

LEZIONI DI EPIDEMIOLOGIA

Prof. SIMONE ACCORDINI

Lezione n. 2

- *Determinante*
- *Misure di associazione*



*Sezione di Epidemiologia & Statistica Medica
Università degli Studi di Verona*

Determinante (D): caratteristica in funzione della quale variano i valori del parametro di occorrenza P

Esempi:

- *Il fumo è un determinante dell'incidenza del tumore al polmone
(il rischio per un fumatore è > del rischio per un non fumatore)*
- *L'atopia è un determinante dell'incidenza di asma
(il rischio per un soggetto atopico è > del rischio per un soggetto non atopico)*



Esempi:

OUTCOME	PARAMETRO DI OCCORRENZA
<i>presenza di asma</i>	→ <i>prevalenza di asma</i>
soggetti atopici vs soggetti non atopici	
<i>morte per cancro</i>	→ <i>rischio di morte per cancro</i> <i>tasso di mortalità per cancro</i>
fumatori vs non fumatori	
<i>livello di glicemia</i>	→ <i>valore medio della glicemia</i>
diabetici trattati con un nuovo farmaco ipoglicemizzante vs diabetici trattati con un farmaco ipoglicemizzante standard	
<i>tempo di sopravvivenza</i>	→ <i>mediana del tempo di sopravvivenza</i>
pazienti affetti da tumore al pancreas trattati con EPD vs pazienti affetti da tumore al pancreas trattati con SPD	



Il determinante è una caratteristica misurata (generalmente) a **livello individuale** che ammette **almeno 2 valori**:

D_0 = assente (soggetto non esposto)

D_1 = presente (soggetto esposto)

Esempio:

determinante = fumo

• variabile qualitativa ⇒ 0 = non fumatore
1 = fumatore

• variabile quantitativa ⇒ 0
1
2
... *pack-years*



Esercizio:

Nell'ECRHS è stata misurata la iperreattività bronchiale (BHR), la presenza di sibili nel torace e l'abitudine al fumo in un campione casuale di adulti (20-44 anni) in tre città del Nord Italia.

Numero totale di soggetti (N), numero (%) di soggetti broncoreattivi e numero (%) di soggetti con sibili in varie categorie di fumatori.

	N	BHR		SIBILI	
		N	%	N	%
fumatori	422	71	(16.8)	115	(27.3)
ex fumatori	209	38	(18.0)	34	(16.3)
non fumatori	472	83	(17.5)	48	(10.2)

Il fumo è un determinante della broncoreattività?

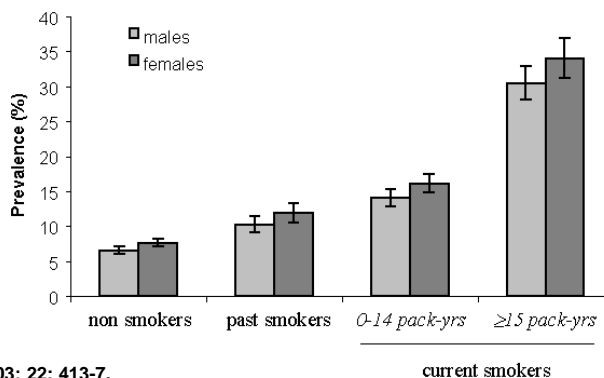
Il fumo è un determinante dei sibili?



RELAZIONE DI OCCORRENZA:

Relazione tra un **parametro di occorrenza (P)** e un **determinante (D)** o un insieme di determinanti: **$P = f(D)$**

Esempio: Prevalenza di tosse e catarro cronici in Italia (soggetti di età 20-44 anni).



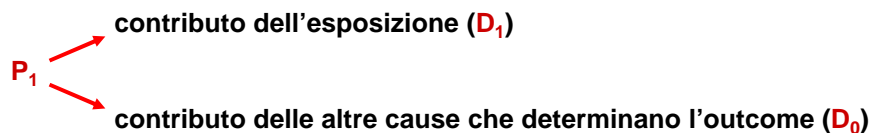
Cerveri I, et al.

