la quale espone a un rischio stimato aumentato del 58% rispetto a chi non l'ha subito (I.C.: 40.3% - 79.3%), risulta di delicata interpretazione: la variabile risulta per sua natura "soggetto-dipendente" in quanto tale rilevazione non viene fatta rispetto a un evento specifico, ma è riferita a *qualsiasi* possibile evento che possa venire giudicato emotivamente incisivo *dal* soggetto e *per* il soggetto; la significatività della stima deve senz'altro venire contestualizzata rispetto a questo aspetto. Appare altresì ragionevole constatare che un evento che possa essere considerato come doloroso per un soggetto non necessariamente lo debba risultare anche per altri.

A livello di fasce d'età (come apprezzabile anche in figura 10), il modello conferma che al progredire degli anni il rischio di ictus nei soggetti aumenta; ciò appare in linea con quanto sostenuto dalla letteratura scientifica rispetto all'età come fattore di rischio. Avere 90 o più anni espone a un rischio stimato fino a due volte superiore rispetto a un individuo con età compresa tra i 70 e i 74 anni.

L'inclusione del fattore di interazione tra dieta iposodica e ipertensione arteriosa nel modello ha portato a concludere che si ha un rischio incrementato del 70.8% maggiore (I.C.: 48.2% - 96.9%) in chi non segue la dieta, a parità di condizioni di ipertensione: l'odds in questa categoria risulta più alto (nella seconda ammonta al 19%, I.C.: -7.8% - 54.2%). È dunque supportata l'evidenza che la dieta svolga un ruolo determinante nel prevenire l'ictus sia in generale, sia, soprattutto, in soggetti ipertesi.

In sintesi, contestualmente ad un fitting non del tutto soddisfacente (**sensibilità = 66.8%, specificità = 63.5%, AUC = 0.71**), il modello, attraverso i dati raccolti sul suolo italiano nel 2013, riesce comunque nell'intento di confermare il ruolo dei fattori di rischio considerati in quanto tali rispetto agli studi scientifici attuali e fornisce ulteriore appoggio alle linee guida alimentari stabilite dalla comunità medico-scientifica per la prevenzione di questa patologia. Ha inoltre consentito di valutare il ruolo che determinati valori di indicatori sulla salute mentale ed eventi pregressi dolorosi possono svolgere sulla probabilità di contrarre la malattia, estendendo l'indagine oltre i convenzionali fattori di rischio e fornendo, rispetto a quanto riscontrato per questi ultimi, materiale di partenza per ulteriori approfondimenti futuri, nell'ottica di un costante monitoraggio per una patologia sempre più gravante sulla società italiana e sul relativo sistema sanitario nazionale.

7. BIBLIOGRAFIA

¹: *Brain aneurysm - Introduction*, su [nhs.uk](https://www.nhs.uk), NHS Choices.

^{2,7,9}: Feigin et al., *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies*, in *Stroke*, vol. 36, n. 12, 2005, pp. 2773–80.

³: *Ictus: Italia in numeri*, su [sii.it](https://www.sii.it) (Società Italiana dell'ipertensione arteriosa).

⁴: *Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari 2012-2013*, su [istat.it](https://www.istat.it), Istituto Nazionale di Statistica.

^{5,6}: Kodraliu et al., *Subjective health status assessment: evaluation of the Italian version of the SF-12 Health Survey. Results from the MiOS Project*, su *Journal of Epidemiology and Biostatistics* (2001) Vol. 6, No. 3, 305-316.

⁷: *Changes You Can Make to Manage High Blood Pressure external icon*. American Heart Association, Dallas, TX; 2017. Accessed August 31, 2017.

⁸: *The LOGISTIC procedure: Receiving operator characteristic curves*. SAS documentation, su https://documentation.sas.com/doc/en/pgmsascdc/9.4_3.4/statug/statug_logistic_details47.htm#statug_logistic_logisticdroccomp.

¹⁰: Zheng et al., *The relationship between stroke and smoking: a meta analysis*. PubMed Central (Baltimore), mar. 2019, PMC 6708836.

