

Αλληλεπίδραση καπνίσματος και αμιάντου στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα

Π. Γαθάνης,
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Interaction of smoking and
asbestos in lung cancer occurrence

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή
2. Ορισμός
3. Μέτρα αποτελέσματος και αιτιακά μέτρα αποτελέσματος
4. Στατιστική αλληλεπίδραση και τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος
 - 4.1. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος ή τροποποίηση του αποτελέσματος
 - 4.2. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος
 - 4.3. Στατιστική αλληλεπίδραση
 - 4.4. Συμπεράσματα
5. Βιολογική συνεπίδραση
 - 5.1. Ορισμός
 - 5.2. Βιολογική συνεπίδραση με βάση το μοντέλο της επαρκούς αιτίας
6. Συμπεράσματα

Λέξεις ευρετηρίου

Αμιάντος
Βιολογική αλληλεπίδραση
Κάπνισμα
Καρκίνος του πνεύμονα
Στατιστική αλληλεπίδραση

Υποβλήθηκε 5.9.2003
Εγκρίθηκε 24.10.2003

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι σήμερα ο συχνότερος τύπος καρκίνου παγκοσμίως, αν εξαιρεθούν οι εξαιρετικά καλοήθεις καρκίνοι του δέρματος.^{1,2}

Οι σημαντικότεροι προσδιοριστές –χαρακτηριστικά (συγγενή, περιβαλλοντικά ή συμπεριφοράς) δηλαδή των ατόμων από τα οποία εξαρτάται η συχνότητα ενός νοσήματος– της συχνότητας του καρκίνου του πνεύμονα είναι το κάπνισμα, η εισπνοή καρκινογόνων βιομηχανικών ρύπων (όπως αμιάντου, νικελίου, χρωμίου, ραδιενεργών ουσιών κ.ά.), το ραδόνιο, τα προϊόντα καύσης των πετρελαιοειδών και η οικογενής προδιάθεση.¹⁻⁶

Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στο κάπνισμα και τον αμιάντο και ιδιαίτερα στο πώς αλληλεπιδρούν οι δύο αυτοί παράγοντες στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα.⁷⁻¹¹

2. ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο όρος «αλληλεπίδραση» συναντάται στη στατιστική, την επιδημιολογία, τη φαρμακολογία, αλλά και τον καθημερινό λόγο. Στον καθημερινό λόγο εκφράζει τη σχέση αμοιβαίας επίδρασης, όπως π.χ. η κοινωνική αλληλεπίδραση.^{12,13} Στη στατιστική, ο όρος «αλληλεπίδραση»

συνήθως αναφέρεται στην απόκλιση από τη θεμελιώδη μορφή ενός στατιστικού μοντέλου.¹⁴ Επειδή όμως υπάρχουν ποικίλα στατιστικά μοντέλα (προσθετικό, πολλαπλασιαστικό και άλλα), ο όρος δεν έχει σαφές περιεχόμενο.

Στην επιδημιολογία, ο όρος αναφέρεται στη διαφοροποίηση της σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών ανάλογα με τα επίπεδα μιας τρίτης μεταβλητής.^{14,15} Π.χ., η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι και στις προεμμηνοπαυσιακές.¹⁵ Δηλαδή, η ύπαρξη ή όχι της εμμηνόπαυσης τροποποιεί την επίδραση της παχυσαρκίας στον καρκίνο του μαστού. Γι' αυτό, αντί του όρου στατιστική αλληλεπίδραση, στην επιδημιολογία χρησιμοποιείται η έκφραση «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος».

Εκτός από την αλληλεπίδραση με τις σημασίες που αναφέρθηκαν, υπάρχει και η βιολογική αλληλεπίδραση (biological interaction), η οποία αναφέρεται στη μηχανιστική αλληλεπίδραση, που υπάρχει ή όχι. Η βιολογική αλληλεπίδραση μπορεί να αναφερθεί ορθότερα και ως βιολογική συνεπίδραση (biological co-action). Πιο συγκεκριμένα, βιολογική συνεπίδραση, στα πλαίσια του μοντέλου της επαρκούς αιτίας, υπάρχει όταν δύο ή περισσότερες συνιστώσες αιτίες συνυπάρχουν στην ίδια επαρκή αιτία, που με ένα συγκεκριμένο μηχανισμό προκαλεί μια ορισμένη νόσο.^{14,16-18} Όταν για την πρόκληση

της νόσου απαιτείται η συνεργική συμμετοχή δύο αιτιακών παραγόντων, τότε η βιολογική συνεπίδραση χαρακτηρίζεται ως συνεργιστική ή, απλά, ως *συνεργισμός* (synergism).^{16,19-28} Αντίθετα, όταν η παρουσία των δύο αιτιακών παραγόντων έχει ως αποτέλεσμα τη μη εκδήλωση της νόσου, τότε η βιολογική συνεπίδραση χαρακτηρίζεται ως ανταγωνιστική συνεπίδραση ή, απλά, ως *ανταγωνισμός* (antagonism).^{16,19,21-28}

Η βιολογική και η στατιστική αλληλεπίδραση ενίοτε συγχέονται μεταξύ τους, καθώς δεν είναι πάντοτε εύκολη η διάκρισή τους.^{12,26} Η βιολογική αναφέρεται στη μηχανιστική αλληλεπίδραση, που υπάρχει ή όχι, ενώ η στατιστική εξαρτάται από την αυθαίρετη επιλογή ενός μέτρου αποτελέσματος ή ενός στατιστικού μοντέλου.^{14,16,18,22,23,29-31} Όπως σημειώθηκε και παραπάνω, η βιολογική αλληλεπίδραση μπορεί να αναφερθεί ορθότερα και ως βιολογική συνεπίδραση. Στην παρούσα εργασία, η βιολογική αλληλεπίδραση θα αναφέρεται στο εξής ως βιολογική συνεπίδραση.^{16,19,24}

3. ΜΕΤΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑΚΑ ΜΕΤΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

Προτού αναφερθούν αναλυτικά η στατιστική αλληλεπίδραση και η βιολογική συνεπίδραση, απαιτείται η αποσαφήνιση ορισμένων επιδημιολογικών όρων.

Η επιδημιολογική έρευνα εστιάζει το ενδιαφέρον της στην εύρεση των αιτιών των νοσημάτων. Το ερώτημα είναι πώς θα έπρεπε να μετράται το αποτέλεσμα της έκθεσης σε έναν παράγοντα, έτσι ώστε να καθοριστεί αν αυτός ο παράγοντας αποτελεί αιτία μιας συγκεκριμένης νόσου. Η επιδημιολογία δεν αναζητά την αιτία μιας νόσου σε ένα συγκεκριμένο άτομο. Αντίθετα, έχει ως στόχο να εντοπίσει την αιτία μιας νόσου σε μια θεωρητική βάση.

Αν ένα άτομο εκτεθεί σε έναν παράγοντα κινδύνου και στη συνέχεια νοσήσει, αυτό δεν σημαίνει ότι οπωσδήποτε υπάρχει μια αιτιακή σχέση ανάμεσα στο μελετώμενο παράγοντα και τη νόσο.¹⁴ Και αυτό, γιατί υπάρχει το ενδεχόμενο το άτομο να εμφάνιζε τη νόσο ακόμη και αν δεν είχε εκτεθεί στο συγκεκριμένο παράγοντα. Για το λόγο αυτό, δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί η επίπτωση-ποσοστό (incidence proportion) ή η επίπτωση-πυκνότητα (incidence density) μεταξύ των εκτεθειμένων ατόμων για τη μέτρηση ενός αιτιακού αποτελέσματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, εξάλλου, η έκθεση σε έναν παράγοντα μπορεί να μην επιφέρει κανένα αποτέλεσμα ή ακόμη και να δρα προληπτικά. Π.χ., αν ένα εμβόλιο δεν προσφέρει πλήρη ανοσοπροφύλαξη, τότε κάποια

άτομα που έχουν εμβολιαστεί θα εμφανίσουν τη νόσο, την οποία ο εμβολιασμός είχε ως σκοπό να προλάβει. Η εμφάνιση της νόσου μεταξύ των εμβολιασθέντων δεν σημαίνει ότι το εμβόλιο προκαλεί τη νόσο, καθώς η νόσος θα εμφανιζόταν σε πολύ υψηλότερο ποσοστό μεταξύ των μη εμβολιασθέντων. Η εμφάνιση της νόσου μεταξύ των εμβολιασθέντων σημαίνει απλά ότι το εμβόλιο δεν προσφέρει πλήρη ανοσοπροφύλαξη. Για τον υπολογισμό ενός αιτιακού μέτρου αποτελέσματος απαιτείται να συγκριθεί η εμπειρία των εκτεθειμένων ατόμων με το τι θα συνέβαινε εάν τα ίδια ακριβώς άτομα δεν είχαν εκτεθεί στο μελετώμενο παράγοντα. Αυτό αποτελεί και την κεντρική ιδέα της έννοιας των υποθετικών προτάσεων του μη πραγματικού (counterfactuals).

Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα διαφέρουν μεταξύ τους σε πολλά χαρακτηριστικά. Έτσι, εάν συγκριθούν κίνδυνοι ή επιπτώσεις-πυκνότητες μεταξύ εκτεθειμένων ατόμων σε έναν παράγοντα και μη εκτεθειμένων, τότε δεν είναι βέβαιο ότι οι διαφορές στους κινδύνους ή τις επιπτώσεις-πυκνότητες οφείλονται στην έκθεση στο μελετώμενο παράγοντα. Αντίθετα, οι διαφορές αυτές μπορεί να οφείλονται σε άλλα χαρακτηριστικά, ως προς τα οποία διαφέρουν τα εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα. Είναι δυνατό να εντοπιστούν ορισμένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, ως προς τα οποία διαφέρουν τα εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα, αλλά πάντα υπάρχει ο κίνδυνος να διαφεύγουν ορισμένα. Ακόμη και αν πραγματοποιηθεί εξομοίωση (matching) των εκτεθειμένων με τα μη εκτεθειμένα άτομα, τότε είναι πολύ πιθανό οι δύο αυτές κατηγορίες να διαφέρουν μεταξύ τους σε πολλά χαρακτηριστικά. Το ιδανικό θα ήταν τα ίδια ακριβώς άτομα να ανήκουν την ίδια χρονική στιγμή και στις δύο κατηγορίες, δηλαδή τόσο στους εκτεθειμένους όσο και στους μη εκτεθειμένους. Πρόκειται ουσιαστικά για εξομοίωση του κάθε ατόμου με τον ίδιο του τον εαυτό. Σε μια τέτοια περίπτωση, η μόνη διαφορά μεταξύ των δύο κατηγοριών –εκτεθειμένοι και μη εκτεθειμένοι– θα ήταν ο μελετώμενος παράγοντας κινδύνου, οπότε θα ήταν δυνατό να υπολογιστούν τα αιτιακά μέτρα αποτελέσματος. Επειδή όμως η κατάσταση αυτή είναι ανέφικτη, είναι γνωστή –όπως αναφέρθηκε προηγουμένως– ως *υποθετικές προτάσεις του μη πραγματικού* (counterfactuals).

Στην ιδανική περίπτωση των υποθετικών προτάσεων του μη πραγματικού, κάθε άτομο ανήκει την ίδια ακριβώς χρονική στιγμή στην κατηγορία τόσο των εκτεθειμένων όσο και των μη εκτεθειμένων. Έτσι, είναι δυνατό να συγκριθούν οι επιπτώσεις-ποσοστά μεταξύ εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων. Η διαφορά στις επιπτώσεις-ποσοστά αντικατοπτρίζει το αποτέλεσμα της έκθεσης στο μελετώμενο παράγοντα. Π.χ., εάν 100 άτομα είναι εκτε-

θειμένα σε έναν παράγοντα κινδύνου και τα 25 εμφανίζουν τη νόσο σε χρονικό διάστημα ενός έτους, η επίπτωση-ποσοστό είναι $25/100=0,25$ σε ένα έτος. Σκοπός είναι να συγκριθεί αυτή η επίπτωση-ποσοστό με εκείνη που θα υπολογιστεί αν τα ίδια 100 άτομα, την ίδια ακριβώς χρονική περίοδο και κάτω από τις ίδιες ακριβώς συνθήκες, δεν ήταν εκτεθειμένα στο μελετώμενο παράγοντα κινδύνου. Αν υποθεθεί ότι στην κατηγορία των μη εκτεθειμένων εμφανίσουν τη νόσο 10 άτομα, τότε η επίπτωση-ποσοστό θα ήταν $10/100=0,10$ σε ένα έτος. Αυτή η διαφορά $0,25-0,10=0,15$ στις επιπτώσεις-ποσοστά -ή, διαφορετικά, $25-10=15$ περιπτώσεις νοσήματος σε σύνολο 100 ατόμων στη διάρκεια ενός έτους- εκφράζει το αποτέλεσμα της έκθεσης στο μελετώμενο παράγοντα.

Συμπερασματικά, τα *αιτιακά μέτρα αποτελέσματος* (causal effect measures) υπολογίζονται στις περιπτώσεις όπου η έκθεση και η μη έκθεση σε έναν προσδιοριστή αφορούν στον ίδιο πληθυσμό. Προσδιοριστής είναι το χαρακτηριστικό των ατόμων -συγγενές, περιβαλλοντικό, συμπεριφορικό- που σχετίζεται ή συναρτάται με τη συχνότητα του νοσήματος.³² Τα αιτιακά μέτρα αποτελέσματος εκτιμούν το αποτέλεσμα της επίδρασης του προσδιοριστή στη συχνότητα του νοσήματος.¹⁴ Αντίθετα, τα *μέτρα αποτελέσματος* υπολογίζονται στις περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες η έκθεση και η μη έκθεση σε έναν προσδιοριστή αφορούν σε δύο διαφορετικούς πληθυσμούς. Επιπλέον, εκτιμούν τη σχέση μεταξύ της έκθεσης (σε έναν προσδιοριστή) και της συχνότητας του νοσήματος. Ο υπολογισμός των αιτιακών μέτρων αποτελέσματος απαιτεί τα μελετώμενα άτομα να βρίσκονται ταυτόχρονα τόσο στην εκτεθειμένη όσο και στη μη εκτεθειμένη ομάδα. Αυτό βέβαια είναι αδύνατο και γι' αυτό σε μια μελέτη υπολογίζονται πάντοτε τα μέτρα αποτελέσματος.

Τα δύο κυριότερα μέτρα αποτελέσματος σε μια αιτιολογική μελέτη είναι (α) η διαφορά των επιπτώσεων-πυκνότητας (IDe-IDo) και (β) ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας (ή σχετική επίπτωση-πυκνότητα, IDe/IDo). IDe (incidence density of exposed) είναι η επίπτωση-πυκνότητα στην κατηγορία των εκτεθειμένων, ενώ IDo είναι η επίπτωση-πυκνότητα στους μη εκτεθειμένους.³²

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΡΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

4.1. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος ή τροποποίηση του αποτελέσματος

Ο ορισμός της «αλληλεπίδρασης» (interaction) στα περισσότερα στατιστικά βιβλία και προγράμματα (ιδιαίτερα

για την ανάλυση της διακύμανσης ή, διαφορετικά, της μεταβλητότητας) είναι λογικά ισοδύναμος με τον ορισμό της επιδημιολογικής έννοιας «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος» (effect measure modification) ή «ετερογένεια του αποτελέσματος» (heterogeneity of effect), αν και ενίοτε αναφέρεται ως «η απόκλιση από την προσθετικότητα των αποτελεσμάτων στην επιλεγόμενη κλίμακα αποτελέσματος».¹⁶

Στη στατιστική, ο όρος «αλληλεπίδραση» συνήθως αναφέρεται στην απόκλιση από τη θεμελιώδη μορφή ενός στατιστικού μοντέλου. Επειδή όμως υπάρχουν ποικίλα στατιστικά μοντέλα (προσθετικό, πολλαπλασιαστικό και άλλα) ο όρος στατιστική αλληλεπίδραση είναι ασαφής.¹⁴

Στην επιδημιολογία, η στατιστική αλληλεπίδραση αντιστοιχεί στην έκφραση «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος». Η τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη κατά το σχεδιασμό, την ανάλυση, αλλά και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των επιδημιολογικών μελετών.¹⁵ Τροποποίηση υπάρχει όταν η σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών διαφοροποιείται ανάλογα με τα επίπεδα μιας τρίτης μεταβλητής.^{14,15} Π.χ., η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι και στις προεμμηνοπαυσιακές. Έτσι, η ύπαρξη ή όχι της εμμηνόπαυσης τροποποιεί την επίδραση της παχυσαρκίας για τον καρκίνο του μαστού. Η έκθεση στον αμίαντο, π.χ., είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για τους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές.^{14,15} Έτσι, το κάπνισμα τροποποιεί την επίδραση του αμιάντου στη συχνότητα του καρκίνου του πνεύμονα, όπως αυτή εκτιμάται από τη διαφορά ή το λόγο συχνότητων του καρκίνου του πνεύμονα. Η ανακάλυψη της ύπαρξης τροποποίησης στα αποτελέσματα μιας μελέτης αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο της ανάλυσης των επιδημιολογικών δεδομένων.

Στην επιδημιολογία χρησιμοποιείται συχνά ο όρος τροποποίηση του αποτελέσματος (effect modification) αντί του ορθού όρου τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος (effect-measure modification). Η προσθήκη της λέξης μέτρο είναι αναγκαία, για να τονιστεί η εξάρτηση του φαινομένου της αλληλεπίδρασης από την επιλογή του μέτρου αποτελέσματος. Δεν έχει νόημα να αναφέρεται γενικά η παρουσία ή μη της τροποποίησης του αποτελέσματος χωρίς να αναφέρεται το είδος (διαφορά ή λόγος) του μέτρου αποτελέσματος.

