

## Επιδημιολογική διερεύνηση της αιτιολογίας χρόνιων νοσημάτων

Η αιτιολογική σχέση στην επιδημιολογία, την προληπτική Ιατρική και γενικότερα την Ιατρική, έχει στοχαστικό (πιθανολογικό) και όχι αυστηρά προσδιοριστικό χαρακτήρα. Στην ανασκόπηση αυτή γίνεται αναφορά στις έννοιες της αιτίας και της αιτιότητας στο πλαίσιο της επιδημιολογίας και της προληπτικής Ιατρικής, καθώς και στις κατηγορίες επιδημιολογικών ερευνών που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της αιτιολογίας των χρόνιων νοσημάτων. Οι τυχαίοποιημένες έρευνες παρέμβασης (randomized trials) είναι θεωρητικά οι καλύτερες, σε πολλές όμως περιπτώσεις ο ερευνητικός αυτός σχεδιασμός δεν είναι δεοντολογικά επιτρεπτός ή οργανωτικά εφικτός. Ευρεία είναι η χρήση των μη παρεμβατικών επιδημιολογικών ερευνών, συμπεριλαμβανομένων των οικολογικών, των αναδρομικών, των προοπτικών και των εμφυτευμένων αναδρομικών, ενώ οι μετα-αναλύσεις και οι συν-αναλύσεις εφαρμόζονται με αυξανόμενη συχνότητα. Περιγράφονται εκτενώς τα χαρακτηριστικά, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των προοπτικών και των αναδρομικών ερευνών και διευκρινίζονται οι συνθήκες που υπαγορεύουν τη χρήση του ενός ή του άλλου επιδημιολογικού σχεδιασμού. Συζητούνται βασικές έννοιες της επιδημιολογίας, όπως ο ανθρωπο-χρόνος, ο πληθυσμός αναφοράς, οι κυριότεροι από τους δείκτες αιτιότητας και η αλληλεπίδραση. Καθώς η τεκμηρίωση της αιτιότητας προϋποθέτει ελαχιστοποίηση του ρόλου των συστηματικών σφαλμάτων, των συγχυτικών επιδράσεων και της τύχης, γίνεται ανάλυση των αντίστοιχων εννοιών και των συνεπειών τους στην επιδημιολογική έρευνα. Συζητείται η ευρύτητα χρησιμοποιούμενη τιμή P, που αντικατοπτρίζει τη στατιστική σημαντικότητα, επισημαίνονται προβλήματα στην ερμηνεία της τιμής αυτής και περιγράφονται τα όρια αξιοπιστίας, που αποτελούν τον καλύτερο τρόπο έκφρασης των ευρημάτων με συνεκτίμηση της τυχαίας διακύμανσης. Τέλος, παρουσιάζεται η αιτιολογική συλλογιστική αναφορικά με μια μεμονωμένη έρευνα, μια σειρά ερευνών ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, ένα συγκεκριμένο άτομο.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογία είναι η μελέτη της κατανομής και της εξέλιξης διαφόρων νοσημάτων ή χαρακτηριστικών στον ανθρώπινο πληθυσμό και των παραγόντων που τις διαμορφώνουν ή μπορούν να τις επηρεάσουν. Το περιεχόμενο του όρου «επιδημιολογία» διευρύνθηκε στα μέσα του 20ού αιώνα, ώστε να καλύπτει τη μελέτη διαφόρων νοσημάτων και χαρακτηριστικών στον πληθυσμό ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι επιδημίας. Στην ανασκόπηση αυτή θα επιχειρηθεί η παρουσίαση βασικών εννοιών και αρχών της επιδημιολογίας στη διερεύνηση της αιτιολογίας χρόνιων νοσημάτων, ενώ μεθοδολογικές λεπτομέρειες μπορεί να αναζητηθούν σε συγγράμματα επιδημιολογίας.<sup>1-6</sup>

### 2. ΟΙ ΕΝΝΟΙΕΣ ΤΗΣ ΑΙΤΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

#### 2.1. Αιτία και αιτιότητα

Οι έννοιες της αιτίας (cause) και της αιτιότητας (causality) διαφοροποιούνται ανάλογα με τη φύση των θεμάτων που καλούνται κατά επιστήμη να αντιμετωπίσουν. Καθώς βασική επιδίωξη της επιδημιολογίας είναι η ανακάλυψη αιτιολογικών παραγόντων με τελικό σκοπό την πρόληψη, η αιτιολογική σχέση (αιτιότητα) στην επιδημιολογία θα μπορούσε να οριστεί ως «η σχέση μεταξύ ενός παράγοντα (αιτία ή αιτιολογικός παράγοντας) και ενός νοσήματος, κατά την οποία η προσθήκη, η απομάκρυνση ή η μεταβολή της έντασης του υπό θεώρηση παράγοντα ακολουθείται από μεταβολή της συχνότητας

Π. Λάγιου,<sup>1</sup>  
Α. Λάγιου,<sup>1,2</sup>  
Β. Καθαποθάκη,<sup>1</sup>  
Η.Ο. Adami,<sup>3</sup>  
Δ. Τριχόπουλος<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

<sup>2</sup>Τμήμα Επισκεπτών-τριών Υγείας, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, Τ.Ε.Ι. Αθήνας

<sup>3</sup>Department of Medical Epidemiology & Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>4</sup>Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, USA

Epidemiologic investigation  
of the etiology of chronic diseases

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αιτιολογία  
Επιδημιολογία  
Στατιστική σημαντικότητα  
Συστηματικά σφάλματα

(σε ομαδική βάση) ή της πιθανότητας (σε ατομική βάση) του νοσήματος». Με άλλα λόγια, αιτία είναι το γεγονός ή το χαρακτηριστικό που επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης ενός νοσήματος, ενώ η αιτιότητα αναφέρεται στη δυναμική της αλληλουχίας που συνδέει τον υπό θεώρηση παράγοντα και το συγκεκριμένο νόσημα.

Σε ατομική βάση, η έκθεση σε έναν αιτιολογικό παράγοντα σημαίνει ότι το άτομο είναι πιθανότερο να νοσήσει αν έχει εκτεθεί παρά αν δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα αυτόν, αν και δεν είναι βέβαιο ότι θα επέλθει τελικά η νόσος. Η πολυπλοκότητα των βιολογικών φαινομένων και η ατελής γνώση πολλών από τις υποκείμενες βιολογικές διεργασίες καθιστούν πρακτικά αδύνατη την προσδιοριστική, υποχρεωτική θεώρηση της αιτιότητας στην ανθρώπινη νοσολογία. Έτσι, ενώ οι καπνιστές είναι πολύ πιθανότερο να προσβληθούν από καρκίνο του πνεύμονα σε σχέση με τους μη καπνιστές, οι περισσότεροι καπνιστές δεν πρόκειται να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα, ενώ είναι δυνατό να αναπτύξουν τον καρκίνο αυτόν και ορισμένοι μη καπνιστές. Αντίστοιχα, η έκθεση σε μεγάλη δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας δεν θα οδηγήσει απαραίτητα στην ανάπτυξη λευχαιμίας, παρόλο ότι αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης του νοσήματος αυτού. Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η αιτιολογική σχέση στην επιδημιολογία, την προληπτική Ιατρική και γενικότερα την Ιατρική, έχει στοχαστικό (πιθανολογικό) και όχι αυστηρά προσδιοριστικό (υποχρεωτικό) χαρακτήρα.

Ένα σημαντικό θέμα που εγείρεται στη διαδικασία της διερεύνησης μιας αιτιολογικής σχέσης είναι αυτό της ταξινόμησης των νοσημάτων που εξετάζονται. Έτσι, στην περίπτωση νοσημάτων λοιμώδους κυρίως αιτιολογίας και σε ορισμένα επαγγελματικά νοσήματα, η αιτιολογική σχέση αποδίδεται σε ένα συγκεκριμένο παράγοντα, που ορίζεται ως αιτιολογικός του αντίστοιχου νοσήματος. Αντίθετα, σε περιπτώσεις νοσημάτων των οποίων η αιτιολογία δεν είναι ακόμη γνωστή ή νοσημάτων που έχουν πολλές αιτίες, από τις οποίες λίγες μόνο είναι γνωστές (π.χ. κακοήθεις νεοπλασίες, νοσήματα του κολλαγόνου, ψυχώσεις), ο ορισμός του νοσήματος γίνεται με βάση ορισμένα κλινικά, παθολογοανατομικά ή βιοχημικά ευρήματα.

Το πρότυπο των επαρκών «αιτιολογικών συμπλεγμάτων», που περιγράφηκε από τον Rothman, παρέχει μια εμπειριστικώς προσέγγιση.<sup>7</sup> Σύμφωνα με αυτό, κάθε επαρκές αιτιολογικό σύμπλεγμα αποτελείται από ορισμένες συνιστώσες αιτίες. Οι συνιστώσες αιτίες ανταποκρίνονται στις έννοιες της αιτίας ή του αιτιολογικού παράγοντα, όπως ορίστηκαν προηγουμένως. Οι συνι-

στώσες αιτίες ενός αιτιολογικού συμπλέγματος είναι, κατά κανόνα, πολλές (δύο ή περισσότερες), ενώ σπάνια είναι μόνο μία. Αν δεν υπάρχουν όλες οι συνιστώσες αιτίες, δεν δημιουργείται το επαρκές αιτιολογικό σύμπλεγμα και κατά συνέπεια δεν επέρχεται η νόσος.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι ένα νόσημα προκαλείται όταν διαμορφώνεται ένα επαρκές αιτιολογικό σύμπλεγμα. Στο σημείο αυτό, αποκτά ενδιαφέρον η διάκριση μεταξύ νοσημάτων που καθορίζονται με αιτιολογικά κριτήρια (κυρίως λοιμώδη νοσήματα) και νοσημάτων που καθορίζονται με βάση ορισμένα κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα. Έτσι, τα νοσήματα που καθορίζονται με αιτιολογικά κριτήρια έχουν συνήθως ένα μόνο επαρκές αιτιολογικό σύμπλεγμα, ενώ τα νοσήματα που καθορίζονται με βάση ορισμένα κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα έχουν συνήθως περισσότερα επαρκή αιτιολογικά συμπλέγματα.