8. APPENDICE

Tabelle di contingenza riportanti le proporzioni dei soggetti per le modalità della variabile risposta e quelle delle variabili inerenti ai fattori di rischio per la popolazione italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni.

ICTUS	SESSO		
	Femmine	Maschi	Totale
Sì, almeno un episodio	698 6.03%	529 6.36%	1227
No	10876 93.97%	7793 93.64%	18669
Totale	11574	8322	19896

Tabella 10: Tabella di contingenza (ictus per Sesso) nella popolazione italiana del 2013 (età pari o superiore a 70 anni).

ICTUS	ALTRE MALATTIE CARDIACHE		
	Attualmente malato o lo fu in passato	Non è mai stato malato	Totale
Sì, almeno un episodio	286 9.90%	941 5.53%	1227
No	2602 90.10%	16067 94.47%	18669
Totale	2888	17008	19896

Tabella 11: Tabella di contingenza (ictus per Altre malattie cardiache) nella popolazione italiana del 2013 (età pari o superiore a 70 anni).

ICTUS	FUMO		
	Fuma o ha fumato in passato	Non ha mai fumato in passato	Totale
Sì, almeno un episodio	558 7.09%	669 5.56%	1227
No	7310 92.91%	11359 94.44%	18669
Totale	7868	12028	19896

Tabella 12: Tabella di contingenza (ictus per Fumo) nella popolazione italiana del 2013 (età pari o superiore a 70 anni).

ICTUS	OBESITA'		
	Non obeso (BMI<24)	Obeso (BMI>24)	Totale
Sì, almeno un episodio	1023 6.04%	204 6.91%	1227
No	15920 93.96%	2749 93.09%	18669
Totale	16943	2953	19896

Tabella 13: Tabella di contingenza (ictus per Obesità) nella popolazione italiana del 2013 (età pari o superiore a 70 anni).

ICTUS	IPERTENSIONE ARTERIOSA		
	Attualmente ne soffre o ne soffrì in passato	Non ne ha mai sofferto	Totale
Sì, almeno un episodio	801 7.92%	426 4.36%	1227
No	9318 92.08%	9351 95.64%	18669
Totale	10119	9777	19896

Tabella 14: Tabella di contingenza (ictus per Ipertensione) nella popolazione italiana del 2013 (età pari o superiore a 70 anni).

