

Effetti delle temperature estreme sulla mortalità: analisi della modificazione di effetto prodotta da alcune condizioni morbose croniche mediante un approccio case-only. Ancona, 2003-2004

- Ancona, 12 marzo 2007 -

A cura di Marco Guizzardi (1), Marco Baldini (1), Marco Morbidoni (2) e Mauro Mariottini (1)

(1) Servizio Epidemiologia Ambientale del Dip. Prov.le Arpam di Ancona

(2) Ufficio Osservatorio Epidemiologico ASUR Zona 7 di Ancona



SOMMARIO

1. INTRODUZIONE.....	2
2. MATERIALI E METODI.....	2
2.1 Popolazione e disegno dello studio.....	2
2.2 Dati ambientali.....	3
2.3 Analisi statistica.....	3
3. RISULTATI.....	5
4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE.....	7
BIBLIOGRAFIA	9

1. INTRODUZIONE

Numerosi studi epidemiologici hanno documentato gli eccessi di mortalità giornaliera associati all'esposizione a breve termine a temperature estreme.¹⁻³ Per gli organismi di sanità pubblica e per alcuni enti locali è diventato quindi particolarmente utile identificare i sottogruppi di popolazione più sensibili agli effetti nocivi di queste esposizioni al fine di una migliore programmazione delle attività di assistenza sociale e di prevenzione. Gli studi scientifici condotti in tal senso hanno evidenziato chiaramente che sono gli anziani i più suscettibili.⁴⁻⁶ Alcune indagini, inoltre, hanno messo in evidenza eccessi di mortalità per le persone di basso livello socio-economico e che si trovano al di fuori dell'ospedale al momento della morte.⁷

Sono, comunque, ancora minime le conoscenze relative alle condizioni morbose che possono rappresentare modificatori di effetto della relazione "temperatura estrema-mortalità". Le poche indagini svolte fino ad oggi hanno riscontrato che il diabete, le malattie polmonari croniche e i disturbi psichici potrebbero essere degli importanti modificatori di effetto.⁸⁻¹⁰

Per investigare come alcune caratteristiche personali che non variano nel tempo (come ad esempio le condizioni morbose croniche) modificano l'effetto di una esposizione che varia nel tempo (es. temperature estreme) su un outcome di interesse (es. mortalità) è possibile restringere l'analisi ai soli casi (es. deceduti). Questo approccio, definito appunto *case-only*, è stato originariamente usato negli studi di epidemiologia genetica e recentemente, come suggerito da Armstrong¹¹, è stato applicato allo studio degli effetti avversi delle temperature estreme^{8,9}. Il principale punto a favore dell'approccio *case-only* risiede nella sua semplicità concettuale e computazionale, mentre quello a sfavore è rappresentato da una minore potenza statistica rispetto ad altri disegni più complessi (es. *case-crossover*¹²).

L'obiettivo del presente lavoro è quello di indagare, utilizzando un approccio *case-only*, in che modo alcune condizioni morbose croniche agiscono come modificatori di effetto della relazione "temperatura estrema-mortalità" nella città di Ancona (regione Marche, Italy).

2. MATERIALI E METODI

2.1 Popolazione e disegno dello studio

Sono stati selezionati i residenti nella città di Ancona, con 65 e più anni (aa), deceduti per tutte le cause, con l'esclusione di quelle violente, nel periodo 2003-2004 (fonte: Archivio delle cause di morte - Azienda Sanitaria Unica Regionale Zona 7 di Ancona). Sono stati quindi esclusi i decessi avvenuti in giorni nei quali non erano disponibili le misurazioni dei parametri ambientali analizzati. I casi arruolati sono risultati 1.822.

