

Η έννοια του αποδοτέου κλάσματος στην εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα[#]

Π. Γαλάνης,^{##}
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

The concept of attributable fraction
in applied medical research

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή
2. Μέτρα συχνότητας
 - 2.1. Εμπειρικά μέτρα συχνότητας
 - 2.2. Θεωρητικά μέτρα συχνότητας
3. Μέτρα αποτελέσματος και αιτιακά μέτρα αποτελέσματος
4. Αιτιολογικό μοντέλο
 - 4.1. Αιτίες της νόσου
 - 4.2. Αιτιολογικό μοντέλο της αναγκαίας και επαρκούς αιτίας
 - 4.3. Βιολογική συνεπίδραση
5. Αποδοτέα κλάσματα
 - 5.1. Η έννοια του αποδοτέου κλάσματος
 - 5.2. Αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους
 - 5.3. Αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό
6. Συμπεράσματα

Λέξεις ευρετηρίου

Αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό
Αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους
Μέτρα αποτελέσματος
Μέτρα συχνότητας

Υποβλήθηκε 2.7.2004

Εγκρίθηκε 7.10.2004

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η *επιδημιολογία* (epidemiology) σήμερα ορίζεται ως κλάδος που μελετά τη συχνότητα των νοσημάτων (των καταστάσεων υγείας ή του θανάτου), καθώς και τα χαρακτηριστικά των ατόμων, από τα οποία η συχνότητα αυτή εξαρτάται (σχετίζεται ή συναρτάται). Τα χαρακτηριστικά φέρονται ως προσδιοριστές, όρος που τείνει να αντικαταστήσει το λαθεμένο όρο παράγοντες κινδύνου. Επομένως, η επιδημιολογία μελετά σχέσεις που συνδέουν τους προσδιοριστές με τη συχνότητα των νοσημάτων. Το αντικείμενο, δηλαδή, της επιδημιολογίας είναι μια συνάρτηση συχνότητας (occurrence function). Η συνάρτηση αυτή μπορεί να είναι αιτιολογική, διαγνωστική ή προγνωστική. Η ποσοτικοποίηση της νοσηρότητας γίνεται με τα μέτρα συχνότητας, ενώ η μελέτη των σχέσεων που συνδέουν τους προσδιοριστές με τη συχνότητα των νοσημάτων πραγματοποιείται με τα μέτρα αποτελέσματος.^{1,2}

2. ΜΕΤΡΑ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

Τα μέτρα συχνότητας (measures of occurrence ή rate measures of occurrence ή measures of disease frequency)

για την ποσοτικοποίηση της νοσηρότητας διακρίνονται σε εμπειρικά (παρατηρήσιμα) και θεωρητικά (μη παρατηρήσιμα, αφηρημένα). Η διαίρεση βασίζεται στο είδος του τομέα (domain) ή της τάξης αναφοράς (referent), που στα εμπειρικά μέτρα συχνότητας είναι πληθυσμο-χρόνος ή συνάθροιση προσωπο-στιγμών, ενώ στα θεωρητικά μέτρα συχνότητας είναι μια αφηρημένη κατηγορία (πίν. 1).^{1,2}

2.1. Εμπειρικά μέτρα συχνότητας

Τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας (empirical measures of occurrence) διακρίνονται σε μέτρα επίπτωσης και επιπολασμού.^{1,3} Τα εμπειρικά μέτρα επίπτωσης διαιρούνται σε μέτρα επίπτωσης-ποσοστού (incidence-proportion) και σε μέτρα επίπτωσης-πυκνότητας (incidence-density). Κοινό χαρακτηριστικό και των δύο μέτρων είναι ότι οι περιπτώσεις νοσήματος, του οποίου μετράται η συχνότητα, είναι συμβάντα* (επεισόδια ή μεταβολές στο χρόνο). Η εμφάνιση περιπτώσεων επίπτωσης σ' έναν πληθυσμό προϋ-

* Με τον όρο *συμβάν* (event) νοείται μια μεταβολή στο χρόνο (π.χ. η έναρξη ή το πέρας ενός νοσήματος ή ο θάνατος), ενώ με τον όρο *κατάσταση* (state) νοείται μια ιδιότητα που έχει διάρκεια. Οι περιπτώσεις επίπτωσης (ή νέες περιπτώσεις) είναι συμβάντα και όχι άτομα.¹

[#] Μερική χρηματοδότηση: Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών

^{##} Ο Π. Γαλάνης είναι υπότροφος του Ιδρύματος Α.Σ. ΩΝΑΣΗ

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των μέτρων συχνότητας των νοσημάτων.¹

1. Εμπειρικά μέτρα
1.1. Μέτρα επίπτωσης (incidence rate)
• Επίπτωση-ποσοστό (incidence proportion, incidence)
• Επίπτωση-πυκνότητα (incidence density, incidence rate)
1.2. Μέτρα επιπολασμού (prevalence rates)
• Σημειακός επιπολασμός (point prevalence)
• Επιπολασμός περιόδου (period prevalence)
2. Θεωρητικά μέτρα
2.1. Επίπτωση-ποσοστό
2.2. Επιπολασμός-ποσοστό
2.3. Κίνδυνος (risk)
2.4. Οτς (odds)

ποθέτει την παρακολούθησή του στο χρόνο. Ο πληθυσμός, δηλαδή, είναι ένας πληθυσμός υποψηφίων για το συμβάν. Αποτελείται από άτομα, τα οποία είναι λογικά δυνατό να βιώσουν το συμβάν.

Επίπτωση-ποσοστό:¹ Είναι το ποσοστό των προσωποστιγμών στην αρχή της παρακολούθησης (T_0 =επιστημονικός χρόνος), που εμφάνισε τις περιπτώσεις της νόσου κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου. Οι περιπτώσεις της νόσου, της οποίας μελετάται η συχνότητα, είναι συμβάντα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης και ονομάζονται συμβάντα περιόδου (period events). Η επίπτωση-ποσοστό εφαρμόζεται μόνο σε κλειστούς πληθυσμούς* και εφόσον ο αριθμός των συμβάντων περιόδου δεν είναι σχετικά μεγάλος. Αυτό το μέτρο συχνότητας έχει νόημα εφόσον η διάρκεια παρακολούθησης εμπεριέχεται στην έννοια της επίπτωσης-ποσοστού, όπως η βρεφική ή νεο-

γνική νοσηρότητα, αλλιώς θα πρέπει να εκφράζεται με σαφήνεια.

Για παράδειγμα, εάν 10 γυναίκες από τις 100 με εντω βάθει φλεβοθρόμβωση ($T_0=0$ χρόνος της διάγνωσης) εμφανίσουν πνευμονική εμβολή στη διάρκεια ενός μήνα από το χρόνο διάγνωσης, τότε το προϊόν της διαίρεσης $10/100=0,10$ αποτελεί την επίπτωση-ποσοστό της πνευμονικής εμβολής. Το 0,10 και όχι το κοινό κλάσμα $10/100$ φέρεται ως rate.** Η τιμή 0,10 έχει νόημα, εφόσον αναφέρεται το χρονικό διάστημα του μήνα για το οποίο ισχύει και αποκτά άλλη σημασία εάν το χρονικό διάστημα είναι μικρότερο ή μεγαλύτερο.

Η επίπτωση-ποσοστό του θανάτου, όταν οι προσωποστιγμές στον παρονομαστή αφορούν σε άτομα πάσχοντα από συγκεκριμένο νόσημα, φέρεται με τον ειδικό όρο θνητότητα (case fatality rate). Και στην περίπτωση αυτή το μέτρο συχνότητας στερείται νοήματος, εάν δεν αναφέρεται ο χρόνος, π.χ. διετής ή πενταετής θνητότητα.

Επίπτωση-πυκνότητα:¹ Ποσοτικοποιεί την εμφάνιση ενός συμβάντος με τάξη αναφοράς μια πεπερασμένη ποσότητα πληθυσμο-χρόνου. Ο ιδιόμορφος αυτός χρόνος (που δεν είναι ημερολογιακός ή ηλικιακός) προκύπτει κατά την κίνηση ενός πληθυσμού (ανοικτού ή κλειστού) στον ημερολογιακό χρόνο και συνίσταται από άπειρο αριθμό προσωπο-στιγμών. Αποτελεί το άθροισμα των χρονικών περιόδων παρακολούθησης των μελών του πληθυσμού. Με δεδομένο ότι τάξη αναφοράς στο εμπειρικό αυτό μέτρο συχνότητας είναι ο πληθυσμο-χρόνος, η συχνότητα αφορά μόνο στην εμφάνιση συμβάντων και όχι καταστάσεων.

Η επίπτωση-πυκνότητα δεν είναι καθαρός αριθμός, αλλά έχει αφενός μεν αριθμητική τιμή και αφετέρου μονάδα μέτρησης που είναι το αντίστροφο του χρόνου (π.χ. έτος⁻¹). Εάν, π.χ., στη διάρκεια 50 ετών πληθυσμο-χρόνου συμβούν 100 περιπτώσεις ενός νοσήματος, τότε η επίπτωση-πυκνότητα εκφράζεται από το συνδυασμό της αριθμητικής τιμής (αριθμός μονάδων) $100/50=2$ και της μονάδας μέτρησης (1 έτος)⁻¹ και άρα, όταν η νοσηρότητα ή η θνησιμότητα εκφράζονται σε επίπτωση-πυκνότητα, θα πρέπει να αναφέρεται όχι μόνο η αριθμητική τιμή αλλά και η μονάδα μέτρησης. Η έκφραση 2 (1 έτος)⁻¹ είναι ισοδύναμη με την έκφραση 200 (100 ετών)⁻¹, αφού προκύπτει από την προηγούμενη πολλαπλασιασμού τόσο την αριθμητική τιμή 2 όσο και τις μονάδες (1 έτος)⁻¹ επί 100.¹

* Στην επιδημιολογία, η κοόρτη (cohort) χρησιμεύει για να περιγράψει τον κλειστό πληθυσμό (closed population).^{1,4} Πρόκειται για ένα «κλειστό» σύνολο ατόμων, όπου η ιδιότητα του μέλους καθορίζεται από ένα συμβάν (event) σε μια συγκεκριμένη τοποχρονική περιοχή. Ο χαρακτηρισμός «κλειστός» σημαίνει ότι «απαγορεύεται» η έξοδος των μελών από τον πληθυσμό αυτόν. Η ιδιότητα του μέλους ενός κλειστού πληθυσμού δεν χάνεται ούτε με το θάνατο του μέλους. Παράδειγμα κλειστού πληθυσμού είναι τα άτομα που πέθαναν σε μια συγκεκριμένη περιοχή σ' ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Ανοικτός (open) ή δυναμικός (dynamic) πληθυσμός είναι ο πληθυσμός μιας πόλης ή μιας χώρας, οι νοσηλευόμενοι σ' ένα νοσοκομείο κ.ά.^{1,4} Τα μέλη του ανοικτού πληθυσμού εναλλάσσονται στο χρόνο. Ο ανοικτός πληθυσμός, σε αντίθεση με τον κλειστό, δεν γηράσκει. Η ιδιότητα του μέλους του ανοικτού πληθυσμού προσδιορίζεται από μια κατάσταση (state) και διαρκεί όσο διαρκεί η κατάσταση αυτή. Ένα άτομο είναι μέλος του δυναμικού πληθυσμού της Αθήνας όσο ζει στην Αθήνα και για το χρονικό διάστημα που ζει σ' αυτή. Χάνει, όμως, την ιδιότητα του μέλους, εφόσον απομακρυνθεί από αυτήν, κάτι που δεν ισχύει για τον κλειστό πληθυσμό.^{2,4} Τέλος, τονίζεται ότι τόσο οι κλειστοί όσο και οι ανοικτοί πληθυσμοί κινούνται μέσα στο χρόνο.

