

Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και σύγχυση στην εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα

Π. Γαθάνης,
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Effect measure modification
and confounding in applied
medical research

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή
2. Μέτρα αποτελέσματος και αιτιακά μέτρα αποτελέσματος
3. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος
 - 3.1. Τροποποίηση του αποτελέσματος ή τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος
 - 3.2. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και διαστρωμάτωση
4. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και σύγχυση
5. Συμπέρασμα

Λέξεις ευρετηρίου

Αλληλεπίδραση
Σύγχυση
Συγχυτής
Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος
Τροποποιητής

Υποβλήθηκε 10.4.2004
Εγκρίθηκε 21.4.2004

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος» (effect measure modification) εισήχθη από τον Miettinen και αντιδιαστέλλεται με τον όρο «στατιστική αλληλεπίδραση» (statistical interaction).^{1,2} Ο όρος «στατιστική αλληλεπίδραση» συνήθως αναφέρεται στην απόκλιση από τη θεμελιώδη μορφή ενός στατιστικού μοντέλου.³ Επειδή όμως υπάρχουν ποικίλα στατιστικά μοντέλα (προσθετικό, πολλαπλασιαστικό και άλλα), ο όρος δεν έχει σαφές περιεχόμενο.³⁻¹⁰ Στην επιδημιολογία, αντί του όρου «στατιστική αλληλεπίδραση» χρησιμοποιείται ο όρος «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος». Ο όρος αυτός αναφέρεται στη διαφοροποίηση της σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών ανάλογα με τα επίπεδα μιας τρίτης μεταβλητής.^{3,11} Για παράδειγμα, η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι και στις προεμμηνοπαυσιακές. Δηλαδή, η ύπαρξη ή όχι της εμμηνόπαυσης τροποποιεί την επίδραση της παχυσαρκίας για τον καρκίνο του μαστού. Έτσι, η εμμηνόπαυση είναι ένας τροποποιητής της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου του μαστού. Τροποποιητής (modifier) είναι το χαρακτηριστικό του ατόμου, το οποίο προκαλεί αλλαγή στο αποτέλεσμα

μιας ορισμένης έκθεσης πάνω στην επίπτωση της νόσου, δηλαδή μεταβάλλει τη σχέση μεταξύ έκθεσης και νόσου.¹²⁻¹⁴

2. ΜΕΤΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑΚΑ ΜΕΤΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

Προτού αναφερθούν αναλυτικά η τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και η σύγχυση, απαιτείται η αποσαφήνιση ορισμένων επιδημιολογικών όρων.

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

Αν ένα άτομο εκτεθεί σ' έναν παράγοντα κινδύνου και στη συνέχεια νοσήσει, αυτό δεν σημαίνει ότι οπωσδήποτε υπάρχει μια αιτιακή σχέση ανάμεσα στο μελετώμενο παράγοντα και τη νόσο.³ 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 σ' έναν παράγοντα μπορεί να μην επιφέρει κανένα αποτέλεσμα ή ακόμη και να δρα προληπτικά. Για παράδειγμα, 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 σ' 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, εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων, 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. Για παράδειγμα, εάν 100 άτομα είναι εκτεθειμένα σ' 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, εάν 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 (determinant) είναι το χαρακτηριστικό των ατόμων –συγγενές, περιβαλλοντικό, συμπεριφοράς– που σχετίζεται ή συναρτάται με τη συχνότητα του νοσήματος.^{13,15} Τα αιτιακά μέτρα αποτελέσματος εκτιμούν το αποτέλεσμα της επίδρασης του προσδιοριστή στη συχνότητα του νοσήματος.³ 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. 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.¹⁵

3. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΡΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

3.1. Τροποποίηση του αποτελέσματος ή τροποποίηση του μέτρου 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».⁴

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.³

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.¹⁰ Τροποποίηση υπάρχει όταν η σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών διαφοροποιείται ανάλογα με τα επίπεδα μιας τρίτης μεταβλητής.^{3,11} Για παράδειγμα, 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 αμianto, π.χ., είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για τους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές.^{3,11} Έτσι, το κάπνισμα τροποποιεί την επίδραση του αμιαντού 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.

Οι επιδημιολόγοι χρησιμοποιούν συχνά τον όρο τροποποίηση του αποτελέσματος (effect modification) αντί του 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.

