

13-15 Aprile 2016

Reggio Children c/o Centro Internazionale Loris Malaguzzi – REGGIO EMILIA



Mortalità per tumore del fegato e diabete mellito di tipo 2 in Puglia con un modello shared component

Enzo Coviello

U.O. Epidemiologia - Registro Tumori ASL BT

Francesco Cuccaro, Annamaria Nannavecchia e Gruppo Registro Tumori

Puglia

Introduzione

- Lo studio della variazione geografica dei tassi di malattia è uno strumento usato in epidemiologia per individuare le aree di una regione a rischio più alto e generare ipotesi sulle cause di tali differenze.
- Molti fattori di rischio sono associati a diverse malattie (ad es. il fumo) per cui trovare una variazione geografica simile di malattie correlate rafforza l'evidenza dell'esistenza reale di un cluster e, per altro verso, dà sostegno all'ipotesi che tale variazione sia determinata dal fattore (o dai fattori) di rischio in comune.

Introduzione

- Lo studio della variazione geografica dei tassi di malattia è uno strumento usato in epidemiologia per individuare le aree di una regione a rischio più alto e generare ipotesi sulle cause di tali differenze.
- Molti fattori di rischio sono associati a diverse malattie (ad es. il fumo) per cui trovare una variazione geografica simile di malattie correlate rafforza l'evidenza dell'esistenza reale di un cluster e, per altro verso, dà sostegno all'ipotesi che tale variazione sia determinata dal fattore (o dai fattori) di rischio in comune.
- E' possibile indagare con un unico modello (shared component model) la variazione geografica di due malattie che hanno uno o più fattori di rischio in comune.
- L'idea chiave della sua formulazione è quella di scomporre la variazione geografica totale in **una componente condivisa**, attribuibile al fattore di rischio comune a entrambe le malattie, e in **una componente specifica** attribuibile ai fattori di rischio specifici di ciascuna di esse.

Premesse all'applicazione del metodo

Per l'applicazione del modello shared model è necessario che:

1. Le due malattie condividano uno o più fattori di rischio
2. Il periodo di latenza tra l'esposizione e la malattia/morte sia approssimativamente simile per le due malattie

Premesse all'applicazione del metodo

Per l'applicazione del modello shared model è necessario che:

1. Le due malattie condividano uno o più fattori di rischio
2. Il periodo di latenza tra l'esposizione e la malattia/morte sia approssimativamente simile per le due malattie
3. Le mappe dei tassi di incidenza o di mortalità delle due malattie ottenute considerando ciascuna di esse da sola (stime BYM) si assomiglino tra loro, con valori più alti e più bassi dislocati approssimativamente nelle stesse aree territoriali.

Materiali e Metodi

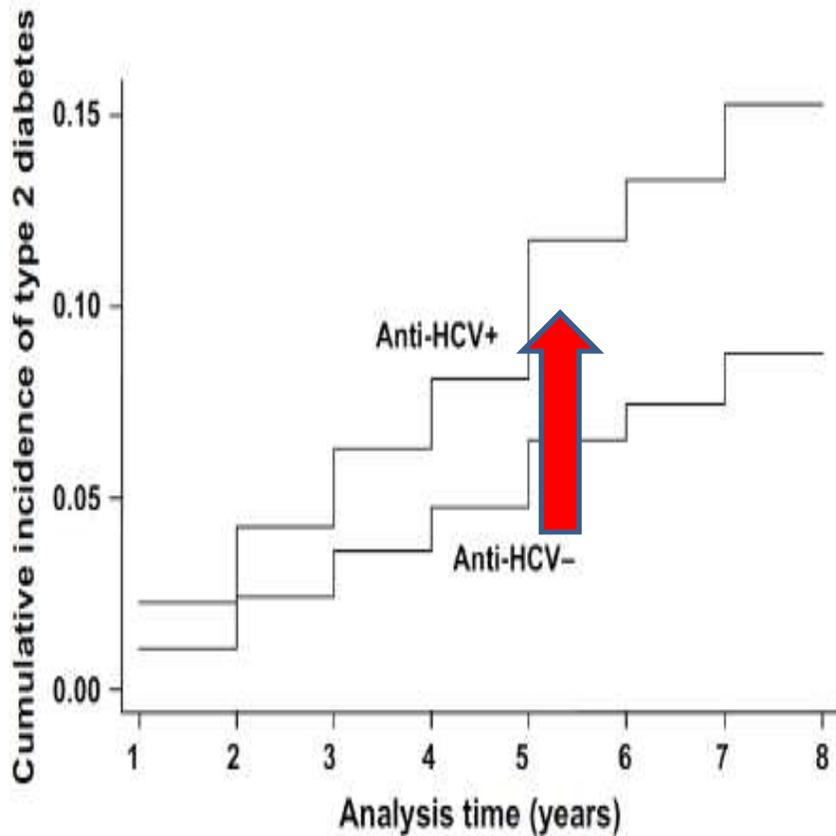
- Sono stati utilizzati i dati di mortalità ISTAT relativi alla Puglia 2008-2012 disaggregati per causa, sesso, fascia di età e comune di residenza.
- Per ciascun comune si sono calcolati i decessi osservati per tumore primitivo del fegato (C220 e C229) e diabete mellito di tipo 2 (E11 e E14).

Materiali e Metodi

- Sono stati utilizzati i dati di mortalità ISTAT relativi alla Puglia 2008-2012 disaggregati per causa, sesso, fascia di età e comune di residenza.
- Per ciascun comune si sono calcolati i decessi osservati per tumore primitivo del fegato (C220 e C229) e diabete mellito di tipo 2 (E11 e E14).
- Sono stati stimati gli eventi attesi per ciascuna patologia utilizzando come tassi di riferimento i tassi di mortalità età-specifici regionali (standardizzazione interna).
- Sono stati adattati il modello proposto da Besag et al. (BYM) separatamente alla mortalità per tumore primitivo del fegato e diabete mellito di tipo 2 e il modello SC proposto da Knorr-Held e Best (JRSS-A 2001)

Motivazione allo studio della componente shared

CDC: il diabete mellito è 3 volte più frequente nelle persone HCV positive



Am J Epidemiol 2007;166:196–203

Rischio di avere un tumore dei diabetici rispetto ai non diabetici

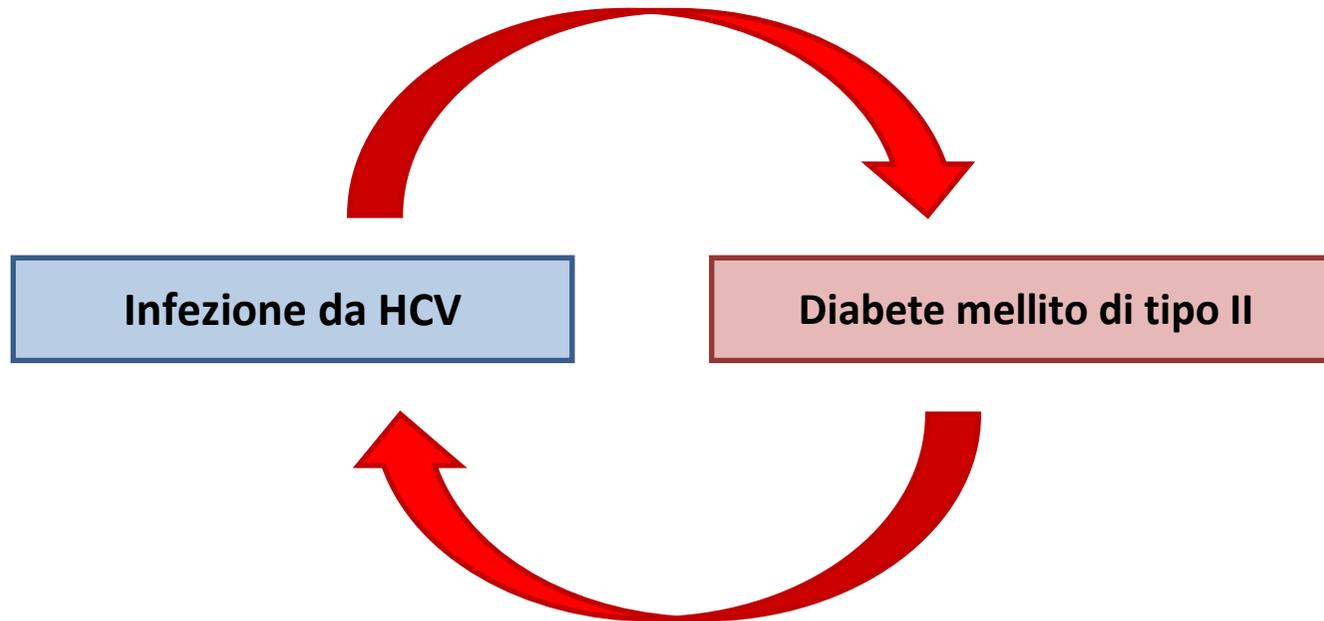
	Uomini	Donne
SEDE	SIR	SIR
Tutti i tumori	1.10	1.34
Stomaco	1.10	0.60
Colon retto	1.85	1.04
Fegato	3.56	6.73
Vie Biliari	-	4.00
Pancreas	0.96	3.57
Polmone	0.90	0.54
Mammella		1.22
Corpo Utero		2.87
Ovaio		0.80
Prostata	0.64	
Rene	0.86	3.63
Vescica	1.46	1.39
Tiroide	0.77	1.05
LNH	1.27	0.79
Altro	0.95	1.15

