



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Διδάσκουσα: Πρίσκα Ευαγγελία- Ελένη

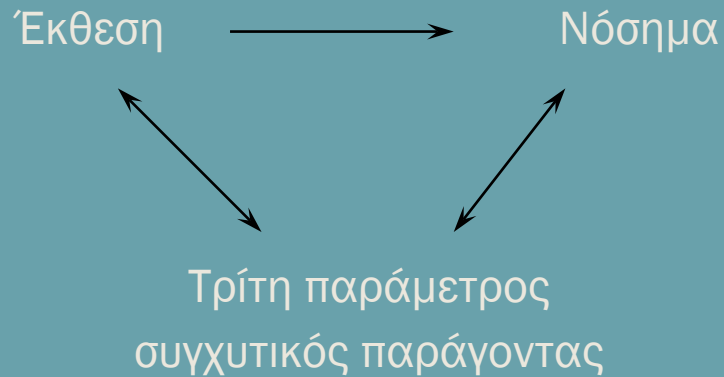
Διάλεξη 9^η

Ακαδ. έτος 2020-2021 (εαρινό εξάμηνο)

ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΙΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

συγχετικός παράγων
συγχετικός συνυπάρχων
συγχετικός τροποποιητικός

ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (CONFOUNDING)



ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Συγχυτικός παράγοντας (Confounding factor): είναι μια μεταβλητή που σχετίζεται και με την ασθένεια αλλά και με τον παράγοντα κινδύνου που εξετάζουμε.

Οι συγχυτικοί παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν να κοιτάξουμε τη σχέση ασθένειας – παράγοντα κινδύνου.

Ένας συγχυτικός παράγοντας ονομάζεται αιτιολογική δίοδος αν ο παράγοντας κινδύνου επηρεάζει το συγχυτικό παράγοντα και αυτός με τη σειρά του τη νόσο.

ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΓΧΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Η αδρανοποίηση ή ο έλεγχος ενός συγχυτικού παράγοντα μπορεί να γίνει:

- ✓ Μέσω του σχεδιασμού του πειράματος με την εξομοίωση (matching).
- ✓ Με την τυποποίηση των αποτελεσμάτων ως προς το συγχυτικό παράγοντα.
- ✓ Με ειδική στατιστική ανάλυση.

ΘΕΤΙΚΟΣ & ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Θετικός Συγχυτικός Παράγοντας

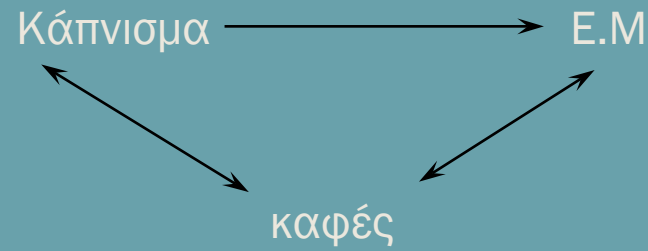
Είναι ένας παράγοντας θετικά (ή αρνητικά) συσχετισμένος και με τη νόσο και με τον παράγοντα κινδύνου.

Αρνητικός Συγχυτικός Παράγοντας

Είναι ένας παράγοντας που ικανοποιεί μία από τις παρακάτω συνθήκες:

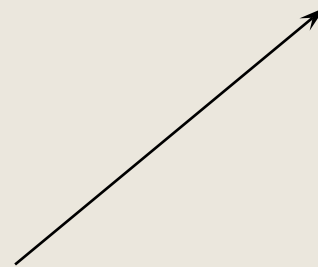
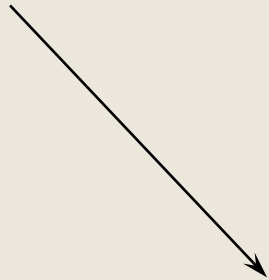
- Είναι θετικά συσχετισμένος με τη νόσο και αρνητικά με τον παράγοντα κινδύνου.
- Είναι αρνητικά συσχετισμένος με τη νόσο και θετικά με τον παράγοντα κινδύνου.

ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ



Συγχυτικός συνυπάρχων παράγοντας

Κάπνισμα —————→ **Ε.Μ**



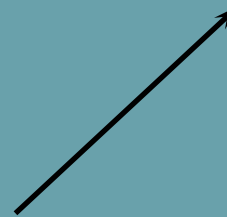
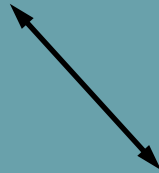
Υπερχοληστεριναιμία

ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ EFFECT MODIFIER

Υπέρταση



E.M.



Αλάτι

ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ EFFECT MODIFIER

Αν η μορφή και η ισχύς της σχέσης νόσου – παράγοντα κινδύνου αλλάζει για διαφορετικά επίπεδα ενός συγχυτικού παράγοντα τότε υπάρχει αλληλεπίδραση παράγοντα κινδύνου και συγχυτικού παράγοντα πάνω στη νόσο ή αλλιώς διαφοροποίηση της επίδρασης του συγχυτικού παράγοντα στη νόσο για διαφορετικά επίπεδα του συγχυτικού παράγοντα (effect modification). Αυτός ο συγχυτικός παράγοντας ονομάζεται **διαφοροποιητής επιδράσεων ή τροποποιητικός παράγοντας (effect modifier)** του παράγοντα κινδύνου στη νόσο.

