

Βιολογική και στατιστική αλληλεπίδραση

Π. Γαθάνης,
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Biological and statistical interaction

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή
2. Επιστημονικές θεωρίες και θεωρίες βιολογικής συνεπίδρασης
 - 2.1. Βιολογική και στατιστική αλληλεπίδραση
 - 2.2. Ο ρόλος της θεωρίας στην επιστημονική εξήγηση
 - 2.3. Εμπειρικός έλεγχος των θεωριών της βιολογικής συνεπίδρασης
3. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και στατιστική αλληλεπίδραση
 - 3.1. Τροποποίηση του αποτελέσματος ή τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος
 - 3.2. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος
 - 3.3. Στατιστική αλληλεπίδραση
 - 3.4. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και σύγχυση
4. Βιολογική συνεπίδραση
 - 4.1. Ορισμός
 - 4.2. Κατηγορίες
 - 4.3. Βιολογική συνεπίδραση με βάση το μοντέλο της επαρκούς αιτίας
 - 4.4. Εκτίμηση του συνεργισμού και του ανταγωνισμού

Λέξεις ευρετηρίου

Βιολογική αλληλεπίδραση
Βιολογική συνεπίδραση
Στατιστική αλληλεπίδραση
Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος
Τροποποιητής

Υποβλήθηκε 11.7.2003
Εγκρίθηκε 16.7.2003

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «αλληλεπίδραση» συναντάται στη στατιστική, την επιδημιολογία, τη φαρμακολογία, αλλά και τον καθημερινό λόγο. Στον καθημερινό λόγο εκφράζει σχέση αμοιβαίας επίδρασης, όπως π.χ. η κοινωνική αλληλεπίδραση.^{1,2} Στη στατιστική, ο όρος «αλληλεπίδραση» συνήθως αναφέρεται στην απόκλιση από τη θεμελιώδη μορφή ενός στατιστικού μοντέλου.³ Επειδή όμως υπάρχουν ποικίλα στατιστικά μοντέλα (προσθετικό, πολλαπλασιαστικό κ.ά.), ο όρος δεν έχει σαφές περιεχόμενο.

Στην επιδημιολογία, ο όρος αναφέρεται στη διαφοροποίηση της σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών ανάλογα με τα επίπεδα μιας τρίτης μεταβλητής.^{3,4} Π.χ., η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι και στις προεμμηνοπαυσιακές.⁴ Δηλαδή, η ύπαρξη ή όχι της εμμηνόπαυσης τροποποιεί την επίδραση της παχυσαρκίας στον καρκίνο του μαστού. Γι' αυτό, αντί του όρου στατιστική αλληλεπίδραση, στην επιδημιολογία χρησιμοποιείται η έκφραση «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος».

Εκτός από την αλληλεπίδραση με τις σημασίες που αναφέρθηκαν, υπάρχει και η βιολογική αλληλεπίδραση (biological interaction), η οποία αναφέρεται στη μηχανιστική αλληλεπίδραση που υπάρχει ή όχι. Η βιολογική

αλληλεπίδραση μπορεί να αναφερθεί ορθότερα και ως βιολογική συνεπίδραση (biological co-action), καθώς οι δύο (ή και περισσότερες) αιτίες συνεπιδρούν για να φέρουν το ίδιο αποτέλεσμα και δεν αλληλεπιδρούν μεταξύ τους.⁵⁻⁷ Πιο συγκεκριμένα, βιολογική συνεπίδραση, στα πλαίσια του μοντέλου της επαρκούς αιτίας, υπάρχει όταν δύο ή περισσότερες συνιστώσες αιτίες συνυπάρχουν στην ίδια επαρκή αιτία που με ένα συγκεκριμένο μηχανισμό προκαλεί μια ορισμένη νόσο.^{3,5,8,9} Όταν για την πρόκληση της νόσου απαιτείται η συνεργική συμμετοχή δύο αιτιακών παραγόντων, τότε η βιολογική συνεπίδραση χαρακτηρίζεται ως συνεργιστική ή απλά ως συνεργισμός (synergism).^{5-7,10-17} Αντίθετα, όταν η παρουσία των δύο αιτιακών παραγόντων έχει ως αποτέλεσμα τη μη εκδήλωση της νόσου, τότε η βιολογική συνεπίδραση χαρακτηρίζεται ως ανταγωνιστική συνεπίδραση ή απλά ως ανταγωνισμός (antagonism).^{5-7,11-17}

Στη φαρμακολογία, ο όρος «αλληλεπίδραση» αναφέρεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων.¹⁸⁻²⁰ Όταν χορηγηθούν στον ασθενή συγχρόνως δύο ή περισσότερα φάρμακα, είναι ενδεχόμενο να παρουσιαστούν, ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ τους, έκπτωση ή απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος, αλλά και ανεπιθύμητες φαρμακολογικές ενέργειες (τοξική επίδραση) άλλοτε άλλης βαρύτητας. Τα αποτελέσματα αυτά

δεν παρατηρούνται όταν τα ίδια φάρμακα χορηγούνται μεμονωμένα. Το ίδιο φαινόμενο μπορεί να παρουσιαστεί σε ορισμένες περιπτώσεις και κατά τη χορήγηση ενός μόνο φαρμάκου, όταν αυτό ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με κάποια από τις ενδογενείς ουσίες του οργανισμού. Ως αλληλεπίδραση φαρμάκων ή αλληλεπίδραση φαρμάκου-ενδογενούς ουσίας ορίζεται το φαινόμενο εκείνο, κατά το οποίο, εξαιτίας της παρουσίας ενός άλλου φαρμάκου ή μιας ενδογενούς ουσίας, επέρχεται μια μεταβολή στις φυσικοχημικές, τις φαρμακευτικές ή τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του συγκεκριμένου φαρμάκου. Ανάμεσα σε δύο ή περισσότερα φάρμακα, όταν αυτά χορηγηθούν ταυτόχρονα, υπάρχει το ενδεχόμενο να παρουσιαστεί στο τελικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα συνεργισμός ή ανταγωνισμός.

2. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ ΚΑΙ ΘΕΩΡΙΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΝΕΠΙΔΡΑΣΗΣ

2.1. Βιολογική και στατιστική αλληλεπίδραση

Η βιολογική και η στατιστική αλληλεπίδραση ενίοτε συγχέονται μεταξύ τους, καθώς δεν είναι πάντοτε εύκολη η διάκρισή τους.^{1,15} Η βιολογική αναφέρεται στη μηχανιστική αλληλεπίδραση που υπάρχει ή όχι, ενώ η στατιστική εξαρτάται από την αυθαίρετη επιλογή ενός μέτρου αποτελέσματος ή ενός στατιστικού μοντέλου (ή μιας κλίμακας αποτελέσματος).^{3,5,9,12,13,21-23} Όπως σημειώθηκε και στην εισαγωγή, η βιολογική αλληλεπίδραση μπορεί να αναφερθεί ορθότερα και ως βιολογική συνεπίδραση. Στην παρούσα εργασία, η βιολογική αλληλεπίδραση θα αναφέρεται στο εξής ως βιολογική συνεπίδραση.⁵⁻⁷

Βιολογική συνεπίδραση, στα πλαίσια του μοντέλου της επαρκούς αιτίας, υπάρχει όταν δύο ή περισσότερες συνιστώσες αιτίες συνυπάρχουν στην ίδια επαρκή αιτία, που με ένα συγκεκριμένο μηχανισμό προκαλεί μια ορισμένη νόσο.^{3,5,8,9} Όταν για την πρόκληση της νόσου απαιτείται η συνεργική συμμετοχή δύο αιτιακών παραγόντων, τότε η βιολογική συνεπίδραση χαρακτηρίζεται ως συνεργιστική ή απλά ως συνεργισμός (synergism).^{5-7,10-17} Π.χ., η απουσία εμβολιασμού για την ιλαρά και η έκθεση σε άτομο προσβεβλημένο από την ιλαρά είναι δύο αιτιακοί παράγοντες που δρουν συνεργατικά για την πρόκληση της νόσου σε ένα άτομο.¹ Αντίθετα, όταν η παρουσία των δύο αιτιακών παραγόντων έχει ως αποτέλεσμα τη μη εκδήλωση της νόσου, τότε η βιολογική συνεπίδραση χαρακτηρίζεται ως ανταγωνιστική συνεπίδραση ή απλά ως ανταγωνισμός (antagonism).^{5-7,11-16} Στο παράδειγμα που αναφέρθηκε παραπάνω, η ύπαρξη

εμβολιασμού για την ιλαρά και η έκθεση σε άτομο προσβεβλημένο από την ιλαρά είναι δύο αιτιακοί παράγοντες που δρουν ανταγωνιστικά, με αποτέλεσμα τη μη πρόκληση της νόσου.³

Η *στατιστική αλληλεπίδραση* συνήθως αναφέρεται στην απόκλιση από τη θεμελιώδη μορφή ενός στατιστικού μοντέλου.³ Επειδή όμως υπάρχουν ποικίλα στατιστικά μοντέλα (προσθετικό, πολλαπλασιαστικό κ.ά.), ο όρος δεν έχει σαφές περιεχόμενο. Στην επιδημιολογία, η στατιστική αλληλεπίδραση αντιστοιχεί στην έκφραση «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος» (effect measure modification), που αναφέρεται στη διαφοροποίηση της σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών ανάλογα με τα επίπεδα μιας τρίτης μεταβλητής.^{3,4} Π.χ., η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι και στις προεμμηνοπαυσιακές.⁴ Έτσι, η ύπαρξη ή όχι της εμμηνόπαυσης τροποποιεί την επίδραση της παχυσαρκίας στον καρκίνο του μαστού.

