

**Aumento della temperatura e
mortalità:
analisi dei fattori di
suscettibilità
attraverso lo studio
case-crossover**

Francesco Forastiere

Dipartimento di Epidemiologia, ASL
RME, Roma

Strutture partecipanti al progetto

Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma E (C. Perucci)

Servizio di Epidemiologia ASL Città di Milano (L. Bisanti)

ARPA Piemonte (E. Cadum)

Dipartimento di Prevenzione ASL Bologna (P. Pandolfi)

Who is sensitive to the effects of increased temperature?

The fact that some individuals are more affected than others by exposure to increased temperature: i.e. effect modification

Definitions

- **Susceptibility:** The likelihood of producing a significantly larger-than-average response to a specified exposure to air pollutants.
- **Vulnerability:** The likelihood of being unusually severely affected by air pollutants either as a result of susceptibility to the effects of these substances or as a result of a greater than average exposure.
“Susceptibility” is thus seen as a subset of “vulnerability”.

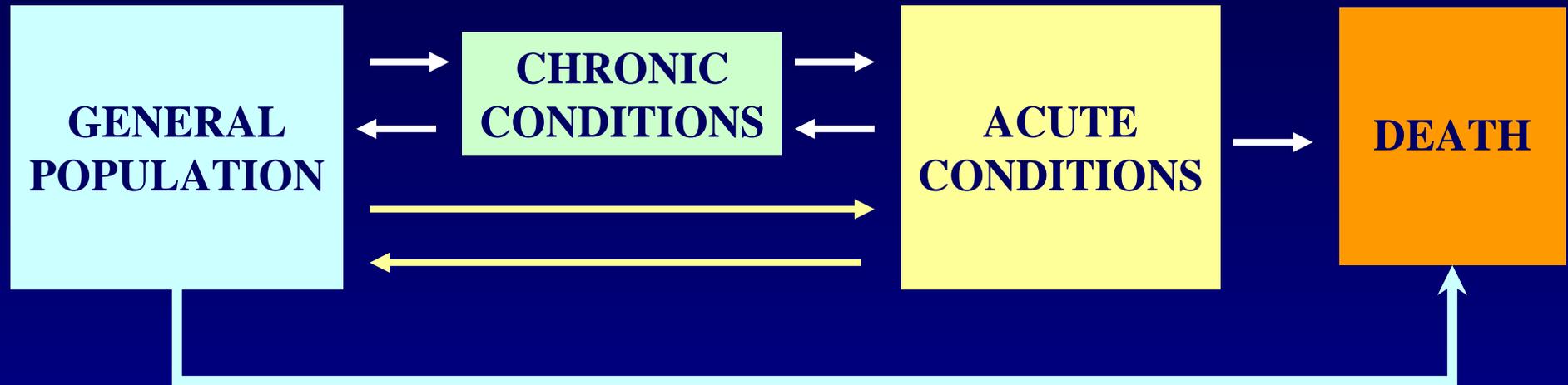
(WHO working Group, 2004)

Schema del modello generale di suscettibilità



Schwartz, 2000

Model of susceptibility



Susceptibility



Exposure levels and defense mechanisms
(Vulnerability)

Exposure levels and defense mechanisms

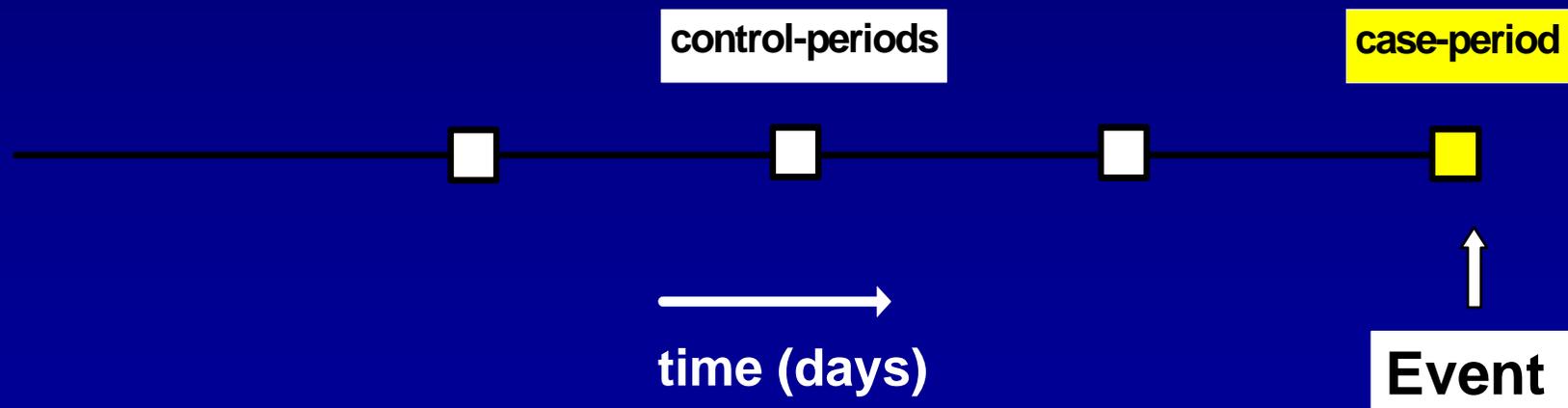
- ✓ **possibly related to the susceptibility level**
- ✓ **being in treatment**
- ✓ **being in hospital**
- ✓ **being in intensive care**
- ✓ **being away**
- ✓ **less physical activity**
- ✓ **ventilation**
- ✓ **indoor/outdoor**
- ✓ **air conditioning**