3.2. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και διαστρωμάτωση

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η παρουσία ή μη της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος εξαρτάται από το μέτρο αποτελέσματος που επιλέγεται.

Για τη μελέτη του φαινομένου της τροποποίησης, θεωρήστε τα υποθετικά δεδομένα του πίνακα 1, που αναφέρονται στον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα ανάλογα με την έκθεση ή μη σε δύο παράγοντες, το κάπνισμα και τον αμianto.³ Το ερώτημα είναι εάν το κάπνισμα τροποποιεί ή όχι την επίδραση της έκθεσης στον αμianto. Για να διαπιστωθεί αν το κάπνισμα είναι τροποποιητής, απαιτείται να γίνει διαστρωμάτωση (stratification) των δεδομένων του πίνακα 1. Η διαστρωμάτωση είναι ένας τρόπος μελέτης και ελέγχου της επίδρασης άλλων μεταβλητών, εκτός της έκθεσης και της νόσου, στην ανάλυση δεδομένων. Διαστρωμάτωση σημαίνει ότι 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.^{14,16,17} 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 ως μέτρο αποτελέσματος θεωρηθεί 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

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

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

Πίνακας 2. Σχέση ανάμεσα στον καρκίνο του πνεύμονα και την έκθεση στον αμίαντο. Διαστρωμάτωση ανάλογα με την καπνισματική συνήθεια (υποθετικά δεδομένα).

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		

* Κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε 100.000 άτομα κατά τη διάρκεια ενός έτους (π.χ. 50/100.000=0,00005)

τροποποιητής του αποτελέσματος (effect modifier) της διαφοράς των κινδύνων.

Εάν όμως ως μέτρο αποτελέσματος θεωρηθεί ο λόγος των κινδύνων (risk ratio), τότε αυτός ανέρχεται σε 5 ($5/1=5$) μεταξύ των μη καπνιστών και επίσης σε 5 ($50/10=5$) μεταξύ των καπνιστών. Έτσι, το κάπνισμα δεν είναι τροποποιητής του αποτελέσματος του λόγου των κινδύνων. Επομένως, προκύπτει το ερώτημα εάν το κάπνισμα είναι τελικά τροποποιητής ή όχι του μέτρου αποτελέσματος. Δεν υπάρχει σαφής απάντηση, αφού εξαρτάται από το ποιο μέτρο αποτελέσματος επιλέγεται να χρησιμοποιηθεί. Αυτό το παράδειγμα, όπως και το προηγούμενο, υποδηλώνουν την ασάφεια της έννοιας «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος».

Το δεύτερο παράδειγμα θα μπορούσε να διατυπωθεί και αντίστροφα: θα μπορούσε να τεθεί το ερώτημα, εάν 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 διαστρωμάτωση 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

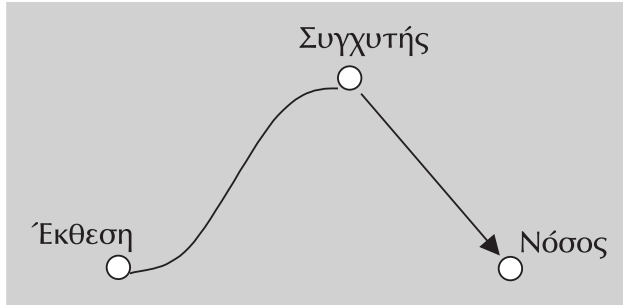
εκτεθειμένων στον αμίαντο είναι $10-1=9$ περιπτώσεις για κάθε 100.000, ενώ η διαφορά κινδύνων μεταξύ των εκτεθειμένων στον αμίαντο είναι $50-5=45$ περιπτώσεις για κάθε 100.000. Σύμφωνα με αυτή την παραδοχή, η έκθεση στον αμίαντο είναι τροποποιητής του αποτελέσματος της διαφοράς των κινδύνων. Ωστόσο, 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, προκύπτει ότι η έκθεση στον αμίαντο δεν είναι τροποποιητής. Επομένως, η χρήση της διαφοράς των κινδύνων δείχνει την ύπαρξη τροποποίησης, ενώ η χρήση του λόγου των κινδύνων δείχνει την απουσία τροποποίησης.

4. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΡΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΓΧΥΣΗ

Η σύγχυση (confounding) και η τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος είναι δύο έννοιες με τελείως διαφορετικό περιεχόμενο. Η σύγχυση δεν αποτελεί χαρακτηριστικό της κάθε μεταβλητής. Καθορίζεται ως η απόκλιση ενός μέτρου αποτελέσματος, που προκαλείται από μια εξωγενή μεταβλητή και συμβαίνει μόνο μέσα στα πλαίσια μιας συγκεκριμένης μελέτης. Έτσι, μια μεταβλητή που είναι συγχυτής σε μια μελέτη, μπορεί να μην είναι συγχυτής της ίδιας σχέσης σε μια άλλη μελέτη.^{10,18-20} Ο συγχυτής (confounder) πρέπει να έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά (εικ. 1):^{3,4,12-14}

Πίνακας 3. Σχέση ανάμεσα στον καρκίνο του πνεύμονα και το κάπνισμα. Διαστρωμάτωση ανάλογα με την έκθεση στον αμίαντο (υποθετικά δεδομένα).

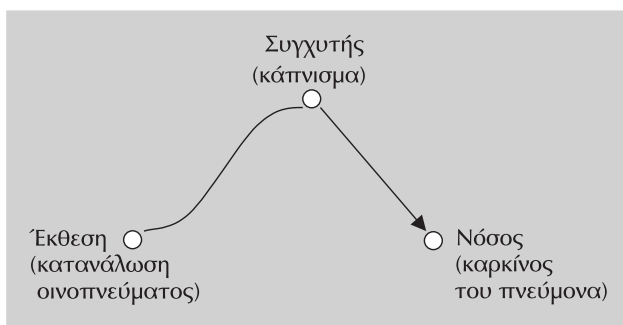
Αμίαντος	Κάπνισμα	Κίνδυνος	Διαφορά κινδύνων	Λόγος κινδύνων
Ναι	Ναι	50	50-5=45	50/5=10
Ναι	Όχι	5		
Όχι	Ναι	10	10-1=9	10/1=10
Όχι	Όχι	1		



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των χαρακτηριστικών ενός συγχυτή.¹⁶

- Ο συγχυτής πρέπει να σχετίζεται με τη νόσο (πρέπει να αποτελεί αιτία της νόσου, αλλά όχι αποτέλεσμα της νόσου).
- Ο συγχυτής πρέπει να σχετίζεται με την έκθεση.
- Ο συγχυτής δεν πρέπει να είναι αποτέλεσμα της έκθεσης. Για παράδειγμα, θεωρήστε μια δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λίπη, η οποία προκαλεί αύξηση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) στο αίμα. Η αυξημένη LDL αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης αθηρωματικής νόσου. Έτσι, η αυξημένη LDL σχετίζεται τόσο με τη νόσο (αθηρωματική νόσο) όσο και με την έκθεση (δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λίπη). Ωστόσο, η αυξημένη LDL δεν είναι συγχυτής της σχέσης μεταξύ δίαιτας και αθηρωματικής νόσου, γιατί αποτελεί αποτέλεσμα της έκθεσης, καθώς η πλούσια σε κορεσμένα λίπη δίαιτα προκαλεί αύξηση της LDL.

Ως παράδειγμα σύγχυσης μπορεί να αναφερθεί η μελέτη, στην οποία διαπιστώθηκε ότι άτομα που καταλάωναν μεγάλη ποσότητα οιοπνεύματος είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα συγκριτικά με εκείνα που δεν καταλάωναν οιοπνεύμα. Η αιτία γι' αυτή τη σχέση ήταν ότι τα άτομα της πρώτης κατηγορίας ήταν σε μεγάλη αναλογία βαρείς καπνι-



Εικόνα 2. Παράδειγμα συγχυτικής επίδρασης. Η σχέση μεταξύ κατανάλωσης οιοπνεύματος και καρκίνου του πνεύμονα.¹⁶

στές. Η σύγχυση από το κάπνισμα εξηγούσε την παρατηρηθείσα σχέση μεταξύ κατανάλωσης οιοπνεύματος και καρκίνου του πνεύμονα (εικ. 2).¹⁶ Το κάπνισμα είναι συγχυτής της σχέσης μεταξύ οιοπνεύματος και καρκίνου του πνεύμονα, καθώς έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Το κάπνισμα σχετίζεται με τη νόσο, καθώς αποτελεί μια αιτία καρκίνου του πνεύμονα.
- Το κάπνισμα σχετίζεται με την έκθεση, καθώς τα άτομα που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα οιοπνεύματος είναι συνήθως και τα άτομα εκείνα που καπνίζουν περισσότερο.
- Το κάπνισμα δεν αποτελεί αποτέλεσμα της έκθεσης, δηλαδή της κατανάλωσης οιοπνεύματος.

