

30 giugno 2005

SISTEM – Studio Italiano su Suscettibilità Individuale, Temperatura e Mortalità

TEMPERATURE ESTIVE ELEVATE, VULNERABILITÀ INDIVIDUALE E MORTALITÀ

STUDIO *CASE-CROSSOVER* IN QUATTRO CITTÀ ITALIANE, 1997-2003

Massimo Stafoggia (1), Francesco Forastiere (1), Daniele Agostini (2), Annibale Biggeri (3), Luigi Bisanti (4), Ennio Cadum (5), Nicola Caranci (6), Francesca de' Donato (1), Sara De Lisio (2), Moreno De Maria (5), Paola Michelozzi (1), Rossella Miglio (7), Paolo Pandolfi (2), Sally Picciotto (1), Magda Rognoni (4), Antonio Russo (4), Corrado Scarnato (2), Carlo Alberto Perucci (1)

(1) Dipartimento di Epidemiologia ASL RME, Roma

(2) Osservatorio Epidemiologico, Dipartimento di Sanità Pubblica, AUSL Bologna

(3) Dipartimento di Statistica, Università di Firenze

(4) Osservatorio Epidemiologico, ASL Città di Milano, Milano

(5) Servizio di Epidemiologia, ARPA Piemonte, Torino

(6) Servizio di Epidemiologia, ASL 5, Grugliasco, Torino

(7) Dipartimento di Scienze Statistiche, Università di Bologna, Bologna

INDICE

Riassunto	pag. 3
Presentazione	pag. 5
Introduzione	pag. 6
Metodi	pag. 7
Risultati	pag. 15
Discussione	pag. 21
Conclusione	pag. 26
Bibliografia	pag. 26
Tabelle e Figure	pag. 30
Approfondimento I	pag. 42
Effetti delle temperature estive elevate secondo attributi socio-economici e di stato civile		
Approfondimento II	pag. 51
Uso dei dati meteorologici cittadini come alternativa ai dati di fonte aeroportuale		
Approfondimento III	pag. 58
Effetti delle temperature estive elevate sulla mortalità: analisi della modificazione d'effetto prodotta dalle condizioni morbose croniche concomitanti mediante il disegno <i>case-only</i>		
Appendice – Risultati dello studio <i>case-crossover</i> nelle singole città		
Bologna	pag. 64
Milano	pag. 67
Roma	pag. 70
Torino	pag. 73

RIASSUNTO

Introduzione: Numerose indagini epidemiologiche hanno documentato che i picchi di calore dell'estate determinano un aumento della mortalità totale, in particolare tra i soggetti anziani. Pochi studi, tuttavia, hanno indagato le caratteristiche individuali che incrementano il rischio di morire nei giorni caldi. Abbiamo applicato il disegno *case-crossover* per studiare l'effetto delle alte temperature sulla mortalità giornaliera in diversi sottogruppi di popolazione definiti sulla base di caratteristiche socio-demografiche, del luogo del decesso e di informazioni desunte dalle schede di dimissione ospedaliera.

Metodi: È stata studiata la associazione tra la temperatura apparente media e la mortalità per tutte le cause (1997-2003) tra i soggetti di età maggiore o uguale a 35 anni residenti a Bologna, Milano, Roma e Torino. Per tutte le persone decedute (216,633), è stata raccolta l'informazione sui ricoveri dei due anni precedenti e sulle relative diagnosi principali e secondarie. L'analisi è stata realizzata in tre fasi: in primo luogo sono stati applicati i modelli additivi generalizzati per valutare le relazioni tra la temperatura e la mortalità, allo scopo di scegliere due valori soglia città-specifici per approssimare la relazione con tre spezzate lineari. Sono stati considerati come potenziali fattori di confondimento un termine di smussamento per il trend di medio-lungo periodo, il giorno della settimana, i giorni di festa, le epidemie influenzali, il PM₁₀, la pressione barometrica e i decrementi estivi di popolazione. In secondo luogo, è stato applicato il disegno *case-crossover* (con approccio *time-stratified* per la selezione dei controlli: i giorni di controllo sono gli stessi giorni della settimana all'interno dello stesso mese). Gli stessi confondenti sono stati considerati anche in questa fase. La temperatura apparente è stata modellata con tre termini lineari in base ai valori soglia città-specifici scelti: il primo per le basse temperature, il secondo in corrispondenza di valori intermedi ed il terzo per le alte temperature. È stato stimato, applicando il modello di regressione logistica condizionata, l'incremento di rischio di morire (Odds Ratio in eccesso per 100) in giorni con 30°C di temperatura apparente rispetto ai giorni con 20°C. Per ogni città abbiamo considerato la potenziale modificazione d'effetto delle seguenti variabili: genere, età, reddito, stato civile, ricoveri ospedalieri nei due anni precedenti, luogo del decesso, ed essere stati (o meno) ricoverati nei due anni precedenti per una lista di 28 condizioni cliniche, scelte a priori. In terzo luogo, i risultati delle quattro città sono stati combinati tenendo conto della eventuale eterogeneità tra le città.

Risultati: Nell'analisi congiunta delle quattro città, è stato riscontrato un incremento complessivo di rischio (a 30°C rispetto a 20°C, popolazione di età 35+ anni) del 34% (Intervallo di Confidenza al 95%, IC=27-42%). Tale incremento è risultato eterogeneo nelle quattro città indagate con valori più elevati a Torino (45%, IC=37-54) e più contenuti a Milano (27%, IC=19-35). Sono stati identificati il genere, l'età, e lo stato civile come principali modificatori d'effetto. L'incremento di rischio per le

donne è del 45% (IC=37-52%) mentre per gli uomini l'incremento è del 24%, (IC=16-33%). L'aumento della mortalità è più contenuto nelle persone di età compresa tra i 35 e i 64 anni (12%, IC=2-23%) mentre raggiunge il 50% sopra gli 85 anni (IC=38-64%). Un aumento del rischio di morte si osserva tra vedovi, separati e divorziati (50%, IC=33-69%). Lo stato socio-economico basso rappresenta un debole modificatore di effetto. La mortalità più elevata si è osservata in persone assistite in residenze sanitarie (61%, IC=41-84%), ma anche nelle strutture ospedaliere si è osservato un aumento del rischio (32%, IC=24-40%). L'eccesso di mortalità intra-ospedaliera attribuibile al caldo si osserva non solo in persone appena arrivate in ospedale ma anche in pazienti che sono ricoverati da più giorni. Tra le condizioni cliniche pregresse considerate, i disturbi psichici (70%, CI=39-109%), la depressione (71%, CI=23-138%), i disturbi della conduzione cardiaca (77%, CI=38-127%) e i disturbi circolatori dell'encefalo (46%, CI=33-61%) sono emersi come fattori che incrementano la vulnerabilità. Nell'analisi città-specifica, il diabete e l'obesità sono state riscontrate come condizioni aggiuntive di suscettibilità. I risultati generali sono stabili al vaglio di numerose analisi di sensibilità.

Conclusioni: La disponibilità di dati relativi alle caratteristiche socio-demografiche e cliniche del soggetto può essere utile per identificare gruppi particolarmente vulnerabili agli effetti delle temperature estive elevate. In questo studio, le persone più anziane, le donne, le persone sole che hanno perso il coniuge, coloro che vivono in residenze sanitarie per anziani e sono di stato sociale più basso, coloro che sono affetti da disturbi psichiatrici, disturbi della conduzione cardiaca o che hanno avuto pregressi problemi di circolazione cerebrale sono risultati i più vulnerabili. Un considerevole numero di decessi avviene in pazienti ricoverati in strutture ospedaliere presumibilmente prive di impianti di condizionamento. Le strategie di sanità pubblica per ridurre gli effetti delle ondate di calore possono essere più efficaci se mirate ai gruppi suscettibili quali quelli identificati in questo studio. La disponibilità di impianti di condizionamento dell'aria nelle strutture ospedaliere e nelle residenze collettive per anziani appare un semplice ed efficace intervento di prevenzione della mortalità associata agli eccessi di calore estivo, in particolare in città.

PRESENTAZIONE

Il drammatico aumento della mortalità tra gli anziani dovuto all'ondata di calore nell'estate del 2003 ha stimolato organismi di sanità pubblica ed enti locali responsabili dell'assistenza sociale ad interventi per la prevenzione degli effetti nocivi delle alte temperature nei periodi estivi. La conoscenza delle caratteristiche delle popolazioni che sono più a rischio, dei soggetti "vulnerabili", è di grande importanza per meglio orientare gli interventi con le risorse attualmente disponibili. Il presente progetto è nato con lo scopo di mettere in luce i fattori di vulnerabilità alle alte temperature sulla mortalità in quattro grandi città italiane (Bologna, Milano, Roma, Torino). Sono stati utilizzati archivi sanitari diversi e sono state applicate moderne tecniche nel disegno epidemiologico (lo studio case-crossover) e nella analisi statistica dei dati.

Lo studio è stato condotto nell'ambito della convenzione tra il Dipartimento della Protezione Civile e il Dipartimento di Epidemiologia della ASL Roma "E" relativa alla "Valutazione e previsione degli effetti del clima sulla salute" con specifico riguardo alla promozione di attività di ricerca scientifica nel campo degli effetti sulla salute delle variazioni climatiche.

La buona riuscita del progetto è frutto della forte coesione del gruppo collaborativo **SISTEM** (Studio Italiano su Suscettibilità individuale, Temperatura e Mortalità) cui hanno partecipato diverse Aziende sanitarie, la struttura regionale per il controllo ambientale del Piemonte, e due centri di ricerca universitaria. Il progetto è stato interamente realizzato, dalla iniziale progettazione alla stesura del rapporto finale, nell'arco di 12 mesi.

Il documento che segue contiene i metodi e i principali risultati dello studio. Seguono degli approfondimenti specifici sugli aspetti relativi allo stato socio-economico come concreto fattore di vulnerabilità (I), sulla scelta delle stazioni meteorologiche (aeroportuali o cittadine) per la migliore caratterizzazione del rischio (II), sull'uso alternativo della metodologia *case-only* (III). L'appendice, infine, contiene delle schede per ognuna delle quattro città con i risultati città-specifici.

INTRODUZIONE

Numerosi studi epidemiologici hanno documentato il rischio per la salute associato a condizioni climatiche avverse, in particolare è stata ben studiata la relazione tra temperature estreme durante i periodi estivi (“ondate di calore”) e mortalità. Gli episodi di eccessi di mortalità registrati in Europa nel 2003 hanno reso il tema di grande attualità e con importanti risvolti di sanità pubblica. Gli effetti acuti della temperatura sulla mortalità sono stati analizzati in dettaglio negli Stati Uniti (Braga et al., 2001; Curriero et al., 2002) e hanno messo in evidenza come gli effetti maggiori si presentino entro un giorno dall’esposizione. Studi di serie temporali su questo tema sono stati anche condotti in diversi paesi Europei (Kunst et al., 1993; Saez et al., 1995; Ballester et al., 1997; Alberdi et al., 1998; Diaz et al., 2002; Keatinge et al., 2000; Hajat et al., 2002; Michelozzi et al., 2000; Michelozzi et al., 2004a). Il progetto PHEWE sta attualmente valutando con metodi standardizzati la relazione tra variabili meteorologiche e salute in 17 Paesi Europei (Michelozzi et al., 2004b; Michelozzi et al., 2004c).

Alla luce delle informazioni acquisite dagli studi epidemiologici, e per fornire ulteriori conoscenze agli interventi di sanità pubblica, la ricerca scientifica si sta orientando ad investigare quali possano essere i fattori di vulnerabilità alle ondate di calore. Anche se è ormai chiaro che la popolazione anziana è quella più suscettibile (Schomburg et al., 1998; Diaz et al., 2002; Basu et al., 2002a; Basu et al., 2002b; Sartor et al., 1995; Rajpal et al., 2000; Worfolk, 2000), non sono ancora disponibili informazioni più specifiche sui fattori demografici, sociali, e medici che possono influenzare il rischio di morte per esposizione ad elevate temperature. Su questo tema sono stati condotti due studi negli Stati Uniti (O’Neill et al., 2003; Schwartz, 2005) che hanno messo in evidenza un aumento di rischio per le persone di basso livello socio-economico e che si trovavano al di fuori dell’ospedale al momento della morte (O’Neill et al., 2003). Tra le condizioni mediche indagate, solo il diabete rappresentava un importante modificatore di effetto (Schwartz, 2005). È chiaro, tuttavia, che esistono, e devono essere riconosciute, particolari condizioni di suscettibilità nella popolazione anziana che spieghino l’occorrenza della morte improvvisa, ma la ricerca su questi temi è ancora limitata. Individuare e caratterizzare tali condizioni è estremamente importante e la disponibilità di “anagrafi della vulnerabilità”, basate su dati epidemiologici, può dimostrarsi utile per interventi sociali e sanitari.

Gran parte delle conoscenze disponibili sugli effetti della temperatura sulla mortalità deriva da indagini di serie temporali, in cui l’unità di osservazione è il giorno, e nelle quali viene esaminato l’andamento della mortalità giornaliera in relazione alle variabili ambientali e meteorologiche (dopo aver tenuto conto con idonei metodi statistici di variabili di confondimento). Gli studi di serie temporali, ecologici nella loro natura, non possono indagare il contributo derivante

da caratteristiche individuali se non stratificando nella analisi per pochi fattori (tipicamente l'età o il genere). Un grande contributo all'esame dei fattori individuali che possono influenzare il rischio è fornito da due modelli di studio per la valutazione degli effetti acuti, recentemente introdotti in epidemiologia ambientale e attualmente applicati allo studio del ruolo dell'inquinamento atmosferico: l'approccio *case-crossover* (Maclure, 1991), e l'approccio *case-only* (Armstrong, 2003). In breve, il *case-crossover* è una variante dello studio caso-controllo ed è utile per lo studio delle esposizioni transitorie su patologie acute. Non a caso è stato sviluppato per studiare gli effetti di variabili scatenanti sulla comparsa di infarto del miocardio. Il disegno si basa su informazioni raccolte a livello individuale solo sui casi e paragona la esposizione del caso subito prima dell'evento (*hazard period*) con quella avvenuta in uno o più periodi di controllo (*control periods*). Poiché ogni caso serve come controllo di se stesso, c'è un perfetto appaiamento per tutte quelle caratteristiche che non variano con il tempo. Le stime di associazione possono essere stratificate per numerose caratteristiche individuali. Analogamente, lo studio *case-only* valuta l'associazione tra esposizione in studio (es. temperatura) e caratteristiche individuali e fornisce direttamente una misura della modificazione di effetto. La possibilità di *record-linkage* tra archivi di dati socio-demografici e sanitari per meglio caratterizzare i fattori di vulnerabilità dei soggetti, offre numerose occasioni per lo sviluppo di questi modelli di studio. L'applicabilità dell'approccio *case-crossover* (Basu et al., 2005) e *case-only* (Schwartz, 2005) allo studio degli effetti delle temperature è stata recentemente valutata in modo positivo.

Vengono di seguito presentati i risultati di uno studio *case-crossover* condotto in quattro città italiane con lo scopo di valutare in che modo le caratteristiche demografiche, sociali e le condizioni cliniche agiscano come modificatori di effetto nella relazione temperatura-mortalità. Lo studio si basa su informazioni individuali sui soggetti deceduti derivanti da fonti diverse.

METODI

Popolazione di studio

La popolazione oggetto di studio è costituita da tutte le persone di età maggiore o uguale a 35 anni, residenti a Bologna, Milano, Roma e Torino. L'esperienza di mortalità di queste popolazioni è stata studiata raccogliendo i dati sui deceduti per cause naturali (Classificazione Internazionale delle Malattie, 9^a revisione - ICD9 < 800) residenti e deceduti all'interno delle stesse città nei periodi 2000-2003 (Bologna), 1999-2003 (Milano), 1998-2001 (Roma) e 1997-2003 (Torino). Per la costruzione dei dataset delle singole città sono stati consultati i Registri delle cause di morte ex art.1 DPR 285/90 (Repubblica Italiana, 1990; Agostini D, 2005) che riportano le informazioni derivanti dalle schede di morte per tutti i soggetti residenti o presenti in ogni comune

al momento del decesso. Sono state conservate le informazioni sulla data di nascita, data, luogo e causa del decesso, il comune di residenza, considerando come eleggibili solo i deceduti residenti e presenti all'interno della città. Da ogni Registro sono stati tratti i dati relativi ai deceduti di età maggiore o uguale a 35 anni, residenti e morti nella città per causa naturale (ICD9 < 800). I decessi in età giovanile non sono stati ammessi allo studio per via dell'evidenza di suscettibilità legata all'età anziana, per la rarità dei decessi sotto i 35 anni e per l'assoluta prevalenza tra questi delle cause violente, non direttamente collegabili agli effetti delle temperature elevate sulla salute. I dati assunti comprendevano: nome, cognome, codice fiscale, data e luogo di nascita, residenza e sezione di censimento, data e comune di morte, codice ICD9 della causa di morte.

Al termine del processo di selezione, le quattro popolazioni di studio sono risultate essere costituite da 16,612 soggetti per Bologna, 52,908 per Milano, 83,253 per Roma e 63,860 per Torino, per un totale di 216,633 decessi.

La sezione di censimento è stata utilizzata per associare ad ogni individuo un indicatore di reddito. Essendo noto il reddito mediano del 1998 di ogni sezione (Schifano et al., 2005), è stato possibile, per ogni città, costruire la distribuzione percentile dei redditi di sezione ed attribuire ad ogni sezione (e quindi ad ogni deceduto) un valore di reddito su scala da 1 a 4:

- 1° livello, basso, fino al 20° percentile;
- 2° livello, medio-basso, dal 20° al 50° percentile;
- 3° livello, medio-alto, dal 50° all'80° percentile;
- 4° livello, alto, dall'80° al 100° percentile.

Per le sole città di Milano e Torino è stato possibile recuperare l'informazione relativa allo stato civile, distinguendo i soggetti a seconda che fossero coniugati o meno.

Al fine di identificare fattori clinici di vulnerabilità, il dataset dei deceduti è stato incrociato con l'archivio delle schede di dimissione ospedaliera relative all'anno del decesso e ai due anni precedenti.

Il Sistema Informativo Ospedaliero registra a livello regionale le schede di dimissione ospedaliera dei residenti, riportando per ogni ricovero la data di ammissione, quella di dimissione, i codici della diagnosi principale e di un insieme di diagnosi secondarie, più una serie di informazioni relative al soggetto ricoverato ed al regime del ricovero. L'obiettivo di questo studio, come detto, era quello di riconoscere delle condizioni preesistenti che rendessero un soggetto particolarmente vulnerabile agli effetti delle temperature elevate. Per questo motivo si è ritenuto di considerare tutte le diagnosi, tanto principali che secondarie, come possibili indicatori di condizioni di comorbidità prevalenti al momento del ricovero. Inoltre, si è scelto di escludere dal computo dei ricoveri progressi il periodo immediatamente precedente la morte. In particolare, sono stati esclusi gli ultimi

28 giorni, al fine di considerare solo caratteristiche croniche del soggetto, con il proposito di studiare l'ultimo periodo di vita in una analisi separata.

Oltre ad una variabile generale che tiene conto del numero di ricoveri precedenti, sono stati considerati i seguenti 28 gruppi di diagnosi, scelti a priori. La lista delle condizioni cliniche ha tenuto conto della classificazione di Elixhauser (Elixhauser et al., 1998) per la definizione delle comorbidità:

Condizione clinica	ICD-9
1) AIDS:	042
2) Cancro:	140 – 208
3) Disturbi della tiroide:	240 – 246
4) Diabete, con e senza complicazioni:	250
5) Disturbi dei liquidi e degli elettroliti:	276
6) Obesità:	278
7) Anemie:	280 – 285
8) Disturbi della coagulazione:	286 – 287
9) Disturbi psichici:	290 – 299
10) Depressione:	300.4, 301.1, 309.0, 309.1, 311
11) Paralisi:	342 – 344
12) Altre malattie del sistema nervoso centrale:	330 – 341, 345 – 349
13) Disturbi delle valvole:	394.0 – 397.1, 424, 746.3 – 746.6, 093.2
14) Ipertensione:	401 – 405
15) Pregresso infarto del miocardio:	410 – 412
16) Altre malattie ischemiche:	411, 413 – 414
17) Malattie del circolo polmonare:	415 – 417
18) Disturbi della conduzione cardiaca:	426
19) Aritmie:	427
20) Scompenso cardiaco:	428
21) Disturbi circolatori dell'encefalo:	430 – 438
22) Malattie periferiche delle arterie:	440 – 448
23) Pregressa polmonite:	480 – 486
24) Malattie polmonari croniche:	490 – 505
25) Malattie del fegato:	570 – 572
26) Insufficienza renale:	584 – 588
27) Artropatie e altre malattie del sistema osteomuscolare:	710 – 739
28) Fratture del collo del femore:	820 – 821

Per ognuno dei citati gruppi di diagnosi è stata costruita una variabile “sì/no” che registra se il deceduto era stato ricoverato o no nei due anni precedenti la morte (esclusi gli ultimi 28 giorni).

Infine, è stata generata una variabile relativa al luogo del decesso, che distingue tra soggetti mai ricoverati negli ultimi 28 giorni (decessi fuori ospedale), soggetti ricoverati e dimessi tra i 2 e i 28 giorni precedenti il decesso, soggetti deceduti in regime di ricovero ospedaliero, tenendo conto della durata del ricovero, fino a 60 giorni o più lungo, ed infine soggetti deceduti in una residenza sanitaria assistenziale (RSA, informazione disponibile solo per Milano e Torino).

In definitiva, le variabili indagate come potenziali modificatori dell'effetto delle temperature elevate sulla mortalità sono le seguenti: età (nelle classi 35-64, 65-74 e 75+), genere, reddito (con suddivisione in 4 livelli), stato civile (coniugato, ogni altra condizione), ricovero nei due anni precedenti, esclusi gli ultimi 28 giorni (sì/no), numero di ricoveri nel medesimo periodo, luogo del decesso (come definito sopra), e ricovero (sì/no), nei due anni precedenti (esclusi gli ultimi 28 gg), per 28 gruppi di diagnosi scelti a priori e presenti come causa principale o secondaria.

Variabili ambientali e fattori di confondimento

Le variabili meteorologiche sono tratte dalle rilevazioni standardizzate presso gli aeroporti di Bologna-Borgo Panigale, Milano-Linate, Roma-Ciampino, e Torino-Caselle e sono state fornite dall'Aeronautica Militare. In particolare, è stata considerata come variabile di esposizione la *temperatura apparente media giornaliera*, indice che integra l'informazione derivante dalla temperatura atmosferica e dalla temperatura al punto di rugiada (legata all'umidità), per tenere conto dell'effettivo stress percepito dal soggetto in condizioni climatiche avverse (Kalkstein et al., 1986). A seguito di una analisi esplorativa, si è scelto di considerare come *lag* di riferimento il *lag cumulativo 0-1*, ovvero la media dell'esposizione del giorno indice e di quello precedente, dato che da numerose evidenze di letteratura emerge che gli effetti del caldo sono immediati, mentre la sola esposizione nel giorno dell'evento sembra sottostimare la relazione temperatura-mortalità. In aggiunta, sono state considerate la pressione barometrica (lag 0) ed il particolato di diametro aerodinamico inferiore a 10 micron (PM₁₀, lag 0-1) (rilevazioni delle Agenzie Regionali di Protezione Ambientale, protocollo dello studio MISA (Biggeri et al., 2001)) inserite nel modello come potenziali fattori di confondimento.

Gli episodi di epidemia influenzale sono stati considerati come potenziale fattore di confondimento della relazione temperatura-mortalità. A questo proposito, seguendo il protocollo MISA, è stata considerata una media mobile della serie giornaliera dei decessi per cause respiratorie per gli anni 1997-2001, identificando come giorni di epidemia influenzale quelli con valori superiori al 95° percentile della distribuzione annua, escludendo i giorni isolati, i periodi inferiori a 5 giorni e quelli superiori a 3 settimane. Per il periodo 2002-2003, invece, sono stati utilizzati i dati

di epidemia influenzale forniti dall'Istituto Superiore di Sanità sulla base delle segnalazioni di casi di influenza ricevute dai medici di medicina generale.

Un ulteriore fattore di controllo, estremamente importante nell'ambito di esposizioni ambientali, è stato il decremento di popolazione presente in città nei mesi estivi. Dal momento che gli effetti delle temperature elevate si manifestano prevalentemente in estate, non tenere conto del calo di popolazione esposta può comportare una sottostima dell'effetto sulla mortalità. Per ovviare a questo problema, è stata generata una variabile a tre livelli che assume valore 2 nel periodo bisettimanale intorno a ferragosto, valore 1 nel resto di agosto e nella seconda metà di luglio, e zero altrimenti.

