

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Υπερεκτίμηση του σχετικού κινδύνου στις επιδημιολογικές έρευνες

Η εκτεταμένη χρήση του λογαριθμικού υποδείγματος (logistic regression) στην αναλυτική επιδημιολογία αλλά και στις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές συχνά δημιουργεί διογκωμένες εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου το δίτιμο αποτέλεσμα το οποίο διερευνάται έχει υψηλή συχνότητα εμφάνισης στους αντίστοιχους πληθυσμούς (>10%), η μεροληψία (bias) κατά την εκτίμηση του σχετικού κινδύνου ενδέχεται να είναι πολύ μεγάλη. Από ανασκοπικές μετα-αναλύσεις έχει υπολογιστεί ότι περίπου 40% των εκτιμήσεων του σχετικού κινδύνου σε προοπτικές μελέτες, μέσω λογαριθμικών υποδειγμάτων, οδηγεί σε εκτεταμένες μεροληψίες των αντίστοιχων πληθυσμιακών παραμέτρων. Το πρόβλημα της διογκωσης των εκτιμήσεων εμφανίζεται και στις συγχρονικές διερευνήσεις, όπου η παράμετρος ενδιαφέροντος είναι ο λόγος του επιπολασμού ενός αποτελέσματος σε δύο ομάδες παρατηρήσεων (prevalence ratio). Ως εναλλακτική λύση στη χρήση του λογαριθμικού υποδείγματος, σε περιπτώσεις διαχρονικών αλλά και συγχρονικών μελετών, προτείνεται και χρησιμοποιείται πλέον ευρύτατα το υπόδειγμα του Poisson στην τροποποιημένη εκδοχή του (modified Poisson regression).

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Συχνά στις έρευνες της αναλυτικής επιδημιολογίας η κεντρική υπόθεση που διαμορφώνεται και ελέγχεται αφορά στην πιθανή αιτιολογική σχέση ενός παράγοντα με την εμφάνιση ενός νοσήματος (ή γενικότερα ενός αποτελέσματος). Η διερεύνηση της σχέσης παράγοντα-νοσήματος μπορεί να γίνεται και στις μελέτες όπου η έκθεση στον παράγοντα έχει προηγηθεί και ελέγχεται η εμφάνιση του νοσήματος (προοπτικές μελέτες), αλλά και στις μελέτες όπου έχει προσδιοριστεί η εμφάνιση του νοσήματος και αναδρομικά ελέγχεται η έκθεση ή μη στον παράγοντα (αναδρομικές μελέτες).¹

Στις προοπτικές μελέτες, η σχέση του παράγοντα με το νόσημα εκτιμάται με τη βοήθεια του σχετικού κινδύνου (relative risk, RR). Ο RR ορίζεται ως η πιθανότητα εμφάνισης ενός νοσήματος στους εκτεθέντες σε έναν παράγοντα προς την πιθανότητα εμφάνισης του νοσήματος στους μη εκτεθέντες.

Ως μέτρο, επομένως, ο RR εκτιμά πόσο μεγαλύτερη (ή μικρότερη ενδεχομένως) είναι η πιθανότητα εμφάνισης του

νοσήματος στους εκτεθέντες στον παράγοντα σε σχέση με τους μη εκτεθέντες. Η σύνοψη μιας τέτοιας διερεύνησης μπορεί να αποδοθεί συμβολικά μέσω ενός τετράπτυχου πίνακα (πίν. 1).

Η εκτίμηση του RR από δειγματικά δεδομένα, όπως αυτά που συνοψίζονται στον πίνακα 1, γίνεται από την ποσότητα.

$$RR = \frac{a/(a+b)}{\gamma/(\gamma+\delta)} = \frac{a(\gamma+\delta)}{\gamma(a+b)}$$

Σε περιπτώσεις όπου μελετάται η αιτιολογία σπάνιων νοσημάτων ή γενικά σε περιπτώσεις κατά τις οποίες οι τιμές

Πίνακας 1. Διαξονική ταξινόμηση της εμφάνισης (+) ενός νοσήματος σε σχέση με την έκθεση (+) σε κάποιον παράγοντα.