Μια καλά σχεδιασμένη μελέτη απαιτεί την εξουδετέρωση των συγχυτών, η οποία μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους, όπως η εξομοίωση, η διαστρωμάτωση, η πολυπαραμετρική ανάλυση, η προτύπωση, η περιοριστική μέθοδος και το πείραμα.^{5,16,21} Η εξουδετέρωση όλων των δυνατών, γνωστών και άγνωστων, συγχυτών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάδειξη μιας σχέσης σε αιτιακή. Η μη εξουδετέρωση όλων των συγχυτών εισάγει συστηματικό σφάλμα στην έρευνα και καθιστά τα αποτελέσματα μη έγκυρα.¹⁵ Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στην περίπτωση της φαρμακοεπιδημιολογίας, καθώς η ύπαρξη συγχυτών επηρεάζει την εγκυρότητα (validity) των αποτελεσμάτων μιας μελέτης και μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα. Ωστόσο, η διαπίστωση της ύπαρξης τροποποίησης αποτελεί ένα σημαντικότατο εύρημα, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διαπιστωθεί ο μηχανισμός δράσης και η χρησιμότητα ενός φαρμάκου.²¹

Σε αντίθεση με τη σύγχυση, η τροποποίηση καθορίζεται ως η ύπαρξη διαφορετικών τιμών ενός μέτρου αποτελέσματος στα διαφορετικά επίπεδα μιας άλλης μεταβλητής.^{18,22} Εναλλακτικά, θα μπορούσε να λεχθεί ότι τροποποίηση συμβαίνει όταν το αποτέλεσμα της έκθεσης είναι ισχυρότερο σε μερικές κατηγορίες σε σχέση με άλλες.¹⁶ Αν, για παράδειγμα, ο σχετικός κίνδυνος μεταξύ έκθεσης και νόσου είναι 2 στις γυναίκες και 3 στους άνδρες, τότε το φύλο τροποποιεί το αποτέλεσμα της έκθεσης και είναι τροποποιητής του μέτρου αποτελέσματος (effect measure modifier). Η ύπαρξη ή όχι της τροποποίησης εξαρτάται από το μέτρο αποτελέσματος που επιλέγεται κάθε φορά. Για παράδειγμα, ο λόγος κινδύνων, ο οποίος είναι σταθερός σε σχέση με την ηλικία, γενικά, συνεπάγεται μια διαφορά κινδύνων που μεταβάλλεται σε σχέση με την ηλικία.^{3,18} Οι τροποποιητές μπορεί να είναι συγχυτές σε μια μελέτη, αλλά μπο-

ρεί και να μην είναι. Αντίστροφα, και οι συγχυτές μπορεί να είναι ή να μην είναι τροποποιητές.¹⁸

Για την καλύτερη κατανόηση των παραπάνω, θεωρήστε τα δεδομένα του **πίνακα 4**, ο οποίος παρουσιάζει το υλικό από μια επιδημιολογική μελέτη με σχεδιασμό κορτών. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ κατανάλωσης οιοπνεύματος και νόσου (καρκίνου του πνεύμονα).¹⁶ Υπήρχε, παρόλα αυτά, η υποψία ότι η χρήση καπνού ίσως να σχετιζόταν με τη χρήση οιοπνεύματος και επίσης ότι ο ίδιος ο καπνός μπορούσε να είναι μια επιπλέον αιτία της νόσου. Έτσι, ο καπνός θεωρήθηκε ένας πιθανός συγχυτής στη μελέτη. Γι' αυτόν το λόγο, οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν δεν αφορούσαν μόνο στη χρήση οιοπνεύματος, αλλά επίσης και καπνού.