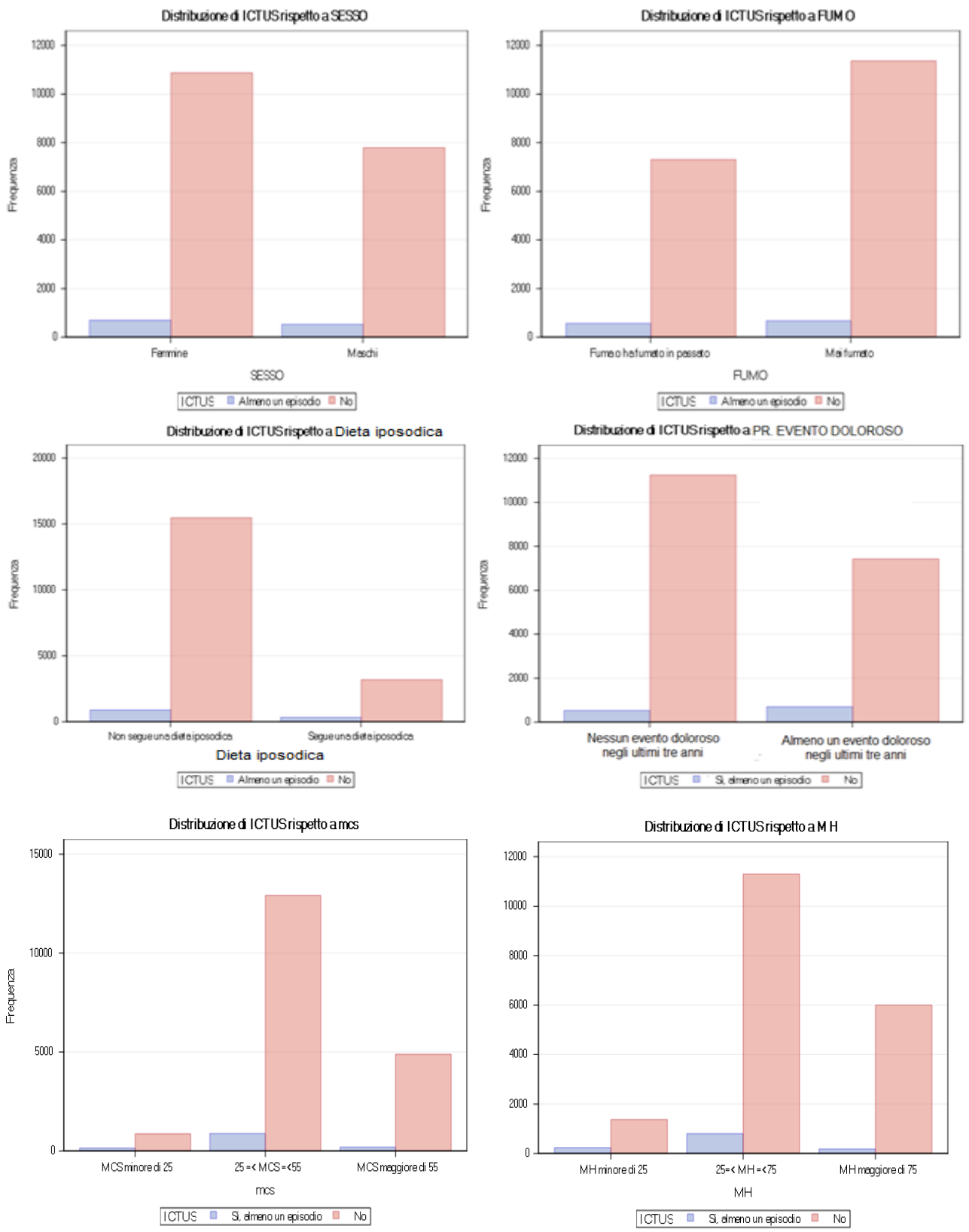
ICTUS	DIETA IPOBODICA		
	Non segue una dieta iposodica	Segue una dieta iposodica	Totale
Sì, almeno un episodio	895 5.47%	332 9.40%	1227
No	15469 94.43%	3200 90.60%	18669
Totale	16364	3532	19896

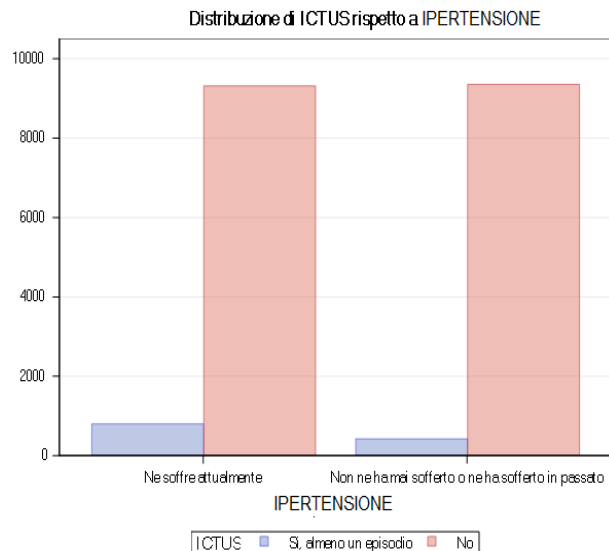
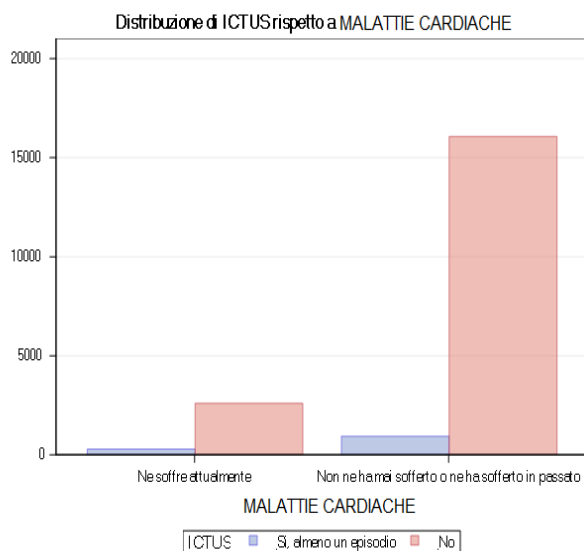
Tabella 15: Tabella di contingenza (ictus per Dieta iposodica) nella popolazione italiana del 2013 (età pari o superiore a 70 anni).

