

LA  
RICERCA  
VENUTA  
DAL  
FUTURO



# L'uso delle variabili strumentali nella ricerca clinica

Giovanni Tripepi

18 ottobre 2023



Il Centenario del CNR è realizzato con il contributo della Presidenza del Consiglio dei Ministri e con il Patrocinio di Rai



## Epidemiologia clinica

Domanda (*research question*)

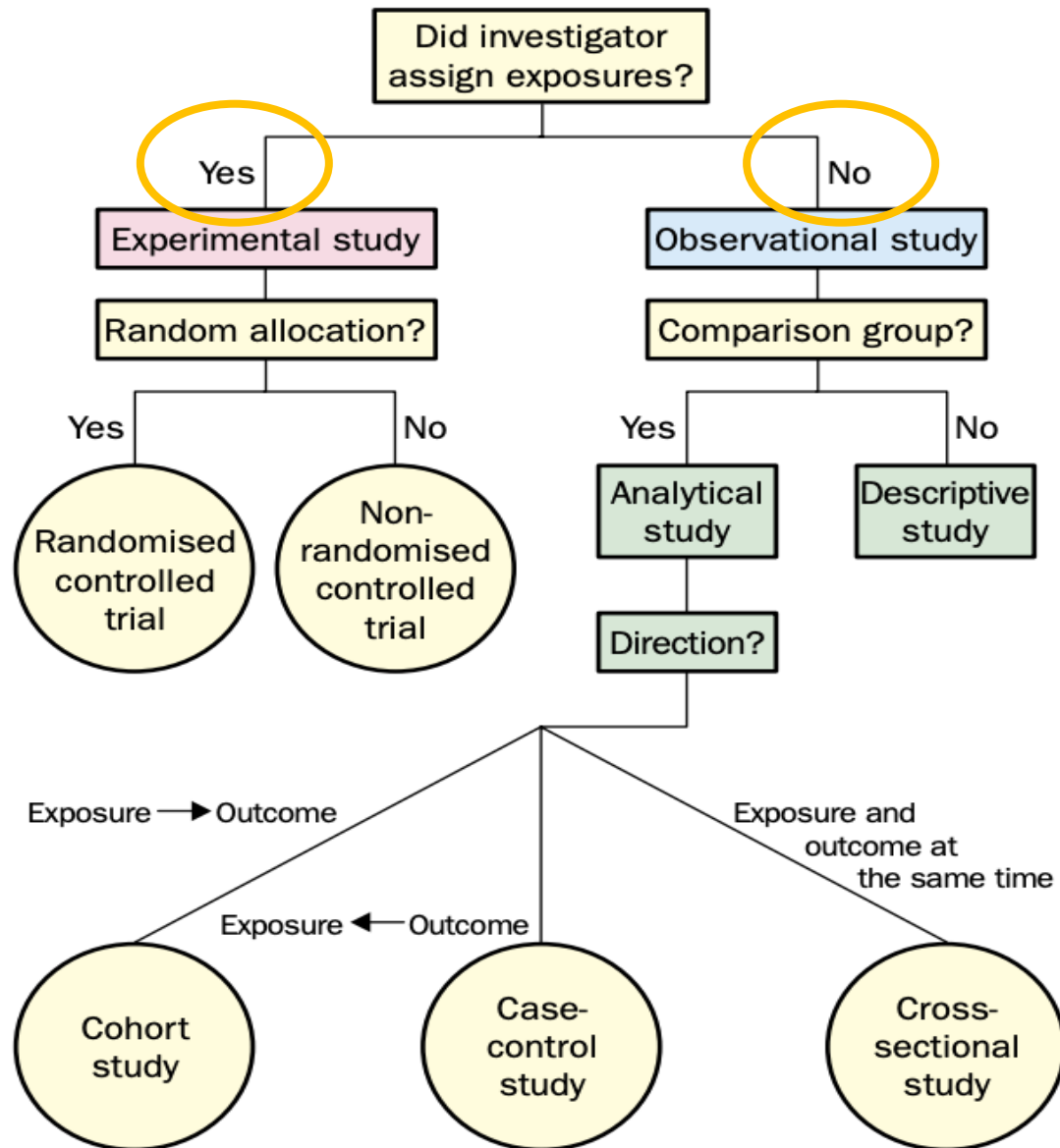
**Eziologia**

**Prognosi**

**Diagnosi**

**Trattamento**

# L'uso delle variabili strumentali nella ricerca clinica



Domanda (research question)