Three epidemiological approaches to study susceptibility

- Multiple time-series.
- Cohort design
- Case-crossover approach.

Initial case-crossover approach

- A case-crossover study provides a framework to study triggers
(Maclure, AJE 1991; Mittleman et al., AJE 1995)



The case-crossover in air pollution epidemiology

- an attractive method to investigate the acute effects of an exposure
- a case–control study is conducted whereby each person who had an event is matched with herself on a nearby time period where she did not have the event
- the subject’s characteristics and exposures at the time of the case event are compared with those of a control period in which the event did not occur
- multiple control periods may be used
- matched pairs may be analyzed using conditional logistic regression

Advantages of the c-c.over

- Because in this analysis each subject serves as her own control, nearby day as the control period means that all covariates that change slowly over time, such as smoking history, age, body mass index, usual diet, diabetes, etc, are controlled for by matching
- Controls for seasonal variation, time trends, and slowly time varying confounders by design because the case and control periods in each risk set are separated by a relatively small interval of time.

Case crossover

ogni caso è controllo di se stesso e contribuisce due (o più) misure di esposizione: una riferita all'hazard period (hp) e una al control period (cp); la stima del rischio è data dall'average incidence rate ratio

casi = decessi

hp=lo stesso giorno

cp=una settimana prima (o dopo)

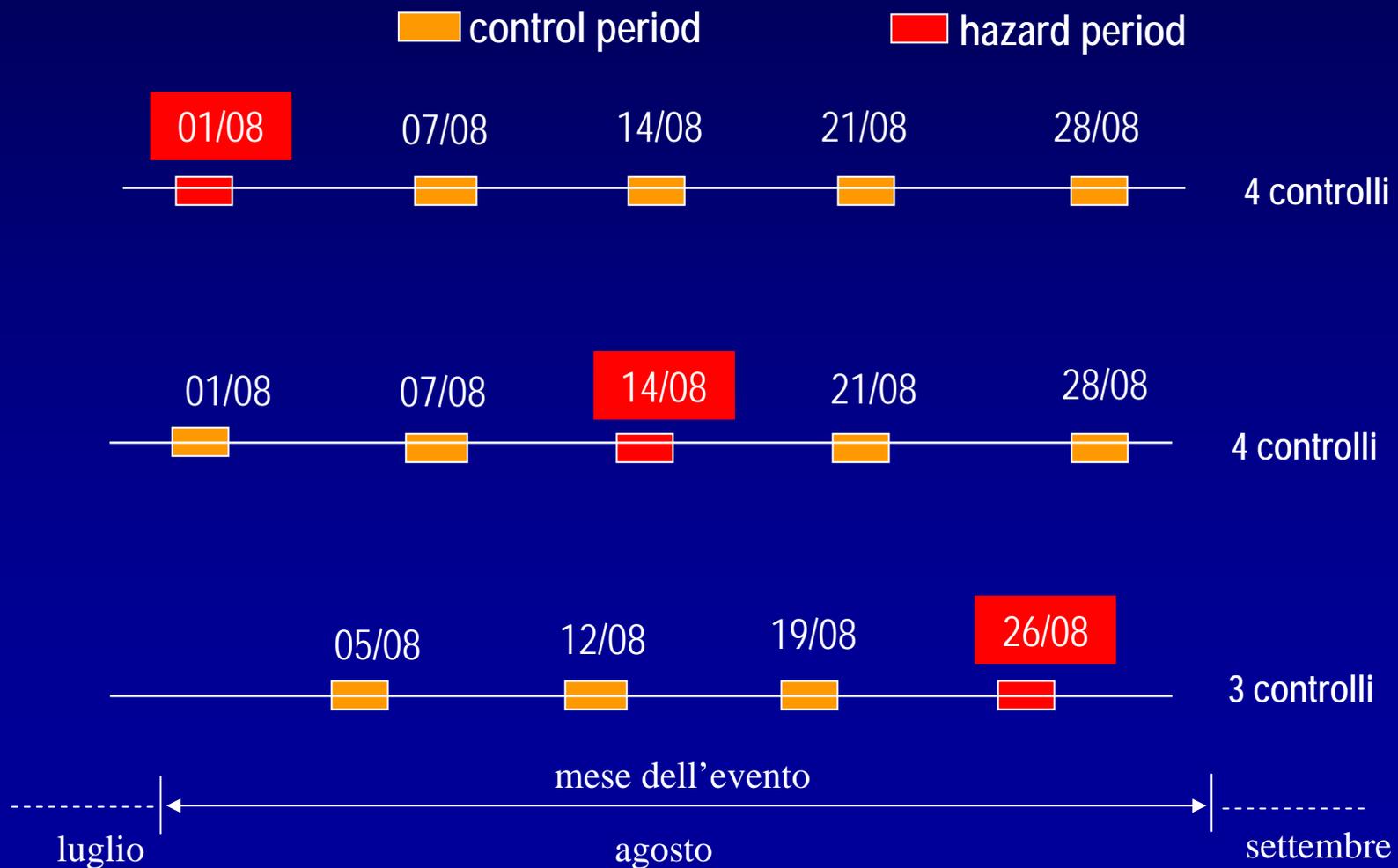
		hp	cp
$T_{ma} > 36\text{ °C}$	+	a	b
	-	c	d