4.2. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος

Το ερώτημα που τίθεται είναι αν το κάπνισμα τροποποιεί ή όχι την επίδραση του αμιάντου στην εμφάνιση

του καρκίνου του πνεύμονα. Για παράδειγμα, θεωρήστε τα υποθετικά δεδομένα του πίνακα 1, που αναφέρονται στον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα ανάλογα με την έκθεση ή μη στο κάπνισμα και τον αμίαντο. Για να διαπιστωθεί αν το κάπνισμα είναι τροποποιητής, απαιτείται να γίνει *διαστρωματική ανάλυση* των δεδομένων του πίνακα 1. Η διαστρωμάτωση είναι ένας τρόπος μελέτης και ελέγχου της επίδρασης άλλων μεταβλητών, εκτός της μελετώμενης έκθεσης και της νόσου, στην ανάλυση των δεδομένων. Με τη διαστρωμάτωση, τα δεδομένα χωρίζονται σε υποομάδες ή στρώματα (strata). Διαστρωμάτωση κατά φύλο ή ηλικία, για παράδειγμα, σημαίνει ότι τα δεδομένα χωρίζονται σε κατηγορίες ανδρών και γυναικών ή κατά ηλικία.²⁰ Στο συγκεκριμένο παράδειγμα, τα δεδομένα στρωματοποιούνται σύμφωνα με το κάπνισμα. Έτσι, τα δεδομένα χωρίζονται σε δύο στρώματα, καπνιστές και μη καπνιστές. Τα στρωματοποιημένα δεδομένα περιγράφονται στον πίνακα 2. Εάν θεωρηθεί ως μέτρο αποτελέσματος η διαφορά των κινδύνων (risk difference), τότε αυτή ανέρχεται σε $5-1=4$ περιπτώσεις μεταξύ των μη καπνιστών για κάθε 100.000. Μεταξύ των καπνιστών, η διαφορά κινδύνων είναι $50-10=40$ περιπτώσεις για κάθε 100.000, δηλαδή 10 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τους μη καπνιστές. Σύμφωνα με αυτή την παραδοχή, το κάπνισμα είναι *τροποποιητής* του αποτελέσματος (effect modifier) της διαφοράς των κινδύνων. Εάν όμως θεωρηθεί ως μέτρο αποτελέσματος ο λόγος των κινδύνων (risk ratio), τότε αυτός ανέρχεται σε 5 ($5/1=5$) μεταξύ των μη καπνιστών και σε 5 ($50/10=5$) επίσης μεταξύ των καπνιστών. Επομένως, το κάπνισμα δεν είναι τροποποιητής του αποτελέσματος του λόγου των κινδύνων και προκύπτει το ερώτημα αν το

Πίνακας 1. Υποθετικός κίνδυνος στη διάρκεια ενός έτους, για καρκίνο του πνεύμονα, σύμφωνα με την έκθεση στο κάπνισμα και τον αμίαντο (περιπτώσεις για κάθε 100.000).³

	Μη εκτεθειμένοι στον αμίαντο	Εκτεθειμένοι στον αμίαντο
Μη καπνιστές	1	5
Καπνιστές	10	50

Πίνακας 2. Υποθετικός κίνδυνος στη διάρκεια ενός έτους, για καρκίνο του πνεύμονα, σύμφωνα με την έκθεση στο κάπνισμα (περιπτώσεις για κάθε 100.000).

Κάπνισμα	Αμίαντος	Κίνδυνος	Διαφορά κινδύνων	Λόγος κινδύνων
Ναι	Ναι	50	$50-10=40$	$50/10=5$
Ναι	Όχι	10		
Όχι	Ναι	5	$5-1=4$	$5/1=5$
Όχι	Όχι	1		

κάπνισμα είναι τελικά τροποποιητής ή όχι του μέτρου αποτελέσματος. Δεν υπάρχει σαφής απάντηση, αφού εξαρτάται από το ποιο μέτρο αποτελέσματος επιλέγεται να χρησιμοποιηθεί. Το παράδειγμα αυτό υποδηλώνει την ασάφεια της έννοιας «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος».

Το παραπάνω παράδειγμα θα μπορούσε να διατυπωθεί και αντίστροφα: Θα μπορούσε να τεθεί το ερώτημα αν η έκθεση στον αμίαντο τροποποιεί το αποτέλεσμα του καπνίσματος στον καρκίνο του πνεύμονα. Η μορφή είναι συμμετρική και η απάντηση είναι η ίδια: Η διαφορά κινδύνων του αποτελέσματος του καπνίσματος υφίσταται τροποποίηση από την έκθεση στον αμίαντο, αλλά δεν συμβαίνει το ίδιο και με το λόγο των κινδύνων. Αναλυτικότερα, απαιτείται και πάλι να πραγματοποιηθεί διαστρωματική ανάλυση των δεδομένων. Σε αυτή την περίπτωση, τα δεδομένα στρωματοποιούνται σύμφωνα με την έκθεση ή όχι στον αμίαντο, οπότε χωρίζονται σε δύο στρώματα: εκτεθειμένοι στον αμίαντο και μη εκτεθειμένοι. Αυτά τα στρωματοποιημένα δεδομένα περιγράφονται στον πίνακα 3. Η διαφορά κινδύνων μεταξύ των μη εκτεθειμένων στον αμίαντο είναι $10-1=9$ περιπτώσεις για κάθε 100.000, ενώ η διαφορά κινδύνων μεταξύ των εκτεθειμένων στον αμίαντο είναι $50-5=45$ περιπτώσεις για κάθε 100.000. Σύμφωνα με αυτή την παραδοχή, η έκθεση στον αμίαντο είναι τροποποιητής του αποτελέσματος της διαφοράς των κινδύνων. Ωστόσο, ο λόγος κινδύνων μεταξύ των μη εκτεθειμένων στον αμίαντο είναι $10/1=10$, που είναι ίσος με το λόγο κινδύνων μεταξύ των εκτεθειμένων στον αμίαντο ($50/5=10$). Έτσι, χρησιμοποιώντας ως μέτρο αποτελέσματος το λόγο των κινδύνων, διαπιστώνεται ότι η έκθεση στον αμίαντο δεν είναι τροποποιητής. Επομένως, η χρήση της διαφοράς των κινδύνων αποδεικνύει την ύπαρξη τροποποίησης, ενώ η χρήση του λόγου των κινδύνων αποδεικνύει την απουσία τροποποίησης.

4.3. Στατιστική αλληλεπίδραση

Το παραπάνω παράδειγμα είναι ενδεικτικό της δυσκολίας καθορισμού με ακρίβεια και σαφήνεια της πα-

Πίνακας 3. Υποθετικός κίνδυνος στη διάρκεια ενός έτους, για καρκίνο του πνεύμονα, σύμφωνα με την έκθεση στον αμίαντο (περιπτώσεις για κάθε 100.000).

Αμίαντος	Κάπνισμα	Κίνδυνος	Διαφορά κινδύνων	Λόγος κινδύνων
Ναι	Ναι	50	50-5=45	50/5=10
Ναι	Όχι	5		
Όχι	Ναι	10	10-1=9	10/1=10
Όχι	Όχι	1		

ρουσίας ή μη της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος. Η δυσκολία αυτή παρουσιάζει μια αντιστοιχία με τη στατιστική αλληλεπίδραση. Πιο συγκεκριμένα, η ύπαρξη τροποποίησης εξαρτάται από το μέτρο αποτελέσματος που χρησιμοποιείται, ενώ η ύπαρξη στατιστικής αλληλεπίδρασης εξαρτάται από την αυθαίρετη επιλογή ενός στατιστικού μοντέλου.^{14,16,18,22,23,29-31,33}

Με βάση τα δεδομένα του πίνακα 1, εάν χρησιμοποιηθεί ένα στατιστικό μοντέλο που βασίζεται στην προσθετικότητα των αποτελεσμάτων, όπως το μοντέλο της γραμμικής παλινδρόμησης, τότε τα δεδομένα του πίνακα 1 δηλώνουν την παρουσία στατιστικής αλληλεπίδρασης, επειδή τα επιμέρους αποτελέσματα του καπνίσματος και της έκθεσης στον αμίαντο δεν είναι προσθετά όταν είναι παρόντες και οι δύο παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, αν δεν υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε δύο παράγοντες –στη συγκεκριμένη περίπτωση ανάμεσα στο κάπνισμα και τον αμίαντο– τότε, σύμφωνα με το προσθετικό μοντέλο, ισχύει η παρακάτω ισότητα:

$$R_{ab}^{++} = R_{ab}^{+-} + R_{ab}^{-+} - R_{ab}^{--} \quad (1)$$

Στην ισότητα (1), το R_{ab}^{++} αντιστοιχεί στον κίνδυνο για εκείνους που καπνίζουν και είναι εκτεθειμένοι στον αμίαντο, το R_{ab}^{+-} αντιστοιχεί στον κίνδυνο για εκείνους που καπνίζουν αλλά δεν είναι εκτεθειμένοι στον αμίαντο, το R_{ab}^{-+} αντιστοιχεί στον κίνδυνο για εκείνους που δεν καπνίζουν αλλά είναι εκτεθειμένοι στον αμίαντο και το R_{ab}^{--} αντιστοιχεί στον κίνδυνο για εκείνους που δεν καπνίζουν και δεν είναι εκτεθειμένοι στον αμίαντο. Με βάση τα δεδομένα του πίνακα 1, προκύπτει ότι $R_{ab}^{++}=10$, $R_{ab}^{+-}=5$ και $R_{ab}^{--}=1$. Εφαρμόζοντας την ισότητα (1), προκύπτει ότι:

$$R_{ab}^{++} = R_{ab}^{+-} + R_{ab}^{-+} - R_{ab}^{--}$$

$$R_{ab}^{++} = 10 + 5 - 1$$

$$R_{ab}^{++} = 14$$

Η τιμή 14 για το R_{ab}^{++} ισχύει όταν οι δύο μελετώμενοι παράγοντες δεν αλληλεπιδρούν. Ωστόσο, με βάση τα δεδομένα του πίνακα 1, προκύπτει ότι η πραγματική

τιμή για το R_{ab}^{++} είναι 50. Επομένως, η θεωρητική τιμή για το R_{ab}^{++} (14), που προκύπτει από την ισότητα (1), είναι διαφορετική από την εμπειρική τιμή του R_{ab}^{++} (50), που προκύπτει από τα δεδομένα του πίνακα 1. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο μελετώμενων παραγόντων, όταν βέβαια για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης χρησιμοποιείται το προσθετικό μοντέλο.