Metodi di analisi

La prima fase delle analisi è consistita in una esplorazione città-specifica della relazione temperatura apparente-mortalità, al fine di identificare caratteristiche comuni per una successiva analisi congiunta. A questo proposito è stata considerata per ogni città la serie giornaliera di decessi, ed il log(tasso di mortalità) regredito sulla temperatura apparente media (lag 0-1) nell'ambito di una metodologia oramai accreditata nel campo delle serie temporali, i Modelli Additivi Generalizzati (GAM) (Hastie et al., 1990).

In particolare, si è assunto che i decessi Y al tempo t per la città c si distribuissero come una variabile di Poisson, con media μ_t^c e possibile parametro di sovradisersione ϕ^c :

$$Y_t^c \sim \text{Poisson}(\mu_t^c)$$

$$\text{Var}(Y_t^c) \sim \phi^c \mu_t^c$$

Il modello stimato, comune alle quattro città, è il seguente:

$$\log_e(\mu_t^c) = s(\text{trend}) + s(\text{temperatura apparente}) + \text{confondenti}$$

dove:

- la variabile *trend* assume valori da 1 al numero totale dei giorni della serie, ed ha la funzione di tenere conto di tutti quei fattori, noti e sconosciuti, che presentino fluttuazioni stagionali o di lungo periodo che possano perturbare la relazione tra i decessi e la variabile di esposizione;
- i *confondenti* comprendono la pressione barometrica (lag 0), il PM₁₀ (lag 0-1), il giorno della settimana, una variabile 0/1 che identifica i giorni di festa, una variabile 0/1 che identifica i

giorni di epidemia influenzale, una variabile a tre livelli che tiene conto del decremento estivo di popolazione;

- l'espressione $s(\dots)$ identifica una *spline penalizzata di regressione* (Wood, 2000) (ovvero una curva parametrica che si approssima ai dati inerenti la variabile riportata tra parentesi), il cui numero di gradi di libertà è scelto in modo da ottimizzare una opportuna funzione di adattamento del modello (la funzione *Generalized Cross Validation*), minimizzando al tempo stesso l'autocorrelazione dei residui. In particolare, si è ritenuto di attribuire alla variabile di trend un numero di gradi di libertà non inferiore a 4 per anno, al fine di tenere sotto controllo tutti i possibili fattori dall'andamento stagionale, mentre per la temperatura apparente si è lasciato l'algoritmo di stima libero di scegliere i gradi di libertà appropriati.

Una volta individuata la relazione concentrazione-risposta nei 4 centri, si è passati alla seconda fase delle analisi, ovvero all'identificazione di due valori soglia città-specifici di tale relazione. L'obiettivo era quello di approssimare una relazione non lineare "smussata" con un insieme di tre spezzate lineari che consentissero di semplificare la relazione complessiva e stimare più chiaramente l'effetto (e gli errori standard) della temperatura apparente a livelli definiti di essa, nonché la modificazione d'effetto dovuta ai fattori individuali definiti in precedenza.

La scelta dei valori soglia è stata la parte più cruciale dell'analisi, ed è stata raggiunta attraverso l'adozione congiunta di criteri differenti, di tipo "empirico" (analisi visiva dei grafici), "matematico-statistico" (analisi della derivata prima e seconda delle curve per identificare i punti di maggiore curvatura) e logico (comparabilità dei risultati città-specifici, scelta di punti che lasciassero agli estremi un numero di giorni sufficientemente grande da consentire una stima robusta, ecc.).

Al termine di questo processo i punti di cut-off scelti sono stati 20° e 26° per Bologna e Roma, 23° e 27° per Torino, 22° e 29° per Milano.

La terza fase delle analisi è consistita nel passaggio da una impostazione di serie temporali, in cui ogni unità è il giorno di calendario, ad una di caso-controllo appaiato in cui l'unità di osservazione diviene l'individuo. Il metodo di analisi in questo contesto è stato il *case-crossover*, che differisce dal classico caso-controllo in quanto i controlli per ogni caso sono costituiti dal caso stesso, selezionato in tempi in cui non si è verificato l'evento. Nella valutazione degli effetti di variabili ambientali, i controlli sono rappresentati dai giorni diversi da quello in cui si è verificato il caso (morte) e si studia l'esposizione nel giorno della morte e quella nei giorni di controllo.

In particolare, per ogni soggetto deceduto sono stati selezionati tanti controlli quanti erano gli stessi giorni della settimana, all'interno dello stesso mese in cui si era verificato l'evento (approccio *time-stratified*) (Levy et al., 2001). Così, se il soggetto era morto in un martedì di maggio, venivano selezionati tutti gli altri martedì di maggio dello stesso anno come controlli per quel caso. La scelta di controlli successivi all'evento "decesso" è giustificata dal fatto che l'esposizione in studio, la temperatura apparente, non risente del fatto che il soggetto sia o meno in vita, ed è necessaria in quanto la sua assenza comporterebbe una inevitabile distorsione delle stime d'effetto, dovuta alla possibile esistenza di fattori tempo-dipendenti che mostrano un trend nel breve periodo (Bateson et al., 2001; Navidi et al., 2002; Levy et al., 2001).

Una volta costruito il dataset in questo modo, il metodo di stima è consistito in una analisi città-specifica, sulla base di un modello comune ai 4 centri, di regressione logistica condizionata, dove il gruppo condizionante è il soggetto (con perfetto "matching" di tutte le variabili individuali), e la variabile di esposizione è costituita dalle tre spezzate lineari della temperatura apparente delimitate dai cut-off città-specifici scelti con i Modelli Additivi Generalizzati.

Il modello di regressione logistica studia, in generale, l'effetto che le variabili indipendenti hanno sul log(Odds Ratio) della variabile dipendente, che nel contesto in esame è una variabile 0/1 che identifica l'essere caso (1 = giorno in cui il soggetto è deceduto) o controllo (0 = giorno in cui il soggetto non è deceduto). In altri termini, si valuta come la probabilità per un soggetto di morire in un dato giorno rispetto a quella di non morire nei rispettivi giorni di controllo sia spiegata dalle variabili esplicative giorno-dipendenti. Dal momento che ogni caso è appaiato con un set di controlli, il calcolo dell'Odds Ratio va condizionato al gruppo cui caso e controlli appartengono (l'individuo), e poi cumulato all'insieme di tutti i gruppi (popolazione di studio).

Nel presente lavoro, si è scelto il set di variabili esplicative in modo tale da essere coerenti con i modelli GAM individuati nella prima fase delle analisi. In particolare, la variabile di esposizione è costituita dalle tre variabili di temperatura apparente che identificano le tre spezzate lineari (sotto il primo cut-off, tra il primo e il secondo, e sopra il secondo cut-off), ed i confondenti comprendono: la pressione barometrica (lag 0), il PM₁₀ (lag 0-1), la variabile 0/1 che identifica i giorni di festa, la variabile 0/1 che identifica i giorni di epidemia influenzale e la variabile a tre livelli che tiene conto del decremento estivo di popolazione. Non sono presenti, invece, il giorno della settimana e la variabile di trend in quanto lo studio *case-crossover* con selezione dei controlli stratificata sul mese controlla l'effetto confondente di tali fattori per disegno.

Dal momento che le tre variabili di esposizione sono continue, il modello fornisce in uscita per ognuna di esse un coefficiente che mostra la variazione nel log(Odds Ratio) corrispondente all'incremento di un grado del predittore. Nelle analisi si è optato, invece, di esprimere l'effetto

come incremento di rischio a 30° di temperatura apparente rispetto a 20°, al fine di agevolare l'interpretazione dei risultati, garantendo al tempo stesso una maggiore comparabilità fra le quattro città. Tale approccio è stato adottato per studiare l'effetto complessivo (popolazione 35+), e l'effetto in tutti i sottogruppi identificati dai modificatori scelti.

La quarta fase, infine, è consistita in una meta-analisi dei risultati città-specifici in una impostazione ad effetti casuali. In particolare, si è utilizzato il metodo della massima verosimiglianza (van Houwelingen et al., 2002) per stimare l'effetto congiunto, riportando la stima ad effetti casuali nel caso in cui l'algoritmo fornisca una stima della varianza tra studi diversa da zero (presenza di eterogeneità), e la stima ad effetti fissi altrimenti. La modificazione d'effetto è stata valutata sviluppando analisi stratificate, e verificando quindi se gli Odds Ratio dei sottogruppi fossero significativamente diversi. In particolare, si è assunto che i log(Odds Ratio) fossero asintoticamente normali ed indipendenti tra strati di un modificatore, in quanto relativi a sottogruppi disgiunti di popolazione. Sotto tali ipotesi, è stato verificato se la differenza tra log(Odds Ratio), anch'essa asintoticamente normale, fosse statisticamente diversa da zero all'85% e 95%. Le formule adottate per i suddetti intervalli di confidenza sono rispettivamente le seguenti:

$$(\hat{Q}_i - \hat{Q}_R) \pm 1.44 \sqrt{\hat{SE}_i^2 + \hat{SE}_R^2}$$

$$(\hat{Q}_i - \hat{Q}_R) \pm 1.96 \sqrt{\hat{SE}_i^2 + \hat{SE}_R^2}$$

dove \hat{Q}_i rappresenta il log(Odds Ratio) meta-analitico dello strato di interesse (ad esempio il sottogruppo di soggetti ricoverati nei due anni precedenti per una specifica patologia), \hat{Q}_R il log(Odds Ratio) meta-analitico dello strato di riferimento (nell'esempio, il sottogruppo di soggetti non ricoverato per quella patologia), e \hat{SE}_i e \hat{SE}_R i rispettivi errori standard stimati (Schenker N et al., 2001).

RISULTATI

Descrizione dei dati

La popolazione di studio è costituita da 216,633 soggetti di età 35+ anni, deceduti per cause naturali a Bologna, Milano, Roma e Torino in periodi diversi (Tabella 1). Le distribuzioni città-specifiche mostrano una chiara omogeneità tra i centri, evidenziando una elevata quota di soggetti anziani (popolazione di 65+ anni intorno all'85%), mentre le percentuali di uomini e donne tendono ad equilibrarsi (queste ultime sono circa il 52%).

La distribuzione del reddito mediano per sezioni di censimento mostra caratteristiche abbastanza diverse tra i quattro centri, con Bologna e Milano più sbilanciate verso le quote di popolazione a basso reddito, rispetto a Roma e Torino.

La variabile di stato civile, disponibile solo per Milano e Torino, mostra distribuzioni omogenee tra i due centri, con i soggetti coniugati che costituiscono circa il 45% della popolazione di studio.

Le percentuali di soggetti ricoverati nei due anni precedenti il decesso (esclusi gli ultimi 28 giorni) diminuiscono all'aumentare del numero di ricoveri, con Torino che presenta una quota di popolazione senza ricoveri nel periodo più alta (42.2%) rispetto alla media delle 4 città (36.9%).

La variabile relativa al luogo del decesso è quella che mostra una maggiore eterogeneità tra le 4 città. In particolare, Torino mostra una percentuale minore di soggetti deceduti fuori dall'ospedale senza evidenza di ricovero negli ultimi 28 giorni (23.2% a fronte di una media delle 4 città pari al 32%), mentre la quota di decessi avvenuti in regime di ricovero è più alta (65.9% vs 56.1%). All'estremo opposto Milano presenta una quota di decessi in regime di ricovero molto bassa, mentre sembra alta la propensione a trasferire chi sta male in una residenza sanitaria assistenziale. Per quanto riguarda questa modalità della variabile, solo Milano e Torino presentano il dato poiché si tratta di una informazione di fonte diversa dalle schede di dimissione ospedaliera, di cui Roma e Bologna non avevano la disponibilità. Milano ha infatti dedotto il dato dall'anagrafe e Torino dalle schede di morte, mentre il dato di Bologna e Roma dalle schede di morte risultava incompleto.

La Tabella 2 descrive la distribuzione nelle 4 città dei 28 gruppi di patologie presenti in diagnosi principale o secondaria nei ricoveri sperimentati dal soggetto nei 2 anni precedenti il decesso, esclusi gli ultimi 28 giorni. Anche in questo caso si evidenzia una alta concordanza tra i centri, con qualche lieve eccezione. Bologna, infatti, mostra percentuali più elevate di ricoveri per disturbi psichici e malattie polmonari croniche (8.9% e 14% rispettivamente) rispetto alla media delle 4 città (4% e 10.7%). Milano presenta una percentuale di ricoveri per anemie leggermente superiore alla media (11% vs 8.6%), e Torino una quota di ricoveri per malattie ischemiche più bassa (7.3% vs 10.9%). In generale, tuttavia, si tratta di differenze modeste che documentano la validità delle procedure adottate per incrociare i diversi dati, mostrando una chiara comparabilità fra le città indagate.

Per quanto riguarda le variabili ambientali, Roma mostra una temperatura apparente media leggermente più alta rispetto alle altre città, tuttavia il dato di maggior rilievo riguarda Milano, che presenta una distribuzione più dispersa, con il 95° percentile superiore ai 31° mentre le altre città

non arrivano a 30° (Tabella 3). I valori di PM₁₀ medi cittadini sono abbastanza simili, con l'eccezione di Torino con 65.6 µg/m³, mentre il livello delle altre città oscilla tra i 50 e i 57 µg/m³.

Relazione temperatura-mortalità

In Figura 1 sono presentate le curve relative alla relazione tra la temperatura apparente media (lag 0-1) e la mortalità per cause naturali nelle quattro città (modelli GAM, prima fase delle analisi). Le ascisse rappresentano i valori di temperatura apparente, e le ordinate i logaritmi dei numeri giornalieri di decessi centrati sul valor medio. Dal momento che la popolazione di riferimento giornaliera può essere assunta costante, tali valori possono essere interpretati come logaritmo dei tassi giornalieri di mortalità corrispondenti ai diversi valori di temperatura apparente aggiustati per i confondenti considerati.

Tutti e quattro i grafici mostrano un chiaro andamento a “J”, pressoché costante all'inizio, per poi subire un brusco cambio di pendenza. Il punto dello “stacco” differisce per le varie città, essendo più precoce per Bologna e Roma, leggermente successivo per Torino ed invece più tardivo per Milano (attorno ai 29 gradi). Anche la pendenza del ramo estremo di destra differisce, essendo più accentuata per Torino e Milano, meno per Roma e Bologna.

Analisi della modificazione di effetto

In Tabella 4 sono riportati i risultati complessivi delle analisi, per il totale della popolazione e stratificati per genere e classi di età: i valori sono espressi in termini di eccesso di rischio di morte (% e intervallo di confidenza al 95%, IC95%) a 30° di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20°, e si ottengono direttamente dalla meta-analisi dei log(Odds Ratio) dei modelli di regressione logistica condizionata città-specifici, effettuando la trasformazione:

$$\% = (OR - 1) * 100.$$

Il rischio in eccesso per la popolazione complessiva, età 35+, è pari al 34% (IC95%=27-42). Tale stima è frutto della combinazione di stime città specifiche eterogenee, in particolare si è riscontrato un valore più basso a Milano (27%, IC=19-35%), intermedio a Roma (30%, IC 22-39%) e a Bologna (37%, IC=22-54%), e più elevato a Torino (45%, 37-54%).

Nel complesso delle città, si evidenzia un aumento dell'eccesso di rischio con l'aumentare dell'età, con una modificazione d'effetto statisticamente significativa al 95% per le classi più estreme. In particolare il rischio in eccesso è del 12% (IC95%=2-23) nella classe più giovane (35-64 anni) e raggiunge il 58% sopra i 94 anni (IC95%=34-85). Le donne hanno un maggior rischio in eccesso degli uomini (45% nelle donne, 24% negli uomini, modificazione d'effetto significativa al 95%), ed il differenziale tra i due generi rimane anche nelle età più anziane, a suggerire come la

modificazione di effetto del genere non sia solo un artefatto dell'età (le donne sono in media più anziane).

Le Tabelle 5 e 6 mostrano i risultati, espressi in modo analogo alla Tabella 4, relativi alle tre classi di età 35–64, 65+ e il totale 35+, con riferimento a tutti i modificatori d'effetto presi in considerazione e descritti nelle Tabelle 1 e 2.

In particolare, dalla Tabella 5 si evidenzia un tendenziale minore effetto del caldo nella popolazione ad alto reddito (38% nel 20° percentile vs 30% nel 80-100° percentile). Tale effetto è tuttavia molto più importante nella classe di età più giovane dove si osserva un effetto dell'alta temperatura statisticamente significativo solo nelle fasce a reddito più basso. Lo stato civile costituisce un modificatore importante, con i soggetti coniugati meno a rischio rispetto ai non coniugati (21%, IC95%=13-28, vs 50%, IC95%=33-69). Tale differenza, evidente nella classe di età 35+ e nella classe anziana, si inverte invece in quella giovane, dove la temperatura mostra un effetto sulla mortalità minore nei soggetti non coniugati rispetto ai coniugati. Il differenziale, tuttavia, è molto basso e non statisticamente significativo. Tali aspetti vengono esplorati in dettaglio nell'Approfondimento I del presente rapporto.

La variabile relativa al numero di ricoveri nei 2 anni precedenti (esclusi gli ultimi 28 giorni) mostra, per tutte le classi di età, un eccesso di rischio più basso nei soggetti con pregresso ricovero. L'eccesso di rischio è del 42% per chi non è mai stato ricoverato e del 17% per chi ha avuto 3 o più ricoveri nei due anni precedenti.

Per quanto riguarda la variabile “luogo del decesso”, rispetto ai deceduti fuori dall'ospedale senza evidenza di ricovero negli ultimi 28 giorni (eccesso di rischio 37%), i dimessi nei 28 giorni prima della morte hanno un eccesso di rischio più basso (17%), mentre i soggetti deceduti in una residenza sanitaria assistenziale mostrano una più elevata vulnerabilità (61%). I risultati per la classe di età 35–64 mostrano un effetto maggiore nei soggetti deceduti in regime di ricovero superiore ai 60 giorni, ma si tratta di stime imprecise vista la numerosità esigua del sottogruppo.

La Tabella 6 mostra gli incrementi percentuali di rischio nelle quote di popolazione caratterizzate dalla presenza di specifiche patologie nei ricoveri dei due anni precedenti. Limitando l'attenzione alla classe anziana ed al totale, emergono 4 gruppi di diagnosi come potenziali fattori di suscettibilità: i disturbi psichici (70%, IC95%=39-109), la depressione (71%, IC95%=23-138), i disturbi della conduzione cardiaca (77%, IC95%=38-127), ed i disturbi circolatori dell'encefalo (46%, IC95%=33-61), a fronte di un rischio medio complessivo del 34% (IC95%=27-42). In particolare, i test di modificazione d'effetto (calcolati rispetto ai sottogruppi caratterizzati dall'assenza della patologia) evidenziano una forte significatività per la prima e terza categoria, con un livello superiore al 95%. Il cancro (20%), i disturbi della coagulazione (24%), l'ipertensione

(26%), le malattie polmonari croniche (25%) e le malattie epatiche (19%) mostrano rischi in eccesso più bassi.

In maniera speculare, le Tabelle 7 e 8 riportano i risultati per uomini e donne separatamente, relativamente alla classe di età 35+. Le donne evidenziano effetti maggiori delle elevate temperature in tutte le sottocategorie individuali relative al reddito, stato civile, numero di ricoveri e diagnosi, e luogo del decesso (Tabella 7). La differenza principale tra i generi riguarda la variabile di reddito, che mostra un lieve trend decrescente dell'eccesso di rischio nelle donne nel passaggio dai livelli di reddito più basso a quelli più elevati. Anche per quanto riguarda il luogo del decesso, i differenziali più grandi sono relativi alle donne con un rischio in eccesso del 75% per chi è deceduto in una Residenza Sanitaria Assistenziale.

Quando si osservano le relazioni tra genere e diagnosi specifiche relative ai ricoveri dei due anni precedenti (Tabella 8), emergono alcune differenze tra uomini e donne che non sono tuttavia sostanziate da una significatività statistica della modificazione di effetto. Per gli uomini, emergono le seguenti patologie come possibili modificatori di effetto: ricoveri pregressi per disturbi della tiroide (72%, IC95%=10-171), disturbi delle valvole (41%, IC95%=4-93), malattie del circolo polmonare (46%, IC95%=-3-118) e soprattutto paralisi (89%, IC95%=21-197), a fronte di un rischio complessivo per gli uomini pari al 24% (IC95%=16-33). Per le donne: essere state ricoverate per disturbi dei liquidi ed elettroliti (59%, IC95%=15-121) od aver avuto una polmonite (62%, IC95%=31-100) emergono come potenziali fattori di suscettibilità, mentre diminuisce il rischio nelle donne ricoverate per depressione (56%, IC95%=2-140), alto in termini assoluti ma assai più basso rispetto agli uomini (92%, IC95%=15-220).

In Figura 2 sono presentati in modo riassuntivo i risultati più rilevanti dello studio ed in Tabella 9 sono riportati i risultati città-specifici per tutte quelle condizioni per le quali si è osservata una modificazione di effetto positiva all'85% in almeno una città. È stato già rilevato che esiste una eterogeneità complessiva nelle stime tra città; tale eterogeneità si manifesta in misura maggiore per quanto riguarda l'effetto del reddito (con un gradiente più marcato per Bologna e Torino e meno evidente per Milano e Roma). Tra le condizioni cliniche associate ad un ricovero pregresso, oltre alle patologie già evidenziate, per Bologna emergono il diabete e l'obesità come fattori favorenti il decesso attribuibile alle temperature elevate.

Analisi di sensibilità

Ad integrazione delle analisi di base, è stata realizzata un'ampia serie di analisi di sensibilità sui sottogruppi identificati come maggiormente a rischio nei risultati principali illustrati in Figura 2. I risultati delle analisi di sensibilità sono sintetizzati in Tabella 10. La prima colonna mostra i

risultati relativi al modello di base scelto per l'intero lavoro mentre le colonne successive mostrano i risultati al variare delle condizioni.

In primo luogo, si è valutato se 2 anni di ricoveri pregressi potessero essere un periodo eccessivamente lungo per identificare specifiche diagnosi come eventuali fattori clinici di suscettibilità. A questo proposito si è considerata la presenza/assenza delle diagnosi con riferimento ai ricoveri del solo anno precedente il decesso (con esclusione degli ultimi 28 giorni). Diminuisce l'effetto delle alte temperature nei soggetti ricoverati per disturbi della conduzione cardiaca (50% vs 77%), mentre rimangono pressoché invariati i risultati per gli altri tre gruppi di diagnosi identificati in Tabella 6.

In secondo luogo, sono stati considerati i 4 gruppi di diagnosi, con riferimento ai ricoveri dei due anni precedenti il decesso, a seconda che figurassero come causa principale o secondaria. Nel primo caso, si riduce notevolmente l'effetto per la depressione (37% vs 71%) e raddoppia quello per i disturbi della conduzione cardiaca (147% vs 77%). Quando invece le diagnosi figurano come sola causa secondaria del ricovero, si riscontra una riduzione dell'effetto della temperatura apparente sui soggetti ricoverati per disturbi della conduzione cardiaca (53% vs 77%) e disturbi circolatori dell'encefalo (32% vs 46%).

Nella classe di popolazione sopra i 75 anni di età si evidenzia un aumento di effetto delle alte temperature in tutti i sottogruppi, tuttavia in termini relativi non si identificano specifici *pattern* di rischio differenti da quelli riscontrati nella popolazione generale. L'essere di genere femminile, il trovarsi in una residenza sanitaria assistenziale negli ultimi giorni di vita e l'aver avuto un ricovero nei due anni precedenti per disturbi psichici, depressione o disturbi della condizione cardiaca costituiscono elementi di vulnerabilità, mentre si riduce il differenziale d'effetto tra i ricoverati per disturbi circolatori dell'encefalo rispetto ai non ricoverati.

Poiché l'estate del 2003 è stata particolarmente calda in Italia, ed in modo diverso tra le diverse città, si è ritenuto di effettuare una analisi specifica togliendo il 2003. Quello che emerge dai risultati è che non cambia in modo evidente l'effetto del caldo sulla mortalità, sia in termini assoluti, sia all'interno dei singoli sottogruppi.

