



Analisi di mediazione per l'associazione tra livello di istruzione, markers infiammatori e malattie cardiovascolari: risultati dallo studio EPIC-Italia

Maria Teresa Giraudo, Fulvio Ricceri, Francesca Fasanelli, Carlotta Sacerdote, Angelo d'Errico, Meena Kumari, Claudia Agnoli, Sabina Sieri, Giovanna Masala, Saverio Caini, Rosario Tumino, Graziella Frasca, Licia Iacoviello, Amalia Mattiello, Salvatore Panico

Congresso AIE - 21 ottobre 2016



Sommario



Contesto

- Vari studi epidemiologici hanno messo in evidenza l'associazione tra lo status socioeconomico (SES) e il rischio di patologie croniche come tumori, malattie respiratorie, diabete ed eventi cardiovascolari (CE).
- L'aumento del rischio di CE tra la popolazione di livello socio-economico più basso è stato rilevato indipendentemente dagli indicatori utilizzati per il SES.
- Risulta quindi di interesse indagare sui possibili pathway clinici e biologici coinvolti nell'associazione tra SES e CE.



Contesto

Un'anteprima dei dati di EPIC (Ricceri et al., PLoS One 2016)

	Crude HR	Adj_1 HR	Adj_2 HR	Adj_3 HR
M				
I	Ref	Ref	Ref	Ref
II	1.13 (0.93-1.38)	1.04 (0.86-1.27)	1.13 (0.93-1.38)	1.04 (0.86-1.27)
III	1.23 (1.02-1.4)	1.08 (0.90-1.30)	1.22 (1.01-1.47)	1.08 (0.89-1.31)
trend	$p=0.03$	$p=0.45$	$p=0.04$	$p=0.44$
F				
I	Ref	Ref	Ref	Ref
II	1.32 (1.05-1.66)	1.34 (1.04-1.74)	1.30 (1.03-1.63)	1.35 (1.04-1.74)
III	1.71 (1.37-2.14)	1.40 (1.07-1.83)	1.60 (1.28-2.01)	1.36 (1.04-1.79)
trend	$p < 0.001$	0.01	$p < 0.001$	$p=0.01$



Contesto

- Lo status socio-economico potrebbe avere un ruolo in alcune patologie croniche tramite condizioni correlate quali ansietà e depressione, origine di stili di vita a rischio (fumo, alcol, diete non salutari)
- Potrebbero essere coinvolti anche fattori psicobiologici legati ad un aumento dei fattori di rischio clinico quali ipertensione, ipercolesterolemia e insulino resistenza
- In questo contesto potrebbe essere interessante indagare sul ruolo esercitato da fattori infiammatori misurandoli con opportuni biomarkers



Scopo

Scopi di questo studio preliminare:

- Individuare gli effetti di mediazione degli stili di vita e di alcune variabili cliniche sull'aumento del rischio di CE per livelli di SES più bassi in una coorte mediterranea
- Valutare l'eventuale effetto di mediazione per tale fenomeno di fattori infiammatori misurati da specifici biomarkers in una sottocoorte



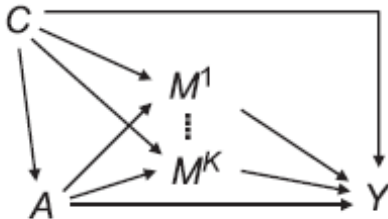
Misura del SES

- Si è utilizzato come indicatore del SES il livello di istruzione misurato tramite un questionario (scuola primaria o nessuna, scuola secondaria o professionale, università o istruzione tecnica superiore)
- Si è impiegato l'indice RII (relative index of inequality) per tenere conto delle differenze nelle distribuzioni dei livelli di istruzione dovute a sesso, coorte di nascita e regione di residenza
- Si è considerato il valore medio della distribuzione cumulativa percentuale di ogni livello di istruzione per calcolare il punteggio RII
- La distribuzione dei punteggi è quindi stata suddivisa in terzili a partire dal livello più elevato di istruzione



Analisi di mediazione

- L'analisi di mediazione consente di separare gli effetti diretti (non mediati) dagli effetti indiretti (dovuti a variabili intermedie M , i mediatori) dell'esposizione A sull'outcome Y
- Nel contesto dell'inferenza causale, l'individuazione degli effetti diretti e indiretti coinvolge quantità che non sono necessariamente osservate (controfattuali)





Effetti casuali nell'analisi di sopravvivenza

Definizione (TCE, PDE, NIE)