Eur Respir J 2003; 22: 413-7.



Lo scopo della ricerca epidemiologica è in generale lo studio e la misurazione della relazione di occorrenza

- La relazione d'occorrenza è anche nota come "ASSOCIAZIONE tra il determinante e la malattia"
 - Se il determinante ha solo due livelli: D_0 = esposizione assente
 D_1 = esposizione presente
- ⇒ la relazione di occorrenza si misura confrontando i parametri di occorrenza valutati separatamente nei due gruppi: $P_0 \leftrightarrow P_1$
- (P_0 = parametro di occorrenza - gruppo non esposto
 P_1 = parametro di occorrenza - gruppo esposto)



In generale:

- $P_1 > P_0$ → associazione positiva (esposizione = **fattore di rischio**)
- $P_1 < P_0$ → associazione negativa (esposizione = **fattore protettivo**)
- $P_1 \sim P_0$ → non esiste associazione (non è un determinante)

Esempio: Prevalenza di rinite allergica in Italia (soggetti di età 20-44 anni).
de Marco R, et al. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1405-12.

area sub-continentale (D_0) → 18.0%
area mediterranea (D_1) → 20.2% } $P_1 > P_0$



... talvolta:

$P_1 < P_0$ → **associazione negativa** (esposizione = **fattore di rischio**)

$P_1 > P_0$ → **associazione positiva** (esposizione = **fattore protettivo**)

$P_1 \sim P_0$ → **non esiste associazione** (**non** è un determinante)

Esempio:

Studio sulla sopravvivenza dopo Pancreaticoduodenectomia Standard (SPD) o Extended (EPD) per adenocarcinoma duttale pancreatico in stadio I-III.

Iacono C, et al. *World J Surg* 2002;26:1309-14.

Probabilità di sopravvivenza dopo 1 anno dal trattamento:

SPD (D ₀)	→	31%	} P ₁ > P ₀
EPD (D ₁)	→	76%	



La relazione di occorrenza viene espressa mediante **misure sintetiche di effetto**, che esprimono il grado di relazione tra D e P