Παράγοντας	Νόσημα		Σύνολο
	+	-	
+	a	β	a+β
-	γ	δ	γ+δ
Σύνολο	a+γ	β+δ	n=a+β+γ+δ

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(3):400-405
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(3):400-405

Χ. Γναρδέλλης,¹
Β. Γιαλαμάς²

¹Τμήμα Ζωικής Παραγωγής, Αλιείας και Υδατοκαλλιεργειών, Σχολή Γεωπονικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Πατρών, Μεσολόγγι

²Τμήμα Εκπαίδευσης και Αγωγής στην Προσχολική Ηλικία, Σχολή Επιστημών της Αγωγής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Overestimation of the relative risk
in epidemiological research

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Αιτιολογικές έρευνες
Λογαριθμική παλινδρόμηση
Παλινδρόμηση Poisson
Σχετικός κίνδυνος

Υποβλήθηκε 11.4.2022

Εγκρίθηκε 7.5.2022

των α και γ είναι πολύ μικρές σε σχέση με εκείνες των β και δ , ο RR μπορεί να προσεγγιστεί από τον λόγο των σχετικών πιθανοτήτων.

$$RR = \frac{\alpha(\gamma+\delta)}{\gamma(\alpha+\beta)} \approx \frac{\alpha \cdot \delta}{\beta \cdot \gamma}$$

Ο λόγος των σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio, OR) ή απλώς σχετικός λόγος, ορίζεται ως ο λόγος της σχετικής πιθανότητας να νοσήσει κάποιος που έχει εκτεθεί στον παράγοντα έναντι της σχετικής πιθανότητας να μη νοσήσει.

$$OR = \frac{(\alpha/(\alpha+\beta))/(\beta/(\alpha+\beta))}{(\gamma/(\gamma+\delta))/(\delta/(\gamma+\delta))} = \frac{\alpha/\beta}{\gamma/\delta} = \frac{\alpha \cdot \delta}{\beta \cdot \gamma}$$

Ο OR είναι ένα μέτρο της διαφοράς μεταξύ των δύο πιθανοτήτων πραγματοποίησης ενός αποτελέσματος (η νόσηση στην προκειμένη περίπτωση), άρα και ένα μέτρο της έντασης της σχέσης που υπάρχει μεταξύ του παράγοντα και του αποτελέσματος. Θεωρητικά, ο OR μπορεί να λάβει οποιαδήποτε θετική τιμή.¹⁻³

Συνηθίζεται στις πολυμεταβλητές αναλύσεις δύο συγκρινόμενων ομάδων, με εξαρτημένη μεταβλητή την εμφάνιση ή μη ενός αποτελέσματος, να χρησιμοποιείται το υπόδειγμα της λογαριθμικής παλινδρόμησης (logistic regression).²⁻⁵ Βασικό πλεονέκτημα της λογαριθμικής παλινδρόμησης είναι η δυνατότητα υπολογισμού του σχετικού λόγου πραγματοποίησης ενός γεγονότος σε δύο ομάδες, ελέγχοντας παράλληλα και ως προς τις επιδράσεις ενός συνόλου πιθανών συγχυτικών μεταβλητών. Ο OR συνιστά μέτρο του μεγέθους της διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την πραγματοποίηση του γεγονότος και, επομένως, αποτελεί μέτρο του RR πραγματοποίησης του γεγονότος.

Σε περιπτώσεις όμως όπου η χαμηλή συχνότητα εμφάνισης του νοσήματος (ή του γεγονότος) δεν υφίσταται, τότε η χρήση του OR δημιουργεί συνήθως διογκωμένες εκτιμήσεις του RR.⁶⁻⁹ Το παρακάτω παράδειγμα είναι ενδεικτικό της μεγέθυνσης που μπορεί να προκύψει σε περιπτώσεις όπου δεν υφίσταται η χαμηλή συχνότητα του αποτελέσματος που διερευνάται.

2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΣΧΕΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σε μια προοπτική κλινική μελέτη διερευνήθηκε η επιβίωση 132 γυναικών που είχαν προσβληθεί από δύο διαφορετικούς τύπους καρκίνου του μαστού και υποβλήθηκαν σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή.¹⁰ Η παρακολούθηση των γυναικών (follow-up) ολοκληρώθηκε ύστερα από μια πενταετία. Στο τέλος της πενταετίας ελέγχθηκε η επιβίωσή τους σε σχέση με τον ιστολογικό τύπο του όγκου, μικτό και πορογενή. Τα δεδομένα της μελέτης συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Επιβίωση των 132 γυναικών στο τέλος της πενταετίας παρακολούθησης.

