

La senescenza delle generazioni italiane dell'Ottocento

GIAMBATTISTA SALINARI
Università di Sassari

1. Introduzione

Nelle prime pagine di *The world until Yesterday Diamond* (2012) osserva che la maggior parte delle nostre conoscenze sulla psicologia umana provengono da indagini campionarie ed esperimenti condotti su studenti dei campus universitari. La ragione di questo è dovuta al fatto che per gli studiosi di psicologia, che di solito lavorano nelle università, è più facile intervistare i loro studenti, piuttosto che altri segmenti della popolazione. Diamond rileva però che questo tipo di approccio espone al pericolo di costruire la teoria psicologica su individui troppo omogenei. Potrebbero esistere altre popolazioni, insomma, con comportamenti difforni rispetto a quelli degli studenti universitari che vengono trascurati dalla moderna ricerca psicologica. Ciò che Diamond descrive è noto in statistica con il nome di *bias di selezione*.

Come per la psicologia, anche lo studio della senescenza soffre oggi probabilmente di un bias di selezione. Molte delle grandi indagini campionarie dedicate allo studio del processo biologico della senescenza si concentrano su popolazioni contemporanee e su individui con età maggiore di 50 anni. Questo comporta due serie di limitazioni per la nostra capacità di comprensione del processo di invecchiamento. Innanzitutto gli individui studiati in queste indagini appartengono a coorti che sono nate fra i primi anni del Novecento e gli anni Settanta. Si tratta, dunque, delle prime coorti che hanno conosciuto gli antibiotici, che sono passate attraverso le vaccinazioni di massa, che hanno goduto dei bypass coronarici, dei farmaci contro l'ipertensione, della chemioterapia, che non hanno sofferto la malaria, la tubercolosi, il tracoma, la pellagra ecc. La fecondità espressa da queste coorti è stata poi, semplicemente, la più bassa mai osservata nel corso dell'intera storia umana. Per questo motivo Burger, Baudish e Vaupel (2012) osservano che dal punto di vista della mortalità la distanza che separa le popolazioni prenovecentesche da quelle novecentesche è probabilmente maggiore di quella che separa le popolazioni prenovecentesche dalle grandi scimmie, i nostri antenati più prossimi in termini filogenetici.

Comprendere il ruolo giocato dalle malattie, dalla nutrizione, dalla fecondità nello sviluppo del processo di senescenza diventa dunque più difficile se si analizzano solo coorti ben nutrite, che non si ammalano e non hanno figli. Per tale ragione in tempi recenti la ricerca biodemografica ha cominciato a rivolgere la

propria attenzione verso lo studio di popolazioni non occidentalizzate (*westernized*) che offrano caratteristiche diverse rispetto a quelle delle popolazioni occidentali (Gurven *et al.* 2009; Koopman *et al.* 2012). Questa tendenza diretta a diversificare i soggetti della ricerca biodemografica ha portato anche a rivolgere lo sguardo alle popolazioni nel passato, prima che esse andassero incontro alle grandi trasformazioni tardo ottocentesche e primo novecentesche (Deaton 2013). Il secondo problema connesso con le indagini campionarie contemporanee è costituito dal fatto che esse non sempre coprono gli eventi che si sono realizzati nella prima parte della vita, diciamo, prima dei 50 anni d'età. Conosciamo la statura, o la forza della presa della mano, o il tempo necessario ad alzarsi in piedi da seduti, e molte altre informazioni sugli individui studiati al tempo dell'indagine, mentre non sempre sono riportate informazioni retrospettive: quanto pesava quell'individuo alla nascita, quale era la sua statura o il suo peso a 20 anni, di quali malattie ha sofferto, quale era la sua alimentazione nell'infanzia ecc. Questo rende più difficile trovare connessioni fra eventi sperimentati nell'infanzia e le caratteristiche che il processo di senescenza potrà assumere molti anni dopo. Tale mancanza di informazione è oggi tanto più acuta perché la ricerca degli ultimi trenta-quarant'anni sembra convergere sull'idea che gli eventi sperimentati nelle primissime fasi di vita giochino un ruolo importante nel determinare molti aspetti della nostra vita. Questa idea venne proposta da Barker nei primi anni Ottanta.

Nella sua prima formulazione (Barker 1995), la cosiddetta *Barker's hypothesis* sosteneva che un ridotto peso alla nascita potesse comportare, molti anni dopo, un maggior rischio di soffrire di malattie del sistema cardio-circolatorio, di diabete o di obesità. Le prime indagini di Barker si concentrarono così sulla misura della correlazione fra il peso medio dei nati in diversi distretti inglesi e l'incidenza delle malattie cardiovascolari in quegli stessi distretti (Barker, Osmond 1986). Queste prime analisi vennero, tuttavia, aspramente criticate, e non senza ragione (Paneth, Susser 1995). Innanzitutto non era chiaro nella ricerca di Barker quale fosse il nesso biologico fra un ridotto peso alla nascita e il successivo sviluppo delle malattie dell'apparato cardiovascolare. Inoltre, le malattie del sistema cardiovascolare formano un sistema piuttosto ampio di patologie di modo che se si cerca una significativa correlazione fra un certo fattore (ridotto peso alla nascita) e una di queste malattie, alla fine, per semplice effetto del caso, si finirà per trovarla. La statistica chiama questo tipo di risultati errori di tipo I. Le critiche iniziali rivolte al lavoro di Barker, dunque, insistevano sul fatto che l'ipotesi di ricerca non fosse abbastanza ben definita da mettere al riparo i risultati da un errore di tipo I. Barker allora tentò di precisare la propria ipotesi formulando quella che in seguito sarebbe stata conosciuta con il nome di *thrifty phenotype hypothesis* (l'ipotesi del fenotipo parsimonioso; Hales, Barker 1992). Questa ipotesi ha il merito di chiarire quale sia il nesso biologico fra eventi vissuti nell'epoca dello sviluppo fetale e malattie come quelle cardiovascolari. L'idea alla base di questa ipotesi è che il feto riceva informazioni sul

mondo esterno attraverso il corpo della madre. Queste informazioni sono un elemento necessario nel corso dello sviluppo fetale per permettere al corpo (fenotipo) di adattarsi al meglio alle condizioni esterne. Se, ad esempio, la madre è denutrita, il feto considererà questa informazione come un'indicazione riguardo al fatto che l'ambiente in cui dovrà venire alla luce è un ambiente povero di risorse. Questa indicazione porterà, nel corso dello sviluppo, a selezionare un fenotipo più efficiente nel gestire le risorse nutritive: un corpo piccolo, che richiede poca energia, e in grado di conservare efficientemente ogni surplus di energia trasformando questo surplus in riserve di grasso. Ma in che modo un corpo piccolo e efficiente in termini energetici dovrebbe costituire uno svantaggio ed essere associato ad un maggiore rischio di sviluppare malattie cardiache? La risposta a questa domanda è che in generale il fenotipo parsimonioso non costituisce uno svantaggio; al contrario, in condizioni caratterizzate da un'effettiva povertà di risorse, esso garantisce una maggiore sopravvivenza (Bateson *et al.* 2004). I problemi nascono quando il feto viene in qualche modo ingannato sulle effettive condizioni che troverà nel mondo esterno. Può infatti accadere che il corpo della madre, per ragioni diverse, invii durante la gravidanza al feto l'informazione che il mondo esterno è povero di risorse quando esso, in realtà, non lo è affatto. In questa condizione il nuovo nato risulterà associato ad un fenotipo particolarmente efficiente in termini energetici quando tale fenotipo non è necessario. Sarà più incline a diventare obeso, per via del suo più efficiente sistema di conservazione dell'energia, e dunque più soggetto al diabete di tipo II e a malattie cardiovascolari. L'associazione fra fenotipo parsimonioso e sindrome metabolica (associazione di obesità, malattie cardiache e diabete) si fonda dunque su un'errata informazione ricevuta *in utero* dal feto. Ma cosa produce questa errata informazione? Innanzitutto il processo di transizione alimentare (Grigg 1995; Popkin 1993), ovvero il passaggio storico da un'alimentazione scarsa, tipica delle popolazioni del passato, ad una alimentazione troppo ricca, tipica delle popolazioni contemporanee. Nel corso di tale processo, una madre può in effetti concepire un figlio in un'epoca ancora caratterizzata da scarsità di risorse. Il mondo però successivamente cambia, dando origine ad un disallineamento fra il fenotipo parsimonioso e l'ambiente. Altri fenomeni che possono produrre questo tipo di disallineamento sono le carestie, oppure le epidemie. Un noto caso, ampiamente studiato nell'ambito dell'ipotesi del fenotipo parsimonioso, è la carestia che ebbe luogo nella popolazione olandese alla fine della Seconda guerra mondiale a causa dell'occupazione nazista (Painter *et al.* 2008). Un altro caso molto indagato è quello dell'epidemia influenzale di Spagnola del 1918-19 (Almond 2006). Questa epidemia colpì con maggior violenza le fasce giovanili e centrali della popolazione. Le madri incinte che soffrirono di influenza dovettero, con ogni probabilità, utilizzare una parte delle risorse energetiche disponibili nel loro organismo per combattere la malattia, sottraendole in questo modo al nascituro. Il feto interpretò questa riduzione dell'apporto calorico come un'indicazione di scarsità di risorse, innescando in

questo modo la formazione di un fenotipo parsimonioso. Il mondo esterno in cui questi bambini sarebbero venuti alla luce sarebbe però stato in realtà il più ricco di risorse alimentari che si fosse visto fino ad allora, e questo produsse, di nuovo, un disallineamento fra il fenotipo parsimonioso e le effettive disponibilità alimentari.