Κατά συνέπεια, στην αιτιολογία των νοσημάτων, η αιτιότητα σπάνια χαρακτηρίζεται από μια απλή αντιστοιχία μεταξύ μιας συγκεκριμένης συνιστώσας αιτίας και ενός ορισμένου νοσήματος. Σε αυτή την εξαιρετικά σπάνια περίπτωση, η συνιστώσα αιτία θα ήταν τόσο αναγκαία όσο και επαρκής για την επέλευση της νόσου. Ο όρος αναγκαία εκφράζει ότι η νόσος δεν είναι δυνατό να επέλθει χωρίς την παρουσία της συγκεκριμένης συνιστώσας αιτίας. Ο όρος επαρκής εκφράζει ότι η συγκεκριμένη συνιστώσα αιτία είναι ικανή, ανεξάρτητα από την επίδραση ή την παρουσία άλλων παραγόντων, να προκαλέσει τη νόσο. Στην πραγματικότητα, σχεδόν κανένα νόσημα δεν ανταποκρίνεται στο παραπάνω υπόδειγμα. Έτσι, η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης δεν συνεπάγεται πάντα φυματίωση και ο ιός της ερυθράς δεν προκαλεί πάντα ερυθρά (πρέπει να συνυπάρχει έλλειψη προστατευτικών αντισωμάτων). Στην επιδημιολογία του καρκίνου, το μόνο ίσως παράδειγμα μιας μεμονωμένης έκθεσης που είναι επαρκής ώστε να προκαλέσει τη νόσο, συναντάται σε κάποιες σπάνιες μορφές νεοπλασίας που οφείλονται σε επικρατούντα γονίδια με πλήρη διαπεραστικότητα. Σε αυτή την περίπτωση, το αιτιολογικό σύμπλεγμα χρειάζεται μόνο μία συνιστώσα αιτία για να ολοκληρωθεί και να οδηγήσει στη νόσηση.

## 2.2. Επιδημιολογική διερεύνηση

Η τυχαίοποιημένη έρευνα παρέμβασης (randomized intervention trial) είναι η μεθοδολογικά αρτιότερη. Αυτό συμβαίνει καθώς η απόφαση για το ποιος εκτίθεται σε κάποιον παράγοντα, για παράδειγμα σε μια συγκεκριμένη θεραπεία, και ποιος όχι γίνεται με τυχαίο τρόπο.

Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται ότι οι δύο (ή περισσότερες) ομάδες που συγκρίνονται είναι παρόμοιες ως προς τους άλλους παράγοντες που θα μπορούσαν να προκαλέσουν τη νόσο. Έτσι, η ομάδα των μη εκτεθειμένων συνιστά μια προσέγγιση της εκδοχής του τι θα είχε συμβεί στην ομάδα των εκτεθειμένων ατόμων αν απουσίαζε η έκθεση στο συγκεκριμένο παράγοντα. Οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν την τυχαίοποιημένη έρευνα παρέμβασης ως το ιδανικό πρότυπο των επιδημιολογικών μελετών, αλλά ο ερευνητικός αυτός σχεδιασμός δεν είναι πρακτικός ή δεοντολογικά εφικτός στην πλειοψηφία των επιδημιολογικών συνθηκών. Συνεπώς, η μελέτη της επίδρασης δυνητικά καρκινογόνων παραγόντων δημιουργεί ανυπέβλητα δεοντολογικά κωλύματα. Ακόμη όμως και σε περιπτώσεις όπου δεν τίθεται θέμα ηθικού προβληματισμού, είναι αναμφισβήτητα ιδιαίτερα δύσκολο και δαπανηρό αφενός να τυχαίοποιηθεί μια μεγάλη ομάδα ατόμων, ώστε, για παράδειγμα, να καταναλώνουν οι μien μια δίαιτα χαμηλή σε λιπίδια και οι δε μια δίαιτα υψηλή σε λιπίδια, και αφετέρου να εξασφαλιστεί η απόλυτη συμμόρφωση των μελών των ομάδων και η διαχρονική τους παρακολούθηση για πολλά χρόνια ή και δεκαετίες. Εξαιτίας αυτού του προβλήματος, οι περισσότερες τυχαίοποιημένες έρευνες παρέμβασης πραγματοποιούνται για διάστημα μηνών ή ετών και επικεντρώνονται στην αξιολόγηση θεραπευτικών μέτρων.

Εξαιτίας των περιορισμών των τυχαίοποιημένων ερευνών παρέμβασης, οι προοπτικές και οι αναδρομικές έρευνες χωρίς οποιαδήποτε παρέμβαση χρησιμοποιούνται εκτενέστερα στην επιδημιολογία. Ο προσεκτικός σχεδιασμός και η ανάλυση αυτών των μελετών είναι καθοριστικής σημασίας για την αξιόπιστη αξιολόγηση της επίδρασης μιας έκθεσης στη συχνότητα επέλευσης μιας νόσου.

### 2.3. Η σημασία των μη παρεμβατικών επιδημιολογικών ερευνών

Κύρια δραστηριότητα της επιδημιολογίας είναι η μη πειραματική διερεύνηση της αιτιολογίας νοσημάτων μέσω της μελέτης ανθρώπινων πληθυσμικών ομάδων. Το τελευταίο στοιχείο είναι ιδιαίτερης σημασίας, καθώς μόνο μελετώντας ανθρώπινους πληθυσμούς είναι δυνατό να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις που αφορούν στους ανθρώπους.<sup>4,8</sup> Οι *in vitro* εργαστηριακές μελέτες και οι μελέτες σε πειραματόζωα είναι βέβαια πολύτιμες και πραγματικά αναντικατάστατες σε περιπτώσεις τοξικών εκθέσεων. Παρόλα αυτά, πρέπει να αναγνωριστεί ότι τα *in vitro* συστήματα είναι συχνά τεχνητά, ενώ υπάρχουν

φυσιολογικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν τους ανθρώπους από τα πειραματόζωα.

Επιπλέον, ακόμη και σε περιπτώσεις όπου οι πειραματικές μελέτες σε ανθρώπους είναι ηθικά αποδεκτές, στην πλειοψηφία τους είναι μη πρακτικές, καθώς οι περισσότερες ασθένειες είναι σπάνιες και η λανθάνουσα περίοδος, δηλαδή ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ της έκθεσης σε έναν παράγοντα και της εμφάνισης της κλινικής νόσου, είναι μακρύς. Αυτό δημιουργεί την ανάγκη συγκέντρωσης μεγάλων –συχνά μη ρεαλιστικών– αριθμών καλά συνεργαζόμενων εθελοντών για μια πολύ μακρά χρονική περίοδο.<sup>2,4,8</sup>

Οι μη πειραματικές μελέτες αποτελούν βασική ερευνητική τακτική της σύγχρονης επιδημιολογίας. Οι μη πειραματικές μελέτες επιδιώκουν την τεκμηρίωση αιτιολογικών σχέσεων με βάση συσχετίσεις μεταξύ συγκεκριμένων εκθέσεων αφενός και ανάπτυξης νεοπλασιών ή άλλων χρονίων νοσημάτων αφετέρου. Ο δρόμος από τη συσχέτιση στην αιτιότητα είναι σχετικά σύντομος και εύκολος στις περιπτώσεις εκείνες όπου η συσχέτιση είναι τόσο ισχυρή όσο και βιολογικά εύλογη.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων συσχετίσεων αποτελούν το κάπνισμα σε σχέση με τον καρκίνο του πνεύμονα ή ο ιός της ηπατίτιδας Β σε σχέση με τον καρκίνο του ήπατος. Ο δρόμος γίνεται μακρύτερος και δυσκολότερος όταν η συσχέτιση είναι βιολογικά αποδεκτή αλλά τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι ασθενή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιας περίπτωσης αποτελούν οι μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ χαμηλού επιπέδου ιονίζουσας ακτινοβολίας και λευχαιμίας. Η αιτιολογική ερμηνεία καθίσταται προβληματική ακόμη και σε περιπτώσεις όπου η επιδημιολογική συσχέτιση είναι σχεδόν πειστική αλλά η βιολογική διεργασία είναι ασαφής. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων περιπτώσεων αποτελούν οι μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και καρκίνου του παχέος εντέρου ή μεταξύ κατανάλωσης οινόπνευματων και καρκίνου του μαστού. Όταν μια επιδημιολογική συσχέτιση είναι ασθενής και έχει προβληματική βιοϊατρική κατοχύρωση, η εξαγωγή αιτιολογικών συμπερασμάτων είναι δυσχερής.

## 3. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ

### 3.1. Απλές περιγραφικές μελέτες

Οι μη παρεμβατικές επιδημιολογικές έρευνες διακρίνονται σε περιγραφικές και αναλυτικές. Στις περιγραφικές

κές μελέτες υπολογίζεται, μέσω ειδικών δεικτών, η συχνότητα της επέλευσης μιας νόσου (επίπτωση) ή του θανάτου εξαιτίας της (θνησιμότητα) σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό σε μια ορισμένη χρονική περίοδο. Οι διάφοροι δείκτες είναι δυνατό να συγκριθούν μεταξύ τους και να γίνουν επισημάνσεις, αλλά συνήθως δεν επιχειρείται η εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά στην αιτιολογία της νόσου. Κατά συνέπεια, οι περιγραφικές μελέτες είναι ουσιαστικά διερευνητικές και προσφέρουν τη δυνατότητα διαμόρφωσης αιτιολογικών υποθέσεων. Σε αντιδιαστολή με τις περιγραφικές μελέτες, το αντικείμενο των αναλυτικών μελετών είναι η τεκμηρίωση της αιτιότητας μεταξύ συγκεκριμένων εκθέσεων και νόσων.

### 3.2. Οικολογικές μελέτες

Οι οικολογικές μελέτες κατέχουν μια ενδιάμεση θέση μεταξύ περιγραφικών και αναλυτικών μελετών, καθώς διατηρούν τα χαρακτηριστικά των περιγραφικών μελετών, αλλά εξυπηρετούν συχνά αιτιολογικούς σκοπούς. Στις οικολογικές μελέτες, η έκθεση και η νόσος που μελετώνται αφορούν όχι άτομα, αλλά ομάδες ή συχνά ολόκληρους πληθυσμούς.<sup>9</sup>

Έτσι, ο επιπολασμός του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) σε διάφορους πληθυσμούς θα μπορούσε να σχετιστεί με την επίπτωση του καρκίνου του ήπατος στους πληθυσμούς αυτούς, παρόλο που δεν είναι διαθέσιμη η πληροφορία αν κάθε συγκεκριμένο άτομο υπήρξε ή όχι φορέας του HBV και αν ανέπτυξε ή όχι καρκίνο του ήπατος. Οι συσχετίσεις που προκύπτουν από οικολογικές μελέτες αντιμετωπίζονται με επιφυλάξεις, εξαιτίας του γεγονότος ότι αυτές οι μελέτες είναι επιρρεπείς σε συγχυτικές επιδράσεις καθώς και σε διάφορες άλλες μορφές συστηματικών σφαλμάτων.<sup>9</sup>