Συγχυτικός παράγοντας

- Ανήκει στη μελέτη
- Διαστρεβλώνει την επίδραση
- Δημιουργεί σύγχυση στα αποτελέσματα
- Πρόληψη (πρωτόκολλο)
- Έλεγχος (ανάλυση)

Τροποποιητικός παράγοντας

- Ανήκει στη φύση
- Διαφορετική επίδραση σε διαφορετικές υποομάδες
- Απλός
- Χρήσιμος
- Αυξάνει τη γνώση για το βιολογικό υπόβαθρο
- Υποδεικνύει μέτρα Δημόσιας Υγείας

Συγκυτικός τροποποιητικός παράγοντας

Όταν υπάρχει διακύμανση της μέτρησης ανάμεσα στα επίπεδα του συντελεστή συσχέτισμού στα διάφορα επίπεδα της τρίτης παραμέτρου (στρωματοποίηση).

Συμβαίνει όταν το RR ή το OR διαφέρει ανάμεσα στα στρώματα

Τροποποιητικός συγχυτικός παράγοντας

Στόχος είναι:

- Να βρούμε μια υποομάδα με μικρότερο ή μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο.
- Να κατευθύνουμε μέτρα Δημόσιας Υγείας.
- Να μελετήσουμε αλληλεπιδράσεις παραγόντων κινδύνου.

Τροποποιητικός συγχυτικός παράγοντας

Παράγοντας A
(αμίαντος)

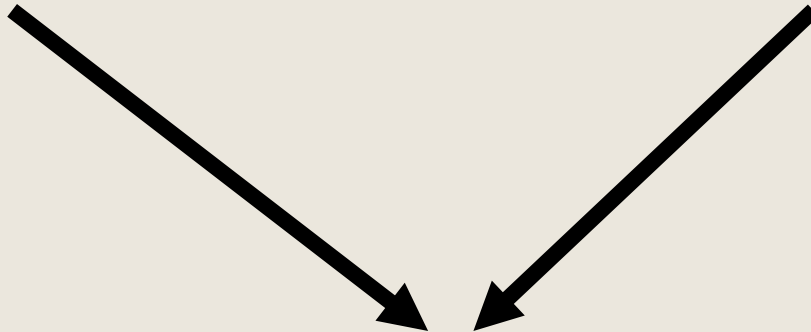
Νόσος
(καρκίνος του
πνεύμονα)

Παράγοντας
B
(κάπνισμα)

Τροποποιητικός παράγοντας = Αλληλεπίδραση

Αμίαντος

**Καρκίνος του
πνεύμονα**



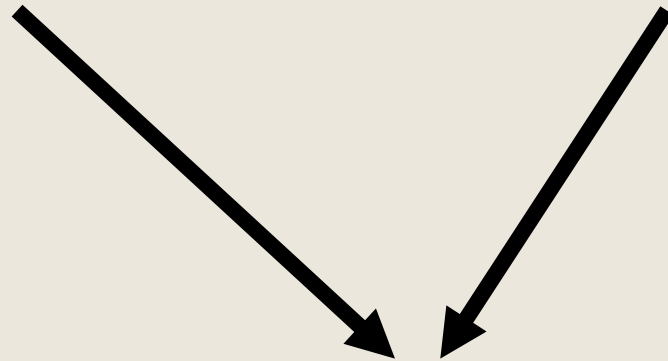
Κάπνισμα

Άσκηση και ΕΜ

| Άσκηση | ΕΜ | Μάρτυρες | OR, 95%CI |
|---------------|-----|----------|----------------|
| ≥ 2500 kcal/d | 190 | 264 | 0.64 (0.6-0.9) |
| < 2500 kcal/d | 176 | 157 | Ref. |

Άσκηση

**Νόσος του
μυοκαρδίου**



Φύλο

Άνδρες

| Άσκηση | EM | Μάρτυρες | OR, 95%CI |
|---------------|-----|----------|----------------|
| ≥2500 kcal/d | 141 | 208 | 0.53 (0.4-0.7) |
| < 2500 kcal/d | 144 | 112 | Ref. |