Infine, è stata messa in discussione la scelta dei livelli di 20° e 30° di temperatura apparente come parametri per stimare il rischio di mortalità. I grafici città-specifici in Figura 1 mostrano, infatti, come l'incremento di pendenza delle curve concentrazione-risposta sia precoce in Bologna e Roma, appena successivo in Torino e molto avanzato a Milano. Dunque la soglia di 30 gradi rischierebbe di sottostimare l'effetto a Milano, abbassando dunque la stima meta-analitica. Per ovviare a questo potenziale problema, si è proceduto a stimare il rischio di mortalità in corrispondenza di 32° rispetto a 20°. Quello che emerge è che ovviamente crescono i livelli assoluti

di rischio, ma poco cambia nei *pattern* di rischio all'interno dei sottogruppi di popolazione identificati come più vulnerabili nelle analisi di base.

L'approfondimento I analizza in maggiore dettaglio la componente socio-economica in relazione alle temperature elevate. Nell'approfondimento II vengono presentati i risultati relativi all'uso dei dati di temperatura apparente derivanti da stazioni di monitoraggio cittadine in alternativa ai dati aeroportuali, per le città di Milano e Roma. Nell'approfondimento III vengono presentati i risultati relativi all'applicazione di un modello alternativo di analisi della modificazione di effetto rappresentato dal disegno *case-only* (Armstrong B, 2003). Nell'appendice, infine, vengono presentati i risultati città-specifici.

DISCUSSIONE

Questo studio ha evidenziato un importante effetto complessivo delle alte temperature sul numero di decessi nel periodo estivo nelle quattro città. L'aumento della mortalità a 30° (verso 20°) nelle quattro città è del 34% e si è manifestato nell'intero periodo in studio. Si tratta dunque di un fenomeno ricorrente che non si è limitato all'estate del 2003. L'età è un importante modificatore di effetto, con un incremento della mortalità legata alla temperatura che è maggiore sopra i 75 anni (43%, IC=35-52%), anche se effetti sanitari sono stati riscontrati anche nella classe di età 35-64 anni (12%, IC=2-23%). Le donne, anche a parità di età, presentano un rischio maggiore. Sono a maggior rischio le persone vedove o non coniugate, e si è osservato un debole segnale di maggiore mortalità negli strati sociali più svantaggiati. Coloro che soggiornano in strutture residenziali per anziani o che sono nella propria abitazione sono a maggiore rischio, ma anche la mortalità intra-ospedaliera per effetto del calore è risultata aumentata in modo statisticamente significativo. Aver o non avere avuto un ricovero ospedaliero nei due anni precedenti non è un fattore che modifica il rischio sanitario da ondata di calore, mentre le patologie psichiatriche, un pregresso episodio ischemico cerebrale, e la presenza di disturbi della conduzione cardiaca sono importanti elementi di suscettibilità. L'effetto delle elevate temperature estive non è risultato omogeneo nelle città indagate, e condizioni di maggiore suscettibilità sono state individuate nelle analisi città specifiche.

I risultati del presente studio devono essere valutati sulla base delle indicazioni di letteratura disponibili. L'eccesso della mortalità dovuto ad alte temperature è stato ben documentato in precedenti studi in ambito statunitense (Basu et al., 2002a; Basu et al., 2005; Curriero et al., 2002), europeo (Diaz et al., 2002; Hajat et al. 2002) e nazionale (Michelozzi et al., 2004a). La stima di eccesso di rischio da noi riscontrata è del tutto compatibile con le valutazioni condotte in ambito europeo ma superiore a quanto riscontrato negli Stati Uniti. In particolare, O'Neill (2003) ha stimato un aumento della mortalità a 29° (verso 15°) pari al 5%, un valore molto inferiore a quanto

riscontrato dal presente studio. Tuttavia, gran parte dell'eccesso di mortalità nella situazione americana si verifica in abitazioni private (+10.1%) mentre nessun eccesso era presente per la mortalità intra-ospedaliera. La maggiore disponibilità di aria condizionata negli USA, del resto, sembra aver ridotto gli eccessi di rischio attribuibili al caldo (Davis et al., 2003).

Evidenze sul maggiore rischio nelle età avanzate sono già disponibili nella letteratura (Schomburg et al., 1998; Diaz et al., 2002; Basu et al., 2002a; Basu et al., 2002b; Sartor et al., 1995; Rajpal et al., 2000; Worfolk, 2000) e questo studio documenta in modo chiaro la progressione del rischio con l'età. La maggiore difficoltà alla termoregolazione con l'avanzare della età (Kenney et al., 1987) e la più alta soglia di sudorazione (Foster et al., 1976) sono i fattori fisiopatologici più importanti. I risultati presentati, tuttavia, indicano che un aumento di rischio è presente anche nella classe di età più giovane, in particolare tra le donne. Nel citato studio di O'Neill (2003) un eccesso di mortalità (a 29°) era presente anche sotto i 65 anni mentre non era stata notata alcuna differenza per genere. Differenze di genere sono state riscontrate, con un eccesso maggiore tra gli uomini durante l'ondata di calore del 1995 a Chicago (Donoghue et al., 2004) e un eccesso maggiore nelle donne nello studio della estate 1995 a Londra (Rooney et al., 1998); altri studi non hanno mostrato differenze (Ellis et al., 1978; Ellis et al., 1975). In uno studio condotto tra anziani istituzionalizzati, la frequenza di ipertermia iniziale era più frequente nelle donne (Vassallo et al., 1995), a testimoniare una maggiore suscettibilità del genere femminile.

Diversi studi hanno documentato un maggiore effetto delle alte temperature negli strati più poveri della popolazione e tra le persone di colore negli Stati Uniti (Jones et al., 1982; Greenberg et al., 1983) mentre i dati sono molto scarsi per la situazione europea. I risultati da noi presentati depongono per un effetto della stratificazione sociale, anche se l'entità del differenziale è modesta. È probabile che la diffusione ineguale dell'aria condizionata aumenterà in futuro le differenze. Le stime di rischio sono nel nostro studio di gran lunga più elevate tra i vedovi e i non coniugati. Tale risultato è in linea con le indicazioni di una maggiore mortalità nelle persone che vivono sole e che non possono usufruire di una rete di assistenza familiare (Semenza et al., 1996).

L'eccesso di mortalità da alte temperature è stato già notato in strutture residenziali per anziani sprovviste di aria condizionata (Lye et al., 1977; Bark, 1998; Marmor, 1978). Il presente studio fornisce importanti spunti per possibili interventi di prevenzione. È indubbio che il rischio più grande è stato riscontrato per chi si trovava al momento del decesso nelle strutture residenziali (61%, IC=41-84%), e per chi si trovava a casa (37%, IC=27-49%). Appare tuttavia molto elevato il rischio anche per le persone che al momento del decesso si trovavano in ospedale (32%, IC=24-40%). In tali strutture si suppone che l'assistenza sanitaria debba porre un freno al rischio da calore; tuttavia, la grande maggioranza delle strutture sanitarie delle grandi città studiate non ha impianti di

condizionamento dell'aria adeguati per proteggere gli anziani. L'assenza di aria condizionata negli ospedali è un fattore importante che favorisce il sopraggiungere di condizioni critiche. È ovvio che l'eccesso di mortalità intra-ospedaliera durante i giorni di alta temperatura potrebbe essere attribuibile a condizioni di esposizione che avvengono fuori dell'ospedale e che si traducono con l'arrivo in emergenza di persone in condizioni già critiche. Abbiamo voluto verificare tale ipotesi per la città di Roma; dei 45,114 decessi che sono avvenuti in ospedale nel periodo in studio, 7,905 si sono verificate in persone giunte in ospedale da 1-2 giorni, mentre 37,209 sono le morti in persone che erano ricoverate da più di due giorni. L'aumento di rischio attribuibile ad una temperatura apparente di 30° (negli ultimi due giorni) è risultato pari al 51% (CI=22-86%) tra coloro che erano arrivati da 1-2 giorni in ospedale (per i quali l'ondata di calore ha precipitato le condizioni cliniche al punto da richiedere un ricovero), e del 31% (CI=19-46%) tra coloro che al momento della ondata di calore erano già ricoverati da più di due giorni. È chiaro, dunque, come sia notevole la quota di rischio in eccesso per chi si trova ricoverato nelle strutture sanitarie. L'assenza di impianti di condizionamento nelle aree collettive di ricovero e di assistenza degli anziani sembra essere, dunque, una importante priorità di sanità pubblica che emerge da questo studio.

La valutazione delle condizioni cliniche di tipo cronico, desunte dai ricoveri pregressi, ha fornito dati su alcune patologie per le quali vi erano state già indicazioni della letteratura. La mortalità era risultata aumentata in studi di pazienti psichiatrici ed affetti da depressione (Bark, 1998). La incapacità a difendersi dal caldo insieme all'uso di farmaci che possono deprimere il controllo della termoregolazione sono i fattori che spiegano tale aumento. L'uso di farmaci per il SNC è molto diffuso tra gli anziani e il nostro riscontro merita una attenzione particolare del medico curante. Anche l'aumento di rischio della mortalità per malattie cerebrovascolari a seguito di esposizione a caldo estremo era stata già segnalata (Michelozzi et al., 2005), mentre il nostro riscontro di un aumento di rischio in pazienti con disturbi della conduzione cardiaca è un segnale nuovo. Pazienti che hanno un disturbo della conduzione di una certa gravità vengono trattati con pace-maker, che risolve per diversi anni il problema e quindi sopperisce alle maggiori condizioni di stress durante il periodo di calore. Altri pazienti, con un disturbo di grado meno avanzato e in assenza di pace-maker, potrebbero trovarsi in una condizione critica di bisogno di aumento della frequenza cardiaca che non può essere soddisfatto. Tale ipotesi, tuttavia, necessita di ulteriori verifiche.

Occorre rilevare, infine, che il presente studio non ha rilevato una assenza di aumento di rischio in coloro che non sono stati ricoverati nei due anni che precedono il decesso (esclusi gli ultimi 28 giorni). In questi pazienti l'aumento di rischio è del 42% (IC=34-51%) mentre nei pazienti che hanno subito un ricovero è del 31% (IC=23-39%). In sostanza, l'aver avuto un ricovero

ospedaliero pregresso non sembra essere un tracciante particolarmente importante della suscettibilità, salvo che per alcune specifiche patologie.

Nell'interpretare i risultati dello studio è opportuno sottolineare come lo studio dei fattori di vulnerabilità/suscettibilità sia in sostanza una valutazione della modificazione di effetto. Il termine modificazione di effetto (o meglio, "modificazione della misura di effetto", Rothman, 2002) viene usato, in epidemiologia, per descrivere una situazione in cui uno o più fattori modificano la relazione tra l'esposizione e l'esito in studio; in sostanza, esiste un diverso effetto dell'esposizione sull'esito in funzione dei valori assunti da un terzo fattore chiamato appunto "modificatore d'effetto". Nel caso più semplice di un modificatore di effetto dicotomico, l'effetto dell'esposizione sull'esito sarà diverso in assenza, o in presenza, di questo fattore. La valutazione della modificazione di effetto dipende dalla misura di associazione utilizzata e, meglio, dal modello di riferimento per l'effetto combinato di due fattori. Se infatti misuriamo l'associazione in termini di rapporto tra tassi, rischi, odds, la modificazione di effetto verrà valutata come scostamento da un modello di combinazione moltiplicativa degli effetti, ovvero come disomogeneità dei rischi relativi strato specifici. Se invece facciamo riferimento a misure come la differenza tra tassi, identificheremo come modificazione di effetto lo scostamento da un modello di combinazione additiva degli effetti, ovvero come disomogeneità delle differenze di rischio strato specifiche. Con l'approccio *case-crossover* e *case-only* è possibile valutare solo la presenza di uno scostamento dal modello moltiplicativo. Tali valutazioni, pertanto, non forniscono indicazioni sul rischio assoluto ma solo sul rischio relativo e sulla omogeneità di questo nei vari strati del supposto "modificatore di effetto". Nell'interpretare i risultati per "ricovero negli ultimi due anni", dunque, è bene sottolineare che noi non conosciamo da questo lavoro il rischio relativo di morire nelle persone che hanno avuto un ricovero ospedaliero, ma possiamo aspettarci che questo sia abbastanza elevato. Assumendo che il rischio relativo di morte possa essere di almeno 10 per le persone che sono state ricoverate negli ultimi due anni rispetto a chi non è stato ricoverato, il rischio relativo di morire per effetto del caldo (a 30°) sarà 1.42 tra coloro che non sono stati ricoverati e sarà pari a 13.1 per i pazienti che hanno avuto un ricovero. Anche in assenza di uno scostamento dal modello moltiplicativo, i rischi individuali sono di gran lunga diversi nei gruppi messi a confronto.

Un ulteriore aspetto che necessita una discussione è l'eterogeneità riscontrata tra città. Le stime di rischio risultano, infatti, diverse con livelli più alti a Torino e più bassi a Milano. È opportuno ricordare che la stima prodotta (a 30° C vs 20°C) è il risultato combinato, per ogni città, del punto di flesso e dell'andamento della relazione concentrazione-risposta dopo il punto di flesso (come illustrato in Figura 1). L'accuratezza e la variabilità nella misura di esposizione condiziona molto la stima del parametro. Nella analisi aggiuntiva presentata nell' "approfondimento" risulta

evidente come per Milano l'uso dei dati cittadini rispetto ai dati di origine aeroportuale produce un sostanziale incremento del rischio stimato (51% vs 27%). È indubbio, dunque che una parte considerevole della eterogeneità può essere spiegata dalla diversa accuratezza nella stima dell'esposizione media della popolazione. Esiste, tuttavia, una quota di eterogeneità che può essere attribuibile a fenomeni di adattamento e di suscettibilità veri nelle popolazioni indagate. Per quanto riguarda le condizioni cliniche, per esempio, è emerso che il diabete e l'obesità sono modificatori di effetto a Bologna mentre tale fenomeno non si riscontra in altre città. Le ragioni di tali eterogeneità devono essere cercate con studi epidemiologici mentre le misure di sanità pubblica devono tenere conto delle specifiche caratteristiche delle località indagate.

Lo studio presentato ha punti di forza che devono essere sottolineati. Si tratta della combinazione di quattro città italiane con l'esame di più di 200,000 decessi in un periodo recente che comprende, almeno per tre città, il 2003. I risultati sono molto robusti e l'analisi ottenuta con la metodologia *case-crossover* fornisce risultati sovrapponibili a quanto si ottiene con una metodologia di analisi classica nell'ambito delle serie temporali basata sui modelli additivi generalizzati. Lo studio è stato possibile grazie al *linkage* di dati individuali da fonti diverse con la possibilità di valorizzare informazioni altrimenti non utilizzabili. Accanto ai punti di forza esistono dei limiti sui quali è opportuna una riflessione. Per aumentare la potenza statistica sono state integrate informazioni provenienti da città in cui la forma della relazione temperatura e mortalità non è del tutto sovrapponibile. Tale aspetto è stato oggetto di accurata riflessione metodologica e la soluzione trovata (di esprimere il rischio a 30° rispetto a 20°) permette di combinare e riassumere le informazioni in una misura riassuntiva comprensibile. L'analisi di sensibilità non ha riscontrato particolari variazioni quando i parametri della scelta vengono modificati. Tuttavia, l'eterogeneità nelle curve produce una ampia variabilità nelle stime di rischio e limita la possibilità di trovare specifici modificatori di effetto. Le variabili di suscettibilità che erano disponibili si riferiscono ai ricoveri ospedalieri e soffrono dei limiti di accuratezza di tali fonti informative. Molte informazioni addizionali potrebbero essere utili per meglio definire la suscettibilità cronica (abitudini personali, fumo di sigarette, presenza di obesità, ecc) e acuta (luogo di residenza, assistenza ricevuta, ecc), ma è molto difficile ottenere tali dati da sistemi informativi correnti. In particolare, valutazioni successive dovranno affrontare le condizioni cliniche che hanno caratterizzato i soggetti deceduti nel mese che ha preceduto la morte. Infine, nello studio è stato considerato il PM₁₀ come il miglior indicatore dell'effetto dell'inquinamento atmosferico ma non si è tenuto conto dell'ozono, un inquinante particolarmente importante durante i periodi più caldi dell'anno.

CONCLUSIONE

Il presente studio ha documentato la importanza degli eventi climatici estivi per la salute della popolazione, ha individuato alcune fasce di popolazione per le quali il rischio di morte attribuibile all'ondata di calore è maggiore, e ha riscontrato come facilmente prevenibili i decessi che avvengono negli ospedali e nelle strutture residenziali per anziani in assenza dei necessari impianti di aria condizionata. Appare importante proseguire la ricerca su questi temi, con uno specifico approfondimento sulle condizioni strutturali e cliniche che favoriscono la mortalità da elevate temperature, specie nelle strutture ospedaliere. Gli aspetti relativi alla caratterizzazione degli indicatori di esposizione devono essere affrontati con maggiore dettaglio e le basi di dati individuali relative all'uso di farmaci possono costituire un importante risorsa informativa. Dal punto di vista operativo, in attesa di nuovi risultati, le evidenze prodotte da questo studio costituiscono una solida base per interventi di prevenzione fondati sulle prove.

BIBLIOGRAFIA

Agostini D. Morire a Bologna, Libreria Bonomo editrice, Bologna 2005.

Alberdi JC, Diaz J, Montero JC, Miron I. Daily mortality in Madrid community 1986-1992: relationship with meteorological variables. *Eur J Epidemiol* 1998;14:571-8.

Armstrong B. Fixed factors that modify the effects of time-varying factors: applying the case-only approach. *Epidemiology* 2003;14:467-72.

Ballester F, Corella D, Perez-Hoyos S, Saez M, Hervas A. Mortality as a function of temperature. A study in Valencia, Spain, 1991-1993. *Int J Epidemiol* 1997;26(3):551-61.

Bark N. Deaths of psychiatric patients during heat waves. *Psychiatr Serv* 1998;49:1088-90.

Basu R, Samet JM. An exposure assessment study of ambient heat exposure in an elderly population in Baltimore, Maryland. *Environ Health Perspect* 2002a;110(12):1219-24.

Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2002b;24:190-202.

Basu R, Dominici F, Samet JM. Temperature and mortality among the elderly in the United States. A comparison of epidemiologic methods. *Epidemiology* 2005;16(1):58-66.

Bateson TF, Schwartz J. Selection bias and confounding in case-crossover analyses of environmental time-series data. *Epidemiology* 2001;12:654-661.

Biggeri A, Bellini P, Terracini B, e il gruppo MISA. Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a

breve termine dell'inquinamento atmosferico. *Epidemiol Prev* 2001;25(2) suppl.:1-72.

Braga A, Zanobetti A, Schwartz J. The time course of weather related deaths. *Epidemiology* 2001;12(6):662-7.

Curriero F, Heiner K, Samet JM et al. Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States. *Am J Epidemiol* 2002;155(1): 80-7.

Davis RE, Knappenberger PC, Michaels PJ, Novicoff WM. Changing heat-related mortality in the United States. *Environ Health Perspect* 2003;111(14):1712-8.

Diaz J, Garcia R, Velazquez de Castro F, Hernandez E, Lopez C, Otero A. Effects of extremely hot days on people older than 65 years in Seville (Spain) from 1986 to 1997. *Int J Biometeorol* 2002;46:145-9.

Donoghue ER et al. Heat-related mortality - Chicago, July 1995. *MMWR* 2004;53:577-9.

Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998;36(1):8-27.

Ellis FP, Nelson F, Pincus L. Mortality during heat waves in New York City July, 1972 and August and September, 1973. *Environ Res* 1975;10(1):1-13.

Ellis FP, Nelson F. Mortality in the elderly in a heat wave in New York City, August 1975. *Environmental Research* 1978;15:504-12.

Foster KG, Ellis FP, Dore C, Exton-Smith AN, Weiner JS. Sweat responses in the aged. *Age ageing* 1976;5:91-101.

Greenberg JH, Bromberg J, Reed CM, Gustafson TL, Beauchamp RA. The epidemiology of heat-related deaths, Texas - 1959, 1970-79, and 1980. *Am J Public Health* 1983;73:805-7.

Hajat S, Kovats RS, Atkinson RW, Haines A. Impact of hot temperatures on death in London: a time series approach. *J Epidemiol Comm Health* 2002; 56:367-72.

Hastie TJ, Tibshirani NJ. Generalized additive models. Vol.43. New York, NY: Chapman & Hall, 1990.

Kalkstein LS, Valimont KM. An evaluation of summer discomfort in the United States using a relative climatological index. *Bull Am Meteorol Soc* 1986;67:842-8.

Keatinge WR, Donaldson GC, Cordioli E, Martinelli M, Kunst AE, Mackenbach JP, Nayha S, Vuori I. Heat related mortality in warm and cold regions of Europe: observational study. *BMJ* 2000;321:670-3.

Kenney WL, Hodgson JL. Heat tolerance, thermoregulation and ageing. *Sports Med* 1987; 4:446-56.

Kunst A, Looman C, Mackenbach J. Outdoor air temperature and mortality in the Netherlands: a time-series analysis. *Am J Epidemiol* 1993;137(3):331-41.

Jones TS, Liang AP, Kilbourne EM et al. Morbidity and mortality associated with the July 1980 heat wave in St Louis and Kansas City, Mo. *JAMA* 1982;247:3327-31.

Levy L, Lumley T, Sheppard L, Kaufman J, Checkoway H. Referent selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution. *Epidemiology* 2001;12:186-92.

Lye M, Kamal A. Effects of a heatwave on mortality-rates in elderly inpatients. *Lancet* 1977;1:529-31.

Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiology* 1991; 4:453-8.

Marmor M. Heat wave mortality in nursing homes. *Environ Res* 1978;17(1):102-5.

Michelozzi P, Fano V, Forastiere F, Barca A, Kalkstein LS, Perucci CA. Weather conditions and elderly mortality in Rome during summer. *World Meteorol Org Bull* 2000;49(4):348-55.

Michelozzi P et al. Impact of Heat Waves on Mortality - Rome, Italy, June-August 2003. *MMWR* 2004a;53:369-71.

Michelozzi P, Kirchmayer U, Katsouyanni K, Biggeri A, Bertollini R, Anderson RH, Menne B, McGregor G, Kassomenos P, and the PHEWE group. The PHEWE Project – Assessment and prevention of acute health effects of weather conditions in Europe. *Epidemiology* 2004b;15(4):S102-3.

Michelozzi P, Accetta G, Kirchmayer U, Ballester F, Goodman P, Hojs A, Forsberg B, Schindler C, and the PHEWE group. Short term effects of temperature and humidity on hospital admissions in European cities: results from the PHEWE Project. *Epidemiology* 2004c;15(4):S99.

Michelozzi P, de'Donato FK et al. The impact of the summer 2003 heat waves on mortality in four Italian cities. *Eurosurveillance* 2005 (in press).

Navidi W, Weinhandl E. Risk set sampling for case-crossover designs. *Epidemiology* 2002; 13:100-5.

O'Neill MS, Zanobetti A, Schwartz J. Modifiers of the temperature and mortality association in seven US cities. *Am J Epidemiol* 2003;157,12:1074-82.

Rajpal RC, Weisskopf MG, Rumm PD, Peterson PL, Jentzen JM, Blair K, Foldy S. Wisconsin, July 1999 heat wave: an epidemiologic assessment. *WMJ* 2000;99(5):41-4.

Repubblica Italiana. Approvazione del Regolamento di Polizia Mortuaria DPR 10/9/1990 n. 285; GU Repubblica Italiana; n.63 Suppl. Ord. n.239 del 12.10.1990 serie generale.

Rothman K. *Epidemiology - an introduction*. Oxford University Press, p.170-180.

Rooney C, McMichael AJ, Kovats RS, Coleman MP. Excess mortality in England and Wales, and in Greater London, during the 1995 heatwave. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:482-6.

Rothman K. *Epidemiology - an introduction*. Oxford University Press, p.170-180.

Saez M, Sunyer J, Castellsague J, Murillo C, Anto JM. Relationship between weather temperature and mortality: a time series analysis approach in Barcelona. *Int J Epidemiol* 1995;24(3):576-82.

Sartor F, Snacken R, Demuth C, Walckiers D. Temperature, ambient ozone levels, and mortality during summer 1994, in Belgium. *Environ Res* 1995;70(2):105-13.

Schenker N, Gentleman JF. On judging the significance of differences by examining the overlap between confidence intervals. *The American Statistician* 2001;55(3):182-6.

Schifano P, Marinacci C, Cesaroni G, Belleudi V, Caranci N, Russo A, Perucci CA. Temporal and geographic heterogeneity of the association between income and hospitalisation in Italy. (Submitted to *Eur J Pub Health*).

Schomburg DR et al. Heat-Related Mortality - United States 1997. *MMWR* 1998;47:473-6.