Ωστόσο, εάν επιλεγεί στατιστικό μοντέλο, το οποίο βασίζεται στον πολλαπλασιασμό των σχετικών αποτελεσμάτων, όπως συμβαίνει σε πολλά δημοφιλή στατιστικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται στις επιδημιολογικές μελέτες (ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η λογιστική παλινδρόμηση), τότε τα δεδομένα στον πίνακα 1 δεν δηλώνουν στατιστική αλληλεπίδραση, επειδή τα σχετικά αποτελέσματα του καπνίσματος και της έκθεσης στον αμίαντο είναι πολλαπλασιαστικά.¹⁴ Πιο συγκεκριμένα, αν δεν υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε δύο παράγοντες –στη συγκεκριμένη περίπτωση ανάμεσα στο κάπνισμα και τον αμίαντο– τότε, σύμφωνα με το πολλαπλασιαστικό μοντέλο, ισχύει η παρακάτω ισότητα:

$$R_{ab}^{*} = (R_{ab}^{+-}) \times (R_{ab}^{-+}) / (R_{ab}^{--}) \quad (2)$$

Στην παραπάνω ισότητα, το R_{ab}^{*} αντιστοιχεί στον κίνδυνο για εκείνους που καπνίζουν και είναι εκτεθειμένοι στον αμίαντο. Με βάση τα δεδομένα του πίνακα 1, προκύπτει ότι $R_{ab}^{+-}=10$, $R_{ab}^{-+}=5$ και $R_{ab}^{--}=1$. Εφαρμόζοντας την ισότητα (2), προκύπτει ότι:

$$R_{ab}^{*} = (R_{ab}^{+-}) \times (R_{ab}^{-+}) / (R_{ab}^{--})$$

$$R_{ab}^{*} = 10 \times 5 / 1$$

$$R_{ab}^{*} = 50$$

Η τιμή 50 για το R_{ab}^{*} ισχύει όταν οι δύο μελετώμενοι παράγοντες δεν αλληλεπιδρούν. Εξάλλου, με βάση τα δεδομένα του πίνακα 1, προκύπτει ότι η πραγματική τιμή για το R_{ab}^{*} είναι 50. Επομένως, η θεωρητική τιμή για το R_{ab}^{*} (50), που προκύπτει από την ισότητα (2), είναι ίδια με την εμπειρική τιμή του R_{ab}^{*} (50), που προκύπτει από τα δεδομένα του πίνακα 1. Το γεγονός αυτό

οδηγεί στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο μελετώμενων παραγόντων, όταν βέβαια για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης χρησιμοποιείται το πολλαπλασιαστικό μοντέλο.

4.4. Συμπεράσματα

Το παραπάνω παράδειγμα είναι ενδεικτικό της ασάφειας τόσο της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος όσο και της στατιστικής αλληλεπίδρασης. Και τα δύο εξαρτώνται από την αυθαίρετη επιλογή του μέτρου αποτελέσματος ή του στατιστικού μοντέλου, αντίστοιχα.^{14,16,18,22,23,29-31} Πιο συγκεκριμένα, αν η χρήση του προσθετικού μοντέλου υποδηλώνει την απουσία στατιστικής αλληλεπίδρασης, τότε είναι πολύ πιθανό η χρήση του πολλαπλασιαστικού μοντέλου να υποδηλώνει την παρουσία στατιστικής αλληλεπίδρασης, ενώ είναι δυνατό να ισχύει και το αντίστροφο.^{14,16} Η στατιστική αλληλεπίδραση είναι ένα φαινόμενο, η παρουσία ή μη του οποίου καθορίζεται εξ ολοκλήρου από την κλίμακα που επιλέγεται για τη μέτρηση της προσθετικότητας των αποτελεσμάτων. Για να αποφεύγεται αυτή η ασάφεια, απαιτείται ο ακριβής καθορισμός της επιλεγόμενης κλίμακας.¹⁶ Για το σκοπό αυτόν, προτείνεται να χρησιμοποιούνται περισσότερο ακριβείς εκφράσεις, όπως «δεν διαπιστώθηκε ετερογένεια του λόγου των κινδύνων» ή «δεν διαπιστώθηκε ετερογένεια της διαφοράς των κινδύνων» ή «δεν διαπιστώθηκε απόκλιση από την πολλαπλασιαστικότητα του λόγου των κινδύνων» ή «δεν διαπιστώθηκε απόκλιση από την προσθετικότητα της διαφοράς των κινδύνων». Η αοριστία του όρου «τροποποίηση του αποτελέσματος», εξάλλου, μπορεί να αντιμετωπιστεί με περισσότερο ακριβείς όρους, όπως «τροποποίηση της διαφοράς των κινδύνων» ή «τροποποίηση του λόγου των κινδύνων».

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν η εκτίμηση της στατιστικής αλληλεπίδρασης να μη γίνεται μόνο με τη χρήση του προσθετικού μοντέλου, αλλά με τη χρήση και άλλων μοντέλων (όπως του πολλαπλασιαστικού).^{29,34} Η επιλογή του κατάλληλου μοντέλου πρέπει να γίνεται ανάλογα με τη συγκεκριμένη περίπτωση που μελετάται. Βέβαια, το πρώτο μέλημα είναι η επιλογή ενός μοντέλου, το οποίο να είναι βιολογικά εύλογο. Επιπρόσθετα, πρέπει να είναι περιεκτικό και να λαμβάνει υπόψη του όλους τους γνωστούς παράγοντες που συμμετέχουν στη διαδικασία της νόσου. Το εύλογο ενός μοντέλου επηρεάζεται από την ικανότητά του να προσαρμόζεται στα υπάρχοντα δεδομένα. Το ερώτημα που γεννιέται είναι ποια πρέπει να είναι τα κριτήρια, με τα οποία θα γίνει η επιλογή του κατάλληλου μοντέλου. Εντούτοις, δεν υπάρχει σαφής απάντηση στο ερώτημα

αυτό. Στην πράξη, όμως, υπάρχει πολύ μικρή διαφορά στα συμπεράσματα που προκύπτουν, εφόσον τα μεγέθη των δειγμάτων είναι τα κατάλληλα.

5. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΝΕΠΙΔΡΑΣΗ

5.1. Ορισμός

Η βιολογική συνεπίδραση (biological co-action) δεν πρέπει να συγχέεται με τη στατιστική αλληλεπίδραση.¹² Η βιολογική συνεπίδραση αναφέρεται στη μηχανιστική αλληλεπίδραση, η οποία είτε υπάρχει είτε όχι.¹⁴ Δεν πρόκειται για ένα χαρακτηριστικό, το οποίο εξαρτάται από την αυθαίρετη επιλογή ενός μέτρου αποτελέσματος ή ενός στατιστικού μοντέλου, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της στατιστικής αλληλεπίδρασης.^{14,16,18,22,23,29-31}

Βιολογική συνεπίδραση μεταξύ δύο αιτιακών παραγόντων συμβαίνει οποτεδήποτε το αποτέλεσμα της δράσης του ενός εξαρτάται από την παρουσία του άλλου και αντίστροφα. Π.χ., η έκθεση σε ένα άτομο που έχει προσβληθεί από ιλαρά είναι ένας αιτιακός παράγοντας κινδύνου (αιτιακός προσδιοριστής) για την προσβολή από ιλαρά, αλλά το αποτέλεσμα της έκθεσης εξαρτάται από έναν ακόμη αιτιακό παράγοντα κινδύνου, την έλλειψη εμβολιασμού (ως απουσία αντισωμάτων). Ένα άτομο που έχει εμβολιαστεί ή έχει ήδη προσβληθεί από ιλαρά στο παρελθόν, οπότε «διαθέτει» τα αντίστοιχα αντισώματα, δεν θα εμφανίσει τη νόσο, όταν εκτεθεί στον ιό της ιλαράς. Το αποτέλεσμα περιορίζεται στα άτομα που δεν έχουν εμβολιαστεί και, επομένως, δεν «διαθέτουν» τα αντίστοιχα αντισώματα. Η έλλειψη εμβολιασμού μερικές φορές αναφέρεται ως *ευπάθεια* (susceptibility), ένας όρος ο οποίος αφορά στην κατάσταση, κατά την οποία κάποιος έχει ήδη μία από τις δύο αλληλεπιδράσεις αιτίες και επομένως είναι ευπαθής στην επίδραση της άλλης. Άλλοι όροι που χρησιμοποιούνται επίσης για να περιγράψουν πλευρές της βιολογικής συνεπίδρασης είναι η προδιάθεση (predisposition), η προαγωγή (promotion), ο προδιαθεσικός παράγοντας (predisposing factor) και ο συμπαράγοντας (co-factor).

Ένα άλλο παράδειγμα βιολογικής συνεπίδρασης είναι η εμφάνιση μελανώματος σε άτομα που είναι εκτεθειμένα στην υπεριώδη ακτινοβολία και έχουν επίσης ανοιχτόχρωμο δέρμα. Το σκούρο δέρμα προστατεύει από τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία, ενώ το ανοιχτόχρωμο δέρμα αυξάνει τον κίνδυνο από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία.

Αρκετές περιβαλλοντικές αιτίες μιας νόσου συνεπιδρούν με γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Άτο-

μα που φέρουν το προδιαθεσικό γονίδιο αποτελούν μια ομάδα που παρουσιάζει υψηλότερη ευπάθεια στους περιβαλλοντικούς παράγοντες σε σχέση με τα άτομα που δεν φέρουν το προδιαθεσικό γονίδιο. Έτσι, άτομα που φέρουν το γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί λανθασμένες θέσεις υποδοχής για τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο όταν η διατροφή τους είναι πλούσια σε κορεσμένα λίπη, σε σχέση με εκείνους που δεν φέρουν το γονίδιο αυτό. Στα προδιατεθειμένα, γενετικά, άτομα, η πλούσια σε κορεσμένα λίπη δίαιτα συνεπιδρά με το γονίδιο, το οποίο αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.¹²

5.2. Βιολογική συνεπίδραση με βάση το μοντέλο της επαρκούς αιτίας

5.2.1. Μοντέλο της επαρκούς αιτίας. Επαρκής αιτία (sufficient cause) είναι μια αιτία που αναπόφευκτα προκαλεί (μόνη της) το αποτέλεσμα.^{16,18,20,29,32} Απλές, μοναδικές αιτίες νόσων σπάνια είναι επαρκείς αιτίες. Η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, για παράδειγμα, δεν οδηγεί αναγκαία σε φυματίωση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου επηρεάζεται, μεταξύ άλλων, από τα ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά του ατόμου και από την ενδεχόμενη παρουσία ειδικής ανοσίας.