Control selection

- Challenge: Find unbiased controls
- Uni-directional controls
- Bi-directional controls
- Stratified sampling

Design	Description	Sources of bias	References
Uni-directional controls	Controls are selected from the time before the event	Potentially confounded by trend and season No valid likelihood Misspecification of the lag structure	(2;9)
Bi-directional controls	Controls are selected from the time before and after the event	No valid likelihood Misspecification of the lag structure	(2;9)
Stratified controls	Controls are selected within an a priori fixed strata	None Misspecification of the lag structure	(9;10)

Case crossover: approccio stratificato



Studio case crossover italiano: obiettivi

Valutazione di fattori individuali che possono modificare la relazione tra aumento (e diminuzione) della temperatura apparente con la mortalità:

- Sesso, età,
- Stato socioeconomico (reddito)
- Malattie croniche
- Luogo del decesso
- Condizioni cliniche al momento del decesso
- area di residenza nella città

Data set

- Città: Torino, Milano, Bologna, Roma
- Decessi con dati anagrafici e sez. censimento residenza
- Popolazione residente e presente
- Cause naturali

- Archivio ricoveri nei due anni precedenti

- Temperatura apparente media giornaliera (dati aeroporto)
- PM₁₀ (particelle diametro < 10 μm), ozono

Indicatore di REDDITO (s.c.)

Fonte: *Registro delle Tasse del Ministero delle Finanze*

Reddito dichiarato nel 1999, percepito nel 1998

Tutti i contribuenti, inclusi i lavoratori in proprio e pensionati

Costruzione dell'indicatore

1. Linkage tra l'Anagrafe Municipale e il Registro delle Tasse
(% linkage: 75% - 89%)
2. Tramite l'informazione sul nucleo familiare nei Registri Anagrafici è stato possibile attribuire il reddito alle famiglie
3. Reddito del nucleo familiare aggiustato per la dimensione della famiglia utilizzando la Scala di equivalenza italiana
4. Decili di reddito familiare mediano per sezione di censimento

