

ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ II

ΜΑΘΗΜΑ 2 ΕΙΔΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Τι είναι Επιδημιολογία;

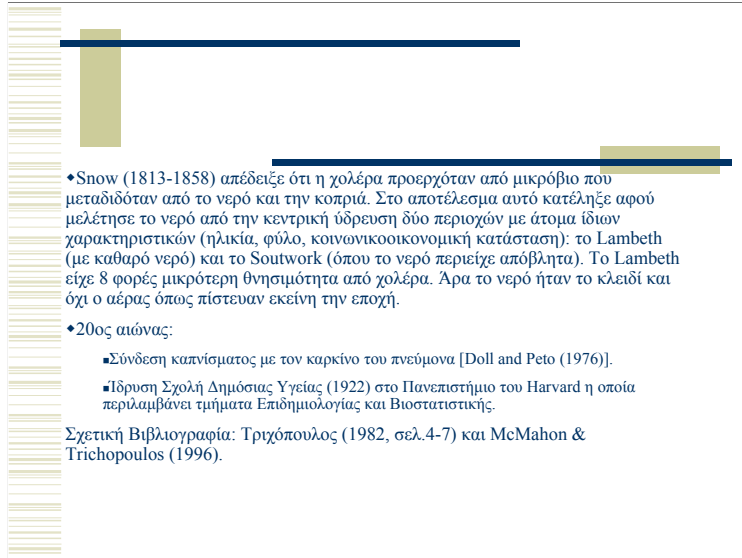
- Ως Επιδημιολογία ορίζουμε την Επιστήμη που μελετάει την κατανομή και της εξέλιξη διαφόρων νοσημάτων ή χαρακτηριστικών στον ανθρώπινο πληθυσμό και των παραγόντων που τον διαμορφώνουν ή τον επηρεάζουν.
- Επίσης εξετάζει χαρακτηριστικά που συνδέονται τόσο με τον περιβαλλοντικό όσο και με το γενετικό έλεγχο.
- Αντικείμενο τη Επιδημιολογίας είναι και η περιγραφική κατανομή των παραγόντων που επηρεάζουν τον πληθυσμό όπως για παράδειγμα ηλικία, φύλο, φυλή, γεωγραφική περιοχή και επάγγελμα (περιγραφική επιδημιολογία).
- Επιπλέον οι αιτίες που προκαλούν ασθένειες ή αλλαγές στον ανθρώπινο πληθυσμό είναι αντικείμενο της «επαγωγικής» ή «αναλυτικής Επιδημιολογίας».
- Στην Επιδημιολογία κάθε νόσος περιγράφεται κυρίως από τη συχνότητα εμφάνισης, το χρόνο διάρκειας και την εξέλιξη της.

Στόχοι της Επιδημιολογίας

- Η μέτρηση και περιγραφή της νοσηρότητας και θνησιμότητας ενός πληθυσμού.
- Ο έλεγχος της χρονικής εξέλιξης μίας νόσου.
- Η ανακάλυψη αιτιολογικών παραγόντων που προκαλούν μια νόσο (επαγωγική Επιδημιολογία).
- Η μελέτη των συνθηκών και των αιτιών που προκαλούν επιδημίες (monitoring) - για παράδειγμα κάπνισμα και καρκίνος των πνευμόνων.
- Η κατανόηση της ιστορίας των νοσημάτων (για πρόληψη και έλεγχο - screening).
- Η ταξινόμηση των νοσημάτων.
- Ο προγραμματισμός, οργάνωση και αξιολόγηση των υπηρεσιών υγείας.