Αν οι πληροφορίες για τη χρήση καπνού αγνοηθούν, το υλικό θα περιγραφεί όπως στον **πίνακα 5**. Ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας, που υπολογίστηκε ως το πηλίκο της επίπτωσης-πυκνότητας ανάμεσα σε αυτούς που κατανάλωναν προς αυτούς που δεν κατανάλωναν οινόπνευμα, συνηγορεί ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του οιοπνεύματος και της νόσου. Αν, παρόλα αυτά, το κάπνισμα είναι περισσότερο συχνό ανάμεσα σε αυτούς που κατανάλωναν παρά σε αυτούς που δεν κατανάλωναν οινόπνευμα και αν, επιπρόσθετα, το κάπνισμα είναι μια αιτία της νόσου, τότε τα παρατηρούμενα αποτελέσματα θα μπορούσαν να προκύψουν και χωρίς η χρήση του οιοπνεύματος να σχετίζεται αιτιολογικά με τη νόσο. Για να εξεταστεί αυτή η πιθανότητα, τα δεδομένα στρωματοποιούνται σύμφωνα με το κάπνισμα. Σε αυτό το παράδειγμα, επομένως, τα δεδομένα χωρίζονται σε δύο στρώματα, καπνιστές και μη καπνιστές. Τα στρωματοποιημένα δεδομένα περιγράφονται στον **πίνακα 6**. Ο πίνακας 6 δείχνει ότι και στα δύο στρώματα, π.χ. τόσο για τους καπνιστές όσο και για τους μη καπνιστές, η επίπτωση είναι δύο φορές υψηλότερη για εκείνους που κατανάλωναν οινόπνευμα, σε σχέση με εκείνους που δεν κατανάλωναν.

Ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας μειώθηκε από 2,8 σε 2, μέσω του ελέγχου του παράγοντα σύγχυσης «κάπνισμα». Η εκτίμηση του 2,8, που παρατηρήθηκε πριν

από την εξουδετέρωση του καπνίσματος, μπορεί να θεωρηθεί ότι αντανakλά ένα μικτό αποτέλεσμα, τόσο της χρήσης οιοπνεύματος όσο και αυτής του καπνού.

Μια περαιτέρω ανάλυση του παραδείγματος φανερώνει ότι το κάπνισμα ικανοποιεί τα δύο από τα τρία κριτήρια σύγχυσης, που αναφέρθηκαν παραπάνω. Πιο συγκεκριμένα, από τη στήλη που αναφέρεται στον αριθμό των ανθρωπο-ετών, στον **πίνακα 4**, διαπιστώνεται ότι το κάπνισμα σχετίζεται με την κατανάλωση οιοπνεύματος, γιατί ο αριθμός των ανθρωπο-ετών για την κατηγορία «έκθεση στο οινόπνευμα και ταυτόχρονη έκθεση στο κάπνισμα» (75.000 ανθρωπο-έτη) είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τον αριθμό των ανθρωπο-ετών για την κατηγορία «έκθεση στο οινόπνευμα αλλά όχι ταυτόχρονη έκθεση στο κάπνισμα» (25.000 ανθρωπο-έτη). Παράλληλα, ο πίνακας αποκαλύπτει ότι το κάπνισμα αποτελεί μια αιτία της νόσου, καθώς σχετίζεται με μια αύξηση της επίπτωσης-πυκνότητας σε εκείνους που δεν κατανάλωναν οινόπνευμα.

Το κάπνισμα είναι ένας συγχυτής της σχέσης μεταξύ κατανάλωσης οιοπνεύματος και νόσου. Ωστόσο, δεν

Πίνακας 5. Επίπτωση-πυκνότητα και λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας σύμφωνα με την κατανάλωση οιοπνεύματος.¹⁶

Οινόπνευμα	Επίπτωση-πυκνότητα (έτος ⁻¹)	Λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας
Ναι	0,00350	0,00350/0,00125=2,8
Όχι	0,00125	

Πίνακας 6. Επίπτωση-πυκνότητα και λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας σύμφωνα με τη χρήση οιοπνεύματος και καπνού.¹⁶

Κάπνισμα	Οινόπνευμα	Επίπτωση-πυκνότητα (έτος ⁻¹)	Λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας
Ναι	Ναι	0,004	0,004/0,002=2
Ναι	Όχι	0,002	
Όχι	Ναι	0,002	0,002/0,001=2
Όχι	Όχι	0,001	

Πίνακας 4. Αριθμός ανθρωπο-ετών και αριθμός περιπτώσεων νοσήματος σύμφωνα με τη χρήση οιοπνεύματος και καπνού.¹⁶

Οινόπνευμα	Κάπνισμα	Ανθρωπο-έτη	Περιπτώσεις	Επίπτωση-πυκνότητα (έτος ⁻¹)
Όχι	Όχι	75.000	75	0,001
Όχι	Ναι	25.000	50	0,002
Ναι	Όχι	25.000	50	0,002
Ναι	Ναι	75.000	300	0,004