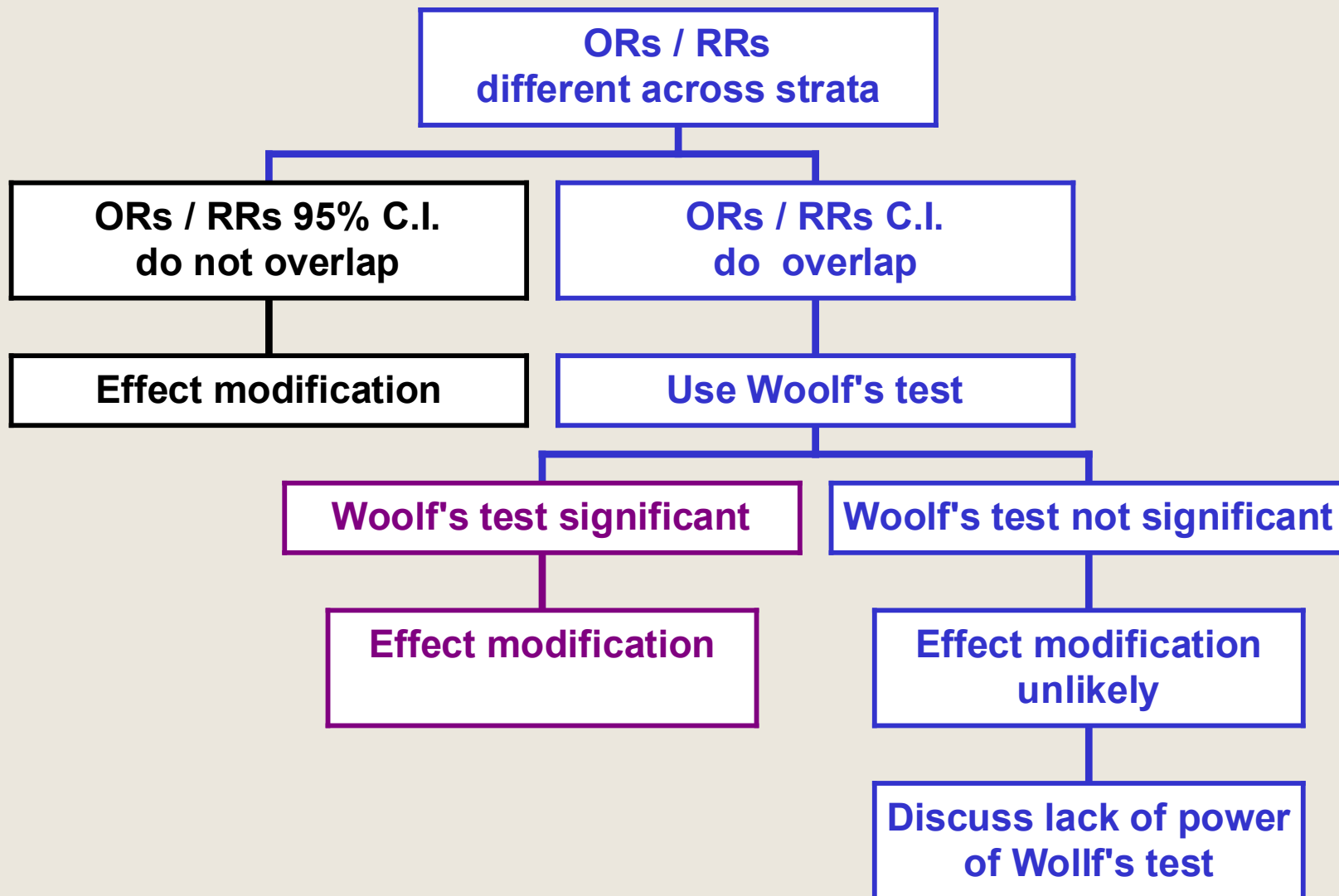
Γυναίκες

| Άσκηση | EM | Μάρτυρες | OR, 95%CI |
|---------------|----|----------|----------------|
| ≥2500 kcal/d | 49 | 56 | 1.2, (0.7-2.2) |
| < 2500 kcal/d | 32 | 45 | Ref. |

ΣΤΡΩΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η μελέτη της σχέσης ασθένειας – παράγοντα κινδύνου για διαφορετικές ομάδες δεδομένων (συνήθως επίπεδα ενός ή περισσότερων συγχυτικών παραγόντων) ονομάζεται **στρωματοποίηση ή στρωματοποιημένη ανάλυση** (stratification ή stratified analysis).

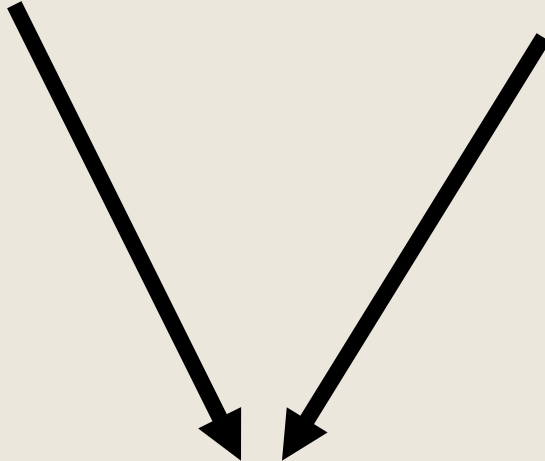
Stratified analysis: Effect Modification



Μη θηλασμός

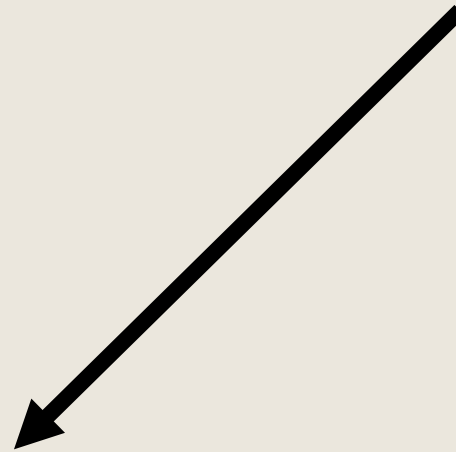
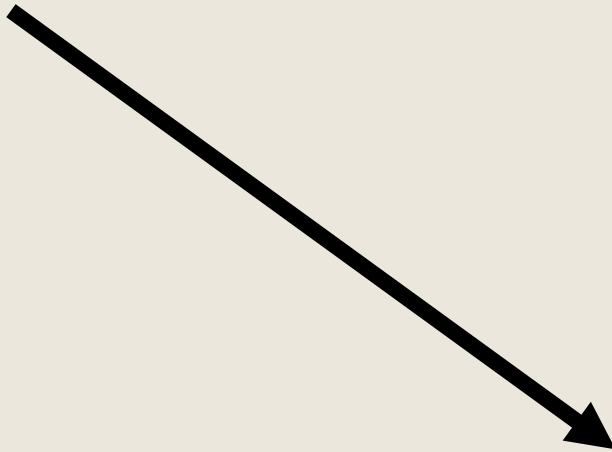
Διάρροια