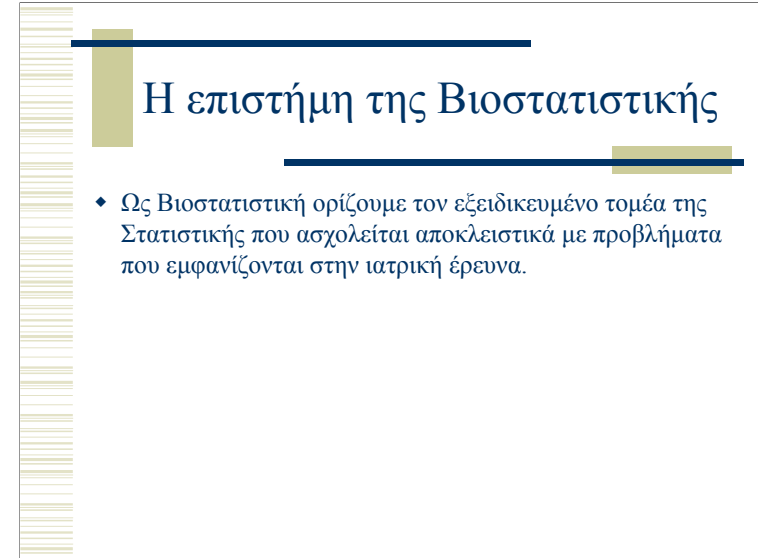
Ιστορική Αναδρομή

- Μελέτη μεγάλων επιδημιών κατά το μεσαίωνα (χολέρα, ευλογιά, πανώλη).
- Ιπποκράτης (460-357 π.Χ.): «Περί αέρος, ύδατος και τόπων». Περιγραφή εμπειρικών σχέσεων μεταξύ εκδήλωσης/εμφάνισης ασθενειών και διαφόρων συνθηκών διαβίωσης (διατροφή, κατοικία, κλιματολογικές συνθήκες) και άλλα πιθανά αίτια.
- Graunt (1620-1674) χρησιμοποίησε ποσοτικές μεθόδους για τη μελέτη της θνησιμότητας αγοριών και τις ιδιομορφίες της βρεφικής θνησιμότητας.
- Farr (1807-1883) έθεσε τις βάσεις για την επιδημιολογική χρήση δημογραφικών δεδομένων εργαζόμενος ως υπεύθυνος Ιατρικών θεμάτων στη στατιστική υπηρεσία της Αγγλίας.



- ♦ Snow (1813-1858) απέδειξε ότι η χολέρα προερχόταν από μικρόβιο που μεταδιδόταν από το νερό και την κοπριά. Στο αποτέλεσμα αυτό κατέληξε αφού μελέτησε το νερό από την κεντρική ύδρευση δύο περιοχών με άτομα ίδιων χαρακτηριστικών (ηλικία, φύλο, κοινωνικοοικονομική κατάσταση): το Lambeth (με καθαρό νερό) και το Soutwork (όπου το νερό περιείχε απόβλητα). Το Lambeth είχε 8 φορές μικρότερη θνησιμότητα από χολέρα. Άρα το νερό ήταν το κλειδί και όχι ο αέρας όπως πίστευαν εκείνη την εποχή.
- ♦ 20ος αιώνας:
 - Σύνδεση καπνίσματος με τον καρκίνο του πνεύμονα [Doll and Peto (1976)].
 - Ίδρυση Σχολή Δημόσιας Υγείας (1922) στο Πανεπιστήμιο του Harvard η οποία περιλαμβάνει τμήματα Επιδημιολογίας και Βιοστατιστικής.

Σχετική Βιβλιογραφία: Τριχόπουλος (1982, σελ.4-7) και McMahon & Trichopoulos (1996).



Η επιστήμη της Βιοστατιστικής

- ♦ Ως Βιοστατιστική ορίζουμε τον εξειδικευμένο τομέα της Στατιστικής που ασχολείται αποκλειστικά με προβλήματα που εμφανίζονται στην ιατρική έρευνα.

Παράδειγμα 1

Μελέτη σύγκρισης αυτόματων μηχανών και παραδοσιακών μετρήσεων.

Επιθυμούμε να συγκρίνουμε τις μετρήσεις αρτηριακής πίεσης (blood pressure) από αυτόματα μηχανήματα μέτρησης (blood pressure) σε σχέση με τις μετρήσεις που πραγματοποιούνται με τον παραδοσιακό τρόπο από εξειδικευμένο προσωπικό (συνήθως νοσηλεύτη). Η μελέτη αυτή έγινε στις ΗΠΑ (λεπτομέρειες στο Rosner (1994, σελ. 1--4)).

Στη μελέτη αυτή η αρτηριακή πίεση κάθε ατόμου μετριέται με δύο τρόπους: α) με το αυτόματο μηχανήμα και β) με τον παραδοσιακό τρόπο και με τη βοήθεια ενός ειδικευμένου νοσηλεύτη.

Παράδειγμα 1: Σχεδιασμός της μελέτης

Πρέπει να απαντηθούν τα ερωτήματα:

- ♦ Πόσα μηχανήματα θα εξετάσουμε και που θα είναι αυτά?
- ♦ Πόσους ανθρώπους θα εξετάσουμε ανά μηχανήμα?
- ♦ Ποια θα είναι η των σειρά μετρήσεων?
- ♦ Άλλα δεδομένα που θα πρέπει να μαζέψουμε?
- ♦ Πως θα γίνει η καταχώρηση και η κωδικοποίηση των δεδομένων?
- ♦ Πως θα γίνει ο έλεγχος της ακρίβειας και της ακεραιότητας των δεδομένων?