EFFETTO

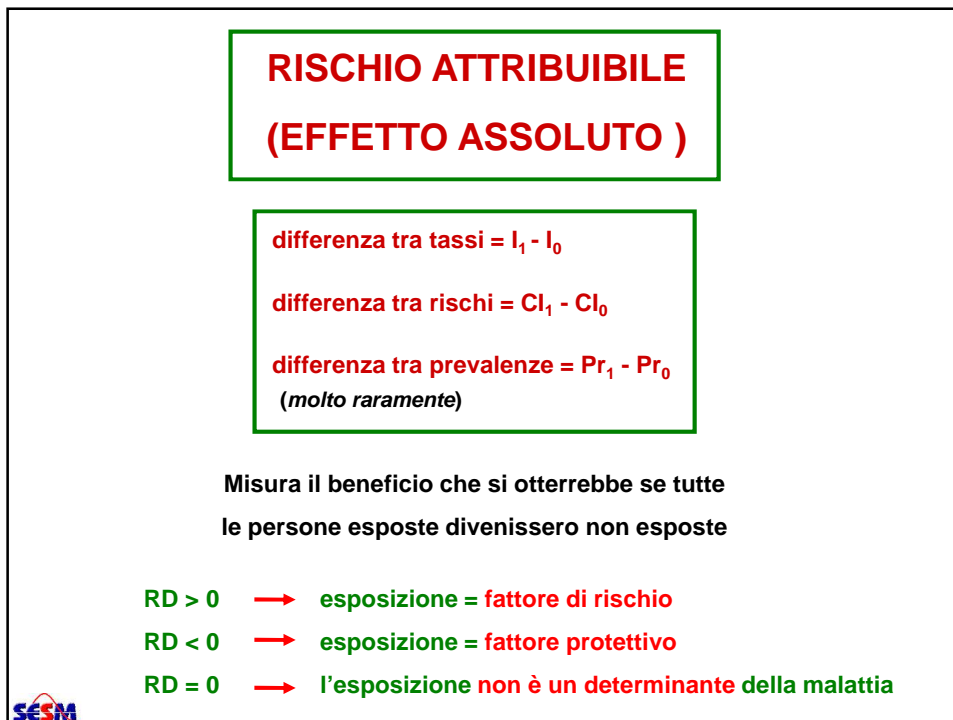
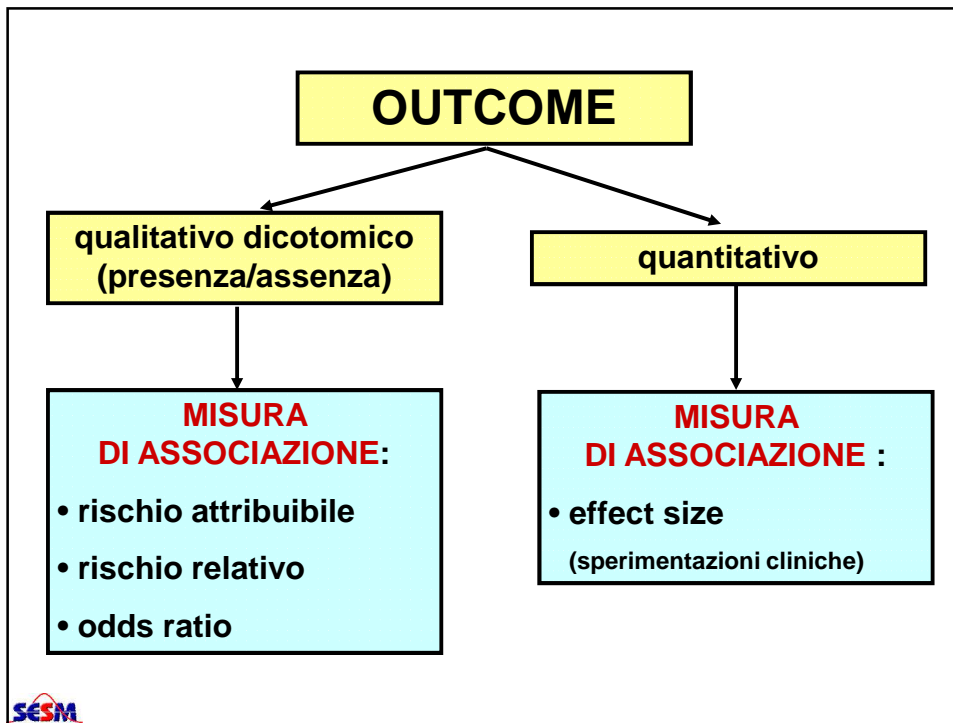
Quantità di cambiamento nella frequenza della malattia causata da uno specifico fattore

Esempi:

*Ogni anno l'allattamento al seno dei bambini nati da madri infette da HIV è responsabile della trasmissione della malattia a 200 per 1000 bambini-anno nati da tali madri

*I forti fumatori (>45 pack-yrs) maschi hanno un rischio di avere bronchite cronica 17 volte maggiore rispetto ai non fumatori (Cerveri et al. *ERJ* 2001;18:85-92).