Le prove accumulate sull'esistenza di processi di programmazione del fenotipo nei primi mesi di sviluppo fetale sono innumerevoli. Questa teoria si fonda oggi su un vasto insieme di esperimenti condotti su modelli animali, su ricerche epidemiologiche e storiche, su ricerche di tipo bio-medico che hanno individuato almeno in parte i meccanismi ormonali coinvolti in questo processo (Almond, Currie 2011).

Alcune ricerche, condotte per lo più in ambito economico, hanno inoltre messo in luce una vasta serie di implicazioni della programmazione fetale sul quoziente d'intelligenza, sulla suscettibilità di ammalarsi di depressione, sul successo lavorativo, sul reddito, sulle probabilità di sposarsi e sulla probabilità di mettere al mondo una discendenza. In conclusione, diversi ambiti disciplinari convergono oggi sull'idea che importanti aspetti della nostra esistenza possano risentire delle condizioni attraverso cui siamo passati nella prima fase della nostra vita fetale.

Nel presente lavoro si vuole cercare di verificare se nel corso della vita fetale vengano fissati anche i parametri che, più tardi, influiranno sulla velocità del processo di senescenza. In questo senso, l'associazione fra shock sofferti dalla madre nel corso della gravidanza e il successivo insorgere di malattie come il diabete o le patologie cardiovascolari risulterebbe un elemento di un quadro più generale in cui l'intero processo di invecchiamento risulta dipendere da eventi occorsi nell'epoca di sviluppo fetale.

Nella letteratura biogerontologica e biodemografica esiste un generale consenso su che cosa sia il processo di invecchiamento, mentre è assai più controversa la questione di che cosa produca tale processo (Holliday 1998, 2006, 2010; Rattan 2006, 2008; Yin, Chen 2005). Secondo la biogerontologia il processo di invecchiamento è il risultato di un progressivo accumulo di danni che si produce nelle macro-molecole delle cellule (le proteine) con il passare del tempo. L'accumulo di danni altera il normale metabolismo cellulare producendo una progressiva perdita di funzionalità. A livello dell'intero organismo questo processo è responsabile della riduzione della funzionalità del sistema immunitario (immuno-senescence), della riduzione della massa muscolare (sarcopenia), di uno stato cronico di infiammazione (inflammaging) e dell'insorgere delle malattie croniche e degenerative. A partire da 30-40 anni di età, inoltre, le cellule staminali dell'organismo umano perdono progressivamente la loro capacità di rinnovare le popolazioni di cellule degli organi e dei tessuti di cui fanno parte (Knoepfler 2013). Tutto questo porta, a partire da un'età che è stata stimata fra i 30 e i 50 anni, ad un graduale deterioramento delle diverse funzioni vitali dell'organismo (battito cardiaco, pressione diastolica, forza della presa di mano,

tempo impiegato ad alzarsi in piedi da seduto, livello del testosterone circolante, livello del colesterolo ecc.). La cosa sorprendente è che nella maggior parte dei casi il deteriorarsi delle diverse funzioni fisiologiche segue un andamento lineare. Le funzioni vitali dell'organismo si deteriorano dunque in misura proporzionale al tempo trascorso t (Yashin *et al.* 2000). Come conseguenza di questo generale deterioramento organico, a partire da 30-35 anni, si assiste anche ad un progressivo aumento della mortalità con l'età secondo un modello approssimativamente esponenziale (Engelman, Seplaki, Varadhan 2017).

È dunque possibile misurare la velocità del processo di invecchiamento osservandone alcuni suoi effetti indiretti, ovvero il declino delle funzioni vitali e l'aumento della mortalità al crescere dell'età. Mentre tuttavia non abbiamo precise informazioni sui valori alle diverse età delle funzioni vitali nelle popolazioni del passato, su queste popolazioni possediamo invece numerose conoscenze circa la loro mortalità. Nel caso Italiano, queste informazioni permettono di risalire indietro nel tempo fino alle generazioni nate negli ultimi decenni del Settecento grazie ai dati conservati nello *Human Mortality Database* (HMD). Lo studio della mortalità permette dunque di estendere l'analisi dei processi di invecchiamento ad epoche che precedono l'inizio del processo di transizione epidemiologica (Omran 2005) e alimentare (Popkin 1993), offrendoci in questo modo la possibilità di osservarne la sua 'naturale' evoluzione.

Fin dai primi lavori analitici sulla mortalità (Gompertz 1825) è noto che in età adulta (dai 30-35 anni in poi) la forza della mortalità segue un andamento approssimativamente esponenziale. Questo implica che le probabilità di morte raddoppino ad un ritmo più o meno costante. Connesso con il concetto di tempo di raddoppio è il concetto di tasso di invecchiamento β , che costituisce la misura normalmente utilizzata in biodemografia per misurare la velocità dell'invecchiamento. Il tasso di invecchiamento può essere calcolato a partire dalla conoscenza del tempo di raddoppio T come $\beta = \ln 2/T$.

Possiamo dunque misurare la velocità del processo di invecchiamento delle generazioni del passato osservando quale sia il loro tasso di invecchiamento. Ma come misurare l'esposizione fetale agli shock? In questo lavoro si è utilizzata prevalentemente la mortalità infantile, ovvero la probabilità di morte nel primo anno di vita. Questo indicatore è molto sensibile al carico infettivo subito dalla popolazione nel corso di un dato anno. È stato infatti stimato che circa tre quarti dei decessi che coinvolgevano individui di età inferiore ad un anno erano provocati ancora all'inizio del Novecento da malattie infettive (Pryce *et al.* 2012). Questo dipende essenzialmente dal fatto che il sistema immunitario del neonato non è ancora completamente sviluppato e dunque non è ancora in grado di offrire una protezione efficace contro i patogeni. Per la presente analisi dunque la mortalità infantile costituirà una misura indiretta (*proxy*) dell'esposizione delle madri ai patogeni nel corso dell'anno t . Naturalmente l'intensità della mortalità infantile in un dato anno t è in grado di fornire solo un'indicazione parziale delle condizioni di vita prenatale. Questo essenzialmen-

te perché una parte delle donne che partorirà nel corso dell'anno t era già incinta nell'anno $t-1$. Sotto l'ipotesi che i concepimenti si distribuiscono in modo uniforme nel corso dell'anno e che la gravidanza duri esattamente 9 mesi, è tuttavia possibile dimostrare che poco meno dei due terzi (170 giorni) della vita prenatale dei nati nell'anno t ricade nello stesso anno t (si veda l'Appendice A). In base a queste considerazioni si ritiene dunque che il miglior indicatore, fra quelli disponibili, per conoscere il carico infettivo subito dalle madri nel corso della loro gravidanza nell'anno t sia la mortalità infantile dell'anno t .

L'ipotesi formulata in precedenza circa la dipendenza del processo di senescenza dagli eventi occorsi in epoca fetale può dunque essere verificata osservando se le generazioni nate in anni caratterizzati da una più alta mortalità infantile siano anche associate a tassi di invecchiamento più elevati.

Nelle prossime pagine verranno fornite le informazioni riguardanti i dati utilizzati per ricostruire le tavole di mortalità longitudinali dall'età di 80 anni in poi delle generazioni italiane nate dalla fine del Settecento ai primi anni del Novecento, e i metodi impiegati per stimare il tasso di invecchiamento. Nel terzo paragrafo verranno invece presentati i risultati delle analisi. L'ultima sezione del testo discuterà i risultati ottenuti alla luce dell'ipotesi di origine fetale del processo di invecchiamento.

2. Ricostruzione delle tavole di mortalità e stima del tasso di invecchiamento

Lo HMD ha pubblicato in anni recenti le tavole di mortalità longitudinali (per generazioni) di molti paesi, fra cui l'Italia. La procedura seguita dall'HMD per ricostruire e uniformare le tavole di mortalità della popolazione italiana sono descritte nel *Methods Protocol for the Human Mortality Database*, disponibili sulla pagina web dello HMD (www.mortality.org). Nel caso italiano la serie comincia con la generazione nata nel 1872 e si conclude con quella nata nel 1918. Le generazioni italiane presenti nel HMD hanno dunque tutte attraversato il processo di transizione epidemiologica. Per il presente studio, come si è visto, tali generazioni sono di minore interesse rispetto a quelle precedenti che sono state invece esposte ai grandi shock epidemici ottocenteschi dovuti alle ultime carestie della nostra storia, al tifo, al colera, all'influenza e alla meningite. Fortunatamente, fra i dati pubblicati dall'HMD si trovano anche i dati relativi al numero di decessi classificati secondo i triangoli di Lexis, ovvero in base all'anno di nascita, all'età e all'anno di decesso. Questi dati hanno un'estensione temporale più ampia rispetto a quella delle tavole di mortalità longitudinali. Le prime generazioni italiane coperte da questa seconda serie sono infatti nate nella seconda metà del Settecento e la serie continua poi fino a raggiungere il 2014. Grazie a questi dati è stato innanzitutto possibile ricostruire il numero di decessi per parallelogrammi di Lexis (per anno di nascita ed età), per le generazioni nate fra il 1792 e il 1904. A partire da questa informazione è stato poi possibile procedere alla ricostruzione delle tavole di mortalità utilizzando il metodo delle coorti estinte. Ciò equivale ad assumere che il numero di sopravvissuti all'età di 80