Vicentini et al. – AIRTUM 2014

Registro tumori e registro diabete mellito Reggio Emilia

Motivazione allo studio della componente shared

L'infezione da HCV induce insulino-resistenza
e ne accelera l'evoluzione a diabete mellito



**Il diabete mellito II accelera la fibrosi in corso di epatite C
e incrementa l'incidenza di cirrosi e epatocarcinoma**

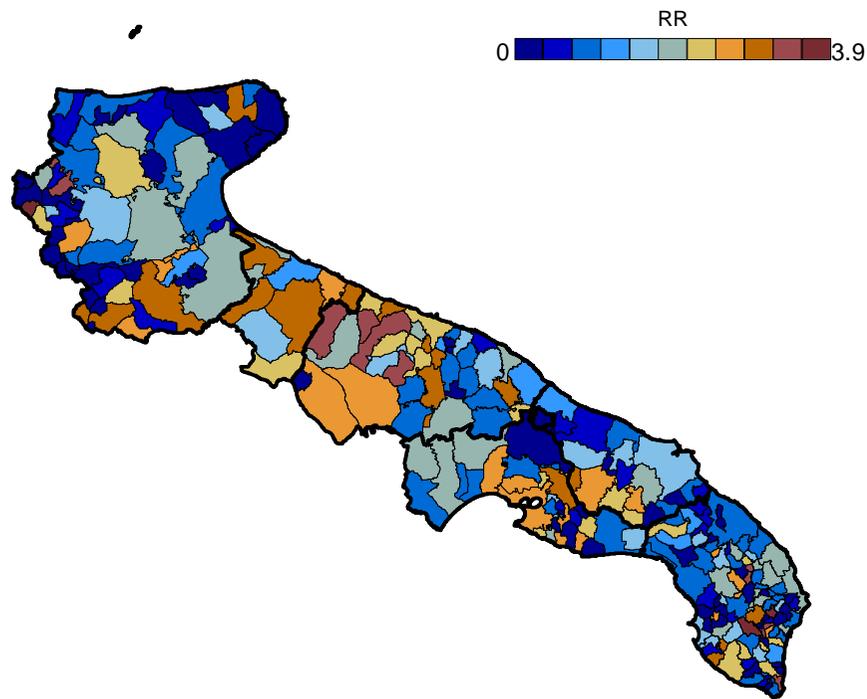
Riepilogo dei dati

La tabella riporta un breve riepilogo dei dati di mortalità per tumore primitivo del fegato e diabete mellito di tipo II rilevati nei maschi e nelle femmine nei 258 comuni della Puglia dal 2008 al 2012.

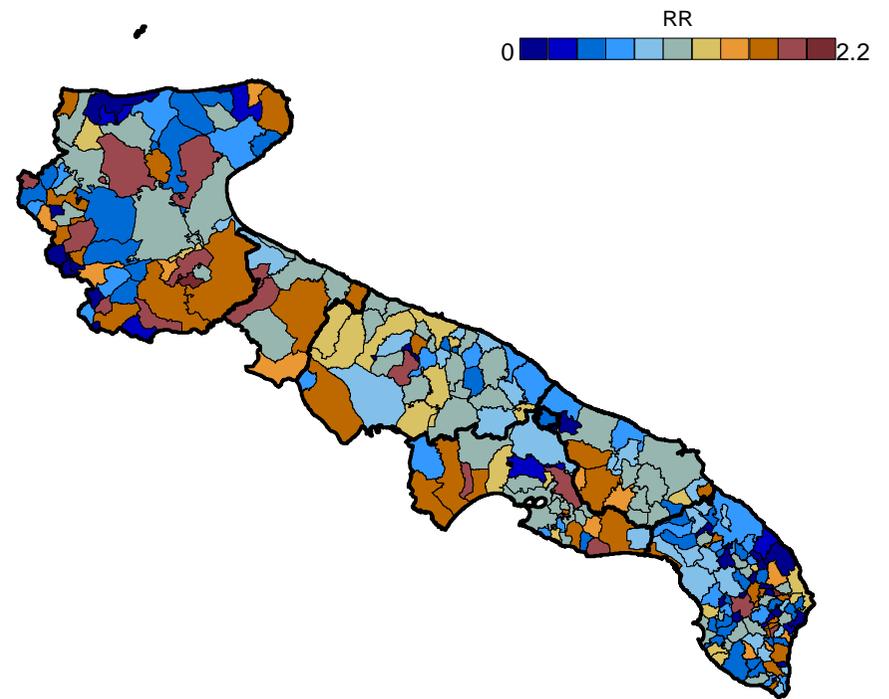
Malattia	Totale	Mediana	Range
Diabete	7984	14.5	(0 - 765)
Tumore primitivo del fegato	2948	5	(0 - 316)