Όταν η έκθεση σε έναν παράγοντα, π.χ. το κάπνισμα, το ηλιακό φως, τη φτώχεια ή ακόμη και τον επιπολασμό του HBV, είναι σχετικά συχνή, οι οικολογικές μελέτες μπορεί να παρέχουν χρήσιμα στοιχεία για τις πιθανές αιτιολογικές επιδράσεις αυτών των εκθέσεων. Στο πλαίσιο οικολογικών μελετών, διαπιστώθηκε αρχικά ότι η αύξηση της κατανάλωσης καπνού υπήρξε παράλληλη με την αύξηση της επίπτωσης καρκίνου του πνεύμονα, ότι το μελάνωμα του δέρματος είναι συχνότερο σε γεωγραφικά πλάτη με μεγαλύτερη ηλιακή έκθεση, ότι ο καρκίνος του στομάχου είναι γενικά συχνότερος στις χαμηλότερες κοινωνικο-οικονομικές τάξεις ή ότι η επίπτωση του πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος είναι υψηλότερη σε πληθυσμούς με υψηλότερο επιπολασμό του HBV.<sup>10</sup> Αντίθετα, οι γενικά σταθεροί δείκτες επίπτωσης της παιδικής λευχαιμίας, παρά τη δραματική αύξηση της

έκθεσης σε εξαιρετικά χαμηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά πεδία από ηλεκτρικά καλώδια κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα, αποτελούν ισχυρή ένδειξη για έλλειψη αιτιολογικής συσχέτισης.<sup>11</sup>

### 3.3. Αναλυτικές μελέτες

Οι αναλυτικές επιδημιολογικές μελέτες επικεντρώνονται σε άτομα και διακρίνονται βασικά σε προοπτικές και σε αναδρομικές, ενώ υπάρχουν και ενδιάμεσες μορφές των βασικών αυτών ερευνητικών σχεδιασμών.<sup>4,5</sup> Το αντικείμενο των αναλυτικών επιδημιολογικών μελετών είναι να εξακριβώσουν αν μια συγκεκριμένη έκθεση σε ένα φυσικό, χημικό ή βιολογικό παράγοντα και μια συγκεκριμένη νόσο είναι ανεξάρτητες ή συσχετιζόμενες. Η στατιστική συσχέτιση δεν συνεπάγεται απαραίτητα αιτιολογική σχέση, καθώς η στατιστική συσχέτιση είναι δυνατό να προκύψει ως αποτέλεσμα τύχης, συγχυτικών επιδράσεων ή συστηματικών σφαλμάτων. Η αιτιολογική σχέση είναι απίθανη όταν δεν παρατηρείται στατιστική συσχέτιση. Εντούτοις, μπορεί να υπάρξει αιτιολογική σχέση αλλά να μην είναι δυνατό να τεκμηριωθεί, σε περιπτώσεις όπου η έρευνα στηρίζεται σε μικρό αριθμό ατόμων ή η ταξινόμηση της έκθεσης είναι προβληματική.

### 3.4. «Ανθρωπο-χρόνος» και «πληθυσμός αναφοράς»

Οι έννοιες του ανθρωπο-χρόνου και του πληθυσμού αναφοράς είναι καθοριστικής σημασίας στο σχεδιασμό και την ανάλυση των επιδημιολογικών μελετών. Όπως υποδηλώνει και ο όρος ανθρωπο-χρόνος, υπάρχουν δύο βασικά στοιχεία που συναπαρτίζουν τη συγκεκριμένη έννοια: το πλήθος των ατόμων και η διάρκεια κατά την οποία αυτά παρακολουθούνται. Το παραπάνω καθίσταται σαφές αν αναρωτηθούμε πόσες περιπτώσεις καρκίνου του εγκεφάλου θα αναμένονταν αν παρακολουθούσαμε 1000 άτομα εκτεθειμένα σε ιονίζουσα ακτινοβολία για ελάχιστο χρόνο ή, αντίθετα, πόσες περιπτώσεις θα αναμένονταν αν παρακολουθούσαμε ελάχιστα άτομα για 1000 έτη. Η απάντηση και στις δύο περιπτώσεις είναι σχεδόν μηδέν, καθώς ούτε τα άτομα ούτε ο χρόνος είναι σε θέση από μόνα τους να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση υγείας ενός πληθυσμού. Ο ανθρωπο-χρόνος δεν είναι παρά το άθροισμα του χρόνου παρακολούθησης καθενός από τα άτομα ενός συγκεκριμένου δείγματος, υπό την προϋπόθεση ότι τα άτομα αυτά υπόκεινται στον κίνδυνο ανάπτυξης συγκεκριμένης νόσου (οι γυναίκες δεν είναι σε κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του προστάτη ούτε οι άνδρες καρκίνο του ενδομητρίου).

Σε ιδανικές συνθήκες, ένας φιλόδοξος ερευνητής θα μπορούσε να πραγματοποιήσει μια μελέτη διάρκειας πολλών δεκαετιών, που θα συμπεριελάμβανε ολόκληρο τον πληθυσμό του κόσμου. Αναμφισβήτητα, μια τέτοια μελέτη θα παρείχε εξαιρετικές δυνατότητες ώστε να εκτιμηθούν οι συνέπειες πολλών διαφορετικών εκθέσεων. Στην πραγματικότητα, κάθε ερευνητής αναγκάζεται να περιορίσει τον ανθρωπο-χρόνο κατά τον οποίο συλλέγεται η πληροφορία, διαμορφώνοντας έτσι τον «πληθυσμό αναφοράς» της συγκεκριμένης έρευνας. Στο πλαίσιο αυτό, τίθενται συχνά γεωγραφικοί, χρονικοί ή ηλικιακοί περιορισμοί, ενώ ορισμένα χαρακτηριστικά προσώπων, όπως το φύλο, η εθνικότητα, η φυλή και το επάγγελμα, μπορεί να περιορίζουν περισσότερο τον πληθυσμό αναφοράς. Έτσι, ο πληθυσμός αναφοράς μπορεί να αποτελείται από το σύνολο των Βρετανών ιατρών που δέχθηκαν να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο το 1951 και που παρήγαγαν έτσι ανθρωπο-χρόνο μέχρι το θάνατό τους<sup>12</sup> ή από όλες τις Σουηδέζες που ήταν ηλικίας 50–74 χρόνων κατά τη διάρκεια των ετών 1994–1995.<sup>13</sup>

Ο προσδιορισμός του πληθυσμού αναφοράς είναι ιδιαίτερα κρίσιμος για το σχεδιασμό και τη διεξαγωγή μιας επιδημιολογικής μελέτης. Υπάρχουν δύο κεντρικά ζητήματα που οφείλουν να ληφθούν υπόψη. Το πρώτο αφορά στη διαμόρφωση ρεαλιστικών στόχων ως προς τη δυνατότητα ομαλής διεκπεραίωσης, καθώς κανένας ερευνητής δεν διαθέτει απεριόριστο χρόνο και μέσα. Το δεύτερο ζήτημα είναι η πραγματοποίηση μιας αποτελεσματικής μελέτης. Στο πλαίσιο αυτό, δεν θα είχε ιδιαίτερο νόημα να επιχειρηθεί η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου σε έναν πληθυσμό με μικρό αριθμό καπνιστών. Για τον ίδιο λόγο, η διερεύνηση της σχέσης της διατροφής με τον καρκίνο του προστάτη δεν θα ήταν αποτελεσματική σε έναν πληθυσμό ανδρών ηλικίας <40 ετών, καθώς η επίπτωση της νόσου στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα είναι ιδιαίτερα μικρή.

### 3.5. Προοπτικές μελέτες (μελέτες κοορτής)

Στην επιδημιολογία, «κοορτές» είναι ομάδες ατόμων που παρακολουθούνται στη διάρκεια του χρόνου. Στις προοπτικές μελέτες τα άτομα ταξινομούνται με βάση την έκθεσή (ή το βαθμό έκθεσής) τους σε κάποιον παράγοντα και παρακολουθούνται προκειμένου να εκτιμηθεί η συχνότητα επέλευσης της νόσου ή του θανάτου. Σε κάθε κατηγορία, εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων ατόμων, η συχνότητα της επέλευσης εκφράζεται είτε ως αθροιστική επίπτωση (cumulative incidence) ή κίνδυνος (risk) είτε ως επίπτωση (incidence rate). Ο κίνδυνος εκφράζει

το ποσοστό επί τοις εκατό (ή με βάση τη μονάδα) των ατόμων που ανέπτυξαν την ασθένεια στο σύνολο των ατόμων της συγκεκριμένης κατηγορίας, ανεξάρτητα από το χρόνο παρακολούθησης. Η επίπτωση εκφράζει τον αριθμό των ατόμων που ανέπτυξαν την ασθένεια διαιρεμένη διά του ανθρωπο-χρόνου, κατά τη διάρκεια του οποίου τα άτομα της συγκεκριμένης κατηγορίας ήταν υπό παρακολούθηση.

Οι ταξινομήσεις στις προοπτικές έρευνες βασίζονται στην έκθεση στον πιθανολογούμενο αιτιολογικό παράγοντα. Οι ομάδες που θα μελετηθούν επιλέγονται με κριτήριο αν έχουν εκτεθεί ή όχι στον υπό μελέτη παράγοντα. Σε κοορτές ειδικής έκθεσης (special exposure cohorts), οι ομάδες επιλέγονται με κύριο κριτήριο την έκθεσή τους στο συγκεκριμένο παράγοντα. Σε κοορτές γενικού πληθυσμού, τα άτομα αρχικά επιλέγονται έτσι ώστε να διευκολύνεται πρακτικά η διαχρονική παρακολούθησή τους και στη συνέχεια ταξινομούνται ανάλογα με το αν έχουν εκτεθεί ή όχι, ή ανάλογα με το βαθμό έκθεσής τους, στον πιθανολογούμενο αιτιολογικό παράγοντα.

Οι ειδικής έκθεσης κοορτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε περιπτώσεις σπάνιων εκθέσεων, όπως αυτές που συναντώνται στο εργασιακό περιβάλλον. Γ' αυτό, προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση του χλωριούχου βινυλίου στο αγγειοσάρκωμα του ήπατος ή των αρωματικών αμινών στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, οι επιδημιολογικές μελέτες διεξήχθησαν σε κοορτές εργατών σε βιομηχανίες πλαστικών και χρωστικών, αντίστοιχα.

Ο γενικός πληθυσμός χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις όπου η υπό μελέτη έκθεση είναι σχετικά συχνή. Κλασικά παραδείγματα κοορτών γενικού πληθυσμού, που διαμορφώθηκαν στη βάση της εθελοντικής συμμετοχής, αποτελούν η μελέτη των Βρετανών ιατρών (British Doctors Study) και η μελέτη των Αμερικανίδων νοσηλευτριών (Nurses Health Study). Η κοορτή των Βρετανών ιατρών δημιουργήθηκε το 1951 και αποτελείται από >40.000 εθελοντές. Σε αυτή την κλασική έρευνα, οι Doll et al παρακολούθησαν προοπτικά για πολλές δεκαετίες την κοορτή και συνέλεξαν πληροφορίες για πολλαπλές εκθέσεις, με έμφαση στο κάπνισμα.<sup>12,14</sup> Η μελέτη των Αμερικανίδων νοσηλευτριών άρχισε το 1976 και περιλαμβάνει >100.000 νοσηλεύτριες. Αρχικά, η κοορτή δημιουργήθηκε προκειμένου να εκτιμηθεί προοπτικά η επίδραση των αντισυλληπτικών δισκίων στον κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.<sup>15</sup> Στη συνέχεια, η διατροφή και διάφορες άλλες εκθέσεις μελετήθηκαν σε σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου διαφόρων εντοπίσεων, καθώς και άλλων χρόνιων νοσημά-

των.<sup>16</sup> Αρχικά, η συλλογή των πληροφοριών έγινε μέσω ερωτηματολογίων. Στη συνέχεια, η συλλογή δειγμάτων αίματος επέτρεψε στους ερευνητές τη μελέτη βιολογικών δεικτών και γενετικών παραγόντων.