Το αναπόφευκτο της νόσου, μετά την ύπαρξη μιας επαρκούς αιτίας, απαιτεί ορισμένες προϋποθέσεις:

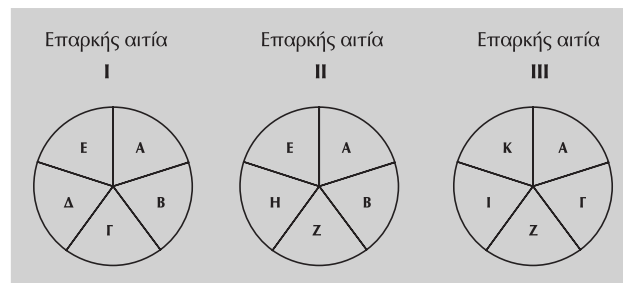
- Η νόσος απαιτεί κάποιο χρονικό διάστημα για να εκδηλωθεί. Μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα, στο οποίο δεν είναι δυνατή πλέον η πρόληψη της νόσου, μπορεί να υπάρξει κατά τύχη ίαση της νόσου (χωρίς, δηλαδή, συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση) ή μπορεί να συμβεί ο θάνατος του ατόμου. Προφανώς, είναι αδύνατη η εκδήλωση της νόσου, αν συμβεί κάποιο από τα παραπάνω δύο ενδεχόμενα.¹⁸
- Για να εκδηλωθεί η νόσος, απαιτείται ένας ελάχιστος αριθμός συνιστωσών αιτιών (component causes ή contributing causes), που στο σύνολό τους αποτελούν την επαρκή αιτία.^{18,20} Η έλλειψη μιας από τις συνιστώσες αιτίες έχει ως αποτέλεσμα οι υπόλοιπες συνιστώσες αιτίες να μην μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση της νόσου. Για παράδειγμα, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα και η αυξημένη τάση για θρόμβωση αποτελούν συνιστώσες αιτίες μιας επαρκούς αιτίας του εμφράγματος του μυοκαρδίου.²⁰

Η συντριπτική πλειοψηφία όλων των αιτιών των νόσων μπορούν να θεωρηθούν ως συνιστώσες αιτίες.^{16,18,20} Για παράδειγμα, η κατανάλωση νερού μολυσμένου με το δονάκιο της χολέρας δεν αποτελεί επαρκή αιτία για

την εμφάνιση της χολέρας, όπως επίσης και το κάπνισμα δεν αποτελεί επαρκή αιτία για την εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα.^{16,18} Ωστόσο, αυτές οι δύο αιτίες αποτελούν συνιστώσες αιτίες ορισμένων επαρκών αιτιών.

Το μοντέλο στην εικόνα 1 δείχνει σχηματικά ότι πολλές συνιστώσες αιτίες (τομείς) μαζί διαμορφώνουν μια επαρκή αιτία (κύκλος).^{18,20,35} Η εικόνα επίσης δείχνει ότι μια νόσος μπορεί να έχει δύο ή περισσότερες επαρκείς αιτίες και ότι αυτές μπορεί να έχουν από κοινού μία ή περισσότερες συνιστώσες αιτίες.^{18,20,36} Μια αιτία, όπως η Α, που είναι ένα στοιχείο σε όλες τις επαρκείς αιτίες, είναι μια *αναγκαία αιτία* (necessary cause).^{18,20,35} Αναγκαία αιτία νόσου είναι η αιτία που πρέπει οπωσδήποτε να είναι παρούσα για την εμφάνιση της νόσου. Για παράδειγμα, η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι αναγκαία αλλά όχι και επαρκής αιτία της φυματίωσης. Έτσι, για να προσβληθεί κάποιος από φυματίωση, πρέπει οπωσδήποτε να έχει εκτεθεί στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Ωστόσο, η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο δεν οδηγεί αναγκαστικά και στην εμφάνιση της φυματίωσης. Στην εικόνα 1, οι αιτίες Β, Γ και Ζ αποτελούν στοιχεία σε περισσότερες από μία επαρκείς αιτίες. Ωστόσο, είναι συνιστώσες αιτίες, καθώς δεν αποτελούν στοιχεία όλων των επαρκών αιτιών. Πρέπει να τονιστεί ότι το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι αναγκαία αιτία, γιατί έτσι ορίζεται η νόσος φυματίωση, καθώς πρόκειται για αιτιολογικά οριζόμενο νόσημα. Αυτό προφανώς δεν ισχύει για τον καρκίνο, καθώς πρόκειται για νόσημα που ορίζεται με βάση την ιστολογική εικόνα.

Σύμφωνα με το μοντέλο που περιγράφεται, δεν είναι απαραίτητη η γνώση όλων των συνιστωσών αιτιών για την πρόληψη της νόσου.^{18,20,29,35} Με την απομάκρυνση μιας συνιστώσας αιτίας από μια επαρκή αιτία, όλες οι περιπτώσεις της νόσου που οφείλονται σε αυτή την επαρκή αιτία προλαμβάνονται. Για παράδειγμα, το κάπνισμα είναι μια συνιστώσα αιτία στην περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα. Εάν απομακρυνθεί το κάπνισμα, τότε όλες οι περιπτώσεις της νόσου που οφείλονται



Εικόνα 1. Σχηματική περιγραφή των αιτιών μιας υποθετικής νόσου.⁹

στην επαρκή αιτία, μια συνιστώσα της οποίας είναι το κάπνισμα, προλαμβάνονται.

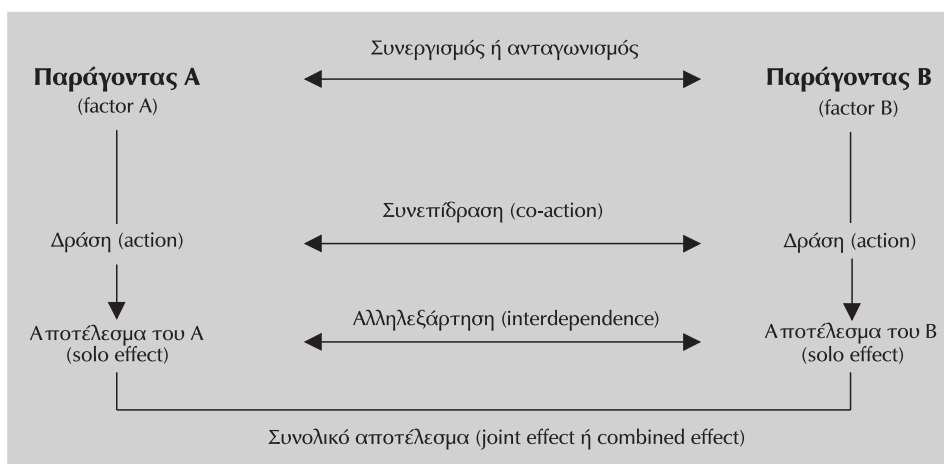
Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι δύο συνιστώσες αιτίες που δρουν στην ίδια επαρκή αιτία θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι συνεπιδρούν βιολογικά για την εμφάνιση της νόσου.¹⁶⁻¹⁸ Πραγματικά, κάποιος θα μπορούσε να καθορίσει τη βιολογική συνεπίδραση ως τη συμμετοχή δύο συνιστωσών αιτιών στην ίδια επαρκή αιτία. Αυτή η συνεπίδραση είναι γνωστή ως αιτιακή συνεπίδραση (causal co-action) ή συνδυασμένη δράση (joint action). Αντίθετα, εάν δύο συνιστώσες αιτίες δεν αποτελούν στοιχεία της ίδιας επαρκούς αιτίας, τότε δεν είναι δυνατό να συνεπιδρούν.

Η συνδυασμένη δράση δύο συνιστωσών αιτιών δεν απαιτεί την ταυτόχρονη δράση τους.¹⁶ Και αυτό, γιατί μια συνιστώσα μπορεί να δράσει πολλά χρόνια νωρίτερα από μια άλλη, αλλά είναι δυνατό να αφήσει κάποιο αποτέλεσμα, το οποίο συνεπιδρά με τη δεύτερη συνιστώσα αιτία. Π.χ., μια κρανιοεγκεφαλική κάκωση προκάλεσε μόνιμη διαταραχή της ισορροπίας σε ένα άτομο και πολλά χρόνια αργότερα το ίδιο άτομο βαδίζει σε ολισθηρό έδαφος· ο συνδυασμός αυτών των δύο γεγονότων αυξάνει την πιθανότητα το άτομο να πέσει και να υποστεί κάταγμα του ισχίου. Τα δύο αυτά γεγονότα – τραυματισμός και βάδιση σε ολισθηρό έδαφος– αποτελούν δύο συνιστώσες αιτίες που συνεπιδρούν μεταξύ τους, παρά το ότι έχουν συμβεί σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Βέβαια, αυτές οι δύο συνιστώσες αιτίες συνεπιδρούν και με άλλες συνιστώσες, όπως ο τύπος παπουτσιών, το σωματικό βάρος, καθώς και άλλες συνθήκες, οι οποίες είναι απαραίτητες στον αιτιακό μηχανισμό που οδηγεί στην πτώση και το κάταγμα του ισχίου.