Ηλικία



Τόνος

Γαστρεντερίτιδα



Ζυμαρικά

Τόνος, ζυμαρικά και γαστρεντερίτιδα

| Τόνος | Ζυμαρικά | Περιπτώσεις | AR(%) | RR |
|-------|----------|-------------|-------|------|
| Ναι | Ναι | 43 | 83 | 41.5 |
| Ναι | Όχι | 4 | 24 | 12 |
| Όχι | Ναι | 46 | 77 | 38.5 |
| Όχι | Όχι | 3 | 2 | Ref. |

$38.5 * 12 > 41.5$  $38.5 * 12 * \text{αλληλεπίδραση} = 41.5$

Δερματική τοξικότητα και λήψη φαρμάκου «Α»

Μελέτη πασχόντων μαρτύρων

| Φάρμακο «Α» | Cases | Controls | OR |
|--------------------|--------------|-----------------|------------|
| ΝΑΙ | 205 | 600 | 2.4 |
| ΟΧΙ | 100 | 700 | |
| | 305 | 1300 | |

Συμπερασμα: η δερματική τοξικότητα σχετίζεται με τη λήψη του φαρμάκου «Α»

Αλλά... η έκθεση στον ήλιο επηρεάζει την εμφάνιση δερματικής τοξικότητας;;;

Δερματική τοξικότητα και λήψη φαρμάκου «Α»

Μελέτη πασχόντων μαρτύρων στρωματοποιημένη ως προς την έκθεση στον ήλιο

| Έκθεση στον ήλιο | Φάρμακο «Α» | Cases | Controls | OR |
|----------------------|------------------|-------|----------|-----|
| | Έκθεση στον ήλιο | ΝΑΙ | 160 | 230 |
| ΟΧΙ | | 50 | 250 | |
| | | 210 | 480 | |
| Όχι έκθεση στον ήλιο | Φάρμακο «Α» | Cases | Controls | OR |
| | ΝΑΙ | 45 | 370 | 1.1 |
| | ΟΧΙ | 50 | 450 | |
| | | 95 | 820 | |

(Woolf test: $p < 0.05$)

Σχέση φαρμάκου Α και δερματικής τοξικότητας μόνο σε άτομα εκτεθειμένα στον ήλιο

Έκθεση ηλίου = τροποποιητικός παράγοντας

Φάρμακο «Α», έκθεση ηλίου και δερματική τοξικότητα

| φάρμακο Α | Ήλιος | Cases | Controls | OR |
|-----------|-------|-------|----------|------|
| Yes | Yes | 160 | 230 | 6.3 |
| Yes | No | 45 | 370 | 1.1 |
| No | Yes | 50 | 250 | 1.8 |
| No | No | 50 | 450 | Ref. |

$$1.1 * 1.8 < 6.3$$



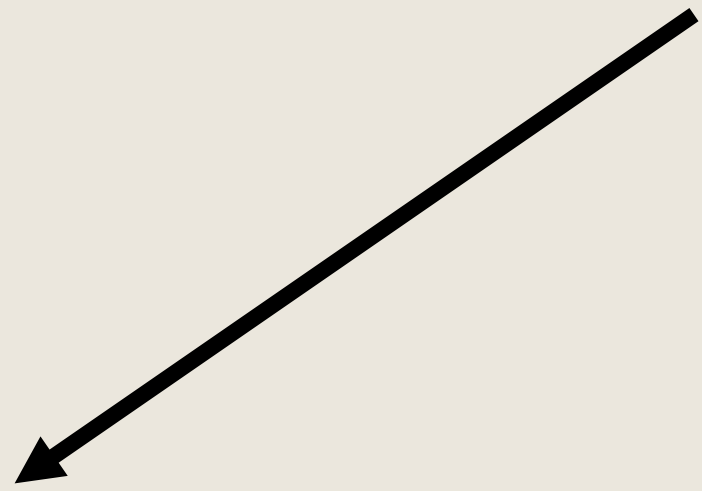
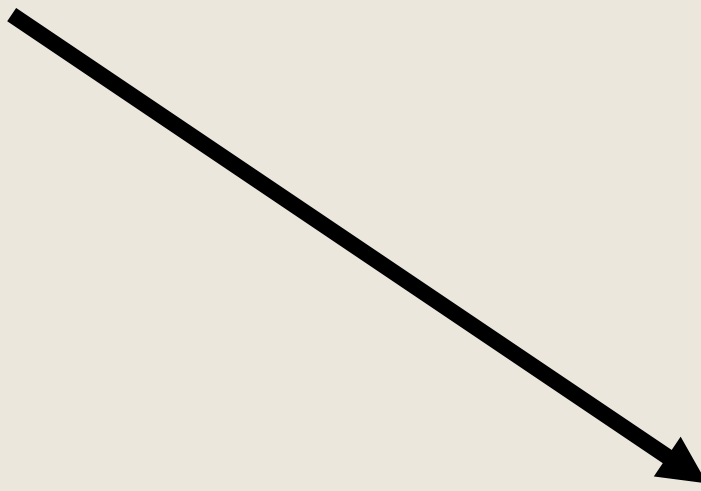
$$1.1 * 1.8 * \text{αλληπίδραση} = 6.3$$