anni sia dato, per gli individui di una stessa generazione, dalla somma di tutti i decessi che si sono verificati da 80 anni in poi. In maniera analoga, i sopravvissuti a 81 anni saranno ottenuti sottraendo ai sopravvissuti all'età di 80 anni i decessi che si sono verificati fra 80 e 81 anni, e così via fino alla completa estinzione della generazione. L'ipotesi su cui un tale metodo si fonda è che la popolazione sia chiusa, ovvero che non si siano verificati processi migratori importanti nella fascia d'età considerata. L'utilizzo del metodo delle coorti estinte costituisce, in effetti, una delle motivazioni più importanti per restringere l'analisi alle sole età anziane, quando si ritiene che i processi migratori siano sostanzialmente assenti. Attraverso la conoscenza dei sopravvissuti e dei decessi alle diverse età, si giunge infine alla ricostruzione delle tavole di mortalità longitudinali per le coorti 1792-1904 per le età 80+. La misura del tasso di invecchiamento per le coorti 1792-1904 richiede di stimare dei modelli matematici. Per stimare tali modelli è necessario inizialmente trasformare le probabilità annuali di morte per l'intera coorte, $\bar{q}(x)$, nella forza della mortalità, $\bar{\mu}(x)$, con cui si misura il rischio istantaneo di morte. Tale trasformazione è stata qui effettuata utilizzando l'approssimazione:

$$\bar{\mu}(x) \cong -\ln[1 - \bar{q}(x)] \quad (1)$$

I simboli $\bar{\mu}(x)$ e $\bar{q}(x)$ sono stati soprassegnati nella notazione qui adottata per indicare che essi si riferiscono all'intera coorte e per non generare confusione con i simboli $\mu(x)$ e $q(x)$ che rappresentano invece la forza della mortalità e la probabilità di morte a livello individuale.

Un modo semplice per stimare il tasso di invecchiamento è quello di assumere che la forza della mortalità $\bar{\mu}(x)$ segua il modello di Gompertz (1825), ovvero che:

$$\bar{\mu}(x) = \alpha e^{\beta(x-x_0)} \quad (2)$$

Dove x_0 rappresenta l'età iniziale a cui si comincia ad osservare la coorte (nel nostro caso $x_0=80$), e α e β rappresentano i due parametri del modello. In questa formalizzazione a misura la forza della mortalità iniziale (all'età x_0) della generazione, mentre β , il tasso di invecchiamento della generazione, descrive la velocità con cui la log-forza della mortalità aumenta con l'età. Passando ai logaritmi, l'eq. 2 diviene:

$$\ln \bar{\mu}(x) = \ln \alpha + \beta(x - x_0) \quad (3)$$

Questo modello può venire semplicemente stimato attraverso minimi quadrati pesati (per tener conto dell'eteroschedasticità), oppure attraverso una regressione di Poisson. Nel caso dell'approccio basato su minimi quadrati pesati i pesi saranno dati dal numero assoluto di decessi D_x verificatisi all'età x (Brillinger 1986; Horiuchi, Wilmoth 1998).

Una delle caratteristiche del modello di Gompertz è l'assunzione che tutti gli individui della coorte che si sta analizzando abbiano all'età x_0 esattamente la stessa probabilità di morte (α). Naturalmente si tratta di una semplificazione, perché risulta più ragionevole pensare che all'età x_0 certi individui siano più fragili e dunque abbiano un più alto rischio di morte, mentre altri siano più robusti e dunque abbiano rischi di morte inferiori. Per tenere conto del fatto che le coorti sono composte da individui diversi, si assume che nella popolazione esista un individuo, l'individuo standard, che all'età x_0 abbia un rischio di morte pari esattamente ad α_i . Si suppone poi che un generico individuo i della popolazione abbia rischio iniziale di morte pari a α_i . Il livello di fragilità dell'individuo i sarà allora definito da $z_i = \frac{\alpha_i}{\alpha}$.

La fragilità z_i dell'individuo i non è dunque altro se non il rapporto fra il suo rischio di morte iniziale e il rischio di morte iniziale dell'individuo standard della coorte. Sotto condizione che la forza della mortalità individuale segua un modello di Gompertz e che la fragilità si distribuisca secondo una distribuzione gamma, Vaupel Manton e Stallard (1979) hanno dimostrato che l'andamento della forza della mortalità a livello aggregato (per l'intera coorte) può essere descritto come:

$$\ln \bar{\mu}(x) = \ln(\alpha) + \beta(x - x_0) + \sigma^2[\ln \bar{s}(x)] \quad (4)$$

Questo modello è in tutto simile al modello di Gompertz, ma con l'aggiunta del nuovo termine $\sigma^2[\ln \bar{s}(x)]$. In questo termine, la quantità $\bar{s}(x)$ indica la funzione di sopravvivenza della coorte, ovvero la proporzione di sopravvissuti alle diverse età. Il nuovo parametro σ^2 indica invece la varianza iniziale della fragilità, cioè la variabilità nei livelli di fragilità della coorte all'età iniziale x_0 . Essendo $0 \leq \bar{s}(x) \leq 1$ il suo logaritmo risulterà un numero minore o uguale a 0, cioè in generale un numero negativo. Il parametro σ^2 è invece, per definizione, un numero sempre positivo. Il termine $\sigma^2[\ln \bar{s}(x)]$ avrà dunque, in generale, un valore negativo. Questo significa che il modello di mortalità descritto dall'eq. (4), gamma-Gompertz, prevede che la mortalità aggregata della generazione cresca con l'età ad una velocità inferiore rispetto al più semplice modello di Gompertz (eq. 2-3). La maggiore lentezza con cui la mortalità cresce con l'età in gamma-Gompertz è dovuto all'azione dei processi di selezione. Poiché, come abbiamo visto, le coorti sono composte da individui con livelli di fragilità iniziale (α_i) diversi, possiamo aspettarci che in media gli individui più fragili (con valori di α_i maggiori) escano dalla coorte prima di quelli più robusti (con valori di minori). Il grado di eterogeneità della coorte tenderà dunque a decrescere al crescere dell'età producendo il processo di decelerazione che vienecatturato dal termine $\sigma^2[\ln \bar{s}(x)]$ dell'eq. (4). Si deve inoltre osservare che il modello gamma-Gompertz costituisce una generalizzazione del modello di Gompertz. Gamma-Gompertz si riduce infatti al modello di Gompertz quando la coorte risulta formata da individui completamente omogenei, ovvero con valori della mortali-

tà iniziale α_i identici fra loro. In tale condizione, infatti, la varianza iniziale della fragilità σ^2 è pari a zero e, dunque, l'intero termine $\sigma^2[\ln \bar{s}(x)]$ si annulla portando l'eq. (4) a coincidere con l'eq. (3).

Nell'analisi dei processi di invecchiamento è importante tenere sotto controllo l'effetto dei processi di selezione. Per comprendere questo punto si supponga di voler confrontare fra loro una coorte che sia stata esposta, in età fetale, agli effetti di un'epidemia, con un'altra coorte che invece non sia stata esposta all'epidemia. Supponiamo che la coorte esposta all'epidemia abbia, a causa dell'epidemia stessa, una variabilità iniziale della fragilità più elevata rispetto a quella della coorte che non è stata esposta all'epidemia. Una più elevata variabilità iniziale della fragilità (σ^2) comporta, *ceteris paribus*, un più intenso processo di selezione e una più intensa decelerazione della mortalità (si veda l'eq. 4). Se dunque vogliamo poter confrontare quale sia l'effettivo tempo di raddoppio della mortalità nella coorte esposta all'epidemia e in quella che non è stata esposta all'epidemia, dobbiamo neutralizzare la distorsione introdotta dal più intenso processo di selezione subito dalla coorte esposta al contagio. Il modello gamma-Gompertz permette, entro certi limiti, di eliminare questa distorsione, ed è per tale motivo preferibile al più semplice modello di Gompertz.