SMR - Tumore del Fegato e Diabete Mellito 2

SMR - Tumore primitivo del Fegato

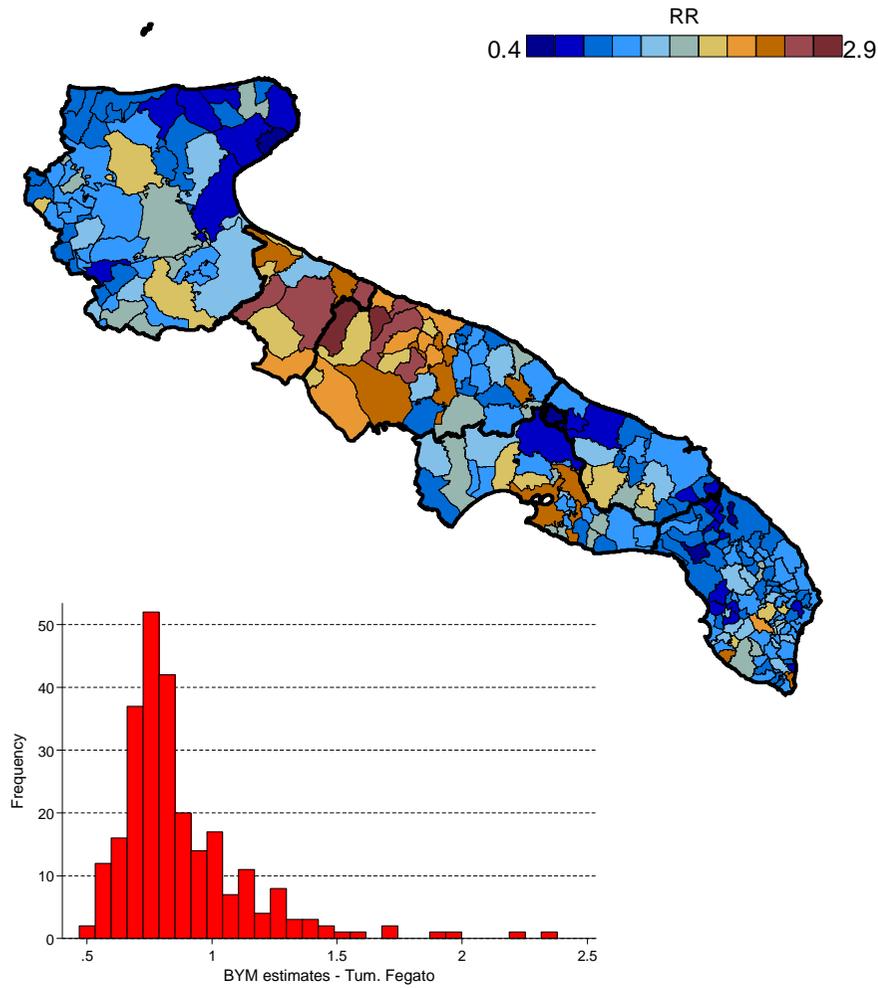


SMR - Diabete Mellito 2

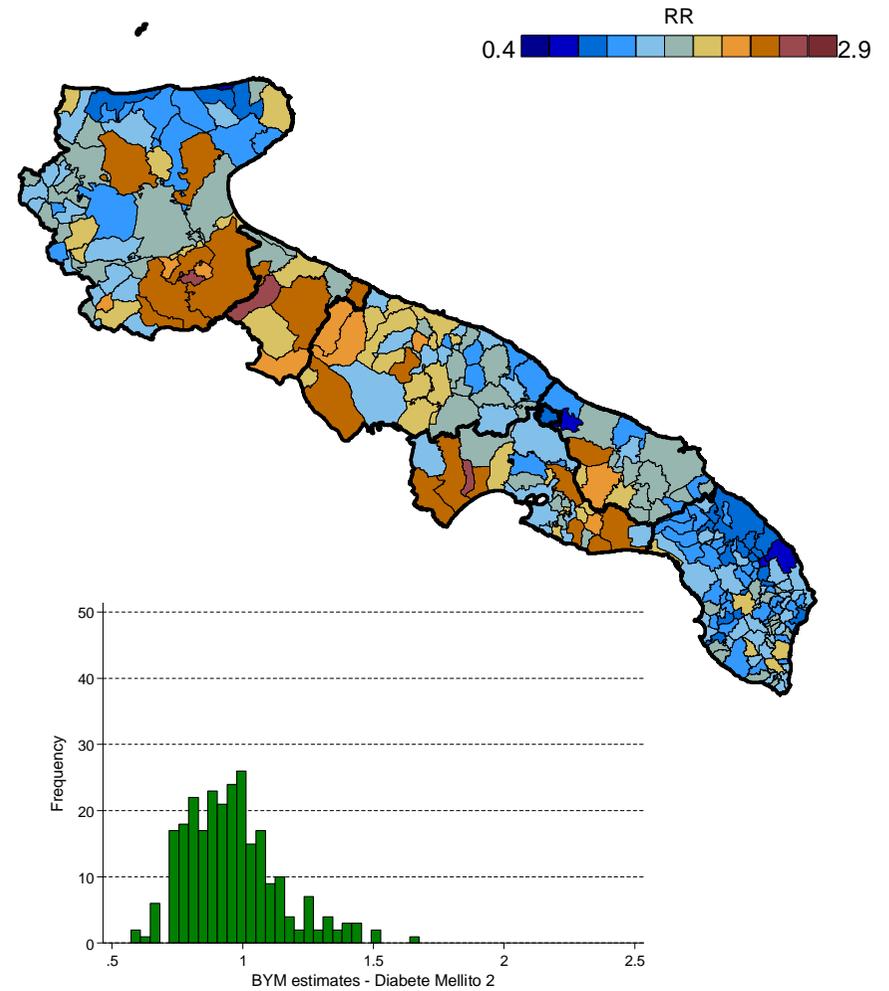


Stime BYM - Tumore del Fegato e Diabete Mellito 2

BYM Tumore primitivo del Fegato



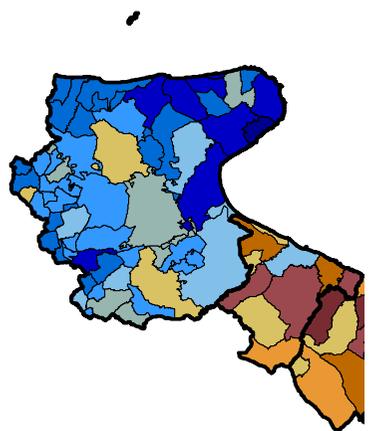
BYM Diabete Mellito 2



Stime BYM - Tumore del Fegato e Diabete Mellito 2

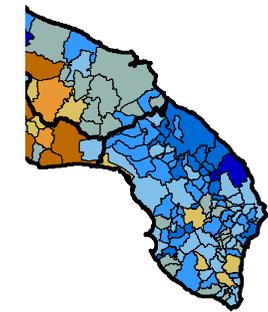
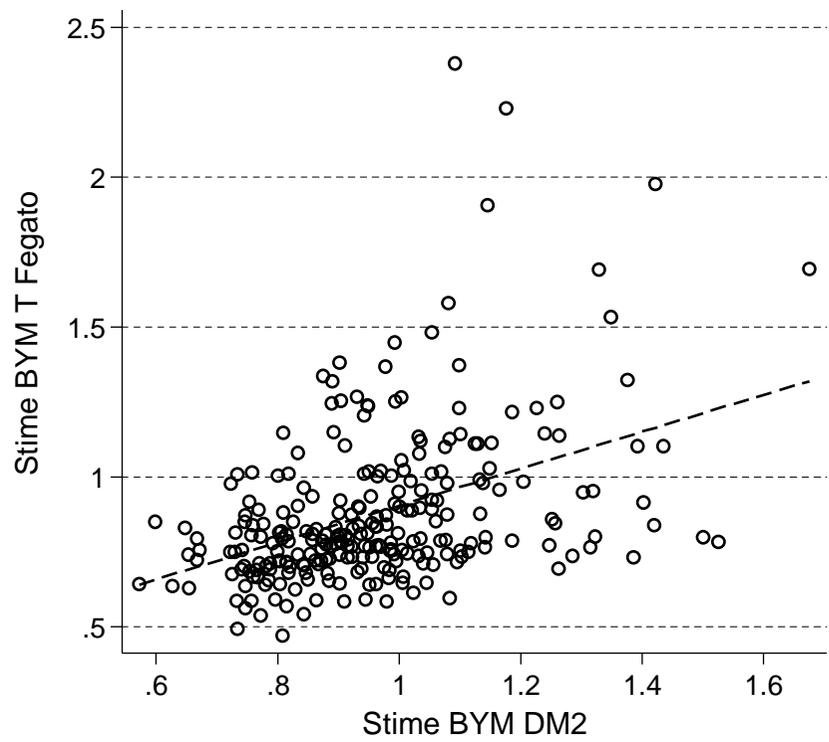
BYM Tumore primitivo del Fegato

BYM Diabete Mellito 2



Correlazione Stime BYM

	BYM HCC	BYM Diabete
BYM HCC	1.0000	
BYM Diabete	0.4206	1.0000



Stime BYM - Tumore del Fegato e Diabete Mellito 2

BYM Tumore primitivo del Fegato

BYM Diabete Mellito 2

Correlazione Stime BYM

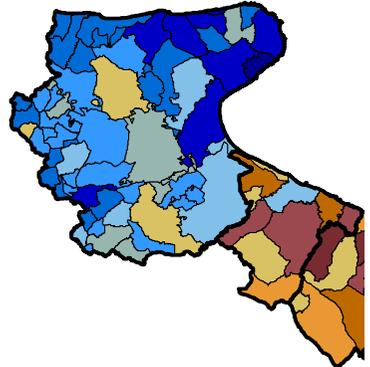
0.4

BYM HCC BYM Diabete

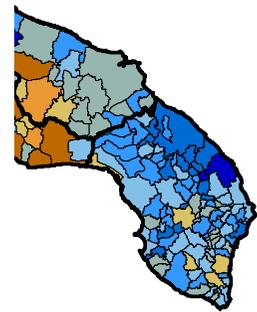
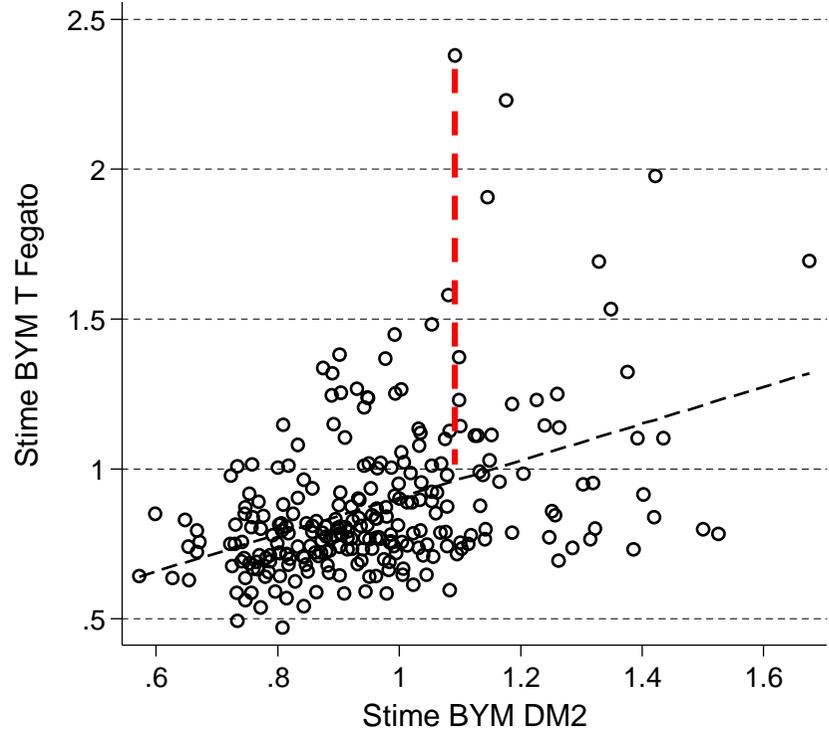
0.4