Sulla base delle diagnosi principali e secondarie dei ricoveri (fonte: Schede di dimissione ospedaliera - Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Marche) avuti dai casi nei 7 aa antecedenti la data di morte è stata assegnata la presenza (o assenza) delle seguenti condizioni morbose croniche: diabete, con e senza complicazione (International Classification of Disease, 9th ed.; ICD-9: 250); disturbi psichici (ICD-9: 290-299);

pregresso infarto del miocardio (ICD-9: 410-412); disturbi della conduzione cardiaca e/o aritmie (ICD-9: 426-427); malattie polmonari croniche (ICD-9: 490-505).¹³ Sono stati esclusi i ricoveri avvenuti a meno di 28 giorni (gg) dal decesso per evitare contaminazioni con le stesse cause di morte.¹⁰

Le caratteristiche individuali inserite nell'analisi sono perciò state: sesso (maschio; femmina); età (aa compiuti al momento del decesso); presenza (o assenza) di ognuna delle condizioni morbose croniche indagate.

E' stata scelta come misura quantitativa di esposizione la media della temperatura apparente registrata ad Ancona il giorno del decesso e il giorno precedente.¹⁰ Le temperature estreme sono state definite sulla base dei percentili della distribuzione della temperatura apparente di Ancona nel periodo considerato.⁹ In particolare sono state definite estreme calde le temperature apparenti superiori al 95° percentile della distribuzione e, similmente, estreme fredde quelle inferiori al 5° percentile.

L'analisi è stata condotta seguendo un approccio *case-only*.¹¹ Nel presente studio questa analisi corrisponde a una regressione logistica, eseguita tra i soli deceduti, che predice la probabilità di presenza della morbosità cronica negli esposti a temperature estreme. Intuitivamente, se una morbosità aumenta il rischio di mortalità allora la proporzione di deceduti che presentano tale morbosità dovrebbe essere maggiore tra gli esposti. Una trattazione più dettagliata della metodologia *case-only* è presentata nella sezione "Analisi statistica".

2.2 Dati ambientali

I dati relativi alle variabili meteorologiche ('03-'04) sono stati forniti dall'Osservatorio Geofisico di Macerata e dalla Protezione Civile delle Marche. Nello specifico sono stati presi in considerazione i valori medi giornalieri dei parametri temperatura (°C) e umidità (%) rilevati per mezzo di 1 centralina sita nella città di Ancona. I dati giornalieri eventualmente mancanti sono stati rimpiazzati da quelli registrati da una stazione di monitoraggio della qualità dell'aria di Ancona. I valori di temperatura e umidità sono stati in seguito opportunamente combinati per ottenere quelli di temperatura apparente.¹⁴ Si ricorda che questo indicatore tiene conto dell'effettivo stress percepito dal soggetto in condizioni climatiche avverse.¹⁵

I dati relativi alle variabili inquinanti ('03-'04) sono stati tratti dal sistema di monitoraggio della qualità dell'aria del Comune di Ancona gestito dalla Provincia. Sono stati presi in considerazione i valori medi giornalieri di polveri al di sotto di 10 micron di diametro aerodinamico (PM₁₀, µg/m³) rilevati per mezzo di 3 centraline di tipo urbano site in Ancona. I dati giornalieri eventualmente mancanti sono stati stimati seguendo una procedura che utilizza i valori rilevati nello stesso giorno dalle altre stazioni di monitoraggio.¹⁶ In seguito sono stati stimati i livelli giornalieri di PM₁₀ come media dei valori delle 3 centraline.

2.3 Analisi statistica

Le caratteristiche dei casi sono state sintetizzate come distribuzioni di frequenza (n) e percentuali (%), mentre i dati ambientali come medie ± deviazioni standard (DS) e percentili (5°, 25°, 50°, 75° e 95°).