Παράδειγμα 1: Στατιστική Ανάλυση

1. Περιγραφική Ανάλυση και Διαγραμματική Απεικόνιση

Ενδεικτικά δίνουμε τον ακόλουθο πίνακα ανά τοποθεσία και ανάλογα με τον τρόπο μέτρησης:

Τοποθεσία	Αριθμός Ατόμων	Μηχάνημα		Ειδικός Νοσηλευτής		Διαφορά	
		Μέσος	Τυπική Απόκλιση	Μέσος	Τυπική Απόκλιση	Μέσος	Τυπική Απόκλιση
A	98	142.5	21.0	142.0	118.1	0.5	11.2
B	84	134.1	22.5	133.6	23.2	0.5	12.1
Γ	98	147.9	20.3	133.9	18.3	14.0	11.7
Δ	62	135.4	16.7	128.5	19.0	6.9	13.6

Τα αρχικά δεδομένα ήταν υπολογισμένα να αποδώσουν 100 τιμές ανά τοποθεσία, αλλά όπως παρατηρείται υπήρξαν ελλειπείς τιμές (*missing values*), γεγονός συνηθισμένο στην Ιατρική Έρευνα και τη Βιοστατιστική. Ο αναμενόμενος αριθμός μη απόκρισης πρέπει και λαμβάνεται υπ' όψιν στον καθορισμό του μεγέθους δείγματος.

Παράδειγμα 1 (συνέχεια)

2. Επαγωγική Στατιστική

Μας ενδιαφέρει να δούμε τις διαφορές μεταξύ ανθρώπου και μηχανής. Επειδή έχουμε ζευγάρια ποσοτικών μετρήσεων για κάθε άτομο (η πίεση με το μηχάνημα και με τον ειδικό) για το λόγο αυτό ελέγχουμε τη σημαντικότητα της διαφορά των δύο μετρήσεων με τη χρήση της δοκιμασίας *t* ανά ζεύγη (*paired t-test*).

Ειδικές Ιατρικές & Επιδημιολογικές μελέτες

Κατηγορίες Ιατρικών Μελετών

- «Πειραματικές» ή «παρεμβατικές» μελέτες (*experimental - intervention studies*)

Εδώ συμπεριλαμβάνονται και οι συνηθισμένες κλινικές δοκιμές (*clinical trials*)

- «Παρατήρησης» ή «μη πειραματικές» ή «μη παρεμβατικές» μελέτες (*observational medical surveys*)

Αυτές με τη σειρά τους χωρίζονται σε

- «Περιγραφικές» ή «Διατμηματικές-Συγχρονικές» (*Descriptive surveys, cross-sectional studies*)
- «Αναλυτικές» ή «περιγραφικής» Επιδημιολογίας (*analytic/aetiologic studies*)

Οι τελευταίες με τη σειρά τους χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- «Προοπτικές Μελέτες» ή «μελέτες κοορτής» (*prospective or cohort studies*). Εναλλακτικές ονομασίες είναι «διαμήκεις-διαχρονικές μελέτες» (*longitudinal studies*) ή «μελέτες παρακολούθησης» (*follow-up studies*).
- «Αναδρομικές μελέτες» ή «μελέτες Μαρτύρων-Ασθενών» (*retrospective or case-control studies*).

Πειραματικές Μελέτες

Στις μελέτες αυτές ο ερευνητής παρεμβαίνει ενεργητικά στον καθορισμό των ομάδων, του τρόπου διαβίωσης, της θεραπείας ή άλλων χαρακτηριστικών (π.χ. κλινικές δοκιμές). Αυτές οι μελέτες χωρίζονται σε τέσσερις υποκατηγορίες:

- ♦ Εκούσια και σχεδιασμένη εφαρμογή ενός πιθανού αιτιολογικού μοντέλου σε μια ομάδα και παρακολούθηση των αποτελεσμάτων
- ♦ Εκούσια απομάκρυνση ενός παράγοντα
- ♦ Πειράματα φύσης
- ♦ Σχεδιασμένη τροποποίηση παθογενών μηχανισμών σε μια ομάδα ανθρώπων

Μελέτες Παρατήρησης

Σε αυτές τις μελέτες ο ερευνητής δεν παρεμβαίνει αλλά απλά παρατηρεί και καταγράφει.

Χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες:

- ♦ τις *διατμηματικές-συγχρονικές μελέτες* οι οποίες είναι περιγραφικές κυρίως μελέτες και δε λαμβάνουν υπ' όψιν το παράγοντα χρόνο,
- ♦ τις *προοπτικές μελέτες* οι οποίες παρακολουθούν την πορεία μιας ομάδας ατόμων (κινούνται μπροστά χρονικά) και
- ♦ τις *αναδρομικές μελέτες* οι οποίες πάνε πίσω χρονικά και ζητούν από τα άτομα να περιγράψουν συνήθειες τους στο παρελθόν.

Περιγραφικές Μελέτες

Οι περιγραφικές μελέτες έχουν σκοπό να περιγράψουν τον πληθυσμό σε ένα συγκεκριμένο τόπο και χρόνο. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται οι συνηθισμένοι τρόποι δειγματοληψίας όταν έχουμε μεγάλους πληθυσμούς ή γίνεται απογραφικά όταν ο πληθυσμός είναι περιορισμένος (συνήθως στις μελέτες δημογραφικής φύσης).

Οι μελέτες αυτές ονομάζονται και *διατηρηματικές* (cross-sectional).