RR

2.9



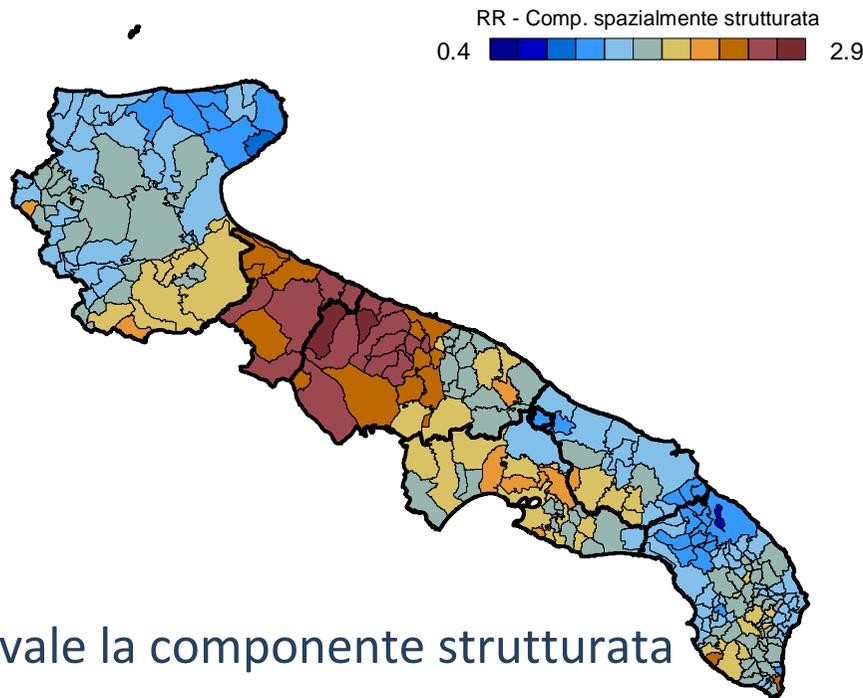
BYM HCC		1.0000	
BYM Diabete		0.4206	1.0000



Stime BYM – Tumore primitivo del fegato

Mappa sola componente spazialmente strutturata

BYM Tumore primitivo del Fegato

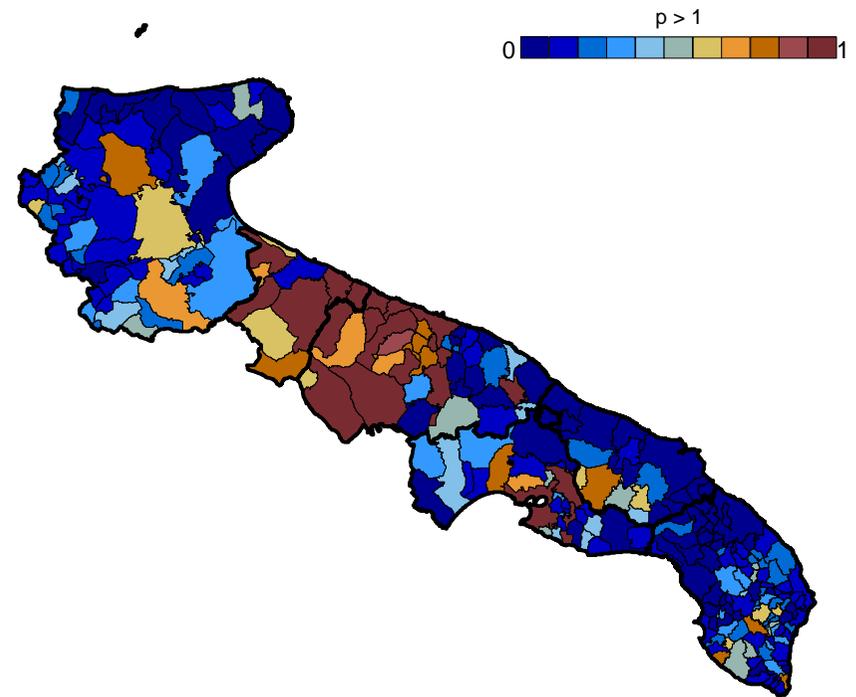


Prevale la componente strutturata

$\frac{\text{Varianza comp. strutturata}}{\text{Varianza comp. non strutturata}} = 1.29$