Κίνδυνος για HIV εξαιτίας χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών
(χεν), δεδομένα επιτήρησης, Ισπανία, 1988-2004

| | Περιπτώσεις | Σύνολο | AR (%) | RR (95% CI) |
|--------|-------------|--------|--------|---------------|
| χεν | 268 | 2,732 | 9.8 | 3.9 (3.3-4.4) |
| Μη χεν | 484 | 18,822 | 2.5 | Ref |

XEN

HIV



φύλο

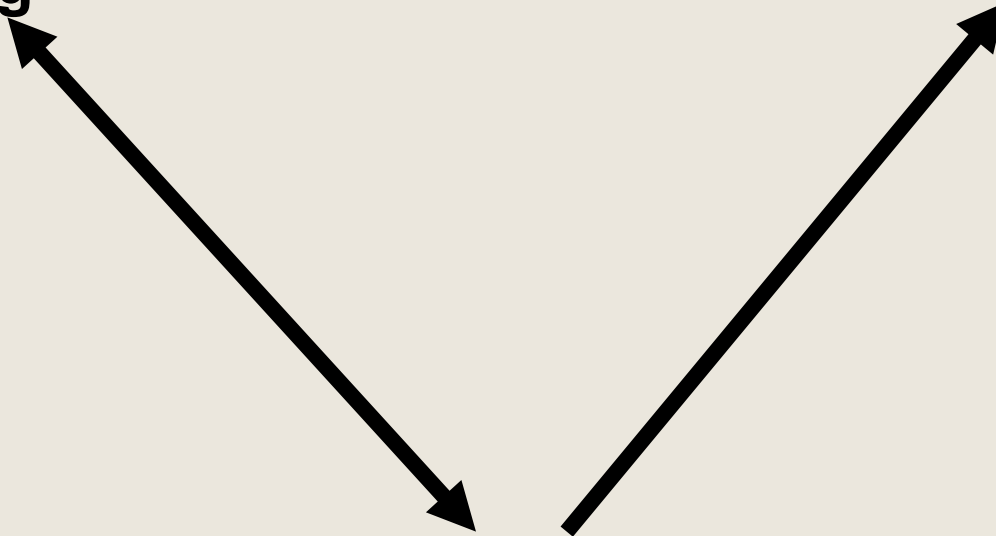
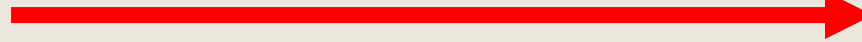
Συγχυτικός παράγοντας

- Στρέβλωση του μέτρου του αποτελέσματος εξαιτίας ενός τρίτου παράγοντα.
- Θα πρέπει να αποφευχθεί.
- Κάτι για το οποίο θα πρέπει να ελεγχθεί.

Συγκριτικός παράγοντας

Skate-boarding

Χλαμύδια



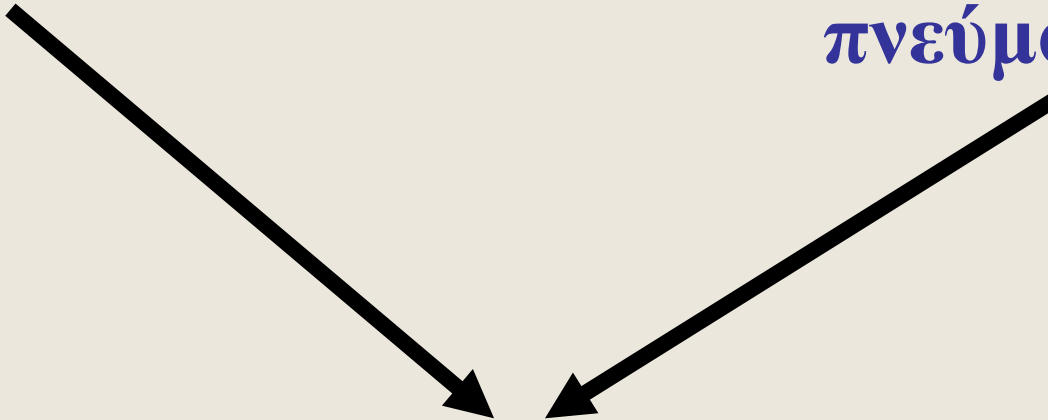
Ηλικία

Ηλικία μη ομοιόμορφα κατανεμημένη ανάμεσα στις 2 εκτιθέμενες ομάδες

- skate-boarders, 90% νέοι
- Μη skate-boarders, 20% νέοι

**Έκθεση
(καφές)**

**Αποτέλεσμα
(Καρκίνος του
πνεύμονα)**

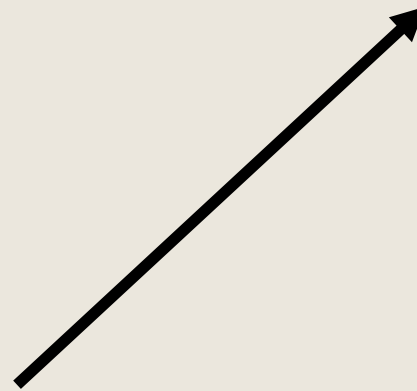
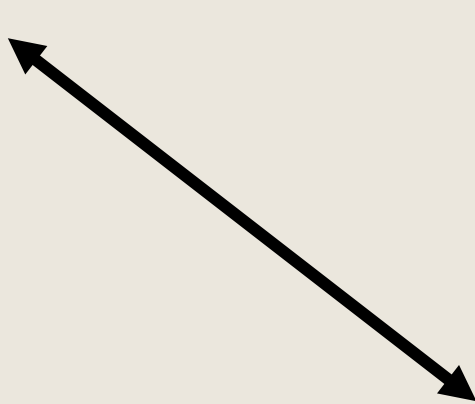