Όταν ο σκοπός περιορίζεται στην εκτίμηση του επιπολασμού (αναλογία ατόμων με τη νόσο στον πληθυσμό) τότε λέγονται και μελέτες *δημογραφικές* ή *επιπολασμού* (prevalence).

Αιτιολογικές Μελέτες ή Μελέτες Επαγωγικής Επιδημιολογίας

Οι μελέτες αυτές αποτελούν τον κορμό της σύγχρονης Επιδημιολογίας. Σκοπός τους είναι ο έλεγχος μιας επιδημιολογικής υπόθεσης διαμέσου της διερεύνησης της αιτιότητας ενός νοσήματος.

Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης που εφαρμόζονται στο συγκεκριμένο είδος μελετών μπορεί να είναι συνηθισμένες στατιστικές δοκιμασίες (για παράδειγμα t-test ή Wilcoxon test) μέχρι πολύπλοκα υποδείγματα όπως τα ιεραρχικά γενικευμένα γραμμικά υποδείγματα (hierarchical generalised linear models), έως μοντέλα πολυμεταβλητής ανάλυσης και δομικών εξισώσεων (structural equation models) στην Ψυχομετρία.

Συμπεριλαμβάνονται: Μελέτες παρατήρησης (όπως οι προοπτικές και οι αναδρομικές μελέτες) καθώς και παρεμβατικές μελέτες (κλινικές δοκιμές).

Σχέσεις μεταβλητών & αιτιότητα

- Συγχυτικός ή συνεπιδρών παράγοντας (*confounder* ή *confounding variable*) ονομάζεται μια μεταβλητή η οποία, με οποιονδήποτε τρόπο, διαστρεβλώνει τη σχέση μεταξύ της νόσου και ενός παράγοντα κινδύνου.
Παράδειγμα: Σύγκριση θνησιμότητας σε δύο ομάδες με διαφορετική έκθεση σε ένα πιθανό παράγοντα κινδύνου (π.χ. κάπνισμα). Αν η πρώτη ομάδα αποτελείται από άτομα μεγαλύτερης ηλικίας τότε αναμένεται μεγαλύτερη θνησιμότητα σε αυτή την ομάδα, η οποία δε θα οφείλεται στο κάπνισμα αλλά στην μεγαλύτερη ηλικία. «Ηλικία»: συγχυτικός παράγοντας (*confounder*) της σχέσης θνησιμότητας - καπνίσματος.
Ένας συγχυτικός παράγοντας μπορεί να εμφανίζει ως στατιστικά σημαντικές, σχέσεις που στην πραγματικότητα δεν υπάρχουν ή να καλύπτει υπάρχουσες.
Ο έλεγχος και αδρανοποίηση των συγχυτικών παραγόντων γίνεται με κατάλληλο σχεδιασμό της μελέτης ή με ειδική στατιστική ανάλυση

Κριτήρια αξιολόγησης αιτιολογικών σχέσεων

- ◆ Συνέπεια (*consistency*)
- ◆ Ισχύς (*strength*)
- ◆ Ειδικότητα (*specificity*)
- ◆ Χρονική Αλληλουχία (*temporality*)
- ◆ Λογική Αλληλουχία (*coherency*)

Κριτήρια αξιολόγησης αιτιολογικών σχέσεων (συνέχεια)

- ♦ **Συνέπεια:** Μια σχέση ονομάζεται συνεπής αν εμφανιστεί επαναλαμβανόμενα σε μελέτες που έχουν γίνει με διαφορετικό σχεδιασμό και σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Φυσικά μπορεί να υπάρχουν και εξαιρέσεις, δηλαδή μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν τον κανόνα, αλλά θα πρέπει να είναι περιορισμένες και να οφείλονται σε τυχαίους παράγοντες (σφάλματα τύπου I και II των στατιστικών ελέγχων υποθέσεων).

Παράδειγμα συνεπούς σχέσης είναι η θετική σχέση καπνίσματος - καρκίνου του πνεύμονα η οποία έχει επιβεβαιωθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών τα τελευταία χρόνια.

Κριτήρια αξιολόγησης αιτιολογικών σχέσεων (συνέχεια)

- ♦ **Ισχύς:** Μια σχέση ονομάζεται ισχυρή όταν η επίδραση της παρουσίας του παράγοντα κινδύνου είναι μεγάλη. Η επίδραση συνήθως μετριέται με την αναλογική αύξηση της πιθανότητας θανάτου ή εμφάνισης της νόσου. Σε αυτή την περίπτωση, σημαντική είναι και η ύπαρξη της δοσολογικής επίδρασης (dose-response effect) δηλαδή της αναλογικής μεταβολής της μεταβλητής απόκρισης (π.χ. εμφάνιση της νόσου) με τη δοσολογία ενός φαρμάκου ή με το μέγεθος της έκθεσης σε ένα παράγοντα κινδύνου.