Gli odds ratio (OR) per la mortalità relativi all'esposizione a temperature estreme e alla presenza di una morbosità cronica sono stati calcolati applicando un disegno *case-only*. Formalmente è stata fatta l'assunzione di un modello poissoniano per la distribuzione dei casi ($casi_t$)

$$\text{Log}(E(casi_t)) = \beta_0 + \beta_{temp} temp + \beta_{morb} morb + \beta_{temp*morb} temp * morb + \text{altri predittori}$$

dove: *temp* rappresenta la variabile *temperatura estrema*, che è stata posta pari a 1 nel caso di esposizione e a 0 altrimenti; *morb* rappresenta la variabile *morbosità cronica*, che è stata posta pari a 1 nel caso di presenza e a 0 altrimenti; *altri predittori* rappresentano altre variabili che possono determinare un cambiamento del rischio di mortalità, e cioè, nello specifico, l'età, la media del PM₁₀ registrata ad Ancona il giorno del decesso e quello precedente e altre informazioni relative al giorno in cui si è verificato il decesso (giorno della settimana, festività e periodo influenzale). Nel caso in cui $temp=0$ e $morb=0$ il numero totale di decessi attesi è pari a

$$\sum_t \exp(\beta_0 + \text{altri predittori}) = k_0,$$

mentre se $temp=1$ e $morb=0$ esso è

$$\sum_t \exp(\beta_0 + \beta_{temp} + \text{altri predittori}) = k_{temp}.$$

Nel caso in cui $morb=1$ si ottengono le stesse somme (k_0 e k_{temp}) moltiplicate rispettivamente per $\exp(\beta_{morb})$, se $temp=0$, e per $\exp(\beta_{morb} + \beta_{temp*morb})$, se $temp=1$. E' possibile così costruire una tabella di contingenza 2 x 2 con il numero di decessi per esposizione (o non esposizione) a temperature estreme e presenza (o assenza) della morbosità e ottenere l'OR per l'interazione. L'analisi della tabella di contingenza 2 x 2 corrisponde quindi alla seguente regressione logistica eseguita tra i soli deceduti:

$$\text{Logit}(morb = 1) = \alpha + \beta_{temp*morb} temp.$$

Per cui, anche se l'analisi *case-only* è stata applicata ai soli casi, l'inferenza riguarda l'interazione espressa nel modello di Poisson ed è quindi relativa all'intera popolazione.¹¹ La regressione logistica è stata eseguita separatamente per le temperature estreme calde e fredde. In particolare per le temperature estreme calde sono stati presi in considerazione i soli casi osservati tra i mesi di aprile e ottobre, mentre per le fredde quelli osservati tra ottobre e aprile.⁹ E' stata quindi effettuata una stratificazione per sesso e sono stati calcolati gli OR aggiustati con i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per ognuna delle morbosità. La convergenza dei modelli è stata verificata mediante il seguente indicatore

$$\frac{g'_i H_i g_i}{|l_i| + 1e-6} < value$$

dove, per ogni iterazione i : l_i è il valore della funzione di log-verosimiglianza; H_i è la matrice hessiana negativa (attesa). Sono stati ritenuti accettabili $value < 1e-8$. Per l'elaborazione dei dati è stata utilizzata la procedura LOGISTIC del software SAS (ver. 8.02; SAS Institute Inc., Cary, NC).¹⁷ Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0,05$.

3. RISULTATI

La distribuzione dei casi tra maschi e femmine è risultata equilibrata (49,0 e 51,0 % rispettivamente) (tabella 1). Le caratteristiche riscontrate più di frequente sono state un'età compresa tra i 75 e gli 84 anni (42,4 %) e la presenza di disturbi della conduzione cardiaca e/o aritmie (27,0 %) (tabella 1).

TABELLA 1. Caratteristiche dei casi analizzati. Ancona, 2003-2004.

Caratteristica	n	%
Totale	1.822	100,0
Sesso		
maschi	892	49,0
femmine	930	51,0
Età, aa		
65-74	303	16,6
75-84	773	42,4
≥85	746	41,0
Presenza della condizione morbosa cronica (ICD-9)		
diabete, con e senza complicazione (250)	317	17,4
disturbi psichici (290-299)	235	12,9
pregresso infarto del miocardio (410-412)	246	13,5
disturbi della conduzione cardiaca e/o aritmie (426-427)	492	27,0
malattie polmonari croniche (490-505)	422	23,2

La temperatura apparente media del periodo è stata pari a $15,8 \pm 8,0$ °C, mentre la concentrazione media di PM_{10} è stata di $50,4 \pm 21,8$ $\mu g/m^3$ (tabella 2). Sulla base dei percentili della distribuzione della temperatura apparente sono state definite temperature estreme calde quelle superiori a 29,3 °C ed estreme fredde quelle inferiori a 4,1 °C (tabella 2). La temperatura apparente è risultata scarsamente correlata con il PM_{10} ($r = -0,2$) (tabella 2).