		Απεβίωσε	Ζει	Σύνολο
Ιστολογικός τύπος αδενοκαρκινώματος	Μικτός	26 76,5%	8 23,5%	34 100,0%
	Πορογενής	38 38,8%	60 61,2%	98 100,0%
Σύνολο		64 48,5%	68 51,5%	132 100,0%

Ο OR και ο RR να αποβιώσει μια γυναίκα στο τέλος της πενταετίας για τον μικτό τύπο έναντι του πορογενούς είναι αντίστοιχα

$$OR = \frac{\alpha \cdot \delta}{\beta \cdot \gamma} = \frac{26 \cdot 60}{8 \cdot 38} = 5,13$$

$$RR = \frac{\alpha(\gamma+\delta)}{\gamma(\alpha+\beta)} = \frac{26 \cdot 38}{38 \cdot 34} = 1,97$$

Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του σχετικού λόγου (95% CI OR) και του σχετικού κινδύνου (95% CI RR) είναι 95% CI OR (2,11, 12,50) και 95% CI RR (1,45, 2,69).

Χρησιμοποιώντας ένα υπόδειγμα απλής λογαριθμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή το ενδεχόμενο αποβίωσης στο τέλος της πενταετίας και ανεξάρτητη τον ιστολογικό τύπο, η εκτίμηση του OR (θανάτου) του μικτού έναντι του πορογενούς αδενοκαρκινώματος είναι ίδια με εκείνη του προηγούμενου πίνακα (πίν. 3).

Επί πλέον, αν εκτιμήσουμε τον OR ελέγχοντας ως προς τις επιδράσεις της ηλικίας, του βαθμού κακοήθειας του όγκου (Grade II, Grade III), της πιθανής λεμφοκυτταρικής διήθησης και του αριθμού λεμφαδένων με μεταστάσεις (≤ 3 , >3) δηλαδή με τη χρήση ενός υποδείγματος πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης, η τιμή του OR διογκώνεται ακόμη περισσότερο και γίνεται 5,25 (πίν. 4).

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι ο OR τείνει να υπε-

Πίνακας 3. Υποδείγματα απλής λογαριθμικής παλινδρόμησης και παλινδρόμησης Poisson με εξαρτημένη μεταβλητή το ενδεχόμενο θανάτου στο αδενοκαρκίνωμα μαστού.

Λογαριθμική παλινδρόμηση	B	OR	Τιμή p	95% CI OR
Ιστολογικός τύπος (μικτό έναντι πορογενούς)	1,64	5,13	<0,001	2,11 – 12,50
Παλινδρόμηση Poisson	B	RR	Τιμή p	95% CI RR
Ιστολογικός τύπος (μικτό έναντι πορογενούς)	0,68	1,97	<0,001	1,45 – 2,69

B: Συντελεστής παλινδρόμησης, OR: Σχετικός λόγος (odds ratio), 95% CI: 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval), RR: Σχετικός κίνδυνος (relative risk)

Πίνακας 4. Υποδείγματα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης και παλινδρόμησης Poisson με εξαρτημένη μεταβλητή το ενδεχόμενο θανάτου από αδενοκαρκίνωμα μαστού.

Λογαριθμική παλινδρόμηση	B	OR	Τιμή p	95% CI OR
Ιστολογικός τύπος (μικτό έναντι πορογενούς)	1,66	5,25	<0,001	1,94 – 14,22
Ηλικία σε έτη	0,01	1,01	0,723	0,95 – 1,08
Βαθμός κακοήθειας (Grade III έναντι Grade II)	0,44	1,55	0,360	0,61 – 3,95
Λεμφοκυτταρική διήθηση	0,66	1,93	0,219	0,68 – 5,51
Αριθμός λεμφαδένων με μεταστάσεις (>3)	0,32	1,38	0,430	0,62 – 3,10
Παλινδρόμηση Poisson	B	RR	Τιμή p	95% CI RR
Ιστολογικός τύπος (μικτό έναντι πορογενούς)	0,66	1,94	<0,001	1,36 – 2,75
Ηλικία σε έτη	0,01	1,01	0,688	0,98 – 1,03
Βαθμός κακοήθειας (Grade III έναντι Grade II)	0,17	1,18	0,380	0,81 – 1,72
Λεμφοκυτταρική διήθηση	0,29	1,34	0,250	0,81 – 2,22
Αριθμός λεμφαδένων με μεταστάσεις (>3)	0,16	1,17	0,368	0,82 – 1,68