Mappa probabilità che la stima BYM > 1

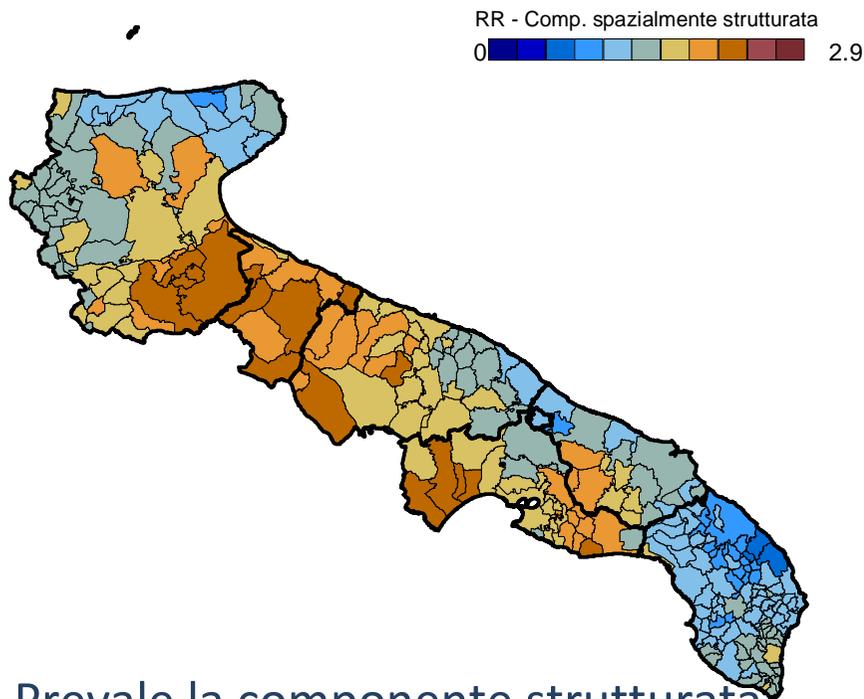
BYM Tumore primitivo del Fegato



Stime BYM – Diabete Mellito 2

Mappa sola componente spazialmente strutturata

BYM Diabete Mellito 2

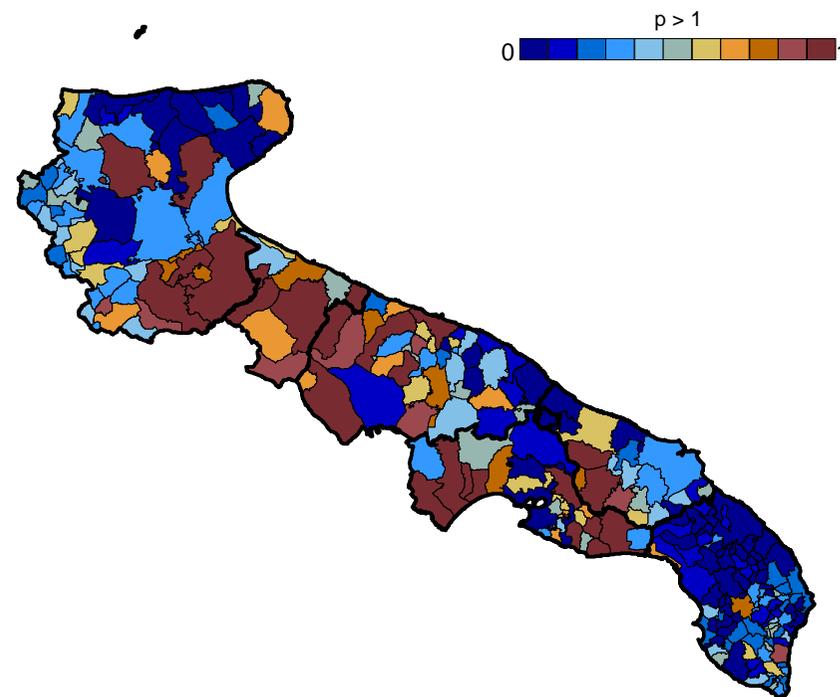


Prevale la componente strutturata

Varianza comp. strutturata = 1.54
Varianza comp. non strutturata

Mappa probabilità che la stima BYM > 1

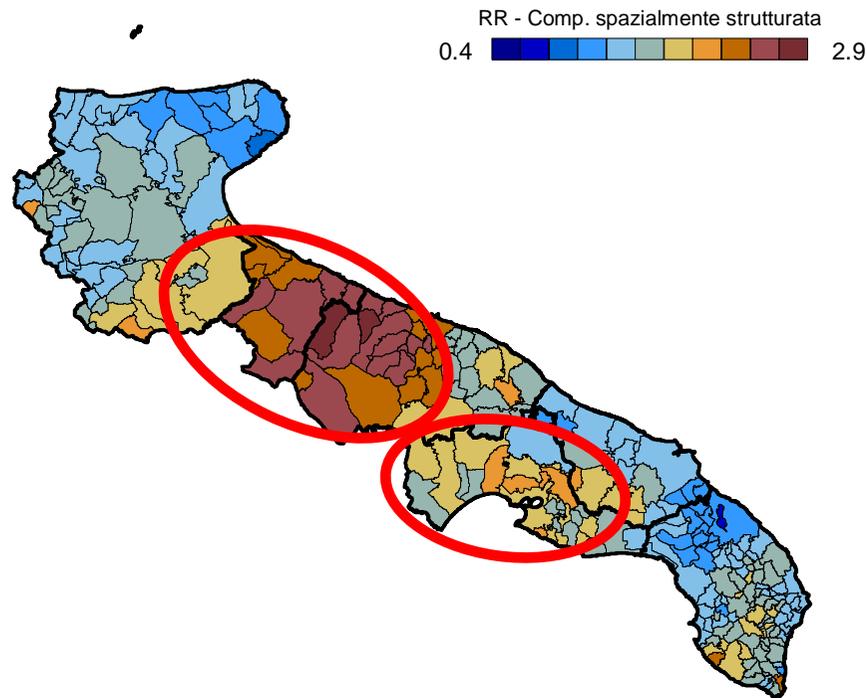
BYM Diabete Mellito 2



Correlazione componente spazialmente strutturata T Fegato e DM2

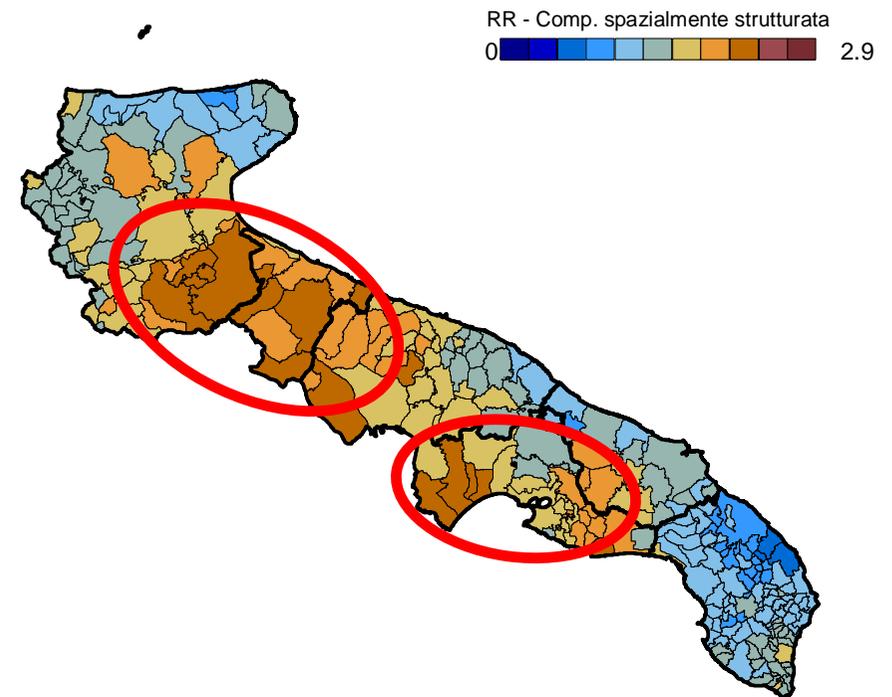
Mappa sola componente spazialmente strutturata

BYM Tumore primitivo del Fegato



Mappa sola componente spazialmente strutturata

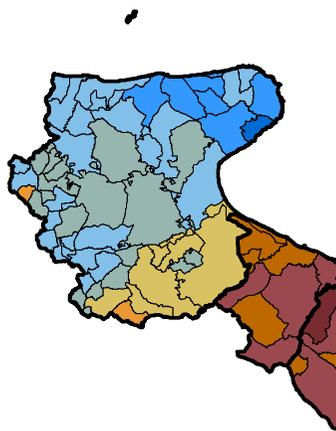
BYM Diabete Mellito 2



Correlazione componente spazialmente strutturata T Fegato e DM2

Mappa sola componente spazialmente strutturata

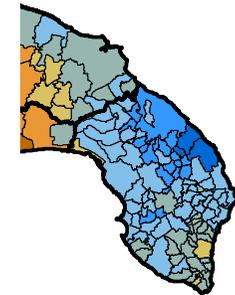
BYM Tumore primitivo



Mappa sola componente spazialmente strutturata

Mellito 2

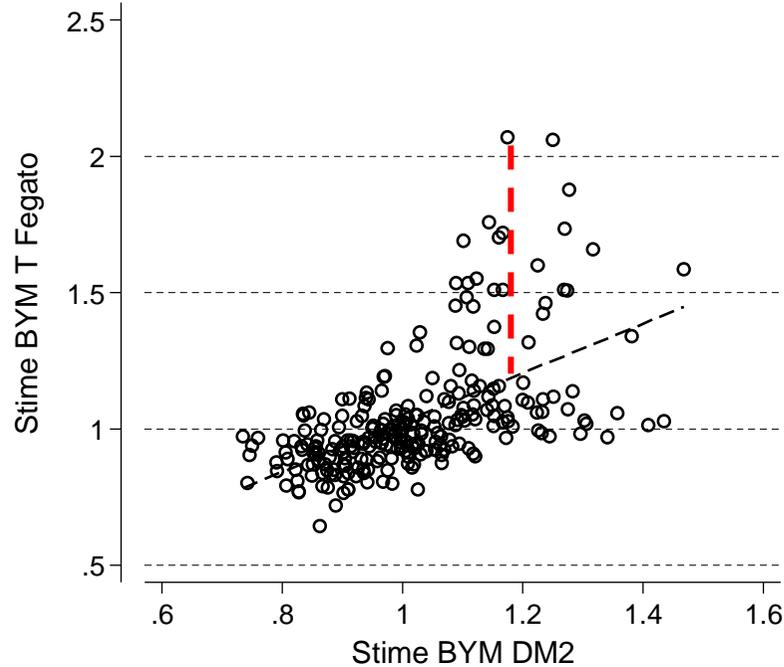
RR - Comp. spazialmente strutturata
0 2.9



Correlazione Stime BYM

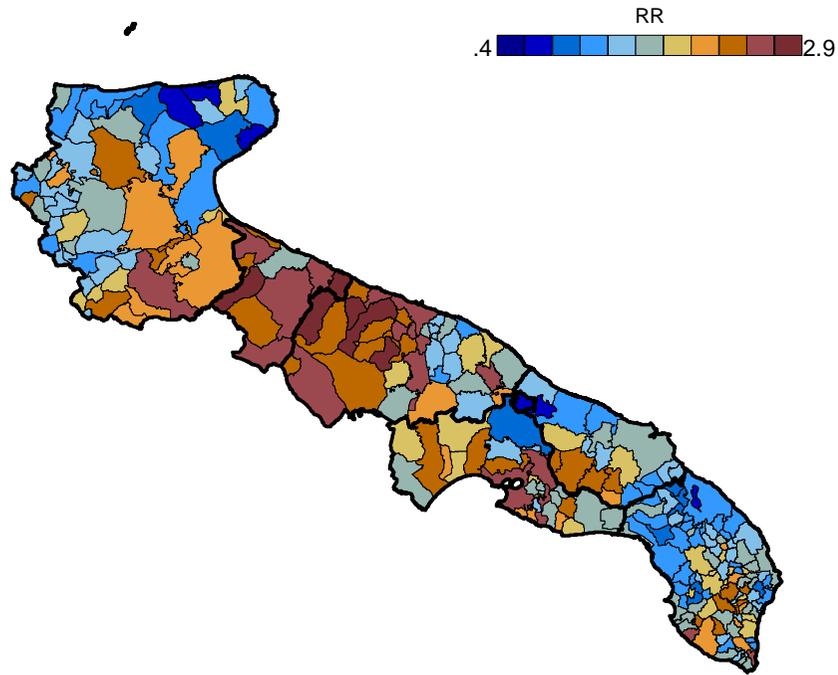
	Struc HCC	Struc Diabete
Struc HCC	1.0000	
Struc Diabete	0.5701	1.0000