Eziologia

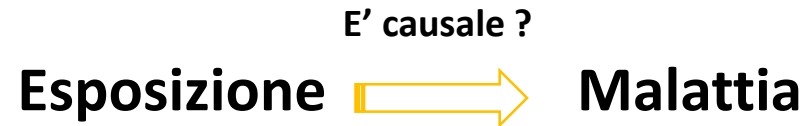
Prognosi

Diagnosi

Trattamento

Studi sulla causalità

## Studi che hanno l'obiettivo di analizzare i rapporti di causa-effetto



OPEN ACCESS Freely available online

PLoS MEDICINE

Essay

### Observational Research, Randomised Trials, and Two Views of Medical Science

Jan P. Vandenbroucke

PLoS Med 2008; 5(3): e67. doi:10.1371/journal.pmed.0050067



*Non conosciamo il meccanismo sottostante la malattia*

### Linee di ricerca sulla causalità

*"Discovery and Explanation"*

*"Evaluation of the intended effects of treatments"*



## Steps in discovery and explanation in medicine

Vandenbrouche JP. Plos Medicine 2008 essay

Anecdotal observations: case report and case series



Michel-Eugène Chevreul (1786-1889)

1889: ....a child who died at 11 years

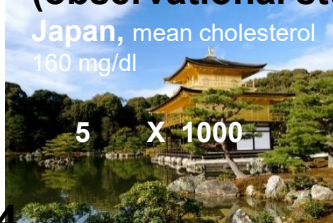


Lehzen G et al, Xanthoma multiplex planum, tuberosum, mollusciformis. Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1889;116:85-104.

## Cross sectional study

(lack of temporal dimension)

1955: Seven Countries Study (observational study)

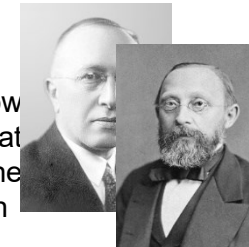


RR=14

Cohort study



Early 1900s, the observations of Anitschkow (Russia) and Virkow (Germany) confirmed that higher cholesterol was associated with the severity of atherosclerosis at the time of death

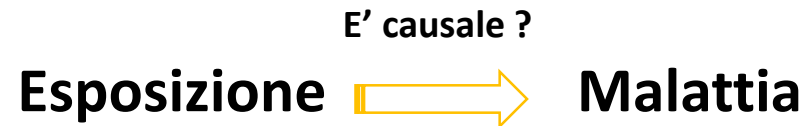


Lipid-lowering drugs

(1980s)

Interventional studies

## Studi che hanno l'obiettivo di analizzare i rapporti di causa-effetto



OPEN ACCESS Freely available online

PLoS MEDICINE

Essay

### Observational Research, Randomised Trials, and Two Views of Medical Science

Jan P. Vandembroucke

PLoS Med 2008; 5(3): e67. doi:10.1371/journal.pmed.0050067



### Linee di ricerca sulla causalità

*Conosciamo o sospettiamo  
il potenziale meccanismo  
sottostante la malattia*

“Discovery and  
explanation”

“Evaluation of the  
intended effects of treatments”





## Steps in discovery and explanation in medicine

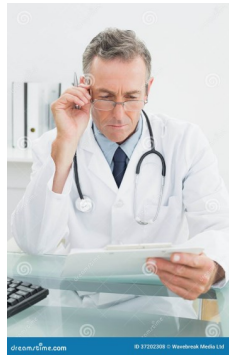
Vandenbrouche JP. Plos Medicine 2008 essay



Randomizzazione

Perché è importante la randomizzazione ?

Effetto del trattamento con Vitamina D per la riduzione del rischio di mortalità.



Più anziani  
Più frequentemente  
diabetici e con eventi  
cardiovascolari pregressi  
(*fattori confondenti*).

## Vitamina D

## Placebo



Quale strumento utilizzare per  
eliminare il problema del  
«*confounding by indication*»?



*Confounding by indication*



## Pregiudizio del medico



Definire con attenzione i criteri di inclusione ed esclusione.