**Τρίτος παράγοντας
(κάπνισμα)**

Σειρά γέννησης

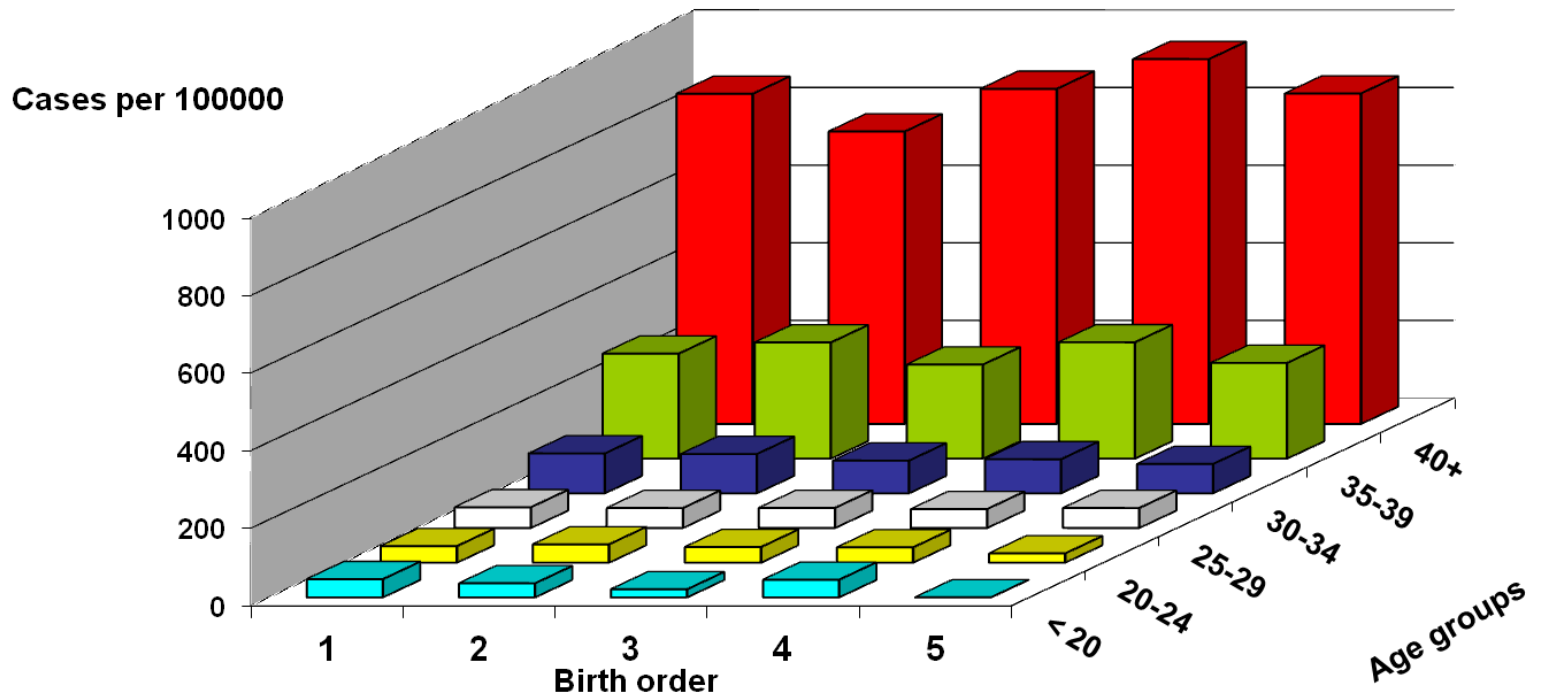


Σύνδρομο Down



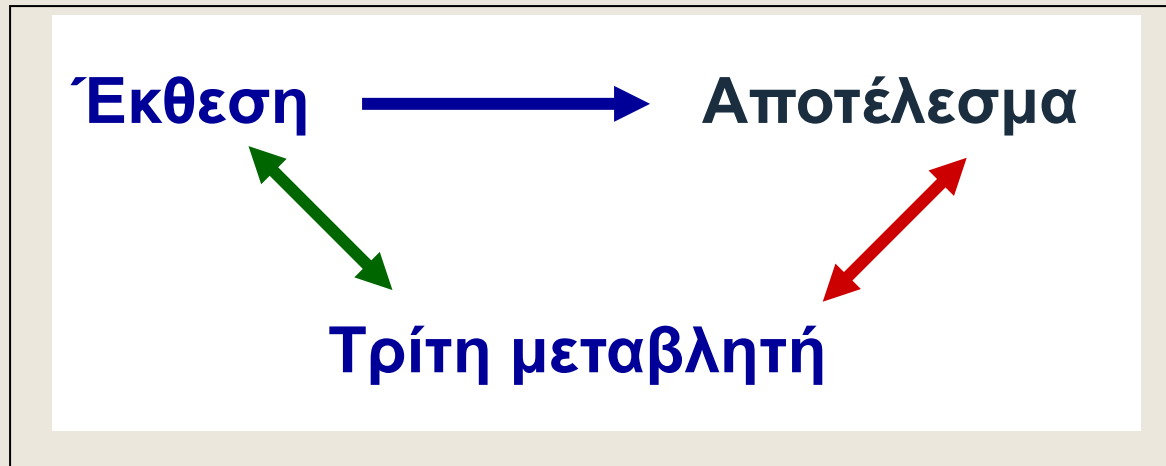
Ηλικία της μητέρας

Περιπτώσεις συνδρόμου Down σύμφωνα με την σειρά γέννησης και την ηλικία της μητέρας