Οι προοπτικές μελέτες είναι ουσιαστικά ή, τουλάχιστον εννοιολογικά, διαχρονικές. Οι υπό μελέτη ομάδες παρακολουθούνται μακροχρόνια, προκειμένου να καθοριστεί η συχνότητα επέλευσης της νόσου σε καθεμιά από αυτές. Η διάκριση μεταξύ ιστορικών (historical ή retrospective) και συνεξελισσόμενων (ongoing) προοπτικών μελετών εξαρτάται από το αν οι περιπτώσεις της νόσου έχουν εμφανιστεί ή όχι κατά την έναρξη της μελέτης. Σε μια συνεξελισσόμενη προοπτική μελέτη, οι περιπτώσεις της νόσου δεν έχουν εμφανιστεί κατά την έναρξη της μελέτης και απαιτείται η διαχρονική παρακολούθηση, ώστε να καταστεί δυνατή η διαπίστωση των νέων περιπτώσεων της νόσου μεταξύ των μελών της κοορτής. Στις ιστορικές προοπτικές μελέτες υπάρχουν καταγραμμένα στοιχεία για την εμφάνιση νέων περιπτώσεων μεταξύ των ατόμων μιας κοορτής και τα στοιχεία αυτά αξιολογούνται για τη συναγωγή συμπερασμάτων.

Μεθοδολογικά, διακρίνονται δύο τύποι προοπτικών μελετών: αυτές που βασίζονται σε κλειστές (closed ή fixed) κοορτές και αυτές που βασίζονται σε ανοιχτές ή δυναμικές κοορτές. Οι κλειστές κοορτές είναι συχνές στην επαγγελματική επιδημιολογία και στη μελέτη επιδημικών εκρήξεων, ενώ οι ανοιχτές κοορτές κυριαρχούν στην επιδημιολογία των περισσότερων χρόνιων νοσημάτων. Η κύρια διάκριση μεταξύ ανοιχτών και κλειστών κοορτών έγκειται στον καθορισμό του τρόπου ένταξης στην κοορτή. Σε μια κλειστή κοορτή, η ένταξη καθορίζεται από ένα γεγονός με σαφείς χρονικές συντεταγμένες. Οι εκρήξεις των ατομικών βομβών στη Χιροσίμα και στο Ναγκασάκι, το 1945, αποτελούν τέτοια γεγονότα. Οι ανοιχτές κοορτές απαρτίζονται από άτομα που συνεισφέρουν ανθρωπο-χρόνο στην κοορτή, εφόσον εκπληρώνουν τα κριτήρια συμμετοχής σε αυτήν. Παραδείγματα τέτοιων κριτηρίων είναι ο τόπος κατοικίας, η ηλικία και η κατάσταση υγείας.

### 3.6. Αναδρομικές μελέτες (μελέτες ασθενών-μαρτύρων)

Στις αναδρομικές μελέτες, οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί ως πάσχοντες από την υπό μελέτη νόσο διαμορφώνουν τη σειρά των βασικών περιπτώσεων (cases). Η έκθεση των περιπτώσεων στον πιθανολογούμενο αιτιολογικό παράγοντα τεκμηριώνεται, όπως και στην περίπτωση των προοπτικών μελετών, μέσω ερωτηματολογίων, συνεντεύξεων, εργαστηριακών ελέγχων σε βιολογικά δείγματα και άλλων μέσων. Στη συνέχεια, εκτιμά-

ται ο τρόπος και ο βαθμός της έκθεσης του υποκείμενου πληθυσμού στον πιθανολογούμενο αιτιολογικό παράγοντα, με βάση την ομάδα των μαρτύρων, η οποία αποτελεί δείγμα του πληθυσμού αναφοράς. Στην περίπτωση που οι κατηγορίες έκθεσης περιορίζονται σε δύο (εκτεθειμένοι και μη εκτεθειμένοι), ο σχετικός κίνδυνος υπολογίζεται διαιρώντας το λόγο των συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds) της έκθεσης μεταξύ των βασικών περιπτώσεων με τον αντίστοιχο λόγο μεταξύ των μαρτύρων, δηλαδή υπολογίζεται ως το πηλίκο των λόγων συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio).

Οι αναδρομικές έρευνες είναι επιρρεπείς σε συστηματικά σφάλματα επιλογής και ανάκλησης πληροφοριών.<sup>6</sup> Παρόλα αυτά, μια καλοσχεδιασμένη αναδρομική έρευνα αποτελεί αξιόπιστη και αποτελεσματική προσέγγιση στην αναζήτηση της αιτιολογίας των κακοήθων νεοπλασιών και άλλων χρόνιων νοσημάτων.

*3.6.1. Εμφυτευμένες αναδρομικές μελέτες.* Ο ακριβής ορισμός αυτού του ερευνητικού σχεδιασμού είναι, ακόμα και σήμερα, αμφιλεγόμενος.<sup>3,5</sup> Μια απαραίτητη προϋπόθεση είναι οι μάρτυρες να προέρχονται από ένα σαφώς καθορισμένο ανθρωπο-χρόνο, από τον οποίο προέκυψε το σύνολο των βασικών περιπτώσεων. Δηλαδή, αν ένας από τους μάρτυρες είχε αναπτύξει την υπό μελέτη ασθένεια, θα περιλαμβανόταν με βεβαιότητα μεταξύ των ασθενών. Σύμφωνα με αυστηρό ορισμό, ο όρος «εμφυτευμένες αναδρομικές μελέτες» (nested case-control studies) πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον όταν η υποκείμενη κοορτή έχει προσδιοριστεί εκ των προτέρων και η πληροφορία που αφορά στην έκθεση στον πιθανολογούμενο αιτιολογικό παράγοντα έχει συλλεγεί πριν από τη διάγνωση. Σε αντίθεση με τον παραδοσιακό αναδρομικό ερευνητικό σχεδιασμό, ο οποίος είναι επιρρεπής σε σφάλματα εξαιτίας επιλεκτικής συμμετοχής και διαφορών στην ανάκληση, η εμφυτευμένη αναδρομική έρευνα διατηρεί την αξιοπιστία μιας προοπτικής μελέτης. Οι αναδρομικές έρευνες που είναι εμφυτευμένες σε μια υπάρχουσα κοορτή χρησιμοποιούνται ευρέως για λόγους κόστους-αποτελεσματικότητας, όταν η ανάλυση όλων των μελών της κοορτής απαιτεί μεγάλο κόστος.

Ως παράδειγμα αναφέρεται η μελέτη που αφορούσε στη σχέση της έκθεσης σε σελήνιο με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, η οποία πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της προοπτικής έρευνας των Αμερικανίδων νοσηλευτριών.<sup>17</sup> Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αυξημένη πρόσληψη σεληνίου μπορεί να συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και τα επίπεδα σεληνίου στα νύχια αποτελούν μια αξιόπιστη ένδειξη της έκθεσης σε σελήνιο. Στην κοορτή αυτή είχαν

σημειωθεί 434 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού. Καθώς θα ήταν εξαιρετικά δαπανηρό να γίνουν μετρήσεις για το σύνολο των πολλών χιλιάδων νοσηλευτριών που επέστρεψαν δείγματα νυχιών, επιλέχθηκαν 434 συγκρίσιμες μάρτυρες από το σύνολο της κοορτής. Έτσι, η χρησιμοποίηση του σχεδιασμού της εμφυτευμένης έρευνας είχε ως αποτέλεσμα την ανάλυση δειγμάτων νυχιών για σελλήνιο μόνο από 868 (434+434) νοσηλεύτριες.<sup>17</sup>

**3.6.2. Η εξομοίωση στις αναδρομικές μελέτες.** Συχνά οι αναδρομικές μελέτες πραγματοποιούνται με εξομοίωση (matching). Αυτό σημαίνει ότι οι μάρτυρες επιλέγονται ώστε να είναι όμοιοι με τους αντίστοιχους ασθενείς όσον αφορά στο φύλο, την ηλικία, τη φυλή ή άλλους δημογραφικούς ή κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες που είναι γνωστό ή πιθανόν ότι σχετίζονται με τη νόσο. Η μέθοδος της εξομοίωσης δεν είναι απαραίτητη ούτε αυξάνει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, βελτιώνει όμως τη στατιστική ισχύ, δηλαδή την ικανότητα ανάδειξης μιας γνήσιας σχέσης.<sup>5</sup> Είναι απαραίτητο όμως, όταν έχει χρησιμοποιηθεί εξομοίωση, να συνεκτιμηθεί η διαδικασία αυτή στη στατιστική ανάλυση. Αυτό γίνεται με ειδική εξομοιωμένη ανάλυση (conditional logistic regression), είτε με κοινή ανάλυση (unconditional logistic regression) με σαφή έλεγχο των παραγόντων για τους οποίους έχει γίνει εξομοίωση.

#### 4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΤΥΧΗΣ

Τρία ζητήματα θα πρέπει να διασαφηνιστούν προτού μια επιδημιολογική σχέση θεωρηθεί πραγματική και αξιολογηθεί σε αιτιολογική βάση. Αυτά είναι ο ρόλος της τύχης (chance), ο ρόλος των συγχυτικών επιδράσεων (confounding) και ο ρόλος των συστηματικών σφαλμάτων (systematic error, bias).

##### 4.1. Η τιμή P

Η ζωή είναι γεμάτη από απίθανα συμβάματα και συμπτώσεις. Έτσι, χιλιάδες άνθρωποι έχουν γίνει πλούσιοι από λαχεία, ενώ πολλοί άλλοι έχουν χάσει τη ζωή τους σε απροσδόκητα ατυχήματα, παρόλο που οι πιθανότητες των αντίστοιχων γεγονότων είναι εξαιρετικά μικρές, περίπου 1 στις 100.000 ή και λιγότερο. Η τύχη λειτουργεί με ανάλογο τρόπο στο πλαίσιο της επιστημονικής έρευνας. Αυτό που διαφοροποιείται στην επιστήμη είναι η αξιολόγηση του ρόλου της τύχης, η οποία βασίζεται στην ποσοτικοποίηση και την ορθολογική κρίση.