### Vitamina D

Età: 55 anni  
Diabetici: 10%  
Con eventi CV pregressi: 5%



*Random*

### Placebo

Età: 56 anni  
Diabetici: 9.5%  
Con eventi CV pregressi 5.3%



*Tempo*

6%

## Mortalità

9%

## Articles

Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 120–128.



### **The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality**

*Rachel E Neale, Catherine Baxter, Briony Duarte Romero, Donald S A McLeod, Dallas R English, Bruce K Armstrong, Peter R Ebeling, Gunter Hartel, Michael G Kimlin, Rachel O'Connell, Jolieke C van der Pols, Alison J Venn, Penelope M Webb, David C Whiteman, Mary Waterhouse*

## Randomizzazione



	Vitamin D (N=10 661)	Placebo (N=10 649)
Mean age (SD), years	69.3 (5.5)	69.3 (5.5)
Age, years		
60-64	2628 (24.7%)	2624 (24.6%)
65-69	2920 (27.4%)	2914 (27.4%)
70-74	2902 (27.2%)	2894 (27.2%)
≥75	2211 (20.7%)	2217 (20.8%)
Sex		
Men	5767 (54.1%)	5763 (54.1%)
Women	4894 (45.9%)	4886 (45.9%)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>		
<18.5	86 (0.8%)	74 (0.7%)
18.5 to <25	3171 (29.9%)	3086 (29.1%)
25 to <30	4461 (42.1%)	4568 (43.1%)
≥30	2886 (27.2%)	2859 (27.0%)
Missing data	57 (0.5%)	62 (0.6%)

Valori indicativi di “carenza” di vitamina D sono individuati, per valori di vitamina D inferiori a 20 ng/mL.

Pertanto, per valori di Vitamina D < 20 ng/mL è giustificato l'inizio della supplementazione di vitamina D.