Nella tabella 3 sono riportati, distintamente per i due sessi e per le temperature estreme calde e fredde, i risultati dell'analisi delle modificazioni di effetto prodotte dalle condizioni morbose croniche. Relativamente al sesso femminile, i disturbi psichici e il diabete sono risultati i modificatori di effetto più forti della relazione "temperatura

estrema-mortalità” con OR anche statisticamente significativi. In particolare i disturbi psichici sono risultati associati a incrementi di mortalità sia per l’esposizione a temperature estreme calde (OR = 2,26; IC 95%: 1,15-4,40) che per l’esposizione a quelle fredde (OR = 2,07; IC 95%: 0,89-4,82), mentre il diabete è risultato associato a incrementi di mortalità solo per l’esposizione a temperature fredde (OR = 2,26; IC 95%: 1,04-4,87). Per quanto concerne il sesso maschile, sono stati riscontrati, pur senza raggiungere la significatività statistica, possibili modificatori di effetto dell’esposizione a temperature estreme fredde. In particolare le associazioni più forti sono risultate relative alle seguenti condizioni morbose croniche: pregresso infarto del miocardio (OR = 1,85; IC 95%: 0,73-4,70); disturbi della conduzione cardiaca e/o aritmie (OR = 1,65; IC 95%: 0,76-3,61); disturbi psichici (OR = 1,63; IC 95%: 0,55-4,79).

TABELLA 2. Descrizione delle variabili ambientali analizzate. Ancona, 2003-2004.

Variabili ambientali	Media	±	DS	Percentili				
				5°	25°	50°	75°	95°
Temperatura apparente, °C	15,8	±	8,0	4,1	8,9	15,6	22,6	29,3
PM ₁₀ , µg/m ³	50,4	±	21,8	24,2	35,5	46,2	60,3	90,9
Coefficients di correlazione di Pearson								
	Temperatura apparente, °C			PM ₁₀ , µg/m ³				
Temperatura apparente, °C	1,0			-				
PM ₁₀ , µg/m ³	-0,2			1,0				

TABELLA 3. Odds ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per alcune condizioni morbose croniche negli esposti a temperature estreme rispetto ai non esposti. Ancona, 2003-2004.

Condizione morbosa cronica	Estreme calde*		Estreme fredde†	
	Maschi OR (IC 95%)‡	Femmine OR (IC 95%)‡	Maschi OR (IC 95%)‡	Femmine OR (IC 95%)‡
Diabete	1,08 (0,45-2,61)	- §	0,75 (0,27-2,06)	2,26 (1,04-4,87)
Disturbi psichici	0,74 (0,21-2,56)	2,26 (1,15-4,40)	1,63 (0,55-4,79)	2,07 (0,89-4,82)
Pregresso infarto del miocardio	0,56 (0,19-1,64)	- §	1,85 (0,73-4,70)	1,59 (0,64-3,92)
Disturbi conduzione cardiaca e Aritmie	1,39 (0,63-3,06)	1,08 (0,58-2,02)	1,65 (0,76-3,61)	0,49 (0,19-1,22)
Malattie polmonari croniche	0,78 (0,37-1,63)	1,31 (0,65-2,65)	0,75 (0,33-1,73)	- §

* Superiori al 95° percentile della distribuzione della temperatura apparente del periodo.

† Inferiori al 5° percentile della distribuzione della temperatura apparente del periodo.

‡ OR di mortalità per persone che presentano la condizione morbosa rispetto a persone che non la presentano. Tutti gli OR sono aggiustati per età, PM₁₀, giorno della settimana e festività. Gli OR relativi alle temperature estreme fredde sono inoltre aggiustati per il periodo influenzale.