είναι ένας τροποποιητής του μέτρου αποτελέσματος, όταν το μέτρο αποτελέσματος που χρησιμοποιείται είναι ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας (πίν. 6). Και αυτό, γιατί ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας μεταξύ των μη εκτεθειμένων στο κάπνισμα είναι $0,002/0,001=2$, που είναι ίσος με το λόγο των επιπτώσεων-πυκνότητας μεταξύ των εκτεθειμένων στο κάπνισμα ($0,004/0,002=2$). Αν όμως χρησιμοποιηθεί ως μέτρο αποτελέσματος η διαφορά των επιπτώσεων-πυκνότητας, τότε το κάπνισμα είναι ένας τροποποιητής του μέτρου αποτελέσματος (πίν. 7).

Η διαφορά των επιπτώσεων-πυκνότητας μεταξύ των μη εκτεθειμένων στο κάπνισμα είναι $0,002-0,001=0,001$, ενώ η διαφορά των επιπτώσεων-πυκνότητας μεταξύ των εκτεθειμένων στο κάπνισμα είναι $0,004-0,002=0,002$. Επομένως, η χρήση της διαφοράς των επιπτώσεων-πυκνότητας αποδεικνύει ότι το κάπνισμα είναι ένας τροποποιητής του μέτρου αποτελέσματος, ενώ η χρήση του λόγου των επιπτώσεων-πυκνότητας αποδεικνύει ότι το κάπνισμα δεν είναι τροποποιητής του μέτρου αποτελέσματος.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι επιδημιολόγοι χρησιμοποιούν συχνά τον όρο τροποποίηση του αποτελέσματος αντί του όρου τροποποίηση

Πίνακας 7. Επίπτωση-πυκνότητα και διαφορά επιπτώσεων-πυκνότητας σύμφωνα με τη χρήση οιοπνεύματος και καπνού.¹⁶

Κάπνισμα	Οινόπνευμα	Επίπτωση-πυκνότητα (έτος ⁻¹)	Διαφορά επιπτώσεων-πυκνότητας
Ναι	Ναι	0,004	$0,004-0,002=0,002$
Ναι	Όχι	0,002	
Όχι	Ναι	0,002	$0,002-0,001=0,001$
Όχι	Όχι	0,001	

ση του μέτρου αποτελέσματος. Η προσθήκη της λέξης μέτρο είναι αναγκαία, προκειμένου να τονιστεί η εξάρτηση του φαινομένου της τροποποίησης 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.

Η ύπαρξη συγχυτών σε μια μελέτη αποτελεί σφάλμα, το οποίο ο ερευνητής πρέπει να εντοπίσει και να εξουδετερώσει, ώστε τα αποτελέσματα της μελέτης να είναι έγκυρα. Ωστόσο, η τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος δεν αποτελεί σφάλμα, αλλά ένα εύρημα, το οποίο πρέπει να εντοπίζεται και να αναφέρεται. Έτσι, οι ερευνητές πρέπει να εξουδετερώνουν τους συγχυτές και να ανακαλύπτουν την ύπαρξη της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος.^{3,4} Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται η διαστρωμάτωση των δεδομένων μιας μελέτης.¹⁶ Ο πρωταρχικός λόγος για χρησιμοποίηση της διαστρωμάτωσης είναι η εκτίμηση και —αν είναι αναγκαίο— ο έλεγχος της σύγχυσης, η οποία προκύπτει όταν κάποια αιτία, άλλη από την έκθεση που μελετάται, είναι περισσότερο ή λιγότερο επικρατής στην εκτεθειμένη ομάδα, από ό,τι στη μη εκτεθειμένη. Όταν τα δεδομένα στρωματοποιούνται κατά επίπεδα του υπό σύγχυση παράγοντα, για παράδειγμα σε άνδρες και γυναίκες, κάθε στρώμα θα είναι ελεύθερο σύγχυσης από τη μεταβλητή διάστρωσης. Έτσι, αν η συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και ασθένειας αναλυθεί ξεχωριστά, π.χ. σε άνδρες και γυναίκες, καθεμιά από τις ομάδες του φύλου θα δώσει μια εκτίμηση του αποτελέσματος της έκθεσης, ανεξάρτητη του φύλου. Συχνά, αυτά τα επιμέρους αποτελέσματα κατά στρώματα δεν αναφέρονται ξεχωριστά, αλλά ενοποιημένα (pooled) σε ένα μόνο αποτέλεσμα. Ο δεύτερος λόγος για διαστρωμάτωση είναι η ανάλυση του φαινομένου της τροποποίησης, που συμβαίνει όταν το αποτέλεσμα της έκθεσης είναι ισχυρότερο σε μερικές κατηγορίες σε σχέση με άλλες.