** Τονίζεται η διαφορά του κλάσματος, π.χ., που έχει αριθμητική (2) και παρονομαστή (10), και του προϊόντος της διαίρεσης 0,2, που αποτελεί το rate, το οποίο στην προκειμένη περίπτωση είναι ποσοστό.¹

*Σημειακός επιπολασμός:*¹ Όταν η συχνότητα του νοσήματος που μελετάται δεν αφορά σε ενάρξεις του νοσήματος (νέες περιπτώσεις), που αποτελούν σημεία στο χρόνο (συμβάντα), αλλά καταστάσεις που έχουν διάρκεια, τότε το μέτρο συχνότητας ονομάζεται επιπολασμός και είναι ποσοστό που προκύπτει από ένα κοινό κλάσμα, το οποίο έχει αριθμητή τις υπάρχουσες (νέες και παλαιές) περιπτώσεις νοσήματος και παρονομαστή (τάξη αναφοράς) μια σειρά προσωπο-στιγμών. Η βάση μελέτης στην περίπτωση αυτή είναι η τομή ενός πληθυσμού και ο υπολογισμός γίνεται σε μια ορισμένη στιγμή του ημερολογιακού χρόνου. Στον επιπολασμό περιόδου, οι περιπτώσεις επιπολασμού αφορούν σε μια χρονική περίοδο, συνήθως μελλοντική.

2.2. Θεωρητικά μέτρα συχνότητας

Σε αντίθεση με τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας, που τάξη αναφοράς ή τομέα έχουν πληθυσμο-χρόνο ή σειρά προσωπο-στιγμών (serie of person-moments), τα θεωρητικά μέτρα συχνότητας (theoretical measures of occurrence) έχουν ως τάξη αναφοράς ή τομέα μια αφηρημένη κατηγορία, όπως ενήλικες με οπισθοστερνικό συσφικτικό πόνο (στο διαγνωστικό τομέα), ενήλικες χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου (στον αιτιογνωστικό τομέα) και άρρωστοι με έμφραγμα του μυοκαρδίου (στον προγνωστικό τομέα). Η έννοια της κατηγορίας στερείται (είναι απαλλαγμένη) τοπο-χρονικών συντεταγμένων.¹ Το μέγεθος ενός θεωρητικού μέτρου συχνότητας δεν υπολογίζεται, αλλά έχει a priori μια συγκεκριμένη, αλλά άγνωστη τιμή. Η τιμή αυτή εκτιμάται με βάση τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας που διαπιστώνονται σε έναν ορισμένο τομέα. Όταν η θεωρητική επίπτωση-ποσοστό αναφέρεται στη συχνότητα ενός ανεπιθύμητου συμβάντος, τότε παριστάνει τον κίνδυνο (risk) του συμβάντος αυτού για ένα τυχαίο άτομο του τομέα του μέτρου συχνότητας. Όπως η πιθανότητα (p), έτσι και το οτς (odds) μιας πιθανότητας είναι θεωρητικό μέτρο συχνότητας που δεν υπολογίζεται, αλλά εκτιμάται από τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας. Το οτς μιας πιθανότητας είναι ο λόγος των συμπληρωματικών πιθανοτήτων, οπότε αν η πιθανότητα εμφάνισης ενός νοσήματος συμβολιστεί με p και η πιθανότητα μη εμφάνισης του νοσήματος συμβολιστεί με 1-p, τότε το οτς της πιθανότητας εμφάνισης του νοσήματος θα είναι $p/(1-p)$.

Η μέτρηση της συχνότητας ενός νοσήματος ή του θανάτου σε έναν κλειστό πληθυσμό μπορεί να γίνει με δύο ή, καλύτερα, με τρία μέτρα επίπτωσης. Δηλαδή, την επίπτωση-πυκνότητα, την επίπτωση-ποσοστό και τον κίνδυνο. Η μέτρηση της συχνότητας ενός νοσήματος ή του

θανάτου σε έναν ανοικτό πληθυσμό γίνεται με την επίπτωση-πυκνότητα.¹

3. ΜΕΤΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑΚΑ ΜΕΤΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

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

Αν ένα άτομο εκτεθεί σ' έναν παράγοντα κινδύνου* και στη συνέχεια νοσήσει, δεν σημαίνει ότι οπωσδήποτε υπάρχει αιτιακή σχέση ανάμεσα στο μελετώμενο παράγοντα και τη νόσο, γιατί υπάρχει το ενδεχόμενο το άτομο να εμφάνιζε τη νόσο ακόμη κι αν δεν είχε εκτεθεί στο συγκεκριμένο παράγοντα.^{5,6} Για το λόγο αυτό, δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί η επίπτωση-ποσοστό (incidence proportion) ή η επίπτωση-πυκνότητα (incidence density) μεταξύ των εκτεθειμένων ατόμων για τη μέτρηση ενός αιτιακού αποτελέσματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, εξάλλου, η έκθεση σ' έναν παράγοντα μπορεί να μην επιφέρει κανένα αποτέλεσμα ή ακόμη και να δρα προληπτικά. Για παράδειγμα, αν ένα εμβόλιο δεν προσφέρει πλήρη ανοσοπροφύλαξη, τότε κάποια άτομα που έχουν εμβολιαστεί θα εμφανίσουν τη νόσο, την οποία ο εμβολιασμός είχε ως σκοπό να προλάβει. Η εμφάνιση της νόσου μεταξύ των εμβολιασθέντων δεν σημαίνει ότι το εμβόλιο προκαλεί τη νόσο, καθώς η νόσος θα εμφανιζόταν σε πολύ υψηλότερο ποσοστό μεταξύ των μη εμβολιασθέντων. Η εμφάνιση της νόσου μεταξύ των εμβολιασθέντων σημαίνει απλά ότι το εμβόλιο δεν προσφέρει πλήρη ανοσοπροφύλαξη. Για τον υπολογισμό ενός αιτιακού μέτρου αποτελέσματος απαιτείται να συγκριθεί η εμπειρία των εκτεθειμένων ατόμων με το τι θα συνέβαινε εάν τα ίδια ακριβώς άτομα δεν είχαν εκτεθεί στο

* Παράγοντας κινδύνου (risk factor) ή προσδιοριστής (determinant), όπως τελικά επικράτησε να λέγεται σήμερα, είναι το χαρακτηριστικό των ατόμων από το οποίο εξαρτάται (σχετίζεται ή συναρτάται) η συχνότητα ενός νοσήματος (ή του θανάτου ή, γενικότερα, ενός συμβάντος ή μιας κατάστασης υγείας). Οι προσδιοριστές διακρίνονται σε περιγραφικούς (descriptives) και αιτιακούς (causal). Η ακαταλληλότητα του όρου παράγοντας κινδύνου προέκυψε από τη λέξη factor (παράγοντας), που σημαίνει αιτία, ενώ ο παράγοντας κινδύνου δεν σχετίζεται καθ' ανάγκη αιτιακά με τη συχνότητα του νοσήματος.¹ Η έκθεση (exposure) είναι χαρακτηριστικό ή γεγονός που μπορεί να επηρεάζει τη συχνότητα εκδήλωσης της νόσου (ο όρος «έκθεση» μερικές φορές περιορίζεται σε περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά).⁴

μελετώμενο παράγοντα. Αυτό αποτελεί και την κεντρική ιδέα της έννοιας των υποθετικών προτάσεων του μη πραγματικού (counterfactuals).^{5,6}

Τα διάφορα άτομα όμως διαφέρουν μεταξύ τους σε πολλά χαρακτηριστικά. Έτσι, εάν συγκριθούν κίνδυνοι ή επιπτώσεις-πυκνότητες μεταξύ εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων ατόμων σ' έναν παράγοντα, τότε δεν είναι βέβαιο ότι οι διαφορές στους κινδύνους ή τις επιπτώσεις-πυκνότητες οφείλονται στην έκθεση στο μελετώμενο παράγοντα. Αντίθετα, οι διαφορές αυτές μπορεί να οφείλονται σε άλλα χαρακτηριστικά ως προς τα οποία διαφέρουν τα εκτεθειμένα και τα μη εκτεθειμένα άτομα. Είναι δυνατό να εντοπιστούν ορισμένα από τα χαρακτηριστικά στα οποία διαφέρουν τα εκτεθειμένα και τα μη εκτεθειμένα άτομα, αλλά πάντα υπάρχει ο κίνδυνος να διαφεύγουν ορισμένα. Ακόμη κι αν πραγματοποιηθεί εξομοίωση (matching) των εκτεθειμένων με τα μη εκτεθειμένα άτομα, είναι πολύ πιθανό οι δύο αυτές κατηγορίες να διαφέρουν μεταξύ τους σε πολλά ακόμα χαρακτηριστικά. Το ιδανικό θα ήταν τα ίδια ακριβώς άτομα να ανήκουν την ίδια χρονική στιγμή και στις δύο κατηγορίες, δηλαδή τόσο στους εκτεθειμένους όσο και στους μη εκτεθειμένους. Πρόκειται, ουσιαστικά, για εξομοίωση του κάθε ατόμου με τον ίδιο του τον εαυτό. Σε μια τέτοια περίπτωση, η μόνη διαφορά μεταξύ των δύο κατηγοριών, εκτεθειμένους και μη εκτεθειμένους, θα ήταν ο μελετώμενος παράγοντας κινδύνου, οπότε θα ήταν δυνατό να υπολογιστούν τα αιτιακά μέτρα αποτελέσματος. Επειδή όμως η υπόθεση αυτή είναι ανέφικτη, είναι γνωστή ως *υπόθεση του μη πραγματικού* ή ως *υπόθεση του απραγματικού* (counterfactuals).^{5,6}