Παράδειγμα: η πιθανότητα εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα είναι αυξημένη στους καπνιστές και αυξάνει ανάλογα με τον αριθμό τσιγάρων που καπνίζει κάθε άτομο.

Κριτήρια αξιολόγησης αιτιολογικών σχέσεων (συνέχεια)

- ♦ **Ειδικότητα:** Μια σχέση παράγοντα κινδύνου-νόσου ονομάζεται ειδική αν η παρουσία του παράγοντα κινδύνου οδηγεί με μεγάλη πιθανότητα στην εμφάνιση της νόσου ενώ η απουσία του οδηγεί με μεγάλη πιθανότητα στην αποφυγή της εμφάνισης της νόσου. Αν ένας παράγοντας είναι «ειδικός» μίας νόσου (δηλαδή, στην ουσία, είναι η κύρια αιτία που προκαλεί τη νόσο) τότε είναι πολύ πιθανό και η σχέση να είναι αιτιολογική. Στην πράξη όμως, λόγω της πολυπλοκότητας των σχέσεων, ειδικές σχέσεις είναι σπάνιες. Επιπλέον, σε μια πραγματική αιτιολογική σχέση μπορεί η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου να αυξάνει σημαντικά με την παρουσία του παράγοντα κινδύνου αλλά όχι τόσο πολύ ώστε να τη χαρακτηρίσουμε ειδική. Η ύπαρξη μιας στατιστικής σχέσης αιτιότητας δε συνεπάγεται ότι αυτή θα επαληθεύεται σε όλες τις περιπτώσεις.
Παράδειγμα: αν κάποιος καπνίζει δε σημαίνει ότι θα εμφανίσει τη νόσο σίγουρα (αν συνέβαινε αυτό δε θα μιλάγαμε για στατιστική σχέση αλλά για σχέση φυσική).

Κριτήρια αξιολόγησης αιτιολογικών σχέσεων (συνέχεια)

- ♦ **Χρονική αλληλουχία:** Σε πολλές περιπτώσεις η στατιστική ανάλυση δε λαμβάνει υπόψη της τη χρονική αλληλουχία ή σειρά με την οποία εμφανίζονται κάποια ενδεχόμενα αλλά και μεταβλητές που συνδέονται με αυτά. Αυτό συνήθως γίνεται με τη χρήση της κοινής λογικής. Για το λόγο αυτό η μεταβλητή απόκρισης στα στατιστικά μοντέλα θα πρέπει να έπεται χρονικά των εξηγηματικών (κάτι το οποίο δεν είναι πάντα προφανές). Στην Βιοστατιστική είναι απαραίτητο ο παράγοντας κινδύνου να προϋπάρχει χρονικά της εμφάνισης της νόσου. Σε μερικές περιπτώσεις αυτό είναι εύκολο να το κρίνεις (π.χ. κάπνισμα και καρκίνος του πνεύμονα). Τι γίνεται όμως για περιπτώσεις όπως το παθητικό κάπνισμα για το οποίο μπορεί να μην είναι εύκολα προσδιορίσιμος ο χρόνος έκθεσης σε αυτόν τον κίνδυνο? Ο καθορισμός της χρονικής αλληλουχίας είναι επίσης δύσκολος στις περιπτώσεις που η νόσος εντοπίζεται πολύ αργότερα από την πραγματική της εμφάνιση.

Κριτήρια αξιολόγησης αιτιολογικών σχέσεων (συνέχεια)

- ♦ **Λογική Αλληλουχία:** Για να έχει μια σχέση λογική αλληλουχία θα πρέπει να μην αντικρούει αποδεδειγμένες αλήθειες των φυσικών και βιολογικών επιστημών (π.χ. της Φυσικής, Χημείας, Ιατρικής, Γενετικής και Βιολογίας). Σε περίπτωση που μια στατιστικά σημαντική σχέση έρχεται σε αντίθεση με μια ήδη αναγνωρισμένη θεωρία, τότε θα πρέπει να υπάρξει μια ανάλογη επιστημονική τεκμηρίωση και θεωρία που θα υποστηρίζει και θα αιτιολογεί την ύπαρξη της. Επιπλέον θα πρέπει να γίνουν και ανάλογες μελέτες έτσι ώστε να δούμε αν ικανοποιείται και το κριτήριο της συνέπειας που τελικά θα οδηγήσει στην επιστημονική επικράτηση και καθιέρωση του ευρήματος ή της νέας θεωρίας.

Δευτερογενής πλασματική σχέση

Όταν υπάρχει μια πραγματική αιτιολογική σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών τότε αναμένουμε και στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ τους.