B: Συντελεστής παλινδρόμησης, OR: Σχετικός λόγος (odds ratio), 95% CI: 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval), RR: Σχετικός κίνδυνος (relative risk)

ρεκτιμά τον RR και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό όταν ελέγχεται (διορθώνεται) ως προς τις επιδράσεις άλλων πιθανών συγχυτικών μεταβλητών. Επί πλέον, έχει αποδειχθεί από μελέτες προσομοίωσης ότι τα εκτιμώμενα διαστήματα εμπιστοσύνης του OR είναι αρκετά εκτεταμένα, ενώ και η σημειακή εκτίμηση του λόγου έχει προβλήματα ασυνέπειας (το σφάλμα κατά την εκτίμησή του δεν ελαττώνεται όσο το μέγεθος του δείγματος αυξάνει).^{6,7,11}

Η χρήση της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης, κατά την εκτίμηση του κινδύνου πραγματοποίησης ενός γεγονότος σε δύο ομάδες, θεωρείται καταχρηστική όταν το γεγονός που διερευνάται δεν ορίζεται ως σπάνιο στον πληθυσμό της μελέτης. Σπάνιο ορίζεται, εμπειρικά, ένα γεγονός όταν η συχνότητά του στα διαθέσιμα δεδομένα είναι $\leq 10\%$ περίπου. Στις περιπτώσεις όπου το ελεγχόμενο γεγονός έχει συχνότητα εμφάνισης $> 10\%$ έχει προταθεί, και χρησιμοποιείται πλέον ευρύτατα, το τροποποιημένο υπόδειγμα του Poisson.¹¹⁻¹³

Το υπόδειγμα του Poisson είναι ένα γενικευμένο γραμμικό υπόδειγμα με συνδέουσα συνάρτηση (linking function) τον λογάριθμο της πιθανότητας πραγματοποίησης του γεγονότος σε μία από τις δύο συγκρινόμενες ομάδες (στην περίπτωση του παράγοντα κινδύνου και της εμφάνισης ενός νοσήματος, την πιθανότητα νόσησης στους εκτεθέντες στον παράγοντα).¹⁴

Με τον συμβολισμό του πίνακα 1, ορίζοντας ως πιθανότητα πραγματοποίησης του γεγονότος τον λόγο

$$p = \frac{\alpha}{\alpha + \beta},$$

το απλό γραμμικό υπόδειγμα, με εξαρτημένη μεταβλητή

τον λογάριθμο της πιθανότητας και ανεξάρτητη την έκθεση στον παράγοντα, εκφράζεται από την εξίσωση

$$\ln(p) = b_0 + b_1x.$$

Για $x=1$ (εκτεθειμένοι) και $x=0$ (μη εκτεθειμένοι), οι τιμές του υποδείγματος είναι

$$\ln(p_{(x=1)}) = b_0 + b_1 \cdot 1 = b_0 + b_1$$

$$\ln(p_{(x=0)}) = b_0 + b_1 \cdot 0 = b_0$$

Με αντιλογαρίθμηση προκύπτει

$$p_{(x=1)} = e^{(b_0 + b_1)}$$

και

$$p_{(x=0)} = e^{b_0}$$

Ο RR, με βάση τον ορισμό του, είναι ο λόγος της πιθανότητας πραγματοποίησης του γεγονότος στους εκτεθέντες σε έναν παράγοντα ($x=1$) προς την πιθανότητα πραγματοποίησης στους μη εκτεθέντες ($x=0$), άρα σύμφωνα με το υπόδειγμα

$$RR = \frac{p_{(x=1)}}{p_{(x=0)}} = \frac{e^{(b_0 + b_1)}}{e^{b_0}} = \frac{e^{b_0} \cdot e^{b_1}}{e^{b_0}} = e^{b_1}$$

Θεωρώντας ότι η κατανομή πραγματοποίησης του γεγονότος ακολουθεί την κατανομή Poisson, η εκτίμηση των συντελεστών του υποδείγματος γίνεται με μια μέθοδο ανάλογη των εκτιμήσεων μέγιστης πιθανοφάνειας (quasi-likelihood method, QL).¹⁵ Από την εκτίμηση των συντελεστών του απλού υποδείγματος (με μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή την έκθεση στον παράγοντα) προκύπτει

$$e^{b_0} = \frac{\gamma}{\gamma + \delta} \quad \text{και} \quad e^{b_1} = \frac{\alpha(\gamma + \delta)}{\gamma(\alpha + \beta)}$$