Στην ιδανική περίπτωση της απραγματικής υπόθεσης, κάθε άτομο ανήκει την ίδια ακριβώς χρονική στιγμή στην κατηγορία τόσο των εκτεθειμένων όσο και στην κατηγορία των μη εκτεθειμένων και είναι έτσι δυνατό να συγκριθούν οι επιπτώσεις-ποσοστά μεταξύ εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων. Η διαφορά στις επιπτώσεις-ποσοστά αντικατοπτρίζει το αποτέλεσμα της έκθεσης στο μελετώμενο παράγοντα. Για παράδειγμα, εάν 100 άτομα είναι εκτεθειμένα σ' έναν παράγοντα κινδύνου και τα 25 εμφανίσουν τη νόσο σε χρονικό διάστημα ενός έτους, τότε η επίπτωση-ποσοστό είναι 0,25 (25/100) σε ένα έτος. Σκοπός είναι να συγκριθεί η επίπτωση αυτή με εκείνη που θα εμφανιζόταν αν τα ίδια 100 άτομα, την ίδια ακριβώς χρονική περίοδο και κάτω από τις ίδιες ακριβώς συνθήκες, δεν ήταν εκτεθειμένα στο μελετώμενο παράγοντα κινδύνου. Αν υποθεθεί ότι στην κατηγορία των μη εκτεθειμένων εμφανίσουν τη νόσο 10 άτομα, τότε η επίπτωση-ποσοστό θα ήταν 0,10 (10/100) σε ένα έτος. Αυτή η διαφορά 0,25-0,10=0,15 στις

επιπτώσεις-ποσοστά –ή, διαφορετικά, 15 περιπτώσεις του νοσήματος (25-10) στο σύνολο 100 ατόμων στη διάρκεια ενός έτους– αντικατοπτρίζει το αποτέλεσμα της έκθεσης στο μελετώμενο παράγοντα.

Συμπερασματικά, ο όρος «*αιτιακά μέτρα αποτελέσματος*» (measures of causal effects) χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις εκείνες όπου η έκθεση στις δύο κατηγορίες ενός προσδιοριστή αφορά στον ίδιο πληθυσμό.* Τα αιτιακά μέτρα αποτελέσματος εκτιμούν το αποτέλεσμα της επίδρασης ενός αιτιακού προσδιοριστή (causal determinant) στη συχνότητα του νοσήματος.^{5,6} Αντίθετα, ο όρος «*μέτρα αποτελέσματος*» (effect measures) χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις εκείνες όπου η έκθεση στις δύο κατηγορίες ενός προσδιοριστή αφορά σε δύο διαφορετικούς πληθυσμούς. Τα μέτρα αποτελέσματος εκτιμούν τη σχέση μεταξύ ενός προσδιοριστή και της συχνότητας του νοσήματος. Ο υπολογισμός των αιτιακών μέτρων αποτελέσματος απαιτεί τα μελετώμενα άτομα να ανήκουν ταυτόχρονα τόσο στην εκτεθειμένη όσο και στη μη εκτεθειμένη κατηγορία.⁵⁻⁷ Αυτό βέβαια είναι αδύνατο και γι' αυτό σε μια μελέτη υπολογίζονται πάντοτε τα μέτρα αποτελέσματος.

Τα κυριότερα εμπειρικά μέτρα αποτελέσματος είναι τα εξής:^{1,5,6}

- Η διαφορά των μέτρων συχνότητας
- Ο λόγος των μέτρων συχνότητας
- Τα παράγωγα μέτρα αποτελέσματος
- Ο λόγος των οτιζ
- Ο συντελεστής της λογιστικής παλινδρόμησης (β).

Η διαφορά των μέτρων συχνότητας (rate difference) υπολογίζεται από τη σχέση $ID_e - ID_o$,** όταν πρόκειται

* Ο προσδιοριστής της συχνότητας ενός νοσήματος περιλαμβάνει δύο κατηγορίες, την ενδεικτική κατηγορία (index category) και την κατηγορία αναφοράς (reference category).¹ Η επιλογή της κατηγορίας αναφοράς του προσδιοριστή είναι μείζονος σημασίας στο σχεδιασμό της έρευνας. Είναι κρίσιμη σημασίας να γίνει αντιληπτό ότι η κατηγορία αναφοράς δεν είναι συμφυές χαρακτηριστικό του προσδιοριστή, αλλά αποτέλεσμα εκλογής του ερευνητή, άρα συνέπεια του σχεδιασμού της έρευνας. Από την επιλογή της κατηγορίας αναφοράς εξαρτάται η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μιας έρευνας. Για παράδειγμα, προσδιοριστής της συχνότητας της νεφρικής νόσου δεν είναι η αρτηριακή υπέρταση, αλλά η αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια κατηγορία και συνθήκη η ενδεικτική κατηγορία του προσδιοριστή, στην οποία μελετάται η συχνότητα της νεφρικής νόσου, σε σχέση πάντοτε με τη συχνότητα της νεφρικής νόσου στην κατηγορία αναφοράς, στην προκειμένη περίπτωση, δηλαδή, στην κατηγορία των «νορμοπαισικών».

** ID_e = Incidence density of exposed = Επίπτωση-πυκνότητα στους εκτεθειμένους, ID_o = Incidence density of non exposed = Επίπτωση-πυκνότητα στους μη εκτεθειμένους

για διαφορά επιπτώσεων-πυκνοτήτων, ή $IP_e - IP_o$,* όταν πρόκειται για διαφορά επιπτώσεων-ποσοστών, ή $R_e - R_o$,** όταν πρόκειται για διαφορά κινδύνων.^{1,5,6} Εκφράζει το μέρος της συχνότητας του νοσήματος στους εκτεθειμένους που οφείλεται στην έκθεσή τους στον παράγοντα που μελετάται. Η διαφορά των μέτρων συχνότητας θεωρείται απόλυτο μέτρο αποτελέσματος (absolute effect measure), καθώς μετράει το απόλυτο αποτέλεσμα της έκθεσης.

Ο λόγος των μέτρων συχνότητας (rate ratio) υπολογίζεται από τη σχέση ID_e/ID_o , όταν πρόκειται για λόγο επιπτώσεων-πυκνοτήτων, ή IP_e/IP_o , όταν πρόκειται για λόγο επιπτώσεων-ποσοστών. Ο λόγος αυτός εκφράζει πόσες φορές μεγαλύτερη είναι η συχνότητα του νοσήματος στους εκτεθειμένους σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους. Είναι καθαρός αριθμός και λαμβάνει τιμές από 0 έως $+\infty$.

Τα παράγωγα μέτρα αποτελέσματος είναι τα εξής:^{5,6}

- Σχετική περίσσεια των μέτρων συχνότητας (relative excess rate)
- Αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους (attributable fraction in exposed)
- Αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό (population attributable fraction).

Η σχετική περίσσεια των μέτρων συχνότητας υπολογίζεται από τη σχέση $(ID_e - ID_o)/ID_o$, όταν πρόκειται για σχετική περίσσεια επιπτώσεων-πυκνοτήτων, ή $(IP_e - IP_o)/IP_o$, όταν πρόκειται για σχετική περίσσεια επιπτώσεων-ποσοστών, ή $(R_e - R_o)/R_o$, όταν πρόκειται για σχετική περίσσεια κινδύνων.^{5,6} Εκφράζει πόσο επί % είναι μεγαλύτερη η συχνότητα του νοσήματος στους εκτεθειμένους σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους. Θεωρείται σχετικό μέτρο αποτελέσματος (relative effect measure), καθώς μετράει το σχετικό αποτέλεσμα της έκθεσης. Για την καλύτερη κατανόηση της σχετικής περιπτώσεως θεωρήστε ένα άτομο που επιθυμεί να διαπιστώσει την απόδοση μιας επένδυσής του σε μια ορισμένη χρονική περίοδο. Υποθέστε ότι αρχικά επένδυσε 100 ευρώ και μετά την πάροδο ενός έτους η αρχική του επένδυση έφτασε τα 120 ευρώ. Η διαφορά $120 - 100 = 20$ ευρώ αντιπροσωπεύει την απόλυτη απόδοση της επένδυσης και αποτελεί, ουσιαστικά, το απόλυτο μέτρο για τον έλεγχο της

απόδοσης. Η σχετική απόδοση της επένδυσης προκύπτει αν διαιρεθεί η απόλυτη αύξηση με την αρχική επένδυση, δηλαδή $(120 - 100)/100 = 20/100 = 0,20$ ή 20%.*** Επομένως, η σχετική απόδοση της αρχικής επένδυσης των 100 ευρώ ήταν 20%. Θεωρήστε τώρα μια δεύτερη επένδυση, στην οποία ένα άτομο επενδύει αρχικά 1000 ευρώ και μετά από ένα έτος γίνονται 1150. Η απόλυτη αύξηση τώρα είναι 150 ευρώ, πολύ μεγαλύτερη δηλαδή από τα 20 ευρώ της πρώτης επένδυσης. Επομένως, με βάση τις απόλυτες αυξήσεις, κάποιος θα μπορούσε να υποστηρίξει ότι η δεύτερη επένδυση είναι περισσότερο αποδοτική από την πρώτη. Ωστόσο, το συμπέρασμα αυτό είναι λανθασμένο, καθώς εξάγεται από τις απόλυτες αποδόσεις και όχι από τις σχετικές. Στη δεύτερη επένδυση, η σχετική απόδοση είναι $(1150 - 1000)/1000 = 150/1000 = 0,15$ ή 15%. Επομένως, η σχετική απόδοση της δεύτερης επένδυσης (15%) είναι μικρότερη από τη σχετική απόδοση της πρώτης επένδυσης (20%), οπότε η πρώτη επένδυση είναι σαφώς αποδοτικότερη από τη δεύτερη.

Τα αποδοτέα κλάσματα θα αναφερθούν αναλυτικά στη συνέχεια.

Το *otz* μιας πιθανότητας (p) είναι ο λόγος των συμπληρωματικών πιθανοτήτων $[p/(1-p)]$.