I processi di selezione non sono tuttavia l'unica fonte di distorsione per quanto riguarda la stima del tempo di raddoppio della mortalità. Un ulteriore pericolo a cui la stima del tempo di raddoppio è esposta proviene dal fatto che il livello iniziale di mortalità α possa influenzare la stima del tasso di invecchiamento β . Questo fenomeno è noto nella letteratura come 'legge di compensazione' o legge di 'Strehler-Mildvan' (SM) dal nome dei suoi primi scopritori (Strehler, Mildvan 1960). Strehler e Mildvan dimostrarono che le generazioni associate ad una più elevata mortalità iniziale erano anche caratterizzate da un valore minore del tasso di invecchiamento. In altre parole, le popolazioni dove la mortalità è più elevata sono anche quelle che mostrano un processo di accelerazione della mortalità più lento. Questo risultato controintuitivo, e che costituisce uno degli elementi su cui Strehler e Mildvan costruirono la loro teoria generale della mortalità e dell'invecchiamento pubblicata in un celebre articolo su «Science», si ritiene oggi sia l'effetto della correlazione spuria (cioè non dovuta a una reale connessione casuale) tra i due parametri del modello di Gompertz (Burger, Missov 2016). La procedura che viene utilizzata per stimare questi parametri a partire dai dati reali, in altre parole, fa sì che α più elevati valori di α corrispondano a più bassi valori di β . Si riteneva, fino a poco tempo fa, che il modello gamma-Gompertz fosse al riparo da questo tipo di problema, ma è stato dimostrato (Burger, Missov 2016) che il problema della correlazione spuria fra mortalità iniziale e tasso di invecchiamento permane anche in questo modello più avanzato. Il problema della correlazione spuria fra i parametri α e β è un problema importante, perché rende più difficile testare l'ipotesi presentata nell'introduzione di questo lavoro sulla relazione fra shock fetale e più rapido invecchiamento. Fortunatamente esiste un metodo che permette di aggirare

questo problema. Il metodo consiste nel differenziare rispetto all'età il logaritmo della forza di mortalità. Invece di lavorare sulla log-forza della mortalità $\ln \bar{\mu}(x)$, si lavora sulle differenze $\bar{\lambda}(x) = \ln \bar{\mu}(x) - \ln \bar{\mu}(x - 1)$. Assumendo che la forza della mortalità segua un modello di Gompertz si ottiene la nuova formula:

$$\bar{\lambda}(x) = \ln \bar{\mu}(x) - \ln \bar{\mu}(x - 1) = \beta \quad (5)$$

Se invece si assume che la forza della mortalità segua il modello gamma-Gompertz, otterremo:

$$\bar{\lambda}(x) = \beta + \sigma^2[\bar{r}(x)] \quad (6)$$

Dove $\bar{r}(x) = \ln \bar{s}(x) - \ln \bar{s}(x - 1)$. Come si vede i due modelli descritti dalle eq. 5 e 6 hanno al proprio interno lo stesso parametro b dei due modelli originali (Gompertz e gamma-Gompertz), ma a differenza di questi non comprendono più il parametro a . Con l'eliminazione di questo parametro sparisce, dunque, il problema della correlazione spuria fra i parametri.

L'operazione di differenziazione della forza della mortalità permette di eliminare un'altra forma di distorsione cui è potenzialmente soggetta la nostra analisi. Per comprendere questo ultimo punto si supponga di voler stimare il tempo di raddoppio delle probabilità di morte per una coorte nata nel tardo ottocento, diciamo intorno al 1880. Poiché le tavole di mortalità sono state ricostruite solo per le età 80+, tale coorte si troverà a essere osservata a partire dal 1960 (= 1880 + 80), in un'epoca in cui si diffondono importanti innovazioni mediche (come i bypass coronarici) che hanno certamente influenzato la mortalità alle età più avanzate. Supponiamo dunque che una innovazione medica particolarmente importante venga introdotta nel 1970 e che grazie a tale innovazione le probabilità di morte per la popolazione anziana si riducano sensibilmente. È possibile dimostrare che questo tipo di fenomeno può condurre ad una sottostima del tasso di senescenza e dunque ad una sovrastima del tempo di raddoppio (Salinari Ruiu 2018; Salinari De Santis 2014). La differenziazione, sotto l'assunzione che questi effetti di periodo siano simili a due età successive, permette di correggere questo tipo di distorsione.

In conclusione, le eq. 3-6 permettono di stimare il tasso di invecchiamento tenendo sotto controllo diverse fonti di distorsione. Il modello di Gompertz (G) fornisce il metodo più semplice di stima del tasso di senescenza. Tale metodo non tiene però conto né dell'eterogeneità delle coorti, né di fattori di disturbo come la correlazione spuria fra parametri e gli effetti di periodo. Il modello di Gompertz stimato sulle differenze (GD) consente di rimuovere la correlazione spuria fra parametri, ma non tiene conto dell'eterogeneità. Il modello gamma-Gompertz (GG) tiene conto dell'eterogeneità ma non della correlazione spuria e degli effetti di periodo. Il modello gamma-Gompertz stimato sulle

differenze (GGD) permette teoricamente di tenere sotto controllo tutte queste diverse fonti di distorsione. La tabella 1 offre una sintesi dei metodi di stima utilizzati in questo lavoro per calcolare il tasso di invecchiamento delle coorti.

Tab. 1. *Metodi di stima per il tasso di invecchiamento*

	Controllo per l'eterogeneità della coorte		
		No	Sì
Controllo per correlazione spuria e effetti di periodo	No	G	GD
	Sì	GG	GGD

Nota: I simboli G, GD, GG e GGD indicano rispettivamente il modello di Gompertz, di Gompertz stimato sulle differenze, gamma-Gompertz e gamma-Gompertz stimato sulle differenze.

3. L'effetto del carico infettivo in età fetale sul tasso di invecchiamento

Anche prima della transizione epidemiologica, che si verificherà in ritardo in Italia rispetto ad altri paesi europei (Del Panta 1984), il regime demografico italiano aveva conosciuto alcuni importanti cambiamenti. Le malattie ad elevatissima letalità tipiche del Cinquecento e del Seicento, come la peste, erano progressivamente state sostituite da malattie a più bassa letalità, come il colera. Le grandi carestie, così tipiche dei secoli precedenti (Alfani *et al.* 2017), giungeranno ancora a lambire i primi anni dell'Ottocento per poi sparire e non tornare mai più. La condizione sanitaria delle popolazioni del passato, prima della transizione epidemiologica, non era dunque una condizione stazionaria e immobile, ma di lenta evoluzione. Studiare questa lenta evoluzione della mortalità nel corso dell'Ottocento è un compito complesso, perché ancora oggi non esiste una sintesi complessiva delle caratteristiche della popolazione italiana in quest'epoca. I dati raffigurati in figura 1, che mostrano l'evoluzione della mortalità infantile (q_0) nel corso dell'Ottocento, sono il frutto di una ricostruzione effettuata da Galloway (1994) attraverso la tecnica di Inverse Projection. Tale ricostruzione riguarda solo alcuni territori dell'Italia centro-settentrionale: il Piemonte, la Lombardia, il Veneto e, soprattutto, la Toscana. Mancano dunque del tutto l'Italia Meridionale e le Isole. Il fatto poi che i dati di Galloway siano il risultato di una stima prodotta attraverso la tecnica di Inverse Projection implica che i valori della mortalità infantile siano stati derivati da una tavola tipo di mortalità. Questo significa che le variazioni nei livelli della mortalità infantile riflettono solo parzialmente il vero andamento di questa misura. Questi limiti nei dati di Galloway con ogni probabilità introducono una distorsione nei dati che rende più difficile verificare l'ipotesi centrale di questo paper relativa all'esistenza di un'associazione statistica fra mortalità infantile e tasso di invecchiamento. La statistica si riferisce a questa situazione come ad un *bias* in favore dell'ipotesi nulla.

Nel presente lavoro si utilizzerà la serie di Galloway per ottenere

un'indicazione di massima sul carico infettivo (*disease load*) a cui la popolazione Italiana è stata esposta nei diversi anni dell'Ottocento. Si tratta certamente di un'approssimazione, forse anche di una rozza approssimazione, perché esclude importanti contesti su cui pure occorrerebbe avere informazioni. Eppure, almeno per le maggiori crisi di mortalità subite dalla popolazione, quelle che si estesero a tutta l'Italia, questa serie dovrebbe fornire l'ordine di grandezza dello shock subito. L'Italia è passata nel corso dell'Ottocento attraverso almeno nove grandi crisi di mortalità: quattro epidemie di colera, due carestie di cui una associata ad un'epidemia di tifo petecchiale, due epidemie di meningite e un'importante epidemia di influenza. Se si considera che otto di tali eventi si concentrano prima del 1860, si arriva alla conclusione che la popolazione italiana era esposta ad una grande crisi ogni sette anni circa, e questo senza considerare che le crisi epidemiche frequentemente si estendevano su più anni.

Oltre a queste vampate epidemiche si deve poi considerare che, in molte parti d'Italia, malattie come la malaria, la tubercolosi, la pellagra, il tracoma erano endemiche. Questo spiega perché anche negli anni più favorevoli la mortalità infantile non scendesse mai sotto un livello del 200‰. Nei peggiori anni di crisi, durante l'epidemia di tifo petecchiale o durante l'epidemia di colera degli anni Cinquanta, la mortalità infantile arrivava invece a sfiorare il 400‰.