5.2.2. Βιολογική συνεπίδραση μεταξύ δύο αιτιακών παραγόντων. Βιολογική συνεπίδραση μεταξύ δύο αιτιών

στα πλαίσια του μοντέλου της επαρκούς/συνιστώσας αιτίας σημαίνει τη συνεργατική συμμετοχή σε έναν αιτιακό μηχανισμό δύο ή περισσότερων συνιστωσών αιτιών.^{14,16-18} Μεταξύ των δύο αιτιών μπορεί να εμφανίζεται συνεργισμός (synergism) ή ανταγωνισμός (antagonism). Κάθε αιτία (cause) ή, διαφορετικά, κάθε παράγοντας (factor) παρουσιάζει μια δράση (action), η οποία οδηγεί σε ένα συγκεκριμένο ξεχωριστό αποτέλεσμα (solo effect ή separate effect).²⁴ Μεταξύ των δράσεων δύο αιτιών υφίσταται συνεπίδραση (co-action), ενώ μεταξύ των αποτελεσμάτων υφίσταται αλληλεξάρτηση (interdependence) (εικ. 2). Κατά την αλληλεξάρτηση των αποτελεσμάτων, είναι δυνατό το συνολικό αποτέλεσμα (joint effect ή combined effect) να είναι μεγαλύτερο ή μικρότερο από το απλό αλγεβρικό άθροισμα των ξεχωριστών αποτελεσμάτων, όπως δείχθηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας το προσθετικό μοντέλο, οπότε υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση. Αντίθετα, αν το συνολικό αποτέλεσμα είναι ίσο με το απλό αλγεβρικό άθροισμα των ξεχωριστών αποτελεσμάτων, τότε υπάρχει ανεξαρτησία μεταξύ των αποτελεσμάτων (independence of effects), οπότε δεν υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση.

Η συνεπίδραση μεταξύ των αιτιών Α και Β αντιστοιχεί σε μια περίπτωση νοσήματος, στην οποία και τα δύο, Α και Β, διαδραματίζουν έναν αιτιακό ρόλο. Αυτό σημαίνει ότι τα Α και Β αποτελούν μέρη του αιτιακού μηχανισμού αυτής της περίπτωσης ή, διαφορετικά, σε σχέση με το (αιτιακό) μοντέλο και τα δύο, Α και Β, αποτελούν κομμάτια της ίδιας «αιτιολογικής πίτας». Οι παράγοντες Α και Β μπορούν και οι δύο να αποτελούν αιτίες της ίδιας νόσου χωρίς να συνεπιδρούν, αλλά για να συμβεί αυτό θα πρέπει να αποτελούν αιτίες διαφορετικών περιπτώσεων της νόσου. Είναι πιθανόν ότι ο Α παίζει κάποιο ρόλο σε αιτιακούς μηχανισμούς, στους οποίους ο Β δεν διαδραματίζει κάποιο ρόλο, ενώ μπορεί



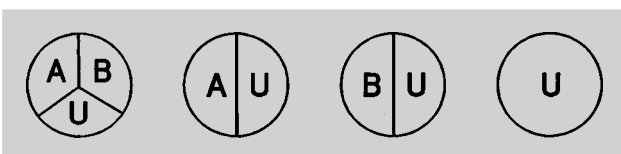
Εικόνα 2. Αλληλεξάρτηση των αποτελεσμάτων της δράσης δύο παραγόντων Α και Β.

να συμβαίνει και το αντίστροφο. Κάτω από τις συνθήκες αυτές, ορισμένες περιπτώσεις του νοσήματος θα συμβούν λόγω αιτιακών μηχανισμών στους οποίους εμπλέκεται ο Α και όχι ο Β και κάποιες άλλες περιπτώσεις λόγω αιτιακών μηχανισμών στους οποίους εμπλέκεται ο Β και όχι ο Α. Έτσι και οι δύο παράγοντες μπορούν να δρουν ανεξάρτητα ως αιτίες της νόσου.¹⁴

Όσον αφορά στη συνεπίδραση των παραγόντων Α και Β, υπάρχουν τέσσερις πιθανές κατηγορίες μηχανισμών, στις οποίες εμπíπουν όλοι οι αιτιακοί μηχανισμοί της νόσου. Αυτές οι κατηγορίες φαίνονται στην εικόνα 3.

Η πρώτη κατηγορία στην εικόνα 3 περιλαμβάνει εκείνους τους μηχανισμούς, στους οποίους το Α και το Β συνεπιδρούν, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της νόσου.¹⁴ Το κομμάτι της «αιτιολογικής πίτας» που συμβολίζεται με U αναφέρεται στις μη αναγνωρισμένες συμπληρωματικές συνιστώσες αιτίες, που επίσης συνεπιδρούν με τα Α και Β για την εμφάνιση της νόσου. Επειδή το U μπορεί να αντιπροσωπεύει πολλούς διαφορετικούς συνδυασμούς των συνιστωσών αιτιών που δρουν μαζί με τα Α και Β στον ίδιο μηχανισμό, η αναφορά θα γίνεται σε αυτό ως ένα σύνολο ή μία ομάδα αιτιακών μηχανισμών. Εάν είτε το Α είτε το Β απουσιάζουν σε κάποιο άτομο, τότε το άτομο αυτό δεν θα μπορούσε να εμφανίσει τη νόσο με οποιοδήποτε μηχανισμό της ομάδας αυτής, δηλαδή μέσω του αιτιολογικού μηχανισμού που απεικονίζεται στην πρώτη «αιτιολογική πίτα». Έτσι, περιπτώσεις νοσήματος που συμβαίνουν με τους μηχανισμούς αυτούς δεν θα είχαν συμβεί, εάν δεν ήταν παρόντα και το Α και το Β. Επομένως, μπορεί να ληχθεί ότι αυτές οι περιπτώσεις εξαρτώνται από την κοινή παρουσία και του Α και του Β. Η απουσία ενός από τους δύο παράγοντες έχει ως αποτέλεσμα τη μη εμφάνιση της νόσου. Αυτή η συνεργατική συμμετοχή σε μια επαρκή αιτία χαρακτηρίζεται ως συνεργιστική συνεπίδραση μεταξύ των συνιστωσών αιτιών ή, διαφορετικά, ως *συνεργισμός* (synergism).^{16,19-26,28}

Η δεύτερη και η τρίτη κατηγορία των μηχανισμών στην εικόνα 3 αντιπροσωπεύουν αιτιακούς μηχανισμούς, στους οποίους είτε το Α είτε το Β παίζουν κάποιο αιτιακό ρόλο, ενώ ο άλλος παράγοντας απουσιάζει. Και



Εικόνα 3. Τέσσερις κατηγορίες του αιτιακού μηχανισμού που περιλαμβάνει τις συνιστώσες αιτίες Α και Β.³

πάλι το U αναφέρεται στις μη αναγνωρισμένες συμπληρωματικές συνιστώσες αιτίες και δεν περιλαμβάνει τις Α και Β, αλλά μπορεί να αντιπροσωπεύει ποικίλους συνδυασμούς των συμπληρωματικών συνιστωσών αιτιών, εξηγώντας το γιατί η κάθε «πίτα» είναι μια ολόκληρη κατηγορία ή τάξη.¹⁴ Η μη εμφάνιση της νόσου εξαιτίας της παρουσίας και των δύο παραγόντων, Α και Β, χαρακτηρίζεται ως ανταγωνιστική συνεπίδραση μεταξύ των συνιστωσών αιτιών Α και Β ή, διαφορετικά, ως *ανταγωνισμός* (antagonism).^{16,19,21-28} Στην περίπτωση αυτή απαιτείται η παρουσία του ενός παράγοντα, αλλά η απουσία του άλλου για να εκδηλωθεί η νόσος. Πιο συγκεκριμένα, στη δεύτερη «αιτιολογική πίτα», για να εκδηλωθεί η νόσος απαιτείται η παρουσία του παράγοντα Α και βέβαια του παράγοντα U, που αναφέρεται στις μη αναγνωρισμένες συμπληρωματικές συνιστώσες αιτίες και, ταυτόχρονα, η απουσία του παράγοντα Β. Αντίθετα, στην τρίτη «αιτιολογική πίτα», για την εκδήλωση της νόσου απαιτείται η παρουσία του παράγοντα Β και η ταυτόχρονη απουσία του παράγοντα Α.

5.2.3. Βιολογική συνεπίδραση μεταξύ καπνίσματος και αμιάντου. Η μη εμφάνιση της νόσου λόγω της παρουσίας και των δύο παραγόντων Α και Β χαρακτηρίζεται ως ανταγωνιστική συνεπίδραση μεταξύ των συνιστωσών αιτιών Α και Β ή, διαφορετικά, ως ανταγωνισμός (antagonism).^{16,19,21-28} Η απουσία, εξάλλου, ενός από τους δύο παράγοντες μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μη εμφάνιση της νόσου. Στην περίπτωση αυτή, απαιτείται η παρουσία και των δύο παραγόντων για την εμφάνιση της νόσου. Αυτή η συνεργατική συμμετοχή σε μια επαρκή αιτία χαρακτηρίζεται ως συνεργιστική συνεπίδραση μεταξύ των συνιστωσών αιτιών ή, διαφορετικά, ως *συνεργισμός* (synergism).^{16,19-24}

Σύμφωνα με την ισότητα (1), οι διαφορές κινδύνου είναι προσθετές στην περίπτωση της ανεξαρτησίας, δηλαδή ισχύει:^{14,16,29}

$$(Rab^{++} - Rab^{--}) = (Rab^{+-} - Rab^{--}) + (Rab^{+0} - Rab^{--})$$

Στην παραπάνω ισότητα, το $Rab^{++} - Rab^{--}$ αντιπροσωπεύει μια θεωρητική τιμή που υπολογίζεται μόνο στην περίπτωση της ανεξαρτησίας, δηλαδή στην περίπτωση όπου δεν υφίσταται βιολογική συνεπίδραση μεταξύ δύο παραγόντων.²² Αν υφίσταται βιολογική συνεπίδραση, τότε το $Rab^{++} - Rab^{--}$ δεν είναι δυνατό να υπολογιστεί από την παραπάνω ισότητα. Εκτός όμως από το $Rab^{++} - Rab^{--}$ που υπολογίζεται από την παραπάνω ισότητα, υπάρχει και ένα δεύτερο $Rab^{++} - Rab^{--}$, το οποίο προκύπτει από τις παρατηρήσεις των ερευνητών. Το δεύτερο $Rab^{++} - Rab^{--}$ αντιστοιχεί στην πραγματικότητα και προκύπτει από τις παρατηρήσεις των ερευνητών. Επομένως, δεν πρόκειται για μια