Ο λόγος των *otz* (odds ratio) υπολογίζεται από τη σχέση «*otz* στους εκτεθειμένους/*otz* στους μη εκτεθειμένους», οπότε χρησιμοποιείται η παρακάτω ισότητα:

$$\text{odds ratio (OR)} = \frac{\frac{Pe}{(1-Pe)}}{\frac{Po}{(1-Po)}}$$

Τέλος, ο συντελεστής της λογιστικής παλινδρόμησης (β) εκφράζει πόσες φορές είναι συχνότερο το *otz* του νοσήματος στους εκτεθειμένους σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους.¹

4. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

4.1. 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.⁴ Πρόκειται ουσιαστικά για τη θεωρία της κανονικότητας (regularity view of causation) του Hume. *Αιτία* (cause)

* IP_e = Incidence proportion of exposed = Επίπτωση-ποσοστό στους εκτεθειμένους, IP_o = Incidence proportion of non exposed = Επίπτωση-ποσοστό στους μη εκτεθειμένους

** R_e = Risk of exposed = Κίνδυνος στους εκτεθειμένους, R_o = Risk of non exposed = Κίνδυνος στους μη εκτεθειμένους

*** Το 20% προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό και τη διαίρεση του 20 με το 100.

είναι η ενέργεια ή το γεγονός ή η κατάσταση της φύσης που επιτρέπει, μόνη ή από κοινού με άλλες αιτίες, μια αλληλουχία γεγονότων που καταλήγει σε ένα αποτέλεσμα.⁸ Διαφορετικά, η αιτία είναι ένα γεγονός, μια κατάσταση ή ένα χαρακτηριστικό που προηγείται της νόσου και χωρίς την οποία η νόσος δεν θα μπορούσε να συμβεί.⁶ Στην επιδημιολογία, οι αιτιολογικές μελέτες έχουν σκοπό αφενός την πρόληψη των νόσων και αφετέρου την αιτιόγνωση.⁴

Μια σχέση λέγεται αιτιακή, όταν η μεταβολή ενός χαρακτηριστικού (εγγενές, περιβαλλοντικό ή συμπεριφοράς) των ατόμων ακολουθείται από μια μεταβολή της συχνότητας του νοσήματος (ή του θανάτου ή, γενικότερα, ενός συμβάντος ή μιας κατάστασης υγείας) (manipulation).^{1,4,9}

Η ανάδειξη μιας σχέσης σε αιτιακή προϋποθέτει την εξουδετέρωση όλων των δυνατών, γνωστών και άγνωστων, συγχυτών. Οι συγχυτές είναι χαρακτηριστικά των ατόμων που σχετίζονται τόσο με το μελετώμενο δυνητικό αιτιολογικό παράγοντα, δηλαδή με τον προσδιοριστή, όσο και με τη συχνότητα της έκβασης. Επιπλέον, οι συγχυτές δεν αποτελούν ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης.*

4.2. Αιτιολογικό μοντέλο της αναγκαίας και επαρκούς αιτίας

Η θεωρία (υπόδειγμα ή μοντέλο) της αναγκαίας και επαρκούς αιτίας εισήχθη από τον John Stuart Mill (1806–1873) και αποτελεί παραλλαγή της θεωρίας της κανονικότητας (regularity view of causation) του Hume.** *Επαρκής αιτία* (sufficient cause) είναι μια αιτία που αναπόφευκτα προκαλεί (μόνη της) το αποτέλεσμα.^{1,4,6,8,10} Απλές, μοναδικές αιτίες νόσων σπάνια είναι επαρκείς αιτίες. Η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, για παράδειγμα, δεν οδηγεί αναπόφευκτα σε φυματίωση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου εξαρτάται, μεταξύ άλλων, από τα ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά του ατόμου και από την ενδεχόμενη παρουσία ειδικής ανοσίας.

* Δυνητικός συγχυτής είναι εκείνο το χαρακτηριστικό των ατόμων που σχετίζεται με τη συχνότητα της έκβασης, αποτελεί δηλαδή αιτία της μελετώμενης έκβασης. Όταν ο δυνητικός συγχυτής ανισοκατανέμεται στις διάφορες κατηγορίες του μελετώμενου προσδιοριστή, τότε καλείται πραγματικός συγχυτής.

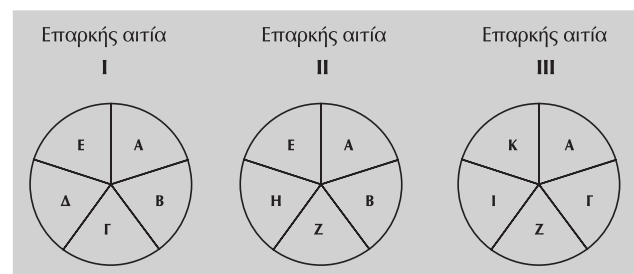
** Σχετικά συνοπτική, αλλά εξαιρετικά σαφής ανασκόπηση και κριτική ανάλυση των διαφόρων θεωριών της αιτιότητας περιέχεται στο βιβλίο “Causation and explanation” του καθηγητή Στάθη Ψύλλου και στο άρθρο του Danid Papineau “Probabilities and causes”.^{11,12} Στις επιστήμες υγείας δεν έχει υιοθετηθεί μια συγκεκριμένη θεωρία, αλλά ένας συνδυασμός θεωριών με όχι σαφές περιεχόμενο.

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

- Η νόσος απαιτεί κάποιο χρονικό διάστημα για να εκδηλωθεί. Μέσα σ' αυτό το χρονικό διάστημα, στο οποίο δεν είναι δυνατή πλέον η πρόληψη της νόσου, μπορεί να υπάρξει αυτοΐαση της νόσου (χωρίς δηλαδή συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση) ή μπορεί να συμβεί ο θάνατος του ατόμου. Προφανώς, είναι αδύνατη η κλινική εκδήλωση της νόσου, αν συμβεί κάποιο από τα παραπάνω δύο ενδεχόμενα.⁸
- Για να εκδηλωθεί η νόσος απαιτείται ένας ελάχιστος αριθμός συνιστωσών αιτιών (component causes ή contributing causes), που στο σύνολό τους αποτελούν την επαρκή αιτία.^{4,8} Η έλλειψη μιας από τις συνιστώσες αιτίες έχει ως αποτέλεσμα οι υπόλοιπες συνιστώσες αιτίες της συγκεκριμένης επαρκούς αιτίας να μην μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση της νόσου. Για παράδειγμα, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα και η αυξημένη τάση θρόμβωσης αποτελούν συνιστώσες αιτίες μιας επαρκούς αιτίας του εμφράγματος του μυοκαρδίου.⁴

Η συντριπτική πλειοψηφία όλων των αιτιών των νόσων μπορούν να θεωρηθούν ως *συνιστώσες αιτίες*.^{4,6,8} 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.^{6,8} Ωστόσο, αυτές οι δύο αιτίες αποτελούν συνιστώσες αιτίες ορισμένων επαρκών αιτιών.

Η εικόνα 1 δείχνει σχηματικά ότι πολλές συνιστώσες αιτίες (τομείς του κύκλου) μαζί διαμορφώνουν μια επαρκή αιτία (κύκλος).^{4,8,13} Η εικόνα επίσης δείχνει ότι μια νόσος μπορεί να έχει δύο ή περισσότερες επαρκείς αιτίες και ότι αυτές μπορεί να έχουν κοινές μία ή περισσότερες συνιστώσες αιτίες.^{4,8,14} Μια αιτία, όπως η A, που είναι συνιστώσα αιτία σε όλες τις επαρκείς αιτίες, είναι μια *αναγκαία αιτία* (necessary cause).^{4,8,13} Αναγκαία αιτία



Εικόνα 1. Σχηματική περιγραφή των επαρκών και συνιστωσών αιτιών μιας υποθετικής νόσου.⁴

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 κοινές συνιστώσες αιτίες σε περισσότερες από μία επαρκείς αιτίες. Παρόλα αυτά, είναι απλώς συνιστώσες αιτίες και όχι αναγκαίες αιτίες, καθώς δεν αποτελούν μέρος όλων των επαρκών αιτιών.

Σύμφωνα με το μοντέλο που περιγράφεται, δεν είναι απαραίτητη η γνώση όλων των συνιστωσών αιτιών για την πρόληψη της νόσου.^{4,8,10,13} Με την απομάκρυνση μιας συνιστώσας αιτίας από μια επαρκή αιτία, όλες οι περιπτώσεις της νόσου που οφείλονται σ' αυτή την επαρκή αιτία προλαμβάνονται. Για παράδειγμα, το κάπνισμα είναι μια συνιστώσα αιτία στην περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα. Εάν απαγορευθεί το κάπνισμα, τότε όλες οι περιπτώσεις της νόσου που οφείλονται στην επαρκή αιτία, συνιστώσα αιτία της οποίας είναι το κάπνισμα, προλαμβάνονται.

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι δύο ή περισσότερες συνιστώσες αιτίες που ανήκουν στην ίδια επαρκή αιτία θεωρούνται ότι συνεπιδρούν βιολογικά για την εμφάνιση της νόσου.^{6-8,15} Είναι, δηλαδή, δυνατό να οριστεί η βιολογική συνεπίδραση ως η συμμετοχή δύο ή περισσότερων συνιστωσών αιτιών στην ίδια επαρκή αιτία. Αυτή η συνεπίδραση είναι γνωστή ως αιτιακή συνεπίδραση (causal co-action) ή συνδυαστική δράση (joint action). Αντίθετα, εάν δύο ή περισσότερες συνιστώσες αιτίες δεν αποτελούν στοιχεία της ίδιας επαρκούς αιτίας, τότε δεν είναι δυνατό να συνεπιδρούν. Οι συνιστώσες αιτίες διαφορετικών επαρκών αιτιών δεν συνεπιδρούν βιολογικά μεταξύ τους. Εντούτοις, ο Κοορμαν ισχυρίζεται ότι είναι δυνατή η ύπαρξη αιτιακών σχέσεων μεταξύ συνιστωσών αιτιών που αποτελούν στοιχεία διαφορετικών επαρκών αιτιών.¹³

Η συνδυασμένη δράση δύο συνιστωσών αιτιών δεν είναι κατ' ανάγκη ταυτόχρονη.^{5,6} Μια συνιστώσα αιτία, δηλαδή, μπορεί να επιδράσει πολύ νωρίτερα από μια άλλη. Για παράδειγμα, εάν μια κρανιοεγκεφαλική κάκωση σε ένα άτομο προκαλέσει μόνιμη διαταραχή της ισορροπίας και πολλά έτη αργότερα το ίδιο άτομο βαδίζει σε παγωμένο έδαφος, ο συνδυασμός αυτών των δύο γεγονότων αυξάνει την πιθανότητα το άτομο να γλιστρήσει και να υποστεί κάταγμα, π.χ., του ισχίου. Τα δύο αυτά γεγονότα –κρανιοεγκεφαλική κάκωση και βάδιση σε

παγωμένο έδαφος– αποτελούν δύο συνιστώσες αιτίες που συνεπιδρούν μεταξύ τους, παρόλο ότι έχουν συμβεί σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Βέβαια, οι δύο αυτές συνιστώσες αιτίες συνεπιδρούν και με άλλες συνιστώσες, όπως ο τύπος παπουτσιών, το σωματικό βάρος, καθώς και άλλες συνθήκες που είναι απαραίτητες στον αιτιακό μηχανισμό που οδηγεί στην πτώση και το κάταγμα του ισχίου.