Schwartz J. Who is sensitive to extremes of temperature? A case-only analysis. *Epidemiology* 2005;16(1):67-72.

Semenza JC, Rubin CH, Falter KH, Selanikio JD, Flanders WD, Howe HL, Wilhelm JL. Heat-related deaths during the July 1995 heat wave in Chicago. *N Engl J Med* 1996;335(2): 84-90.

van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Tutorial in biostatistics – Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Statist Med* 2002; 21:589-624.

Vassallo M Gera KN, Allen S. Factors associated with high risk of marginal hyperthermia in elderly patients living in an institution. *Postgrad Med J* 1995;71:213-6.

Wood SN. Modelling and smoothing parameter estimation with multiple quadratic penalties. *J R Statist Soc B* 2000;62:413-28.

Worfolk JB. Heat waves: their impact on the health of elders. *Geriatric Nursing* 2000;21(2):70-7.

Tabella 1 - Distribuzione dei soggetti deceduti nelle quattro città studiate secondo le diverse variabili considerate (età 35+ anni)

Variabili	Bologna (2000-2003)		Milano (1999-2003)		Roma (1998-2001)		Torino (1997-2003)		TOTALE	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Totale (35+ aa)	16,612	100.0	52,908	100.0	83,253	100.0	63,860	100.0	216,633	100.0
Classe di età										
35 - 64 aa	1,774	10.7	7,090	13.4	13,287	16.0	9,165	14.4	31,316	14.4
65+ aa	14,838	89.3	45,818	86.6	69,966	84.0	54,695	85.6	185,317	85.5
Genere										
Uomini	7,858	47.3	24,814	46.9	41,381	49.7	30,715	48.1	104,768	48.4
Donne	8,754	52.7	28,094	53.1	41,872	50.3	33,145	51.9	111,865	51.6
Reddito										
20° percentile	4,647	28.0	14,579	27.6	16,213	19.5	14,533	22.8	49,972	23.1
20°-50° percentile	4,887	29.4	15,807	29.9	25,376	30.5	18,266	28.6	64,336	29.7
50°-80° percentile	4,344	26.1	14,063	26.6	24,962	30.0	17,505	27.4	60,874	28.1
80°-100° percentile	2,715	16.3	8,415	15.9	15,892	19.1	13,047	20.4	40,069	18.5
Stato civile										
Coniugato	-	-	23,732	44.9	-	-	28,949	45.3	52,681	45.1
Altro	-	-	29,129	55.1	-	-	34,911	54.7	64,040	54.9
Numero di ricoveri nei 2 anni precedenti (esclusi ultimi 28gg)										
Nessuno	5,736	34.5	17,332	32.8	29,859	35.9	26,959	42.2	79,886	36.9
1	4,425	26.6	13,721	25.9	20,946	25.2	17,244	27.0	56,336	26.0
2	2,724	16.4	8,822	16.7	12,806	15.4	9,308	14.6	33,660	15.5
3 o +	3,727	22.4	13,033	24.6	19,642	23.6	10,349	16.2	46,751	21.6
Luogo del decesso										
Fuori dall'ospedale	5,640	34.0	17,084	32.3	31,848	38.3	14,799	23.2	69,371	32.0
Dimessi da 2-28 giorni	1,165	7.0	4,286	8.1	6,291	7.6	3,690	5.8	15,432	7.1
In ospedale (ricovero <= 60gg)	9,534	57.4	23,982	45.3	42,641	51.2	38,780	60.7	114,937	53.1
In ospedale (ricovero > 60gg)	267	1.6	421	0.8	2,473	3.0	3,303	5.2	6,464	3.0
Residenza Sanitaria Assistenziale	-	-	7,135	13.5	-	-	3,288	5.1	10,423	4.8

Tabella 2 - Distribuzione delle diagnosi rilevate dalle SDO dei ricoveri dei due anni precedenti la morte (con esclusione degli ultimi 28 giorni) tra i soggetti deceduti nelle quattro città studiate (età 35+ anni)

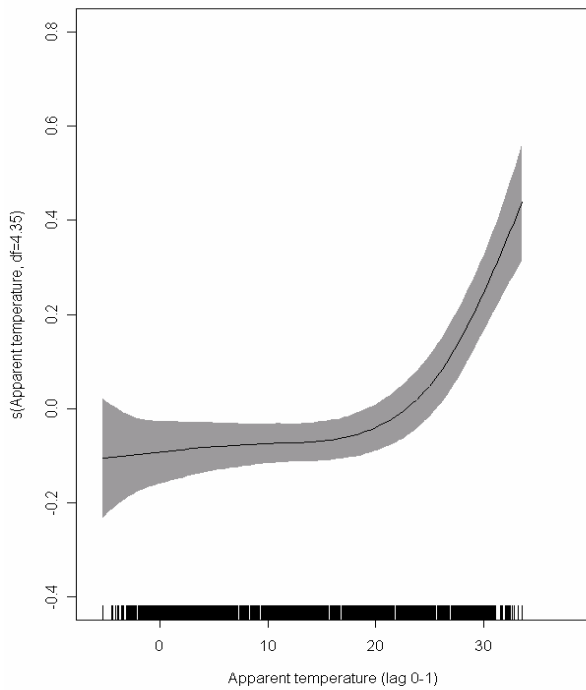
Gruppo di diagnosi	Bologna (2000-2003)		Milano (1999-2003)		Roma (1998-2001)		Torino (1997-2003)		TOTALE	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Numero di deceduti	16,612	100.0	52,908	100.0	83,253	100.0	63,860	100.0	216,633	100.0
Aids	45	0.3	277	0.5	324	0.4	155	0.2	801	0.4
Cancro	4,419	26.6	16,013	30.3	22,937	27.6	16,602	26.0	59,971	27.7
Disturbi della tiroide	359	2.2	1,132	2.1	1,530	1.8	1,175	1.8	4,196	1.9
Diabete	1,368	8.2	4,926	9.3	9,123	11.0	5,941	9.3	21,358	9.9
Disturbi dei liquidi e degli elettroliti	400	2.4	1,347	2.5	804	1.0	942	1.5	3,493	1.6
Obesità	88	0.5	315	0.6	598	0.7	331	0.5	1,332	0.6
Anemie	1,437	8.7	5,845	11.0	6,924	8.3	4,488	7.0	18,694	8.6
Disturbi della coagulazione	152	0.9	683	1.3	751	0.9	541	0.8	2,127	1.0
Disturbi psichici	1,481	8.9	1,861	3.5	2,766	3.3	2,621	4.1	8,729	4.0
Depressione	288	1.7	547	1.0	766	0.9	653	1.0	2,254	1.0
Paralisi	142	0.9	652	1.2	1,366	1.6	473	0.7	2,633	1.2
Altre malattie del sistema nervoso centrale	849	5.1	2,780	5.3	3,875	4.7	2,515	3.9	10,019	4.6
Disturbi delle valvole	622	3.7	1,696	3.2	2,327	2.8	1,468	2.3	6,113	2.8
Ipertensione	2,825	17.0	8,709	16.5	14,077	16.9	9,412	14.7	35,023	16.2
Infarto acuto del miocardio	682	4.1	2,615	4.9	3,464	4.2	2,091	3.3	8,852	4.1
Altre malattie ischemiche	2,205	13.3	6,009	11.4	10,675	12.8	4,643	7.3	23,532	10.9
Malattie del circolo polmonare	234	1.4	884	1.7	1,421	1.7	932	1.5	3,471	1.6
Disturbi della conduzione cardiaca	236	1.4	1,002	1.9	2,507	3.0	775	1.2	4,520	2.1
Aritmie	1,936	11.7	6,416	12.1	9,606	11.5	6,584	10.3	24,542	11.3
Scompenso cardiaco	1,933	11.6	5,415	10.2	7,646	9.2	5,448	8.5	20,442	9.4
Disturbi circolatori dell'encefalo	1,795	10.8	7,284	13.8	9,682	11.6	8,003	12.5	26,764	12.4
Malattie periferiche delle arterie	1,038	6.2	2,722	5.1	5,417	6.5	2,953	4.6	12,130	5.6
Pregressa polmonite	1,065	6.4	4,468	8.4	3,690	4.4	3,503	5.5	12,726	5.9
Malattie polmonari croniche	2,333	14.0	5,622	10.6	9,309	11.2	6,008	9.4	23,272	10.7
Malattie del fegato	621	3.7	2,514	4.8	3,896	4.7	2,534	4.0	9,565	4.4
Insufficienza renale	950	5.7	4,609	8.7	4,767	5.7	3,418	5.4	13,744	6.3
Artropatie e altre malattie del sistema osteomuscolare	1,400	8.4	2,694	5.1	4,155	5.0	2,811	4.4	11,060	5.1
Fratture del collo del femore	479	2.9	2,035	3.8	2,436	2.9	2,101	3.3	7,051	3.3

Tabella 3 - Descrizione delle variabili ambientali nelle quattro città studiate

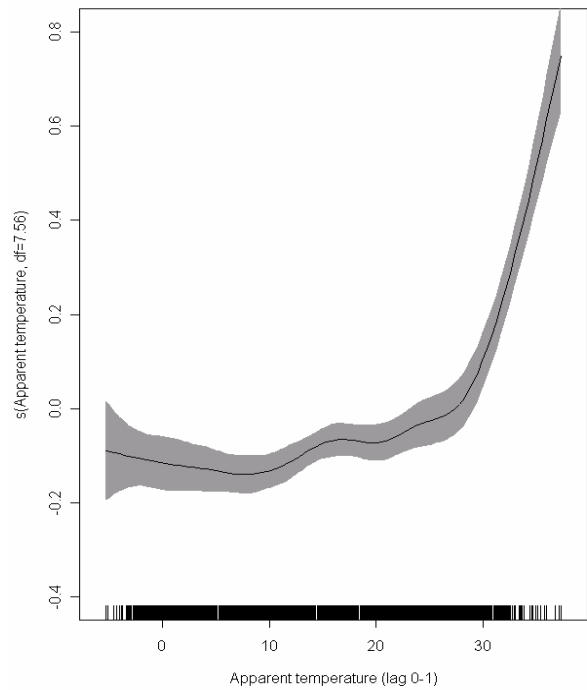
Variabili	Bologna (2000 - 2003)	Milano (1999 - 2003)	Roma (1998 - 2001)	Torino (1997 - 2003)
<u>Temperatura apparente (°C)</u>				
<i>Media</i>	13.8	14.3	15.5	11.9
<i>DS</i>	10.0	10.4	8.4	9.4
<i>Minimo</i>	-5.8	-6.1	-1.5	-6.0
<i>Massimo</i>	33.9	37.5	32.2	33.2
Percentili				
<i>1°</i>	-3.2	-3.2	0.3	-3.8
<i>5°</i>	-1.3	-1.0	2.8	-1.8
<i>25°</i>	5.0	5.4	8.1	3.7
<i>50°</i>	13.3	13.6	15.4	11.2
<i>75°</i>	22.1	23.1	22.7	19.8
<i>95°</i>	29.7	31.1	28.7	27.3
<i>99°</i>	32.2	33.8	30.6	30.7
<u>PM₁₀ (µg/m³)</u>				
<i>Media</i>	50.4	56.7	51.0	65.6
<i>DS</i>	31.7	37.4	21.0	34.8
<u>Pressione barometrica (hPa)</u>				
<i>Media</i>	1,016	1,016	1,016	1,017
<i>DS</i>	7.4	7.4	6.6	7.6

Figura 1 - Relazione^a tra la temperatura apparente media (lag 0-1) e la mortalità per cause naturali, età 35+ anni, 1997-2003, quattro città.

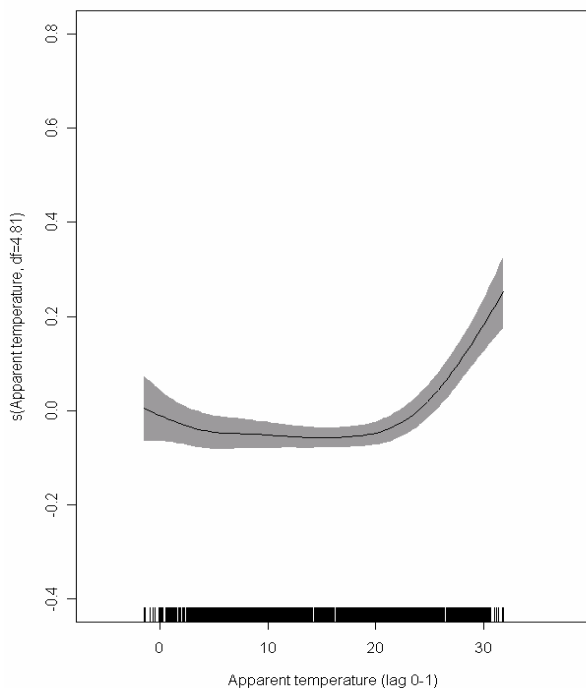
Bologna, 2000 - 2003



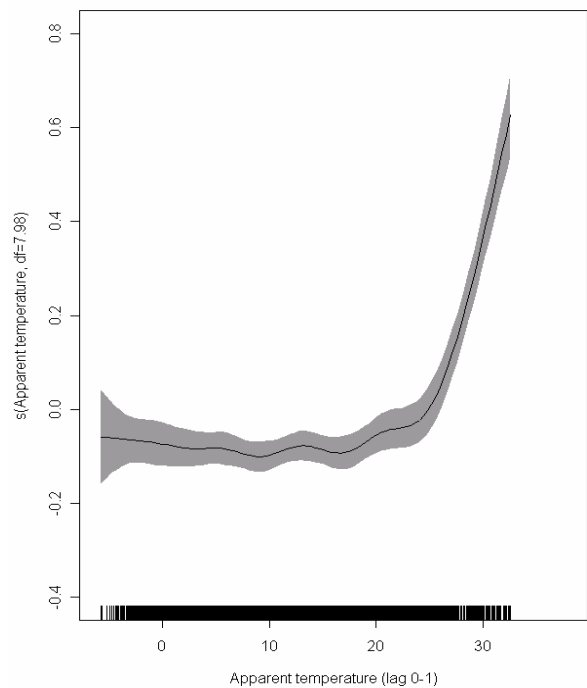
Milano, 1999 - 2003



Roma, 1998 - 2001



Torino, 1997 - 2003



^a I grafici sono *spline penalizzate* della relazione tra temperatura apparente e mortalità costruite con i Modelli Additivi Generalizzati città-specifici. I modelli controllano per il trend stagionale e di lungo periodo (con spline penalizzate con 4 gradi di libertà per anno), giorno della settimana, decremento di popolazione nel periodo estivo, festività, epidemie influenzali, PM₁₀ (lag 0-1) e pressione barometrica (lag 0). Le ascisse rappresentano i valori di temperatura apparente, le ordinate i log(rischi assoluti) di morte centrati in zero. Le fasce grigie costituiscono delle bande di fiducia al 95%.

Tabella 4 - Risultati complessivi per le quattro città: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi, per genere ed età^{b,c}

Età (anni)	Uomini			Donne			Totale		
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%	
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup
35 - 64	9	-3	22	17	1	35	12	2	23
65 - 74	19	2	39	34	19	51	25*	12	38
75 - 84	28	18	40	44	30	59	36**	28	44
85 - 94	40	26	56	56	41	71	49**	37	63
95+	33	-9	94	65	37	97	58**	34	85
Tutte le età (35+)	24	16	33	45**	37	52	34	27	42

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b In corsivo sono i risultati dei modelli ad effetti casuali

^c I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: per il totale la modificazione è calcolata per ogni classe di età rispetto alla 35-64, mentre per le donne la modificazione è calcolata rispetto agli uomini

Tabella 5 - Risultati complessivi per le quattro città: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi, per età e caratteristiche demografiche, ricoveri ospedalieri e luogo del decesso^{b,c}

Variabili	Età 35 - 64 aa			Età 65+ aa			Totale (35+ aa)			
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup	
Totale	12	2	23	39	30	49	34	27	42	
Genere										
	<i>Uomini</i>	9	-3	22	28	18	39	24	16	33
	<i>Donne</i>	17	1	35	48**	39	59	45**	37	52
Reddito										
	<i>20° percentile</i>	22	2	46	41	23	63	38	22	55
	<i>20°-50° percentile</i>	20	2	41	40	25	56	37	25	49
	<i>50°-80° percentile</i>	15	-3	37	39	30	49	36	27	45
	<i>80°-100° percentile</i>	-15**	-32	6	38	27	50	30	20	41
Stato civile										
	<i>Coniugato</i>	21	5	38	20	10	31	21	13	28
	<i>Altro</i>	13	-8	38	53**	35	74	50**	33	69
Numero di ricoveri nei 2 anni precedenti (esclusi ultimi 28gg)										
	<i>Nessuno</i>	19	0	42	45	35	55	42	34	51
	<i>1</i>	28	6	54	46	34	60	44	32	57
	<i>2</i>	6	-15	33	31*	19	43	27**	16	38
	<i>3 o +</i>	-9	-35	27	25**	11	41	17**	9	26
Luogo del decesso										
	<i>Fuori dall'ospedale</i>	6	-11	26	43	31	56	37	27	49
	<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	-10	-37	27	23*	3	47	17*	-1	37
	<i>In ospedale (ricovero <= 60gg)</i>	14	-1	31	36	23	49	32	23	41
	<i>In ospedale (ricovero > 60gg)</i>	56*	-4	154	39	12	72	43	18	74
	<i>Residenza Sanitaria Assistenziale</i>	34	-32	161	62*	42	86	61**	41	84

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b In corsivo sono i risultati dei modelli ad effetti casuali

^c I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata rispetto alla prima modalità di ogni variabile, presa come termine di riferimento

Tabella 6 - Risultati complessivi per le quattro città: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi, per età e patologie pregresse o prevalenti al momento del decesso^{b,c}

Gruppo di diagnosi	Età 35 - 64 aa			Età 65+ aa			Totale (35+ aa)		
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%	
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup
Totale	12	2	23	39	30	49	34	27	42
Aids	0	-43	74	27	-87	1134	8	-35	80
Cancro	-3	-26	27	26**	14	39	20**	13	28
Disturbi della tiroide	-4	-58	117	56	20	103	49	17	90
Diabete	21	-13	68	41	21	63	39	21	59
Disturbi dei liquidi e degli elettroliti	151*	7	490	22	-13	71	27	-7	75
Obesità	-13	-69	144	59	-6	169	40	-10	120
Anemie	-3	-29	32	28	13	45	24	11	39
Disturbi della coagulazione	21	-39	140	13	-37	101	7	-36	77
Disturbi psichici	54	-29	231	75**	46	111	70**	39	109
Depressione	44	-40	246	82*	26	163	71*	23	138
Paralisi	34	-40	199	50	4	116	45	5	101
Altre malattie del sistema nervoso centrale	51*	-2	132	38	15	64	40	20	64
Disturbi delle valvole	-6	-60	121	31	6	62	30	6	59
Ipertensione	12	-17	51	27*	17	39	26	15	37
Infarto acuto del miocardio	1	-44	82	32	10	57	31	10	55
Altre malattie ischemiche	-14	-46	36	37	22	53	34	20	49
Malattie del circolo polmonare	21	-48	183	35	0	84	27	-4	69
Disturbi della conduzione cardiaca	-38	-87	184	86**	44	140	77**	38	127
Aritmie	9	-26	60	33	19	48	32	18	48
Scompenso cardiaco	-14	-57	71	29	15	44	26	13	41
Disturbi circolatori dell'encefalo	59*	2	149	46	32	61	46*	33	61
Malattie periferiche delle arterie	57	-7	166	21	-2	49	24	4	47
Pregressa polmonite	14	-24	71	31	-4	79	28	2	59
Malattie polmonari croniche	47*	-1	120	24*	11	38	25	12	39
Malattie del fegato	3	-25	42	23	1	50	19	0	40
Insufficienza renale	14	-26	77	25	9	44	26	10	43
Artropatie e altre malattie del sistema osteomuscolare	16	-27	85	31	12	54	30	12	52
Fratture del collo del femore	153	-38	931	38	12	69	42	16	73

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b In corsivo sono i risultati dei modelli ad effetti casuali

^c I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata per ogni patologia rispetto ai soggetti che non hanno sperimentato un ricovero nei 2 anni precedenti (esclusi gli ultimi 28 giorni) con la patologia stessa in diagnosi principale o secondaria

Tabella 7 - Risultati complessivi per le quattro città: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi, per genere e caratteristiche demografiche, ricoveri ospedalieri e luogo del decesso^{b,c}

Variabili	Uomini			Donne		
	%	IC 95%		%	IC 95%	
		Inf	Sup		Inf	Sup
Totale (35+ aa)	24	16	33	45	37	52
Reddito						
20° percentile	19	3	38	55	39	73
20°-50° percentile	28	17	40	45	33	59
50°-80° percentile	32	20	45	39*	27	52
80°-100° percentile	17	4	32	42	28	58
Stato civile						
Coniugato	20	9	31	22	8	38
Altro	40*	17	67	54**	39	70
Numero di ricoveri nei 2 anni precedenti (esclusi ultimi 28gg)						
Nessuno	28	17	39	53	42	65
1	40	26	56	47	32	64
2	16	3	31	39	23	57
3 o +	11**	0	22	26**	13	41
Luogo del decesso						
Fuori dall'ospedale	22	12	34	51	35	69
Dimessi da 2-28 giorni	12	-6	34	22**	1	47
In ospedale (ricovero <= 60gg)	26	13	41	38	29	48
In ospedale (ricovero > 60gg)	30	-2	72	58	20	108
Residenza Sanitaria Assistenziale	33	4	70	75*	49	105

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b In corsivo sono i risultati dei modelli ad effetti casuali

^c I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata rispetto alla prima modalità di ogni variabile, presa come termine di riferimento

Tabella 8 - Risultati complessivi per le quattro città: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi, per genere e patologie pregresse o prevalenti al momento del decesso^{b,c}

Gruppo di diagnosi	Uomini			Donne		
	%	IC 95%		%	IC 95%	
		Inf	Sup		Inf	Sup
Totale (35+ aa)	24	16	33	45	37	52
Aids	9	-38	91	-	-	-
Cancro	14**	5	24	28**	16	41
Disturbi della tiroide	72	10	171	38	3	85
Diabete	29	6	59	50	28	76
Disturbi dei liquidi e degli elettroliti	2	-31	51	59	15	121
Obesità	18	-45	157	57	-11	175
Anemie	14	-3	34	33	14	55
Disturbi della coagulazione	-4	-38	51	36	-41	216
Disturbi psichici	52	-3	139	80**	44	124
Depressione	92*	15	220	56	2	140
Paralisi	89*	21	197	10	-32	78
Altre malattie del sistema nervoso centrale	30	6	60	54	23	94
Disturbi delle valvole	41	4	93	22	-14	73
Ipertensione	11*	-2	26	39	23	56
Infarto acuto del miocardio	19	-4	47	51	14	99
Altre malattie ischemiche	21	3	41	53	31	80
Malattie del circolo polmonare	46	-3	118	13	-24	69
Disturbi della conduzione cardiaca	77**	26	146	84	26	170
Aritmie	19	3	37	47	27	70
Scompenso cardiaco	15	-2	35	37	17	61
Disturbi circolatori dell'encefalo	34	17	53	58	34	86
Malattie periferiche delle arterie	14	-5	37	40	2	90
Pregressa polmonite	9	-14	40	62	31	100
Malattie polmonari croniche	21	6	39	32	10	58
Malattie del fegato	12	-13	45	34	3	74
Insufficienza renale	19	0	41	36	10	67
Artropatie e altre malattie del sistema osteomuscolare	11	-13	41	46	20	78
Fratture del collo del femore	36	-4	92	43	15	79

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b In corsivo sono i risultati dei modelli ad effetti casuali

^c I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata per ogni patologia rispetto ai soggetti che non hanno sperimentato un ricovero nei 2 anni precedenti (esclusi gli ultimi 28 giorni) con la patologia stessa in diagnosi principale o secondaria

Tabella 9 - Risultati città-specifici e combinati: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi, per genere, caratteristiche socio-economiche, ricoveri pregressi, luogo del decesso e patologie pregresse o prevalenti al momento del decesso per le quali è stata riscontrata una modificazione d'effetto positiva all'85% in almeno uno dei centri, età 35+ anni^{b,c}