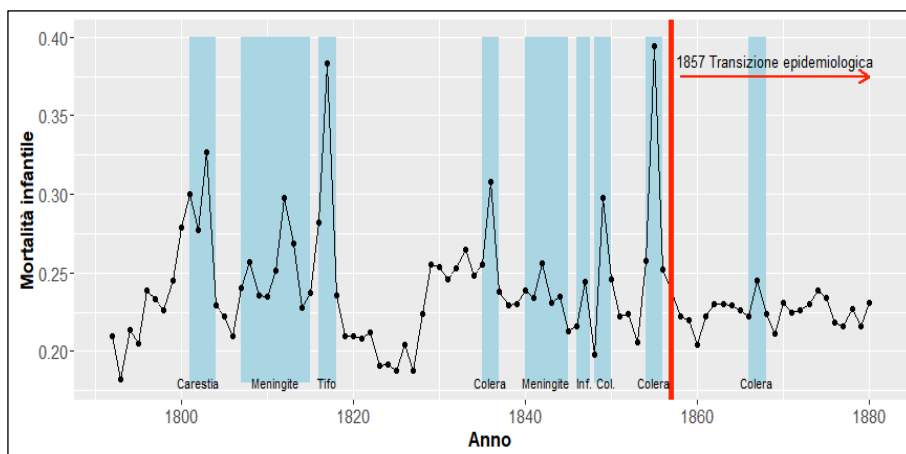
Nella serie di Galloway sull'evoluzione della mortalità infantile nell'Italia settentrionale è possibile distinguere quattro grandi fasi. Una prima che si sviluppa dal 1792 al 1817, dominata da due grandi carestie e dall'epidemia di tifo. Una seconda breve fase, coincidente più o meno con gli anni Venti dell'Ottocento, che segna l'inizio di un processo di sostenuta crescita della popolazione italiana. A questa segue tuttavia una terza fase che giunge fino alla fine degli anni Cinquanta, caratterizzata da tre grandi epidemie di colera. Infine, a partire da un'epoca che sembra coincidere con l'Unificazione Nazionale, si osserva una riduzione della volatilità della serie.

L'evoluzione dal 1792 al 1904 della speranza di vita a 80 anni non sembra fornire chiare indicazioni in favore della teoria della programmazione fetale. In complesso, infatti, la speranza di vita a 80 anni per le coorti nate prima della transizione epidemiologica sembra essere rimasta pressoché costante attorno ad un valore di 5,5-6 anni. Le coorti più recenti conoscono, in effetti, un deciso aumento della speranza di vita. Ma questo dato non può, da solo, essere considerato di supporto alla teoria della programmazione fetale.

Queste coorti infatti entrano nella nostra finestra di osservazione 80 anni dopo la loro nascita e, dunque, nel periodo successivo al 1940, un'epoca caratterizzata dall'introduzione dei sulfamidici prima e degli antibiotici poi. Sembra dunque verosimile che la crescita della speranza di vita a 80 anni avvenuta nelle generazioni nate dopo il 1860, rifletta più l'introduzione di queste innovazioni nella popolazione italiana degli anni 1940-50 (effetto di periodo) che non un reale effetto di programmazione fetale (effetto di coorte). Se in generale l'analisi dell'evoluzione della speranza di vita a 80 anni non sembra supportare l'idea

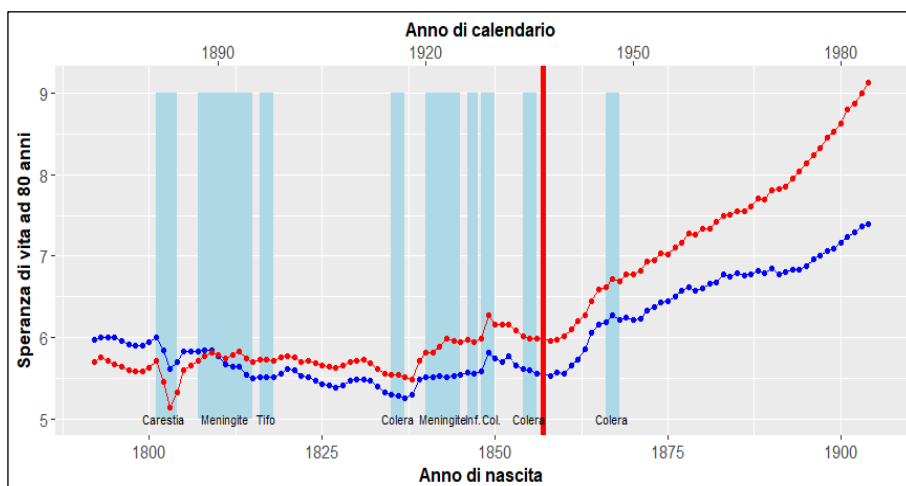
della programmazione fetale, è pur vero che alcuni episodi come la carestia del 1801, il colera degli anni Trenta, Cinquanta e Sessanta sembrano aver lasciato delle tracce sulla speranza di vita registrata 80 anni dopo.

Fig. 1. *Evoluzione della mortalità infantile nell'Italia settentrionale (1792-1880)*



Fonte: Galloway (1994).

Fig. 2. *Evoluzione della speranza di vita ad 80 anni (1792-1904)*



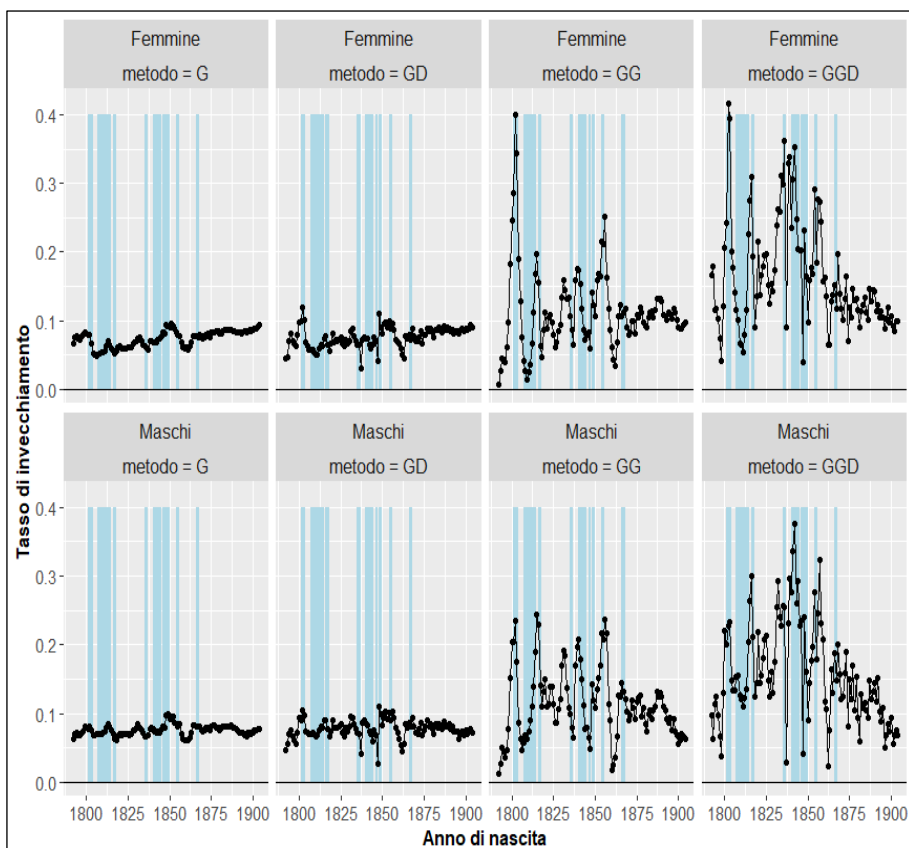
Nota: La linea rossa indica la speranza di vita ad 80 anni delle coorti femminili, la linea blu indica la stessa quantità per le coorti maschili.

Fonte: Galloway (1994).

La debolezza della relazione fra speranza di vita a 80 anni e la mortalità infantile potrebbe dipendere da due fattori. Innanzitutto, dal fatto che in questa prima analisi non stiamo tenendo sotto controllo il diverso grado di eterogeneità delle coorti.

La debolezza della relazione fra speranza di vita a 80 anni e la mortalità infantile potrebbe dipendere da due fattori. Innanzitutto, dal fatto che in questa prima analisi non stiamo tenendo sotto controllo il diverso grado di eterogeneità delle coorti. In secondo luogo, la misura della speranza di vita a 80 anni non permette di scomporre il diverso effetto della programmazione fetale sui due parametri del modello di Gompertz. Per isolare l'effetto sulla rapidità del processo di invecchiamento si è dunque fatto ricorso alla stima modelli trattati nella sezione metodologica e sintetizzati nella tabella 1.

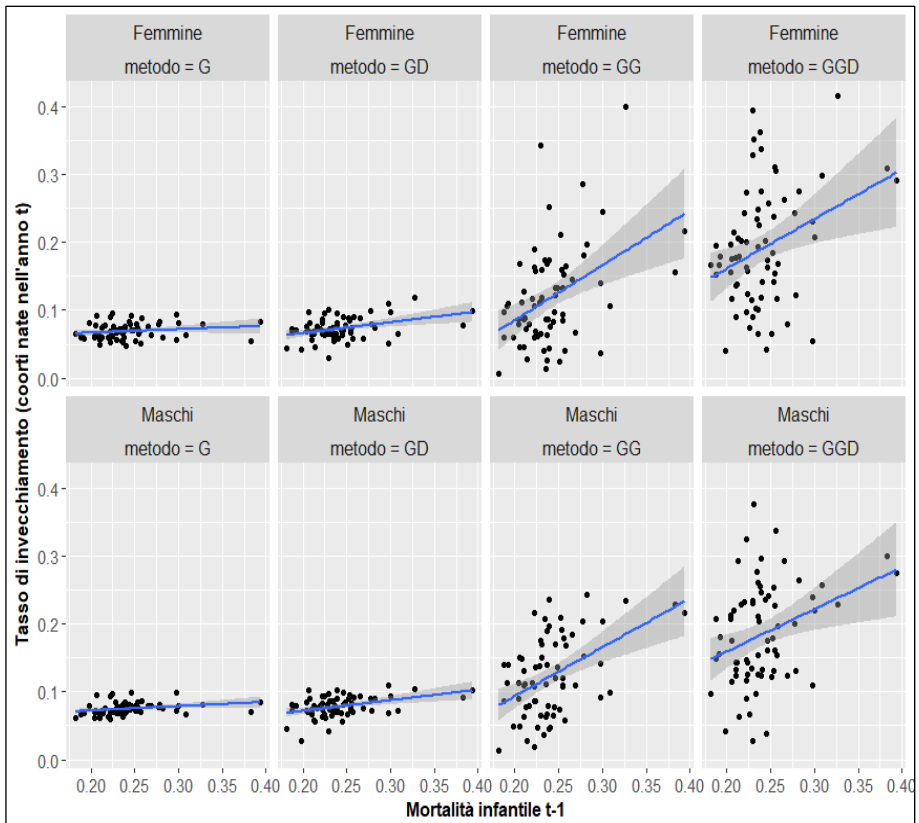
Fig. 3. *Evoluzione del tasso di invecchiamento secondo differenti metodi di stima 1792-1904*



Fonte: Elaborazioni su dati HMD.