4.3. Βιολογική συνεπίδραση

Βιολογική συνεπίδραση (biological co-action) μεταξύ δύο αιτιών στα πλαίσια του μοντέλου της επαρκούς/συνιστώσας αιτίας σημαίνει τη συνεργατική συμμετοχή σ' έναν αιτιακό μηχανισμό δύο ή περισσότερων συνιστωσών αιτιών.^{5-8,15} Η συνεπίδραση μεταξύ των αιτιών Α και Β αντιστοιχεί στην περίπτωση νοσήματος όπου οι δύο αιτίες, Α και Β, διαδραματίζουν έναν αιτιακό ρόλο. Αυτό σημαίνει ότι οι Α και Β αποτελούν μέρη του αιτιακού μηχανισμού αυτής της περίπτωσης ή, διαφορετικά, σε σχέση με το (αιτιακό) μοντέλο και οι δύο αιτίες, Α και Β, αποτελούν «κομμάτια της ίδιας αιτιολογικής πίτας».

Οι παράγοντες Α και Β μπορούν να αποτελούν και οι δύο αιτίες της ίδιας νόσου χωρίς να συνεπιδρούν, αλλά για να συμβεί αυτό θα πρέπει να αποτελούν αιτίες διαφορετικών περιπτώσεων. Είναι πιθανό ότι ο Α παίζει ρόλο σε αιτιακούς μηχανισμούς στους οποίους ο Β δεν διαδραματίζει αιτιακό ρόλο ή μπορεί να συμβαίνει και το αντίστροφο. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, ορισμένες περιπτώσεις νοσήματος θα συμβούν λόγω αιτιακών μηχανισμών στους οποίους εμπλέκεται ο Α και όχι ο Β και κάποιες άλλες περιπτώσεις λόγω αιτιακών μηχανισμών στους οποίους εμπλέκεται ο Β και όχι ο Α. Έτσι, και οι δύο παράγοντες μπορούν να δρουν ανεξάρτητα ως αιτίες της νόσου.⁵

Η βιολογική συνεπίδραση μεταξύ δύο αιτιακών παραγόντων συμβαίνει οποτεδήποτε το αποτέλεσμα της δράσης του ενός εξαρτάται από την παρουσία του άλλου και αντίστροφα.⁵⁻⁷ Για παράδειγμα, η έκθεση στον ιό της ιλαράς σε ένα άτομο που έχει προσβληθεί από ιλαρά είναι ένας παράγοντας κινδύνου (αιτιακός προσδιοριστής) για την προσβολή από ιλαρά, αλλά το αποτέλεσμα της έκθεσης εξαρτάται από έναν ακόμη αιτιακό παράγοντα κινδύνου, την έλλειψη εμβολιασμού (δηλαδή την απουσία αντισωμάτων). Ένα άτομο που έχει εμβολιαστεί ή έχει ήδη προσβληθεί από ιλαρά στο παρελθόν, οπότε διαθέτει τα αντίστοιχα αντισώματα, δεν θα εμφανίσει τη νόσο όταν εκτεθεί στον ιό της ιλαράς. Το αποτέλεσμα περιορίζεται στα άτομα που δεν έχουν εμβολιαστεί και, επομένως, δεν διαθέτουν τα αντίστοιχα

αντισώματα. Η έλλειψη εμβολιασμού μερικές φορές αναφέρεται ως προδιαθεσικός παράγοντας ή ευπάθεια (susceptibility), ένας όρος που αναφέρεται στην κατάσταση κατά την οποία ένα άτομο έχει ήδη μία από τις δύο αλληλεπιδρώσες αιτίες και επομένως είναι «ευπαθές» στην επίδραση της άλλης. Αρκετές περιβαλλοντικές αιτίες μιας νόσου συνεπιδρούν με γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Τα 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 τα οποία φέρουν το γονίδιο που κωδικοποιεί λανθασμένες θέσεις υποδοχής για τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL), παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου όταν λάβουν δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λίπη σε σχέση με εκείνους που δεν φέρουν το γονίδιο αυτό. Στα γενετικά προδιαθετημένα άτομα, η πλούσια σε κορεσμένα λίπη δίαιτα συνεπιδρά με το γονίδιο που αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.

5. ΑΠΟΔΟΤΕΑ ΚΛΑΣΜΑΤΑ

5.1. Η έννοια του αποδοτέου κλάσματος

Στην εικόνα 1 περιγράφονται σχηματικά τρεις επαρκείς αιτίες μιας υποθετικής νόσου. Όπως φαίνεται, υπάρχουν 9 συνιστώσες αιτίες (Α, Β, Γ, Δ, Ε, Ζ, Η, Ι, Κ). Το ερώτημα που προκύπτει είναι τι ποσοστό (proportion) ή, διαφορετικά, τι κλάσμα (fraction) της νόσου αποδίδεται σε καθεμιά από τις 9 συνιστώσες αιτίες. Καταρχήν, κάθε συνιστώσα αιτία μιας νόσου έχει ένα σχετικό αποδοτέο κλάσμα (ΑΚ) (attributable fraction, AF), που είναι το ποσοστό όλων των περιπτώσεων της νόσου που οφείλονται σ' αυτή την αιτία ή, διαφορετικά, είναι το ποσοστό όλων των περιπτώσεων της νόσου, που δεν θα συνέβαινε εάν αυτή η συνιστώσα αιτία είχε απομακρυνθεί.^{5,6} Όπως εύκολα διαπιστώνεται στην εικόνα 1, η συνιστώσα αιτία Α αποτελεί κομμάτι και των τριών «αιτιολογικών πιτών» (επαρκών αιτιών). Επομένως, η αιτία Α είναι αναγκαία αιτία, καθώς πρέπει να είναι οπωσδήποτε παρούσα για να καταστεί δυνατή η επέλευση της νόσου. Με άλλη διατύπωση, η απουσία της αιτίας Α θα έχει ως αποτέλεσμα τη μη εμφάνιση της νόσου. Προφανώς, το κλάσμα της νόσου που αποδίδεται στην αιτία Α, δηλαδή το αποδοτέο κλάσμα της αιτίας Α, είναι 100%, αφού η αιτία Α είναι αναγκαία αιτία. Το κλάσμα της νόσου που αποδίδεται σε μια συνιστώσα αιτία δεν μπορεί να υπερβαίνει το 100%. Ωστόσο, το άθροισμα των αποδοτέων κλασμάτων όλων των συνιστωσών αιτιών μιας νόσου

δεν περιορίζεται στο 100%, αλλά κυμαίνεται από 100% έως το άπειρο. Το γεγονός αυτό δεν είναι εύκολα κατανοητό. Ωστόσο, στηρίζεται στην ιδέα της βιολογικής συνεπίδρασης που προαναφέρθηκε. Είναι προφανές ότι καθεμιά περίπτωση νοσήματος που συμβαίνει σ' ένα άτομο θα μπορούσε να οφείλεται σε περισσότερους από έναν αιτιολογικούς παράγοντες ή, καλύτερα, σε περισσότερες από μία συνιστώσες αιτίες. Οι συνιστώσες αιτίες της ίδιας επαρκούς αιτίας συνεπιδρούν βιολογικά για την εμφάνιση του νοσήματος. Κανένα νόσημα δεν οφείλεται αποκλειστικά και μόνο σε μία συνιστώσα αιτία. Υπάρχουν περισσότερες από μία συνιστώσες αιτίες, που μπορούν να οδηγήσουν με διάφορους συνδυασμούς (διάφορες «αιτιολογικές πίτες») στην εμφάνιση του νοσήματος. Επομένως, το άθροισμα των αποδοτέων κλασμάτων όλων των συνιστωσών αιτιών μιας νόσου δεν έχει ανώτερο όριο. Αντίθετα, το άθροισμα των αποδοτέων κλασμάτων όλων των επαρκών αιτιών μιας νόσου είναι πάντοτε ίσο με 100%.

Για την καλύτερη κατανόηση της βιολογικής συνεπίδρασης μεταξύ των συνιστωσών αιτιών της ίδιας επαρκούς αιτίας θεωρήστε τα υποθετικά δεδομένα του πίνακα 2, όπου φαίνονται οι επιπτώσεις-πυκνότητες για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, σύμφωνα με την έκθεση στο κάπνισμα και το αλκοόλ.⁵ Μεταξύ εκείνων που είναι εκτεθειμένοι και στο κάπνισμα και στο αλκοόλ, τι ποσοστό ή, καλύτερα, τι κλάσμα των περιπτώσεων του καρκίνου αποδίδεται στην έκθεση στο κάπνισμα; Η επίπτωση-πυκνότητα για τους εκτεθειμένους και στις δύο συνιστώσες αιτίες είναι 12 περιπτώσεις ανά 10.000 ανθρωπο-έτη. Σύμφωνα με τον πίνακα 2, εάν αυτά τα άτομα δεν ήταν εκτεθειμένα στο κάπνισμα, παρά μόνο στο αλκοόλ, τότε η επίπτωση-πυκνότητα θα ήταν 3 περιπτώσεις ανά 10.000 ανθρωπο-έτη. Εάν θεωρηθεί ότι αυτή η διαφορά αντανακλά τον αιτιολογικό ρόλο του καπνίσματος, τότε οι 9 από τις 12 περιπτώσεις (στα 10.000 ανθρωπο-έτη) καρκίνου ή, αλλιώς, το 75% των περιπτώσεων του καρκίνου για εκείνους που είναι εκτεθειμένοι και στους δύο αιτιολογικούς παράγοντες, αποδίδεται στο κάπνισμα. Ομοίως, βρίσκεται ότι οι 8 από τις 12 περιπτώσεις (στα 10.000 ανθρωπο-έτη) καρκίνου ή,