Ας χρησιμοποιήσουμε το κλασικό παράδειγμα του κέρματος. Αν «στρίψουμε» ένα κέρμα, έχουμε 50% (ή

0,5) πιθανότητα να «γυρίσει κορώνα» και την ίδια πιθανότητα να «γυρίσει γράμματα». Αν στρίψουμε ένα κέρμα τρεις φορές, είναι μάλλον ασυνήθιστο να γυρίσει κορώνα και τις τρεις φορές, αν και δύσκολα κάτι τέτοιο θα εκληφθεί ως ένδειξη ότι το νόμισμα είναι κίβδηλο υπέρ της κορώνας. Η τιμή P στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι 0,25 και υπολογίζεται, πολλαπλασιάζοντας  $0,5 \times 0,5 \times 0,5 = 0,125$  και διπλασιάζοντας στη συνέχεια, καθώς το συμμετρικά αντίθετο αποτέλεσμα, τρία γράμματα στη σειρά, είναι τόσο ακραίο όσο τρεις κορώνες στη σειρά. Το να γυρίσει το κέρμα πέντε φορές στη σειρά κορώνα (ή, αντίθετα, γράμματα) δημιουργεί κάποια υποψία, καθώς η πιθανότητα να συμβεί αυτό είναι σχετικά μικρή ( $P = 1/2^5 \times 2 = 0,0625$ ). Πρέπει να συνειδητοποιηθεί, πάντως, ότι αν 100 άνθρωποι ρίξουν ένα κέρμα 5 φορές ο καθένας, είναι αναμενόμενο 6 από αυτούς να φέρουν, από τύχη, είτε πέντε κορώνες είτε πέντε γράμματα στη σειρά.

Στην Ιατρική και τη Βιολογία, όλα τα φαινόμενα εμπειρεύουν αβεβαιότητα. Οι ερευνητές, προκειμένου να καταλήξουν σε περισσότερο αξιόπιστα συμπεράσματα, επιθυμούν να μειώσουν, όσο το δυνατό περισσότερο, την αβεβαιότητα που δημιουργείται από την τύχη. Ο συγκεκριμένος στόχος επιτυγχάνεται με την ένταξη στην έρευνα μεγαλύτερου αριθμού ατόμων. Η εναπομείνουσα αβεβαιότητα εκτιμάται μέσω στατιστικών δοκιμασιών και εκφράζεται με την τιμή του P.

Η έννοια της τιμής P δεν κατανοείται εύκολα, ενώ η χρήση του P είναι συχνά λανθασμένη. Οι τιμές P εκφράζονται παραδοσιακά ως αριθμητικά κλάσματα του 1. Έτσι, μια τιμή  $P = 0,1$  δηλώνει ότι υπάρχει 10% πιθανότητα μια συγκεκριμένη θετική συσχέτιση ή μια περισσότερο ακραία από αυτήν (ή η συμμετρικά αντίθετή της) να προκύψει από τύχη, αν στην πραγματικότητα δεν υπάρχει οποιαδήποτε σχέση.

Στην ουσία, η τιμή P ερμηνεύεται κατ' αυτόν τον τρόπο μόνο στην περίπτωση που εκτελείται μόνο μία σύγκριση ή μόνο μία στατιστική δοκιμασία. Όταν διεξάγονται πολλαπλές συγκρίσεις ή στατιστικές δοκιμασίες, το σύστημα των αντίστοιχων τιμών P χάνει τη συλλογική ερμηνευσιμότητά του. Έχουν προταθεί διαδικασίες που είναι σε θέση να λαμβάνουν υπόψη τον αριθμό των συγκρίσεων και των στατιστικών ελέγχων που έχουν εκτελεστεί, αλλά δεν έχουν γίνει γενικά αποδεκτές και δεν χρησιμοποιούνται συστηματικά.<sup>18</sup>

Μια τιμή  $P < 0,05$  αντιμετωπίζεται παραδοσιακά –αν και στην πραγματικότητα αυθαίρετα– ως ένδειξη ότι μια παρατηρηθείσα συσχέτιση δεν έχει προκύψει από τύχη. Έστω ότι η αναλογία των συστηματικών καπνιστών διαπι-

στώνεται ότι είναι μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα παρά μεταξύ ατόμων που δεν πάσχουν από τη νόσο και ότι η τιμή  $P < 0,05$ . Αυτό σημαίνει ότι, αν το κάπνισμα δεν σχετίζεται με τον καρκίνο του πνεύμονα, η πιθανότητα εύρεσης μιας διαφοράς σαν αυτή που διαπιστώθηκε, ή περισσότερο ακραίας, είναι  $< 5\%$ . Με άλλα λόγια, φαίνεται απίθανο η τύχη να ερμηνεύει τη συγκεκριμένη συσχέτιση. Παρόλα αυτά, μικρές τιμές  $P$ , συμπεριλαμβανομένων τιμών σημαντικά  $< 0,05$ , δεν εγγυώνται ότι μια συσχέτιση είναι γνήσια και, πολύ περισσότερο, αιτιολογική. Ακόμα και στην περίπτωση που μια τιμή  $P$  είναι πολύ μικρή και έχει προκύψει από μια προσεκτικά διεξαχθείσα μελέτη, είναι δυνατό να αγνοηθεί όταν το σχετικό αποτέλεσμα δεν είναι βιοϊατρικά εύλογο.<sup>1</sup>

Μια κοινή παρανόηση είναι ότι, αν έχουμε την εκτίμηση μιας τιμής  $P$  (για παράδειγμα, μια τιμή  $P = 0,03$ ), τότε το συμπληρωματικό της (δηλαδή το υπόλοιπο  $0,97$ ) μπορεί να ερμηνευτεί ως η πιθανότητα ότι η συγκεκριμένη συσχέτιση είναι γνήσια.<sup>1</sup> Αυτή η παρανόηση, αν και σπάνια δηλώνεται με σαφήνεια στην επιστημονική βιβλιογραφία, διέπει τα συμπεράσματα πολλών επιδημιολογικών αναφορών που δεν βασίζονται σε ορθές μεθοδολογικές αρχές και βιοϊατρική ουσία.

Πρέπει ακόμη να γίνει σαφές ότι η τιμή  $P$  από μόνη της δεν παρέχει πληροφορία σχετικά με την ένταση μιας συγκεκριμένης συσχέτισης. Μια ασθενής συσχέτιση μπορεί να είναι στατιστικά πολύ σημαντική (πολύ μικρή τιμή  $P$ ) όταν η μελέτη είναι μεγάλη και μια ισχυρή συσχέτιση μπορεί να είναι στατιστικά μη σημαντική (μεγάλη τιμή  $P$ ) όταν η μελέτη είναι μικρή.<sup>5</sup>

#### 4.2. Όρια αξιοπιστίας

Η έννοια των ορίων αξιοπιστίας αναπτύχθηκε προκειμένου να ενσωματωθεί πληροφορία που αφορά στην ένταση μιας συσχέτισης στην έννοια της στατιστικής σημαντικότητας. Περισσότερο συνηθισμένη είναι η χρήση των  $95\%$  ορίων αξιοπιστίας. Με όρια αξιοπιστίας  $95\%$ , υπάρχει κατά  $95\%$  εμπιστοσύνη ότι το διαμορφούμενο διάστημα καλύπτει το πραγματικό μέτρο της συσχέτισης (για παράδειγμα, το σχετικό κίνδυνο). Προφανώς, σε  $5$  από τις  $100$  φορές, το πραγματικό μέτρο δεν περιέχεται στο συγκεκριμένο διάστημα. Τα όρια αξιοπιστίας συνδέονται στενά με την τιμή  $P$ . Το εύρος του ορίου αξιοπιστίας καθορίζεται από το επιθυμητό επίπεδο της εμπιστοσύνης, καθώς και από το μέγεθος του δείγματος. Έτσι, το διάστημα είναι ευρύτερο αν περιλαμβάνει την πραγματική τιμή με  $95\%$  βεβαιότητα, παρά με  $80\%$  βεβαιότητα. Αντίστοιχα, μικρότερες έρευνες συνδυάζονται

με ευρύτερα όρια αξιοπιστίας παρά μεγαλύτερες μελέτες.

### 5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΓΧΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Ο ρόλος της τύχης αφορά στις μελέτες όλων των ειδών, είτε πρόκειται για παρεμβατικές (πειραματικές) είτε για μη παρεμβατικές. Όπως αναφέρθηκε, οι παρεμβατικές μελέτες υπερτερούν μεθοδολογικά σε σχέση με τις μη παρεμβατικές. Με δεδομένη την τυχαιοποίηση της έκθεσης, την πλήρη παρακολούθηση όλων των συμμετεχόντων και τη διπλή-τυφλή αξιολόγηση του αποτελέσματος, οι παρεμβατικές έρευνες δεν είναι επιρρεπείς σε συστηματικά σφάλματα και συγχυτικές επιδράσεις. Η ορθή εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ μιας συγκεκριμένης έκθεσης και μιας συγκεκριμένης νόσου προϋποθέτει ότι κάθε άλλος παράγοντας που θα μπορούσε δυνητικά να επηρεάσει την επέλευση της νόσου είτε είναι σταθερός μεταξύ των ατόμων που μελετώνται είτε κατανέμεται εξίσου μεταξύ των εκτεθειμένων και των μη εκτεθειμένων ατόμων.<sup>1,2,4,5</sup>

Μια παρεμβατική μελέτη χαρακτηρίζεται από την τυχαία κατανομή των ατόμων σε εκτεθειμένους και μη εκτεθειμένους. Έτσι, εξασφαλίζεται ότι οι δύο (ή περισσότερες) ομάδες θα είναι παρόμοιες όσον αφορά στην κατανομή γνωστών αλλά και άγνωστων παραγόντων, που θα ήταν δυνατό να επηρεάσουν το μελετώμενο αποτέλεσμα. Σε μερικές μελέτες, απόκρυψη (blinding) των αξιολογούμενων εκθέσεων τόσο από τους ερευνητές όσο και από τους συμμετέχοντες, μέσω της χρήσης κατάλληλων διαδικασιών (για παράδειγμα, πανομοιότυπα αδρανή δισκία, τα λεγόμενα placebo), μπορεί να αποτρέψει υποσυνείδητες ή συνειδητές συστηματικές διαφοροποιήσεις, που θα ήταν δυνατό να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Εντούτοις, σε πραγματικές συνθήκες, η δημιουργία συνθηκών που να εξαλείφουν ολοκληρωτικά τις συγχυτικές επιδράσεις και τα συστηματικά σφάλματα είναι δύσκολη, ακόμα και στην περίπτωση των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

Η τυχαιοποιημένη μελέτη, με τα μεθοδολογικά της πλεονεκτήματα, κυριαρχεί στις έρευνες σε πειραματόζωα. Η εφαρμογή όμως πειραμάτων στους ανθρώπους αντιμετωπίζει σοβαρά προβλήματα, τα σημαντικότερα από τα οποία είναι δεοντολογικής φύσης. Για το λόγο αυτόν, οι περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες σε ανθρώπους πραγματοποιούνται προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων και σε μερικές περιπτώσεις να αξιολογηθεί η αποτελεσματικό-