Nota: G indica il modello di Gompertz stimato attraverso regressione di Poisson, GD indica il modello di Gompertz stimato sulle differenze attraverso WLS, GG indica il modello gamma-Gompertz stimato attraverso regressione di Poisson, GGD indica il modello gamma-Gompertz stimato sulle differenze attraverso WLS. Nel caso del metodo di stima WLS i pesi impiegati nel processo di stima sono pari all'inverso del numero assoluto di decessi verificatisi all'età x $1/D_x$ (si vedano Brillinger 1986; Horiuchi e Wilmoth 1998). Le bande verticali indicano le crisi di mortalità del periodo (si veda fig. 1).

Fig. 4. *Relazione fra l'invecchiamento delle coorti e la mortalità infantile (1792-1880)*



Fonte: Elaborazioni su dati HMD e Galloway (1994).

Nota: L'indicazione 'metodo' si riferisce al modo in cui è stato stimato il tasso di invecchiamento delle coorti: G indica il modello di Gompertz stimato attraverso regressione di Poisson, GD indica il modello di Gompertz stimato sulle differenze attraverso WLS, GG indica il modello gamma-Gompertz stimato attraverso regressione di Poisson, GGD indica il modello gamma-Gompertz stimato sulle differenze attraverso WLS. Nel caso del metodo di stima WLS i pesi impiegati nel processo di stima sono pari

all'inverso del numero di decessi verificatisi all'età x $1/D_x$ (si vedano Brillinger 1986; Horiuchi, Wilmoth 1998).

L'evoluzione storica del tasso di invecchiamento, secondo questi quattro metodi di stima, è mostrata in figura 3 separatamente per le coorti maschili e femminili. In questa stessa figura, le bande verticali indicano le epoche in cui si sono approssimativamente verificate le maggiori crisi di mortalità della popolazione italiana.

Tab. 2. *Relazione fra l'invecchiamento delle coorti (variabile dipendente) e la mortalità infantile*

		Coorti analizzate 1792-1880			Coorti analizzate 1792-1860		
	Metodo	Intercetta	Mort. Inf. t (pendenza)	R ²	Intercetta	Mort. Inf. t (pendenza)	R ²
Maschi	G	0,063***	0,053*	0,052	0,059***	0,063*	0,082
	GD	0,042***	0,149***	0,135	0,041***	0,156***	0,168
	GG	-0,055	0,731***	0,222	-0,050	0,720***	0,226
	GGD	0,003	0,716***	0,122	0,035	0,623**	0,110
Femmine	G	0,064***	0,025	0,006	0,057***	0,050	0,030
	GD	0,040***	0,141**	0,107	0,034**	0,159***	0,151
	GG	-0,079.	0,812***	0,184	-0,076	0,810***	0,182
	GGD	0,003	0,716***	0,122	0,016	0,730**	0,108

Fonte: Elaborazioni su dati HMD e Galloway (1994).

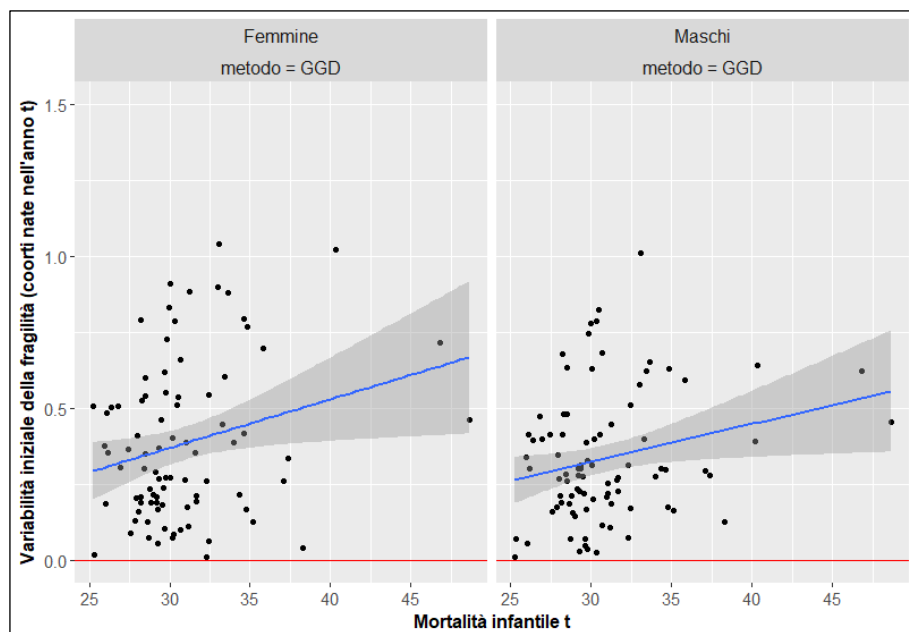
Tab. 3. *Relazione fra l'invecchiamento delle coorti (variabile dipendente) e 1) il tasso generico di mortalità M nell'anno t , e 2) la mortalità infantile dell'anno $t-1$*

		Coorti analizzate 1792-1880			Coorti analizzate 1792-1880		
	Metodo	Intercetta	M (pen- denza)	R ²	Intercetta	Mort. Inf. t -1 (pen- denza)	R ²
Maschi	G	0,069***	0,0002	0,013	0,076***	0,0029	0,0002
	GD	0,066***	0,0003	0,004	0,085***	-0,0404	0,0060
	GG	0,004	0,004**	0,082	0,051	0,2647.	0,0353
	GGD	0,056	0,003*	0,039	0,152**	0,1908	7,422e- 06
Femmine	G	0,079***	-0,0002	0,008	0,083***	-0,0485	0,0257
	GD	0,086***	-0,0006	0,007	0,104***	-0,1502.	0,0401
	GG	0,001	0,0035**	0,086	0,043	0,2755.	0,0432
	GGD	-0,085	0,008***	0,123	0,072	0,3732	0,0217

Fonte: Elaborazioni su dati HMD e Galloway (1994).

Nota: M indica il tasso generico di mortalità. Mort. Inf t-1 indica la mortalità infantile nell'anno precedente all'anno di nascita delle coorti. .= p value < 0.1; *= p value < 0.05; **p value < 0.01; *** p.value < 0.001.

Fig. 5. *Relazione fra variabilità iniziale della fragilità a 80 anni e la mortalità infantile (1792-1880)*



Fonte: Elaborazioni su dati HMD e Galloway (1994).

Nota: L'indicazione 'metodo = GGD' indica che la variabilità iniziale della *frailty* è stata stimata attraverso il modello gamma-Gompertz stimato sulle differenze attraverso WLS. I pesi impiegati nel processo di stima sono pari all'inverso del numero di decessi verificatisi all'età x $1/D_x$ (si vedano Brillinger 1986; Horiuchi, Wilmoth 1998).

Come si vede, specialmente nelle stime ottenute a partire dal modello gamma-Gompertz (GG e GGD) si nota una certa coincidenza fra il verificarsi di un'epidemia e l'incremento del tasso di invecchiamento. Questa coincidenza non è perfetta e conosce alcune eccezioni, ma questo non deve sorprendere dati i limiti delle fonti che si stanno utilizzando per effettuare questo tipo di analisi. Questo risultato è confermato dall'analisi presentata in figura 4. Questa figura mostra che, comunque si decida di stimare il tasso di invecchiamento, esso risulti positivamente associato al livello della mortalità infantile, sia nelle coorti maschili che in quelle femminili. Tale relazione è inoltre più forte quando la stima del tasso di invecchiamento tiene in considerazione il diverso grado di eterogeneità delle coorti. La tabella 2 riporta i coefficienti delle rette di regres-

sione mostrate in figura 4. In questa figura è possibile identificare due valori estremi della mortalità infantile compresi fra il 35 e il 40%. Per verificare la robustezza dei risultati qui presentati si è proceduto a stimare l'associazione fra mortalità infantile e tasso di invecchiamento rimuovendo questi *outlier*. Il risultato (non mostrato) è che l'associazione fra queste due variabili rimane positivo e significativo.