≥20 ng/mL in circa l'80% dei pazienti

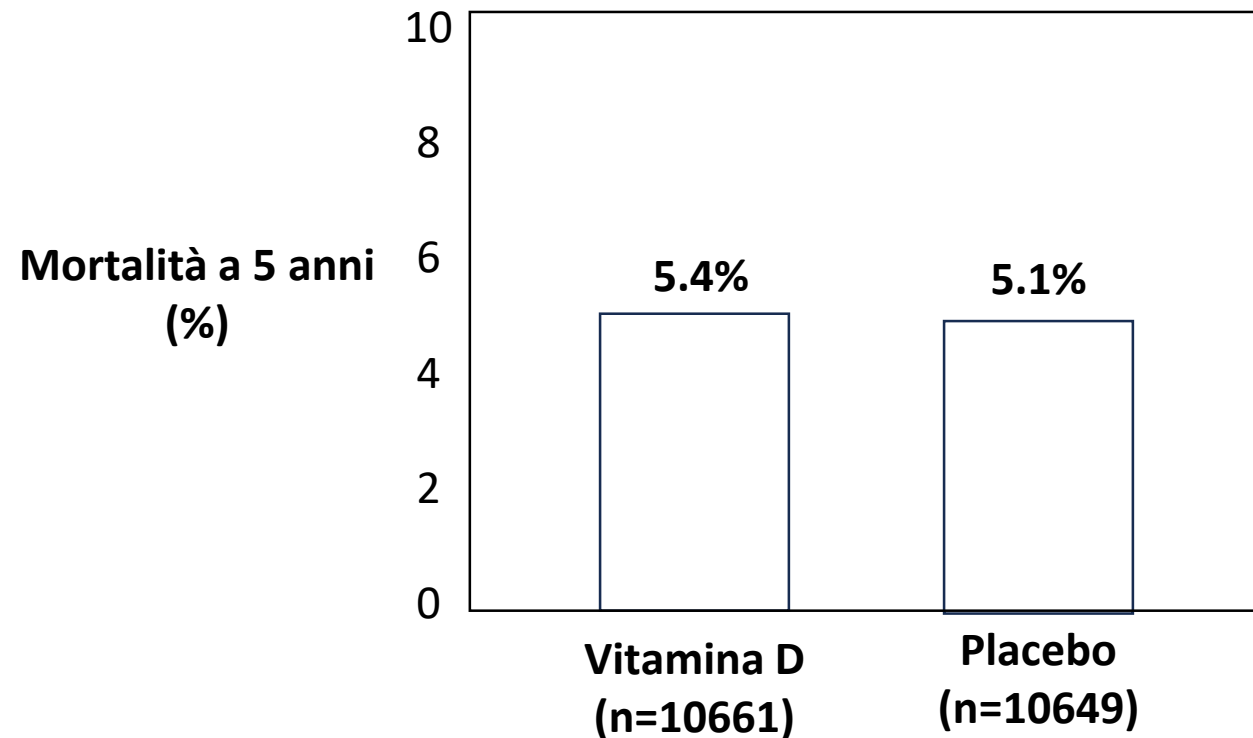
Articles

Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 120–28



## The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality

*Rachel E Neale, Catherine Baxter, Briony Duarte Romero, Donald S A McLeod, Dallas R English, Bruce K Armstrong, Peter R Ebeling, Gunter Hartel, Michael G Kimlin, Rachel O'Connell, Jolieke C van der Pols, Alison J Venn, Penelope M Webb, David C Whiteman, Mary Waterhouse*