τητα των προληπτικών παρεμβάσεων με εμβόλια, βιταμίνες κ.λπ.<sup>4</sup>

### 5.1. Συγχυτικές επιδράσεις

Συγχυτική επίδραση δημιουργείται όταν ένας παράγοντας, διαφορετικός από τον παράγοντα του οποίου διερευνάται η αιτιολογική επίδραση σε μια συγκεκριμένη νόσο, συσχετίζεται τόσο με τον υπό μελέτη παράγοντα όσο και με τη νόσο. Στην προσπάθεια διερεύνησης αν ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) προκαλεί καρκίνο του ήπατος, ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) αποτελεί έναν πιθανό συγχυτικό παράγοντα. Η συγχυτική επίδραση προκύπτει καθώς ο HBV προκαλεί καρκίνο του ήπατος, ενώ, επιπλέον, οι φορείς του HBV είναι πιθανότερο να είναι φορείς και του HCV (οι δύο ιοί μεταδίδονται σε μεγάλο βαθμό μέσω της ίδιας οδού). Έτσι, αν η συγχυτική επίδραση του HBV δεν ληφθεί υπόψη κατά το σχεδιασμό ή την ανάλυση των δεδομένων, η ένταση της σχέσης μεταξύ του HCV και του καρκίνου του ήπατος θα εμφανιστεί υπερεκτιμημένη. Ένα άλλο ιδιόμορφο παράδειγμα είναι η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της κατοχής σπирτων ή αναπήρα αφενός και της ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα αφετέρου. Προφανώς, ούτε τα σπирτα ούτε ο αναπήρας προκαλούν καρκίνο του πνεύμονα. Η συσχέτισή τους με την ασθένεια οφείλεται αποκλειστικά στη συγχυτική επίδραση του πραγματικού αιτιολογικού παράγοντα, δηλαδή του καπνίσματος.

Ο ρόλος των συγχυτικών επιδράσεων αντιμετωπίζεται μεθοδολογικά με διάφορους τρόπους, μερικοί από τους οποίους είναι απλοί, ενώ μερικοί άλλοι περισσότερο σύνθετοι. Όλοι οι τρόποι προϋποθέτουν την ικανοποίηση δύο συνθηκών: (α) ότι όλες οι συγχυτικές επιδράσεις έχουν επισημανθεί ή πιθανολογηθεί και (β) ότι οι συγκεκριμένοι, δυνητικά συγχυτικοί, παράγοντες μπορεί να μετρηθούν με ακρίβεια.<sup>19</sup> Όταν η μελέτη είναι αρκετά μεγάλη, ο ρόλος όλων των πιθανολογούμενων συγχυτικών παραγόντων μπορεί να αξιολογηθεί στο πλαίσιο κατάλληλης πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Παρόλα αυτά, η δυνατότητα να επισημάνει κάποιος όλους τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και να τους μετρήσει επακριβώς είναι συχνά πέρα από τον έλεγχο του ερευνητή. Το αποτέλεσμα αυτής της αδυναμίας είναι αυτό που μεθοδολογικά καλείται υπολειπόμενη συγχυτική επίδραση (residual confounding).<sup>4,5,19</sup>

### 5.2. Συστηματικά σφάλματα

Η συλλογή των στοιχείων που χρησιμοποιούνται στις επιδημιολογικές έρευνες βασίζεται στην ορθή ανάκλη-

ση της έκθεσης από τους συμμετέχοντες, τη δυνατότητα μέτρησης συγκεκριμένων βιολογικών δεικτών ή την επάρκεια υπάρχοντων αρχείων. Η ποιότητα των δεδομένων από τις πηγές αυτές δεν είναι πάντα ικανοποιητική. Για παράδειγμα, μελέτες που ασχολούνται με το ρόλο της διατροφής στην αιτιολογία νοσημάτων βασίζονται στην ανάκληση πληροφοριών που αφορούν στη συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων ή ποτών. Η χρήση βιολογικών δεικτών –όπως η συγκέντρωση βιταμινών ή ιχνοστοιχείων στο αίμα– για τον ίδιο σκοπό δεν βοηθά ιδιαίτερα, καθώς οι σχετικές μετρήσεις δεν αντανακλούν επαρκώς μακροχρόνια έκθεση. Η δυσταξινόμηση που μπορεί να δημιουργηθεί εξαιτίας αυτών των περιορισμών ενδέχεται να δημιουργήσει συστηματικά σφάλματα, αν το σφάλμα ανάκλησης είναι διαφορετικό στις βασικές περιπτώσεις και τους μάρτυρες (αναδρομικές έρευνες) ή στους εκτεθειμένους και τους μη εκτεθειμένους (προοπτικές έρευνες).

Στις αναδρομικές μελέτες, η τεκμηρίωση του αιτιολογικού παράγοντα γίνεται μετά την επέλευση της ασθένειας. Κατά συνέπεια, ο ερευνητικός αυτός σχεδιασμός είναι ιδιαίτερα επιρρεπής σε σφάλματα ανάκλησης. Ειδικότερα, μια εύλογη ανησυχία δημιουργείται από το ενδεχόμενο οι ασθενείς ή οι συγγενείς τους, για συνειδητούς ή μη λόγους, να ανατρέχουν συστηματικότερα στα γεγονότα του παρελθόντος, προσπαθώντας να ταυτοποιήσουν πιθανές εκθέσεις που ενδέχεται να συνδέονται με την ασθένεια.

Επιπλέον, το γεγονός ότι οι αναδρομικές μελέτες χρησιμοποιούν μια ομάδα μαρτύρων τις κάνει επιρρεπείς σε σφάλματα επιλογής. Τέτοια σφάλματα προκύπτουν όταν οι μάρτυρες δεν είναι αντιπροσωπευτικοί του πληθυσμού ή, αυστηρότερα, του ανθρωπο-χρόνου που ανέδειξε τις περιπτώσεις.<sup>20-22</sup> Έτσι, αν οι μάρτυρες αρνούνται να συμμετέχουν με μεγαλύτερη συχνότητα, δηλαδή αν είναι καπνιστές ή δεν είναι, αυτό θα οδηγήσει στην υποεκτίμηση της συχνότητας καπνίσματος στην ομάδα των μαρτύρων και, κατά συνέπεια, στην υπερεκτίμηση του ρόλου του καπνίσματος στην αιτιολογία της υπό μελέτη νόσου. Οι νοσοκομειακοί μάρτυρες, οι γείτονες ή οι φίλοι και οι μάρτυρες που εντοπίζονται μέσω ερευνών από τηλεφωνικούς καταλόγους χαρακτηρίζονται από ιδιόμορφα σφάλματα επιλογής,<sup>4</sup> που δεν αποτελούν το αντικείμενο της παρούσας ανασκόπησης.

Σε αντίθεση με τα σφάλματα ανάκλησης και επιλογής, που πλήττουν κυρίως τις αναδρομικές έρευνες, τα προβλήματα τύχης και συγχυτικών επιδράσεων είναι εξίσου συχνά στις προοπτικές και στις αναδρομικές μελέτες.<sup>2,4,5</sup>

## 6. ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

### 6.1. Δείκτες αιτιότητας

Βασικός στόχος της επιδημιολογίας είναι να καθορίσει το μέγεθος της αλλαγής που προκαλείται στη συχνότητα μιας νόσου, μετά από έκθεση σε κάποιον παράγοντα. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο στόχος, είναι δυνατό να μετρηθεί η αθροιστική επίπτωση (cumulative incidence) ή η επίπτωση (incidence) μεταξύ αυτών που εκτίθενται και αυτών που δεν εκτίθενται σε κάποιον παράγοντα. Για παράδειγμα, θα μπορούσαμε να παρατηρήσουμε ότι η επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα σε έναν πληθυσμό καπνιστών είναι 1000 ανά 100.000 ανθρωπο-χρόνια, αλλά ο δείκτης αυτός δεν παρέχει πληροφορία σχετικά με το πόσες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα θα εμφανίζονταν στον πληθυσμό αυτόν, αν δεν υπήρχαν καπνιστές. Έτσι, ουσιαστικά διαμορφώνεται η ανάγκη συλλογής πληροφορίας τόσο από εκτεθειμένο όσο και από μη εκτεθειμένο ανθρωπο-χρόνο. Καθώς η εμπειρία της ομάδας των μη καπνιστών δηλώνει το τι θα συνέβαινε στην ομάδα των καπνιστών αν αυτοί δεν κάπνιζαν, η διαφορά στους δείκτες αντιπροσωπεύει την επιβάρυνση εξαιτίας του καπνίσματος. Η διαφορά μπορεί να αναφέρεται είτε στην αθροιστική επίπτωση είτε στην επίπτωση.

Παρόλο που οι απόλυτες διαφορές ερμηνεύονται με ευκολία, περισσότερο συχνά χρησιμοποιούνται δείκτες που λαμβάνονται ως πηλίκια (λόγοι) και είναι γνωστοί ως διάφορες εκφράσεις σχετικού κινδύνου: πηλίκιο κινδύνου (risk ratio), πηλίκιο επίπτωσης (rate ratio), σχετικός λόγος (odds ratio), προτυπωμένο πηλίκιο θνησιμότητας (standardized mortality ratio) και προτυπωμένο πηλίκιο επίπτωσης (standardized incidence ratio). Οι δείκτες του σχετικού κινδύνου παρέχουν μια εκτίμηση του αναλογικού μεγέθους της επίδρασης της έκθεσης σε έναν ενδεχόμενο αιτιολογικό παράγοντα. Η τιμή 1 υποδηλώνει ότι η έκθεση στον παράγοντα που μελετάται δεν επηρεάζει την επίπτωση της υπό μελέτη νόσου. Τιμές μικρότερες ή μεγαλύτερες του 1 υποδεικνύουν αρνητική ή θετική συσχέτιση, αντίστοιχα.<sup>4,5</sup> Για παράδειγμα, ένας σχετικός κίνδυνος 0,5 σημαίνει ότι η νόσος εμφανίζεται με τη μισή συχνότητα μεταξύ των εκτεθειμένων συγκριτικά με τους μη εκτεθειμένους ή με διπλάσια συχνότητα στους μη εκτεθειμένους συγκριτικά με τους εκτεθειμένους. Κατά συνέπεια, ο υπό μελέτη παράγοντας εμφανίζεται να είναι προστατευτικός. Αντίθετα, αν ο σχετικός κίνδυνος είναι 1,5, τότε η επίπτωση είναι 50% μεγαλύτερη μεταξύ των εκτεθειμένων συγκριτικά με τους μη εκτεθειμένους.