2.2. Ο ρόλος της θεωρίας στην επιστημονική εξήγηση

Η επιστήμη ορίζεται ως γνωστική πνευματική δραστηριότητα με διυποκειμενική ισχύ ή απραγματικά ως το αντίστοιχο γλωσσικό σύστημα. Ως γνωστική δραστηριότητα, η επιστήμη έχει σκοπό να αυξήσει το πληροφοριακό μας δυναμικό άμεσα ή έμμεσα. Ο σκοπός αυτός εκπληρώνεται με την κατασκευή και τον έλεγχο υποθέσεων υψηλού πληροφοριακού περιεχομένου και τη χρησιμοποίησή τους για την εξήγηση και την πρόβλεψη των φαινομένων της πραγματικότητας.²⁴

Η εξήγηση συνίσταται από τις θεωρίες (ή, διαφορετικά, στην περίπτωση των μαθηματικών, από τα μοντέλα), τις αρχικές συνθήκες (που είναι συγκεκριμένες για το κάθε σύστημα που μελετάται) και τις προβλέψεις (predictions). Οι τελευταίες προκύπτουν από το συνδυασμό της θεωρίας με τις αρχικές συνθήκες.²⁵ Οι θεωρίες είναι σύνολα λογικά συνδεδεμένων μεταξύ τους υποθέσεων, που συστηματοποιούν, ενοποιούν και εξηγούν μια ορισμένη περιοχή της πραγματικότητας. Στα πλαίσια της θεωρίας, οι επιστημονικές υποθέσεις διαρθρώνονται ιεραρχικά με τέτοιο τρόπο, ώστε να είναι δυνατό να διατυπωθεί η συνολική θεωρία ύστερα από κατάλληλη λογική διεργασία με αξιωματική μορφή.²⁴ Με την κατασκευή και ακριβή διατύπωση επιστημονικών θεωριών επιδιώκεται η σύλληψη της εσωτερικής ενότητας των φαινομένων και η εξήγηση ευρύτερων περιοχών της πραγματικότητας.

Έτσι, η θεωρία διαδραματίζει σημαντικότατο ρόλο στη διαδικασία της επιστημονικής εξήγησης. Οι επιστημονι-

κές θεωρίες υφίστανται εμπειρικό έλεγχο και απορρίπτονται όταν οι προβλέψεις τους διαφωνούν με τις παρατηρήσεις. Οι θεωρίες που δεν απορρίπτονται γίνονται προσωρινά δεκτές για περαιτέρω έλεγχο.²⁵

Το ερώτημα που τίθεται είναι αν οι θεωρίες της βιολογικής συνεπίδρασης είναι επιστημονικές ή όχι. Η απάντηση είναι ότι οι θεωρίες της βιολογικής συνεπίδρασης είναι επιστημονικές, υπό την προϋπόθεση ότι μπορούν να υποστούν εμπειρικό έλεγχο.

2.3. Εμπειρικός έλεγχος των θεωριών της βιολογικής συνεπίδρασης

Τα μαθηματικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται στην περίπτωση της στατιστικής αλληλεπίδρασης είναι συνήθως το προσθετικό (additive) και το πολλαπλασιαστικό (multiplicative). Τα δύο αυτά μοντέλα περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω. Το ενδιαφέρον στο σημείο αυτό εστιάζεται στο αν οι θεωρίες της βιολογικής συνεπίδρασης μπορούν να υποστούν εμπειρικό έλεγχο, γεγονός που θα επιτρέψει τη διαπίστωση αν οι θεωρίες της βιολογικής συνεπίδρασης είναι επιστημονικές ή όχι.²⁵ Το προσθετικό και το πολλαπλασιαστικό μοντέλο χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της υπόθεσης ότι δύο παράγοντες κινδύνου είναι βιολογικά ανεξάρτητοι, δηλαδή δεν υφίσταται βιολογική συνεπίδραση μεταξύ τους.

Έτσι, θεωρήστε δύο παράγοντες κινδύνου a και b. Με R συμβολίζεται η συχνότητα (rate) του νοσήματος, οπότε, σύμφωνα με το προσθετικό μοντέλο, ισχύει:

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

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

ενώ σύμφωνα με το πολλαπλασιαστικό μοντέλο ισχύει:

$$R_{ab}^{*} = (R_{ab}^{++}) \times (R_{ab}^{-+}) / (R_{ab}^{--}) \quad (3)$$

Στις παραπάνω ισότητες, το R_{ab}^{-+} αντιστοιχεί στη συχνότητα του νοσήματος όταν δρα ο παράγοντας a και απουσιάζει ο παράγοντας b, το R_{ab}^{++} αντιστοιχεί στη συχνότητα του νοσήματος όταν δρα ο παράγοντας b, αλλά απουσιάζει ο παράγοντας a, ενώ το R_{ab}^{--} αντιστοιχεί στη συχνότητα του νοσήματος όταν απουσιάζουν και οι δύο παράγοντες. Οι τιμές των R_{ab}^{++} , R_{ab}^{*} στις ισότητες 2 και 3, αντίστοιχα, ισχύουν όταν και οι δύο παράγοντες είναι παρόντες και δεν συνεπιδρούν βιολογικά. Οι συχνότητες R_{ab} που υπολογίζονται –δηλαδή το R_{ab}^{++} στην περίπτωση του προσθετικού μοντέλου ή το R_{ab}^{*} στην περίπτωση του πολλαπλασιαστικού μοντέλου– μπορεί να αντιστοιχούν στην παρατηρηθείσα (observed) τιμή του R_{ab} , μπορεί όμως και όχι, αφού πρόκειται για προβλέψεις

(predictions). Η έννοια της πρόβλεψης είναι ουσιαστικά η έννοια-κλειδί για τον έλεγχο της υπόθεσης ότι δύο παράγοντες κινδύνου δεν συνεπιδρούν βιολογικά.

Πιο συγκεκριμένα, αν υποθεθεί ότι δύο παράγοντες a και b δεν συνεπιδρούν βιολογικά, τότε, με βάση τις παραπάνω ισότητες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το προσθετικό ή το πολλαπλασιαστικό μοντέλο για να υπολογιστεί η προβλεπόμενη τιμή της συχνότητας του νοσήματος, που συμβολίζεται με $R_{ab}M$. Είναι δυνατό να ελεγχθεί η υπόθεση ότι δεν υφίσταται βιολογική συνεπίδραση μεταξύ των παραγόντων a και b. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιείται η παρατηρηθείσα (observed) τιμή για τη συχνότητα του νοσήματος, που συμβολίζεται με R_{ab} . Αν διαπιστωθεί ότι $R_{ab}M = R_{ab}$, τότε πράγματι δεν υφίσταται βιολογική συνεπίδραση μεταξύ των δύο παραγόντων a και b. Αντίθετα, αν διαπιστωθεί ότι $R_{ab}M \neq R_{ab}$, τότε οι παράγοντες a και b συνεπιδρούν βιολογικά.

Όπως προκύπτει από τα ανωτέρω, υπάρχει η δυνατότητα εμπειρικού ελέγχου των θεωριών της βιολογικής συνεπίδρασης. Πιο συγκεκριμένα, είναι δυνατό να ελεγχθεί η υπόθεση ότι δεν υφίσταται βιολογική συνεπίδραση μεταξύ δύο παραγόντων κινδύνου. Τα μαθηματικά μοντέλα που εκτιμούν τη βιολογική συνεπίδραση αποτελούν ένα μέτρο της απόκλισης μεταξύ της αναμενόμενης (expected) ή προβλεπόμενης (predicted) τιμής και της παρατηρηθείσας (observed) τιμής. Έτσι, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της υπόθεσης που αφορά στην απουσία συνεπίδρασης μεταξύ δύο παραγόντων κινδύνου.

3. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΡΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ

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).⁵

Στη στατιστική, ο όρος «αλληλεπίδραση» συνήθως αναφέρεται στην απόκλιση από τη θεμελιώδη μορφή ενός στατιστικού μοντέλου. Επειδή όμως υπάρχουν ποικίλα στατιστικά μοντέλα (προσθετικό, πολλαπλασιαστικό κ.ά.), 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.⁴ Τροποποίηση υπάρχει όταν η σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών διαφοροποιείται ανάλογα με τα επίπεδα μιας τρίτης μεταβλητής.^{3,4} Π.χ., η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι και στις προεμμηνοπαυσιακές. Έτσι, η ύπαρξη ή όχι της εμμηνόπαυσης τροποποιεί την επίδραση της παχυσαρκίας για τον καρκίνο του μαστού. Η έκθεση στον αμίαντο, π.χ., είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για τους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές.^{3,4} Έτσι, το κάπνισμα τροποποιεί την επίδραση του αμιάντου στη συχνότητα του καρκίνου του πνεύμονα, όπως αυτή εκτιμάται από τη διαφορά ή το λόγο συχνότητων του καρκίνου του πνεύμονα. Η ανακάλυψη της ύπαρξης τροποποίησης στα αποτελέσματα μιας μελέτης αποτελεί 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

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 αμίαντο.³ Το ερώτημα είναι εάν το κάπνισμα

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

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

τροποποιεί ή όχι την επίδραση της έκθεσης στον αμίαντο. Για να διαπιστωθεί αν το κάπνισμα είναι τροποποιητής, απαιτείται να γίνει *διαστρωματική ανάλυση* των δεδομένων του πίνακα 1. Η διάστρωση είναι ένας τρόπος μελέτης και ελέγχου της επίδρασης άλλων μεταβλητών, εκτός της έκθεσης και της νόσου, στην ανάλυση δεδομένων. Διάστρωση σημαίνει ότι τα δεδομένα χωρίζονται σε υποομάδες ή στρώματα (strata). Διάστρωση κατά φύλο ή ηλικία, για παράδειγμα, σημαίνει ότι τα δεδομένα χωρίζονται σε κατηγορίες ανδρών και γυναικών ή κατά ηλικία.⁹ Στο συγκεκριμένο παράδειγμα, τα δεδομένα στρωματοποιούνται σύμφωνα με το κάπνισμα. Έτσι, τα δεδομένα χωρίζονται σε δύο στρώματα, καπνιστές και μη καπνιστές. Τα στρωματοποιημένα δεδομένα περιγράφονται στον πίνακα 2. Εάν θεωρηθεί ως μέτρο αποτελέσματος η διαφορά των κινδύνων (risk difference), τότε αυτή ανέρχεται σε $5-1=4$ περιπτώσεις μεταξύ των μη καπνιστών για κάθε 100.000. Μεταξύ των καπνιστών, η διαφορά κινδύνων είναι $50-10=40$ περιπτώσεις για κάθε 100.000, δηλαδή 10 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τους μη καπνιστές. Σύμφωνα με αυτή την παραδοχή, το κάπνισμα είναι *τροποποιητής* του αποτελέσματος (effect modifier) της διαφοράς των κινδύνων. Εάν όμως θεωρηθεί ως μέτρο αποτελέσματος ο λόγος των κινδύνων (risk ratio), τότε αυτός ανέρχεται σε 5 ($5/1=5$) μεταξύ των μη καπνιστών και σε 5 ($50/10=5$) επίσης μεταξύ των καπνιστών. Επομένως, το κάπνισμα δεν είναι τροποποιητής του αποτελέσματος του λόγου των κινδύνων και προκύπτει το ερώτημα αν το κάπνισμα είναι τελικά τροποποιητής ή όχι του μέτρου αποτελέσματος. Δεν υπάρχει σαφής απάντηση, αφού εξαρτάται από το ποιο μέτρο αποτελέσματος επιλέγεται να χρησιμοποιηθεί. Το παράδειγμα αυτό υποδηλώνει την ασάφεια της έννοιας «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος».

3.3. Στατιστική αλληλεπίδραση

Το παραπάνω παράδειγμα είναι ενδεικτικό της δυσκολίας που υπάρχει να καθοριστεί με ακρίβεια και σαφήνεια η παρουσία ή μη της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος. Η δυσκολία αυτή παρουσιάζει μια αντιστοιχία με τη στατιστική αλληλεπίδραση. Πιο συγκεκριμένα, η ύπαρξη τροποποίησης εξαρτάται από το μέτρο αποτελέσματος που χρησιμοποιείται, ενώ η ύπαρξη στατιστικής αλληλεπίδρασης εξαρτάται από την αυθαίρετη επιλογή ενός στατιστικού μοντέλου (ή μιας κλίμακας).^{3,5,9,12,13,21-23,26}

Με βάση τα δεδομένα του πίνακα 1, εάν χρησιμοποιηθεί ένα στατιστικό μοντέλο που βασίζεται στην προσθετικότητα των αποτελεσμάτων, όπως το μοντέλο της

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

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

γραμμικής παλινδρόμησης, τότε τα δεδομένα του πίνακα 1 δηλώνουν την παρουσία στατιστικής αλληλεπίδρασης, επειδή τα επιμέρους αποτελέσματα του καπνίσματος και της έκθεσης στον αμίαντο δεν είναι προσθετά όταν είναι παρόντες και οι δύο παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, αν δεν υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε δύο παράγοντες –στη συγκεκριμένη περίπτωση, ανάμεσα στο κάπνισμα και τον αμίαντο– τότε, σύμφωνα με το προσθετικό μοντέλο, ισχύει η ισότητα 2:

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

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

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

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

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

Η τιμή 14 για το R_{ab}^{++} ισχύει όταν οι δύο μελετώμενοι παράγοντες δεν αλληλεπιδρούν. Ωστόσο, με βάση τα δεδομένα του πίνακα 1, προκύπτει ότι η πραγματική τιμή για το R_{ab}^{++} είναι 50. Επομένως, η θεωρητική τιμή για το R_{ab}^{++} (14), που προκύπτει από την ισότητα 2, είναι διαφορετική από την εμπειρική τιμή του R_{ab}^{++} (50) που προκύπτει από τα δεδομένα του πίνακα 1. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο μελετώμενων παραγόντων, όταν βέβαια για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης χρησιμοποιείται το προσθετικό μοντέλο.

Ωστόσο, εάν επιλεγεί στατιστικό μοντέλο που βασίζεται στον πολλαπλασιασμό των σχετικών αποτελεσμάτων,

όπως συμβαίνει σε πολλά δημοφιλή στατιστικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται στις επιδημιολογικές μελέτες (ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η λογιστική παλινδρόμηση), τότε τα δεδομένα στον πίνακα 1 δεν δηλώνουν στατιστική αλληλεπίδραση, γιατί τα σχετικά αποτελέσματα του καπνίσματος και της έκθεσης στον αμίαντο είναι πολλαπλασιαστικά.³ Πιο συγκεκριμένα, αν δεν υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε δύο παράγοντες –στη συγκεκριμένη περίπτωση, ανάμεσα στο κάπνισμα και τον αμίαντο– τότε, σύμφωνα με το πολλαπλασιαστικό μοντέλο, ισχύει η ισότητα 3:

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

Στην παραπάνω ισότητα, το R_{ab}^{*} αντιστοιχεί στον κίνδυνο για εκείνους που καπνίζουν και είναι εκτεθειμένοι στον αμίαντο. Με βάση τα δεδομένα του πίνακα 1 προκύπτει ότι $R_{ab}^{+-}=10$, $R_{ab}^{-+}=5$ και $R_{ab}^{--}=1$. Εφαρμόζοντας την ισότητα 3 προκύπτει ότι:

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

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

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

Η τιμή 50 για το R_{ab}^{*} ισχύει όταν οι δύο μελετώμενοι παράγοντες δεν αλληλεπιδρούν. Εξάλλου, με βάση τα δεδομένα του πίνακα 1 προκύπτει ότι η πραγματική τιμή για το R_{ab}^{*} είναι 50. Επομένως, η θεωρητική τιμή για το R_{ab}^{*} (50) που προκύπτει από την ισότητα 3 είναι ίδια με την εμπειρική τιμή του R_{ab}^{*} (50) που προκύπτει από τα δεδομένα του πίνακα 1. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο μελετώμενων παραγόντων, όταν βέβαια για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης χρησιμοποιείται το πολλαπλασιαστικό μοντέλο.