Συγχευτικοί παράγοντες

Για να υπάρξει ένας συγχευτικός παράγοντας, 2 προϋποθέσεις πρέπει να συνυπάρχουν:



Συσχετισμός με έκθεση

- χωρίς να είναι η συνέπεια της έκθεσης

Συσχετισμός με αποτέλεσμα

- ανεξαρτήτως της έκθεσης

Πώς να προλάβουμε/ελέγξουμε τους συγχυτικούς παράγοντες;

Πρόληψη

- Τυχαιοποίηση (πείραμα)
- Περιορισμός σε ένα στρώμα
- Αντιπαραβολή

Έλεγχος

- Στρωματοποιημένη ανάλυση
- Πολυπαραγοντική ανάλυση

Επίπτωση της ελονοσίας σύμφωνα με την παρουσία μιας συσκευής ραδιοφώνου, Kahinbhi Pradesh

Ακατέργαστα δεδομένα

| | Ελονοσία | Σύνολο | AR% | RR |
|-----------------|----------|--------|-----|-----|
| Συσκευή ραδ/νου | 80 | 520 | 15 | 0.7 |
| Όχι ραδ/νο | 220 | 1080 | 20 | Ref |

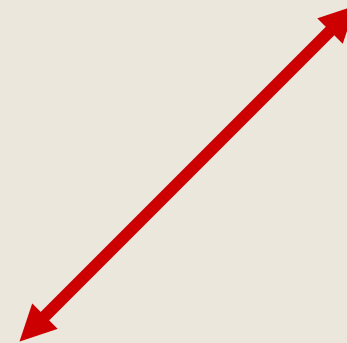
RR: 0.7; 95% CI: 0.6- 0.9; $p < 0.02$

95% CI = 0.6 - 0.9

Συσκευή ραδ/νου



Ελonoσία



Συγχυτικός παράγοντας:
Κουνουπιέρα

Ύπνος με κουνουπιέρα

| | Ελονοσία | Σύνολο | AR% | RR |
|----------------------|----------|--------|-----|------|
| Συσκ. ραδ/νου | 30 | 400 | 7.5 | 1.02 |
| Όχι συσκ. ραδ/νου | 50 | 680 | 7.4 | Ref |

Όχι κουνουπιέρα

| | Ελονοσία | Σύνολο | AR % | RR |
|----------------------|----------|--------|------|------|
| Συσκ. ραδ/νου | 50 | 120 | 41.7 | 0.98 |
| Όχι συσκ. ραδ/νου | 170 | 400 | 42.5 | Ref |

Crude RR = 0.7

Adjusted RR = 1.01

Mantel-Haenszel summary measure

Adjusted or weighted RR or OR

Advantages of MH

- Zeroes allowed

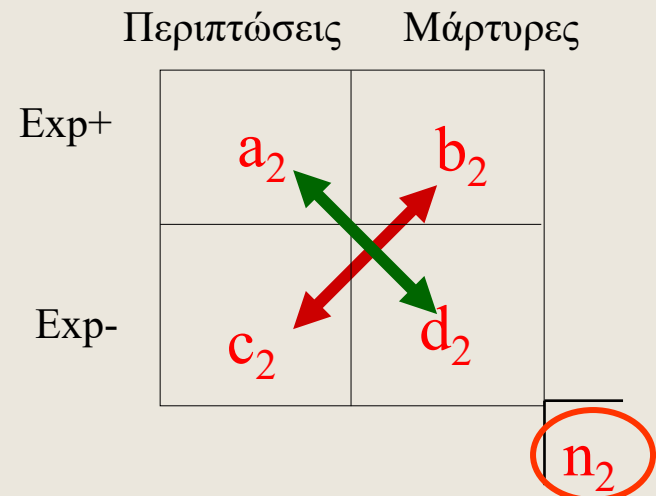
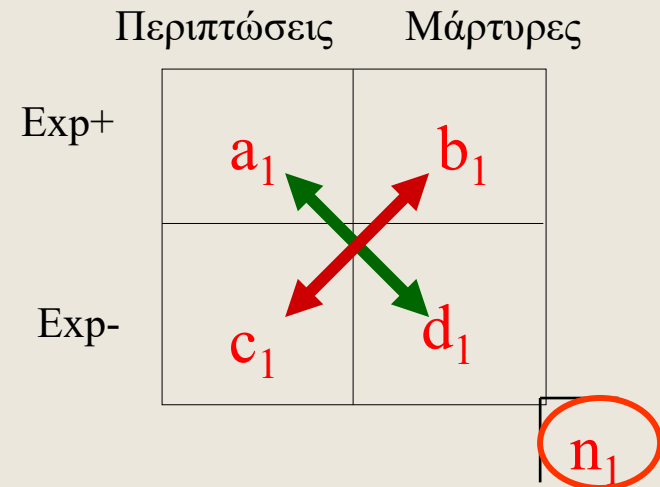
$$\text{OR MH} = \frac{\sum (a_i d_i) / n_i}{\sum (b_i c_i) / n_i}$$