Οι μελέτες που βασίζονται σε διαχρονική παρακολούθηση κλειστών κοορτών μπορεί να αναλυθούν χρησιμοποιώντας τόσο δείκτες επίπτωσης όσο και δείκτες αθροιστικής επίπτωσης. Οι αναλύσεις που βασίζονται σε δείκτες αθροιστικής επίπτωσης είναι χρήσιμες μόνο υπό ορισμένες προϋποθέσεις, κυρίως όταν υπάρχει ισόχρονη και χωρίς απώλειες παρακολούθηση των εκτεθειμένων και των μη εκτεθειμένων ατόμων (π.χ. η μελέτη επιδημικών εκρήξεων, όπως σε τροφικές δηλητηριάσεις).

### 6.2. Αλληλεπίδραση ή συνέργεια (interaction ή synergy)

Από καθαρά βιολογική άποψη, η δράση συνιστωσών αιτιών μέσα στο ίδιο επαρκές αιτιολογικό σύμπλεγμα μπορεί να εκληφθεί ως η βάση της βιολογικής αλληλεπίδρασης. Στο πλαίσιο αυτό, δύο ή περισσότεροι παράγοντες στο ίδιο αιτιολογικό σύμπλεγμα δρουν συνεργικά και προκαλούν τη νόσο, ενώ αν απουσιάζει έστω και ένας παράγοντας δεν προκαλείται η νόσος. Από επιδημιολογική άποψη, η αλληλεπίδραση συχνά χαρακτηρίζεται ως τροποποίηση της επίδρασης, δηλαδή ενώ ο παράγοντας Α και ο παράγοντας Β, δρώντας μεμονωμένα, έχουν μια συγκεκριμένη επίδραση στην εμφάνιση της νόσου, η συνεπίδραση των δύο αυτών παραγόντων έχει αποτέλεσμα μεγαλύτερο (ή μικρότερο) από ό,τι θα αναμενόταν από τη σύνθεση των επιμέρους επιδράσεων. Αν οι επιμέρους επιδράσεις αξιολογούνται αθροιστικά, τότε η αλληλεπίδραση θεωρείται ως υπεραθροιστική ή υποαθροιστική. Αν, αντίθετα, οι επιμέρους επιδράσεις αξιολογούνται πολλαπλασιαστικά, τότε η αλληλεπίδραση θεωρείται ως υπερπολλαπλασιαστική ή υποπολλαπλασιαστική.

Η έννοια της αλληλεπίδρασης αναδεικνύεται με το παρακάτω παράδειγμα, που αφορά στις επιδράσεις του αμιάντου και του καπνίσματος στην εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα.<sup>23</sup> Παρακολουθήθηκαν διαχρονικά 12.000 άνδρες εργάτες με πολυετή προηγούμενη έκθεση σε αμιάντο και 73.000 άνδρες αντίστοιχης ηλικίας και κοινωνικής τάξης που δεν είχαν εκτεθεί σε αμιάντο. Συγκρινόμενοι με άνδρες που δεν είχαν εκτεθεί σε αμιάντο και δεν ήταν καπνιστές, οι καπνιστές που δεν είχαν εκτεθεί στον αμιάντο είχαν σχετικό κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα 10,9, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για όσους είχαν εκτεθεί στον αμιάντο αλλά δεν ήταν καπνιστές ήταν 5,2. Ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ ανδρών που ήταν τόσο καπνιστές όσο και εκτεθειμένοι στον αμιάντο ήταν 53,2. Κατά συνέπεια, σε αθροιστική θεώρηση υπάρχει υπεραθροιστική συνέργεια, ενώ σε πολλαπλασιαστική θεώρηση, ο σχετικός κίνδυνος στους εκτεθειμένους τόσο στο κάπνισμα όσο και

στον αμίαντο είναι πρακτικά όσος θα αναμενόταν από τις επιμέρους επιδράσεις ( $10,9 \times 5,2 = 56,7$ , δηλαδή περίπου ίσο με 53,2).

Δεν υπάρχουν σαφή κριτήρια για το αν η αλληλεπίδραση πρέπει να προσεγγίζεται σε αθροιστική ή πολλαπλασιαστική βάση. Όσον αφορά στον καρκίνο, η πολυσταδιακή θεωρία της αιτιολογίας του προσεγγίζεται καλύτερα με βάση την πολλαπλασιαστική θεώρηση της αντεπίδρασης.<sup>24</sup>

### 6.3. Μετα-ανάλυση

Αυτή καθαυτή η τυχαία διακύμανση δεν αποτελεί ανυπερβλήτο πρόβλημα στην επιδημιολογία. Μεγαλύτερες έρευνες και, τελικά, ποσοτικές συνεκτιμήσεις των αποτελεσμάτων των επιμέρους ερευνών μπορεί να περιορίσουν σημαντικά το ρόλο της τύχης. Οι ποσοτικές συνεκτιμήσεις καλούνται μετα-αναλύσεις (meta-analyses) ή συν-αναλύσεις (pooled analyses). Δεν υπάρχει σαφής διάκριση μεταξύ των δύο όρων, παρόλο που η μετα-ανάλυση χρησιμοποιείται συχνότερα στην περίπτωση που συνδυάζονται δημοσιευμένα αποτελέσματα, ενώ στη συν-ανάλυση ατομικά δεδομένα προερχόμενα από επιμέρους μελέτες παραχωρούνται στον ερευνητή, που αναλαμβάνει να τα συνδυάσει και να τα αναλύσει συλλογικά.

Οι μετα-αναλύσεις και οι συν-αναλύσεις έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τις τυχαίοποιημένες κλινικές έρευνες. Όταν οι μελέτες αυτού του είδους έχουν πραγματοποιηθεί με τρόπο μεθοδολογικά άρτιο, δεν δημιουργείται πρόβλημα από συγχυτικές επιδράσεις και συστηματικά σφάλματα.<sup>25</sup> Για τις μη παρεμβατικές επιδημιολογικές μελέτες που βασίζονται σε παρατηρήσεις και όχι σε προγραμματισμένες παρεμβάσεις, οι μετα-αναλύσεις και οι συν-αναλύσεις δεν έχουν γίνει γενικά αποδεκτές.<sup>26,27</sup> Μερικοί ερευνητές εκφράζουν ανησυχία ότι η στατιστική συνεκτίμηση δεν μπορεί να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά προβλήματα που δημιουργούνται από υπολειπόμενες συγχυτικές επιδράσεις, αφανή συστηματικά σφάλματα και επιλεκτική δημοσίευση των εντυπωσιακότερων ευρήματων. Παρόλα αυτά, πολλές μετα-αναλύσεις, για παράδειγμα, ερευνών για τη σχέση μεταξύ καρκίνου του μαστού και θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης<sup>28</sup> ή πρόσληψης κορεσμένων λιπιδίων<sup>29</sup> έχουν γίνει ευρέως αποδεκτές.

## 7. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

### 7.1. Γενικές αρχές

Κρατικοί οργανισμοί με επικέντρωση στη δημόσια υγεία είναι δυνατό να διαμορφώνουν πρότυπα ή να

θέτουν όρια, ακόμα και όταν οι ενδείξεις αιτιότητας είναι ανεπαρκείς. Στην προκειμένη περίπτωση, η διαμόρφωση προτύπων ή ορίων εξυπηρετεί, με μεγάλα περιθώρια ασφάλειας, την προστασία ακόμη και από ατεκμηρίωτο κίνδυνο, αλλά οι σχετικές ενέργειες δεν αποτελούν έμμεση αποδοχή ότι έχει στοιχειοθετηθεί αιτιολογική σχέση.

Όταν τα αποτελέσματα μιας μεγάλης επιδημιολογικής έρευνας, που έχει ειδικά σχεδιαστεί για να εξετάσει μια συγκεκριμένη αιτιολογική υπόθεση, είναι σαφή και δεν υπάρχει ένδειξη υπολειπόμενων συγχυτικών επιδράσεων ή συστηματικών σφαλμάτων, είναι αποδεκτό να επιχειρείται αιτιολογική ερμηνεία. Αντίθετα, είναι πρώιμο να επιχειρείται τέτοια ερμηνεία όταν δεν υπάρχει συγκεκριμένη αιτιολογική υπόθεση, η συσχέτιση μεταξύ του πιθανολογούμενου αιτιολογικού παράγοντα και της νόσου είναι ασθενής, δεν υπάρχει βιοϊατρική κατοχύρωση και έχουν γίνει πολλαπλές στατιστικές δοκιμασίες.

Η επαναλαμβανόμενη ανάδειξη μιας συσχέτισης στην ίδια κατεύθυνση και σε ανάλογο βαθμό, σε έρευνες που έχουν γίνει από διαφορετικούς ερευνητές σε διαφορετικούς πληθυσμούς, ισχυροποιεί το ενδεχόμενο ύπαρξης μιας αυθεντικής αιτιολογικής σχέσης, αλλά δεν μπορεί να την τεκμηριώσει με βεβαιότητα. Ούτε οι στατιστικά σημαντικές μετα-αναλύσεις στοιχειοθετούν αποδεικτικό στοιχείο, αφού δεν μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη αφανών συγχυτικών επιδράσεων ή συστηματικών σφαλμάτων. Στο σημείο αυτό συντίθενται η βιοϊατρική γνώση και τα επιδημιολογικά στοιχεία και η εναρμόνισή τους αποτελεί την κατευθυντήρια αρχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων των επιδημιολογικών ερευνών.

Κριτήρια για την τεκμηρίωση αιτιολογικής σχέσης έχουν προταθεί κατά καιρούς από διακεκριμένους επιδημιολόγους αλλά και ερευνητικούς φορείς, συμπεριλαμβανομένων των McMahon et al,<sup>30</sup> US Surgeon General,<sup>31</sup> Bradford Hill,<sup>32</sup> IARC,<sup>33</sup> Evans,<sup>34</sup> Rothman<sup>35</sup> και άλλων. Θα πρέπει να γίνεται επιλογή των κατάλληλων κριτηρίων, ανάλογα με το αν τα υπό θεώρηση αποτελέσματα αφορούν σε μια συγκεκριμένη έρευνα, περισσότερες από μία έρευνες ή ένα μεμονωμένο άτομο.<sup>36</sup>

### 7.2. Επίπεδα αιτιολογικής συλλογιστικής

Όπως προαναφέρθηκε, η επίκληση κριτηρίων αιτιότητας μπορεί να γίνει σε τρία επίπεδα: (α) αναφορικά με μια συγκεκριμένη έρευνα (επίπεδο I), (β) αναφορικά με σειρά ερευνών, ακολουθώντας επαγωγική διαδικασία (επίπεδο II) και (γ) αναφορικά με συγκεκριμένο άτομο, ακολουθώντας παραγωγική διαδικασία, εφόσον έχει ήδη

τεκμηριωθεί η αιτιολογική σχέση σε συλλογικό επίπεδο (επίπεδο III).<sup>36</sup>

**7.2.1. Επίπεδο I (μια συγκεκριμένη μελέτη).** Η πιθανότητα ότι μια συσχέτιση που διαπιστώθηκε σε μια μεμονωμένη έρευνα είναι αιτιολογική ενισχύεται όταν (α) έχουν κατά το δυνατό ελαχιστοποιηθεί οι συγχυτικές επιδράσεις, (β) έχουν κατά το δυνατό ελαχιστοποιηθεί τα συστηματικά σφάλματα, (γ) η τυχαία διακύμανση είναι περιορισμένη, δηλαδή τα όρια αξιοπιστίας είναι στενά, (δ) η συσχέτιση (όπως αντανακλάται στο σχετικό κίνδυνο) είναι ισχυρή, (ε) υπάρχει μονοτονική καμπύλη συσχέτισης, δηλαδή γραμμική δοσο-ανταπόκριση, (στ) η χρονική αλληλουχία έκθεσης και αποτελέσματος είναι συμβατή με την πιθανολογούμενη λανθάνουσα περίοδο της νόσου και (ζ) η αιτιολογική σχέση δεν έρχεται σε αντίθεση με αρχές της Φυσικής και της Βιολογίας. Επισημαίνεται ότι σπάνια είναι δυνατό να τεκμηριωθεί αιτιότητα με βάση μία μόνο επιδημιολογική έρευνα.