Το τυπικό σφάλμα του λογαρίθμου του RR, έτσι όπως εκτιμάται από το υπόδειγμα, αφού διορθωθεί ως προς την πιθανή υπερεκτίμησή του (robust error estimate), δίνεται από την ποσότητα¹⁷

$$\sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+\beta} + \frac{1}{\gamma} - \frac{1}{\gamma+\delta}}$$

Το προηγούμενο γραμμικό υπόδειγμα διευρύνεται και στην περίπτωση των περισσοτέρων της μίας ανεξάρτητων μεταβλητών. Στην τελευταία αυτή περίπτωση, η μορφή του γίνεται

$$\ln(p) = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k$$

ή ισοδύναμα

$$p = e^{b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k}$$

όπου x_1, x_2, \dots, x_k είναι οι τιμές ενός συνόλου ανεξάρτητων μεταβλητών X_1, X_2, \dots, X_k .

Η ερμηνεία των συντελεστών του υποδείγματος είναι παρόμοια με εκείνη της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης, με τη διαφορά ότι οι συντελεστές του αναφέρονται στην πιθανότητα πραγματοποίησης ενός γεγονότος και όχι στη σχετική πιθανότητα. Δηλαδή για κάθε μεταβλητή X_i , η ποσότητα e^{b_i} είναι ο παράγοντας επί τον οποίο πολλαπλασιάζεται η πιθανότητα πραγματοποίησης του γεγονότος, όταν η ανεξάρτητη μεταβλητή X_i αυξηθεί κατά μία μονάδα (και εφόσον οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές).

Πρέπει να αναφερθεί ότι η παραπάνω χρήση του υποδείγματος του Poisson είναι μια κατ' εξαίρεση χρήση του αρχικού υποδείγματος του Poisson, το οποίο συνήθιζεται να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις όπου η ανεξάρτητη μεταβλητή είναι η συχνότητα εμφάνισης ενός γεγονότος (count data). Η ειδική αυτή εφαρμογή του υποδείγματος, με τη διορθωμένη εκτίμηση του τυπικού σφάλματος του σχετικού κινδύνου, αναφέρεται συνήθως στη βιβλιογραφία ως modified Poisson regression ή robust Poisson regression.¹⁴ Θα χρησιμοποιήσουμε το τροποποιημένο υπόδειγμα του Poisson προκειμένου να αναλύσουμε και πάλι τα δεδομένα του παραδείγματος της επιβίωσης.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης του απλού τροποποιημένου υποδείγματος του Poisson, με εξαρτημένη μεταβλητή την κατάσταση των γυναικών στο τέλος της πενταετίας και ανεξάρτητη τον ιστολογικό τύπο, εμφανίζονται στον πίνακα 3.

Ο πίνακας των παραμέτρων περιλαμβάνει τον συντελεστή της παλινδρόμησης για τον ιστολογικό τύπο (B), την εκτίμηση του RR, τον επαγωγικό έλεγχο και το διάστημα εμπιστοσύνης του RR. Από την εκθετική μετατροπή του συντελεστή της παλινδρόμησης για τον ιστολογικό τύπο

προκύπτει ότι $RR=1,97$, ακριβώς η τιμή του RR που υπολογίστηκε ευθέως από τον πίνακα συνάφειας με το ίδιο ακριβώς διάστημα εμπιστοσύνης. Επιβεβαιώνεται, δηλαδή, στο απλό αυτό υπόδειγμα Poisson η ορθότητα της εκτίμησης του RR έναντι της λογαριθμικής παλινδρόμησης.

Προκειμένου να ελεγχθεί η σταθερότητα της εκτίμησης του RR στο προηγούμενο υπόδειγμα, θα αναλύσουμε εκ νέου τα δεδομένα ελέγχοντας ως προς τις επιδράσεις της ηλικίας, του βαθμού κακοήθειας, της πιθανής λεμφοκυτταρικής διήθησης και του αριθμού λεμφαδένων με μεταστάσεις (πίν. 4).