Variabili	Bologna			Milano			Roma			Torino			TOTALE		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup
Totale (35+ anni)	37	22	54	27	19	35	30	22	39	45	37	54	34_e	27	42
Genere															
<i>Uomini</i>	24	5	47	15	5	25	22	11	34	36	25	48	24 _e	16	33
<i>Donne</i>	49*	27	76	39**	28	51	39**	27	53	54**	42	67	45** _e	37	52
Reddito															
20° percentile	53	23	90	18	5	33	32	14	54	56	38	77	38 _e	22	55
20°-50° percentile	49	20	84	36*	21	52	21	7	36	49	33	65	37 _e	25	49
50°-80° percentile	19*	-6	50	30	16	46	41	24	59	41	26	57	36	27	45
80°-100° percentile	16*	-14	56	22	5	43	30	12	51	38	22	56	30	20	41
Stato civile															
<i>Coniugato</i>	-	-	-	15	5	26	-	-	-	26	15	37	21	13	28
<i>Altro</i>	-	-	-	37**	26	49	-	-	-	63**	51	76	50** _e	33	69
N. ricoveri 2 anni precedenti															
<i>Nessuno</i>	39	13	70	34	20	49	38	24	55	51	38	65	42 _e	34	51
1	41	13	78	35	19	52	35	19	54	61	44	80	44 _e	32	57
2	53	14	105	28	11	49	25	6	48	20**	3	40	27**	16	38
3 o +	19	-7	52	11**	-2	25	17*	3	34	27*	9	49	17**	9	26
Luogo del decesso															
<i>Fuori dall'ospedale</i>	38	13	69	27	13	42	33	20	48	55	38	74	37 _e	27	49
<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	24	-23	98	25	1	55	-8**	-28	17	34	5	71	17 _e	-1	37
<i>In ospedale (ricovero <= 60gg)</i>	39	19	62	19	9	30	32	20	44	40	30	51	32 _e	23	41
<i>In ospedale (ricovero > 60gg)</i>	-14	-65	109	107	6	302	76	22	155	28	-1	65	43	18	74
<i>Residenza Sanitaria Assistenziale</i>	-	-	-	54*	30	81	-	-	-	77	40	123	61**	41	84
Diabete	86*	23	180	15	-6	40	37	12	67	53	27	85	39 _e	21	59
Obesità	396*	-7	2539	34	-41	202	46	-32	210	3	-56	139	40	-10	120
Disturbi psichici	14	-22	68	108**	49	191	64	15	134	94**	48	155	70** _e	39	109
Depressione	45	-40	251	52	-15	171	155**	31	394	52	-16	176	71*	23	138
Disturbi della conduzione cardiaca	217*	25	705	54	-1	140	95**	32	188	46	-16	153	77**	38	127
Disturbi circolatori dell'encefalo	28	-10	83	39	18	64	50*	24	81	56	31	84	46*	33	61

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata rispetto alla prima modalità di ogni variabile, presa come termine di riferimento. Per ogni patologia, invece, essa è calcolata rispetto ai soggetti che non hanno sperimentato un ricovero nei 2 anni precedenti (esclusi gli ultimi 28 giorni) con la patologia stessa in diagnosi principale o secondaria

^c Il pedice "e" identifica i risultati combinati che presentano eterogeneità tra centri

Tabella 10 - Risultati complessivi per le quattro città: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi. Analisi di sensibilità per sottogruppi specifici di popolazione^{b,c}

Variabili	Base ^d			Diag. 1 anno ^e			Diag. Princ. ^f			Diag. Sec. ^g			Età 75+ aa ^h			Senza 2003 ⁱ			20° - 32° ^l			
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup	
Totale	34	27	42	34	27	42	34	27	42	34	27	42	43	35	52	31	26	36	53	43	65	
Genere																						
	<i>Uomini</i>	24	16	33	24	16	33	24	16	33	24	16	33	33	24	42	22	14	30	38	25	51
	<i>Donne</i>	45**	37	52	45**	37	52	45**	37	52	45**	37	52	51**	40	63	41**	34	49	68**	59	78
Reddito																						
	20° percentile	38	22	55	38	22	55	38	22	55	38	22	55	45	27	65	31	21	43	63	44	85
	80°-100° percentile	30	20	41	30	20	41	30	20	41	30	20	41	45	30	62	29	18	41	45*	31	60
Ricoveri nei 2 anni precedenti																						
	No	42	34	51	42	34	51	42	34	51	42	34	51	46	34	58	36	28	45	65	54	77
	Si	31**	23	39	31**	23	39	31**	23	39	31**	23	39	41	34	49	29*	23	35	47**	37	58
Luogo del decesso																						
	<i>Fuori dall'ospedale</i>	37	27	49	37	27	49	37	27	49	37	27	49	47	36	59	32	23	41	62	45	81
	<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	17*	-1	37	17*	-1	37	17*	-1	37	17*	-1	37	36	15	61	7**	-7	24	23**	2	49
	<i>Residenza Sanitaria Assistenziale</i>	61**	41	84	61**	41	84	61**	41	84	61**	41	84	68*	45	94	60**	37	85	102**	74	134
Disturbi psichici:	No	33	26	41	34	26	42	34	26	42	34	26	42	42	34	52	30	25	35	52	41	63
	Si	70**	39	109	63*	31	102	78*	33	137	71**	38	112	67	34	108	62*	27	108	103*	49	177
Depressione:	No	34	26	42	34	27	42	34	27	43	34	27	42	43	35	52	31	26	36	53	42	64
	Si	71*	23	138	77	17	168	37	-45	241	72	22	143	80	14	184	82*	26	162	107*	38	210
Disturbi conduzione cardiaca:	No	34	26	42	34	27	42	34	26	42	34	26	42	42	33	51	31	26	36	52	41	64
	Si	77**	38	127	50	9	107	147**	59	285	53	13	106	112**	60	182	81**	39	136	116**	59	194
Disturbi circolatori dell' encefalo:	No	33	25	41	33	25	42	33	24	41	35	27	43	42	34	51	30	24	35	51	40	64
	Si	46*	33	61	51**	35	69	59**	40	81	32	16	51	50	34	67	43*	29	59	68*	50	90

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b In corsivo sono i risultati dei modelli ad effetti casuali

^c I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata rispetto alla prima modalità di ogni variabile, presa come riferimento

^d Modello di base, età 35+

^e Le diagnosi pregresse o prevalenti derivano dai ricoveri del solo anno precedente (esclusi gli ultimi 28 giorni)

^f Le diagnosi pregresse o prevalenti derivano dai ricoveri dei due anni precedenti (esclusi gli ultimi 28 giorni), nei quali figurano come sole cause principali

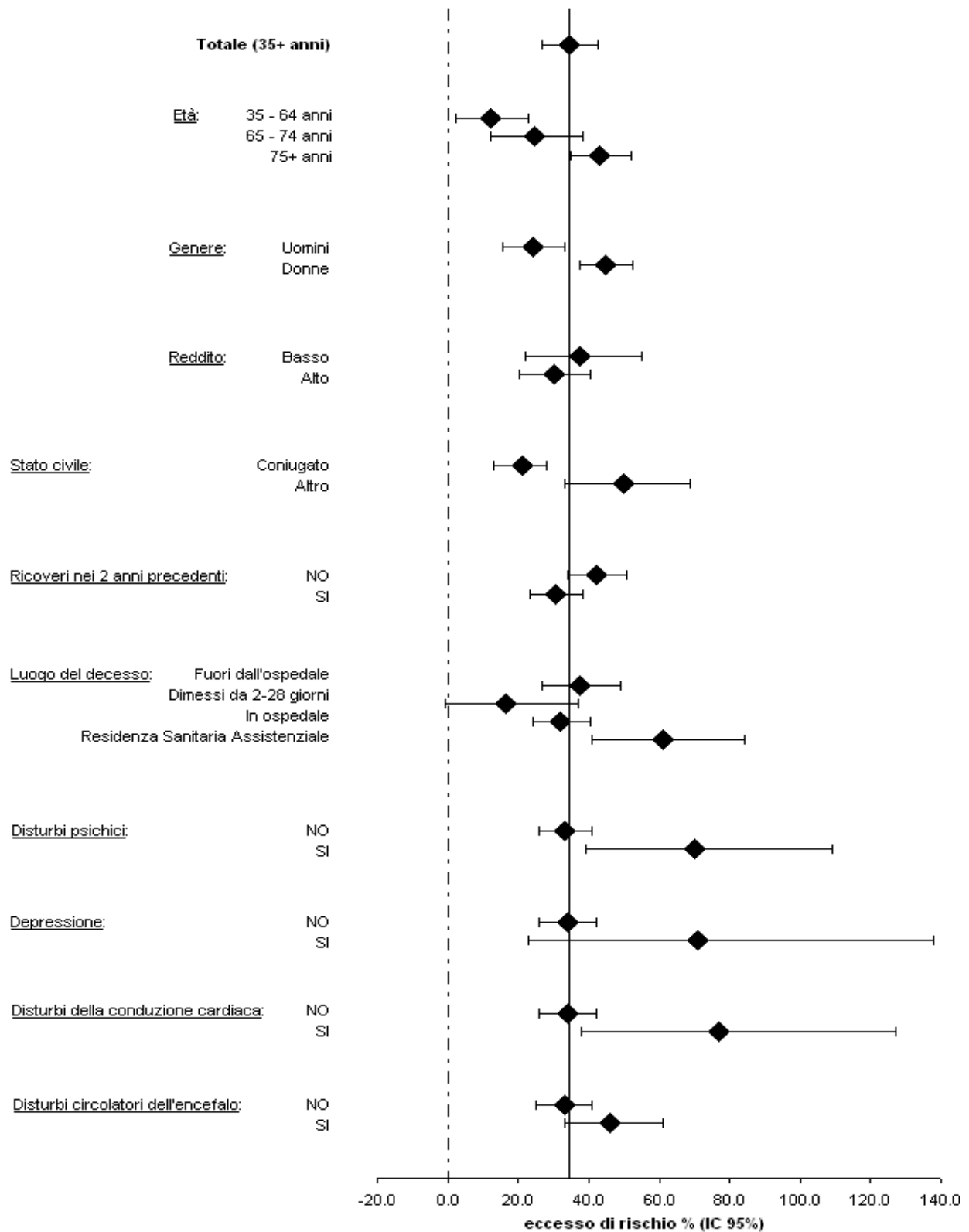
^g Le diagnosi pregresse o prevalenti derivano dai ricoveri dei due anni precedenti (esclusi gli ultimi 28 giorni), nei quali figurano come sole cause secondarie

^h Modello ristretto ai soggetti di età 75+ anni

ⁱ Analisi effettuate con esclusione del 2003

^l Il rischio in eccesso di morte è calcolato a 32 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) verso 20 gradi

Figura 2 - Risultati complessivi per le quattro città: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi, per età, genere, caratteristiche socio-economiche, ricoveri nei 2 anni precedenti, luogo del decesso ed alcune patologie pregresse o prevalenti al momento della morte



^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

APPROFONDIMENTO I

EFFETTI DELLE TEMPERATURE ESTIVE ELEVATE SECONDO ATTRIBUTI SOCIO-ECONOMICI E DI STATO CIVILE

INTRODUZIONE

All'interno dello studio generale sulle quattro città italiane è stato effettuato un approfondimento su caratteristiche socio-economiche reperibili per Torino e Milano. L'intento è di valutare se gli effetti sfavorevoli dell'esposizione transitoria a ondate di calore siano modificati da caratteristiche individuali e contestuali che possono identificare aspetti di 'vulnerabilità', intesi come attributi del contesto socio-economico in cui vive l'individuo. Inoltre si valuta se tali attributi modificano la relazione tra suscettibilità individuale e mortalità per caldo.

METODI

L'analisi degli effetti della temperatura apparente sulla mortalità per tutte le cause è stata approfondita considerando caratteristiche individuali quali il livello di istruzione, lo stato civile e l'area di nascita e un attributo di contesto economico, rappresentato dal reddito mediano della sezione di censimento di residenza, a sua volta classificato in percentili della distribuzione del reddito nella popolazione. Lo schema concettuale sotteso ipotizza che gli effetti sfavorevoli dell'esposizione transitoria a ondate di calore siano modificati da caratteristiche individuali e contestuali che possono identificare aspetti di 'vulnerabilità'.

Il basso livello di istruzione identifica stili di vita, risorse culturali e atteggiamenti preventivi che possono contrastare o meno gli effetti di eventi climatici estremi, causa indiretta del decesso. Lo stato civile, semplificato nella presente analisi in stato coniugale e stati diversi, richiama gli effetti di un supporto familiare nell'affrontare condizioni di disagio climatico. Il livello di reddito di sezione censuale, nell'ambito cittadino qui considerato, identifica il *milieu* socio-economico circoscritto all'isolato, se non addirittura al solo caseggiato, al quale l'individuo appartiene. Indirettamente questo attributo porta l'eco della qualità abitativa, dell'*entourage* sociale ed economico del quale il soggetto si può giovare. L'area di nascita può rappresentare sia un fattore di suscettibilità, sotto l'ipotesi di un effetto di acclimatazione nei primi anni di vita (Muggeo et al., 2004), sia rimandare ad aspetti socio-economici e culturali, legati allo strato sociale proprio delle popolazioni migranti.

Oggetto di ricerca è stato inoltre un eventuale effetto di modificazione della relazione tra condizioni di suscettibilità individuale, ovvero l'area di nascita e le comorbidità precedentemente considerate, e gli effetti a breve termine del caldo, a carico di condizioni di vulnerabilità individuale

e contestuale. In pratica la modificazione di effetto attribuibile a suscettibilità individuale è stata analizzata secondo strati di attributi socio-economici, quali il reddito di sezione e lo stato civile.

Per condurre le analisi sono state considerate le popolazioni di Torino e Milano, come descritte nel paragrafo dei Metodi, secondo il medesimo modello *case-crossover* utilizzato nelle analisi generali. In considerazione del fatto che le temperature critiche ove si evidenziano variazioni del rischio di morte sono diverse tra le due città (Figura 1), le analisi sono state svolte separatamente e con una successiva meta-analisi dei parametri stimati risultanti.

Ulteriori dimensioni di analisi sono il genere e le fasce di età; considerazioni di potenza statistica hanno suggerito di condurre analisi aggregate per uomini e donne. Per dar conto degli effetti indagati sull'intera popolazione considerata e sulla sotto-popolazione dei grandi anziani, oggetto di specifici interventi di custodia sociale per prevenire gli effetti delle ondate di calore, in atto nelle città considerate (Marinacci et al., 2004), sono state considerate le fasce di età dei 35 anni e oltre e dei 75 anni e oltre.

RISULTATI

Le misure dell'incremento del rischio stimato sono riportate in Tabella 1. Si presentano i risultati per i soli attributi socio economici considerati, specifici per città e fascia di età. *L'indicatore “%” esprime l'aumento percentuale di rischio di mortalità per tutte le cause nel passare da 20 a 30 gradi di temperatura apparente media del giorno di morte e di quello precedente.* La stima puntuale è affiancata dal suo intervallo di confidenza al 95%. Gli asterischi, singoli e doppi, indicano la significatività statistica, rispettivamente dell'85% e 95%, del diverso livello di rischio tra le categorie di vulnerabilità.

Un più elevato livello di istruzione non risulta protettivo nei confronti di un eccesso di mortalità in corrispondenza di giorni caldi ma, anzi, sembra nascondere un qualche effetto di selezione di popolazione a rischio, in particolare a Milano; nel complesso l'incremento del rischio è del 42% (IC95%=32-52) per chi ha un titolo di studio più alto, rispetto al 34% (IC=17-53) rilevato nei meno istruiti (cfr. tab.2). Risultati di analisi stratificate per luogo di morte, non riportati, non permettono di attribuire tale fenomeno alla mortalità superiore ravvisata in case di riposo private, che potrebbero avere una clientela selezionata per censo. Analisi tuttora in corso suggeriscono che l'istruzione alta è, a Torino, associata a maggiore solitudine nei grandi anziani, potenziale fattore di rischio per l'assenza di una rete di supporto atto a suggerire pratiche salutari in presenza di ondate di calore. Il reddito della sezione di censimento pare suggerire un trend generalmente crescente a partire dalle sezioni aventi un reddito medio appartenente all'80° - 100° percentile rispetto a quelle economicamente più svantaggiate. In particolare il trend è netto per Milano tra i grandi anziani se si escludono i residenti nelle sezioni più povere (gli appartenenti alle sezioni con reddito tra il 20° e il

50° percentile hanno un incremento del 53%, superiore con differenza statisticamente significativa rispetto al 22% della classe con reddito più alto), mentre a Torino il trend è chiaro solo per l'intera fascia di età dei 35 anni e oltre (dal 38% al 56% passando dai percentili 80°-100° ai percentili fino a 20°). Il fattore solitudine, del cui effetto di rischio si è già accennato, pare essere ben interpretato dallo stato civile, per il quale si riscontrano gli effetti più forti. Anche considerando che parte di tale rischio potrebbe essere attribuibile ad un effetto 'celibe-malato', tale sottogruppo dovrebbe già essersi selezionato quando si considerano gli ultra settantacinquenni, per i quali invece ancora si riscontrano effetti importanti e, a Torino, crescenti (nel confronto tra coniugati e non: 26% verso 63%, negli ultra 35enni, 26% verso 70%, negli ultra 75enni). Il confronto generale degli incrementi di rischio è statisticamente significativo al 95%; lo è all'85% quando si confrontano gli ultra 75enni a Milano (cfr. tab.1) per ragioni di ridotta potenza statistica.

Due popolazioni del tutto diverse sembrano essere i soggetti immigrati dal sud a Torino e Milano. L'effetto di protezione riscontrato (nord: 51%, IC=40-62; sud: 30%, IC=17-45) e già documentato a Torino (Muggeo et. al. 2004, cit.) non trova riscontro a Milano (nord: 23%, IC014-32; sud: 45%, IC=26-66), dove paiono agire fattori sfavorevoli, forse legati all'età all'immigrazione o a forte selezione sociale, diretta verso categorie deprivate.

I risultati meta-analitici, riportati in Tabella 2, rafforzano le interpretazioni sin qui date, tenuto conto degli apporti città-specifici. Si evidenzia come l'incremento di rischio è significativamente più alto tra i non coniugati. Nella popolazione di 35 anni e più è complessivamente del 50% (IC95%=33-69), contro il 21% (IC=13-28) dei coniugati. Nelle popolazioni anziane l'incremento è ancora più sensibile: 56% (IC=37-76) dei non coniugati, contro il 23% (IC=13-35) dei coniugati.

Nella Tabella 3 sono riportati i valori dell'incremento di rischio per città, età e strati di attributi di vulnerabilità e nella Tabella 4 i risultati meta-analitici delle due città. Questi sono stati computati con analisi guidate dal modello che ipotizza modificazioni di effetto della relazione suscettibilità-mortalità per carico di attributi di vulnerabilità. Le vulnerabilità considerabili sono state dedotte dalle analisi precedenti; dunque sono state condotte analisi separatamente per soggetti residenti in sezioni di censimento con reddito sopra e sotto la mediana e per soggetti coniugati e in altra condizione. L'area di nascita è stata considerata qui in qualità di attributo di suscettibilità, insieme alla presenza delle comorbidity il cui effetto è risultato importante nell'analisi generale (disturbi psichici, depressione, disturbi della conduzione cardiaca, disturbi circolatori dell'encefalo). Le tabelle riportano i valori della stima dell'incremento del rischio, con i relativi intervalli di confidenza. La stima è calcolata per tutti i soggetti deceduti nelle due città con le caratteristiche di suscettibilità riportate in riga. La novità introdotta dalle tabelle finali è costituita dalla stima stratificata per le due caratteristiche di vulnerabilità, come detto reddito e stato civile.

Nel confronto delle stime per le due modalità delle caratteristiche si è effettuato un test sulla differenza. L'analisi è stata ripetuta sulla popolazione anziana (ultra 75enne).

Il livello di reddito non pare introdurre modificazioni sensibili della relazione, in particolare nella città di Torino (cfr. tab.3). Per Milano si evidenzia, però, un incremento del rischio per chi aveva subito un ricovero per disturbi della conduzione (-25% vs 154%) e per disturbi circolatori dell'encefalo (18% vs 57%) nel passare dalla categoria di reddito alto a quella di reddito basso.

Osservando le stime meta-analitiche (cfr. tab.4) si evidenzia che il minor rischio di chi ha subito un ricovero per qualsiasi causa è sostanzialmente a carico dei non coniugati (44% vs 59% dei non ricoverati), a fronte di un non effetto tra i coniugati (21% vs 20%). Rispetto ai ricoveri per cause specifiche, il rischio è accresciuto nei non coniugati, in particolare tra coloro che hanno avuto un ricovero per disturbi dei liquidi e degli elettroliti e per disturbi della conduzione cardiaca.

CONCLUSIONE

L'analisi della vulnerabilità sociale evidenzia un maggiore effetto in soggetti non coniugati e tendenzialmente in una zona con livello di reddito minore. Il livello d'istruzione non pare modificare sostanzialmente l'effetto del caldo estivo, mentre l'area di nascita dà indicazioni differenti per città. La vulnerabilità sociale comporta alcuni cambiamenti nella relazione suscettibilità-mortalità. In particolare nello stato civile "non coniugato" sembra concentrarsi la capacità protettiva di un ricovero generico.

BIBLIOGRAFIA

1. Marinacci C, Costa G, Demaria M, Gilardi L, Fubini L, Marino M, Mondo L, Caiazzo A, Caprioglio A, Vannoni F, Gnani R, Coffano E. Salute degli anziani e fragilità clinica, sociale e di rete familiare: relazioni reciproche e cambiamenti prodotti dall'ondata di calore dell'estate 2003. *XXVIII Riunione annuale della Associazione Italiana di Epidemiologia* (Torino 15-17 settembre 2004).
2. Muggeo VMR., Vigotti MA, Demaria M et al. Effect of temperature on mortality in Torino: the role of birthplace - preliminary analyses 1980-89. *Atti della XLII Riunione SIS – Bari*. 2004, 11–14.