Mantel-Haenszel summary measure

- Mantel-Haenszel (adjusted or weighted) OR

$$OR_{MH} = \frac{\text{SUM } (a_i d_i / n_i)}{\text{SUM } (b_i c_i / n_i)}$$

$$OR_{MH} = \frac{(a_1 \times d_1) / n_1 + (a_2 \times d_2) / n_2}{(b_1 \times c_1) / n_1 + (b_2 \times c_2) / n_2}$$



Πως να ορίσετε τα στρώματα;

- Στρώματα ορισμένα σύμφωνα με τρίτη μεταβλητή:
 - *‘Συνήθεις’ παράγοντες (π.χ. ηλικία, φύλο κοινωνικοοικονομική κατάσταση)*
 - *Κάθε άλλος υποπτευόμενος παράγοντας, αποτέλεσμα τροποποιητή ή επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου*
 - *Στρώματα ενδιαφέροντος Δημόσιας Υγείας*
- Για δύο παράγοντες κινδύνου:
 - *Διαστρωμάτωση σε μία μελέτη το αποτέλεσμα του δεύτερου*
- Δύο ή περισσότερες κατηγορίες έκθεσης:
 - *κάθε μία είναι ένα στρώμα*
- Υπολειπόμενος συγχυτικός παράγοντας;

Παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την εμφάνιση Συνδρόμου Καρπιαίου Σωλήνα (Μονοπαραγοντική ανάλυση)

*ΣΚΣ (+): (Graham Score Ναι: >=12/ , Όχι: <=12)ή θετικό ιστορικό ΣΚΣ

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την εμφάνιση Συνδρόμου Καρπιαίου Σωλήνα (Μονοπαραγοντική ανάλυση)

| Παράγοντας κινδύνου | CTS(+) | | P value |
|--|----------------|----------------|---------|
| | N/Σύνολο (%) | RR (95% CI) | |
| Φύλο | | | |
| Άρρεν | 9/75 (12,0) | 0,29 | <0,001 |
| Θήλυ | 156/381 (40,9) | (0,15 to 0,54) | |
| Ηλικία | | | |
| >=45 | 97/233 (41,6) | 1,31 | 0,031 |
| <45 | 66/208 (31,7) | (1,02 to 1,68) | |
| ΔΜΣ | | | |
| >=25 | 22/55 (40,0) | 1,07 | 0,68 |
| <25 | 134/361 (37,1) | (0,75 to 1,52) | |
| Αθλητική δραστηριότητα | | | |
| Ναι | 45/144 (31,3) | 0,72 | 0,02 |
| Όχι | 89/206 (43,2) | (0,54 to 0,96) | |
| Καπνιστής | | | |
| Ενεργός | 77/181 (42,5) | 1,22 | 0,104 |
| Μη ενεργός | 86/247 (34,8) | (0,96 to 1,55) | |
| Ρευματοειδής Αρθρίτιδα | | | |
| Ναι | 4/8 (50,0) | 1,38 | 0,319 |
| Όχι | 163/453 (36,0) | (0,68 to 2,80) | |
| Σακχαρώδης Διαβήτης | | | |
| Ναι | 5/11 (45,5) | 1,26 | 0,363 |
| Όχι | 162/450 (36,0) | (0,65 to 2,44) | |
| Υποθυροειδισμός | | | |
| Ναι | 14/42 (33,3) | 0,91 | 0,682 |
| Όχι | 153/419 (36,5) | (0,58 to 1,42) | |
| Υπερθυροειδισμός | | | |
| Ναι | 4/14 (28,6) | 0,78 | 0,545 |
| Όχι | 163/447 (36,5) | (0,33 to 1,80) | |
| Προκλήθηκε το πρόβλημα στο χέρι από ένα ιδιαίτερο γεγονός όπως κάποιο ατύχημα ή τραυματισμό | | | |
| Ναι | 10/26 (38,5) | 0,95 | 0,872 |
| Όχι | 97/242 (40,1) | (0,57 to 1,59) | |
| Δοσοεξάρτηση δακτυλισμών | | | |
| Μεγάλη και μέτρια ένταση | 128/263 (48,7) | 2,47 | <0,001 |
| Χαμηλή ένταση | 39/198 (19,7) | (1,81 to 3,36) | |
| Δοσοεξάρτηση δακτυλισμών | | | |
| Μεγάλη ένταση | 59/115 (51,3) | | <0,001 |
| Μέτρια ένταση | 60/120 (50,0) | | |
| Χαμηλή ένταση | 22/94 (23,4) | | |
| Δακτυλισμοί (μεγάλη ένταση) | | | |
| >=128700000 | 93/182 (51,1) | 1,94 | <0,001 |
| <128700000 | 16/61 (26,2) | (1,24 to 3,03) | |
| Δακτυλισμοί (μεσαία ένταση) | | | |
| >=84500000 | 62/126 (49,2) | 1,26 | 0,12 |
| | | (0,93 to 1,70) | |

Πολυπαραγοντική ανάλυση συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα

| Παράγων κινδύνου | CTS | |
|--|----------------------|---------|
| | OR (95% CI) | P value |
| Σύνολο δακτυλισμών (για όλα τα έτη εργασίας σε Η/Υ) >=149500000 <149500000 | 2,41 (1,36 to 4,25) | 0,002 |
| Φύλο Θήλυ Άρρεν | 4,08 (1,51 to 11,04) | 0,005 |
| Αθλητική δραστηριότητα Ναι Όχι | 0,72 (0,44 to 1,20) | 0,217 |
| Ηλικία >=45 <45 | 1,48 (0,90 to 2,43) | 0,117 |