3.4. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και σύγχυση

Η σύγχυση (confounding) και η τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος είναι δύο έννοιες με τελείως διαφορετικό περιεχόμενο. Η σύγχυση δεν είναι ένα χαρακτη-

ριστικό 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.^{7,27-29} Ο *συγχυτής* (confounder) πρέπει να έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά:^{3,5}

- Πρέπει να σχετίζεται με τη νόσο (πρέπει να αποτελεί αιτία της νόσου, αλλά όχι αποτέλεσμα της νόσου)
- Πρέπει να σχετίζεται με την έκθεση
- Δεν πρέπει να αποτελεί αποτέλεσμα της έκθεσης. Π.χ., 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 της 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 καταναλώναν μεγάλη ποσότητα αλκοόλ είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα από εκείνα που δεν καταναλώναν αλκοόλ. Η αιτία γι' αυτή τη σχέση ήταν ότι τα άτομα της πρώτης κατηγορίας ήταν σε μεγάλη αναλογία βαρείς καπνιστές. Η σύγχυση από το κάπνισμα εξηγούσε την παρατηρηθείσα σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του πνεύμονα.¹⁰ Το κάπνισμα είναι συγχυτής της σχέσης μεταξύ αλκοόλ και καρκίνου του πνεύμονα, καθώς έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

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

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.^{9,10} 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.³⁰ 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.³¹

Σε αντίθεση με τη σύγχυση, η τροποποίηση καθορίζεται ως η ύπαρξη διαφορετικών τιμών ενός μέτρου αποτελέσματος στα διαφορετικά επίπεδα μιας άλλης μεταβλητής.^{9,32} Εναλλακτικά, θα μπορούσε να λεχθεί ότι τροποποίηση συμβαίνει όταν το αποτέλεσμα της έκθεσης είναι ισχυρότερο σε μερικές κατηγορίες σε σχέση με άλλες.¹⁰ 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 τροποποίηση είναι ένα εγγενές χαρακτηριστικό της σχέσης μεταξύ δύο αιτιών μιας νόσου.⁹ Αυτή η σχέση δεν εξαρτάται από τις ιδιαιτερότητες κάθε μελέτης, καθώς είναι ένα σταθερό γεγονός της φύσης. Η ύπαρξη ή όχι της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος εξαρτάται από το μέτρο αποτελέσματος που επιλέγεται κάθε φορά.^{3,5,9,12,13,21-23,33} 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.^{3,9} Οι τροποποιητές μπορεί να είναι συγχυτές σε μια μελέτη, αλλά μπορεί και να μην είναι. Αντίστροφα, και οι συγχυτές μπορεί να είναι ή να μην είναι τροποποιητές.⁹

Συμπερασματικά, 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 που πρέπει να εντοπίζεται και να αναφέρεται. Έτσι, οι ερευνητές πρέπει να εξουδετερώνουν τους συγχυτές και να ανακαλύπτουν την ύπαρξη της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος.^{3,5} Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται η διαστρωματική ανάλυση των δεδομένων μιας μελέτης.¹⁰ Ο πρωταρχικός λόγος για χρησιμοποίηση της διαστρωματικής ανάλυσης 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 σύγκυση παράγοντα, για παράδειγμα σε άνδρες και γυναίκες, κάθε στρώμα θα είναι ελεύθερο σύγκυσης 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 διαστρωματική ανάλυση είναι η ανάλυση του φαινομένου της τροποποίησης, που συμβαίνει όταν το αποτέλεσμα της έκθεσης είναι ισχυρότερο σε μερικές κατηγορίες σε σχέση με άλλες.

Για την καλύτερη κατανόηση των παραπάνω, θεωρήστε τα δεδομένα του πίνακα 3, ο οποίος παρουσιάζει το υλικό από μια επιδημιολογική μελέτη με σχεδιασμό κοορτών. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και νόσου (καρκίνου του πνεύμονα).¹⁰ Υπήρχε, παρόλα αυτά, η υποψία ότι η χρήση καπνού ίσως να σχετιζόταν με τη χρήση αλκοόλ 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 αλκοόλ, αλλά επίσης και καπνού. Αν οι πληροφορίες για τη χρήση καπνού αγνοηθούν, το υλικό θα περιγραφεί όπως στον πίνακα 4.

Ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας, που υπολογίστηκε ως το πηλίκο της επίπτωσης-πυκνότητας ανάμεσα σε αυτούς που κατανάλωναν αλκοόλ προς αυτούς που δεν κατανάλωναν, συνεπάγεται ότι υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του αλκοόλ και της νόσου. Αν, παρόλα αυτά, το κάπνισμα είναι περισσότερο συχνό ανάμεσα σε αυτούς που κατανάλωναν αλκοόλ παρά σε αυτούς που δεν κατανάλωναν και αν, επιπρόσθετα, το κάπνισμα αποτελεί μια αιτία της νόσου, τότε τα παρατηρούμενα αποτελέσματα θα μπορούσαν να προκύψουν και χωρίς η χρήση

Πίνακας 4. Επίπτωση-πυκνότητα και λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας σύμφωνα με τη χρήση αλκοόλ.⁹

Αλκοόλ	Επίπτωση-πυκνότητα	Λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας
Ναι	0,00350	0,00350/0,00125=2,8
Όχι	0,00125	

του αλκοόλ να σχετίζεται αιτιολογικά με τη νόσο. Για να εξεταστεί αυτή η πιθανότητα, τα δεδομένα στρωματοποιούνται σύμφωνα με το κάπνισμα. Στο παράδειγμα αυτό, επομένως, τα δεδομένα χωρίζονται σε δύο στρώματα, καπνιστές και μη καπνιστές. Τα στρωματοποιημένα δεδομένα περιγράφονται στον πίνακα 5. Ο πίνακας 5 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 αλκοόλ, σε σχέση με εκείνους που δεν κατανάλωναν.

Ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας μειώθηκε από 2,8 σε 2, μέσω του ελέγχου του παράγοντα σύγκυσης «κάπνισμα». Η εκτίμηση του 2,8, που παρατηρήθηκε πριν από την εξουδετέρωση του καπνίσματος, μπορεί να θεωρηθεί ότι αντανακλά ένα μικτό αποτέλεσμα, τόσο της χρήσης αλκοόλ όσο και καπνού.

Μια περαιτέρω ανάλυση του παραδείγματος φανερώνει ότι το κάπνισμα ικανοποιεί τα δύο από τα τρία κριτήρια σύγκυσης που αναφέρθηκαν παραπάνω. Πιο συγκεκριμένα, από τη στήλη που αναφέρεται στον αριθμό των ανθρωπο-ετών, στον πίνακα 3, διαπιστώνεται ότι το κάπνισμα σχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ, γιατί ο αριθμός των ανθρωπο-ετών για την κατηγορία «έκθεση

Πίνακας 5. Επίπτωση-πυκνότητα και λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας σύμφωνα με τη χρήση αλκοόλ και καπνού.⁹

Κάπνισμα	Αλκοόλ	Επίπτωση-πυκνότητα	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 3. Αριθμός ανθρωπο-ετών και αριθμός περιπτώσεων νοσήματος σύμφωνα με τη χρήση αλκοόλ και καπνού.⁹

Αλκοόλ	Καπνός	Ανθρωπο-έτη	Περιπτώσεις	Επίπτωση-πυκνότητα
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

στο αλκοόλ και ταυτόχρονη έκθεση στο κάπνισμα» (75.000 ανθρωπο-έτη) είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τον αριθμό των ανθρωπο-ετών για την κατηγορία «έκθεση στο αλκοόλ αλλά όχι ταυτόχρονη έκθεση στο κάπνισμα» (25.000 ανθρωπο-έτη). Παράλληλα, ο πίνακας αποκαλύπτει ότι το κάπνισμα αποτελεί μια αιτία της νόσου –εκτός του αλκοόλ– καθώς το κάπνισμα μόνο του σχετίζεται με μια αύξηση της επίπτωσης-πυκνότητας, τόσο σε εκείνους που καταναλώναν αλκοόλ όσο και σε εκείνους που δεν καταναλώναν.

Το κάπνισμα είναι ένας συγχυτής της σχέσης μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και νόσου. Ωστόσο, δεν είναι ένας τροποποιητής του μέτρου αποτελέσματος, όταν το μέτρο αποτελέσματος που χρησιμοποιείται είναι ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας (πίν. 5). 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. 6).

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.

4. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΝΕΠΙΔΡΑΣΗ

4.1. Ορισμός

Η βιολογική συνεπίδραση δεν πρέπει να συγχέεται με τη στατιστική αλληλεπίδραση.¹ Η βιολογική συνεπί-

Πίνακας 6. Επίπτωση-πυκνότητα και διαφορά επιπτώσεων-πυκνότητας σύμφωνα με τη χρήση αλκοόλ και καπνού.⁹

Κάπνισμα	Αλκοόλ	Επίπτωση-πυκνότητα	Λόγος 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	

δραση αναφέρεται στη μηχανιστική αλληλεπίδραση, η οποία είτε υπάρχει είτε όχι.³ Δεν πρόκειται για ένα χαρακτηριστικό, το οποίο εξαρτάται από την αυθαίρετη επιλογή ενός μέτρου αποτελέσματος ή ενός στατιστικού μοντέλου (ή μιας κλίμακας), όπως συμβαίνει στην περίπτωση της στατιστικής αλληλεπίδρασης.^{3,5,9,12,13,21-23}

Η βιολογική συνεπίδραση μεταξύ δύο αιτιακών παραγόντων συμβαίνει οποτεδήποτε το αποτέλεσμα της δράσης του ενός εξαρτάται από την παρουσία του άλλου και αντίστροφα. Π.χ., η έκθεση σε ένα άτομο που έχει προσβληθεί από ιλαρά είναι ένας αιτιακός παράγοντας κινδύνου (αιτιακός προσδιοριστής) για την προσβολή από ιλαρά, αλλά το αποτέλεσμα της έκθεσης εξαρτάται από έναν ακόμη αιτιακό παράγοντα κινδύνου, την έλλειψη εμβολιασμού (ως απουσία αντισωμάτων). Ένα άτομο που έχει εμβολιαστεί ή έχει ήδη προσβληθεί από ιλαρά στο παρελθόν, οπότε «διαθέτει» τα αντίστοιχα αντισώματα, δεν θα εμφανίσει τη νόσο όταν εκτεθεί στον ιό της ιλαράς. Το αποτέλεσμα περιορίζεται στα άτομα που δεν έχουν εμβολιαστεί και επομένως δεν «διαθέτουν» τα αντίστοιχα αντισώματα.

Αρκετές περιβαλλοντικές αιτίες μιας νόσου συνεπιδρούν με γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Άτομα που φέρουν το προδιαθεσικό γονίδιο αποτελούν μια ομάδα που παρουσιάζει υψηλότερη ευπάθεια στους περιβαλλοντικούς παράγοντες σε σχέση με τα άτομα που δεν φέρουν το προδιαθεσικό γονίδιο. Έτσι, άτομα που φέρουν το γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί λανθασμένες θέσεις υποδοχής για τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο όταν λάβουν δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λίπη σε σχέση με εκείνους που δεν φέρουν το συγκεκριμένο γονίδιο. Στα γενετικά προδιαθεσικά άτομα, η πλούσια σε κορεσμένα λίπη δίαιτα συνεπιδρά με το γονίδιο που αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.¹

4.2. Κατηγορίες

Υπάρχουν δύο μεγάλες προσεγγίσεις στο θέμα της βιολογικής (αιτιακής) συνεπίδρασης.⁵ Η μία προσέγγιση βασίζεται στην περιγραφή συγκεκριμένων μηχανισμών συνεπίδρασης. Η έννοια της «μηχανικής συνεπίδρασης» δεν καθορίζεται με ακρίβεια. Συνίσταται στην ιδέα της άμεσης, φυσικής ή χημικής, συνεπίδρασης ανάμεσα στους παράγοντες έκθεσης και τα άτομα. Ως παράδειγμα αναφέρεται η καταστροφή των ελευθέρων ριζών στους ιστούς από τις αντιοξειδωτικές ουσίες. Η περιγραφή τέτοιων μηχανισμών συνεπίδρασης δεν οδηγεί άμεσα σε ακριβείς προβλέψεις στις επιδημιολογικές μελέτες.

Η δεύτερη προσέγγιση είναι περισσότερο περιεκτική και αφορά στον καθορισμό της βιολογικής συνεπίδρασης με έναν τρόπο, ο οποίος δεν εξαρτάται από συγκεκριμένα μηχανιστικά μοντέλα για τη διαδικασία πρόκλησης της νόσου. Η δεύτερη αυτή προσέγγιση περιλαμβάνει δύο επιμέρους κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία αφορά στη συνεπίδραση με βάση το μοντέλο της επαρκούς αιτίας (sufficient cause model), που χρησιμοποιείται συχνά στην επιδημιολογία, ενώ η δεύτερη αφορά στις υποθετικές προτάσεις του μη πραγματικού για δύο μεταβλητές (counterfactuals for two variables), που χρησιμοποιούνται συχνά στη φαρμακολογία.

4.3. Βιολογική συνεπίδραση με βάση το μοντέλο της επαρκούς αιτίας

Προτού εξεταστεί η βιολογική συνεπίδραση με βάση το μοντέλο της επαρκούς αιτίας, θα πρέπει να αναφερθούν ορισμένα στοιχεία σχετικά με τις αιτίες της νόσου, το αιτιολογικό μοντέλο και την ισχύ ενός αιτιακού παράγοντα.

4.3.1. Αιτίες της νόσου. Μερικά γεγονότα ή φαινόμενα συμβαίνουν με μια κανονική σειρά και είναι τόσο εξαρτημένα, ώστε να μπορούν να θεωρηθούν ως αιτία και αποτέλεσμα.¹⁰ Μια αιτία (cause) είναι μια ενέργεια ή ένα γεγονός ή μια κατάσταση της φύσης, η οποία θέτει σε λειτουργία ή επιτρέπει, μόνη ή από κοινού με άλλες αιτίες, μια αλληλουχία γεγονότων που καταλήγει σε ένα αποτέλεσμα.⁹ Με άλλη διατύπωση, μια αιτία είναι ένα γεγονός, μια κατάσταση ή ένα χαρακτηριστικό που προηγείται της νόσου και χωρίς την οποία η νόσος δεν θα μπορούσε να συμβεί.⁵ Στην επιδημιολογία, οι αιτίες των νόσων μελετώνται με σκοπό αφενός την πρόληψη των νόσων και αφετέρου την αιτιόγνωση.¹⁰ Οι δυνατοί δεσμοί μεταξύ αιτίας και αποτελέσματος λαμβάνουν μία από τις παρακάτω μορφές:

(α) Πλήρης ανεξαρτησία

(β) Στατιστική συσχέτιση

I. Μη αιτιολογική συσχέτιση

II. Αιτιολογική συσχέτιση

- Άμεση
- Έμμεση.³⁴

Μια σχέση λέγεται αιτιακή, όταν μια μεταβολή της παρουσίας ενός χαρακτηριστικού (εγγενές, περιβαλλοντικό ή συμπεριφορικό) των ατόμων –που καλείται *προσδιοριστής* (determinant)– ακολουθείται από μια μεταβολή της συχνότητας του νοσήματος (ή του θανάτου ή, γενι-

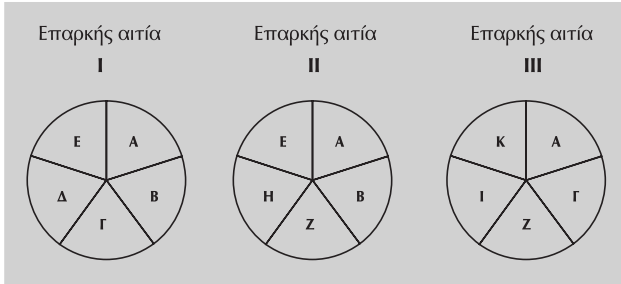
κότερα, ενός συμβάντος ή μιας κατάστασης υγείας).^{10,11,30} Η ανάδειξη μιας σχέσης σε αιτιακή προϋποθέτει την εξουδετέρωση όλων των δυνατών, γνωστών και άγνωστων, συγχυτών.

4.3.2. Αιτιολογικό μοντέλο. Επαρκής αιτία (sufficient cause) είναι μια αιτία που αναπόφευκτα προκαλεί (μόνη της) το αποτέλεσμα.^{5,9,10,21,30} Απλές, μοναδικές αιτίες νόσων σπάνια είναι επαρκείς αιτίες. Η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, για παράδειγμα, δεν οδηγεί αναγκαία σε φυματίωση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου επηρεάζεται, μεταξύ άλλων, από τα ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά του ατόμου και από την ενδεχόμενη παρουσία ειδικής ανοσίας.

Για να εκδηλωθεί η νόσος απαιτείται ένας ελάχιστος αριθμός συνιστωσών αιτιών (component causes ή contributing causes), που στο σύνολό τους αποτελούν την επαρκή αιτία.^{9,10} Η έλλειψη μιας από τις συνιστώσες αιτίες έχει ως αποτέλεσμα οι υπόλοιπες συνιστώσες αιτίες να μην μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση της νόσου.¹⁸ Για παράδειγμα, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα και η αυξημένη τάση θρόμβωσης αποτελούν συνιστώσες αιτίες μιας επαρκούς αιτίας του εμφράγματος του μυοκαρδίου.¹⁰

Η συντριπτική πλειοψηφία όλων των αιτιών των νόσων μπορούν να θεωρηθούν ως *συνιστώσες αιτίες*.^{5,9,10} Για παράδειγμα, η κατανάλωση νερού μολυσμένου με το δονάκιο της χολέρας δεν αποτελεί επαρκή αιτία για την εμφάνιση της χολέρας, όπως επίσης και το κάπνισμα δεν αποτελεί επαρκή αιτία για την εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα.^{5,9} Ωστόσο, αυτές οι δύο αιτίες αποτελούν συνιστώσες αιτίες ορισμένων επαρκών αιτιών.