§ La convergenza del modello è risultata non soddisfacente.

4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

I risultati dell'analisi *case-only* mostrano che nella città di Ancona i disturbi psichici e il diabete, per il sesso femminile, e il pregresso infarto del miocardio e i disturbi della conduzione cardiaca e/o aritmie, per il sesso maschile, potrebbero essere modificatori di effetto della relazione “temperatura estrema-mortalità” (tabella 3).

I disturbi psichici sono già stati descritti in letteratura come significativi modificatori di effetto delle temperature estreme calde sulla mortalità¹⁸ specie per le donne, che sono risultate le più sensibili¹⁰. Il fenomeno sarebbe spiegato dall'uso di farmaci per il sistema nervoso centrale che possono deprimere il controllo della termoregolazione.¹⁰ I risultati del presente studio suggeriscono che i disturbi psichici potrebbero avere effetti negativi anche nelle donne esposte a temperature estreme fredde (OR = 2,07; IC 95%: 0,89-4,82) oltre che in quelle esposte a temperature estreme calde (OR = 2,26; IC 95%: 1,15-4,40).

Una maggiore suscettibilità dei diabetici alle temperature estreme è stata documentata in alcuni lavori scientifici che hanno analizzato complessivamente i due sessi.^{8,9} La spiegazione ipotizzata è stata una differente risposta agli stress termici dovuta all'alterazione dell'endotelio e della funzione vascolare.⁹ I risultati del presente studio mostrano che le donne esposte a temperature estreme fredde potrebbero essere particolarmente soggette a questo fenomeno (OR = 2,26; IC 95%: 1,04-4,87).

Per quanto concerne il pregresso infarto del miocardio e i disturbi della conduzione cardiaca e/o aritmie, i risultati, anche se non raggiungono la significatività statistica, suggeriscono una possibile modificazione di effetto prodotta nei maschi esposti a temperature estreme fredde. Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dal fatto che in inverno la pressione arteriosa è più alta¹⁹ e che l'esposizione a temperature estreme fredde aumenta il livello di colesterolo e di fibrinogeno nel plasma²⁰ aumentando la probabilità che si verifichi una trombosi coronarica o cerebrale²¹, specie in persone già affette da patologie cardiache croniche.

Il tipo di studio condotto presenta, comunque, diversi limiti (ne seguono alcuni). In primo luogo i risultati sono espressi in termini di “odds relativi”. Il fatto, ad esempio, che nei maschi con malattie polmonari croniche gli OR sono risultati minori di 1 non significa necessariamente che questi non hanno un aumento del rischio di morire in giorni con temperature estreme, ma indica solamente che il loro rischio in quei giorni è stato inferiore a quello di altre persone con 65 e più anni.⁸ In altre parole in disegno *case-only* non permette di confrontare nello stesso sottogruppo di popolazione i decessi avvenuti in giorni con temperature estreme rispetto a quelli avvenuti in giorni con temperature moderate.⁹ In secondo luogo, a causa della esigua numerosità dei casi, non è stato possibile effettuare interessanti stratificazioni per cause specifiche di morte.^{7,9} In terzo luogo potrebbero esserci state errate classificazioni delle morbosità dovute a errori di diagnosi ovvero di codificazione. Inoltre, a causa della mancanza di dati, non è stato possibile inserire nell'analisi alcuni noti predittori della mortalità quali ad esempio lo stato socio-economico e i livelli di polveri al di sotto di 2,5 micron di diametro aerodinamico. Ciò avrebbe potuto causare una sovrastima degli OR relativi alle patologie croniche indagate. Infine, i risultati ottenuti non possono essere generalizzati ad altre aree geografiche.