ICTUS	EVENTO DOLOROSO NEGLI ULTIMI TRE ANNI		
	No	Sì	Totale
Sì, almeno un episodio	526 4.47%	701 8.62%	1227
No	11242 95.53%	7427 91.38%	18669
Totale	11768	8128	19896

Tabella 16: Tabella di contingenza (ictus per Pregresso evento doloroso) nella popolazione italiana del 2013 (età pari o superiore a 70 anni).

Grafici (barplot) per le modalità delle variabili rispetto alla presenza/assenza di ictus nella popolazione italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni.





Grafici (barplot) per la distribuzione dell'indice MCS e dell'indice MH nella popolazione italiana del 2013 con età pari o superiore a 70 anni.

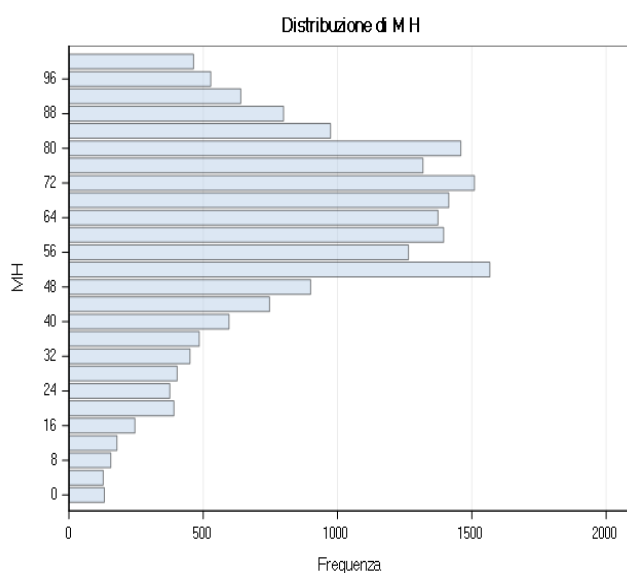
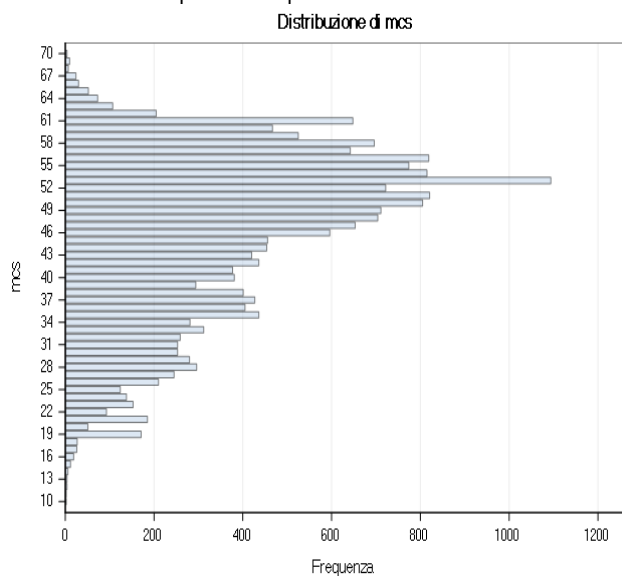
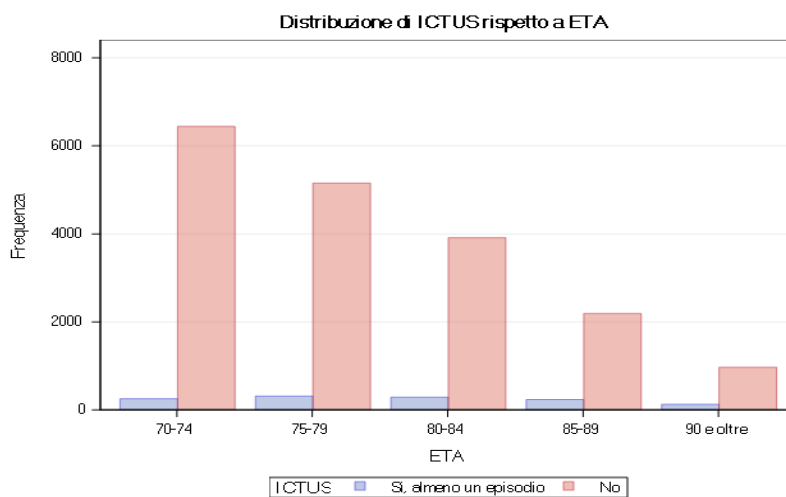
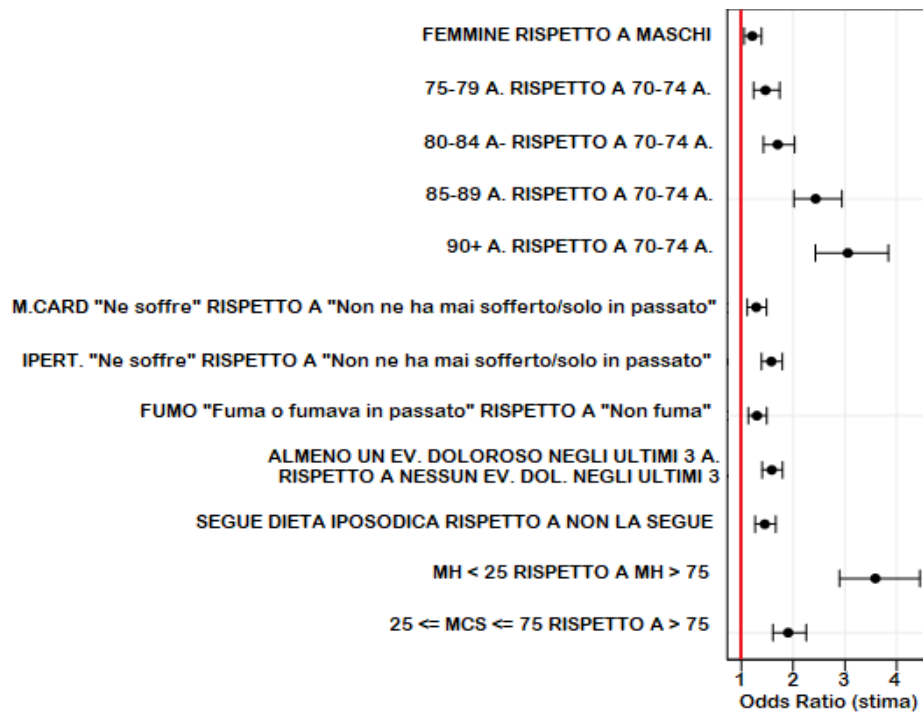


Grafico della distribuzione dell'età (barplot) nella popolazione italiana nel 2013 con età pari o superiore a 70 anni, suddivisa per fasce d'età.