Periodi di studio e numero decessi

Roma: 1998 – 2001; n° decessi pop. 35+: 83,253

Milano: 1999 – 2003; n° decessi pop. 35+: 52,877

Torino: 1997 – 2003; n° decessi pop. 35+: 63,860

Bologna: 2000 – 2003; n° decessi pop. 35+: 16,721

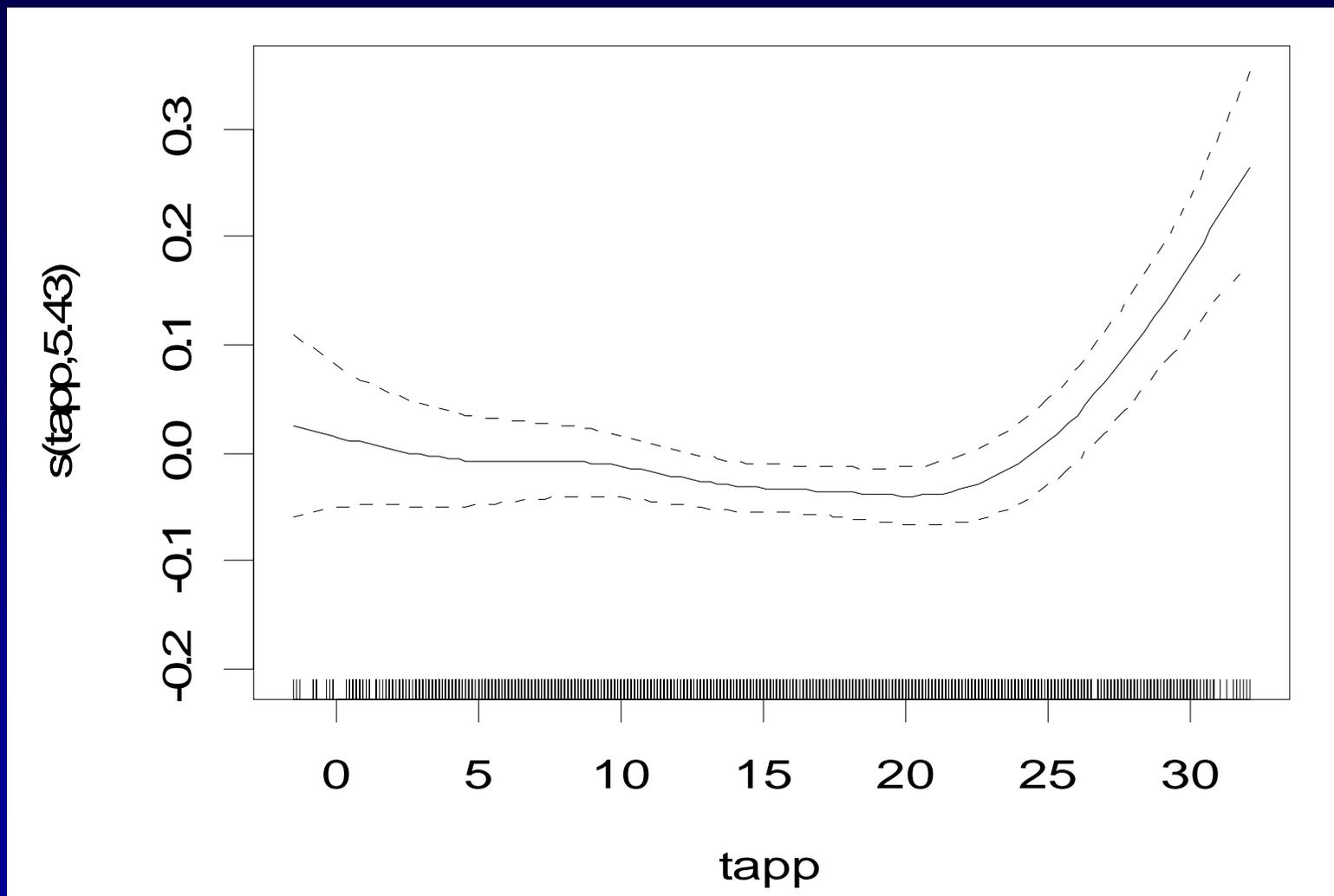
METODI

- **STEP 1**: linkage città specifico tra i registri di morte e gli archivi di dimissioni ospedaliere
- **STEP 2**: analisi città-specifiche relative all'associazione tra mortalità totale (per cause non violente) e temperatura apparente
- **STEP 3**: analisi pooled delle città

Step 1

- Quale è la relazione tra temperatura apparente e mortalità?
- Confronto metodi di analisi delle serie temporali (GAM in R) e case-cross over “time stratified”

Figura – Relazione funzionale (*) tra temperatura apparente e mortalità per tutte le cause, età 65+, Roma 1998 - 2001



(*) L'ascissa rappresenta i valori assoluti di temperatura apparente, l'ordinata i tassi relativi di mortalità

Step 2

- Per ogni soggetto deceduto, link con archivio SDO, ricoveri negli ultimi due anni (escluse 4 settimane prima del decesso)
- Sottogruppi ICD sulla base di una classificazione a priori
- Per ogni soggetto deceduto, link con archivio SDO, ricovero al momento del decesso (ultimi 28 gg)

Tabella 1 – Popolazione di studio: soggetti residenti a Roma e deceduti nella città per cause non violente, per età – 1998 - 2001

	35 – 64 (%)	65 + (%)	Totale (%)
Decessi per tutte le cause	13,287 (100.0)	69,966 (100.0)	83,253 (100.0)
Sesso			
<i>Maschi</i>	8,108 (61.0)	33,273 (47.6)	41,381 (49.7)
<i>Femmine</i>	5,179 (39.0)	36,693 (52.4)	41,872 (50.3)
Reddito			
<i>< 20° percentile</i>	3,176 (23.9)	13,037 (18.6)	16,213 (19.5)
<i>20°-50° percentile</i>	4,027 (30.3)	21,349 (30.5)	25,376 (30.5)
<i>50°-80° percentile</i>	3,747 (28.2)	21,215 (30.3)	24,962 (30.0)
<i>> 80° percentile</i>	2,158 (16.2)	13,734 (19.6)	15,892 (19.1)
Almeno un ricovero (tra i 29 giorni e i due anni precedenti)	9,551 (71.9)	43,843 (62.7)	53,394 (64.1)
Luogo del decesso			
<i>Out-of-hospital</i>	4,336 (32.6)	27,902 (39.9)	32,238 (38.7)
<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	1,134 (8.5)	5,339 (7.6)	6,473 (7.8)
<i>In-hospital</i>	7,720 (58.1)	35,108 (50.2)	42,828 (51.4)
<i>Lungo-degenti</i>	97 (0.7)	1,617 (2.3)	1,714 (2.1)