Πίνακας 2. Υποθετικές επιπτώσεις-πυκνότητες για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (περιπτώσεις ανά 10.000 ανθρωπο-έτη) σύμφωνα με την έκθεση στο κάπνισμα και το αλκοόλ.⁵

	Κατανάλωση αλκοόλ	Μη κατανάλωση αλκοόλ
Καπνιστές	12	4
Μη καπνιστές	3	1

αλλιώς, το 67% των περιπτώσεων του καρκίνου για εκείνους που είναι εκτεθειμένοι και στους δύο αιτιολογικούς παράγοντες, αποδίδεται στο αλκοόλ. Το ερώτημα που προκύπτει είναι πώς είναι δυνατό στα άτομα που είναι εκτεθειμένα και στο κάπνισμα και στο αλκοόλ, το 75% των περιπτώσεων του καρκίνου να αποδίδεται στο κάπνισμα και το 67% των περιπτώσεων στο αλκοόλ; Η απάντηση είναι ότι ορισμένες περιπτώσεις καρκίνου υπολογίζονται ως περισσότερες από μία, ως αποτέλεσμα δηλαδή της βιολογικής συνεπίδρασης μεταξύ καπνίσματος και αλκοόλ. Αυτές οι περιπτώσεις αποδίδονται από κοινού στο κάπνισμα και το αλκοόλ, γιατί και οι δύο παράγοντες παίζουν αιτιολογικό ρόλο στην εμφάνιση του νοσήματος. Δηλαδή, το κάπνισμα και το αλκοόλ αποτελούν συνιστώσες αιτίες της ίδιας επαρκούς αιτίας, με αποτέλεσμα να συνεπιδρούν βιολογικά για την εμφάνιση ορισμένων περιπτώσεων του νοσήματος. Ως αποτέλεσμα της βιολογικής συνεπίδρασης μεταξύ των διαφόρων αιτιολογικών παραγόντων μιας νόσου θα αναμενόταν το άθροισμα των αποδοτέων κλασμάτων όλων των συνιστωσών αιτιών να είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 100%.

Μια πολυσυζητημένη, αλλά μη δημοσιευθείσα, τελικά, μελέτη στη δεκαετία του '70 από ερευνητές του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (National Institutes of Health) ανέφερε ότι το 40% όλων των περιπτώσεων καρκίνου αποδίδεται σε επαγγελματική έκθεση.^{5,6,16,17} Αρκετοί τότε ερευνητές διαφώνησαν με την άποψη αυτή, θεωρώντας ότι το ποσοστό αυτό (το 40%) είναι αποτέλεσμα υπερεκτίμησης και ανέφεραν ότι εάν ένα ποσοστό $x\%$ όλων των περιπτώσεων καρκίνου αποδίδεται στο κάπνισμα, ένα ποσοστό $y\%$ αποδίδεται στις διατροφικές συνήθειες, ένα ποσοστό $z\%$ αποδίδεται στον αμίαντο κ.λπ., τότε το άθροισμα όλων αυτών των ποσοστών θα άφηνε υπόλοιπο ένα μικρό ποσοστό, πολύ μικρότερο από 40%, που θα μπορούσε να αποδοθεί στην έκθεση σε επαγγελματικούς παράγοντες.^{16,17} Η διαφωνία αυτή, ωστόσο, οφειλόταν στην άποψη ότι κάθε περίπτωση νοσήματος οφείλεται αποκλειστικά σ' έναν και μόνο αιτιολογικό παράγοντα και ότι δύο αιτιολογικοί παράγοντες δεν μπορούν να συνεπιδρούν βιολογικά για την εμφάνιση μιας περίπτωσης νοσήματος. Στην πραγματικότητα, το κάπνισμα, οι διατροφικές συνήθειες, ο αμίαντος και οι επαγγελματικές εκθέσεις είναι δυνατό να συνεπιδρούν τόσο μεταξύ τους όσο και με γενετικούς παράγοντες για την εμφάνιση του καρκίνου, με αποτέλεσμα κάθε περίπτωση καρκίνου να μπορεί να αποδοθεί στη βιολογική συνεπίδραση διαφόρων συνιστωσών αιτιών της ίδιας επαρκούς αιτίας. Έτσι, το άθροισμα των αποδοτέων κλασμάτων όλων των συνιστωσών αιτιών δεν έχει ανώτερο όριο.

Ο Higginson, το 1960, διατύπωσε την άποψη ότι το 90% όλων των περιπτώσεων καρκίνου οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (κάπνισμα, αλκοόλ, αμίαντος κ.ά.).¹⁸ Εάν με τον όρο «περιβάλλον» θεωρηθεί μια κατηγορία αιτιολογικών παραγόντων που περιλαμβάνει όλους τους αιτιολογικούς παράγοντες εκτός από τους γενετικούς (που αποτελούν πάντοτε συνιστώσα αιτία κάθε επαρκούς αιτίας), είναι προφανές ότι a priori 100% κάθε περίπτωσης καρκίνου (ή και γενικότερα κάθε νόσου) οφείλεται στο «περιβάλλον». Και αυτό γιατί τόσο το «περιβάλλον» όσο και το σύνολο των γενετικών παραγόντων αποτελούν αναγκαίες αιτίες για την εμφάνιση τόσο του καρκίνου όσο και οποιασδήποτε άλλης νόσου, με αποτέλεσμα το αποδοτέο κλάσμα του «περιβάλλοντος» να είναι 100%, αλλά και το αποδοτέο κλάσμα του συνόλου των γενετικών παραγόντων να είναι 100%. Επομένως, η εκτίμηση του Higginson αποτελεί υποεκτίμηση της πραγματικής τιμής.

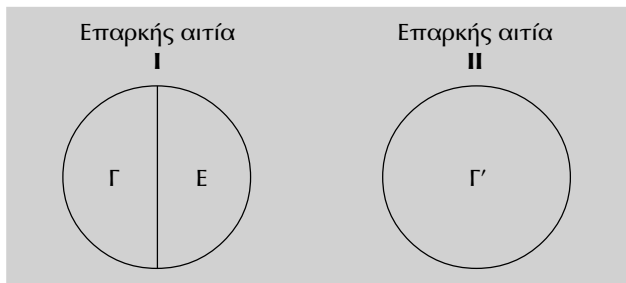
Σε μια καθαρά περιβαλλοντική νόσο, όπως είναι ο θάνατος π.χ. από ένα αυτοκινητιστικό δυστύχημα, πώς είναι δυνατό οι γενετικοί παράγοντες να αποτελούν αναγκαία αιτία για την επέλευση του θανάτου, για την πραγματοποίηση δηλαδή του θανατηφόρου δυστυχήματος; Εύκολα μπορεί να υποτεθεί ότι οι γενετικοί παράγοντες προκάλεσαν στο άτομο ψυχολογικά προβλήματα, όπως π.χ. αλκοολισμό, με αποτέλεσμα να οδηγήσει μεθυσμένο και να καταλήξει σε αυτοκινητιστικό δυστύχημα, με συνέπεια το θάνατο. Ένα ακόμη πιο ακραίο παράδειγμα είναι ο θάνατος από κεραυνό. Σε μια τέτοια περίπτωση, πώς είναι δυνατό οι γενετικοί παράγοντες να αποτελούν αναγκαία αιτία για την επέλευση του θανάτου από κεραυνό; Και πάλι θα μπορούσε να υποτεθεί ότι οι γενετικοί παράγοντες προκάλεσαν στο άτομο ψυχολογικά προβλήματα, τέτοια ώστε να μην αναζητήσει ασφαλές, από κεραυνούς, καταφύγιο σε περίπτωση καταιγίδας.

Επιστρέφοντας στο παράδειγμα της εικόνας 1, το αποδοτέο κλάσμα μιας συνιστώσας αιτίας είναι ίσο με το αποδοτέο κλάσμα της επαρκούς αιτίας (ή αιτιών), στην οποία(-ες) η συνιστώσα αιτία είναι ένα στοιχείο. Εάν, για παράδειγμα, στην εικόνα 1 το ΑΚ της επαρκούς αιτίας I είναι 20% και το ΑΚ της επαρκούς αιτίας II είναι 30%, τότε το ΑΚ της επαρκούς αιτίας III είναι $ΑΚ(III)=100\%-20\%-30\%=50\%$. Το ερώτημα που τίθεται είναι ποιο κλάσμα της νόσου αποδίδεται στις 9 συνιστώσες αιτίες. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το $ΑΚ(A)=100\%$, αφού η A είναι αναγκαία αιτία της νόσου. Η συνιστώσα αιτία Δ υπάρχει μόνο στην επαρκή αιτία I, οπότε το $ΑΚ(Δ)=20\%$. Η συνιστώσα αιτία Η υπάρχει μόνο στην επαρκή αιτία II, οπότε το $ΑΚ(H)=30\%$. Οι

συνιστώσες αιτίες Β και Ε υπάρχουν στις επαρκείς αιτίες Ι και ΙΙ, οπότε το $AK(B)=AK(E)=20\%+30\%=50\%$. Η συνιστώσα αιτία Γ υπάρχει στις επαρκείς αιτίες Ι και ΙΙΙ, οπότε το $AK(\Gamma)=20\%+50\%=70\%$. Η συνιστώσα αιτία Ζ υπάρχει στις επαρκείς αιτίες ΙΙ και ΙΙΙ, οπότε το $AK(Z)=30\%+50\%=80\%$. Οι συνιστώσες αιτίες Ι και Κ υπάρχουν μόνο στην επαρκή αιτία ΙΙΙ, οπότε το $AK(I)=AK(K)=50\%$. Στο παράδειγμα αυτό, το άθροισμα των αποδοτέων κλασμάτων για όλες τις συνιστώσες αιτίες είναι 500%. Συμπερασματικά, για κάθε νόσο το άθροισμα των αποδοτέων κλασμάτων όλων των συνιστωσών αιτιών είναι 100% ή περισσότερο και, κατά κανόνα, πολύ περισσότερο.