Componente spazialmente strutturata

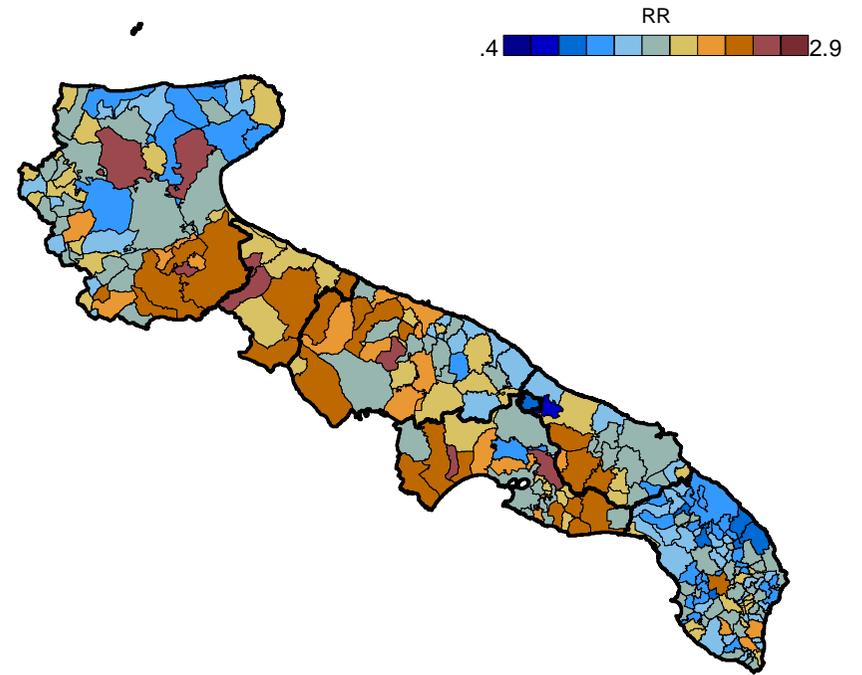


Stime modello Shared Component – RR Totale

Tumore del Fegato - RR Totale



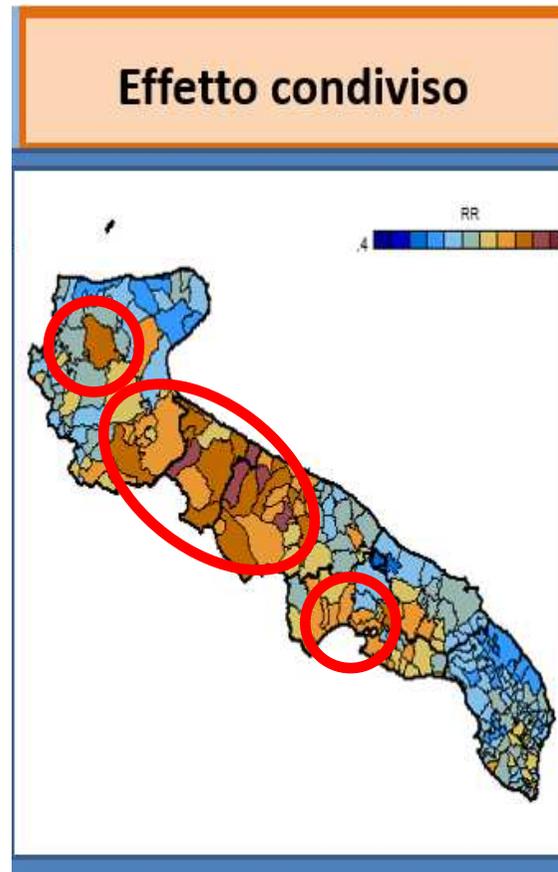
Diabete mellito 2



Componente condivisa e componenti specifiche

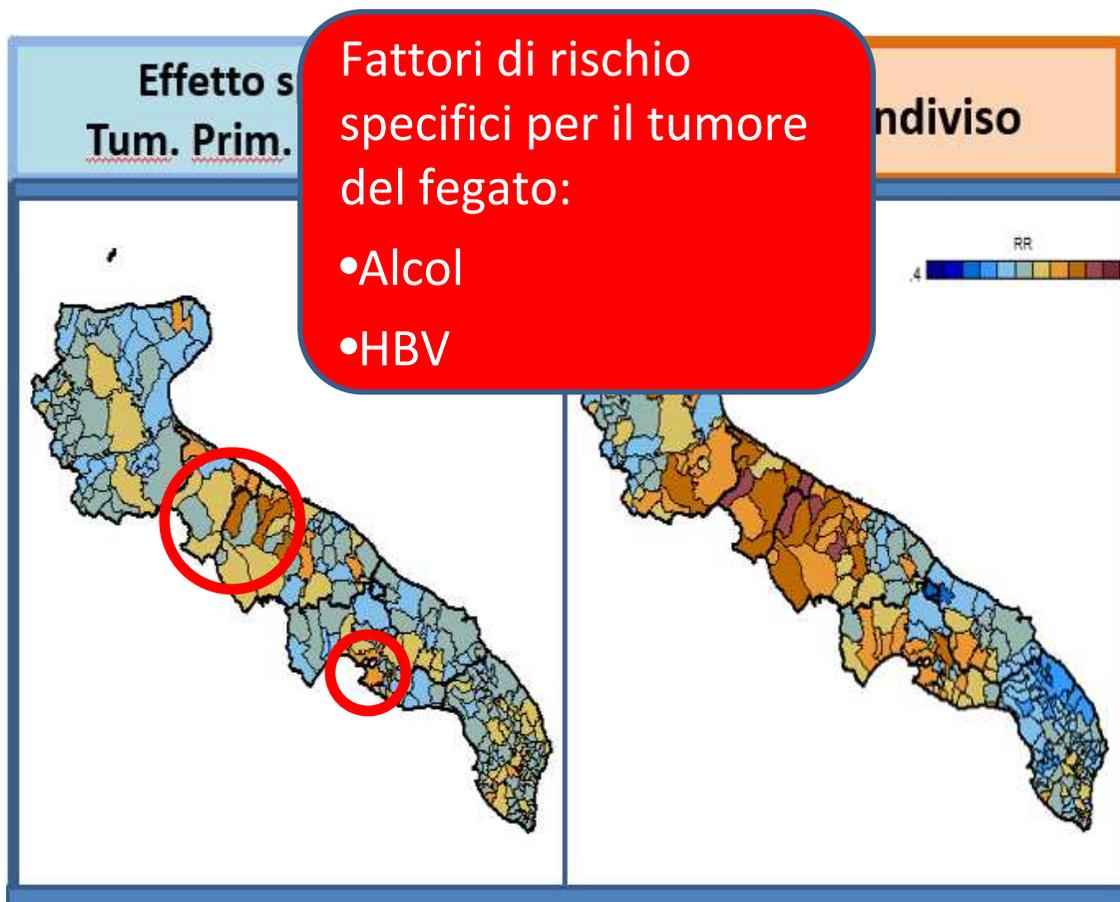
L'effetto condiviso mostra la distribuzione spaziale del fattore di rischio in comune tra le due malattie

Infezione da HCV



Componente condivisa e componenti specifiche

L'effetto condiviso mostra la distribuzione spaziale del fattore di rischio in comune tra le due malattie



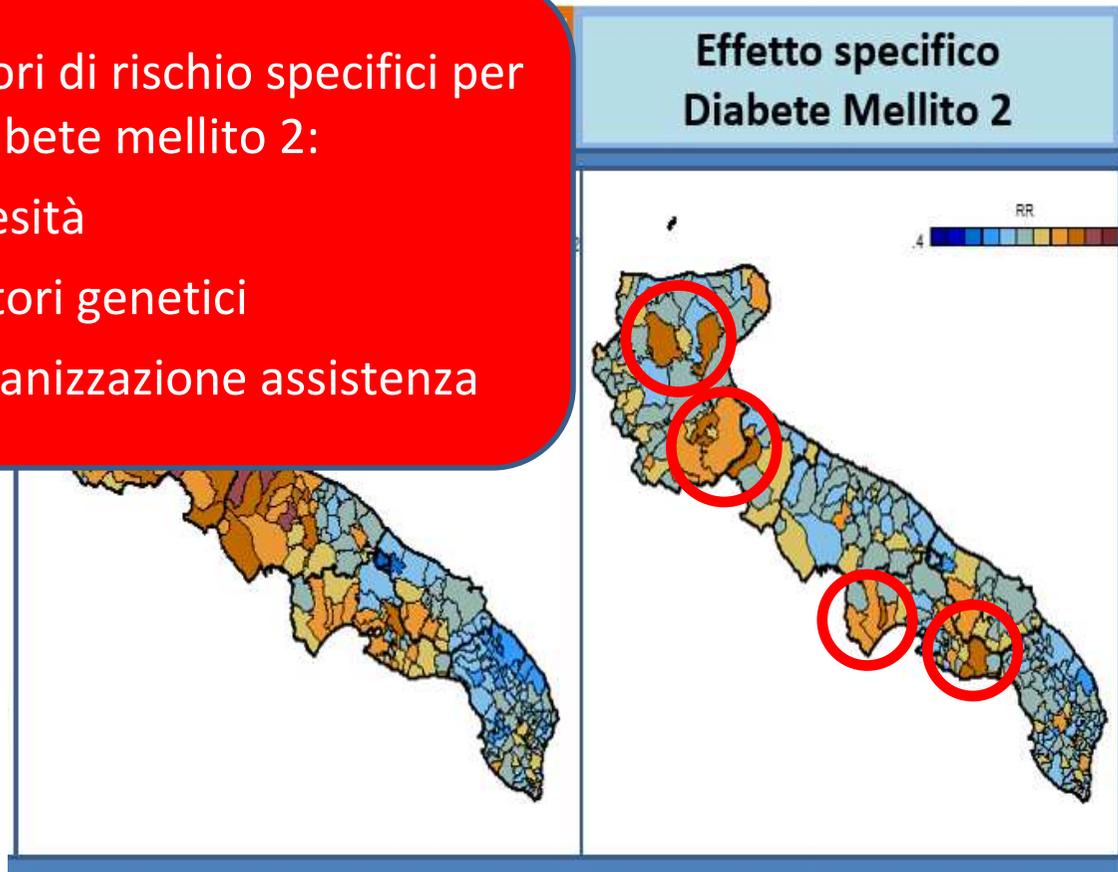
Le distribuzioni dei due effetti specifici possono essere ricondotte ad altri fattori di rischio specifici solo **per il tumore del fegato (mappa a sinistra)**