Figura – Soggetti di età 35+ ricoverati tra i 29 giorni e i due anni precedenti il decesso, per varie malattie, in diagnosi principale o secondaria – Roma 1998-2001 (valori percentuali)

Cancro

Ipertensione

Altre malattie ischemiche

Disturbi circolatori dell'encefalo

Aritmie

Malattie polmonari croniche

Diabete, senza complicazioni

Scompenso cardiaco

Anemie

Malattie periferiche delle arterie

Malattie del sistema nervoso centrale

Insufficienza renale

■ Diagnosi principale
■ Solo diagnosi secondaria

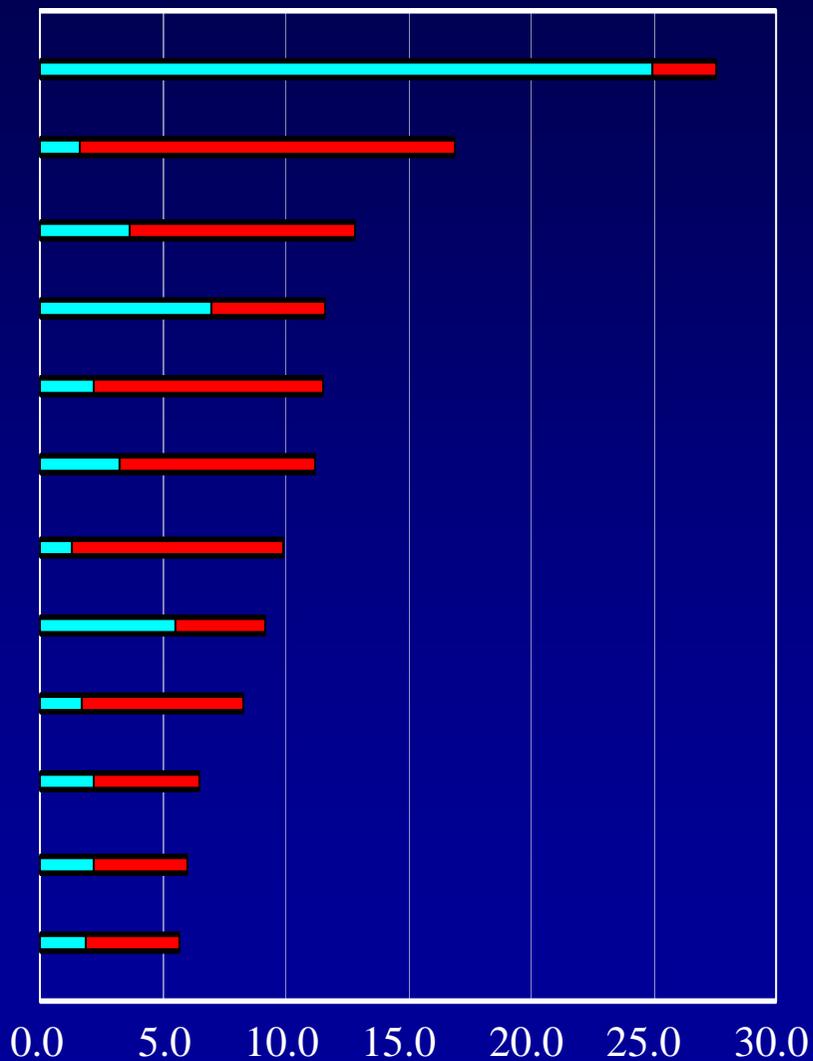


Figura – Soggetti di età 35+ ricoverati tra i 29 giorni e i due anni precedenti il decesso, per varie malattie, in diagnosi principale o secondaria – Roma 1998-2001 (valori percentuali) (*segue*)

Malattie del fegato
Pregressa polmonite
Infarto acuto del miocardio
Disturbi psichici
Disturbi della conduzione cardiaca
Fratture del collo del femore
Diabete, con complicazioni
Disturbi delle valvole
Artropatie
Disturbi della tiroide
Malattie del circolo polmonare
Depressione