ABSTRACT

Effect measure modification and confounding in applied medical research

P. GALANIS, L. SPAROS

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

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(2):170–177

The term “effect measure modification” was introduced by Miettinen and should be distinguished from the term “statistical interaction”. The term “statistical interaction” is used to refer to a departure from the underlying form of a statistical model. However the term “statistical interaction” does not have explicit implication because there are various statistical models (additive, multiplicative and other). In epidemiology the term “effect measure

modification” is used instead of the term “statistical interaction”. Effect measure modification is said to occur when the magnitude of the association between one variable and another differs according to the level of a third variable. For example, obesity increases the risk for breast cancer in postmenopausal but not premenopausal women. In this way the presence or absence of menopause modifies the effect of obesity on breast cancer. Thus menopausal status is a modifier of the effect of obesity on breast cancer. The modifier is the characteristic of individual that modifies the effect of an exposure on the incidence of disease. In this way the modifier is the characteristic that modifies the relation between exposure and disease. Effect measure modification should be distinguished from confounding which is defined as a distortion in an effect measure introduced by an extraneous variable, occurring only in the context of a particular study. Confounding is not a characteristic of each variable. Confounding in a study is a systematic error (bias) that the investigator should locate and eliminate in order for results of the study to be valid, whereas effect measure modification is a finding to be reported rather than a bias to be avoided.

Key words: Confounder, Confounding, Effect measure modification, Interaction, Modifier

Βιβλιογραφία

1. MIETTINEN O. Confounding and effect modification. *Am J Epidemiol* 1974, 100:350–353
2. MCKNIGHT B. Effect modification. In: Armitage P, Colton T (eds) *Encyclopedia of biostatistics*. John Wiley and Sons, New York, 1998:1283–1285
3. ROTHMAN KJ. *Epidemiology: An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002:8–15, 44–49, 107–110, 168–180
4. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1998:7–12, 253–260, 329–342
5. MIETTINEN OS. Causal and preventive interdependence: elementary principles. *Scand J Work Environ Health* 1982, 8:159–168
6. THOMPSON WD. Effect modification and the limits of biological inference from epidemiologic data. *J Clin Epidemiol* 1991, 44:221–232
7. ROTHMAN KJ. The estimation of synergy or antagonism. *Am J Epidemiol* 1976, 103:506–511
8. SELVIN S. *Statistical analysis of epidemiologic data*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1996:252–255
9. WALTER SD, HOLFORD TR. Additive, multiplicative and other models for disease risks. *Am J Epidemiol* 1978, 108:341–346
10. STRIKE PW. *Statistical methods in laboratory medicine*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1991:499–502
11. *Applied epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1998:49–50
12. LAST JM. *A dictionary of epidemiology*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1988:28, 29, 41
13. MIETTINEN O. *Theoretical epidemiology: Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley and Sons, New York, 1985:5–10
14. McMAHON B, TRICHOPOULOS D. *Epidemiology: Principles and methods*. 2nd ed. Little, Brown and Co, New York, 1996:172, 193–208, 251–253
15. ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Μεταεπιδημιολογία*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:11, 12, 17, 28–33, 37–41, 45–50
16. ΑΗΒΟΜ Α, ΝΟΡΕΛΛ Σ. *Εισαγωγή στη σύγχρονη επιδημιολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1992:66–68, 75–81, 91, 109–110, 134, 137–143, 167–174
17. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. *Γενική και κλινική επιδημιολογία*. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2002:161
18. ROTHMAN KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976, 104:587–592
19. CLAYTON D, HILLS M. *Statistical models in epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1993:261–270
20. ΚΑΗΝ ΗΑ, ΣΕΜΠΟΣ ΣΤ. *Statistical methods in epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1989:105–108
21. STROM BL. *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. John Wiley and Sons, New York, 1994:619–624, 695
22. MANTEL N, BROWN C, BYAR DP. Tests for homogeneity of effect in an epidemiologic investigation. *Am J Epidemiol* 1977, 106:125–129

Corresponding author:

P. Galanis, 123 Papadiamadopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: pgalanis@nurs.uoa.gr