Tabella 1 - Risultati per città: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi, distinti per età^b

Vulnerabilità	Torino						Milano					
	Età 35+ aa			Età 75+ aa			Età 35+ aa			Età 75+ aa		
	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup
Tutti	45	37	54	54	44	65	27	19	35	35	25	45
Livello di istruzione												
<i>medio-alto</i>	41	29	55	58	40	78	42	27	60	58	35	84
<i>basso</i>	48	37	59	52	39	66	21**	13	30	29**	18	40
Reddito												
<i>80°-100° percentile</i>	38	22	56	58	37	83	22	5	43	22	1	48
<i>50°-80° percentile</i>	41	26	57	40	22	60	30	16	46	38	19	59
<i>20°-50° percentile</i>	49	33	65	58	38	81	36	21	52	53*	33	76
<i>20° percentile</i>	56	38	77	65	41	93	18	5	33	23	6	42
Stato civile												
<i>coniugato</i>	26	15	37	26	11	42	15	5	26	21	6	38
<i>altro</i>	63**	51	76	70**	56	85	37**	26	49	42*	29	56
Area di nascita												
<i>nord</i>	51	40	62	57	44	71	23	14	32	30	19	41
<i>sud</i>	30**	17	45	40	22	62	45**	26	66	56*	30	88

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: $(OR-1)*100$

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata rispetto alla prima modalità di ogni variabile, presa come termine di riferimento

Tabella 2 - Risultati complessivi: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi, per attributi sociali e classi di età. Meta-analisi dei risultati città-specifici di Torino e Milano^{b,c}

Vulnerabilità	Età 35+ aa			Età 75+ aa		
	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup
Tutti	36	32	41	44	39	50
Livello di istruzione						
<i>medio-alto</i>	42	32	52	58	43	73
<i>basso</i>	34	17	53	40*	25	57
Reddito						
<i>80°-100° percentile</i>	32	20	45	41	18	68
<i>50°-80° percentile</i>	36	25	47	39	26	53
<i>20°-50° percentile</i>	42	32	54	56	41	72
<i>20° percentile</i>	36	12	64	42	16	74
Stato civile						
<i>coniugato</i>	21	13	28	23	13	35
<i>altro</i>	50**	33	69	56**	37	76
Area di nascita						
<i>nord</i>	36	18	56	43	25	63
<i>sud</i>	35	24	47	46	30	63

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: $(OR-1)*100$

^b In corsivo sono i risultati dei modelli ad effetti casuali

^c I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata rispetto alla prima modalità di ogni variabile, presa come termine di riferimento

Tabella 3a - Risultati per città: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi, e confronto tra livelli di vulnerabilità^b: età 35+ anni

		Torino												Milano																										
Susceptibilità	Area	Totale			reddito						Sig.			stato civile						Sig.			Totale			reddito						Sig.			stato civile					
					alto		basso		coniugato					altro		alto		basso								coniugato		altro												
		%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup			
Area nascita	nord	51	40	62	46	32	61	58	42	76			31	17	47	65	51	81.65	**	23	14	32	20	4	39	18	3	34			10	-6	27	26	11	44				
	sud	30	17	45	19	-1	42	37	20	57			11	-4	29	56	33	83.47	**	45	26	66	55	10	119	43	14	80			28	-1	66	71	29	127	*			
Ricovero	no	51	39	65	41	25	60	64	45	85	*		20	4	39	73	55	92.43	**	34	20	49	32	12	56	37	18	58			20	0	44	43	25	64	*			
	si	41	30	52	38	24	55	44	29	60			29	16	43	55	39	72.93	**	24	15	33	25	12	40	23	12	35			14	3	26	34	21	49	**			
Dist. liq. ed elettrol.	no	44	36	53	39	28	51	51	39	64			26	15	37	62	49	75	**	27	19	35	28	16	41	27	17	37			16	6	27	37	26	49	**			
	si	95	26	201	105	1	317	91	10	234			38	-33	187	142	39	321		26	-14	86	-1	-47	86	47	-11	141			4	-41	83	46	-15	149				
Dist. della coagulaz.	no	45	37	53	39	28	51	51	39	64			25	15	36	62	50	75	**	27	20	35	28	16	41	27	17	38			16	6	27	37	26	49	**			
	si	114	17	292	76	-23	301	151	0	530			74	-20	279	200	14	690		2	-39	71	-10	-58	92	12	-45	130			-10	-54	74	34	-42	208				
Disturbi psichici	no	43	35	52	38	27	50	49	38	62			24	14	36	61	48	74	**	25	17	33	25	13	37	25	15	36			13	3	24	35	24	47	**			
	si	94	48	155	80	21	166	106	41	201			62	5	150	117	53	208		108	49	191	158	45	359	86	23	182			115	26	266	104	32	215				
Depress.	no	45	37	54	39	28	51	52	40	65	*		25	15	37	63	51	76	**	27	19	35	27	16	40	27	17	37			15	5	26	37	26	49	**			
	si	52	-16	176	51	-43	300	31	-41	191			32	-46	224	67	-25	274		52	-15	171	38	-46	252	66	-22	253			37	-46	245	70	-20	262				
Disturbi della cond.	no	45	37	54	39	28	51	53	41	66	*		25	15	37	63	51	76	**	26	19	34	28	17	41	25	16	36			16	6	27	36	25	48	**			
	si	46	-16	153	123	-4	416	-3	-55	109			40	-38	215	51	-30	223		54	-1	140	-25	-63	52	154	40	360	**		0	-48	91	124	20	318	*			
Dist. circol. dell'encef.	no	44	35	53	38	27	51	51	38	64			26	15	38	60	47	74	**	25	17	33	29	16	43	23	13	34			12	2	23	37	25	50	**			
	si	56	31	84	54	19	99	59	27	99			23	-5	60	83	47	129	**	39	18	64	18	-8	51	57	27	95	*		40	9	79	38	11	71				

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una differenza statisticamente significativa a livelli di confidenza rispettivamente dell'85% e del 95%, entro strato di suscettibilità

Tabella 3b - Risultati per città: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi, e confronto tra livelli di vulnerabilità^b: età 75+ anni

		Torino											Milano																						
Susceptibilità		Totale			reddito						stato civile						Totale			reddito						stato civile									
					alto			basso			Sig.	coniugato			altro					Sig.	alto			basso			Sig.	coniugato			altro			Sig.	
		%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup		%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf		Sup	%	Inf	Sup	%	Inf		Sup	%	Inf	Sup	%	Inf		Sup
Area nascita	nord	57	44	71	53	37	72	64	43	87		26	7	47	73	56	91.7	**	30	19	41	21	1	45	29	10	51		15	-8	42	30	13	51	
	sud	40	22	62	23	-3	55	51	26	80		18	-6	49	56	30	87	*	56	30	88	79	15	180	59	17	116		33	-10	97	90	36	164	
Ricovero	no	62	47	79	52	32	74	76	52	104	*	22	0	48	80	60	103	**	33	17	51	29	6	56	37	16	63		9	-15	39	43	23	66	*
	si	47	33	62	44	26	66	49	29	72		28	9	51	60	41	81.5	**	35	23	49	33	15	54	37	21	55		26	8	47	41	25	59	
Dist. liq. ed elettrol.	no	53	43	64	47	33	63	60	44	77		26	11	42	69	55	84	**	34	25	45	33	18	49	36	23	51		21	6	38	41	29	55	*
	si	88	14	210	82	-18	302	108	7	302		29	-48	224	131	25	327		42	-10	123	4	-50	116	72	-4	208		14	-46	141	59	-11	184	
Dist. della coagulaz.	no	53	43	64	47	33	62	61	45	78		25	10	41	69	55	84	**	35	25	46	32	18	48	38	25	53		22	7	39	42	30	56	*
	si	250	41	765	207	-10	944	153	-45	1067		158	-40	1003	343	35	1357		-15	-61	87	15	-62	242	-41	-81	83		-2	-70	221	-16	-71	138	
Disturbi psichici	no	53	42	64	47	33	62	60	44	78		26	11	43	68	54	83	**	32	22	42	28	14	45	35	22	49		16	2	33	40	27	54	**
	si	78	31	140	67	10	154	87	21	189		26	-24	111	117	49	217	*	132	56	245	193	51	467	104	24	236		215	60	521	98	21	223	
Depress.	no	54	43	65	48	34	63	61	46	79		25	11	42	70	56	86	**	35	25	45	32	18	48	37	24	51		21	6	38	41	29	55	*
	si	60	-32	276	37	-60	368	78	-46	489		136	-60	1292	50	-45	304		55	-31	249	-26	-80	174	125	-23	551		-11	-82	332	101	-23	426	
Disturbi della cond.	no	54	43	65	47	33	62	62	46	80		25	10	41	70	56	85	**	33	24	44	33	18	49	34	21	49		20	5	37	40	28	54	*
	si	79	-9	252	198	11	705	10	-58	187		90	-30	421	67	-33	315		92	18	211	-3	-55	111	201	57	475	**	36	-37	194	135	25	344	
Dist. circol. dell'encef.	no	52	41	64	45	30	61	61	44	80		25	10	43	67	52	83	**	34	23	45	36	19	54	33	19	48		17	1	35	43	29	58	**
	si	64	35	98	73	30	131	59	23	105		26	-9	76	88	49	138	*	40	16	68	15	-13	52	62	27	106	*	42	5	92	37	9	73	

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una differenza statisticamente significativa a livelli di confidenza rispettivamente dell'85% e del 95%, entro strato di suscettibilità

Tabella 4 - Risultati della meta-analisi: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi e confronto tra livelli di vulnerabilità^{b,c}; età 35+ anni, Torino e Milano

Suscettibilità		Età 35+ aa												Età 75+ aa																					
		Totale			reddito						stato civile						Totale			reddito						stato civile									
					alto			basso			Sig.	coniugato			altro					Sig.	alto			basso			Sig.	coniugato			altro			Sig.	
		%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf	Sup		%	Inf	Sup	%	Inf	Sup	%	Inf		Sup	%	Inf	Sup	%	Inf		Sup	%	Inf	Sup	%	Inf		Sup
Area di nascita	nord	36	18	56	35	18	53	37	12	68		21	8	37	46	21	75	*	43	25	63	39	19	63	46	24	73		22	7	38	52	25	84	*
	sud	35	24	47	26	7	47	39	23	56		15	1	31	60	39	84	**	46	30	63	33	8	64	53	31	78		22	0	48	63	39	91	**
Ricovero	no	44	32	56	38	25	52	51	33	71		20	7	34	59	39	80	**	48	29	70	43	28	61	57	32	86		17	0	36	62	38	90	**
	si	32	21	44	32	22	43	33	19	48		21	11	31	44	30	59	**	41	31	51	39	26	54	42	29	56		27	14	42	49	37	63	**
Dist. liq. ed elettrol.	no	36	24	48	34	26	43	38	22	56		21	13	29	49	33	67	**	44	31	57	41	31	52	48	32	65		24	13	35	55	37	75	**
	si	53	14	107	37	-17	126	65	14	139		16	-26	81	86	27	174	*	61	15	126	34	-22	130	87	21	189		20	-33	114	90	25	189	
Dist. della coagulaz.	no	36	24	48	34	26	43	39	23	56		21	13	28	50	33	68	**	44	32	57	40	30	51	49	34	65		23	13	35	55	38	75	**
	si	43	-14	137	22	-30	113	52	-13	168		18	-29	96	89	1	255		66	-37	340	77	-22	300	-1	-61	151		44	-42	262	83	-42	478	
Disturbi psichici	no	34	22	47	32	23	41	37	21	55		19	11	27	48	31	66	**	42	28	57	38	26	51	47	30	65		21	11	33	54	35	74	**
	si	100	62	146	102	46	179	96	48	160		81	29	154	112	61	178		96	54	149	96	38	180	94	40	170		89	1	252	110	56	183	
Depress.	no	36	23	49	34	26	43	39	22	57		20	13	28	50	33	69	**	44	31	58	41	31	52	48	32	66		23	13	35	55	37	77	**
	si	52	0	130	44	-27	183	49	-14	157		34	-30	156	69	-3	193		57	-13	184	3	-58	152	103	-8	349		37	-58	345	74	-13	248	
Disturbi della cond.	no	36	23	49	34	26	43	38	21	58		21	13	29	49	32	69	**	43	30	58	41	30	52	48	30	68		23	12	34	55	35	77	**
	si	51	7	113	23	-42	160	67	-13	222		14	-31	89	91	18	210	*	87	26	178	55	-27	231	109	10	298		54	-16	184	110	25	254	
Dist. circol. dell'encef.	no	34	22	48	34	26	43	36	18	57		19	10	29	49	33	65	**	43	31	56	41	30	53	46	28	67		21	10	34	55	39	73	**
	si	47	31	65	34	12	61	58	35	84		32	10	58	59	30	93		51	32	72	41	6	86	61	35	91		34	8	68	60	29	99	

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: (OR-1)*100

^b In corsivo sono i risultati dei modelli ad effetti casuali

^c I simboli * e ** denotano l'esistenza di una differenza statisticamente significativa a livelli di confidenza rispettivamente dell'85% e del 95%, entro strato di suscettibilità

APPROFONDIMENTO II

USO DEI DATI METEOROLOGICI CITTADINI COME ALTERNATIVA AI DATI DI FONTE AEROPORTUALE

INTRODUZIONE

La maggior parte degli studi degli effetti del clima sulla salute utilizza come variabile di esposizione i dati meteorologici relativi alle stazioni aeroportuali più vicine al centro-città. Questo è principalmente attribuibile alla pronta disponibilità dei dati, anche per periodi lunghi, ed alla possibilità di confrontare diverse località aderenti al circuito della World Meteorological Organization (WMO), poiché raccolti con le medesime modalità e secondo protocolli standardizzati.

Negli studi sulla relazione temperatura-mortalità è stato sollevato più volte il problema della rappresentatività dei dati aeroportuali rispetto alle condizioni climatiche realmente vissute dalle popolazioni urbane. In questo studio vengono confrontati i dati aeroportuali e cittadini per le città di Milano e Roma e viene stimata l'associazione con la mortalità giornaliera utilizzando la metodologia utilizzata nello studio *case-crossover*.

METODI

I dati di serie storica relativi alle stazioni aeroportuali di Milano-Linate e Roma-Ciampino sono di fonte Aeronautica Militare, e sono relativi al periodo 1999-2003 per Milano e 1998-2001 per Roma. I dati cittadini per Roma si riferiscono alla centralina del Collegio Romano presso la sede dell'UCEA (Ufficio Centrale di Ecologia Agraria), Via del Caravita, mentre per la città di Milano si riferiscono ai dati della stazione di rilevamento di Via Juvara.

Sono state prodotte delle analisi descrittive delle variabili meteorologiche, ovvero temperatura dell'aria, temperatura al punto di rugiada (*dew point*), umidità relativa e temperatura apparente media giornaliera (*tappmedia*) al fine di confrontare le stazioni aeroportuali con quelle cittadine. È importante notare che nelle stazioni aeroportuali viene misurato il *dew point*, mentre nelle stazioni cittadine viene misurata l'umidità relativa. Al fine del confronto, dove non venivano fornite le variabili, sono state derivate con un semplice algoritmo.

Attraverso l'uso dei Modelli Additivi Generalizzati città-specifici è stata prodotta una rappresentazione grafica della relazione tra temperatura apparente media e mortalità per le quattro stazioni. È stata considerata per le quattro stazioni la serie giornaliera di decessi, ed il log(tasso di mortalità) regredito sulla temperatura apparente media (lag 0-1).

Analogamente alla metodologia impiegata nello studio principale con il disegno *case-crossover*, si è voluto indagare l'effetto come incremento di rischio a 30°C di temperatura apparente media rispetto a 20°C, al fine di agevolare l'interpretazione dei risultati e garantendo al tempo stesso una maggiore comparabilità fra le stazioni.

RISULTATI

Nelle Tabelle 1 (Roma) e 2 (Milano) si può osservare la distribuzione delle temperature, del *dew point* e dell'umidità relativa nelle stazioni aeroportuali e cittadine per le due città nel periodo estivo (giugno-settembre). A Roma, le temperature medie, massime e minime risultano più elevate nel centro urbano sia in termini dei percentili della distribuzione che del valore medio (temperatura media 24.5° C vs 23.1°C). In termini di umidità relativa si osservano valori più elevati a Ciampino (*media rh*=71%) rispetto alla stazione situata nel centro-città (*media rh*=55%). I valori del *dew point* rispecchiano l'andamento dell'umidità relativa, con valori più elevati alla stazione di Ciampino (media=16.6°C) rispetto a quella di Roma (14.5°C). Infine, per la variabile di esposizione utilizzata nello studio principale (*tappmedia*), si osservano valori leggermente più elevati nella stazione del centro-città (25.1° C vs 24.8°C).

A Milano, le temperature massime presentano valori più elevati all'aeroporto di Linate sia in termini dei percentili della distribuzione che del valore medio (temperatura media 26.9°C vs 28.6°C), mentre la stazione di Juvara registra valori più elevati di temperatura minima. In termini di umidità relativa si osservano valori più elevati a Linate (*media rh*=73%) rispetto alla stazione situata in centro-città (*media rh*=63%). I valori del *dew point* rispecchiano l'andamento dell'umidità relativa, con valori più elevati alla stazione di Linate (media=17.6°C). Infine, in termini della variabile di esposizione utilizzata nello studio principale (*tappmedia*), si osservano valori più elevati nella stazione aeroportuale. Il valore medio di *tappmedia* a Linate è di 1.8°C più elevato rispetto al valore medio di Juvara.

Dalla Figura 1 si nota come a Milano la curva della relazione *tappmedia*-mortalità costruita con i dati centro-città abbia un punto di svolta ad una temperatura inferiore rispetto alla curva relativa i dati aeroportuali. Dalla distribuzione dei dati, riportata nella parte inferiore dei grafici, si osserva come i valori di *tappmedia* siano più concentrati con meno valori estremi a Milano-città mentre la distribuzione è più ampia a Linate. La pendenza del ramo di destra della relazione risulta più marcata a Linate. A Roma, d'altro canto, le curve sono molto simili, il punto di svolta rimane pressoché invariato e il ramo di destra della curva costruita sui dati cittadini per Roma è solo di poco più ripido. Contrariamente a Milano, le temperature elevate estreme sono più numerose per Roma centro-città.

Dalla Tabella 3 si osserva come il rischio di eccesso di mortalità a 30°C rispetto a 20°C sia maggiore per i soggetti esposti a Milano centro-città (51%, IC95%=42-61) rispetto a Linate (27%, IC95%=19-35), mentre a Roma il rischio tra le due stazioni risulta molto simile, con un 30% (IC95%=22-39) a Ciampino ed un 29% (IC95%=22-38) nel centro-città. Tali differenziali sono presenti, per Milano, per tutte le variabili considerate nell'analisi *case-crossover*. La differenza più importante si riscontra nell'esame del reddito, dove per i dati di Linate non sembrano esserci differenziali rilevanti, mentre quando si esaminano i dati del centro-città le fasce più agiate di popolazione risultano meno a rischio rispetto alle fasce di popolazione più povere e le differenze risultano essere statisticamente significative.

DISCUSSIONE

Il confronto tra dati cittadini ed aeroportuali mostra un andamento diverso per le due città in studio. A Milano le temperature risultano più elevate a Linate rispetto al centro-città (Juvara) tranne per i valori delle temperature minime; tale fenomeno rispecchia l'esistenza dell'isola di calore urbana che impedisce la dispersione del calore nelle ore notturne più fresche. A Roma, d'altro canto, le temperature sono più alte in città. Per l'umidità relativa ed il *dew point* in entrambe le città si osservano valori più elevati all'aeroporto.

I dati presentati sembrano evidenziare una diversa esposizione della popolazione quando si considerano le due centraline di misurazione per Milano, mentre a Roma l'esposizione sembra simile. L'uso dei dati aeroportuali o cittadini a Roma non cambia sostanzialmente le conclusioni mentre per Milano l'uso dei dati cittadini fornisce delle stime più grandi e con una maggiore capacità di mettere in evidenza una modificazione di effetto.

Tabella 1 - Distribuzione della temperatura, *dew point* e umidità relativa^a per le stazioni di Roma Ciampino (*_a*) e Collegio Romano (*_c*), periodo estivo (giugno-settembre) 1998-2001.

Variabili Meteo	Percentili della distribuzione estiva							Deviazione standard	Media	Min	Max
	1°	5°	25°	50°	75°	95°	99°				
<i>tmin_a</i>	11.0	13.0	16.4	18.0	20.0	21.7	23.1	2.6	17.9	9.8	26.0
<i>tmin_c</i>	12.4	14.6	18.0	20.0	22.0	24.1	25.8	2.9	19.8	10.0	28.4
<i>tmean_a</i>	16.9	18.6	21.3	23.1	25.2	27.3	28.8	2.7	23.1	15.3	30.0
<i>tmean_c</i>	17.9	19.5	22.7	24.8	26.5	28.7	29.6	2.8	24.5	16.2	31.8
<i>tmax_a</i>	20.8	22.8	26.0	28.4	30.6	33.6	35.6	3.3	28.3	19.2	37.2
<i>tmax_c</i>	21.9	23.5	27.2	29.5	31.5	34.6	36.3	3.3	29.3	20.4	38.5
<i>dewmean_a</i>	8.1	10.7	14.8	17.0	18.7	21.4	22.7	3.1	16.6	5.6	23.2
<i>dewmean_c</i>	5.7	8.4	12.7	14.7	16.7	19.4	20.8	3.2	14.5	5.6	22.8
<i>rh_a</i>	39	51	63	71	79	88	94	11	71	36	97
<i>rh_c</i>	31	36	47	56	62	71	81	10	55	29	76
<i>tappmean^b_a</i>	15.8	18.3	22.3	24.8	27.6	30.1	31.8	3.6	24.8	13.8	32.2
<i>tappmean^b_c</i>	16.0	18.7	22.9	25.4	27.8	30.3	32.0	3.6	25.1	14.3	33.0

^a *tmin* = Temperatura minima (°C), *tmean* = Temperatura media (°C), *tmax* = Temperatura massima (°C), *dewmean* = Temperatura media al punto di rugiada (°C), *rh* = umidità relativa (%), *tappmean* = Temperatura apparente media (°C).

^b Temperatura apparente = $-2.653 + (0.994 * \text{Temperatura}) + (0.0153 * \text{DewPoint}^2)$

Tabella 2 - Distribuzione della temperatura, *dew point* e umidità relativa^a per le stazioni di Milano Linate (*_a*) e Milano Juvara (*_c*), periodo estivo (giugno-settembre) 1999-2003.

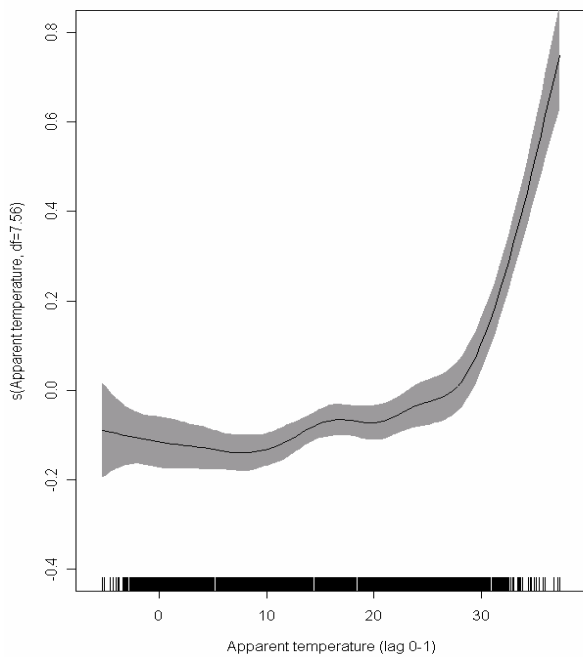
Variabili Meteo	Percentili della distribuzione estiva							Deviazione standard	Media	Min	Max
	1°	5°	25°	50°	75°	95°	99°				
<i>tmin_a</i>	8.5	12.1	16.7	19.1	21.1	22.8	25.6	3.6	18.6	4.4	26.9
<i>tmin_c</i>	10.7	13.7	16.8	19.3	21.5	24.4	26.4	3.3	19.1	7.8	27.1
<i>tmean_a</i>	14.4	17.0	21.3	24.1	26.4	28.1	30.6	3.6	23.7	12.4	31.5
<i>tmean_c</i>	14.1	16.5	20.6	23.2	25.7	27.5	31.1	3.6	23.0	11.4	32.0
<i>tmax_a</i>	17.7	20.9	26.0	29.0	31.5	33.4	36.7	4.1	28.6	14.0	38.9
<i>tmax_c</i>	16.3	19.6	24.6	27.2	29.7	31.6	35.2	4.0	26.9	12.2	37.3
<i>dewmean_a</i>	8.4	11.5	15.6	18.1	19.8	21.6	24.5	3.3	17.6	6.4	24.8
<i>dewmean_c</i>	5.7	8.6	13.1	15.4	17.1	18.2	19.9	3.1	14.8	2.3	21.4
<i>rh_a</i>	48	57	66	73	79	93	97	10	73	40	100
<i>rh_c</i>	29	43	53	61	72	89	96	14	63	21	98
<i>tappmean^b_a</i>	12.7	16.2	22.0	25.9	29.2	31.9	35.5	5.1	25.5	11.2	37.5
<i>tappmean^b_c</i>	12.8	15.9	20.9	24.0	27.0	29.0	32.7	4.3	23.7	10.5	33.3

^a *tmin* = Temperatura minima (°C), *tmean* = Temperatura media (°C), *tmax* = Temperatura massima (°C), *dewmean* = Temperatura media al punto di rugiada (°C), *rh* = umidità relativa (%), *tappmean* = Temperatura apparente media (°C).