## Randomizzazione Mendeliana



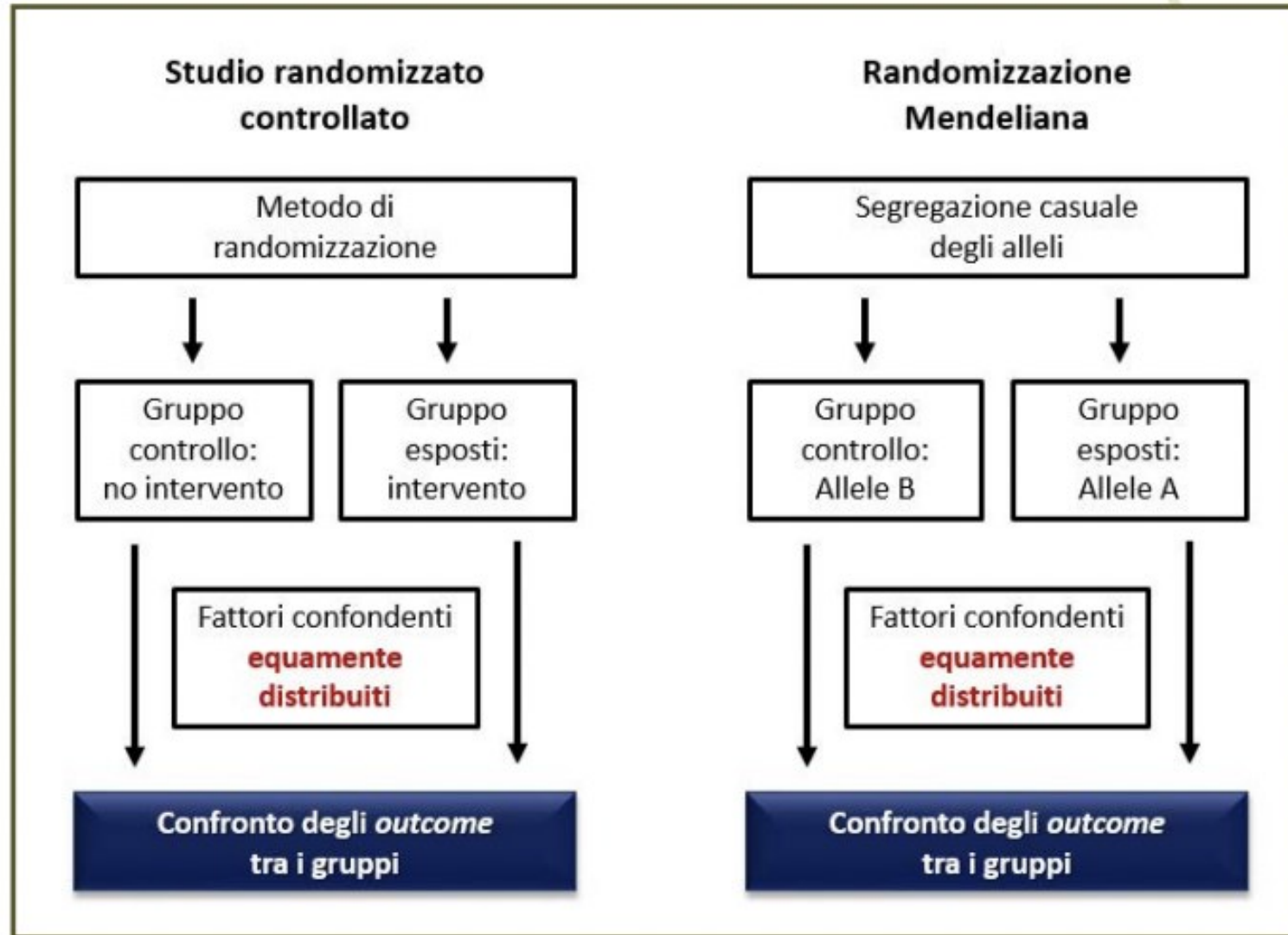


La randomizzazione Mendeliana è un metodo di ricerca che fornisce evidenze su potenziali rapporti di causa effetto tra fattori di rischio modificabili ed esiti clinici, usando le varianti genetiche per ricreare **lo schema di randomizzazione in un contesto osservazionale**.

La randomizzazione mendeliana si basa sul principio dell'assortimento indipendente dei caratteri di Mendel, secondo il quale i geni parentali vengono trasferiti alla progenie distribuendosi in maniera casuale (random) al momento della formazione dei gameti.

## Randomizzazione Mendeliana come variabile strumentale

# L'uso delle variabili strumentali nella ricerca clinica



> [Ann Intern Med.](#) 2022 Nov;175(11):1552-1559. doi: 10.7326/M21-3324. Epub 2022 Oct 25.

## Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in the UK Biobank : A Nonlinear Mendelian Randomization Study

Joshua P Sutherland <sup>1</sup>, Ang Zhou <sup>2</sup>, Elina Hyppönen <sup>2</sup>

Affiliations + expand

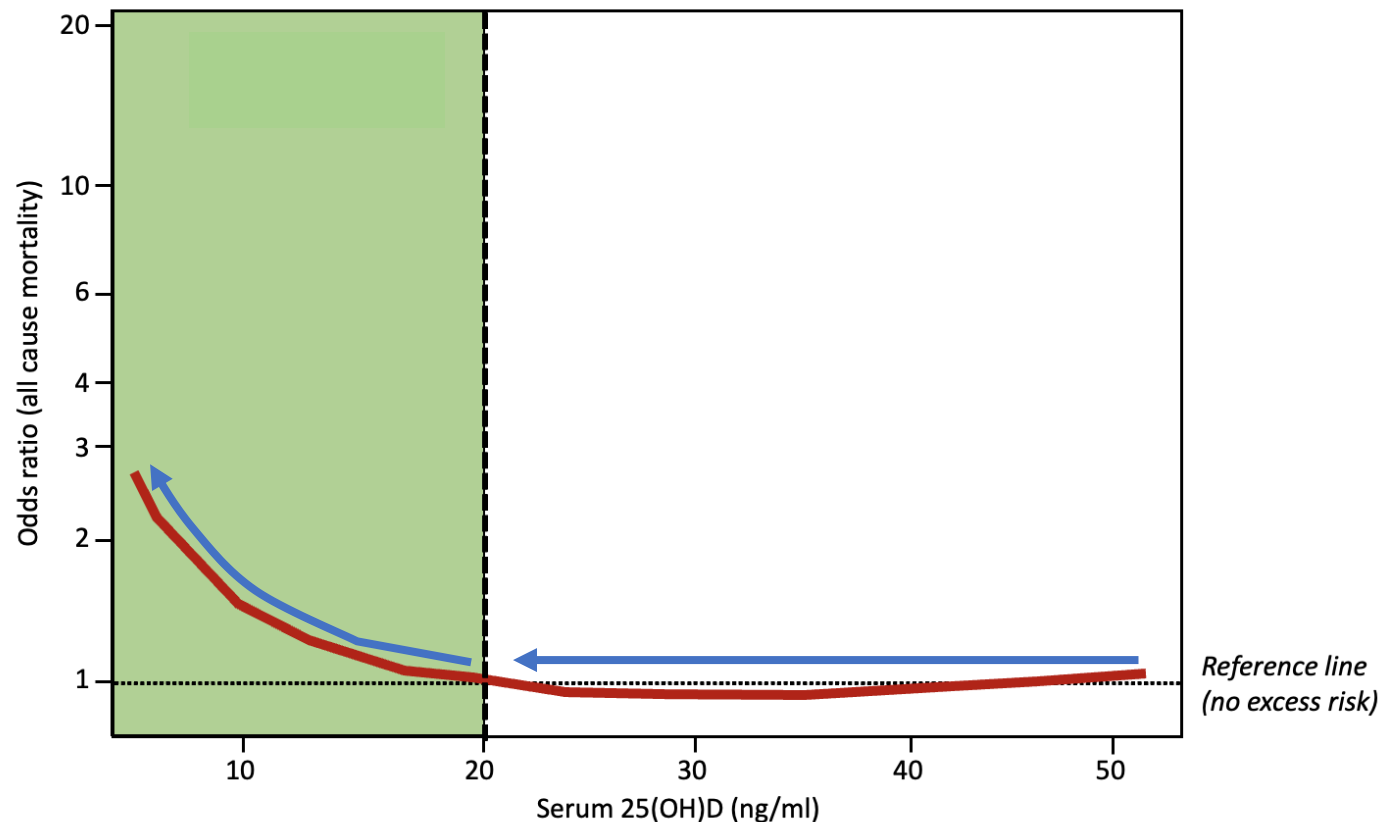
PMID: 36279545 DOI: [10.7326/M21-3324](#)