Το μοντέλο στην εικόνα 1 δείχνει σχηματικά ότι πολλές συνιστώσες αιτίες (τομείς) μαζί διαμορφώνουν μια επαρκή αιτία (κύκλος).^{9,10,35} Η εικόνα επίσης δείχνει ότι μια νόσος μπορεί να έχει δύο ή περισσότερες επαρκείς αιτίες και ότι αυτές μπορεί να έχουν από κοινού μία ή περισσότερες συνιστώσες αιτίες.^{9,10,36} Μια αιτία, όπως η Α, που είναι ένα στοιχείο σε όλες τις επαρκείς αιτίες, είναι μια *αναγκαία αιτία* (necessary cause).^{9,10,35} Αναγκαία αιτία νόσου είναι η αιτία που πρέπει οπωσδήποτε να είναι παρούσα για να καταστεί ικανή η επέλευση της νόσου. Για παράδειγμα, η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι αναγκαία αλλά όχι και επαρκής αιτία της φυματίωσης. Έτσι, για να προσβληθεί κάποιος από φυματίωση πρέπει οπωσδήποτε να έχει εκτεθεί στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Ωστόσο, η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο δεν οδηγεί αναγκαστικά και στην εμφάνιση της φυματίωσης. Στην εικόνα 1, οι αιτίες Β, Γ και Ζ αποτελούν στοιχεία σε περισσότερες από μία



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

επαρκείς αιτίες. Ωστόσο, είναι συνιστώσες αιτίες, καθώς δεν αποτελούν στοιχεία όλων των επαρκών αιτιών.

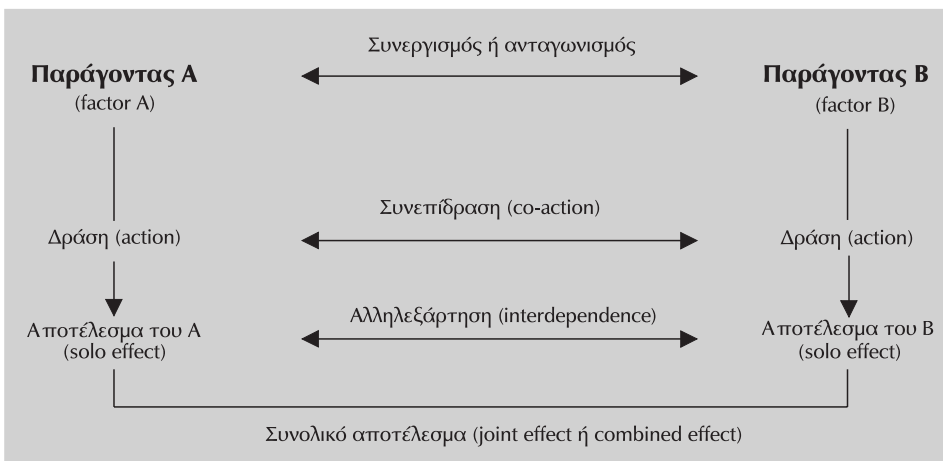
Σύμφωνα με το μοντέλο που περιγράφεται, δεν είναι απαραίτητη η γνώση όλων των συνιστωσών αιτιών για την πρόληψη της νόσου.^{9,10,21,35} Με την απομάκρυνση μιας συνιστώσας αιτίας από μια επαρκή αιτία, όλες οι περιπτώσεις της νόσου που οφείλονται σε αυτή την επαρκή αιτία προλαμβάνονται. Για παράδειγμα, το κάπνισμα είναι μια συνιστώσα αιτία στην περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα. Εάν απομακρυνθεί το κάπνισμα, τότε όλες οι περιπτώσεις της νόσου που οφείλονται στην επαρκή αιτία, μια συνιστώσα της οποίας είναι το κάπνισμα, προλαμβάνονται.

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι δύο συνιστώσες αιτίες που δρουν στην ίδια επαρκή αιτία θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι συνεπιδρούν βιολογικά για την εμφάνιση της νόσου.^{5,8,9} Πραγματικά, η βιολογική συνεπίδραση θα ήταν δυνατό να καθοριστεί ως η συμμετοχή δύο συνιστωσών αιτιών στην ίδια επαρκή αιτία. Αυτή η συνεπίδραση είναι γνωστή ως αιτιακή συνεπίδραση (causal co-action) ή συνδυασμένη δράση (joint action). Αντίθετα, εάν δύο συνιστώσες αιτίες δεν αποτελούν στοιχεία της ίδιας

επαρκούς αιτίας, τότε δεν είναι δυνατό να συνεπιδρούν. Οι συνιστώσες αιτίες διαφορετικών επαρκών αιτιών δεν συνεπιδρούν μεταξύ τους. Εντούτοις, ο Κοορμαν ισχυρίζεται ότι είναι δυνατή η ύπαρξη αιτιακών σχέσεων μεταξύ συνιστωσών αιτιών που αποτελούν στοιχεία διαφορετικών επαρκών αιτιών.

4.3.3. Βιολογική συνεπίδραση. Βιολογική συνεπίδραση μεταξύ δύο αιτιών στα πλαίσια του μοντέλου της επαρκούς/συνιστώσας αιτίας σημαίνει τη συνεργατική συμμετοχή σε έναν αιτιακό μηχανισμό δύο ή περισσότερων συνιστωσών αιτιών.^{3,5,8,9} Μεταξύ των δύο αιτιών μπορεί να εμφανίζεται συνεργισμός (synergism) ή ανταγωνισμός (antagonism). Κάθε αιτία (cause) ή, διαφορετικά, κάθε παράγοντας (factor) παρουσιάζει μια δράση (action), η οποία οδηγεί σε ένα συγκεκριμένο ξεχωριστό αποτέλεσμα (solo effect ή separate effect).⁷ Μεταξύ των δράσεων δύο αιτιών υφίσταται συνεπίδραση (co-action), ενώ μεταξύ των αποτελεσμάτων υφίσταται αλληλεξάρτηση (interdependence) (εικ. 2). Κατά την αλληλεξάρτηση των αποτελεσμάτων είναι δυνατό το συνολικό αποτέλεσμα (joint effect ή combined effect) να είναι μεγαλύτερο ή μικρότερο από το απλό αλγεβρικό άθροισμα των ξεχωριστών αποτελεσμάτων, όπως δείχθηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας το προσθετικό μοντέλο, οπότε υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση. Αντίθετα, αν το συνολικό αποτέλεσμα είναι ίσο με το απλό αλγεβρικό άθροισμα των ξεχωριστών αποτελεσμάτων, τότε υπάρχει ανεξαρτησία μεταξύ των αποτελεσμάτων (independence of effects), οπότε δεν υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση.

Η συνεπίδραση μεταξύ των αιτιών A και B αντιστοιχεί σε μια περίπτωση νοσήματος, στην οποία και τα δύο, A και B, διαδραματίζουν έναν αιτιακό ρόλο. Αυτό σημαίνει ότι τα A και B αποτελούν μέρη του αιτιακού μηχανισμού αυτής της περίπτωσης ή, διαφορετικά, σε

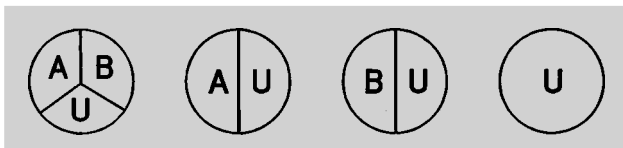


Εικόνα 2. Αλληλεξάρτηση των αποτελεσμάτων της δράσης δύο παραγόντων A και B.