**7.2.2. Επίπεδο II (σειρά ερευνών).** Η τεκμηρίωση αιτιότητας στο επίπεδο αυτό προϋποθέτει σειρά ερευνών με συγκλίνοντα αποτελέσματα, συμβατότητα αναλυτικών και οικολογικών δεδομένων και, στην καλύτερη περίπτωση, ένα κατάλληλο υπόδειγμα σε πειραματόζωα, καθώς επίσης κατανόηση σε μοριακό ή κυτταρικό επίπεδο της υποκείμενης παθογενετικής διαδικασίας.

**7.2.3. Επίπεδο III (αναφορά σε συγκεκριμένο άτομο).** Γενικά, είναι εξαιρετικά δύσκολο να τεκμηριωθεί μια σχέση σε ατομικό επίπεδο, επειδή ακόμα και όταν ένας καπνιστής έχει αναπτύξει καρκίνο του πνεύμονα δεν

είναι βέβαιο ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση (δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ότι ο συγκεκριμένος ασθενής θα ανέπτυξε καρκίνο ακόμα και αν δεν κάπνιζε). Ένα παραγωγικό (deductive) αποφατικό συμπέρασμα στην περίπτωση αυτή είναι δυνατό να διατυπωθεί με σχετική εμπιστοσύνη όταν καλύπτονται όλες οι παρακάτω προϋποθέσεις: (α) η υπό μελέτη έκθεση πρέπει να είναι τεκμηριωμένη αιτία της υπό μελέτη νόσου (επίπεδο II), (β) η έκθεση του συγκεκριμένου ατόμου στον ενοχοποιούμενο αιτιολογικό παράγοντα πρέπει να έχει χαρακτηριστικά συμβατά (ως προς την ένταση, διάρκεια κ.λπ.) με εκείνα που χαρακτηρίζουν την αιτιολογική δράση στο επίπεδο II, (γ) ο ασθενής δεν πρέπει να έχει εκτεθεί σε άλλη τεκμηριωμένη αιτία της νόσου και (δ) ο σχετικός κίνδυνος μεταξύ του υπό εξέταση παράγοντα στη συγκεκριμένη περίπτωση και της θεωρούμενης νόσου πρέπει να είναι  $>2$ . Όταν ο σχετικός κίνδυνος είναι  $>1$  αλλά  $<2$ , το άτομο που έχει εκτεθεί και έχει αναπτύξει τη νόσο είναι πιθανότερο να την ανέπτυξε για άλλους λόγους και όχι από τη συγκεκριμένη έκθεση.<sup>4</sup> Για παράδειγμα, αν ο κίνδυνος για έναν άνδρα 55 ετών, ήπιο καπνιστή, να υποστεί καρδιακή προσβολή τα επόμενα πέντε έτη είναι 6% και εκείνος ενός μη καπνιστή της ίδιας ηλικίας είναι 4% (σχετικός κίνδυνος (1,5), μόνο 33% του κινδύνου του καπνιστή (δηλαδή το 1/3 από το συνολικό 6%) μπορεί να αποδοθεί στο κάπνισμα. Όταν ο σχετικός κίνδυνος είναι  $>2$ , ένα συγκεκριμένο άτομο που έχει εκτεθεί και έχει αναπτύξει την υπό μελέτη νόσο είναι πιθανότερο να την έχει αναπτύξει εξαιτίας της έκθεσης.

## ABSTRACT

### Epidemiologic investigation of the etiology of chronic diseases

P. LAGIOU,<sup>1</sup> A. LAGIOU,<sup>1,2</sup> V. KALAPOTHAKI,<sup>1</sup> H.O. ADAMI,<sup>3</sup> D. TRICHOPOULOS<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Hygiene and Epidemiology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

<sup>2</sup>Faculty of Health Professions, Athens Technological Institute (T.E.I.), Athens, Greece

<sup>3</sup>Department of Medical Epidemiology & Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>4</sup>Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, USA

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(1):36–49

Etiology in epidemiology, preventive medicine and medicine, in general, is stochastic (probabilistic) rather than strictly deterministic. In this review, the concepts of cause and causality in the context of epidemiology and preventive medicine and the epidemiologic designs which are employed for the study of the etiology of chronic diseases are considered. Randomized intervention trials (randomized trials) are optimal but in many situations are either ethically unacceptable or very difficult to implement. Non-interventional (observational) epidemiological investigations including ecologic, retrospective (case-control), prospective (cohort, follow-up) studies, are frequently used and there is also a tendency of increased use of meta-analyses and pooled analyses. Characteristics, advantages and disadvantages of prospective and retrospective epidemiological investigations are de-

scribed and the conditions that dictate the use of one or the other design are indicated. Basic concepts of epidemiology as person-time, the reference population, the main effect indicators and interaction (effect modification) are presented and explained. Since the documentation of causality presupposes minimization of the role of systematic errors, confounding influences and chance, the respective concepts are described and their consequences in epidemiologic research are considered. Problems in the interpretation of the P value which is frequently used to assess statistical significance are discussed and the inherent advantages of confidence intervals to describe results while taking into account random variation are stressed. Lastly, etiologic inference is considered in the context of a single study, a series of studies or a particular exposed individual.

**Key words:** Epidemiology, Etiology, Statistical significance, Systematic errors

## Βιβλιογραφία

1. MIETTINEN OS. *Theoretical epidemiology: Principles of occurrence, research in medicine*. Wiley, New York, 1985
2. HENNEKENS CH, BURING JE. *Epidemiology in medicine*. Little, Brown, Boston, 1987
3. WALKER AM. *Observation and inference: An introduction to the methods of epidemiology*. Epidemiology Resources Inc, Boston, 1991
4. McMAHON B, TRICHOPOULOS D. *Epidemiology: principles and methods*. Little, Brown, Boston, 1996
5. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, 1998
6. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΛΑΓΙΟΥ Π. *Γενική και κλινική επιδημιολογία*. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 2002
7. ROTHMAN KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976, 104:587–592
8. McMAHON B. Strengths and limitations of epidemiology. In: *The National Research Council in 1979. Current issues and studies*. National Academy of Sciences, Washington, DC, 1979:91–104
9. MORGENSTERN H. Uses of ecologic analysis in epidemiologic research. *Am J Public Health* 1982, 72:1336–1344
10. ADAMI HO, HUNTER D, TRICHOPOULOS D (eds). *Textbook of cancer epidemiology*. Oxford University Press, 2002
11. POOLE C, TRICHOPOULOS D. Extremely low-frequency electric and magnetic fields and cancer. *Cancer Causes Control* 1991, 2:267–276
12. DOLE R, PETO R, WHEATLEY K, GRAY R, SUTHERLAND I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. *Br Med J* 1994, 309:910–911
13. WEIDERPASS E, ADAMI HO, BARON JA, MAGNUSSON C, BERGSTROM R, LINDGREN A ET AL. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:1131–1137
14. DOLE R, HILL AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. *Br Med J* 1956, 2:1071–1081
15. HENNEKENS CH, SPEIZER FE, LIPNICK RJ, ROSNER B, BAIN C, BELANGER C ET AL. A case-control study of oral contraceptive use and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984, 72:39–42
16. ZHANG S, HUNTER DJ, FORMAN MR, ROSNER BA, SPEIZER FE, COLDITZ GA ET AL. Dietary carotenoids and vitamins A, C and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:547–556
17. HUNTER DJ, MORRIS JS, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, SPEIZER FE, WILLETT WC. A prospective study of selenium status and breast cancer risk. *JAMA* 1990, 264:1128–1131
18. ROTHMAN KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990, 1:43–46
19. GREENLAND S. The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am J Epidemiol* 1980, 112:564–565
20. WACHOLDER S, McLAUGHLIN JK, SILVERMAN DT, MANDEL JS. Selection of controls in case-control studies: I. Principles. *Am J Epidemiol* 1992, 135:1019–1028
21. WACHOLDER S, SILVERMAN DT, McLAUGHLIN JK, MANDEL JS. Selection of controls in case-control studies: II. Types of controls. *Am J Epidemiol* 1992, 135:1029–1041
22. WACHOLDER S, SILVERMAN DT, McLAUGHLIN JK, MANDEL JS. Selection of controls in case-control studies: III. Design options. *Am J Epidemiol* 1992, 135:1042–1050
23. HAMMOND EC, SEIKOFF IJ, SEDMAN H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979, 330:473–490
24. BRENNAN P. *Design and analysis issues in case-control studies addressing genetic susceptibility*. IARC Sci Publ No 148. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1999:123–132
25. SACKS HS, BERRIER J, REITMAN D. Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987, 316:450–455
26. SHAPIRO S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol* 1994, 140:771–778
27. FEINSTEIN AR. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century. *J Clin Epidemiol* 1995, 48:71–79
28. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative re-analysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997, 350:1047–1059
29. HUNTER DJ, SPIEGELMAN DS, ADAMI HO, BEESON L, VAN DER BRANDT PA, FOLSOM AR ET AL. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer – a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996, 334:356–361
30. McMAHON B, PUGH TF, IPSEN J. *Epidemiologic methods*. Little, Brown, Boston, 1960

31. US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE. Smoking and health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Publication 1103. DC, US Government Printing Office, Washington, 1964
  32. HILL AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Roy Soc Med* 1965, 58:295–300
  33. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, supplement 7, overall evaluations of carcinogenicity*. An updating of IARC monographs, volumes 1 to 42, Lyon, 1987
  34. EVANS A. *Causation and disease: A chronological journey*. Plenum Publ, New York, 1993
  35. ROTHMAN KJ (ed). *Causal inference*. Epidemiology Resources Inc, Chestnut Hill, MA, 1988
  36. COLE P. Causality in epidemiology, health policy and law. *Environmental Law Reporter* 1997, 27:10279–10285
- Corresponding author:*
- P. Lagiou, Department of Hygiene & Epidemiology, Medical School, University of Athens, 75 M. Asias street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: pdlagiou@med.uoa.gr
-