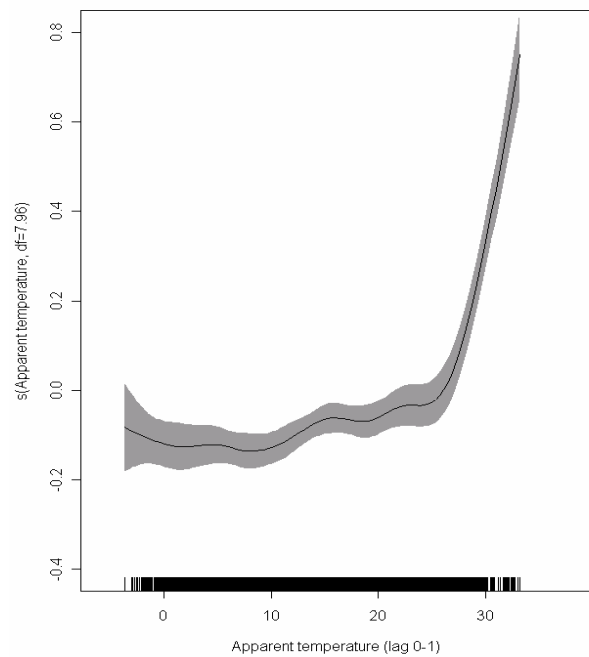
^b Temperatura apparente = $-2.653 + (0.994 * \text{Temperatura}) + (0.0153 * \text{DewPoint}^2)$

Figura 1 - Relazione^a tra la temperatura apparente media (lag 0-1) e la mortalità per cause naturali, età 35+ anni, Milano e Roma - Utilizzo di dati meteorologici di fonte aeroportuale e cittadina

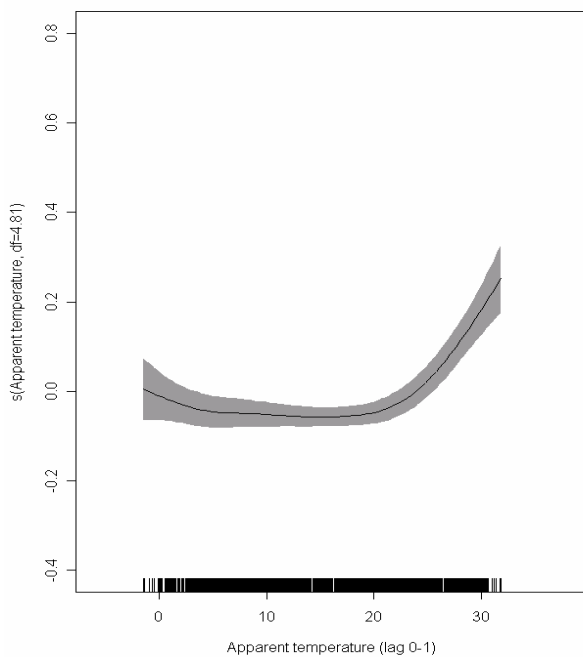
Milano Aeroporto, 1999 - 2003



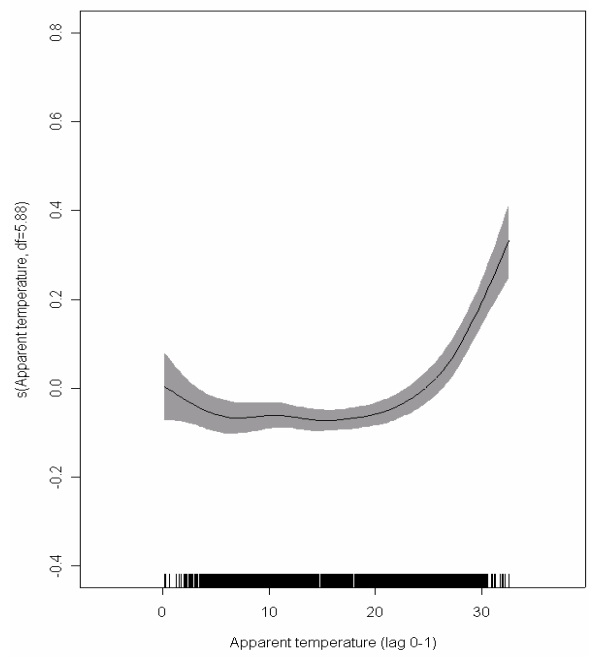
Milano Città, 1999 - 2003



Roma Aeroporto, 1998 - 2001



Roma Città, 1998 - 2001



^a I grafici sono *spline penalizzate* della relazione tra temperatura apparente e mortalità costruite con i Modelli Additivi Generalizzati città-specifici. I modelli controllano per il trend stagionale e di lungo periodo (con spline penalizzate con 4 gradi di libertà per anno), giorno della settimana, decremento di popolazione nel periodo estivo, festività, epidemie influenzali, PM₁₀ (lag 0-1) e pressione barometrica (lag 0). Le ascisse rappresentano i valori di temperatura apparente, le ordinate i log(rischi assoluti) di morte centrati in zero. Le fasce grigie costituiscono delle bande di fiducia al 95%.

Tabella 3 - Risultati per Milano e Roma: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) rispetto a 20 gradi - Utilizzo di dati meteorologici di fonte aeroportuale e cittadina^b

Variabili	Milano-Aeroporto			Milano-Città			Roma-Aeroporto			Roma-Città			
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup	
Totale	27	19	35	51	42	61	30	22	39	29	22	38	
Genere													
	<i>Uomini</i>	15	5	25	31	19	44	22	11	34	21	11	33
	<i>Donne</i>	39**	28	51	70**	56	85	39**	27	53	38**	26	51
Reddito													
	<i>20° percentile</i>	18	5	33	59	41	79	32	14	54	27	11	47
	<i>80°-100° percentile</i>	22	5	43	34*	14	58	30	12	51	26	10	46
Ricoveri nei 2 anni precedenti													
	<i>No</i>	34	20	49	70	52	90	38	24	55	37	23	52
	<i>Si</i>	24	15	33	41**	31	53	26	16	37	26	17	36
Luogo del decesso													
	<i>Fuori dall'ospedale</i>	27	13	42	56	40	75	33	20	48	35	22	49
	<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	25	1	55	27*	1	61	-8**	-28	17	4**	-17	30
	<i>Residenza Sanitaria Assistenziale</i>	54*	30	81	100**	70	135	-	-	-	-	-	-
Disturbi psichici													
	<i>No</i>	25	17	33	49	39	58	29	21	38	28	20	36
	<i>Si</i>	108**	49	191	123**	60	211	64	15	134	72*	23	140
Depressione													
	<i>No</i>	27	19	35	51	41	61	29	21	38	28	21	37
	<i>Si</i>	52	-15	171	70	-9	217	155**	31	394	167**	40	411
Disturbi della conduzione cardiaca													
	<i>No</i>	26	19	34	50	41	60	29	20	37	28	20	37
	<i>Si</i>	54	-1	140	91	22	201	95**	32	188	76*	23	153
Disturbi circolatori dell'encefalo													
	<i>No</i>	25	17	33	49	39	59	28	19	37	27	19	36
	<i>Si</i>	39	18	64	65	39	95	50*	24	81	48*	24	77

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata rispetto alla prima modalità di ogni variabile, presa come termine di riferimento

APPROFONDIMENTO III.

EFFETTI DELLE TEMPERATURE ESTIVE ELEVATE SULLA MORTALITÀ: ANALISI DELLA MODIFICAZIONE D'EFFETTO PRODOTTA DALLE CONDIZIONI MORBOSE CRONICHE CONCOMITANTI MEDIANTE IL DISEGNO *CASE-ONLY*

INTRODUZIONE

È stato recentemente proposto il disegno *case-only* (Schwartz, 2005; Armstrong, 2003) come approccio alternativo al disegno *case-crossover* (O'Neill et al., 2003) per l'analisi della modificazione di effetto nello studio degli effetti acuti dell'esposizione a temperature molto basse o molto alte. La rilevanza del confronto dei due metodi risiede nella maggiore semplicità concettuale e computazionale del primo rispetto al secondo, dal momento che con il primo vengono utilizzate tecniche standard di analisi. Il limite principale del *case-only* è rappresentato dalla minore potenza statistica rispetto allo studio *case-crossover*.

Obiettivo di questo approfondimento è verificare sui dati di quattro grandi città italiane se le stime della modificazione d'effetto ottenute con l'analisi *case-only* divergono apprezzabilmente o sono ragionevolmente simili a quelle ottenute con il disegno *case-crossover*.

METODI

La popolazione, che è la stessa inclusa nello studio *case-crossover* del presente rapporto, è costituita dai deceduti tra il 1999 e il 2003 per tutte le cause, con l'esclusione delle cause violente, di età maggiore di 35 anni residenti in quattro aree metropolitane italiane: Bologna, Milano, Roma e Torino. Complessivamente sono stati inclusi nello studio 216,633 deceduti. Utilizzando il medesimo approccio del protocollo *case-crossover*, ad ogni decesso sono state assegnate le comorbidità desumibili dalla consultazione dei ricoveri avuti dallo stesso soggetto nei due anni precedenti l'evento di morte con l'esclusione di quelli occorsi nell'ultimo mese per evitare contaminazioni con le stesse che hanno causato la morte. Le diagnosi principali e secondarie di ciascun ricovero sono state ricondotte ad una lista predefinita di 28 condizioni croniche derivata da quella proposta da Elixhauser (Elixhauser et al., 1998).

La variabile dipendente assume valore 1 nel caso in cui il deceduto presenti la specifica patologia considerata e 0 nel caso in cui non la presenti in almeno un ricovero nella finestra temporale indagata. La stima quantitativa dell'esposizione è data dalla temperatura apparente media del giorno del decesso e del giorno precedente.

I confondenti considerati sono gli stessi del modello *case-crossover* (le festività, le epidemie influenzali, il PM₁₀, la pressione barometrica, i decrementi estivi della popolazione) con l'aggiunta

di un termine per il trend di lungo periodo e del giorno della settimana (controllati *by design* nel *case-crossover* con approccio *time-stratified*) e dell'età e del genere (che nel *case-crossover* rappresentano una variabile di *matching*).

Dopo aver individuato due valori soglia città-specifici sulla base della relazione temperatura-mortalità, è stato applicato un modello di regressione logistica per stimare la modificazione d'effetto prodotta dalla presenza di una o più comorbidità sul rischio di morire in giorni con 30°C di temperatura apparente media rispetto a 20°C. Per ogni città e per ogni condizione cronica è stato quindi calcolato un Odds Ratio (OR) con i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). La temperatura apparente è stata modellata con tre termini lineari in base ai valori soglia città-specifici individuati. I risultati città-specifici sono stati utilizzati per condurre una meta-analisi secondo un modello ad effetti casuali.

Gli Odds Ratio stimati mediante l'approccio *case-only* sono stati confrontati con il rapporto degli OR stimato sullo strato dei soggetti che presentano la patologia rispetto ai soggetti senza patologia desunti dall'approccio *case-crossover*. Per permettere il confronto sono stati, inoltre, riportati i risultati del test della differenza tra $\log(\text{OR})$ all'85% e al 95% (vedi Metodi della parte generale).

RISULTATI

Preliminarmente al confronto delle stime quantitative della modificazione d'effetto prodotta dalla comorbidità è stato ritenuto utile confrontare le due procedure (*case-crossover* vs *case-only*) rispetto alla rispettiva capacità di stimare la modificazione d'effetto prodotta dal genere e dall'età e già ben evidente con l'analisi *case-crossover* (Tabella 1). I risultati sono coerenti con quelli ottenuti con il disegno *case-crossover*: un incremento del rischio al crescere dell'età con valori elevati nelle classi anziane e un evidente maggior rischio delle donne rispetto agli uomini.

La Tabella 2 mostra il confronto dei risultati delle analisi condotte con il disegno *case-only* e con il disegno *case-crossover* per la stima della modificazione d'effetto prodotta dalla comorbidità. Emerge, con l'approccio *case-only*, una associazione significativa tra l'esposizione ad alti valori di temperatura apparente e la presenza di disturbi dei liquidi e degli elettroliti nei soggetti di età 35-64 anni (OR=2.12; IC95%=1.12-4.01), di disturbi psichici nelle donne (OR=1.21; IC95%=1.01-1.44) e negli anziani (OR=1.21; IC95%=1.05-1.39).

Incrementi di rischio superiori al 10% anche se non significativi si osservano anche per:

- obesità (19%) e disturbi della coagulazione (20%) negli uomini;
- disturbi della conduzione (16%) nelle donne;
- depressione (23%), paralisi (40%), altre malattie del sistema nervoso centrale (28%), disturbi delle valvole (15%), disturbi circolatori dell'encefalo (29%), malattie polmonari

croniche (23%) e fratture del collo del femore (77%) nei soggetti con età al decesso compresa tra 35-64 anni;

- obesità (14%) e disturbi della conduzione cardiaca (17%) nei soggetti con età al decesso maggiore di 65 anni.

Con l'approccio *case-only* non risulta più significativa l'associazione tra l'esposizione ad alti valori di temperatura apparente e la presenza di disturbi della conduzione cardiaca e i disturbi circolatori dell'encefalo presente, invece, nel disegno *case-crossover*.

CONCLUSIONE

Il disegno *case-only* produce sostanzialmente gli stessi risultati del disegno *case-crossover*. La differenza di maggior rilievo tra le due procedure è il numero di associazioni significative messe in evidenza, più basso con il disegno *case-only*. Rimane ancora da indagare se tale risultato debba essere considerato in termini positivi (risultati più conservativi) o negativi (minore potenza statistica). Per la elevata semplicità e la maggiore comprensibilità del disegno *case-only*, che non richiede competenze statistiche avanzate, tale metodo può essere considerato un mezzo rapido di acquisizione di informazioni preliminari sulle caratteristiche della popolazione esposta a condizioni climatiche estreme al fine di sviluppare protocolli di intervento preventivo e assistenziale. Per un'analisi approfondita della modificazione d'effetto gli stessi dati potrebbero essere successivamente sottoposti ad analisi con il disegno *case-crossover* o con disegni basati sulle serie temporali.

Infine, i risultati di questo studio confermano ulteriormente la possibilità di identificare sottogruppi della popolazione più fragili e perciò più a rischio di morte se esposti a condizioni climatiche estreme quale strumento di pianificazione di più efficienti programmi di sanità pubblica.

BIBLIOGRAFIA

1. Armstrong B. Fixed factors that modify the effects of time-varying factors: applying the case-only approach. *Epidemiology* 2003;14:467-72.
2. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998;36(1):8-27.
3. O'Neill MS, Zanobetti A, Schwartz J. Modifiers of the temperature and mortality association in seven US cities. *Am J Epidemiol* 2003;157:1074-82.
4. Schwartz J. Who is sensitive to extremes of temperature?: A case-only analysis. *Epidemiology* 2005;16:67-72.

Tabella 1 - Odds Ratio per classe di età negli esposti ad un valore “alto” di temperatura apparente (30°C) rispetto a un valore basso di 20°C, per genere, secondo gli approcci *case-only* e *case-crossover*

Età	UOMINI			DONNE			TOTALE		
	Case-Only		Case-Crossover	Case-Only		Case-Crossover	Case-Only		Case-Crossover
	OR	IC 95%	OR	OR	IC 95%	OR	OR	IC 95%	OR
35-64	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
65-74	1,07	(0,95 - 1,21)	1,09	1,12	(0,96 - 1,31)	1,14	1,09	(0,99 - 1,20)	1,11
75-84	1,21	(1,07 - 1,36)	1,18	1,34	(1,09 - 1,66)	1,23	1,33	(1,07 - 1,65)	1,21
85-94	1,24	(1,09 - 1,41)	1,28	1,37	(1,16 - 1,62)	1,33	1,34	(1,16 - 1,54)	1,33
95+	1,30	(0,94 - 1,80)	1,22	1,66	(1,14 - 2,41)	1,41	1,63	(1,20 - 2,22)	1,40

Tabella 2 - Odds Ratio per alcune selezionate patologie croniche negli esposti ad un valore “alto” di temperatura apparente (30°C) rispetto a un valore basso di 20°C, per genere e classe di età, secondo gli approcci *case-only* e *case-crossover*.

<u>Comorbilità</u>	Uomini		Donne			35-64 anni			65+ anni			Totale			
	Case-Only		CC*	Case-Only		CC*	Case-Only		CC*	Case-Only		CC*	Case-Only		CC*
	OR	IC 95%	OR*	OR	IC 95%	OR*	OR	IC 95%	OR*	OR	IC 95%	OR*	OR	IC 95%	OR*
Aids	0,87	(0,66 - 1,16)	0,87	1,68	(0,58 - 4,91)	0,00	1,04	(0,66 - 1,63)	0,90	1,29	(0,27 - 6,21)	0,91	1,04	(0,68 - 1,59)	0,80
Cancro	0,87	(0,82 - 0,92)	0,88	0,78	(0,72 - 0,86)	0,85	0,82	(0,67 - 1,00)	0,84	0,82	(0,77 - 0,88)	0,88	0,80	(0,75 - 0,85)	0,85
Disturbi della tiroide	0,94	(0,73 - 1,20)	1,40	0,94	(0,75 - 1,19)	0,95	1,00	(0,58 - 1,75)	0,88	0,99	(0,80 - 1,22)	1,13	1,00	(0,82 - 1,22)	1,11
Diabete	0,99	(0,90 - 1,08)	1,05	0,99	(0,87 - 1,13)	1,04	1,04	(0,80 - 1,35)	1,14	0,96	(0,87 - 1,06)	1,02	0,97	(0,88 - 1,06)	1,03
Disturbi dei liquidi e degli elettroliti	0,89	(0,60 - 1,32)	0,82	1,02	(0,55 - 1,92)	1,10	2,12	(1,12 - 4,01)	2,30	0,86	(0,48 - 1,54)	0,87	0,95	(0,57 - 1,58)	0,95
Obesità	1,19	(0,78 - 1,82)	0,95	0,87	(0,56 - 1,36)	1,08	0,67	(0,32 - 1,42)	0,81	1,14	(0,75 - 1,72)	1,15	0,99	(0,69 - 1,41)	1,05
Anemie	0,89	(0,81 - 0,97)	0,91	0,89	(0,73 - 1,09)	0,91	0,95	(0,74 - 1,22)	0,89	0,84	(0,72 - 0,99)	0,92	0,86	(0,73 - 1,01)	0,91
Disturbi della coagulazione	1,20	(0,95 - 1,51)	0,77	0,82	(0,44 - 1,56)	0,94	0,97	(0,49 - 1,90)	1,10	0,89	(0,63 - 1,25)	0,81	0,86	(0,57 - 1,30)	0,79
Disturbi psichici	1,06	(0,87 - 1,30)	1,24	1,21	(1,01 - 1,44)	1,25	1,06	(0,62 - 1,80)	1,42	1,21	(1,05 - 1,39)	1,27	1,23	(1,07 - 1,40)	1,28
Depressione	1,08	(0,80 - 1,46)	1,55	0,90	(0,64 - 1,27)	1,08	1,23	(0,66 - 2,31)	1,34	1,05	(0,70 - 1,56)	1,32	1,07	(0,77 - 1,48)	1,28
Paralisi	0,92	(0,72 - 1,17)	1,53	0,89	(0,56 - 1,42)	0,76	1,40	(0,67 - 2,94)	1,27	0,95	(0,71 - 1,28)	1,08	1,00	(0,77 - 1,31)	1,08
Altre malattie del sistema nervoso centrale	1,02	(0,90 - 1,14)	1,05	0,97	(0,81 - 1,17)	1,07	1,28	(0,93 - 1,78)	1,40	0,96	(0,83 - 1,10)	0,99	1,00	(0,87 - 1,15)	1,05
Disturbi delle valvole	1,04	(0,88 - 1,24)	1,14	0,97	(0,77 - 1,23)	0,84	1,15	(0,62 - 2,13)	0,88	1,04	(0,87 - 1,23)	0,95	1,06	(0,90 - 1,25)	0,96
Ipertensione	0,93	(0,83 - 1,05)	0,88	0,91	(0,82 - 1,01)	0,95	0,99	(0,78 - 1,27)	1,06	0,87	(0,81 - 0,94)	0,90	0,90	(0,83 - 0,97)	0,92
Infarto acuto del miocardio	0,94	(0,83 - 1,06)	0,96	1,06	(0,85 - 1,33)	1,04	0,71	(0,44 - 1,16)	0,93	0,95	(0,82 - 1,11)	0,95	0,94	(0,82 - 1,08)	0,97
Altre malattie ischemiche	0,91	(0,84 - 0,99)	0,97	1,09	(0,95 - 1,25)	1,07	0,82	(0,57 - 1,18)	0,78	0,94	(0,86 - 1,04)	0,99	0,95	(0,87 - 1,04)	1,00
Malattie del circolo polmonare	1,06	(0,85 - 1,33)	1,17	0,71	(0,51 - 0,99)	0,78	0,83	(0,43 - 1,61)	1,10	0,91	(0,71 - 1,16)	0,97	0,87	(0,69 - 1,09)	0,95
Disturbi della conduzione cardiaca	1,05	(0,70 - 1,59)	1,44	1,16	(0,86 - 1,58)	1,28	0,83	(0,27 - 2,57)	0,57	1,17	(0,91 - 1,50)	1,35	1,15	(0,93 - 1,43)	1,32
Aritmie	0,90	(0,82 - 0,98)	0,95	0,93	(0,80 - 1,08)	1,02	0,90	(0,66 - 1,22)	1,03	0,88	(0,79 - 0,99)	0,95	0,90	(0,80 - 1,02)	0,98
Scompenso cardiaco	1,01	(0,82 - 1,25)	0,92	0,99	(0,86 - 1,12)	0,94	0,77	(0,51 - 1,17)	0,78	0,95	(0,86 - 1,05)	0,92	0,96	(0,88 - 1,06)	0,93
Disturbi circolatori dell'encefalo	0,92	(0,84 - 0,99)	1,09	1,02	(0,91 - 1,15)	1,10	1,29	(0,91 - 1,84)	1,50	0,95	(0,87 - 1,04)	1,05	0,99	(0,91 - 1,08)	1,10
Malattie periferiche delle arterie	0,98	(0,88 - 1,10)	0,91	0,93	(0,75 - 1,15)	0,96	1,08	(0,71 - 1,63)	1,45	0,87	(0,71 - 1,07)	0,86	0,89	(0,74 - 1,07)	0,92
Pregressa polmonite	0,88	(0,65 - 1,18)	0,87	1,05	(0,89 - 1,25)	1,12	1,10	(0,80 - 1,50)	1,04	0,90	(0,71 - 1,14)	0,94	0,91	(0,75 - 1,11)	0,95
Malattie polmonari croniche	0,93	(0,85 - 1,00)	0,98	0,93	(0,79 - 1,08)	0,91	1,23	(0,89 - 1,69)	1,40	0,86	(0,78 - 0,95)	0,88	0,90	(0,82 - 0,99)	0,92
Malattie del fegato	0,96	(0,85 - 1,08)	0,90	0,84	(0,67 - 1,04)	0,92	1,02	(0,79 - 1,32)	0,95	0,82	(0,70 - 0,96)	0,88	0,84	(0,74 - 0,96)	0,88
Insufficienza renale	0,94	(0,85 - 1,03)	0,95	0,98	(0,82 - 1,17)	0,93	0,99	(0,71 - 1,38)	1,07	0,92	(0,81 - 1,04)	0,89	0,93	(0,83 - 1,04)	0,93
Artropatie e malattie del sistema osteomuscolare	0,90	(0,78 - 1,03)	0,89	0,98	(0,83 - 1,15)	1,01	1,09	(0,76 - 1,55)	1,08	0,93	(0,82 - 1,07)	0,94	0,95	(0,84 - 1,08)	0,97
Fratture del collo del femore	1,00	(0,82 - 1,21)	1,10	0,95	(0,79 - 1,13)	0,99	1,77	(0,62 - 5,05)	2,36	0,97	(0,84 - 1,14)	0,99	1,02	(0,88 - 1,19)	1,06

* CC=*case-crossover*

APPENDICE

RISULTATI DELLO STUDIO *CASE-CROSSOVER* NELLE SINGOLE CITTÀ

BOLOGNA

Tabella 1 – Descrizione della popolazione al 31/12/2003

INDICATORI	
Popolazione complessiva	373,539
Indice di vecchiaia	268.6
Indice di senilità	26.6
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) totale	51,500
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) maschi	17,860
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) femmine	33,640
% stranieri (sul totale)	5.7
% stranieri (< 18 anni)	19.4
% stranieri nuovi nel 2003 rispetto al 2002	20.3
Stima % residenti assenti (in agosto) fonte produzione rifiuti solidi urbani	25-30%

Tabella 2 – Andamento mortalità per alcuni gruppi di cause, anno 2001

<i>Tassi standardizzati (Italia '91) x 100,000</i>	
Tutte le cause (001-999)	709.9
Tutte le cause escluse le violente (001-799)	670.8
Cause cardiovascolari (390-459)	262.1
Tumori (140-239)	244.5
Malattie dell'apparato respiratorio (460-519)	45.7
Malattie endocrine, nutrizionali, metaboliche e disturbi immunitari (240-279)	21.4
Disturbi psichici (290-319)	23.5
Traumatismi e avvelenamenti (800-999)	39.2
<i>Mortalità proporzionale</i>	
N° decessi totale	10,779
N° e % decessi ≥ 75 anni	7,527 (69.8%)
% decessi per cause cardiovascolari (390-459)	4,330 (40.2%)
% decessi per tumori (140-239)	3,370 (31.3%)
% decessi per malattie dell'apparato respiratorio (460-519)	755 (7.0%)
% decessi per malattie endocrine, nutrizionali, metaboliche e disturbi immunitari (240-279)	306 (2.8%)
% decessi per disturbi psichici (290-319)	417 (3.9%)
% decessi per traumatismi e avvelenamenti (800-999)	469 (4.3%)

Tabella 3 – Ricoveri ospedalieri, anno 2001

<i>Tassi di ospedalizzazione standard (Italia '91) x 1,000</i>	
Ricovero ordinario	135.5
Day hospital	55.8
<i>Tassi di ospedalizzazione standard (≥ 75 anni)</i>	
Ricovero ordinario	427.8
Day hospital	106.7