Per verificare ulteriormente la robustezza dei risultati si è proceduto a ripetere l'analisi utilizzando al posto della mortalità infantile nell'anno t , il tasso generico di mortalità dell'anno t (si veda la tab. 3). In questo caso l'associazione statistica con il tasso di invecchiamento non è significativa se il tasso di invecchiamento è stimato attraverso il modello di Gompertz (G e GD) che non tiene conto della diversa eterogeneità delle coorti. L'associazione rimane invece significativa e positiva se si considerano le stime del tasso di invecchiamento ottenute grazie al modello gamma-Gompertz (GG e GGD) che tiene conto della diversa eterogeneità delle coorti. Si è poi cercato di verificare l'esistenza di un'associazione statistica fra la mortalità infantile dell'anno $t-1$ e il tasso di invecchiamento della generazione nata nell'anno t . In questo caso l'analisi non è stata in grado di trovare una associazione significativa con il tasso di invecchiamento. Quest'ultimo risultato sembra coerente con quanto sostenuto nell'introduzione (ma si veda a questo proposito anche l'Appendice A), ovvero che i nati nell'anno t trascorrono la maggior parte della loro vita prenatale nello stesso anno t .

Nella figura 5, infine, viene mostrata l'associazione fra il grado di eterogeneità delle coorti, così come esso è stato stimato attraverso il metodo GGD, e la mortalità infantile sperimentata dalle coorti. Anche in questo caso, l'analisi identifica l'esistenza di una relazione positiva fra queste due variabili. Le coorti nate in anni in cui la mortalità infantile è stata particolarmente elevata mostrano anche un più elevato grado di variabilità nei livelli di fragilità.

In sintesi, dunque, le coorti nate nel corso di anni caratterizzati da una più elevata mortalità risultano sottoposte a due forze di carattere opposto. Da una parte una più elevata mortalità infantile sembra comportare alle età anziane un più rapido processo di invecchiamento (fig. 4) e dunque una crescita più rapida con l'età delle probabilità di morte. Dall'altra, però, le crisi di mortalità inducono anche una maggiore variabilità nei livelli di fragilità delle coorti (fig. 5) che si traduce in un più intenso processo di decelerazione della mortalità aggregata.

Assumendo che il metodo di stima GGD (tab. 2), ovvero quello con il maggior grado di protezione rispetto alle diverse forme di distorsione che possono colpire la stima del tasso di invecchiamento, offra le stime migliori, si è proceduto a calcolare quale sia il tempo di raddoppio della forza della mortalità in una coorte sottoposta a diversi livelli di mortalità infantile. Questa analisi è mostrata nella tabella 4.

Tab. 4. *Tempo di raddoppio della mortalità in una coorte sottoposta a diversi livelli di mortalità infantile*

Mortalità infantile (per mille)	Tempo di raddoppio
100	9,3
200	4,7
300	3,2
400	2,4

Nota: I valori del tempo di raddoppio sono stati calcolati attraverso i coefficienti del modello GGD (tab. 2).

Come è possibile vedere da questa tabella, una coorte che abbia sperimentato una mortalità infantile pari al 100‰ mostrerà da 80 anni in poi, un tempo di raddoppio pari a circa 9 anni. Le coorti che hanno invece sperimentato una mortalità intorno al 400‰, mostreranno tempi di raddoppio molto più brevi, compresi fra due e tre anni.

4. Conclusioni

La teoria secondo cui aspetti importanti della nostra esistenza deriverebbero da eventi occorsi nell'età fetale è una teoria difficile da verificare. La difficoltà in questo tipo di analisi consiste nel riuscire a trovare un'associazione statisticamente significativa fra eventi temporalmente molto distanti fra di loro. In questo lavoro si è cercato di osservare se l'esposizione durante l'età fetale ad una crisi di mortalità potesse esercitare un'influenza sul tasso di invecchiamento misurato a partire dall'età di 80 anni in poi. Si tratta per certi versi di una analisi estrema, perché fra la causa, l'esposizione fetale ad una crisi e l'effetto, l'accelerazione del processo di invecchiamento, intercorrono più di 80 anni. In questo intervallo di tempo una miriade di fattori, che questa analisi non può tenere sotto controllo, dovrebbero sommarsi all'effetto iniziale della crisi, indebolendone l'influenza fino ad annullarla del tutto. Eppure questo non accade. Gli effetti dell'esposizione ad una crisi di mortalità sul tasso di invecchiamento, seppure debolmente, sono ancora visibili dopo oltre 80 anni, mostrando in questo modo che le crisi di mortalità influenzano in modo permanente la traiettoria di vita delle coorti. I risultati presentati sono dunque coerenti con l'ipotesi di origine fetale del processo di invecchiamento. Occorre tuttavia ricordare, per porre nella giusta luce questi risultati, che il calcolo del tasso di invecchiamento di una coorte richiede l'utilizzo di un modello statistico. Per una corretta stima del tasso di invecchiamento, come si è visto nella sezione metodologica, è importante introdurre ipotesi su come si distribuisce la fragilità degli individui. In questa analisi si sono adottate due ipotesi. Nel modello più semplice si è supposto che le generazioni fossero al loro interno omogenee, ovvero che tutti gli individui avessero esattamente lo stesso grado di fragilità. Nel modello più complesso invece è stata adottata l'ipotesi che la fragilità seguisse una distribuzione

gamma. L'ipotesi gamma è un'ipotesi molto frequente negli studi di biodemografia. In effetti, è possibile dimostrare che una larga famiglia di distribuzioni converge spontaneamente, nei cosiddetti 'modelli proporzionali', verso questo tipo di distribuzione (Abbring, van den Berg 2007). La recente scoperta del cosiddetto mortality plateau, ovvero di una fase (110+) in cui la mortalità aggregata mostra un andamento approssimativamente stazionario (Gampe 2010), sembra confermare l'adeguatezza dell'ipotesi gamma (Missov e Vaupel 2015). Uno dei risultati presentati in questo lavoro, tuttavia, sembra essere in contraddizione con questa ipotesi. In effetti, se la distribuzione della fragilità converge con l'età su una distribuzione gamma, perché allora osserviamo una correlazione fra la mortalità infantile di una coorte e la varianza della fragilità a 80 anni? In altre parole, poiché a 80 anni la varianza della frailty risulta ancora influenzata dalla mortalità infantile sperimentata dalla coorte, questo lascia pensare che a 80 anni il processo di convergenza della fragilità verso una distribuzione di tipo gamma non sia ancora completo. Oppure che nelle coorti che sono nate in un anno di crisi la distribuzione della fragilità non converga verso una distribuzione gamma.

In sintesi, dunque, anche se la maggior parte degli elementi di prova raccolti in questo lavoro appaiono coerenti con l'ipotesi di una origine fetale di aspetti importanti del processo di senescenza, emergono anche indicazioni che richiedono ulteriori approfondimenti.

Appendice

Tempo medio di vita prenatale nell'anno t per i nati dell'anno t

In questa appendice si vuole stimare il tempo medio trascorso in utero nell'anno t da un nato dell'anno t . Per effettuare questo calcolo si partirà da due assunzioni di comodo: 1) che la probabilità p di concepimento sia uniforme nel corso dell'anno, $p = 1/365$; 2) che per tutte le donne la gravidanza duri esattamente 9 mesi = 270 giorni. Ovviamente nessuna di queste due assunzioni risulta completamente soddisfatta nella realtà per via della stagionalità dei concepimenti e delle nascite e per via del fatto che la gravidanza può avere una durata variabile. L'introduzione di queste due assunzioni permetterà tuttavia di giungere ad una stima dell'ordine di grandezza della quantità di interesse.

Al fine del calcolo conviene distinguere quattro diversi gruppi di bambini in funzione dell'epoca del loro concepimento:

A) I bambini concepiti nei primi 95 giorni dell'anno $t-1$. Questo gruppo può essere escluso dal calcolo, poiché la nascita di questi bambini ricade nell'anno $t-1$ ($95+270 = 365$).

B) I bambini concepiti dal 96-esimo al 365-esimo giorno dell'anno $t-1$. Il tempo medio tra scorso in utero da questo gruppo nel corso dell'anno t è di $\sum_{i=96}^{365} (i - 95)p$.

C) I bambini concepiti nei primi 95 giorni dell'anno t . Il tempo medio trascorso in utero nel corso di t da questo gruppo è dato da $\sum_{j=1}^{95} 270p$.

D) I bambini concepiti dal 96-esimo al 365-esimo giorno dell'anno t . Questo gruppo può essere escluso dal computo perché la loro nascita avverrà nell'anno $t+1$.

In definitiva il tempo medio \bar{u} trascorso in utero nell'anno t dai nati dell'anno t è dato da:

$$\bar{u} = \left(\sum_{i=96}^{365} (i - 95) + \sum_{j=1}^{95} 270 \right) p = 170,51$$

In conclusione, i nati nell'anno t trascorrono il 63,1 % della loro vita fetale nel corso dell'anno t .