θεωρητική τιμή που αντιστοιχεί στην περίπτωση της απουσίας συνεπίδρασης. Η τιμή του δεύτερου Rab^+-Rab^- υπολογίζεται ανεξάρτητα από το αν υφίσταται ή όχι το φαινόμενο της συνεπίδρασης. Για να ποσοτικοποιηθεί ο συνεργισμός -ή ο ανταγωνισμός- χρησιμοποιείται ο λόγος των παραπάνω Rab^+-Rab^- .^{22,23} Πιο συγκεκριμένα, στον αριθμητική τοποθετείται το Rab^+-Rab^- που προκύπτει από τις παρατηρήσεις, ενώ στον παρονομαστή τοποθετείται το Rab^+-Rab^- που προκύπτει όταν υπάρχει ανεξαρτησία, δηλαδή το Rab^+-Rab^- που προκύπτει από την ισότητα (1). Ο λόγος (ratio) αυτός συμβολίζεται με S. Το S ονομάζεται *δείκτης συνεργισμού* (synergism index). Έτσι, λοιπόν, ισχύει:

$$S = (Rab^+ - Rab^-)/(Rab^+ - Rab^-) + (Rab^+ - Rab^-)$$

Όταν το S είναι μεγαλύτερο της μονάδας, τότε υπάρχει συνεργισμός μεταξύ των δύο παραγόντων, ενώ όταν το S είναι μικρότερο της μονάδας υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ των παραγόντων.^{22,23} Όταν το S είναι ίσο με τη μονάδα, τότε οι δύο παράγοντες δρουν ανεξάρτητα, δηλαδή δεν υφίσταται συνεπίδραση, ενώ όταν είναι ίσο με το μηδέν, τότε οι δύο παράγοντες εξουδετερώνουν πλήρως ο ένας τον άλλο και η συνδυασμένη δράση τους δεν οδηγεί στην εμφάνιση του αποτελέσματος. Όταν το S είναι μεγαλύτερο της μονάδας, συνεπάγεται ότι $(Rab^+-Rab^-) > (Rab^+-Rab^-) + (Rab^+-Rab^-)$. Η περίπτωση αυτή χαρακτηρίζεται ως «θετική απόκλιση» και ονομάζεται «υπερπροσθετικότητα» (superadditivity ή transadditivity).^{16,37} Αντίθετα, όταν το S είναι μικρότερο της μονάδας, τότε συνεπάγεται ότι $(Rab^+-Rab^-) < (Rab^+-Rab^-) + (Rab^+-Rab^-)$. Η περίπτωση αυτή χαρακτηρίζεται ως «αρνητική απόκλιση» και ονομάζεται «υποπροσθετικότητα» (subadditivity).

Για παράδειγμα, θεωρήστε τα δεδομένα του πίνακα 1. Αν υποθεθεί ότι δεν υφίσταται βιολογική συνεπίδραση ανάμεσα στο κάπνισμα και την έκθεση στον αμίαντο για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα, τότε, σύμφωνα με την ισότητα (1), ισχύει:^{14,22,23}

$$(Rab^+ - Rab^-) = (Rab^+ - Rab^-) + (Rab^+ - Rab^-)$$

$$(Rab^+ - Rab^-) = (10 - 1) + (5 - 1)$$

$$(Rab^+ - Rab^-) = 9 + 4$$

$$(Rab^+ - Rab^-) = 13$$

Ωστόσο, με βάση τις παρατηρήσεις προκύπτει ότι:

$$(Rab^+ - Rab^-) = 50 - 1$$

$$(Rab^+ - Rab^-) = 49$$

Για να εκτιμηθεί η βιολογική συνεπίδραση και κατ'επέκταση ο συνεργισμός ή ο ανταγωνισμός, υπολογίζεται το S.

$$S = (Rab^+ - Rab^-) = (Rab^+ - Rab^-) + (Rab^+ - Rab^-)$$

$$S = 49/13$$

$$S = 3,76923$$

Το S είναι μεγαλύτερο της μονάδας, οπότε το κάπνισμα και η έκθεση στον αμίαντο δρουν συνεργατικά για την εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα.^{14,22,23}

Έτσι, η χρήση του S δίνει τη δυνατότητα για να εκτιμηθεί αν δύο παράγοντες συνεργάζονται ή ανταγωνίζονται για την εμφάνιση της νόσου. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις το ενδιαφέρον εστιάζεται στον υπολογισμό του ποσοστού των περιπτώσεων νοσήματος που αποδίδεται στη βιολογική συνεπίδραση των δύο παραγόντων. Πιο συγκεκριμένα, εάν χρησιμοποιηθούν και πάλι τα δεδομένα του πίνακα 1, τότε η τιμή του κινδύνου για τους εκτεθειμένους και στους δύο παράγοντες είναι 50 περιπτώσεις για κάθε 100.000.³ Από τον πίνακα 1 προκύπτει ότι η τιμή του κινδύνου μεταξύ εκείνων που δεν καπνίζουν και δεν είναι εκτεθειμένοι στον αμίαντο είναι μονάδα (1). Η τελευταία τιμή είναι ο «βασικός κίνδυνος» (background component). Αυτό σημαίνει ότι για κάθε 50 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα που συμβαίνουν μεταξύ εκείνων που καπνίζουν και είναι εκτεθειμένοι και στον αμίαντο, θα αναμένεται κατά μέσο όρο 1 περίπτωση από τις 50 να οφείλεται στις βασικές συνιστώσες, οι οποίες δεν εμπλέκουν κανέναν από τους δύο μελετώμενους παράγοντες, δηλαδή το κάπνισμα και την έκθεση στον αμίαντο. Πόσες περιπτώσεις καρκίνου αναμένονται στα άτομα που καπνίζουν, αλλά δεν είναι εκτεθειμένα στον αμίαντο; Η διαφορά των κινδύνων για εκείνους που καπνίζουν αλλά δεν είναι εκτεθειμένοι στον αμίαντο είναι $10-1=9$ περιπτώσεις για κάθε 100.000. Έτσι, σε κάθε 50 περιπτώσεις μεταξύ εκείνων που είναι καπνιστές και είναι εκτεθειμένοι στον αμίαντο, θα αναμένεται ότι 9 περιπτώσεις από τις 50 θα ελάμβαναν χώρα με μηχανισμούς που περιλαμβάνουν το κάπνισμα, αλλά όχι και την έκθεση στον αμίαντο. Ομοίως, από τη διαφορά των κινδύνων μόνο για την έκθεση στον αμίαντο, θα αναμένεται ότι 4 περιπτώσεις θα ελάμβαναν χώρα με μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την έκθεση στον αμίαντο, αλλά όχι και το κάπνισμα. Αυτά τα 3 συστατικά προστιθέμενα δίνουν $1+9+4=14$. Μέχρι τώρα έχουν υπολογιστεί 14 περιπτώσεις για κάθε 50 που συμβαίνουν μεταξύ εκείνων που καπνίζουν και είναι εκτεθειμένοι και στον αμίαντο.

Σε συνθήκες βιολογικής ανεξαρτησίας, θα αναμενόταν ότι ο κίνδυνος μεταξύ εκείνων που καπνίζουν και είναι εκτεθειμένοι και στον αμίαντο θα είναι 14. Αυτή είναι η τιμή εάν δεν υπάρχει συνεπίδραση. Η περίσσεια πάνω από τις 14 περιπτώσεις αντιστοιχεί στη συνεπί-

δραση μεταξύ του καπνίσματος και του αμιάντου. Αυτή η περίσσεια είναι $50-14=36$ περιπτώσεις για κάθε 50 περιπτώσεις. Έτσι, το μεγαλύτερο μέρος του κινδύνου, μεταξύ εκείνων που είναι εκτεθειμένοι και στους δύο παράγοντες, αποδίδεται στη συνεπίδραση. Οι 50 περιπτώσεις καρκίνου μεταξύ εκείνων που καπνίζουν και είναι εκτεθειμένοι και στον αμιάντο μπορούν να αποδοθούν (α) στη βασική έκθεση (1 περίπτωση), (β) στο αποτέλεσμα της δράσης μόνο του καπνίσματος (9 περιπτώσεις), (γ) στο αποτέλεσμα της δράσης μόνο του αμιάντου (4 περιπτώσεις) και (δ) στη συνεπίδραση μεταξύ του καπνίσματος και του αμιάντου (36 περιπτώσεις). Έτσι, τα δεδομένα στον πίνακα 1 υποδηλώνουν σημαντική βιολογική συνεπίδραση ανάμεσα στο κάπνισμα και την έκθεση στον αμιάντο για την εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα. Ποσοτικά, θα μπορούσε να λεχθεί ότι το 72% (36/50) των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ εκείνων που καπνίζουν και είναι εκτεθειμένοι και στον αμιάντο αποδίδονται σε αιτιακούς μηχανισμούς, στους οποίους και οι δύο παράγοντες παίζουν κάποιον αιτιακό ρόλο, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το 72% των περιπτώσεων αποδίδονται στη βιολογική συνεπίδραση μεταξύ καπνίσματος και έκθεσης στον αμιάντο.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η βιολογική συνεπίδραση δεν πρέπει να συγχέεται με τη στατιστική αλληλεπίδραση.¹² Η βιολογική συνεπίδραση αναφέρεται στη μηχανιστική αλληλεπίδραση, η οποία είτε υπάρχει είτε όχι.¹⁴ Δεν πρόκειται για ένα