Ο προσαρμοσμένος RR θανάτου του μικτού έναντι του πορογενούς αδενοκαρκινώματος εξακολουθεί να παραμένει περίπου διπλάσιος, 94% μεγαλύτερος του πορογενούς ($RR=1,94$, $p<0,001$). Επί πλέον, τα διαστήματα εμπιστοσύνης για όλες τις ανεξάρτητες μεταβλητές είναι περισσότερο συμπαγή από τα διαστήματα που προέκυψαν από το λογαριθμικό υπόδειγμα. Ειδικά, το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του RR για τον ιστολογικό τύπο είναι μόλις (1,36, 2,75) έναντι (1,94, 14,22) του αντίστοιχου διαστήματος του λογαριθμικού υποδείγματος.

Είναι εμφανές ότι η εκτίμηση του RR είναι περισσότερο συνεκτική στο υπόδειγμα του Poisson σε σχέση με το λογαριθμικό. Η διαφορά από τον βασικό υπολογισμό του στον αρχικό πίνακα συνάφειας μεταξύ ιστολογικού τύπου και παρούσας κατάστασης είναι μικρή, 1,94 έναντι 1,97, ενώ, επί πλέον, η εισαγωγή των υπόλοιπων ανεξάρτητων μεταβλητών στο υπόδειγμα δημιουργεί αποτελεσματικότερες εκτιμήσεις των συντελεστών τους σε σχέση με το λογαριθμικό υπόδειγμα (πιο συμπαγή διαστήματα εμπιστοσύνης).

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χρήση της λογαριθμικής παλινδρόμησης στην εκτίμηση ενός δίτιμου αποτελέσματος (binary outcome) χρησιμοποιείται ευρύτατα στην εμπειρική έρευνα, μερικές φορές ενδεχομένως και άκριτα. Από τη συναρτησιακή έκφραση του υποδείγματος προκύπτει ότι ο συντελεστής μιας δίτιμης ανεξάρτητης μεταβλητής (που ορίζει δύο ομάδες) αποτελεί εκτίμηση του σχετικού λόγου πραγματοποίησης ενός γεγονότος. Αν η διερεύνηση αφορά απλά στην ύπαρξη σημαντικής σχέσης μεταξύ της ανεξάρτητης μεταβλητής και του γεγονότος, χωρίς ενδιαφέρον για την αμερόληπτη εκτίμηση του RR, η λογαριθμική παλινδρόμηση είναι εξαιρετικά χρήσιμη και με εκτεταμένες εφαρμογές.

Στην περίπτωση όμως που το ενδιαφέρον εστιάζει στην εκτίμηση του RR πραγματοποίησης του γεγονότος, η χρήση αντ' αυτού του OR, έτσι όπως αυτός προκύπτει από τους συντελεστές του υποδείγματος της λογαριθμικής

παλινδρόμησης, είναι επισφαλής. Η εν λόγω εκτίμηση είναι πολύ κοντά στην αριθμητική έκφραση του RR, όταν το γεγονός που μελετάται έχει μικρή συχνότητα εμφάνισης στα δεδομένα της ανάλυσης ($\leq 10\%$ περίπου). Σε περιπτώσεις όμως όπου η συχνότητα εμφάνισης ενός γεγονότος είναι μεγαλύτερη, η χρήση της λογαριθμικής παλινδρόμησης τείνει να υπερεκτιμά τον RR, και ορισμένες φορές να τον διογκώνει παραπλανητικά. Στις προοπτικές μελέτες της επιδημιολογίας, όπου έχει προηγηθεί η έκθεση σε έναν πιθανολογούμενο νοσογόνο παράγοντα και το ενδιαφέρον εστιάζει στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ενός νοσήματος, η χρήση του υποδείγματος της λογαριθμικής παλινδρόμησης πρέπει να αντιμετωπίζεται με μεγάλη επιφύλαξη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, όπου ο υπολογισμός του δειγματικού RR μπορεί να γίνει ευθέως από τα δεδομένα της ανάλυσης, προτείνεται η χρήση του τροποποιημένου υποδείγματος του Poisson, έτσι όπως περιγράφηκε προηγουμένως. Ειδικά σε περιπτώσεις κοινών γεγονότων (common outcomes), με συχνότητα εμφάνισης στα δειγματικά δεδομένα $> 10\%$, η χρήση της παλινδρόμησης Poisson θεωρείται απολύτως αναγκαία. Το ίδιο ισχύει και για τις αναλύσεις των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.¹⁶ Από ανασκοπικές μετα-αναλύσεις έχει υπολογιστεί ότι περίπου 40% των εκτιμήσεων του RR σε προοπτικές μελέτες, μέσω λογαριθμικών υποδείγματων, οδηγεί σε εκτεταμένες μεροληψίες των αντίστοιχων πληθυσμιακών παραμέτρων.¹⁶