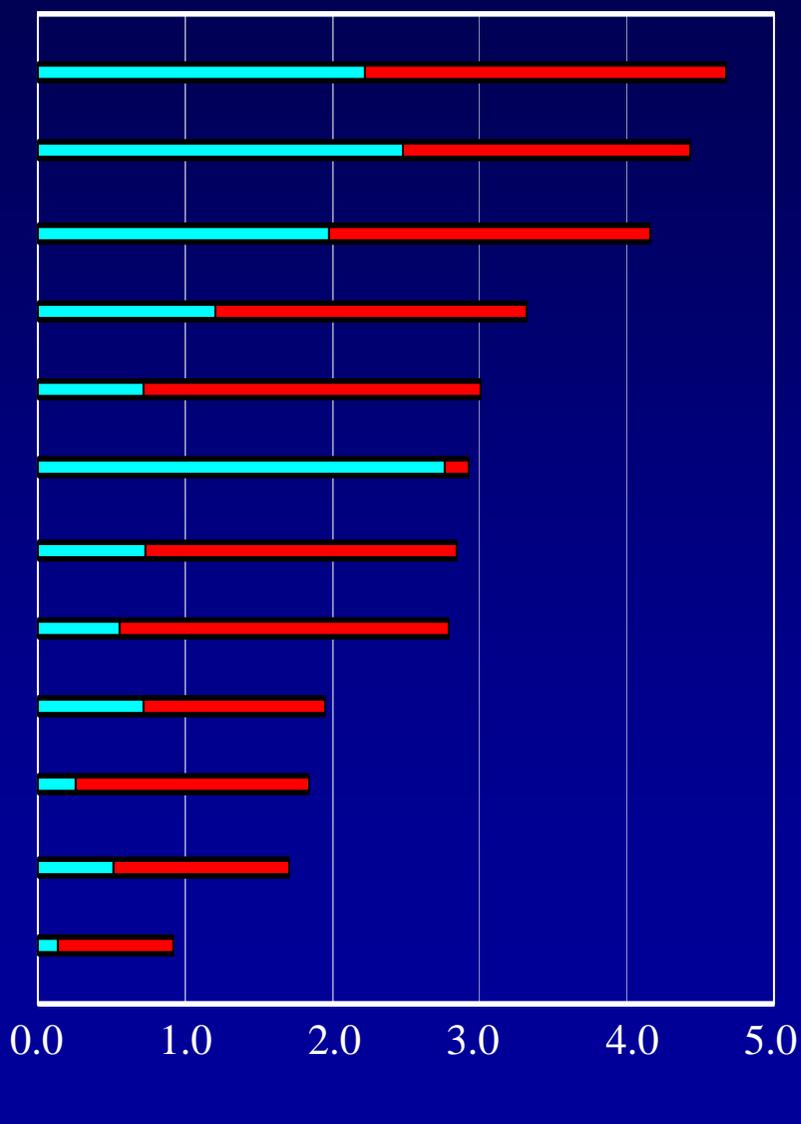


Tabella 2 – Descrizione delle variabili meteorologiche^a e del PM₁₀, Roma 1998 – 2001

	Media	Errore standard	Percentili			IQR ^b
			25°	50°	75°	
PM ₁₀ (µg/m ³)	51.0	21.0	36.1	47.8	63.0	26.9
Temperatura media (°C)	15.7	6.8	9.9	15.7	21.6	11.7
Temperatura min (°C)	11.5	6.3	6.0	11.8	17.0	11.0
Temperatura max (°C)	20.3	7.3	14.2	20.0	26.4	12.2
Temperatura app. media ^c (°C)	15.4	8.5	8.0	15.2	22.7	14.7
Temperatura app. min ^c (°C)	11.3	8.1	4.3	11.5	18.0	13.7
Temperatura app. max ^c (°C)	20.0	8.9	12.3	19.9	27.5	15.2
Umidità relativa (%)	0.77	0.13	0.68	0.79	0.87	0.19
Pressione barometrica (hPa)	1,015	7.0	1,011	1,015	1,019	8

^a Dati aeroportuali

^b IQR = Range InterQuartile delle variabili meteorologiche e del PM₁₀

^c Temperatura apparente = $-2.653 + (0.994 * \text{Temp}) + (0.0153 * \text{Dew}^2)$

Step 3

Logistica condizionale :

**Mortalità ~ festività+ decremento estivo popolazione+
epidemie influenzali + pressione barometrica + pm10 (lag 0-
1) + tapp (al di sotto 22 gradi lag 0-3) + tapp (sopra 22 gradi
lag 0)**

Per ogni sottogruppo di popolazione

Tabella 4 – Effetto della temperatura apparente sulla mortalità per tutte le cause, per sesso ed età (variazione percentuale dovuta ad un incremento di un grado sopra i 22°C), Roma 1998-2001