Tabella 4 - Risultati per Bologna: rischio in eccesso di morte (%)^a (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) verso 20 gradi, per età e caratteristiche demografiche, ricoveri ospedalieri e luogo del decesso^b

Variabili	Età 35 - 64 aa			Età 65+ aa			Totale (35+ aa)			
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup	
Totale	-27	-48	4	48	31	68	37	22	54	
Genere										
	<i>Uomini</i>	-24	-51	19	34	12	62	24	5	47
	<i>Donne</i>	-35	-63	14	61	35	90	49*	27	76
Reddito										
	<i>20° percentile</i>	-20	-63	73	62	29	103	53	23	90
	<i>20°-50° percentile</i>	-4	-49	81	58	26	99	49	20	84
	<i>50°-80° percentile</i>	-26	-61	41	27	-1	64	19*	-6	50
	<i>80°-100° percentile</i>	-65	-85	-14	35	-2	86	16*	-14	56
Stato civile										
	<i>Coniugato</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>Altro</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Numero di ricoveri nei 2 anni precedenti (esclusi ultimi 28gg)										
	<i>Nessuno</i>	-10	-55	80	45	17	79	39	13	70
	<i>1</i>	36	-40	210	42	12	80	41	13	78
	<i>2</i>	5	-55	144	61	18	120	53	14	105
	<i>3 o +</i>	-60*	-78	-29	53	16	100	19	-7	52
Luogo del decesso										
	<i>Fuori dall'ospedale</i>	-11	-52	66	45	17	80	38	13	69
	<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	-12	-76	218	32	-20	120	24	-23	98
	<i>In ospedale (ricovero <= 60gg)</i>	-37	-61	0	53	30	81	39	19	62
	<i>In ospedale (ricovero > 60gg)</i>	-46	-92	251	-12	-69	152	-14	-65	109
	<i>Residenza Sanitaria Assistenziale</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata rispetto alla prima modalità di ogni variabile, presa come termine di riferimento

Tabella 5 - Risultati per Bologna: rischio in eccesso di morte (%)^a (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) verso 20 gradi, per età e patologie pregresse o prevalenti al momento del decesso^b

Gruppo di diagnosi	Età 35 - 64 aa			Età 65+ aa			Totale (35+ aa)		
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%	
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup
Totale	-27	-48	4	48	31	68	37	22	54
Aids	-98*	-100	-8	-95	-100	13057	-98**	-100	-10
Cancro	-38	-62	0	32	3	71	12*	-10	40
Disturbi della tiroide	-62	-95	191	164	11	530	96	-11	335
Diabete	44	-56	374	92	24	198	86*	23	180
Disturbi dei liquidi e degli elettroliti	-77	-99	627	-13	-61	93	-20	-63	72
Obesità	58	-93	3550	626	-25	6946	396*	-7	2539
Anemie	-1	-68	204	41	-9	117	35	-10	102
Disturbi della coagulazione	-98*	-100	44	54	-70	681	-33	-84	181
Disturbi psichici	-94*	-100	8	26	-15	86	14	-22	68
Depressione	146	-83	3393	40	-46	262	45	-40	251
Paralisi	316	-64	4669	117	-59	1062	141	-39	853
Altre malattie del sistema nervoso centrale	-49	-93	271	25	-26	111	19	-28	97
Disturbi delle valvole	264	-80	6650	85	-5	261	95	3	269
Ipertensione	56	-61	523	58	18	113	58	18	111
Infarto acuto del miocardio	-61	-96	307	38	-22	143	29	-25	123
Altre malattie ischemiche	-21	-84	281	74	26	142	70	23	134
Malattie del circolo polmonare	-	-	-	-16	-70	137	-41*	-78	57
Disturbi della conduzione cardiaca	-	-	-	224*	27	731	217*	25	705
Aritmie	115*	-46	764	59	11	130	61	13	130
Scompenso cardiaco	141*	-54	1165	67	16	142	69	18	142
Disturbi circolatori dell'encefalo	148*	-54	1235	23	-14	78	28	-10	83
Malattie periferiche delle arterie	-43	-94	404	79	13	186	70	8	168
Pregressa polmonite	-91	-98	-47	101	21	235	47	-8	137
Malattie polmonari croniche	3	-75	328	49	7	107	47	7	102
Malattie del fegato	-53	-89	94	41	-33	197	14	-40	118
Insufficienza renale	-7	-87	578	42	-15	136	38	-16	125
Artropatie e altre malattie del sistema osteomuscolare	39	-74	641	25	-18	91	25	-17	89
Fratture del collo del femore	-	-	-	95	-7	308	97	-6	311

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata per ogni patologia rispetto ai soggetti che non hanno sperimentato un ricovero nei 2 anni precedenti (esclusi gli ultimi 28 giorni) con la patologia stessa in diagnosi principale o secondaria

MILANO

Tabella 1 – Descrizione della popolazione al 31/12/2003

INDICATORI	
Popolazione complessiva	1,271,396
Indice di vecchiaia	203.3
Indice di senilità	23.3
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) totale	135,843
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) maschi	45,778
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) femmine	90,065
% stranieri (sul totale)	10.4
% stranieri (< 18 anni)	17.8
% stranieri nuovi nel 2003 rispetto al 2002	9.5
Stima % residenti assenti (in agosto) fonte produzione rifiuti solidi urbani	40-50%

Tabella 2 – Andamento mortalità per alcuni gruppi di cause, anno 2001

<i>Tassi standardizzati (Italia '91) x 100,000</i>	
Tutte le cause (001-999)	855.6
Tutte le cause escluse le violente (001-799)	837.8
Cause cardiovascolari (390-459)	374.2
Tumori (140-239)	329.4
Malattie dell'apparato respiratorio (460-519)	84.3
Malattie endocrine, nutrizionali, metaboliche e disturbi immunitari (240-279)	35.4
Disturbi psichici (290-319)	22.5
Traumatismi e avvelenamenti (800-999)	46.1
<i>Mortalità proporzionale</i>	
N° decessi totale	14,341
N° e % decessi ≥ 75 anni	9,495 (66.2%)
% decessi per cause cardiovascolari (390-459)	37.9
% decessi per tumori (140-239)	34.0
% decessi per malattie dell'apparato respiratorio (460-519)	7.4
% decessi per malattie endocrine, nutrizionali, metaboliche e disturbi immunitari (240-279)	2.7
% decessi per disturbi psichici (290-319)	1.5
% decessi per traumatismi e avvelenamenti (800-999)	4.3

Tabella 3 – Ricoveri ospedalieri, anno 2001

<i>Tassi di ospedalizzazione standard (Italia '91) x 1,000</i>	
Ricovero ordinario	162.7
Day hospital	69.9
<i>Tassi di ospedalizzazione standard (≥ 75 anni)</i>	
Ricovero ordinario	451.7
Day hospital	127.8

Tabella 4 - Risultati per Milano: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) verso 20 gradi, per età e caratteristiche demografiche, ricoveri ospedalieri e luogo del decesso^b

Variabili	Età 35 - 64 aa			Età 65+ aa			Totale (35+ aa)			
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup	
Totale	22	4	44	28	19	36	27	19	35	
Genere										
	<i>Uomini</i>	17	-5	44	14	4	26	15	5	25
	<i>Donne</i>	32	2	70	39**	28	52	39**	28	51
Reddito										
	<i>20° percentile</i>	32	-4	80	16	3	32	18	5	33
	<i>20°-50° percentile</i>	41	6	88	35*	19	52	36*	21	52
	<i>50°-80° percentile</i>	4	-23	41	35*	19	54	30	16	46
	<i>80°-100° percentile</i>	10	-29	69	24	5	47	22	5	43
Stato civile										
	<i>Coniugato</i>	26	4	54	13	2	25	15	5	26
	<i>Altro</i>	17	-12	54	39**	28	52	37**	26	49
Numero di ricoveri nei 2 anni precedenti (esclusi ultimi 28gg)										
	<i>Nessuno</i>	24	-12	73	35	20	52	34	20	49
	<i>1</i>	17	-18	67	37	21	55	35	19	52
	<i>2</i>	28	-14	89	29	10	51	28	11	49
	<i>3 o +</i>	23	-5	59	7**	-6	23	11**	-2	25
Luogo del decesso										
	<i>Fuori dall'ospedale</i>	-4	-29	29	33	18	50	27	13	42
	<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	32	-20	117	23	-3	56	25	1	55
	<i>In ospedale (ricovero <= 60gg)</i>	33*	7	66	16*	5	28	19	9	30
	<i>In ospedale (ricovero > 60gg)</i>	114	-28	535	94	-17	353	107	6	302
	<i>Residenza Sanitaria Assistenziale</i>	20	-45	163	55*	31	84	54*	30	81

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata rispetto alla prima modalità di ogni variabile, presa come termine di riferimento

Tabella 5 - Risultati per Milano: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) verso 20 gradi, per età e patologie pregresse o prevalenti al momento del decesso^b

Gruppo di diagnosi	Età 35 - 64 aa			Età 65+ aa			Totale (35+ aa)		
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%	
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup
Totale	22	4	44	28	19	36	27	19	35
Aids	13	-46	134	38	-90	1734	17	-42	135
Cancro	38*	11	71	12**	-1	26	18*	6	31
Disturbi della tiroide	16	-68	327	48	-5	130	44	-5	119
Diabete	20	-31	109	14	-7	41	15	-6	40
Disturbi dei liquidi e degli elettroliti	286*	15	1191	10	-27	66	26	-14	86
Obesità	-44	-88	150	92	-29	417	34	-41	202
Anemie	3	-36	68	18	-3	43	16	-4	39
Disturbi della coagulazione	59	-40	322	-13	-53	59	2	-39	71
Disturbi psichici	12	-56	190	130**	60	230	108**	49	191
Depressione	25	-70	425	60	-15	203	52	-15	171
Paralisi	-27	-77	126	101	4	286	52	-14	166
Altre malattie del sistema nervoso centrale	90	-2	267	21	-9	62	30	0	70
Disturbi delle valvole	-27	-83	220	37	-3	95	33	-6	87
Ipertensione	18	-31	99	18	1	39	18	2	38
Infarto acuto del miocardio	-3	-64	157	13	-15	50	13	-14	49
Altre malattie ischemiche	-27	-66	56	20	0	44	16	-3	39
Malattie del circolo polmonare	34	-71	514	51	-11	156	49	-10	145
Disturbi della conduzione cardiaca	-	-	-	62	3	154	54	-1	140
Aritmie	-11	-56	76	18	-2	41	15	-4	38
Scopenso cardiaco	17	-49	169	30	6	59	29	6	57
Disturbi circolatori dell'encefalo	97	-5	309	37	16	62	39	18	64
Malattie periferiche delle arterie	93	-21	373	-9**	-31	21	-2	-26	28
Pregressa polmonite	19	-35	119	21	-3	51	21	-1	49
Malattie polmonari croniche	61	-21	225	13	-8	39	16	-5	40
Malattie del fegato	-1	-39	61	-4*	-31	35	-3*	-27	28
Insufficienza renale	-1	-49	89	11	-11	38	10	-11	35
Artropatie e altre malattie del sistema osteomuscolare	66	-24	264	46	11	94	48	14	93
Fratture del collo del femore	131	-56	1098	9	-21	52	12	-19	55

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata per ogni patologia rispetto ai soggetti che non hanno sperimentato un ricovero nei 2 anni precedenti (esclusi gli ultimi 28 giorni) con la patologia stessa in diagnosi principale o secondaria

ROMA

Tabella 1 – Descrizione della popolazione al 01/01/2003

INDICATORI	
Popolazione complessiva	2,540,829
Indice di vecchiaia	150.5
Indice di senilità	19.5
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) totale	214,388
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) maschi	76,849
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) femmine	137,539
% stranieri (sul totale) (al 31/12/2003)	4.8
% stranieri (< 18 anni) (al 31/12/2003)	16.3
% stranieri nuovi nel 2003 rispetto al 2002	-
Stima % residenti assenti (in agosto) fonte produzione rifiuti solidi urbani	-

Tabella 2 – Andamento mortalità per alcuni gruppi di cause, anno 2001

<i>Tassi standardizzati (Italia '91) x 100,000</i>	
Tutte le cause (001-999)	782.6
Tutte le cause escluse le violente (001-799)	738.8
Cause cardiovascolari (390-459)	308.6
Tumori (140-239)	252.1
Malattie dell'apparato respiratorio (460-519)	40.0
Malattie endocrine, nutrizionali, metaboliche e disturbi immunitari (240-279)	37.4
Disturbi psichici (290-319)	10.8
Traumatismi e avvelenamenti (800-999)	42.3
<i>Mortalità proporzionale</i>	
N° decessi totale	24,159
N° e % decessi ≥ 75 anni	15,224 (63.0%)
% decessi per cause cardiovascolari (390-459)	9,626 (39.8%)
% decessi per tumori (140-239)	7,770 (32.2%)
% decessi per malattie dell'apparato respiratorio (460-519)	1,258 (5.2%)
% decessi per malattie endocrine, nutrizionali, metaboliche e disturbi immunitari (240-279)	1,156 (4.8%)
% decessi per disturbi psichici (290-319)	330 (1.4%)
% decessi per traumatismi e avvelenamenti (800-999)	1,227 (5.1%)

Tabella 3 – Ricoveri ospedalieri, anno 2001

<i>Tassi di ospedalizzazione standard (Italia '91) x 1,000</i>	
Ricovero ordinario	153.8
Day hospital	58.5
<i>Tassi di ospedalizzazione standard (≥ 75 anni)</i>	
Ricovero ordinario	385.2
Day hospital	135.4

Tabella 4 - Risultati per Roma: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) verso 20 gradi, per età e caratteristiche demografiche, ricoveri ospedalieri e luogo del decesso^b

Variabili	Età 35 - 64 aa			Età 65+ aa			Totale (35+ aa)			
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup	
Totale	11	-5	31	34	25	44	30	22	39	
Genere										
	<i>Uomini</i>	1	-18	24	28	15	42	22	11	34
	<i>Donne</i>	30*	0	69	41	27	55	39**	27	53
Reddito										
	<i>20° percentile</i>	9	-22	53	39	17	64	32	14	54
	<i>20°-50° percentile</i>	23	-8	65	20	5	37	21	7	36
	<i>50°-80° percentile</i>	24	-9	69	44	26	64	41	24	59
	<i>80°-100° percentile</i>	-28*	-52	9	43	22	68	30	12	51
Stato civile										
	<i>Coniugato</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>Altro</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Numero di ricoveri nei 2 anni precedenti (esclusi ultimi 28gg)										
	<i>Nessuno</i>	32	-5	83	39	24	57	38	24	55
	<i>1</i>	20	-16	69	38	20	59	35	19	54
	<i>2</i>	-5	-36	42	33	11	59	25	6	48
	<i>3 o +</i>	2	-22	34	23	5	43	17*	3	34
Luogo del decesso										
	<i>Fuori dall'ospedale</i>	20	-10	62	35	20	52	33	20	48
	<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	-30*	-61	25	-3**	-26	27	-8**	-28	17
	<i>In ospedale (ricovero <= 60gg)</i>	9	-12	35	38	25	52	32	20	44
	<i>In ospedale (ricovero > 60gg)</i>	156*	4	532	64	9	146	76	22	155
	<i>Residenza Sanitaria Assistenziale</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata rispetto alla prima modalità di ogni variabile, presa come termine di riferimento

Tabella 5 - Risultati per Roma: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) verso 20 gradi, per età e patologie pregresse o prevalenti al momento del decesso^b

Gruppo di diagnosi	Età 35 - 64 aa			Età 65+ aa			Totale (35+ aa)		
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%	
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup
Totale	11	-5	31	34	25	44	30	22	39
Aids	-8	-74	225	425	-99	197414	7	-63	208
Cancro	-19*	-40	10	24	7	43	14**	1	28
Disturbi della tiroide	1	-86	619	49	-13	157	49	-9	142
Diabete	-9	-56	85	41	14	75	37	12	67
Disturbi dei liquidi e degli elettroliti	124	-87	3843	-15	-57	69	-9	-52	71
Obesità	-75	-99	460	77	-24	312	46	-32	210
Anemie	-26	-63	47	21	-5	55	17	-7	46
Disturbi della coagulazione	-62	-95	180	-40**	-73	34	-39**	-69	23
Disturbi psichici	133	-57	1152	63	12	137	64	15	134
Depressione	102	-75	1533	236**	52	644	155**	31	394
Paralisi	571*	-36	6944	35	-24	140	49	-12	154
Altre malattie del sistema nervoso centrale	3	-61	173	26	-9	74	27	-5	71
Disturbi delle valvole	73	-72	976	48	-4	127	50	0	123
Ipertensione	19	-35	119	20	2	42	19	2	40
Infarto acuto del miocardio	40	-54	321	52	7	118	53	9	114
Altre malattie ischemiche	-40	-74	41	46	20	77	41	17	69
Malattie del circolo polmonare	8	-81	525	25	-29	120	18	-30	98
Disturbi della conduzione cardiaca	-47	-93	279	107**	39	209	95**	32	188
Aritmie	-17	-60	70	31	6	61	30	7	58
Scompenso cardiaco	-72**	-90	-24	12*	-11	41	5**	-15	31
Disturbi circolatori dell'encefalo	-1	-59	140	54*	27	87	50*	24	81
Malattie periferiche delle arterie	21	-53	214	36	4	78	39	7	80
Pregressa polmonite	4	-61	179	-19**	-42	14	-8**	-33	25
Malattie polmonari croniche	21	-47	176	23	0	51	23	1	50
Malattie del fegato	-1	-48	88	43	0	104	33	-1	80
Insufficienza renale	15	-59	221	38	4	84	44	10	88
Artropatie e altre malattie del sistema osteomuscolare	23	-53	225	27	-8	76	30	-3	75
Fratture del collo del femore	1715	-76	139936	29	-13	91	38	-6	104

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata per ogni patologia rispetto ai soggetti che non hanno sperimentato un ricovero nei 2 anni precedenti (esclusi gli ultimi 28 giorni) con la patologia stessa in diagnosi principale o secondaria

TORINO

Tabella 1 – Descrizione della popolazione al 31/12/2003

INDICATORI	
Popolazione complessiva	867,857
Indice di vecchiaia	202.6%
Indice di senilità	23.4%
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) totale	90,231
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) maschi	31,347
N° grandi vecchi (≥ 75 anni) femmine	58,884
% stranieri (sul totale)	7%
% stranieri (< 18 anni)	9%
% stranieri nuovi nel 2003 rispetto al 2002	32%
Stima % residenti assenti (in agosto) fonte produzione rifiuti solidi urbani	-

Tabella 2 – Andamento mortalità per alcuni gruppi di cause, anno 2001

<i>Tassi standardizzati (Italia '91) x 100,000</i>	
Tutte le cause (001-999)	730
Tutte le cause escluse le violente (001-799)	691
Cause cardiovascolari (390-459)	284
Tumori (140-239)	245
Malattie dell'apparato respiratorio (460-519)	45
Malattie endocrine, nutrizionali, metaboliche e disturbi immunitari (240-279)	23
Disturbi psichici (290-319)	11
Traumatismi e avvelenamenti (800-999)	39
<i>Mortalità proporzionale</i>	
N° decessi totale	9,238
N° e % decessi ≥ 75 anni	5,950 (64%)
% decessi per cause cardiovascolari (390-459)	41%
% decessi per tumori (140-239)	32%
% decessi per malattie dell'apparato respiratorio (460-519)	6%
% decessi per malattie endocrine, nutrizionali, metaboliche e disturbi immunitari (240-279)	3%
% decessi per disturbi psichici (290-319)	1,6%
% decessi per traumatismi e avvelenamenti (800-999)	5%

Tabella 3 – Ricoveri ospedalieri, anno 2001

<i>Tassi di ospedalizzazione standard (Italia '91) x 1,000</i>	
Ricovero ordinario	124.4
Day hospital	54.5
<i>Tassi di ospedalizzazione standard (≥ 75 anni)</i>	
Ricovero ordinario	331.4
Day hospital	90.6

Tabella 4 - Risultati per Torino: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) verso 20 gradi, per età e caratteristiche demografiche, ricoveri ospedalieri e luogo del decesso^b

Variabili	Età 35 - 64 aa			Età 65+ aa			Totale (35+ aa)			
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup	
Totale	13	-4	33	50	41	60	45	37	54	
Genere										
	<i>Uomini</i>	19	-3	45	40	27	53	36	25	48
	<i>Donne</i>	5	-20	37	60**	47	74	54**	42	67
Reddito										
	<i>20° percentile</i>	34	-2	84	61	41	83	56	38	77
	<i>20°-50° percentile</i>	0	-27	37	56	39	75	49	33	65
	<i>50°-80° percentile</i>	33	-3	82	42	27	60	41	26	57
	<i>80°-100° percentile</i>	-6	-36	37	45	27	65	38	22	56
Stato civile										
	<i>Coniugato</i>	16	-5	40	28	16	41	26	15	37
	<i>Altro</i>	9	-19	46	68**	55	82	63**	51	76
Numero di ricoveri nei 2 anni precedenti (esclusi ultimi 28gg)										
	<i>Nessuno</i>	12	-16	50	55	42	70	51	38	65
	<i>1</i>	43	4	95	64	46	85	61	44	80
	<i>2</i>	-4	-37	46	24**	5	46	20**	3	40
	<i>3 o +</i>	-1	-28	37	37	15	64	27*	9	49
Luogo del decesso										
	<i>Fuori dall'ospedale</i>	7	-24	51	62	43	84	55	38	74
	<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	-32	-65	30	52	17	98	34	5	71
	<i>In ospedale (ricovero <= 60gg)</i>	20	-2	47	43*	32	55	40	30	51
	<i>In ospedale (ricovero > 60gg)</i>	14	-45	138	27*	-3	68	28	-1	65
	<i>Residenza Sanitaria Assistenziale</i>	78	-51	550	77	40	124	77	40	123

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata rispetto alla prima modalità di ogni variabile, presa come termine di riferimento

Tabella 5 - Risultati per Torino: rischio in eccesso di morte (%^a) (e intervallo di confidenza al 95%, IC 95%) a 30 gradi di temperatura apparente media (lag 0-1) verso 20 gradi, per età e patologie pregresse o prevalenti al momento del decesso^b

Variabili	Età 35 - 64 aa			Età 65+ aa			Totale (35+ aa)			
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		
		Inf	Sup		Inf	Sup		Inf	Sup	
Totale	13	-4	33	50	41	60	45	37	54	
Genere										
	<i>Uomini</i>	19	-3	45	40	27	53	36	25	48
	<i>Donne</i>	5	-20	37	60**	47	74	54**	42	67
Reddito										
	<i>20° percentile</i>	34	-2	84	61	41	83	56	38	77
	<i>20°-50° percentile</i>	0	-27	37	56	39	75	49	33	65
	<i>50°-80° percentile</i>	33	-3	82	42	27	60	41	26	57
	<i>80°-100° percentile</i>	-6	-36	37	45	27	65	38	22	56
Stato civile										
	<i>Coniugato</i>	16	-5	40	28	16	41	26	15	37
	<i>Altro</i>	9	-19	46	68**	55	82	63**	51	76
Numero di ricoveri nei 2 anni precedenti (esclusi ultimi 28gg)										
	<i>Nessuno</i>	12	-16	50	55	42	70	51	38	65
	<i>1</i>	43	4	95	64	46	85	61	44	80
	<i>2</i>	-4	-37	46	24**	5	46	20**	3	40
	<i>3 o +</i>	-1	-28	37	37	15	64	27*	9	49
Luogo del decesso										
	<i>Fuori dall'ospedale</i>	7	-24	51	62	43	84	55	38	74
	<i>Dimessi da 2-28 giorni</i>	-32	-65	30	52	17	98	34	5	71
	<i>In ospedale (ricovero <= 60gg)</i>	20	-2	47	43*	32	55	40	30	51
	<i>In ospedale (ricovero > 60gg)</i>	14	-45	138	27*	-3	68	28	-1	65
	<i>Residenza Sanitaria Assistenziale</i>	78	-51	550	77	40	124	77	40	123

^a Il rischio in eccesso (%) è calcolato dall'Odds Ratio (OR) come: % = (OR-1)*100

^b I simboli * e ** denotano l'esistenza di una modificazione d'effetto all'85% e al 95% rispettivamente: la modificazione è calcolata per ogni patologia rispetto ai soggetti che non hanno sperimentato un ricovero nei 2 anni precedenti (esclusi gli ultimi 28 giorni) con la patologia stessa in diagnosi principale o secondaria