Το λογαριθμικό υπόδειγμα μπορεί να χρησιμοποιείται με αξιόπιστο και συνεκτικό τρόπο εφόσον το γεγονός που μελετάται έχει μικρή συχνότητα εμφάνισης στα δειγματικά δεδομένα. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιείται σε μελέτες όπου το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην πρόβλεψη ενός αποτελέσματος ή στην εκτίμηση της έντασης και της κατεύθυνσης της σχέσης που υπάρχει μεταξύ μίας ή περισσότερων μεταβλητών και ενός δίτιμου αποτελέσματος.

Σε αυτές τις τελευταίες περιπτώσεις, όπου δεν υπάρχει αναγκαιότητα αμερόληπτης εκτίμησης του RR, η λογαριθμική παλινδρόμηση λειτουργεί ικανοποιητικά και με πλούσιο σε πληροφορίες output. Επί πλέον, σε περιπτώσεις επιδημιολογικών μελετών ασθενών-μαρτύρων, η χρήση της λογαριθμικής παλινδρόμησης είναι η μόνη επιλογή, μιας και στις συγκεκριμένες μελέτες ο RR δεν μπορεί να εκτιμηθεί ευθέως από τα διαθέσιμα δεδομένα. Σε αυτές τις ειδικές διερευνήσεις η μόνη δυνατή επιλογή είναι η εκτίμηση του OR.

Στις περιπτώσεις των συγχρονικών διερευνήσεων (cross-sectional studies), η χρήση του λογαριθμικού υποδείγματος υπόκειται στους ίδιους ακριβώς περιορισμούς με αυτούς των διαχρονικών μελετών.¹⁷⁻²⁰ Και σε αυτές τις περιπτώσεις, εφόσον μας ενδιαφέρει η εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης ενός αποτελέσματος με αμερόληπτο τρόπο, προτείνεται η χρήση του τροποποιημένου υποδείγματος Poisson, εφόσον το διερευνώμενο αποτέλεσμα έχει μικρή συχνότητα εμφάνισης στα διαθέσιμα δεδομένα. Αν ο σκοπός μιας συγχρονικής μελέτης δεν είναι η εκτίμηση της σχέσης (ως προς την κατεύθυνση και την ένταση) μιας δίτιμης μεταβλητής με ένα αποτέλεσμα, αλλά η αμερόληπτη εκτίμηση του λόγου επιπολασμού (prevalence ratio) ενός αποτελέσματος σε δύο ομάδες παρατηρήσεων, τότε οι περιορισμοί που αναφέρθηκαν προηγουμένως ισχύουν εξ ίσου.

Ως ένα βασικό κριτήριο για τη χρήση της μιας ή της άλλης μεθόδου στη διερεύνηση της σχέσης μιας δίτιμης μεταβλητής και ενός αποτελέσματος προτείνεται αρχικά η κατασκευή ενός πίνακα συνάφειας μεταξύ μεταβλητής και αποτελέσματος και ο υπολογισμός τόσο του OR όσο και του RR. Αν οι δύο τιμές αποκλίνουν σημαντικά και το ζητούμενο της ανάλυσης είναι η εκτίμηση του RR, προτείνεται η χρήση του τροποποιημένου υποδείγματος Poisson.

ABSTRACT

Overestimation of the relative risk in epidemiological research

C. GNARDELLIS,¹ V. GIALAMAS²

¹Department of Animal Production, Fisheries and Aquaculture, School of Agricultural Sciences, University of Patra, Messolonghi, ²Department of Early Childhood Education, School of Education, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2023, 40(3):400–405

The extensive use of logistic regression models not only in analytic epidemiology but also in randomized clinical trials often creates inflated estimates of the relative risk. Particularly, in cases where a binary outcome has a high incidence in the respective populations ($> 10\%$), the bias in assessing the relative risk may be very large. Meta-analysis studies have shown that about 40% of the relative risk estimates in prospective investigations through logarithmic models lead to extensive bias of the population parameters. The problem of the inflation of risk estimates also ap-

pears in cross-sectional studies with binary outcomes, where the parameter of interest is the prevalence ratio. As an alternative to the use of logistic regression models, in both longitudinal and cross-sectional studies, the modified Poisson regression model is proposed.