χαρακτηριστικό, το οποίο εξαρτάται από την αυθαίρετη επιλογή ενός μέτρου αποτελέσματος ή ενός στατιστικού μοντέλου, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της στατιστικής αλληλεπίδρασης.^{14,16,18,22,23,29-31}

Βιολογική συνεπίδραση μεταξύ δύο αιτιών στα πλαίσια του μοντέλου της επαρκούς/συνιστώσας αιτίας σημαίνει τη συνεργατική συμμετοχή σε έναν αιτιακό μηχανισμό δύο ή περισσότερων συνιστωσών αιτιών.^{14,16-18} Μεταξύ των δύο αιτιών μπορεί να εμφανίζεται συνεργισμός (synergism) ή ανταγωνισμός (antagonism). Η συνεπίδραση μεταξύ των αιτιών Α και Β αντιστοιχεί σε μια περίπτωση νοσήματος, στην οποία και τα δύο, Α και Β, διαδραματίζουν έναν αιτιακό ρόλο. Αυτό σημαίνει ότι τα Α και Β αποτελούν μέρη του αιτιακού μηχανισμού αυτής της περίπτωσης ή, διαφορετικά, σε σχέση με το (αιτιακό) μοντέλο και τα δύο, Α και Β, αποτελούν κομμάτια της ίδιας «αιτιολογικής πίτας». Οι παράγοντες Α και Β μπορούν και οι δύο να αποτελούν αιτίες της ίδιας νόσου χωρίς να συνεπιδρούν, αλλά για να συμβεί αυτό θα πρέπει να αποτελούν αιτίες διαφορετικών περιπτώσεων. Είναι πιθανόν ότι ο Α παίζει κάποιο ρόλο σε αιτιακούς μηχανισμούς, στους οποίους ο Β δεν διαδραματίζει κάποιο ρόλο, ενώ μπορεί να συμβαίνει και το αντίστροφο. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, ορισμένες περιπτώσεις νοσήματος θα συμβούν λόγω αιτιακών μηχανισμών, στους οποίους εμπλέκεται ο Α και όχι ο Β και κάποιες άλλες περιπτώσεις λόγω αιτιακών μηχανισμών, στους οποίους εμπλέκεται ο Β και όχι ο Α. Έτσι και οι δύο παράγοντες μπορούν να δρουν ανεξάρτητα ως αιτίες της νόσου.¹⁴

ABSTRACT

Interaction of smoking and asbestos in lung cancer occurrence

P. GALANIS, L. SPAROS

Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Nursing, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(2):148-160

Lung cancer is today the most frequent type of cancer worldwide. Smoking and asbestos are determinants of lung cancer frequency. Interaction between these two factors has been the subject of a great number of studies. The term "interaction" is encountered in statistics, epidemiology and pharmacology. In order to determine if there is statistical interaction between smoking and asbestos, researchers use statistical models, usually the additive model and, seldom, the multiplicative. In epidemiology the expression "effect measure modification" is used instead of the term "statistical interaction". The presence or absence of effect measure modification depends on the arbitrary choice of effect measure. The effect measures usually used are the risk ratio (or the incidence density ratio) and the risk difference (or the incidence density difference). Apart from interaction with the meanings reported there also exists *biological interaction*, which refers to a mechanistic interaction which either exists or does not exist. Biological interaction can also be reported, more accurately, as *biological co-action*. More specifically, under the sufficient cause model, biologic co-action is defined as the participation of

two or more component causes in the same sufficient cause that produces a disease via a specific mechanism. Biological co-action is defined as synergistic co-action or simply as synergism when the development of a disease requires the synergistic participation of two causal factors. Conversely, failure of a disease to occur because both factors are present is defined as antagonistic co-action between the two causal factors or antagonism. In order to determine if there is biological co-action between smoking and asbestos, researchers use a synergism index, S . If S is greater than one, then the two factors co-act for the disease occurrence. If S is less than one, then the two factors antagonize for the disease occurrence. If S equals one, then the two factors are biologically independent.

Key words: Asbestos, Biological interaction, Lung cancer, Smoking, Statistical interaction

Βιβλιογραφία

1. ΤΑΚΚΟΥΧΕ Β, GESTAL-OTERO JJ. The epidemiology of lung cancer: review of risk factors and Spanish data. *Eur J Epidemiol* 1996, 12:341–349
2. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΚΑΛΑΠΟΘΑΚΗ Β, ΠΕΤΡΙΔΟΥ Ε. *Προληπτική Ιατρική και δημόσια υγεία*. Εκδόσεις ΖΗΤΑ, Αθήνα, 2000:140–144
3. JOCKEL KH, AHRENS W, JAHN I, POHLABELN H, BOLM-AUDORFF U. Occupational risk factors for lung cancer: a case-control study in West Germany. *Int J Epidemiol* 1998, 27:549–560
4. WUNSCH-FILHO V, MONCAU JE, MIRABELLI D, BOFFETTA P. Occupational risk factors of lung cancer in Sao Paulo, Brazil. *Scand J Work Environ Health* 1998, 24:118–124
5. WU AH, HENDERSON BE, PIKE MC, YU MC. Smoking and other risk factors for lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1985, 74:747–751
6. GAO YT. Risk factors for lung cancer among non-smokers with emphasis on life-style factors. *Lung Cancer* 1996, 14:39–45
7. USTAVSSON P, NYBERG F, PERSHAGEN G, SCHEELE P, JAKOBSSON R, PLATO N. Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden. *Am J Epidemiol* 2002, 155:1016–1022
8. LEE PN. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. *Occup Environ Med* 2001, 58:145–153
9. ERREN TC, JACOBSEN M, PIEKARSKI C. Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. *Epidemiology* 1999, 10:405–411
10. VAINIO H, BOFFETTA P. Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1994, 20:235–242
11. KJUUS H, SKJAERVEN R, LANGARD S, LIEN JT, AAMODT T. A case-referent study of lung cancer, occupational exposures and smoking. II. Role of asbestos exposure. *Scand J Work Environ Health* 1986, 12:203–209
12. ΜΠΑΜΠΙΝΙΩΤΗΣ Γ. *Λεξικό της νέας ελληνικής γλώσσας*. Κέντρο Λεξικολογίας, Αθήνα, 1998:202, 479, 1074, 1713, 1722, 1723
13. ΤΕΓΟΠΟΥΛΟΣ, ΦΥΤΡΑΚΗΣ. *Μείζον Ελληνικό Λεξικό*. Εκδόσεις Αρμονία, Αθήνα, 1997:63, 1107
14. ROTHMAN KJ. *Epidemiology: An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002:8–15, 44–49, 107–110, 168–180
15. BROWNSON RC, PETITTI DB. *Applied epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1998:49–50
16. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998:7–12, 253–260, 329–342
17. KOOPMAN JS. Causal models and sources of interaction. *Am J Epidemiol* 1977, 106:439–444
18. ROTHMAN KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976, 104:587–592
19. MIETTINEN OS. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley and Sons, New York, 1985:5–10, 262–265
20. AHLBOM A, NORELL S. *Εισαγωγή στη σύγχρονη επιδημιολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1992:66–68, 75–81, 91, 109–110, 134, 137–143, 167–174
21. THOMPSON WD. Effect modification and the limits of biological inference from epidemiological data. *J Clin Epidemiol* 1991, 44:221–232
22. ROTHMAN KJ. The estimation of synergy or antagonism. *Am J Epidemiol* 1976, 103:506–511
23. ROTHMAN KJ. Synergy and antagonism in cause-effect relationships. *Am J Epidemiol* 1974, 99:385–388
24. MIETTINEN OS. Causal and preventive interdependence: elementary principles. *Scand J Work Environ Health* 1982, 8:159–168
25. SLINKER BK. The statistics of synergism. *J Moll Cell Cardiol* 1998, 30:723–731
26. TALLARIDA RJ. Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol Exp Ther* 2001, 298:865–872
27. MERLIN JL. Concepts of synergism and antagonism. *Anticancer Res* 1994, 14:2315–2319
28. MCKNIGHT B. Effect modification. In: Armitage P, Colton T (eds) *Encyclopedia of biostatistics*. John Wiley and Sons, New York, 1998:1283–1285
29. KOOPMAN JS. Interaction between discrete causes. *Am J Epidemiol* 1981, 113:716–724
30. ROTHMAN KJ, GREENLAND S, WALKER AM. Concepts of interaction. *Am J Epidemiol* 1980, 112:467–470

31. KUPPER LL, HOGAN MD. Interaction in epidemiological studies. *Am J Epidemiol* 1978, 106:447–453
32. ΣΠΑΡΟΣ Λ. Μεταεπιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:11, 12, 17, 28–33, 37–41, 45–50
33. SELVIN S. *Statistical analysis of epidemiologic data*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1996:252–255
34. WALTER SD, HOLFORD TR. Additive, multiplicative and other models for disease risks. *Am J Epidemiol* 1978, 108:341–346
35. KOOPMAN JS, WEED DL. Epigenesis theory. *Am J Epidemiol* 1990, 132:366–390
36. BLOT WJ, DAY NE. Synergism and interaction: are they equivalent? (letter). *Am J Epidemiol* 1979, 110:99–100
37. BERRY DA. *Statistical methodology in the pharmaceutical sciences*. Marcel Dekker Inc, New York, 1989:27–28

Corresponding author:

L.D. Sparos, 123 Papadiamadopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: pgalanis@nurs.uoa.gr