- RD misura l'effetto di un'esposizione sulla popolazione
- RD permette di valutare il **beneficio atteso** da un intervento di prevenzione



utile per stabilire a quale intervento sanitario dare la priorità

Esempio:

L'incidenza di HIV in bimbi nati da madri infette non allattati al seno è pari a 180 casi per 1000 bambini-anno e a 380 casi per 1000 bambini-anno tra quelli allattati:

$$RD = 380 \times 1000 \text{ anni}^{-1} - 180 \times 1000 \text{ anni}^{-1}$$

$$= 200 \text{ per } 1000 \text{ bambini-anno}$$

l'effetto dell'allattamento al seno da madri affette da HIV è di produrre 200 casi ogni 1000 bambini per anno

RD > 0 ⇒ esposizione = **fattore di rischio**



RISCHIO RELATIVO (EFFETTO RELATIVO)

rapporto tra tassi = I_1 / I_0

rapporto tra rischi = CI_1 / CI_0

rapporto tra prevalenze = Pr_1 / Pr_0

Misura la forza dell'associazione causale
tra il determinate e la malattia

RR > 1 → esposizione = **fattore di rischio**

RR < 1 → esposizione = **fattore protettivo**

RR = 1 → l'esposizione **non è un determinante della malattia**



- RR è la più utilizzata misura della relazione di occorrenza
- RR misura la **forza dell'associazione tra D e P**
- RR è la più importante **misura eziologica**

Esempio:

La mortalità per ulcera negli USA nel 1950 era di 93 casi per 1000000 persone-anno, mentre nel 1990 era di 31 casi per 1000000 persone-anno.

$$RR = 93 \times 1000000 \text{ anni}^{-1} / 31 \times 1000000 \text{ anni}^{-1} = 3$$

Un americano nel 1950 aveva un rischio di morire per ulcera 3 volte superiore rispetto ad un americano nel 1990.

$RR > 1 \Rightarrow$ esposizione = **fattore di rischio**



Esempio:

Numero di cardiopatie ischemiche (CHD) in funzione del tipo di personalità (Western Collaborative Group Study):

	CHD	NO CHD	
Tipo A	178	1.411	1589
Tipo B	79	1.486	1565
	257	2.897	3154

tipo A: competitivo, apprensivo

tipo B: rilassato e non competitivo

} Coorte di individui tra i 34 e i 59 anni seguiti per un periodo di 8 anni



Esempio:

Numero di cardiopatie ischemiche (CHD) in funzione del tipo di personalità (Western Collaborative Group Study):

	CHD	NO CHD	
Tipo A	178	1.411	1589
Tipo B	79	1.486	1565
	257	2.897	3154

tipo A: competitivo, apprensivo

tipo B: rilassato e non competitivo

Coorte di individui tra i 34 e i 59 anni seguiti per un periodo di 8 anni

$$CI_A = \text{prob}(\text{CHD} | \text{Tipo A}) = 178/1589 = 0.1120$$

$$CI_B = \text{prob}(\text{CHD} | \text{Tipo B}) = 79/1565 = 0.0505$$

$$RR = \frac{0.1120}{0.0505} = 2.22$$

Un soggetto di tipo A ha un rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica in un periodo di 8 anni pari a più del doppio del rischio per un soggetto di tipo B.

RR > 1 ⇒ esposizione = **fattore di rischio**



Esempio:

Tassi di mortalità ($\times 100000 \text{ anni}^{-1}$) per cancro al polmone e cardiopatie ischemiche (CHD) nei medici maschi britannici (Doll & Peto. BMJ 1976;2:1525-36).

	cancro polmonare	CHD
fumatori	140	669
non fumatori	10	413

RR

14.0

1.6

RD

130

256

$\times 100000 \text{ anni}^{-1}$

Il fumo è un **fattore di rischio** più 'forte' per il cancro al polmone (outlook eziologico)

Il fumo ha un **impatto sulla salute pubblica** maggiore per le cardiopatie ischemiche (outlook salute pubblica)



Esercizio:

*Incidenza di tumore al polmone in soggetti di età 45-54 anni,
tra i fumatori e i non fumatori (x 100000 anni⁻¹)*

fumatori	non fumatori
67.0	5.8

RD = ???

RR = ???