Key words: Etiological studies, Logistic regression, Poisson regression, Relative risk

Βιβλιογραφία

1. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΛΑΓΙΟΥ ΠΔ. *Γενική και κλινική επιδημιολογία: Αρχές, μέθοδοι και εφαρμογές στην ιατρική έρευνα και τη δημόσια υγεία*. 2η έκδοση. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2011:115–161
2. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998:67–114
3. KLEINBAUM D, KUPPER L, MORGENSTERN H. *Epidemiologic research: Principles and quantitative methods*. Van Nostrand Reinhold, New York, NY, 1982:97–148
4. ΣΤΑΥΡΙΝΟΣ ΒΓ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΒ. *Βιοστατιστική*. 1η έκδοση. Εκδόσεις Gutenberg, Αθήνα, 2007:413–425
5. ΓΝΑΡΔΕΛΛΗΣ Χ. *Εφαρμοσμένη Στατιστική*. 2η έκδοση. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 2019:609–636
6. McNUTT LA, WU C, XUE X, HAFNER JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol* 2003, 157:940–943
7. GREENLAND S. Model-based estimation of relative risks and other epidemiologic measures in studies of common outcomes and in case-control studies. *Am J Epidemiol* 2004, 160:301–305
8. KNOL MJ, LE CESSIE S, ALGRA A, VANDENBROUCKE JP, GROENWOLD RHH. Overestimation of risk ratios by odds ratios in trials and cohort studies: Alternatives to logistic regression. *CMAJ* 2012, 184:895–899
9. ZHANG J, YU KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 1998, 280:1690–1691
10. AGNANTIS NJ, BEHRAKI E, GNARDELLIS C, VASSILAKI I, MAHERA H. Comparative study of 5-year survival in no special type ductal and mixed type breast cancer. *Breast* 1992, 1:196–198
11. ZOU G. A modified Poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004, 159:702–706
12. YELLAND LN, SALTER AB, RYAN P. Performance of the modified Poisson regression approach for estimating relative risks from clustered prospective data. *Am J Epidemiol* 2011, 174:984–992
13. CHEN W, QIAN L, SHI J, FRANKLIN M. Comparing performance between log-binomial and robust Poisson regression models for estimating risk ratios under model misspecification. *BMC Med Res Methodol* 2018, 18:63
14. WINKELMANN R, ZIMMERMANN KF. Robust Poisson regression. In: Fahrmeir L, Francis B, Gilchrist R, Tutz G (eds) *Advances in GLIM and statistical modelling*. Springer, New York, NY, 1992:201–206
15. McCULLAGH P. Quasi-likelihood functions. *Ann Stat* 1983, 11:59–67
16. KNOL MJ, DUIJNHOFEN RG, GROBBEE DE, MOONS KGM, GROENWOLD RHH. Potential misinterpretation of treatment effects due to use of odds ratios and logistic regression in randomized controlled trials. *PLoS One* 2011, 6:e21248
17. BARROS AJ, HIRAKATA VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: An empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003, 3:21
18. TAMHANE AR, WESTFALL AO, BURKHOLDER GA, CUTTER GR. Prevalence odds ratio versus prevalence ratio: Choice comes with consequences. *Stat Med* 2016, 35:5730–5735
19. JEAN-LUIS G, TURNER AD, SEIXAS A, JIN P, ROSENTHAL D, LIU M ET AL. Epidemiologic methods to estimate insufficient sleep in the US population. *Int J Environ Res Public Health* 2020, 17:9337
20. MARTINEZ BAF, LEOTTI VB, SILVA GSE, NUNES LN, MACHADO G, CORBELLINI LG. Odds ratio or prevalence ratio? An overview of reported statistical methods and appropriateness of interpretations in cross-sectional studies with dichotomous outcomes in veterinary medicine. *Front Vet Sci* 2017, 4:193

Corresponding author:

C. Gnardellis, 91–93 Markou Mousourou street, 116 36 Athens, Greece
e-mail: hgnardellis@upatras.gr