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

In conclusione, è stato indagato, mediante un approccio *case-only*, in che modo alcune condizioni morbose croniche agiscono come modificatori di effetto della relazione “temperatura estrema-mortalità” nella città di Ancona. I risultati hanno mostrato che i disturbi psichici e il diabete, per le femmine, e il pregresso infarto del miocardio e i disturbi della conduzione cardiaca e/o aritmie, per i maschi, potrebbero essere modificatori di effetto degni di attenzione. Questi risultati offrono un nuovo, seppur modesto, contributo che potrebbe aiutare gli organismi di sanità pubblica e alcuni enti locali a migliorare la programmazione delle attività di assistenza sociale e di prevenzione. Infine, si sottolinea la necessità di continuare a studiare la relazione “temperature estreme-mortalità” mediante ulteriori indagini, eventualmente multicentriche, più approfondite e che prevedano l’arruolamento di un numero più vasto di casi.

BIBLIOGRAFIA

1. Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. 2001. The time course of weather-related deaths. *Epidemiology* 12:662–667.
2. Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, Zeger SL, Strug L, Patz JA. 2002. Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States. *Am J Epidemiol* 155:80–87.
3. Huynen MM, Martens P, Schram D, Weijnenberg MP, Kunst AE. 2001. The impact of heat waves and cold spells on mortality rates in the Dutch population. *Environ Health Perspect* 109:463–470.
4. Basu R, Samet JM. 2002. An exposure assessment study of ambient heat exposure in an elderly population in Baltimore, Maryland. *Environ Health Perspect* 110(12):1219-24.
5. Diaz J, Garcia R, Velazquez de Castro F, Hernandez E, Lopez C, Otero A. 2002. Effects of extremely hot days on people older than 65 years in Seville (Spain) from 1986 to 1997. *Int J Biometeorol* 46:145-9.
6. Worfolk JB. 2000. Heat waves: their impact on the health of elders. *Geriatric Nursing* 21(2):70-7.
7. O'Neill MS, Zanobetti A, Schwartz J. 2003. Modifiers of the temperature and mortality association in seven US cities. *Am J Epidemiol* 157:1074-82.
8. Schwartz J. 2005. Who is sensitive to extremes of temperature? A case-only analysis. *Epidemiology* 16:67–72.
9. Medina-Ramón M, Zanobetti A, Cavanagh DP, Schwartz J. 2006. Extreme Temperatures and Mortality: Assessing Effect Modification by Personal Characteristics and Specific Cause of Death in a Multi-City Case-Only Analysis. *Environ Health Perspect* 114:1331–1336.
10. Stafoggia M, Forastiere F, Agostini D, Buggeri A, Bisanti L, Cadum E, et al. 2005. Temperature estive elevate, vulnerabilità individuale e mortalità, studio case-crossover in quattro città italiane, 1997-2003. Disponibile all'indirizzo http://www.epicentro.iss.it/focus/caldo/Case_Caldo.pdf (ultimo accesso: 12/03/2007).
11. Armstrong BG. 2003. Fixed factors that modify the effects of time-varying factors: applying the case-only approach. *Epidemiology* 14:467–472.
12. Maclure M. 1991. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiology* 4:453-8.
13. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. 1998. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 36(1):8-27.
14. Steadman RG. 1979. The assessment of sultriness. Part I: A temperature-humidity index based on human physiology and clothing science. *J. Applied Meteorol Vol* 18: 861-873.
15. Kalkstein LS, Valimont KM. 1986. An evaluation of summer discomfort in the United States using a relative climatological index. *Bull Am Meteorol Soc* 67:842-8.
16. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. 2004. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution—MISA 1996-2002. *Epidemiol Prev Jul-Oct;28(4-5 Suppl):4-100*.
17. Allison PD. 1998. *Logistic Regression Modeling Using the SAS System: Theory and Applications*. SAS Institute.
18. Bark N. 1998. Deaths of psychiatric patients during heat waves. *Psychiatr Serv* 49:1088-90.
19. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M. 1993. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens* 11:1267–1274.
20. Stout RW, Crawford V. 1991. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet* 338:9–13.
21. Keatinge WR, Coleshaw SR, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R. 1984. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling:



Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *BMJ (Clin Res Ed)* 289:1405–1408.