5.2. Αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους

Το αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους* εκφράζει το ποσοστό (%) της συχνότητας του νοσήματος στους εκτεθειμένους που οφείλεται στην έκθεσή τους στο μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα.^{5,6} Ας δεχθούμε ότι όλες οι επαρκείς αιτίες μιας συγκεκριμένης νόσου χωρίζονται σε δύο «αιτιολογικές πίτες» και η μία «πίτα» περιλαμβάνει τη συγκεκριμένη συνιστώσα αιτία Ε (έκθεση) που μελετάται, ενώ η δεύτερη «πίτα» δεν την περιλαμβάνει και, επιπλέον, ότι η απουσία της έκθεσης Ε δεν δρα προληπτικά, αποτρέποντας την εμφάνιση του νοσήματος (εικ. 2). Το Γ και το Γ' αντιπροσωπεύουν τους διάφορους δυνατούς συνδυασμούς των υπολοίπων συνιστωσών αιτιών. Η εμφάνιση του νοσήματος μπορεί να συμβεί είτε υπάρχει (επαρκής αιτία Ι) είτε όχι (επαρκής αιτία ΙΙ) η μελετώμενη έκθεση. Η μελετώμενη έκθεση Ε



Εικόνα 2. Σχηματική περιγραφή των επαρκών αιτιών μιας υποθετικής νόσου.⁶

* Υπάρχει αρκετή σύγχυση στην επιδημιολογία αναφορικά με την έννοια του αποδοτέου κλάσματος στους εκτεθειμένους. Κατά καιρούς έχει αποδοθεί με διάφορους όρους, όπως αιτιολογικό κλάσμα (etiologic fraction), εκατοστιαίος αποδοτέος κίνδυνος (attributable risk percent) και αποδοτέος κίνδυνος (attributable risk).^{5,6,19,20} Ο όρος αποδοτέο κλάσμα εισήχθη το 1979 από τους Ouellet et al.^{5,21,22}

προκαλεί την εμφάνιση του νοσήματος εάν η επαρκής αιτία Ι ολοκληρωθεί πριν από την επαρκή αιτία ΙΙ. Ο πλέον λογικός τρόπος για να υπολογιστεί το αποτέλεσμα της έκθεσης Ε θα ήταν να εκτιμηθεί ο αριθμός των περιπτώσεων του νοσήματος που οφείλονται στην έκθεση Ε. Ωστόσο, ο αριθμός αυτός δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί, επειδή εάν ένα άτομο έχει εκτεθεί στο μελετώμενο παράγοντα Ε και εμφανίσει το νόσημα, δεν αποκάλυπεται και ο μηχανισμός με τον οποίο προκλήθηκε η νόσος. Γενικά, άτομα που είναι εκτεθειμένα στο μελετώμενο παράγοντα Ε είναι δυνατό να εμφανίσουν το νόσημα με έναν αιτιογενετικό μηχανισμό που δεν περιλαμβάνει την έκθεση Ε. Στην εικόνα 2, εάν ένα άτομο είναι εκτεθειμένο στον παράγοντα Ε, αλλά η επαρκής αιτία ΙΙ ολοκληρωθεί πριν από την επαρκή αιτία Ι, τότε το άτομο αυτό θα εμφανίσει το νόσημα εξαιτίας ενός μηχανισμού που δεν περιλαμβάνει την έκθεση Ε. Για παράδειγμα, ένας καπνιστής μπορεί να εμφανίσει καρκίνο του πνεύμονα εξαιτίας ενός αιτιογενετικού μηχανισμού που δεν περιλαμβάνει το κάπνισμα, αλλά την έκθεση στον αμίαντο ή σε κάποιον άλλο παράγοντα. Σε μια τέτοια περίπτωση, η έκθεση στο κάπνισμα είναι ένα «τυχαίο» γεγονός, το οποίο δεν συμβάλλει στην εμφάνιση του καρκίνου. Συμπερασματικά, δεν είναι δυνατό να καθοριστούν με ακρίβεια οι αιτιολογικοί παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνιση μιας περίπτωσης νοσήματος. Επομένως, ορισμένες περιπτώσεις νοσήματος σε άτομα που έχουν εκτεθεί σ' ένα συγκεκριμένο αιτιολογικό παράγοντα Ε οφείλονται σ' αυτόν τον παράγοντα, ενώ ορισμένες άλλες περιπτώσεις, σε άτομα που έχουν και πάλι εκτεθεί, οφείλονται σε αιτιογενετικούς μηχανισμούς που δεν περιλαμβάνουν το συγκεκριμένο παράγοντα Ε.

Εάν με R_e συμβολιστεί ο κίνδυνος στους εκτεθειμένους και με R_o ο κίνδυνος στους μη εκτεθειμένους, τότε η διαφορά κινδύνων για εκτεθειμένους και μη προκύπτει από τη σχέση $R_e - R_o$. Εάν αυτή η διαφορά διαιρεθεί με R_o , τότε προκύπτει ένα μέτρο αποτελέσματος που προαναφέρθηκε και καλείται σχετική περίσσεια του κινδύνου $[(R_e - R_o)/R_o]$.^{5,6} Εάν η διαφορά $R_e - R_o$ διαιρεθεί με R_e , τότε προκύπτει ένα νέο μέτρο αποτελέσματος που καλείται αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους $[(R_e - R_o)/R_e]$.

$$\text{Αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους} = \frac{(R_e - R_o)}{R_e} \tag{1}$$

Εάν διαιρεθεί κάθε όρος της σχέσης (1) με R_o , προκύπτουν τα εξής:

$$\text{Αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους} = \frac{(R_e/R_o - R_o/R_o)}{(R_e/R_o)}$$

$$\text{Αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους} = [(R_e/R_o - 1)] / (R_e/R_o)$$

Ο λόγος R_e/R_o καλείται αιτιολογικός λόγος και αφού πρόκειται για κινδύνους καλείται λόγος κινδύνων ή σχετικός κίνδυνος. Εάν η διαφορά των κινδύνων αντανακλά τον αιτιολογικό ρόλο που παίζει η μελετώμενη έκθεση, εάν δηλαδή στη σχέση μεταξύ έκθεσης και έκβασης έχουν εξουδετερωθεί όλοι οι συγχυτές, τότε το αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους εκφράζει το ποσοστό της συχνότητας του νοσήματος στους εκτεθειμένους που οφείλεται στην έκθεσή τους στο μελετώμενο παράγοντα.

Για την καλύτερη κατανόηση των παραπάνω θεωρήστε τα υποθετικά δεδομένα του πίνακα 3.⁵ Ο κίνδυνος για την εμφάνιση του νοσήματος, σε χρονικό διάστημα ενός έτους, για τους εκτεθειμένους είναι 0,05, ενώ για τους μη εκτεθειμένους είναι 0,01. Εάν έχουν εξουδετερωθεί όλοι οι συγχυτές της σχέσης μεταξύ της μελετώμενης έκθεσης και της έκβασης, δηλαδή του νοσήματος, τότε η διαφορά των κινδύνων αποδίδεται στο αποτέλεσμα της μελετώμενης έκθεσης. Η διαφορά κινδύνων είναι $R_e - R_o = 0,05 - 0,01 = 0,04$, ενώ το αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους είναι $(R_e - R_o) / R_e = 0,04 / 0,05 = 0,8$ ή 80%. Επομένως, το 80% της συχνότητας του νοσήματος στους εκτεθειμένους, στη διάρκεια ενός έτους, οφείλεται στην έκθεσή τους στο μελετώμενο παράγοντα, ενώ το υπόλοιπο 20% οφείλεται σε αιτιολογικούς μηχανισμούς που δεν περιλαμβάνουν το μελετώμενο παράγοντα. Εάν στο παράδειγμα αυτό αντιστοιχηθεί ο μελετώμενος παράγοντας με τη συνιστώσα αιτία Ε στην εικόνα 2, τότε το 80% των περιπτώσεων του νοσήματος πραγματοποιείται μέσω της επαρκούς αιτίας Ι, ενώ το υπόλοιπο 20% πραγματοποιείται μέσω της επαρκούς αιτίας ΙΙ.

5.3. Αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό

Το αποδοτέο κλάσμα σε ολόκληρο τον πληθυσμό (που αποτελείται από εκτεθειμένους και μη εκτεθειμένους)* εκφράζει το ποσοστό της συχνότητας του νοσήματος στο σύνολο του πληθυσμού που οφείλεται στην έκθεση στο μελετώμενο παράγοντα.^{5,6} Για να υπολογιστεί το

αποδοτέο κλάσμα στο σύνολο του πληθυσμού του πίνακα 3, θα πρέπει αρχικά να υπολογιστεί το αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους, το οποίο βρέθηκε ότι είναι 0,8. Το αποδοτέο κλάσμα στο σύνολο του πληθυσμού προκύπτει από τη σχέση:

$$\text{Αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό} = \text{Αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους} \times f \quad (2)$$

Με f συμβολίζεται το ποσοστό των περιπτώσεων του νοσήματος στο σύνολο του πληθυσμού που είναι εκτεθειμένοι στο μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα. Απλούστερα, f είναι το ποσοστό των πασχόντων του συνολικού πληθυσμού που είναι εκτεθειμένοι. Εάν στο σύνολο του πληθυσμού εμφανίστηκαν 1400 περιπτώσεις νοσήματος, από τις οποίες οι 500 αφορούσαν σε εκτεθειμένα άτομα, τότε $f = 500 / 1400 = 0,357$. Σύμφωνα με την ισότητα (2), το αποδοτέο κλάσμα στο σύνολο του πληθυσμού είναι $0,8 \times 0,357 = 0,286$ ή 28,6%. Άρα, το 28,6% των περιπτώσεων του νοσήματος στο σύνολο του πληθυσμού αποδίδεται στην έκθεση στο μελετώμενο παράγοντα. Προφανώς, καμιά περίπτωση δεν μπορεί να οφείλεται στο μελετώμενο παράγοντα, εφόσον ένα άτομο δεν είναι εκτεθειμένο σ' αυτόν. Επιπλέον, ένα ποσοστό των εκτεθειμένων που εμφάνισαν το νόσημα, θα οφείλουν την εμφάνιση του νοσήματος στη μελετώμενη έκθεση. Στον πίνακα 3 υπήρχαν 500 πάσχοντες που ήταν εκτεθειμένοι στο μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα. Επομένως, το 80% των 500 περιπτώσεων, δηλαδή οι 400 περιπτώσεις, εμφανίστηκαν εξαιτίας της μελετώμενης έκθεσης, ενώ οι υπόλοιπες 100 περιπτώσεις νοσήματος οφείλονταν σε αιτιογενετικούς μηχανισμούς που δεν περιελάμβαναν τη μελετώμενη έκθεση. Προφανώς, από τις 900 περιπτώσεις νοσήματος στους μη εκτεθειμένους καμιά περίπτωση δεν οφειλόταν στη μελετώμενη έκθεση. Επομένως, από τις συνολικά 1400 περιπτώσεις νοσήματος που εμφανίστηκαν σε ολόκληρο τον πληθυσμό, μόνο οι 400 περιπτώσεις αποδίδονται στη μελετώμενη έκθεση. Έτσι, το αποδοτέο κλάσμα στο σύνολο του πληθυσμού είναι $400 / 1400 = 0,286$, όπως ακριβώς υπολογίστηκε και από την ισότητα (2).