Quali misure di rischio utilizzare per valutare la relazione di occorrenza: *tasso di incidenza (I)*, *incidenza cumulativa (CI)* o *prevalenza (Pr)*?

- Le misure della relazione tra D e P dipendono dal tipo di misura di rischio utilizzata.
- Se il tempo di osservazione è molto breve / e *CI* danno risultati simili. **Per malattie acute e di breve durata talvolta può essere usata anche *Pr*.**
- Se il tempo di osservazione di una comunità è relativamente lungo / è la migliore stima del rischio da utilizzare.



Un'altra misura di associazione utilizzata spesso è l'**ODDS RATIO**.

Se E è un evento di interesse, definiamo come **ODDS**:

$$\text{Odds}(E) = \frac{\text{Prob}(E)}{1-\text{Prob}(E)}$$

	Outcome (M ₁)	Non outcome (M ₀)	Totale
Esposti (D ₁)	r ₁	n ₁ - r ₁	n ₁
Non esposti (D ₀)	r ₀	n ₀ - r ₀	n ₀
Totale	r	n - r	n

Odds di malattia

$$\text{Odds}(M_1 | D_1) = \frac{\text{prob}(M_1 | D_1)}{\text{prob}(M_0 | D_1)} = \frac{r_1/n_1}{(n_1 - r_1)/n_1} = \frac{r_1}{n_1 - r_1}$$

negli esposti

$$\text{Odds}(M_1 | D_0) = \frac{\text{prob}(M_1 | D_0)}{\text{prob}(M_0 | D_0)} = \frac{r_0/n_0}{(n_0 - r_0)/n_0} = \frac{r_0}{n_0 - r_0}$$

nei non esposti



ODDS RATIO

$$OR = \frac{\text{Odds}(M_1 | D_1)}{\text{Odds}(M_1 | D_0)} = \frac{r_1}{n_1 - r_1} \cdot \frac{n_0 - r_0}{r_0}$$

	Outcome (M ₁)	Non outcome (M ₀)	Totale
Esposti (D ₁)	r ₁	n ₁ - r ₁	n ₁
Non esposti (D ₀)	r ₀	n ₀ - r ₀	n ₀
Totale	r	n - r	n

- è una **stima del RR** se gli eventi non sono frequenti
- è l'**unica misura di associazione** calcolabile negli **studi caso-controllo**

OR > 1 → l'esposizione è un **fattore di rischio**

OR < 1 → l'esposizione è un **fattore protettivo**

OR = 1 → l'esposizione **non è un determinante della malattia**



Esempio: Numero di cardiopatie ischemiche (CHD) in funzione del tipo di personalità.

	CHD	NO CHD	
Tipo A	178	1.411	1589
Tipo B	79	1.486	1565
	257	2.897	3154

$$CI_1 = \text{pr}(\text{CHD} \mid \text{Tipo A}) = 178/1589 = 0.1120$$

$$CI_0 = \text{pr}(\text{CHD} \mid \text{Tipo B}) = 79/1565 = 0.0505$$

$$RR = \frac{0.1120}{0.0505} = 2.22$$

$$OR = \frac{178 \cdot 1486}{1411 \cdot 79} = 2.37$$

Un soggetto di tipo A ha un rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica in un periodo di 8 anni pari a più del doppio del rischio per un soggetto di tipo B.

RR (OR) > 1 ⇒ **fattore di rischio**



Esercizio:

Liddell ed altri (1984) fornirono i risultati di uno studio sull'associazione tra carcinoma bronchiale ed esposizione all'asbesto nelle miniere e negli stabilimenti di crisolito in Canada. Tra i 520 soggetti esposti ad asbesto, 148 presentavano carcinoma ai polmoni; mentre tra i 418 non esposti, 75 presentavano carcinoma ai polmoni.

	Malati (M ₁)	Sani (M ₀)	Totale
Esposti (D ₁)			
Non esposti (D ₀)			
Totale			

OR = ???