Riferimenti bibliografici

- J. Abbring, G.J. van den Berg 2007, *The unobserved heterogeneity distribution in duration analysis*, «Biometrika», 94, 87-99.
- G. Alfani, L. Mocarelli, D. Strangio 2017, *Italy*, in G. Alfani, C.Ó Gráda (eds.), *Famine in European History*, Cambridge University Press, Cambridge.
- D. Almond 2006, *Is the 1918 Influenza Pandemic Over? Long-Term Effects of in utero Influenza Exposure in the Post-1940 U.S. Population*, «Journal of Political Economy», 114, 4, 672-712.
- D. Almond, J. Currie 2011, *Killing Me Softly: The Fetal Origins Hypothesis*, «The Journal of Economic Perspectives», 25, 3, 153-172.
- D.J. Barker, C. Osmond 1986, *Infant Mortality, Childhood Nutrition and Ischaemic Heart Disease in England and Wales*, «Lancet», 327, 8489, 1077-1081.
- D.J. Barker 1995, *Fetal origin of Coronary Heart Disease*, «BMJ», 311, 6998, 171-174.
- P. Bateson, D. Barker, T. Clutton-Brock et al. 2004, *Developmental plasticity and human health*, «Nature», 430, 6998, 419-421.
- D.R. Brillinger 1986, *The natural variability of vital rates and associated statistics*, «Biometrics», 42, 4, 693-734.
- O. Burger, T.I. Missov 2016, *Evolutionary theory of ageing and the problem of correlated Gompertz parameters*, «Journal of Theoretical Biology», 408, 34-41.
- O. Burger, A. Baudisch, J.W. Vaupel 2012, *Human mortality improvement in evolutionary context*, «PNAS», 109, 44, 18210-18214.
- A. Deaton 2013, *The Great Escape. Health, wealth and the origins of inequality*, Princeton University Press, Princeton.
- L. Del Panta 1984, *Evoluzione demografica e popolamento nell'Italia dell'Ottocento (1796- 1914)*, CLUEB, Bologna.
- J. Diamond 2012, *The World until Yesterday. What Can We Learn from Traditional Societies?*, Viking Press.
- M. Engelman, C.L. Seplaki, R. Varadhan 2017, *A Quiescent Phase in Human Mortality? Exploring the Ages of Least Vulnerability*, «Demography», DOI 10.1007/s13524-017-0569-z.
- P.R. Galloway 1994, *A reconstruction of the Population of North Italy from 1650 to 1881 using Annual Inverse Projection with Comparisons to England, France, and Sweden*, «European Journal of Population», 10, 223-274.
- J. Gampe 2010, *Human mortality beyond age 110*, in H. Maier, J. Gampe, B. Jeune, J.-M. Robine, J.W. Vaupel (eds.), *Supercentenarians*, Demographic Research Monographs, No. 7, Springer, Heidelberg, 219-230.
- B. Gompertz 1825, *On the nature of the function expressive of the law of human mortality*, «Philosophical Transactions», 27, 513-519.
- D. Grigg 1995, *The Nutritional Transition in Western Europe*, «Journal of Historical Geography», 22, 1, 247-261.

- M. Gurven, H. Kaplan, J. Winking, D.E. Rodriguez, S. Vasunilashorn, J.K. Kim, C. Finch, E. Crimmins 2009, *Inflammation and Infection Do Not Promote Arterial Aging and Cardiovascular Disease Risk Factors among Lean Horticulturalist*, «PLoS ONE», 4, 8, e6590.
- C.N. Hales, D.J. Barker 1992, *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis*, «Diabetologia», 35, 7, 595-601.
- R. Holliday 1998, *Causes of aging*, «Annals of the New York Academy of Sciences», 854, 61-71.
- R. Holliday 2006, *Aging is no longer an unsolved problem in biology*, «Annals of the New York Academy of Sciences», 1067, 1-9.
- R. Holliday 2010, *Aging and the decline in health*, «Health», 2, 615-619.
- S. Horiuchi, J.R. Wilmoth 1998, *Deceleration in the age pattern of mortality at older ages*, «Demography», 35, 4, 391-412.
- Human Mortality Database*, University of California, Berkeley (USA), and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Disponibile presso www.mortality.org or www.humanmortality.de.
- P. Knoepfler 2013, *Stem Cells. An Insider's Guide*, World Scientific Publishing, Singapore.
- J.J. Koopman, D. van Bodegom, J.W. Jukema, R.G.J. Westendorp 2012, *Risk of Cardiovascular Disease in a Traditional African Population with a High Infectious Load: a Population-Based Study*, «PLoS ONE», 7, 10, e 46855.
- A.R. Omran 2005, *The Epidemiologic Transition. A Theory of the Epidemiology of Human Change*, «The Milbank Quarterly», 83, 4, 731-757.
- T.I. Missov, J.W. Vaupel 2015, *Mortality implications of mortality plateaus*, «SIAM Review», 57, 61-70.
- N. Paneth, M. Susser 1995, *Early Origins of Coronary Heart Disease: The Barker Hypothesis*, «BMJ», 310, 2, 411-412.
- R.C. Painter, C. Osmond, P. Gluckman, P.P.D.I. Hanson, T.J. Roseboom 2008, *Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life*, «BJOG», 115, 10, 1243-1249.
- J.W. Pryce, M.A. Weber, M.T. Ashworth, S.E.A. Roberts, M. Malone, N.J. Sebire 2012, *Changing patterns of infant death over the last 100 years: autopsy experience from a specialist children's hospital*, «Journal of the Royal Society of Medicine», 105, 123-130.
- B.M. Popkin 1993, *Nutritional Patterns and Transitions*, «Population and Development Review», 19, 1, 138-157.
- S.I.S. Rattan 2006, *Theories of biological aging: Genes, proteins, and free radicals*, «Free Radical Research», 40, 1230-1238.
- S.I.S. Rattan 2008, *Increased molecular damage and heterogeneity as the basis of aging*, «Biological Chemistry», 389, 267-272.
- G. Salinari, G. De Santis 2014, *Comparing the rate of individual senescence across time and space*, «Population-E», 69, 165-190.
- G. Salinari, G. Ruiu, in corso di pubblicazione, *The Effect of Disease Burden on the Speed of Ageing: An Analysis of the Sardinian Mortality Transition*, «Genus».
- B. Strehler, A.S. Mildvan 1960, *General Theory of Mortality and Aging*, «Science», 132, 14-21.
- J.W. Vaupel, K.G. Manton, E. Stallard 1979, *The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality*, «Demography», 16, 439-454.
- A. Yashin, I.A. Iachine, A.S. Begun 2000, *Mortality Modeling: a Review*, «Mathematical Population Studies», 8, 4, 305-332.
- D. Yin, K. Chen 2005, *The essential mechanisms of aging: Irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions*, «Experimental Gerontology», 40, 455-465.

Riassunto

La senescenza delle generazioni italiane dell'Ottocento

In questo lavoro si presenta un'analisi del processo di invecchiamento delle generazioni italiane nate nel periodo che va dal 1792 al 1880, basata sui dati provenienti dallo Human Mortality Database. Per queste generazioni e per le età 80+ è stata innanzitutto stimata una misura della velocità con cui i rischi di morte aumentano in funzione dell'età, generalmente nota come tasso di invecchiamento. Questa stima è stata effettuata, sotto ipotesi differenti circa la distribuzione iniziale della fragilità, ricorrendo ai modelli di Gompertz e gamma-Gompertz. Successivamente, le stime del tasso di invecchiamento per le diverse generazioni sono state messe in relazione con la mortalità infantile e con la mortalità generale dell'anno di nascita delle generazioni. L'ipotesi avanzata nel testo è che tali misure forniscano un'indicazione indiretta del carico infettivo sofferto dalle madri nel corso della gravidanza. Infine, attraverso una regressione lineare semplice, si è verificata l'esistenza di un'associazione statistica significativa e positiva tra gli indicatori del carico infettivo sofferto durante la gravidanza e il tasso di invecchiamento delle generazioni. In modo analogo si è anche verificata l'esistenza di un'associazione statistica significativa e positiva fra gli indicatori di carico infettivo e la variabilità iniziale della fragilità delle generazioni. I risultati ottenuti sembrano supportare l'ipotesi di una programmazione fetale del processo di invecchiamento. Non può essere al momento escluso, tuttavia, che i risultati ottenuti possano riflettere anche difficoltà nella descrizione della distribuzione della fragilità delle generazioni analizzate, specialmente per le coorti nate durante una crisi di mortalità.

Summary

Ageing in the nineteenth-century Italian Cohorts

This paper presents an analysis of the ageing process experienced by the Italian cohorts born between 1792 and 1880, based on the data of the Human Mortality Database. For the age-range 80+ the rate of ageing of the Italian cohorts, a measure of the pace of mortality acceleration with age, has been estimated through the Gompertz and the gamma-Gompertz models. The estimates of the cohorts' rates of ageing have been subsequently compared with the infant and general mortality experienced by the population in the cohorts' birth years. The general hypothesis presented in the paper is that these indicators provide an indirect indication about the disease load suffered by mothers during their pregnancy. Through a linear regression approach, the analysis identifies the existence of a statistically significant positive association between the proxies of disease load during pregnancy and the rate of ageing of the cohorts. The analysis is also able to prove the existence of a similar relationship between the disease load indicators and the initial variability of frailty. These findings seem to suggest that important characteristics of the ageing process may be traced back to events experienced during the fetal period. However, these findings might also depend on a miss-specification of the initial distribution of frailty (gamma hypothesis), especially for those cohorts which were born during a mortality crisis.

Parole chiave

Invecchiamento; senescenza; gamma-Gompertz; ipotesi dell'origine fetale.

Keywords

Ageing; senescence; gamma-Gompertz; fetal origin hypothesis.