OR Plot relativo alle stime degli odds ratio ottenuti dal modello di regressione logistica finale adattato via backward elimination, in cui la variabile risposta è "Presenza/assenza di ictus".



```

libname prova2
"C:\Users\usb_key";

data prova2.salute2013; /*
creo un sasdataset
permanente, che sarà
collocato nella directory
indicata in libname */
infile "D:/Esercitazione 1 -
4 marzo
2022/file_std_salutel3_b.dat"
lrecl=1945;
length default=4;

input
%include "D:/Esercitazione 1
- 4 marzo
2022/tracciato_salutel3_b.txt"
;
run;

proc format;
value age
0-4 = "0-4"
5-9 = "5-9"
10-14 = "10-14"
15-19 = "15-19"
20-24 = "20-24"
25-29 = "25-29"
30-34 = "30-34"
35-39 = "35-39"
40-44 = "40-44"
45-49 = "45-49"
50-54 = "50-54"
55-59 = "55-59"
60-64 = "60-64"
65-69 = "65-69"
70-74 = "70-74"
75-79 = "75-79"
80-84 = "80-84"
85-89 = "85-89"
90-high = "90 e oltre";

value sex
1="Maschi"
2="Femmine";

value sino
1="No"
2="Si";

value newictus
1="2_No"
2="1_Si, almeno un episodio";

value prepass
0="Non ne ha mai sofferto o
ne ha sofferto in passato"
/*0 = mai stato
malato o era malato in
passato */
1="Ne soffre attualmente";
/*1= attualmente malato */

value smoke
1="Fuma"
2-3="Mai fumato o fumava in
passato";

value newsmoke
1-2="Fuma o ha fumato in
passato"

```

```

3="Mai fumato";

value obeso
low-<30="Non obeso"
30-high="Obeso";

value dieta
1="Segue una dieta iposodica"
0="Non segue una dieta
iposodica";

value MH
low-<26="1_MH minore di 25"
26-<76="2_25 =<MH =<75"
76-high="3_MH maggiore di
75";

value MCS
low-<26="1_MCS minore di 25"
26-<56="2_25=<MCS=<55"
56-high="3_MCS maggiore di
55";

value suffer
0="No evento doloroso negli
ultimi tre anni"
1="Almeno un evento doloroso
negli ultimi tre anni";

/* dataset con tutte le
classi di età */
data prova2.completo;
set prova2.salute2013;
keep sesso eta ictus fumo
iper bmi cuore mcs MH EVDOL1
iposol
maschio cardiac ipertens
new_cardiac new_ipertens
dolor;
bmi=peso/((stat/100)**2);

/* dataset con età>=70 */
data prova2.anziani;
set prova2.salute2013;
keep sesso eta ictus fumo
iper bmi cuore mcs MH EVDOL1
iposol
maschio cardiac ipertens
new_cardiac new_ipertens
dolor sodio;
bmi=peso/((stat/100)**2);
where eta>=70;

/* Nuove variabili */
if sesso=1 then maschio=1;
else if sesso=2 then
maschio=0;

if evdoll=1 then dolor=0;
/* 0: non ha subito eventi
dolorosi negli ultimi 3 anni
*/
else if evdoll=. then
dolor=1; /* 1: ha subito un
qualche tipo di evento
doloroso

negli ultimi 3 anni */

```

```

if iposol=3 then sodio=1;
/* 1: dieta iposodica */
else if iposol=. then
sodio=0; /* 0: non segue una
dieta iposodica (ma non è
detto che

segua un regime alimentare ad
alto consumo di sale */

array vett(2) cuore iper;
array riskfac(2) cardiac
ipertens;
do i=1 to 2;
if vett(i) in (1,2) then
riskfac(i)=0; /*mai
sofferto la malattia o ha
avuto la

malattia in passato */
else if vett(i) in (3)
then riskfac(i)=1; /* ha
attualmente la malattia */
end;

array arr(2) cuore iper;
array newmal(2) new_cardiac
new_ipertens;
do i=1 to 2;
if arr(i) in (1) then
newmal(i)=0; /*mai
sofferto la malattia */
else if arr(i) in (2,3)
then newmal(i)=1; /* ha
attualmente la malattia o
l'ha

avuta in passato*/
end;
run;

ods graphics on;
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables ictus*(sesso eta
cardiac ipertens bmi fumo
sodio dolor mcs mh)/nopercnt
norow chisq
relrisk
plots(only)=freqplot(twoway=c
luster);
format ictus newictus. eta
age. cardiac prepass.
ipertens prepass. fumo
newsmoke.
sodio dieta. dolor suffer.
sesso sex. bmi obeso. mh MH.
mcs MCS.;
run;
ods graphics off;

proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables mh*mcs/ measures;
/*Correlazione di Pearson=
0,8799 */
run;

/* età */
proc freq
data=prova2.completo;
tables eta/plots=freqplot;