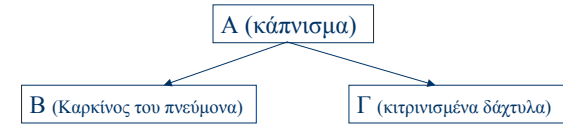
Το αντίστροφο όμως δεν ισχύει πάντα. Δηλαδή μπορεί να παρατηρήσουμε μία στατιστικά σημαντική σχέση η οποία όμως να μην οφείλεται σε υπαρκτή σχέση.

Παράδειγμα. Έστω ότι θέλουμε να εξετάσουμε το κάπνισμα σε σχέση με τον καρκίνο του πνεύμονα. Το κάπνισμα συνδέεται με αυξημένη εμφάνιση του καρκίνου αλλά παράλληλα κίτρινίζει τα δάκτυλα σε περίπτωση αυξημένης «δόσολογίας» και χρόνου καπνίσματος.

Δευτερογενής πλασματική σχέση (συνέχεια)


Ο μεμονωμένος έλεγχος της μεταβλητής που υποδηλώνει τα κτρινισμένα δάκτυλα (αγνοώντας το κάπνισμα που τα προκαλεί) με τη νόσο, είναι πολύ πιθανό οδηγήσει σε στατιστικά σημαντική σχέση, δηλαδή ότι τα άτομα με κτρινισμένα δάκτυλα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου ή ότι ο καρκίνος προκαλεί, ως σύμπτωμα της νόσου, την εμφάνιση κτρινισμένων δακτύλων. Στην πραγματικότητα η σχέση αυτή είναι *εικονική - πλασματική* και προκύπτει από το γεγονός ότι όσοι έχουν κτρινισμένα δάκτυλα καπνίζουν πολύ περισσότερο σε σχέση με τους υπόλοιπους άρα προφανώς το κάπνισμα είναι που προκαλεί τη νόσο.

Δευτερογενής πλασματική σχέση (συνέχεια)



Πλασματική Δευτερογενής Σχέση

Η παραπάνω μεταβλητή A που επηρεάζει τις μεταβλητές B και Γ, δρα ως συγχυτικός παράγοντας για τη σχέση των B και Γ.



- Κάθε παράγοντας που συνδέεται στατιστικά σημαντικά και η παρουσία του αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης μιας ασθένειας ονομάζεται παράγοντας κινδύνου (*risk factor*). Στην αντίθετη περίπτωση, κατά την οποία η παρουσία του παράγοντα μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, ονομάζεται προστατευτικός παράγοντας (*protective factor*).

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Άμεσες και Έμμεσες Αιτιολογικές Σχέσεις

Αν μία μεταβλητή A επηρεάζει την εμφάνιση μιας μεταβλητής Δ και αυτή με τη σειρά της τη μεταβλητή B τότε λέμε ότι οι μεταβλητές A και B συνδέονται μεταξύ τους με έμμεση αιτιολογική σχέση.

A → Δ → B

Αν μία μεταβλητή A επηρεάζει την εμφάνιση μιας μεταβλητής Δ και αυτή με τη σειρά της τη μεταβλητή B τότε λέμε ότι οι μεταβλητές A και B συνδέονται μεταξύ τους με έμμεση αιτιολογική σχέση.

Παραδοσιακά οι παράγοντες που συνδέονται με τη νόσο με άμεσες αιτιολογικές σχέσεις θεωρούνται πιο επικίνδυνοι και σημαντικοί, ενώ οι έμμεσοι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται επικουρικοί ή προδιάθεσης.

Παράδειγμα: παχυσαρκία η οποία προκαλεί (μεταξύ άλλων) υπέρταση και διαβήτη και αυτά με τη σειρά τους στεφανιαία νόσο.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Συγχρονικές – διατημηματικές μελέτες

Οι μελέτες αυτές δεν λαμβάνουν υπόψη τους τη χρονική αλληλουχία μεταξύ μεταβλητών (temporal relationship). Μελετάνε ένα τυχαίο δείγμα σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή και σε συγκεκριμένο γεωγραφικό χώρο. Πολλές φορές παρομοιάζεται με φωτογραφία του πληθυσμού (snapshot).

Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιούνται οι συνηθισμένοι τρόποι δειγματοληψίας (απλή τυχαία, στρωματοποιημένη, συστηματική κλπ.) ενώ σε περιορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι απογραφική.

Μπορεί να είναι είτε αιτιολογικές ή απλά περιγραφικές.

Έχουν ως στόχο τη μελέτη των σχέσεων μεταξύ μεταβλητών (κυρίων ασθενειών και παραγόντων κινδύνου), χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η χρονική τους αλληλουχία.

Μπορούμε να εκτιμήσουμε με ακρίβεια τον επιπολασμό μιας ασθένειας (και για πολλές από αυτές αυτός είναι ο κύριος στόχος τους).

Αυτές οι μελέτες μας δίνουν πληροφορίες για την αιτιολογία των ασθενειών, αλλά σε περιορισμένο επίπεδο.