	Maschi		Femmine		Totale	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<u>Mortalità totale</u>	2.5	(1.5 – 3.5)	3.7	(2.7 – 4.7)	3.1	(2.4 – 3.8)
<u>Età</u>						
35 - 64	0.2 §	(-2.0 – 2.5)	3.4 *	(0.5 – 6.3)	1.4	(-0.4 – 3.2)
65 - 74	1.4 §	(-0.5 – 3.4)	4.2 *	(1.7 – 6.7)	2.5	(1.0 – 4.0)
75 +	4.0	(2.5 – 5.4)	3.7	(2.4 – 4.9)	3.8	(2.8 – 4.7)

* Interazione positiva, p-value < 0.15

§ Interazione negativa, p-value < 0.15

** Interazione positiva, p-value < 0.05

§§ Interazione negativa, p-value < 0.05

Tabella 4 – Effetto della temperatura apparente sulla mortalità per tutte le cause, per reddito ed età (variazione percentuale dovuta ad un incremento di un grado sopra i 22°C), Roma 1998-2001 (*segue*)

	35 – 64		65 +		Totale	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<u>Mortalità totale</u>	1.4	(-0.4 – 3.2)	3.4	(2.6 – 4.2)	3.1	(2.4 – 3.8)
<u>Reddito</u>						
< 20° percentile	1.5	(-2.1 – 5.3)	4.2	(2.3 – 6.1)	3.7	(2.0 – 5.4)
20°-50° percentile	3.4	(0.2 – 6.7)	2.0 §	(0.6 – 3.4)	2.2	(0.9 – 3.5)
50°-80° percentile	1.4	(-2.0 – 4.8)	4.0	(2.5 – 5.5)	3.6	(2.2 – 5.0)
> 80° percentile	-3.2 §	(-7.3 – 3.1)	4.3	(2.5 – 6.1)	3.2	(1.6 – 4.9)

* Interazione positiva, p-value<0.15

§ Interazione negativa, p-value<0.15

** Interazione positiva, p-value<0.05

§§ Interazione negativa, p-value<0.05

Tabella 4 – Effetto della temperatura apparente sulla mortalità per tutte le cause, per ospedalizzazioni precedenti e luogo del decesso (variazione percentuale dovuta ad un incremento di un grado sopra i 22°C), Roma 1998-2001 (*segue*)

	35 – 64		65 +		Totale	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<u>Mortalità totale</u>	1.4	(-0.4 – 3.2)	3.4	(2.6 – 4.2)	3.1	(2.4 – 3.8)
<u>Almeno un ricovero</u>						
<i>No</i>	2.5	(-1.1 – 6.1)	3.9	(2.6 – 5.3)	3.7	(2.5 – 5.0)
<i>Sì</i>	1.1	(-1.0 – 3.1)	3.2	(2.2 – 4.2)	2.8	(1.9 – 3.7)
<u>Luogo del decesso</u>						
<i>Out-of-hospital</i>	1.9	(-1.3 – 5.1)	3.4	(2.1 – 4.7)	3.2	(2.0 – 4.4)
<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	-2.0	(-7.8 – 4.3)	0.0 §	(-2.8 – 2.9)	-0.3 §§	(-2.8 – 2.3)
<i>In-hospital</i>	1.4	(-0.9 – 3.8)	3.9	(2.8 – 5.1)	3.4	(2.4 – 4.5)
<i>Lungo-degenti</i>	26.7 *	(1.1 – 59.2)	4.4	(-0.7 – 9.7)	5.4	(0.3 – 10.6)

* Interazione positiva, p-value<0.15

§ Interazione negativa, p-value<0.15

** Interazione positiva, p-value<0.05

§§ Interazione negativa, p-value<0.05

Tabella 5 – Effetto della temperatura apparente sulla mortalità per tutte le cause, per varie malattie croniche (variazione percentuale dovuta ad un incremento di un grado sopra i 22°C), Roma 1998-2001

	35 – 64		65 +		Totale	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Diabete, senza complicaz.	4.1	(-2.2 – 10.9)	3.9	(1.4 – 6.4)	3.9	(1.5 – 6.3)
Diabete, con complicaz.	-4.2	(-15.0 – 8.0)	5.1	(0.4 – 10.1)	3.9	(-0.5 – 8.4)
Disturbi psichici	7.3	(-5.2 – 21.4)	5.5	(1.4 – 9.9)	5.6	(1.6 – 9.7)
Depressione	2.7	(-10.0 – 17.2)	16.4**	(6.8 – 26.8)	12.1**	(4.4 – 20.4)
Malattie del s. nerv. centr.	5.8	(-1.5 – 13.6)	4.6	(1.4 – 7.9)	4.8	(1.9 – 7.8)
Altre mal. ischemiche	-1.3	(-8.5 – 6.5)	4.0	(1.8 – 6.2)	3.6	(1.5 – 5.7)
Disturbi della conduzione	-1.2	(-17.6 – 18.5)	6.3	(1.8 – 10.9)	5.8	(1.5 – 10.3)
Dist. circ. dell'encefalo	-1.5	(-9.1 – 6.7)	4.6	(2.4 – 6.8)	4.2	(2.1 – 6.3)
Mal. perif. delle arterie	7.3	(-2.3 – 17.9)	4.2	(1.2 – 7.3)	4.5	(1.6 – 7.4)
Insufficienza renale	6.7	(-1.9 – 16.0)	3.7	(0.5 – 6.9)	4.1	(1.1 – 7.1)