σχέση με το (αιτιακό) μοντέλο και τα δύο, A και B, αποτελούν κομμάτια της ίδιας «αιτιολογικής πίτας». Οι παράγοντες A και B μπορούν και οι δύο να αποτελούν αιτίες της ίδιας νόσου χωρίς να συνεπιδρούν, αλλά για να συμβεί αυτό θα πρέπει να αποτελούν αιτίες διαφορετικών περιπτώσεων. Είναι πιθανό ότι ο A παίζει κάποιο ρόλο σε αιτιακούς μηχανισμούς, στους οποίους ο B δεν διαδραματίζει κάποιο ρόλο, ενώ μπορεί να συμβαίνει και το αντίστροφο. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, ορισμένες περιπτώσεις νοσήματος θα συμβούν λόγω αιτιακών μηχανισμών στους οποίους εμπλέκεται ο A και όχι ο B και κάποιες άλλες περιπτώσεις λόγω αιτιακών μηχανισμών στους οποίους εμπλέκεται ο B και όχι ο A. Έτσι και οι δύο παράγοντες μπορούν να δρουν ανεξάρτητα ως αιτίες της νόσου.³

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

Η πρώτη κατηγορία στην εικόνα 3 περιλαμβάνει τους μηχανισμούς εκείνους στους οποίους το A και το B συνεπιδρούν, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της νόσου.³ Το κομμάτι της «αιτιολογικής πίτας» που συμβολίζεται με U αναφέρεται στις μη αναγνωρισμένες συμπληρωματικές συνιστώσες αιτίες, που επίσης συνεπιδρούν με τα A και B για την εμφάνιση της νόσου. Επειδή το U μπορεί να αντιπροσωπεύει πολλούς διαφορετικούς συνδυασμούς των συνιστωσών αιτιών που δρουν μαζί με τα A και B στον ίδιο μηχανισμό, η αναφορά θα γίνεται σε αυτό ως ένα σύνολο ή μια ομάδα αιτιακών μηχανισμών. Εάν είτε το A είτε το B απουσιάζουν σε κάποιο άτομο, τότε το άτομο αυτό δεν θα μπορούσε να εμφανίσει τη νόσο με οποιοδήποτε μηχανισμό της ομάδας αυτής, δηλαδή μέσω του αιτιολογικού μηχανισμού που απεικονίζεται στην πρώτη «αιτιολογική πίτα». Έτσι, περιπτώσεις νοσήματος που συμβαίνουν με τους μηχανισμούς αυτών, δεν θα είχαν συμβεί εάν δεν ήταν παρόντα και το A και το B. Επομένως, μπορεί να λεχθεί ότι αυτές οι περιπτώσεις εξαρτώνται από την κοινή παρουσία και του A και του B. Η απουσία ενός από τους δύο παράγοντες



Εικόνα 3. Τέσσερις κατηγορίες του αιτιακού μηχανισμού που περιλαμβάνει τις συνιστώσες αιτίες A και B.³

έχει ως αποτέλεσμα τη μη εμφάνιση της νόσου. Αυτή η συνεργατική συμμετοχή σε μια επαρκή αιτία χαρακτηρίζεται ως συνεργιστική συνεπίδραση μεταξύ των συνιστωσών αιτιών ή, διαφορετικά, ως *συνεργισμός* (synergism).^{5-7,10,12-15,17}

Η δεύτερη και η τρίτη κατηγορία των μηχανισμών στην εικόνα 3 αντιπροσωπεύουν αιτιακούς μηχανισμούς, στους οποίους είτε το A είτε το B παίζουν κάποιο αιτιακό ρόλο, ενώ ο άλλος παράγοντας απουσιάζει. Και πάλι το U αναφέρεται στις μη αναγνωρισμένες συμπληρωματικές συνιστώσες αιτίες και δεν περιλαμβάνει τις A και B, αλλά μπορεί να αντιπροσωπεύει ποικίλους συνδυασμούς των συμπληρωματικών συνιστωσών αιτιών, εξηγώντας το γιατί η κάθε «πίτα» είναι μια ολόκληρη κατηγορία ή τάξη.³ Η μη εμφάνιση της νόσου εξαιτίας της παρουσίας και των δύο παραγόντων A και B χαρακτηρίζεται ως ανταγωνιστική συνεπίδραση μεταξύ των συνιστωσών αιτιών A και B ή, διαφορετικά, ως *ανταγωνισμός* (antagonism).^{5-7,11-17} Στην περίπτωση αυτή, απαιτείται η παρουσία του ενός παράγοντα, αλλά και η απουσία του άλλου, για να εκδηλωθεί η νόσος. Πιο συγκεκριμένα, στη δεύτερη «αιτιολογική πίτα», για να εκδηλωθεί η νόσος απαιτείται η παρουσία του παράγοντα A –και βέβαια του παράγοντα U, που αναφέρεται στις μη αναγνωρισμένες συμπληρωματικές συνιστώσες αιτίες– και ταυτόχρονα η απουσία του παράγοντα B. Αντίθετα, στην τρίτη «αιτιολογική πίτα», για την εκδήλωση της νόσου απαιτείται η παρουσία του παράγοντα B και η ταυτόχρονη απουσία του παράγοντα A.

Η τέταρτη κατηγορία των μηχανισμών αναφέρεται συχνά ως το «υπόβαθρο συμβάν», το οποίο αφορά σε αιτιακούς μηχανισμούς που οδηγούν στην εμφάνιση της νόσου, ενώ τα A και B δεν παίζουν κανέναν αιτιακό ρόλο. Η μοναδική αιτία U σε αυτή την «πίτα» αντιπροσωπεύει όλους τους συνδυασμούς των αιτιακών συνιστωσών που μπορούν να προκαλέσουν τη νόσο, με την προϋπόθεση ότι αυτοί οι συνδυασμοί δεν περιλαμβάνουν τα A και B. Το «υπόβαθρο συμβάν» αντιπροσωπεύει μηχανισμούς της νόσου, οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι της αιτιακής δράσης του A και του B.³

4.4. Εκτίμηση του συνεργισμού και του ανταγωνισμού

Η μη εμφάνιση της νόσου λόγω της παρουσίας και των δύο παραγόντων A και B χαρακτηρίζεται ως ανταγωνιστική συνεπίδραση μεταξύ των συνιστωσών αιτιών A και B ή, διαφορετικά, ως ανταγωνισμός (antagonism).^{5-7,11-17} Η απουσία, εξάλλου, ενός από τους δύο παράγοντες μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μη εμφάνιση της νόσου.

Στην περίπτωση αυτή, απαιτείται η παρουσία και των δύο παραγόντων για την εμφάνιση της νόσου. Αυτή η συνεργατική συμμετοχή σε μια επαρκή αιτία χαρακτηρίζεται ως συνεργιστική συνεπίδραση μεταξύ των συνιστωσών αιτιών ή, διαφορετικά, ως συνεργισμός (synergism).^{5-7,10-13}

Σύμφωνα με την ισότητα 1, οι διαφορές κινδύνου είναι προσθετές στην περίπτωση της ανεξαρτησίας, δηλαδή ισχύει:^{3,5,21}

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

Στην παραπάνω ισότητα, το $Rab^{++}-Rab^{-}$ αντιπροσωπεύει μια θεωρητική τιμή, που υπολογίζεται μόνο στην περίπτωση της ανεξαρτησίας, δηλαδή στην περίπτωση όπου δεν υφίσταται βιολογική συνεπίδραση μεταξύ δύο παραγόντων.¹² Αν υφίσταται βιολογική συνεπίδραση, τότε το $Rab^{++}-Rab^{-}$ δεν είναι δυνατό να υπολογιστεί από την παραπάνω ισότητα. Εκτός όμως από το $Rab^{++}-Rab^{-}$, που υπολογίζεται από την παραπάνω ισότητα, υπάρχει και ένα δεύτερο $Rab^{++}-Rab^{-}$, το οποίο προκύπτει από τις παρατηρήσεις των ερευνητών. Το δεύτερο $Rab^{++}-Rab^{-}$ αντιστοιχεί στην πραγματικότητα και προκύπτει από τις παρατηρήσεις των ερευνητών. Επομένως, δεν πρόκειται για μια θεωρητική τιμή που αντιστοιχεί στην περίπτωση της απουσίας συνεπίδρασης. Η τιμή του δεύτερου $Rab^{++}-Rab^{-}$ υπολογίζεται ανεξάρτητα από το αν υφίσταται ή όχι το φαινόμενο της συνεπίδρασης. Για να ποσοτικοποιηθεί ο συνεργισμός -ή ο ανταγωνισμός- χρησιμοποιείται ο λόγος των παραπάνω $Rab^{++}-Rab^{-}$.^{12,13} Πιο συγκεκριμένα, στον αριθμητή τοποθετείται το $Rab^{++}-Rab^{-}$ που προκύπτει από τις παρατηρήσεις, ενώ στον παρονομαστή τοποθετείται το $Rab^{++}-Rab^{-}$ που προκύπτει όταν υπάρχει ανεξαρτησία, δηλαδή το $Rab^{++}-Rab^{-}$ που προκύπτει από την ισότητα 1. Ο λόγος (ratio) αυτός συμβολίζεται με S. Το S ονομάζεται *δείκτης συνεργισμού* (synergism index). Έτσι, λοιπόν, ισχύει:

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

Όταν το S είναι μεγαλύτερο της μονάδας, τότε υπάρχει συνεργισμός μεταξύ των δύο παραγόντων, ενώ όταν το S είναι μικρότερο της μονάδας υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ των παραγόντων.^{12,13} Όταν το S είναι ίσο με τη μονάδα, τότε οι δύο παράγοντες δρουν ανεξάρτητα, δηλαδή δεν υφίσταται συνεπίδραση, ενώ όταν είναι ίσο με το μηδέν, τότε οι δύο παράγοντες εξουδετερώνουν πλήρως ο ένας τον άλλον και η συνδυασμένη δράση τους δεν οδηγεί στην εμφάνιση του αποτελέσματος. Για παράδειγμα, θεωρήστε τα δεδομένα του πίνακα 1. Αν υποθεθεί ότι δεν υφίσταται βιολογική συνεπίδραση ανάμεσα στο κάπνισμα και την έκθεση στον αμίαντο για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα, τότε, σύμφωνα με την ισότητα 2-2, ισχύει:^{3,12,13}

$$Rab^{++} - Rab^{-} / (Rab^{+} - Rab^{-}) + (Rab^{+} - Rab^{-})$$

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

$$Rab^{++} - Rab^{-} = 9 + 4$$

$$Rab^{++} - Rab^{-} = 13$$

Ωστόσο, με βάση τις παρατηρήσεις προκύπτει ότι:

$$Rab^{++} - Rab^{-} = 50 - 1$$

$$Rab^{++} - Rab^{-} = 49$$

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

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

$$S = 49/13$$

$$S = 3,76923$$

Το S είναι μεγαλύτερο της μονάδας, οπότε το κάπνισμα και η έκθεση στον αμίαντο δρουν συνεργατικά για την εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα.^{3,12,13}

Έτσι, η χρήση του S δίνει τη δυνατότητα για να εκτιμηθεί αν δύο παράγοντες συνεργάζονται ή ανταγωνίζονται για την εμφάνιση της νόσου.

ABSTRACT

Biological and statistical interaction

P. GALANIS, L. SPAROS

*Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Nursing, University of Athens, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(2):123–136*

The term “interaction” is used in statistics, epidemiology and pharmacology. In statistics, “interaction” is used to refer to departure from the underlying form of a statistical model (additive or multiplicative). In epidemiology the expression “effect measure modification” is usually 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. Thus menopausal status is a *modifier* of the effect of obesity on breast cancer. A modifier is a characteristic of the individual which modifies the effect of an exposure on the incidence of disease. In this way the modifier is the characteristic that changes the relation between exposure and disease. The presence or absence of effect measure modification depends on the arbitrary choice of an effect measure. The effect measures usually used are the risk ratio (or incidence density ratio) and the risk difference (or incidence density difference). When the use of one effect measure (for example risk ratio) does not indicate modification, then the use of another effect measure (for example risk difference) may demonstrate modification. Thus blanket statements about the presence or absence of effect measure modification cannot be made based on a single effect measure. Apart from interaction with the meaning described above, there is also *biological interaction*, which refers to mechanical interaction which may or may not occur. Biological interaction can be described more accurately as *biological co-action*. More specifically, under the sufficient cause model, biologic co-action is defined as the participation of two or more component causes in the same sufficient cause model to produce a disease with a specific mechanism. Biological co-action is also defined as synergistic co-action or simply as synergism, when the development of the disease requires the synergistic participation of two causal factors. Conversely, failure of a disease to occur because two factors are both present is defined as antagonistic co-action between the two causal factors, or antagonism.

Key words: Biological co-action, Biological interaction, Effect measure modification, Modifier, Statistical interaction

Βιβλιογραφία

1. ΜΠΑΜΠΙΝΙΩΤΗ ΣΓ. *Λεξικό της νέας ελληνικής γλώσσας*. Κέντρο Λεξικολογίας, Αθήνα, 1998:202, 479, 1074, 1713, 1722, 1723
2. ΤΕΓΟΠΟΥΛΟΣ, ΦΥΤΡΑΚΗΣ. *Μείζον Ελληνικό Λεξικό*. Εκδόσεις Αρμονία, Αθήνα, 1997:63, 1107
3. ROTHMAN KJ. *Epidemiology: An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002:8–15, 44–49, 107–110, 168–180
4. BROWNSON RC, PETITTI DB. *Applied epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1998:49–50
5. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1998:7–12, 253–260, 329–342
6. MIETTINEN OS. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley and Sons, New York, 1985:5–10, 262–265
7. MIETTINEN OS. Causal and preventive interdependence: elementary principles. *Scand J Work Environ Health* 1982, 8:159–168
8. KOORPMAN JS. Causal models and sources of interaction. *Am J Epidemiol* 1977, 106:439–444
9. ROTHMAN KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976, 104:587–592
10. AHLBOM A, NORELL S. *Εισαγωγή στη σύγχρονη επιδημιολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1992:66–68, 75–81, 91, 109–110, 134, 137–143, 167–174
11. THOMPSON WD. Effect modification and the limits of biological inference from epidemiologic data. *J Clin Epidemiol* 1991, 44:221–232
12. ROTHMAN KJ. The estimation of synergy or antagonism. *Am J Epidemiol* 1976, 103:506–511
13. ROTHMAN KJ. Synergy and antagonism in cause-effect relationships. *Am J Epidemiol* 1974, 99:385–388
14. SLINKER BK. The statistics of synergism. *J Moll Cell Cardiol* 1998, 30:723–731
15. TALLARIDA RJ. Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol Exp Ther* 2001, 298:865–872
16. MERLIN JL. Concepts of synergism and antagonism. *Anticancer Res* 1994, 14:2315–2319

17. McKNIGHT B. Effect modification. In: Armitage P, Colton T (eds) *Encyclopedia of biostatistics*. John Wiley and Sons, New York, 1998:1283–1285
 18. DALE MM, RANG HP, RITTER JM. *Pharmacology*. 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 1996:791–796
 19. EISENHAUER L, NICHOLS L, SPENCER R, BERGAN F. *Clinical pharmacology and nursing management*. 5th ed. Lippincott, New York, 1998:58–59, 72–74
 20. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗΣ Κ. *Φαρμακολογία. Γενικές αρχές*. Τόμος πρώτος. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2000:117–129, 189–191
 21. ΚΟΟΡΜΑΝ JS. Interaction between discrete causes. *Am J Epidemiol* 1981, 113:716–724
 22. ROTHMAN KJ, GREENLAND S, WALKER AM. Concepts of interaction. *Am J Epidemiol* 1980, 112:467–470
 23. KUPPER LL, HOGAN MD. Interaction in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1978, 106:447–453
 24. ΓΕΜΤΟΣ ΠΑ. *Μεθοδολογία των κοινωνικών επιστημών. Μεταθεωρία και ιδεολογική κριτική των επιστημών του ανθρώπου*. 3η έκδοση. Τόμος δεύτερος. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 1987:13–15, 50–52, 199–200
 25. WEED DL, SELMON M, SINKS T. Links between categories of interaction. *Am J Epidemiol* 1988, 127:17–27
 26. SELVIN S. *Statistical analysis of epidemiologic data*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1996:252–255
 27. STRIKE PW. *Statistical methods in laboratory medicine*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1991:499–502
 28. CLAYTON D, HILLS M. *Statistical models in epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1993:261–270
 29. ΚΑΗΝ ΗΑ, ΣΕΜΠΟΣ ΣΤ. *Statistical methods in epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1989:105–108
 30. ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Μεταεπιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:11, 12, 17, 28–33, 37–41, 45–50
 31. STROM BL. *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. John Wiley and Sons, New York, 1994:619–624, 695
 32. MANTEL N, BROWN C, BYAR DP. Tests for homogeneity of effect in an epidemiologic investigation. *Am J Epidemiol* 1977, 106:125–129
 33. POCOCK SJ. *Clinical trials: A practical approach*. John Wiley and Sons, New York, 1996:213–216
 34. ΚΑΤΣΟΥΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ ΒΧ. *Κοινωνική Ιατρική. Στο: Υγιεινή και Κοινωνική Ιατρική*. Τόμος δεύτερος. 2η έκδοση. Αδελφοί Κυριακίδη ΑΕ, Θεσσαλονίκη, 1994:212–216
 35. ΚΟΟΡΜΑΝ JS, WEED DL. Epigenesis theory. *Am J Epidemiol* 1990, 132:366–390
 36. BLOT WJ, DAY NE. Synergism and interaction: are they equivalent? (letter). *Am J Epidemiol* 1979, 110:99–100
- Corresponding author:*
L.D. Sparos, 123 Papadiamadopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: pgalanis@nurs.uoa.gr
-