Επιπολασμός (prevalence) μιας νόσου ονομάζεται το ποσοστό/αναλογία ατόμων στον πληθυσμό που έχουν τη νόσο σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή ή κατά τη διάρκεια ενός μικρού χρονικού διαστήματος.

Προοπτικές Μελέτες

Εναλλακτικές ονομασίες:

- ♦ Μελέτες κοορτής (cohort studies)
- ♦ Μελέτες παρακολούθησης (follow-up)
- ♦ Διαχρονικές-διαμήκης μελέτες (longitudinal – σε αντίθεση με cross-sectional)

Το βασικό στοιχείο στις προοπτικές μελέτες είναι ότι παίρνουμε μια ή περισσότερες ομάδες ατόμων και τις παρακολουθούμε στο χρόνο με σκοπό να δούμε την εξέλιξή τους ως προς κάποιες ασθένειες και πιθανούς παράγοντες κινδύνου.

Προοπτικές μελέτες (συνέχεια)

Τις περισσότερες φορές, έχουμε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των οποίων η στατιστική ανάλυση δεν είναι απλή. Στην ουσία πρόκειται για επαναλαμβανόμενες συγχρονικές μελέτες στα ίδια άτομα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (πχ ένας αθλητής που τον βγάζουμε πολλές διαδοχικές φωτογραφίες). Αυτό σημαίνει ότι μπορούμε να πάρουμε τα στοιχεία μιας χρονικής στιγμής (συνήθως της πρώτης) και να τα χειριστούμε σαν απλή διατημηματική-συγχρονική μελέτη.

Ο πιο απλός τρόπος προοπτικής μελέτης αποτελείται από μια συγχρονική μελέτη όπου καταγράφονται τα βασικά στοιχεία του ασθενή ή του ατόμου που εξετάζουμε και μετά απλά καταγράφουμε το χρόνο θανάτου ή τον τελευταίο χρόνο που γνωρίζαμε ότι ήταν ζωντανός (μελέτες θνησιμότητας ή χρόνου επιβίωσης).

Προοπτικές μελέτες: βασικά χαρακτηριστικά

Βασικά χαρακτηριστικά των προοπτικών μελετών:

- ♦ Εκμηδενίζουν σφάλματα καταγραφής/ανάκλησης μνήμης
- ♦ Λαμβάνεται υπ' όψη ο χρόνος και η χρονική αλληλουχία των σχέσεων
- ♦ Δυνατότητα εκτίμησης της μεταβλητότητας που οφείλεται στα ίδια τα άτομα

Ειδική περίπτωση προοπτικών μελετών: αυτές που βασίζονται σε ιστορικά αρχεία (historical records cohort studies).

Προοπτικές μελέτες: πλεονεκτήματα - μειονεκτήματα

Πλεονεκτήματα προοπτικών μελετών:

- Δυνατότητα μελέτης επίδρασης σπάνιων παραγόντων κινδύνου
- Αξιοπιστία λόγω περιορισμού σφαλμάτων
- Δυνατότητα υπολογισμού και απόλυτων και σχετικών μέτρων κινδύνου
- Δυνατότητα μελέτης της σχέσης της υπό εξέταση νόσου και με άλλα νοσήματα

Μειονεκτήματα προοπτικών μελετών:

- Απαιτούν μεγάλο αριθμό ατόμων. Ανέφικτες για σπάνια νοσήματα
- Χρονοβόρες
- Υψηλό οικονομικό κόστος & υψηλές απαιτήσεις σε ανθρώπινο δυναμικό και εξοπλισμό
- Δυσκολία στην ανάλυση δεδομένων λόγω όγκου και λόγω της φύσης τους (επαναλαμβανόμενες μετρήσεις). Απασχόληση εξειδικευμένου προσωπικού για μεγάλο χρονικό διάστημα
- Ποσοστό μη απόκρισης (non-response rate)
- Lost in follow up

Προοπτικές Μελέτες: Διαμόρφωση και επιλογή των υπό-σύγκριση ομάδων

Δύο ομάδες: α) έκθεσης και β) μη-έκθεσης στον υπό μελέτη παράγοντα κινδύνου

Τρόποι επιλογής των ομάδων:

- Με απλή τυχαία δειγματοληψία: αν ο παράγοντας κινδύνου εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα ή είναι ποσοτική μεταβλητή τότε μπορούμε να εφαρμόσουμε απλή τυχαία δειγματοληψία σε όλο τον πληθυσμό που μας ενδιαφέρει να εξετάσουμε.
- Από συγκεκριμένες ομάδες ατόμων: Σε αρκετές περιπτώσεις επιλέγουμε ομάδες οι οποίες μπορούμε να παρακολουθήσουμε εύκολα, πχ. ασθενείς ενός Ιατρείου, ασφαλισμένοι σε μια εταιρεία, νεοσύλλεκτοι στρατιώτες. Έτσι μειώνουμε το *ποσοστό μη απόκρισης* και τις *ελλιπείς τιμές*. Τα αποτελέσματα συνήθως αναφέρονται στον συγκεκριμένο πληθυσμό της μελέτης και δύσκολα γενικεύονται.