```



```

format eta age.;
run;

proc univariate
data=prova2.completo;
var eta;
format eta age.;
run;

/*distribuzione di età e
sesso */
proc freq
data=prova2.completo;
tables eta* Sesso / ;
format eta age. Sesso sex.;
run;

/* distribuzione eta*Sesso
per dataset completo */
proc univariate
data=prova2.completo;
class Sesso;
var eta;
format eta age. Sesso sex.;
run;

/* distribuzione eta*Sesso
negli anziani */
proc univariate
data=prova2.anziani;
class Sesso;
var eta;
format eta age. Sesso sex.;
run;

/* Sodio-Ipertensione-Ictus
*/
/* Controllo eventuale
confondente: dieta iposodica
*/
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables ipertens*ictus /
nopercent nocol relrisk;
format ictus newictus.
ipertens prepass.;
title "Distribuzione di n di
ictus in base
all'ipertensione";
run;

proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables sodio*ipertens /
nopercent nocol chisq
measures relrisk;
format ipertens prepass.
sodio dieta.;
title "Distribuzione di casi
di ipertensione in base alla
dieta iposodica";
run;

proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables ictus*ipertens
/nopercent norow relrisk
measures chisq;
format ictus newictus.
ipertens prepass.;
run;

/* Stratifichiamo per SODIO*/

```

```

proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables sodio*ipertens*ictus /
nocol norow nopercent relrisk
cmh chisq

plots (only)=oddsratioplot(sta
ts);
format ipertens prepass.
sodio dieta. ictus newictus.;
title "Stratificazione in base
al consumo di sodio";
run;

/* Fumo-Cuore-Ictus
(eventuale confondente= Fumo)
format: newsmoke */
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables fumo*cardiac /
nopercent nocol norow chisq
measures relrisk;
title "Distribuzione di casi
di malattie cardiache in base
all'abitudine
al fumo";
format cardiac prepass. fumo
newsmoke.;
run;

proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables ictus*cardiac
/nopercent norow relrisk
measures chisq;
format ictus newictus.
cardiac prepass.;
run;

/* Stratifichiamo per FUMO*/
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables fumo*cardiac*ictus /
nocol norow nopercent relrisk
cmh chisq
plots (only)=oddsratioplot(sta
ts);
format cardiac prepass. fumo
newsmoke. ictus newictus.;
title "Stratificazione in base
all'abitudine al fumo";
run;

ods rtf close;

/* MCS-Evento doloroso-Ictus
*/
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables mcs*ictus/ nopercent
nocol relrisk chisq;
format mcs MCS. ictus
newictus.;
run;

proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables mcs*dolor/ nopercent
norow nocol chisq relrisk;
format dolor suffer. mcs
MCS.;
run;

```

```

proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables ictus*dolor/ nopercent
norow chisq relrisk;
format dolor suffer. ictus
newictus.;
run;

/* Stratificazione per MCS */
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables mcs*dolor*ictus /
nocol norow nopercent relrisk
cmh chisq
plots (only)=oddsratioplot(sta
ts);
format mcs MCS. dolor suffer.
ictus newictus.;
title "Stratificazione in base
all'indice MCS";
run;

/* MH-Evento doloroso-Ictus
*/
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables mh*ictus/ nopercent
nocol relrisk chisq;
format mh MH. ictus
newictus.;
run;

proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables mh*dolor/ nopercent
norow nocol chisq relrisk;
format dolor suffer. mh MH.;
run;

proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables ictus*dolor/ nopercent
norow chisq relrisk;
format dolor suffer. ictus
newictus.;
run;

/* Stratificazione per MH */
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables mh*dolor*ictus / nocol
norow nopercent relrisk cmh
chisq

plots (only)=oddsratioplot(sta
ts);
format mh MH. dolor suffer.
ictus newictus.;
title "Stratificazione in base
al MH ";
run;

/* Sesso-Cuore-Ictus */
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables Sesso*cardiac/
nopercent nocol norow chisq;
format Sesso sex. cardiac
prepass.;
title "Distribuzione di casi
di patologie cardiache in
base al sesso";
run;