Το αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό είναι εκείνο το ποσοστό της συχνότητας του νοσήματος που θα μπορούσε να εξαφανιστεί εάν ολόκληρος ο πληθυσμός δεν ήταν εκτεθειμένος στη μελετώμενη έκθεση, εάν δηλαδή όλα τα μέλη του πληθυσμού ήταν μη εκτεθειμένα.⁴⁻⁶ Σε μια μελέτη της σχέσης μεταξύ καπνίσματος και καρκί-

Πίνακας 3. Υποθετικοί κίνδυνοι εμφάνισης μιας νόσου στη διάρκεια ενός έτους για εκτεθειμένους και μη εκτεθειμένους.⁵

	Εκτεθειμένοι	Μη εκτεθειμένοι	Σύνολο
Νοσούντες	500	900	1.400
Μη νοσούντες	9.500	89.100	98.600
Σύνολο	10.000	90.000	100.000
Κίνδυνος	0,05	0,01	0,014

* Ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν το αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό ως αποδοτέο κίνδυνο στον πληθυσμό (population attributable risk).⁶

νου του στοματοφάρυγγα, ο λόγος κινδύνων (ή σχετικός κίνδυνος) εκτιμήθηκε ότι ήταν 4,1.²³ Ενεπνεύσθητε στους 100 ασθενείς ήταν καπνιστές. Υποθέτοντας ότι η παρατηρηθείσα σχέση είναι αιτιολογική, τότε το αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό, με βάση την ισότητα (2), είναι:

$$\text{Αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό} = [(4,1-1)/4,1] \times 0,95$$

$$\text{Αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό} = 0,72$$

Αυτό σημαίνει ότι 72% όλων των περιστατικών αυτής της νόσου που συνέβησαν στον υπό μελέτη πληθυσμό αποδίδεται στο κάπνισμα, με την έννοια ότι η νόσος δεν θα εμφανιζόταν εάν όλοι οι καπνιστές δεν ήταν εκτεθειμένοι στο κάπνισμα, εάν δηλαδή όλα τα μέλη του πληθυσμού ήταν μη εκτεθειμένα. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι το αποτέλεσμα στο παράδειγμα δεν είναι ασυνεπές προς ένα αποδοτέο κλάσμα που σχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ, π.χ. της τάξης του 60%. Ο λόγος που αυτές οι δύο εκτιμήσεις δεν είναι ασύμβατες, είναι ότι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ υποτίθεται ότι συνεπιδρούν βιολογικά στην αιτιοπαθογένεια αυτής της νόσου. Μερικές από τις περιπτώσεις καρκίνου του στοματοφάρυγγα δεν θα είχαν συμβεί, εάν τα άτομα είχαν εκθέσει τον εαυτό τους είτε μόνο στο κάπνισμα είτε μόνο στο αλκοόλ, αλλά όχι και στα δύο ταυτόχρονα. Οι περιπτώσεις αυτές θα μπορούσαν να προληφθούν αποβάλλοντας είτε μόνο το κάπνισμα είτε μόνο το αλκοόλ.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ποσοτικοποίηση της νοσηρότητας γίνεται με τα μέτρα συχνότητας, ενώ η μελέτη των σχέσεων που συνδέουν τα χαρακτηριστικά των ατόμων (προσδιοριστές)

με τη συχνότητα των νοσημάτων πραγματοποιείται με τα μέτρα αποτελέσματος. Τα μέτρα συχνότητας διακρίνονται σε εμπειρικά (παρατηρήσιμα) και θεωρητικά (μη παρατηρήσιμα). Τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας διακρίνονται σε μέτρα επίπτωσης (επίπτωση-ποσοστό και επίπτωση-πυκνότητα) και μέτρα επιπολασμού (σημειακός επιπολασμός και επιπολασμός περιόδου), ενώ τα θεωρητικά μέτρα συχνότητας περιλαμβάνουν την επίπτωση-ποσοστό, τον επιπολασμό-ποσοστό, τον κίνδυνο και το οτιζ μιας πιθανότητας. Τα κυριότερα εμπειρικά μέτρα αποτελέσματος είναι η διαφορά των μέτρων συχνότητας, ο λόγος των μέτρων συχνότητας, τα παράγωγα μέτρα αποτελέσματος (σχετική περίσσεια των μέτρων συχνότητας, αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους και αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό), ο λόγος των οτιζ και ο συντελεστής της λογιστικής παλινδρόμησης (β). Εάν έχουν εξουδετερωθεί όλοι οι συγχυτές της σχέσης μεταξύ του μελετώμενου αιτιολογικού παράγοντα και της έκβασης, δηλαδή του νοσήματος, τότε το αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους εκφράζει το ποσοστό (%) της συχνότητας του νοσήματος στους εκτεθειμένους που οφείλεται στην έκθεσή τους στο μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα. Το αποδοτέο κλάσμα σε ολόκληρο τον πληθυσμό εκφράζει το ποσοστό της συχνότητας του νοσήματος στο σύνολο του πληθυσμού που οφείλεται στην έκθεση στο μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα. Το αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό προκύπτει από το γινόμενο του αποδοτέου κλάσματος στους εκτεθειμένους επί έναν παράγοντα f , που είναι το ποσοστό των περιπτώσεων του νοσήματος στο σύνολο του πληθυσμού που είναι εκτεθειμένοι στο μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα. Το ΑΚ στον πληθυσμό είναι εκείνο το ποσοστό της συχνότητας του νοσήματος που θα μπορούσε να εξαφανιστεί, εάν ολόκληρος ο πληθυσμός δεν ήταν εκτεθειμένος στη μελετώμενη έκθεση, εάν δηλαδή όλα τα μέλη του πληθυσμού ήταν μη εκτεθειμένα.

ABSTRACT

The concept of attributable fraction in applied medical research

P. GALANIS, L. SPAROS

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

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(2):157-169

The quantification of morbidity is realised with measures of occurrence (MO), while the study of relations between the characteristics of individuals (determinants) and the frequency of diseases is achieved with effect measures (EM). MO are distinguished into empirical and theoretical. Empirical MO are distinguished into incidence rates (incidence proportion and incidence density) and prevalence rates (point prevalence and period prevalence), while theoretical MO include incidence proportion, prevalence proportion, risk and odds of a

probability. The greatest empirical EM are the rate difference of MO, the rate ratio of MO, the derivative effect measures (the relative excess rate of MO, the attributable fraction in the exposed and the population attributable fraction), the odds ratio and the coefficient of logistic regression (β). If all the confounders of the relation between the causal agent and the disease have been neutralised, then the attributable fraction (AF) in the exposed is a measure that quantifies the proportion of the disease burden among exposed people which is caused by the exposure. Population AF is a measure that quantifies the proportion of the disease burden among a population which is caused by the exposure. To obtain the overall AF for the total population, the fraction among the exposed should be multiplied by the proportion of all cases in the total population that is exposed. In the literature, one definition of population AF is the reduction in incidence that would be achieved if the population had been entirely unexposed, compared with its current (actual) exposure pattern.

Key words: Attributable fraction in exposed, Cause, Effect measures, Measures of occurrence, Population attributable fraction

Βιβλιογραφία

1. ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Μετα-επιδημιολογία*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001, 18:28–32, 35, 37–43, 45–48, 49–51
2. MIETTINEN OS. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley & Sons, New York, 1985:5–10
3. MACMAHON B, TRICHOPOULOS D. *Epidemiology. Principles and methods*. 2nd ed. Little, Brown & Co, London, 1996:43–64
4. AHLBOM A, NORELL S. *Εισαγωγή στη σύγχρονη επιδημιολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1992:69–70, 76–81
5. ROTHMAN KJ. *Epidemiology: An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002:9–13, 28–55
6. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998:7–14, 47–55, 58
7. ΓΑΛΑΝΗΣ ΠΑ. Αλληλεπίδραση παραγόντων κινδύνου στην επιδημιολογία. Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Αθήνα, 2003:34–44, 50–52
8. ROTHMAN KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976, 104:587–592
9. THOMPSON WD. Effect modification and the limits of biological inference from epidemiologic data. *J Clin Epidemiol* 1991, 44:221–232
10. KOOPMAN JS. Interaction between discrete causes. *Am J Epidemiol* 1981, 113:716–724
11. PSILLOS S. *Causation and explanation*. Acumen, Chesham, 2002
12. PAPINEAU D. Probabilities and causes. *The Journal of Philosophy* 1985, 82:57–74
13. KOOPMAN JS, WEED DL. Epigenesis theory. *Am J Epidemiol* 1990, 132:366–390
14. BLOT WJ, DAY NE. Synergism and interaction: Are they equivalent? (letter). *Am J Epidemiol* 1979, 110:99–100
15. KOOPMAN JS. Causal models and sources of interaction. *Am J Epidemiol* 1977, 106:439–444
16. HIGGINSON J. Proportion of cancer due to occupation. *Prev Med* 1980, 9:180–188
17. EPHRON E. *The Apocalyphtics. Cancer and the big lie*. Simon & Schuster, New York, 1984
18. HIGGINSON J. Population studies in cancer. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1960, 16:1667–1670
19. COLE P, MACMAHON B. Attributable risk percent in case-control studies. *Br J Prev Soc Med* 1971, 25:242–244
20. WALTER SD. The estimation and interpretation of attributable risk in health research. *Biometrics* 1976, 32:829–849
21. QUELLET B, ROEMEDER J, LANCE J. Premature mortality attributable to smoking and hazardous drinking in Canada. *Am J Epidemiol* 1979, 109:451–463
22. DEUBNER DC, WILKINSON WE, HELMS MS, TYROLER HA, HAMES CG. Logistic model estimation of death attributable to risk factors for cardiovascular disease in Evans County, Georgia. *Am J Epidemiol* 1980, 112:135–143
23. ROTHMAN KJ, KELLER AZ. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chron Dis* 1972, 25:711–716

Corresponding author:

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