Προοπτικές Μελέτες: Διαμόρφωση και επιλογή των υπό-σύγκριση ομάδων (συνέχεια)

- Μελέτες με εθελοντές. Είναι πιο σπάνια περίπτωση και είναι επικίνδυνες για μεροληψίες. Δεν είναι αντιπροσωπευτικές του πληθυσμού. Γενικά πρέπει να αποφεύγονται. Οι μόνες μελέτες με εθελοντές που θεωρούνται αξιόπιστες και αποδεκτές, αλλά είναι παρεμβατικής φύσης, είναι οι κλινικές δοκιμές (clinical trials).
 - Απογραφικές μελέτες ενός πληθυσμού μικρής κλίμακας (κάτοικοι ενός χωριού ή πόλης, φοιτητές ενός πανεπιστημίου κλπ.).
- Σημαντικά σημεία κατά την επιλογή του δείγματος:
- Μέγεθος δείγματος
 - Ποσοστό μη απόκρισης
 - Lost in follow up
 - Ελλειψείς ή λογοκρινόμενες τιμές
 - Εξομοίωση (matching) (ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως φύλο και ηλικία)

Αναδρομικές Μελέτες ή Μελέτες Ασθενών-Μαρτύρων

- Οι αναδρομικές μελέτες συλλέγουν δεδομένα που αφορούν το παρελθόν, δηλαδή κοιτάζουν πίσω χρονικά. Αυτό σημαίνει ότι οι συμμετέχοντες ερωτώνται για συνήθειες που είχαν στο παρελθόν. Έτσι αυτές οι μελέτες βασίζονται σε αναμνηστική ανάκληση πληροφοριών (recall information) και για το λόγο αυτό εμπεριέχουν σφάλμα μέτρησης.
- Οι πιο συνηθισμένες αναδρομικές μελέτες είναι αυτές των ασθενών – μαρτύρων (case-control studies). Συνήθως αποτελούνται από δύο ομάδες (groups):
- A) των περιπτώσεων (cases) ή ασθενών (δηλαδή των ατόμων που έχουν τη νόσο)
 - B) των μαρτύρων (controls, ατόμων δηλαδή που δεν έχουν τη νόσο ή άλλη σχετική).

Αναδρομικές Μελέτες ή Μελέτες Ασθενών-Μαρτύρων (συνέχεια)

Επιλογή Ασθενών – Επιλογή Μαρτύρων (πχ «νοσοκομειακής βάσης» (hospital-based))

Στόχος των μελετών αυτών είναι να εξετάσουν αν υπάρχει διαφοροποίηση του κινδύνου της νόσου από την έκθεση των ατόμων σε κάποιους παράγοντες. Αυτό γιατί αν ένας παράγοντας συνδέεται με τη νόσο τότε περιμένουμε να εμφανίζεται πιο συχνά στην ομάδα των ασθενών.

Αναδρομικές Μελέτες (Ασθενών-Μαρτύρων): Στάδια Σχεδιασμού

- ♦ Η επιλογή των ασθενών.
- ♦ Η επιλογή των μαρτύρων.
- ♦ Ο τρόπος ορισμού και μέτρησης του παράγοντα κινδύνου.
- ♦ Η ανάλυση της σχέσης νόσου-παράγοντα κινδύνου.

Αναδρομικές Μελέτες (Ασθενών-Μαρτύρων): Πλεονεκτήματα - Μειονεκτήματα

Πλεονεκτήματα:

- ♦ Απαιτούν μικρό δείγμα.
- ♦ Περιορισμένες χρονικά (συνήθως κάθε άτομο εξετάζεται μία φορά μόνο)
- ♦ Σχετικά εύκολες και με χαμηλό κόστος.
- ♦ Μελετούν ικανοποιητικά τη σχέση νόσου και παράγοντα κινδύνου.
- ♦ Ιδανικές για τη μελέτη σπάνιων ασθενειών.

Μειονεκτήματα:

- ♦ Επιρρεπείς σε μεροληψίες και σφάλματα μέτρησης (κυρίως λόγω της ανάκλησης μνήμης)
- ♦ Απαιτούν προσεκτική επιλογή της ομάδας ελέγχου
- ♦ Δυνατότητα υπολογισμού μόνο σχετικών μέτρων κινδύνου και όχι απόλυτων
- ♦ Συχνότερη εμφάνιση πλασματικών σχέσεων από ότι στις προοπτικές.
- ♦ Πιθανότητα μεροληπτικής επιλογής των συμμετεχόντων (selection bias).
- ♦ Εξετάζουν τις σχέσεις ανάποδα όσον αφορά τη χρονική τους αλληλουχία και για το λόγο αυτό δεν έχουν ισχυρό αποδεικτικό κύρος.