L'effetto puro diretto dell'esposizione A sull'outcome tempo all'evento T é espresso da

$$PDE = \frac{\lambda_{T^{a^*}, M^a}(t)}{\lambda_{T^{a^*}, M^{a^*}}(t)}$$

L'effetto naturale indiretto dell'esposizione A sull'outcome tempo all'evento T é espresso da

$$NIE = \frac{\lambda_{T^a, M^a}(t)}{\lambda_{T^a, M^{a^*}}(t)}$$

L'effetto causale totale è il prodotto dell'effetto puro diretto e dell'effetto naturale indiretto:

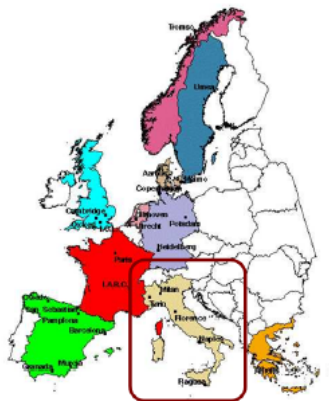
$$TCE = PDE \cdot NIE$$



Studio EPIC

EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

	Tromsø
	Umeå Malmö
	Aarhus Copenhagen
	Oxford Cambridge
	Potsdam Heidelberg
	Utrecht Bilthoven
	Paris (nationwide)
	Turin Milan Florence Naples Ragusa
	Oviedo San Sebastian Pamplona Murcia Granada
	Athens (nationwide)





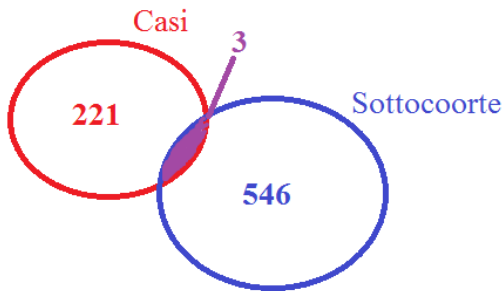
Coorte EPICOR

- Arruolamento nello studio dal 1993 al 1998
- Partecipanti totali 47749 di cui 15171 maschi e 32578 femmine
- Misure antropometriche e questionari validati inerenti abitudini alimentari, stili di vita e patologie prevalenti
- Campioni di sangue conservati a -180° in azoto liquido
- CE ncidenti identificati attraverso link alle schede di dimissione ospedaliera e validazione delle cartelle cliniche utilizzando i criteri MONICA



Sottocoorte

- È stato costruito un caso-coorte su cui misurare i biomarkers proteina C-reattiva (CRP), PAI-1 e D-dimero
- Sono stati inclusi 221 casi di CE e 546 membri della sottocoorte di cui 3 casi





Modelli multivariati per la sottocoorte

Modello con mediatori multipli: BMI, smoking status, indice di dieta mediterranea, energy intake, attività fisica, stato menopausale, diabete prevalente, ipercolesterolemia prevalente, ipertensione prevalente

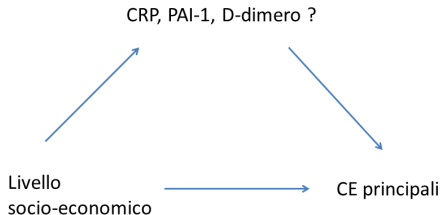
	HR (95 % CI - bootstrap)
Moderate vs High	
PDE	1.55 (1.17-2.40)
NIE	1.00 (0.76-1.19)
TCE	1.55 (1.14-2.26)
Low vs High	
PDE	1.56 (1.00-2.83)
NIE	0.96 (0.75-1.24)
TCE	1.50 (1.05-2.68)



Biomarkers dell'inflammatione

- La proteina C-reattiva (CRP), il PAI-1 e il D-dimero possono essere considerati come biomarkers dello stato generale di inflammatione degli individui
- Potrebbero essere candidati mediatori nell'associazione tra SES e CE

Possibile DAG:





Analisi di mediazione con biomarkers

Modello con mediatori multipli + biomarkers: BMI, smoking status, indice di dieta mediterranea, energy intake, attività fisica, stato menopausale, diabete prevalente, ipercolesterolemia prevalente, ipertensione prevalente, CRP, PAI-1

	HR (95 % CI - bootstrap)
Moderate vs High	
PDE	1.37 (0.96-1.10)
NIE	1.16 (1.03-1.31)
TCE	1.59 (1.15-2.60)
Low vs High	
PDE	1.35 (1.01-2.06)
NIE	1.08 (0.98-1.42)
TCE	1.45 (1.25-2.11)



Limiti, problemi, prospettive...

Le analisi effettuate sono in parte preliminari.

- Approfondire l'analisi nell'approccio caso-coorte
- Elaborare ed utilizzare un unico indice composto di infiammazione
- Ipotizzare un modello con variabili latenti (stress?) e analizzarlo tramite la metodologia SEM



GRAZIE DELL'ATTENZIONE!

Sostengo i nostri amici...



... e non ho nessun conflitto di interessi