```

```
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables sesso*ictus /
nopercent nocol chisq
relrisk;
title "Distribuzione di casi
di ictus per sesso";
format sesso sex. ictus
newictus.;
run;
```

```
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables cardiac*ictus/ nocol
nopercent relrisk chisq;
format ipertens prepass.
ictus newictus.;
title "Distribuzione di casi
di ictus per malattie
cardiache";
run;
```

```
/* Stratificazione per SESSO */
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables sesso*cardiac*ictus /
nocol norow nopercent relrisk
cmh chisq
plots(only)=oddsratioplot(sta
ts);
format sesso sex. cardiac
prepass. ictus newictus.;
title "Stratificazione in base
al sesso";
run;
```

```
/* Ipertensione-Cuore-Ictus
*/
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables ipertens*ictus /
nopercent nocol relrisk;
format ictus newictus.
ipertens prepass.;
title "Distribuzione di n di
ictus in base
all'ipertensione";
run;
```

```
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables cardiac*ipertens /
nopercent nocol norow chisq
measures relrisk;
format ipertens prepass.
cardiac prepass.;
title "Distribuzione di casi
di ipertensione e di malattie
del cuore";
run;
```

```
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables ictus*cardiac
/nopercent norow relrisk
measures chisq;
format ictus newictus.
cardiac prepass.;
run;
```

```
/* Stratifichiamo per
IPERTENSIONE*/
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables ipertens*cardiac*ictus
/ nocol norow nopercent
relrisk cmh chisq
plots(only)=oddsratioplot(sta
ts);
title "Stratificazione in base
al consumo di sodio";
format ipertens prepass.
cardiac prepass. ictus
newictus.;
run;
```

```
/* Età-Fumo-Ictus (eventuale
confondente= età) */
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables fumo*ictus / nopercent
nocol norow chisq measures
relrisk;
title "Distribuzione di casi
di ictus in base
all'abitudine al fumo";
format ictus newictus. fumo
newsmoke.;
run;
```

```
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables eta*fumo /nopercent
norow nocol relrisk measures
chisq;
format eta age. fumo
newsmoke.;
run;
```

```
/* Stratifichiamo per FUMO*/
proc freq data=prova2.anziani
order=formatted;
tables eta*fumo*ictus / nocol
norow nopercent relrisk cmh
chisq
plots(only)=oddsratioplot(sta
ts);
format eta age. fumo
newsmoke. ictus newictus.;
title "Stratificazione in base
all'età";
run;
```

```
ods graphics on;
title 'Regressione logistica
con interazione';
proc logistic
data=prova2.anziani;
class sesso (ref='Femmine')
eta (ref='70-74')
cardiac (ref='mai
sofferto in passato')
ipertens (ref='mai
sofferto in passato') bmi
(ref='Non obeso')
fumo (ref='Mai fumato')
dolor (ref='No evento dol')
sodio (ref='No dieta
iposodica') mcs(ref='3_MCS
maggiore di 55')
mh(ref='3_MH maggiore
di 75') / param=ref;
model ictus (event='1_Si,
```

```
almeno un episodio') = sesso
eta cardiac ipertens bmi fumo
dolor sodio mcs mh
sodio*ipertens
sesso*cuore
/include=2
selection=backward
slstay=0.05 ctable cl;
oddsratio ipertens;
format bmi obeso. sesso sex.
ictus newictus. eta age.
cardiac prepass. ipertens
prepass. fumo newsmoke. dolor
suffer. sodio dieta. mcs MCS.
mh MH.;
run;
ods graphics off;
```