Componente condivisa e componenti specifiche

L'effetto condiviso mostra la distribuzione spaziale del fattore di rischio in comune tra le due malattie

Fattori di rischio specifici per il diabete mellito 2:

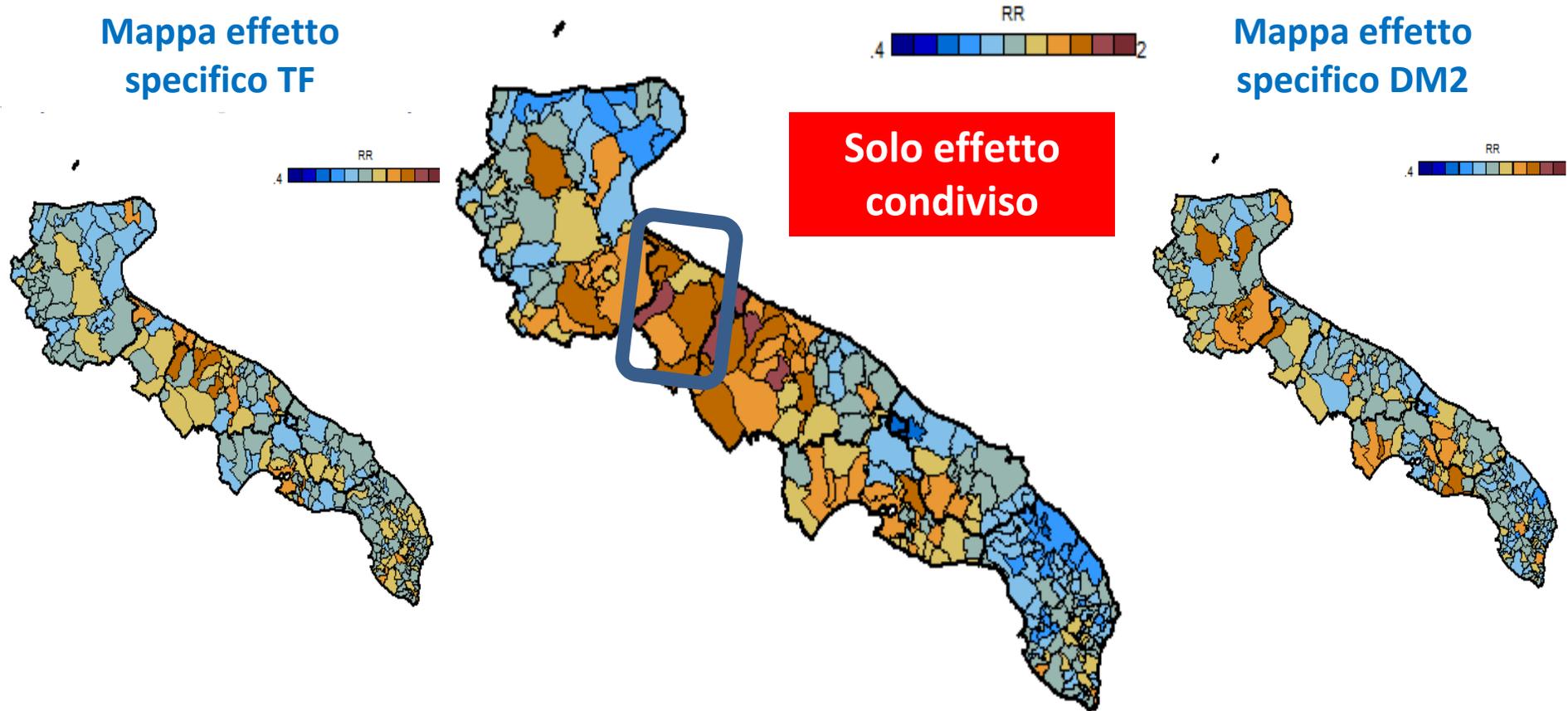
- Obesità
- Fattori genetici
- Organizzazione assistenza



Le distribuzioni dei due effetti specifici devono essere ricondotte ad altri fattori di rischio specifici solo per il tumore del fegato (mappa a sinistra) **o per il diabete mellito 2** (mappa a destra)

Interpretazione mappe: solo effetto condiviso

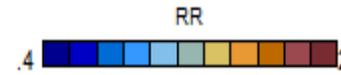
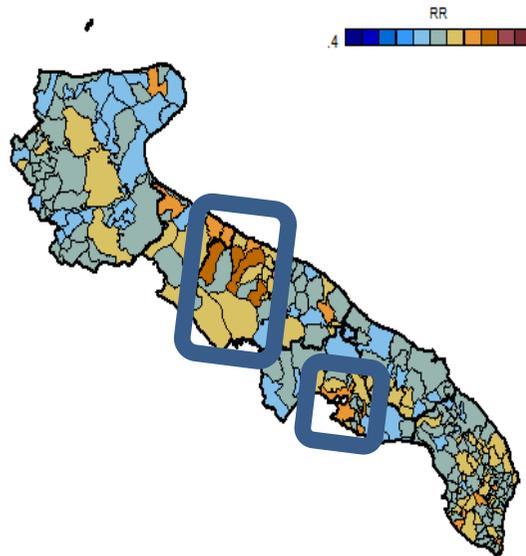
Mappa effetto condiviso



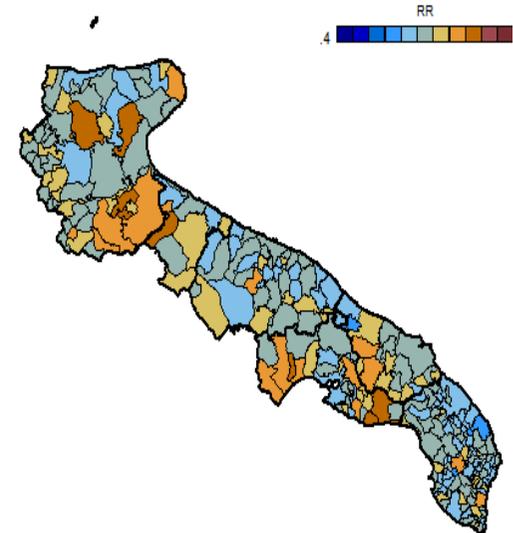
Interpretazione mappe : effetto condiviso + specifico Tum. Fegato