«The relationship between 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and **mortality** was investigated in a large, prospective cohort based in the UK. Participants were enrolled between March 2006 and July 2010. **The authors considered 307601 individuals (age ranging from 37 to 73 years) with available genetic data**».

«The authors collected information on all-cause and cause-specific (cardiovascular disease, cancer and respiratory) mortality up to June 2020».

«Mendelian randomization approach [**genetically predicted 25(OH)D levels were calculated by using 35 variants of 25(OH)D**]».

## Randomizzazione Mendeliana





## Effectiveness of cold HD for the prevention of HD hypotension and mortality in the general HD population

Carminé Zoccali<sup>1,\*</sup>, Giovanni Tripepi<sup>2,\*</sup>, Luca Neri<sup>3</sup>, Matteo Savoia<sup>3</sup>, Maria Eva Baró Salvador<sup>3</sup>, Pedro Ponce<sup>3</sup>, Jeffrey Hymes<sup>4</sup>, Frank Maddux<sup>4</sup>, Francesca Mallamaci<sup>2,5</sup> and Stefano Stuard<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Renal Research Institute, NY, USA; Institute of Biology and Molecular Genetics (BIOGEM), Ariano Irpino, Italy and Associazione Ipertensione Nefrologia e Trapianto Renale (IPNET), Reggio Calabria, Italy, <sup>2</sup>Clinical Epidemiology of Renal Diseases and Hypertension Unit, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) Institute of Clinical Physiology, Reggio Calabria, Italy, <sup>3</sup>Fresenius Medical Care Europe, Middle East and Africa (EMEA, Homburg), <sup>4</sup>Fresenius Medical Care, Waltham, MA, USA plus Fresenius Medical Care, Homburg, Germany and <sup>5</sup>Unità di Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria, Italy

**Table 3: Generalized estimating equation of hypotension episodes.**

Patient-level analysis		
<i>Unadjusted analysis</i>		
	Units of change	OR (95% CI), <i>P</i> -value Crude
Dialysate temperature (continuous variable)	0.5°C decrease	0.98 (0.96–0.99), <i>P</i> = .013
<i>Adjusted facility-level analysis</i>		
	Units of change	OR (95% CI), <i>P</i> -value
Case-mix adjusted dialysate temperature (continuous variable) <sup>a</sup>	0.5°C decrease	0.67 (0.63–0.72), <i>P</i> < .001
Case-mix adjusted dialysate temperature (binary variable) <sup>a</sup>	0 ≥ 36°C 1 < 36°C	0.71 (0.68–0.75), <i>P</i> < .001
Case-mix adjusted facility percentage of patients prescribed a dialysate temperature <36°C <sup>a</sup>	30%	0.82 (0.80–0.85), <i>P</i> < .001

## Il centro dialisi come variabile strumentale





Grazie per l'attenzione!