* Interazione positiva, p-value<0.15

§ Interazione negativa, p-value<0.15

** Interazione positiva, p-value<0.05

§§ Interazione negativa, p-value<0.05

Tabella 6 – SINTESI: effetto della temperatura apparente sulla mortalità per tutte le cause, età 35 +, Roma 1998-2001

	%	IC 95%	Modificazione relativa d'effetto (REM)	IC 95%
<u>Mortalità totale</u>	3.1	(2.4 – 3.8)	-	-
<u>Sesso</u>				
<i>Maschi</i>	2.5	(1.5 – 3.5)	1.00	-
<i>Femmine</i>	3.7	(2.7 – 4.7)	1.47	(1.10 – 1.84)
<u>Luogo del decesso</u>				
<i>Out-of-hospital</i>	3.2	(2.0 – 4.4)	1.00	-
<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	-0.3	(-2.8 – 2.3)	-0.10	(-0.52 – 0.32)
<i>In-hospital</i>	3.4	(2.4 – 4.5)	1.08	(0.82 – 1.34)
<i>Lungo-degenti</i>	5.4	(0.3 – 10.6)	1.66	(0.81 – 2.51)

Tabella 6 – SINTESI DEI RISULTATI:

effetto della temperatura apparente sulla mortalità per tutte le cause, età 35 +, Roma 1998-2001 (*segue*)

	%	IC 95%	Modificazione relativa d'effetto (REM)	IC 95%
<u>Depressione</u>				
<i>No</i>	3.0	(2.3 – 3.8)	1.00	-
<i>Sì</i>	12.1	(4.4 – 20.4)	3.85	(2.53 – 5.17)
<u>Disturbi psichici</u>				
<i>No</i>	3.0	(2.3 – 3.8)	1.00	-
<i>Sì</i>	5.6	(1.6 – 9.7)	1.83	(1.13 – 2.53)
<u>Mal. s. nerv. centrale</u>				
<i>No</i>	3.0	(2.2 – 3.7)	1.00	-
<i>Sì</i>	4.8	(1.9 – 7.8)	1.60	(1.06 – 2.14)

Tabella 6 – SINTESI DEI RISULTATI:

effetto della temperatura apparente sulla mortalità per tutte le cause, età 35 +, Roma 1998-2001 (*segue*)

	%	IC 95%	Modificazione relativa d'effetto (REM)	IC 95%
<u>Dist. della conduzione</u>				
<i>No</i>	3.0	(2.3 – 3.8)	1.00	-
<i>Sì</i>	5.8	(1.5 – 10.3)	1.91	(1.16 – 2.66)
<u>Mal. perif. arterie</u>				
<i>No</i>	3.0	(2.2 – 3.8)	1.00	-
<i>Sì</i>	4.5	(1.6 – 7.4)	1.49	(0.97 – 2.01)
<u>Dist. circ. encefalo</u>				
<i>No</i>	2.9	(2.2 – 3.7)	1.00	-
<i>Sì</i>	4.2	(2.1 – 6.3)	1.41	(1.00 – 1.82)

Prossime valutazioni

- **Linkage per nuove patologie:**
 - **Paralisi**
 - **AIDS**
 - **Disturbi della coagulazione**
 - **Obesità**
 - **Disturbi dei liquidi e degli elettroliti**
- **Distinzione tra ricoveri in diagnosi principale o secondaria**
- **Utilizzazione parallela di variabili meteorologiche di fonte aeroportuale o cittadina**
- **Analisi per luogo di residenza**
- **Cause del ricovero terminale**

Conclusioni preliminari

Sono emersi i seguenti fattori di suscettibilità / vulnerabilità:

- Sesso femminile *
- Età **
- Luogo al momento del decesso
- Depressione **
- Disturbi psichici**
- Malattie SNC**
- Dist della conduzione **
- Malattie periferiche delle arterie*
- Dist circolatori encefalo*

Lo studio c.c.over è un utile strumento per la valutazione della modificazione di effetto di fattori individuali (esposizione acute)