Mappa effetto condiviso

Mappa effetto
specifico TF



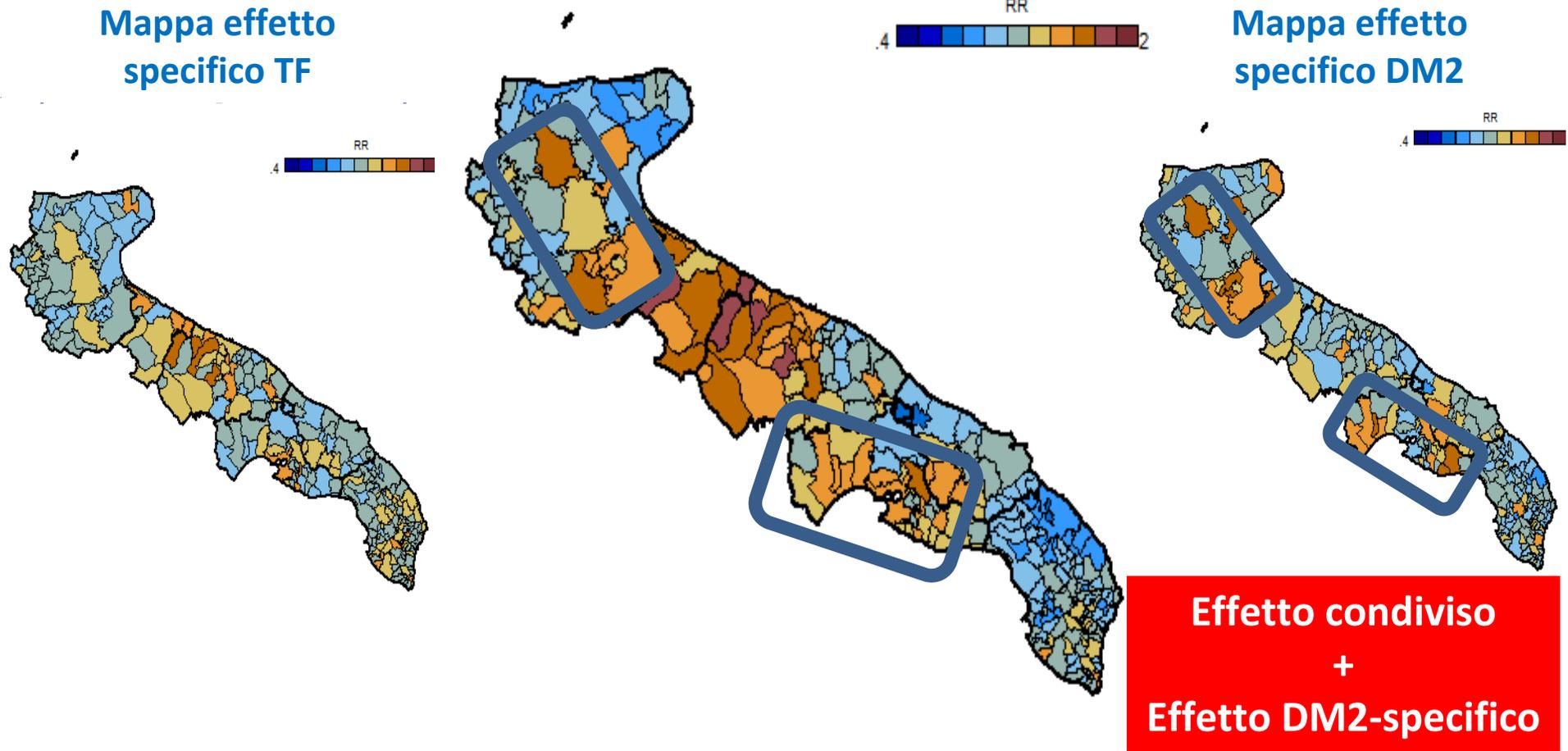
Mappa effetto
specifico DM2



**Effetto condiviso
+
Effetto TF-**

Interpretazione mappe : effetto condiviso + specifico Diab. Mell. 2

Mappa effetto condiviso



Interpretazione parametri

Per il tumore del fegato il 70% della variazione totale del rischio di morte è condivisa con la variazione del rischio di morte per diabete mellito 2.

parameter	n	mean	sd	2.5%	median	97.5%
RR ratio	60000	2.08	.8824	.88	1.972	3.644
Fraz Cond TumFe	60000	.70	.2306	.282	.726	.984
Fraz Cond DM2	60000	.46	.1942	.172	.437	.839

Interpretazione parametri

Per il diabete mellito 2 il 46% della variazione totale del rischio di morte è condivisa con la variazione del rischio di morte per tumore del fegato.

parameter	n	mean	sd	2.5%	median	97.5%
RR ratio	60000	2.08	.8824	.88	1.972	3.644
Fraz Cond TumFe	60000	.70	.2306	.282	.726	.984
Fraz Cond DM2	60000	.46	.1942	.172	.437	.839

Interpretazione parametri

Il rapporto dei Rischi Relativi indica che il fattore di rischio in comune ha un effetto 2 volte maggiore sul tumore del fegato rispetto all'effetto sul diabete mellito 2.

parameter	n	mean	sd	2.5%	median	97.5%
RR ratio	60000	2.08	.8824	.88	1.972	3.644
Fraz Cond TumFe	60000	.70	.2306	.282	.726	.984
Fraz Cond DM2	60000	.46	.1942	.172	.437	.839

Interpretazione parametri

Una possibile interpretazione è che la componente condivisa rifletta la variazione spaziale dell'infezione da HCV e che il rischio di tumore del fegato connesso a questa infezione sia due volte maggiore rispetto al rischio di diabete mellito 2

parameter	n	mean	sd	2.5%	median	97.5%
RR ratio	60000	2.08	.8824	.88	1.972	3.644
Fraz Cond TumFe	60000	.70	.2306	.282	.726	.984
Fraz Cond DM2	60000	.46	.1942	.172	.437	.839

Discussione

- La mortalità per diabete mellito di tipo 2 è un indicatore con alcune criticità. L'occorrenza di questa malattia è diversamente riportata nella scheda di morte e la causa di morte è spesso attribuita alle complicanze del diabete mellito.
- Inoltre, in questo studio la correlazione tra le due malattie indagate è moderata.

Discussione

- La mortalità per diabete mellito di tipo 2 è un indicatore con alcune criticità. Spesso la causa di morte è attribuita alle complicanze del diabete mellito e l'occorrenza di questa malattia può essere diversamente riportata nella scheda di morte
- Inoltre in questo studio la correlazione tra le due malattie indagate è moderata.
- In tale contesto non favorevole il metodo shared component ha comunque
 - Rilevato l'esistenza di una chiara correlazione della distribuzione spaziale della mortalità per tumore primitivo del fegato e diabete mellito di tipo 2
 - Proposto il ruolo della diffusione dell'infezione da HCV nel determinare rischi più elevati di entrambe le patologie in una specifica area della regione.

Vantaggi per i Registri Tumori

- L'indagine sulla componente condivisa tra due malattie si avvantaggerebbe dell'uso di dati di incidenza, caratterizzati da una migliore accuratezza e da un lag più breve tra esposizione e malattia rispetto ai dati di mortalità.

Vantaggi per i Registri Tumori

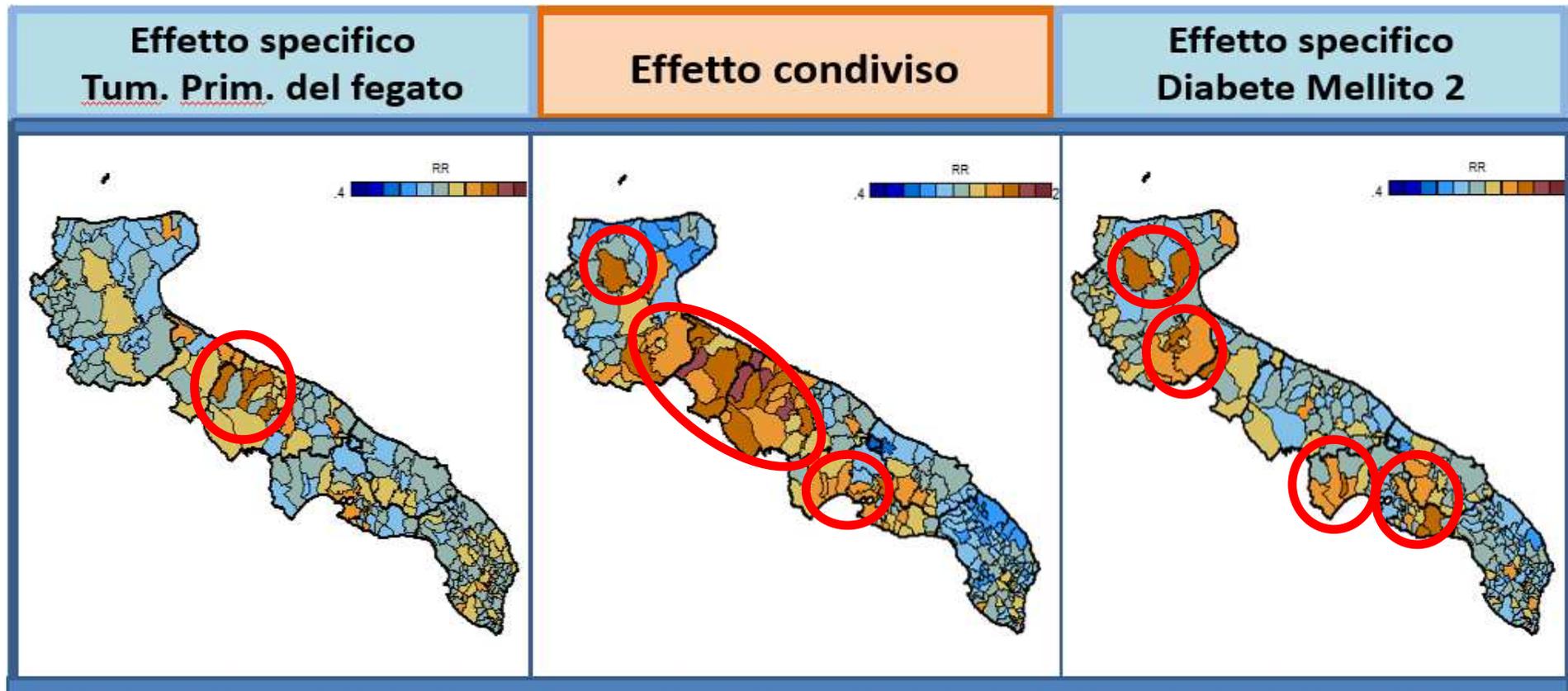
- L'indagine sulla componente condivisa tra due malattie si avvantaggerebbe dell'uso di dati di incidenza, caratterizzati da una migliore accuratezza e da un lag più breve tra esposizione e malattia rispetto ai dati di mortalità.
- Il metodo può essere applicato alla correlazione tra diversi tipi di tumore, ma anche alla correlazione tra incidenza dei tumori e malattie cardiovascolari e respiratorie che hanno in comune diversi fattori di rischio con le malattie oncologiche.
- Questo consente di valutare l'impatto che un unico fattore di rischio ha sulla diffusione di diverse malattie all'interno della stessa popolazione e perciò di individuare meglio gli interventi di prevenzione di adozione prioritaria in specifiche aree del territorio.



*Doménikos Theotokópoulos
detto El Greco*

Grazie

Shared - Specific



Componente condivisa e componenti specifiche

