

## Στατιστική αλληλεπίδραση και τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος

Π. Γαθάνης,  
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,  
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Αθήνα

Statistical interaction and effect  
measure modification

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή
2. Βιολογική και στατιστική αλληλεπίδραση
3. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος
  - 3.1. Τροποποίηση του αποτελέσματος ή τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος
  - 3.2. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και διαστρωματική ανά-λυση
4. Στατιστική αλληλεπίδραση
  - 4.1. Προσθετικό μοντέλο
  - 4.2. Πολλαπλασιαστικό μοντέλο
5. Συμπεράσματα
6. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και σύγχυση

### Λέξεις ευρετηρίου

Στατιστική αλληλεπίδραση  
Σύγχυση  
Συγχυτής  
Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος  
Τροποποιητής

Υποβλήθηκε 11.7.2003  
Εγκρίθηκε 16.7.2003

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

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

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

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

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

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

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

## 2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ

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

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

ντες που δρουν ανταγωνιστικά, με αποτέλεσμα τη μη πρόκληση της νόσου.<sup>3</sup>

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

## 3. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΡΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

### 3.1. Τροποποίηση του αποτελέσματος ή τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος

Ο ορισμός της «αλληλεπίδρασης» (interaction) στα περισσότερα στατιστικά βιβλία και προγράμματα (ιδιαίτερα για την ανάλυση της διακύμανσης ή, διαφορετικά, της μεταβλητότητας) είναι λογικά ισοδύναμος με τον ορισμό της επιδημιολογικής έννοιας «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος» (effect measure modification) ή «ετερογένεια του αποτελέσματος» (heterogeneity of effect), αν και ενίοτε αναφέρεται ως «η απόκλιση από την προσθετικότητα των αποτελεσμάτων στην επιλεγόμενη κλίμακα αποτελέσματος».<sup>5</sup>

Στη στατιστική, ο όρος «αλληλεπίδραση» συνήθως αναφέρεται στην απόκλιση από τη θεμελιώδη μορφή ενός στατιστικού μοντέλου. Επειδή όμως υπάρχουν ποικίλα στατιστικά μοντέλα (προσθετικό, πολλαπλασιαστικό και άλλα), ο όρος στατιστική αλληλεπίδραση είναι ασαφής.<sup>3</sup>

Στην επιδημιολογία, η στατιστική αλληλεπίδραση αντιστοιχεί στην έκφραση «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος». Η τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη κατά το σχεδιασμό, την ανάλυση, αλλά και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των επιδημιολογικών μελετών.<sup>4</sup> Τροποποίηση υπάρχει όταν η σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών διαφοροποιείται ανάλογα με τα επίπεδα μιας τρίτης μεταβλητής.<sup>3,4</sup> Π.χ., η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες,

αλλά όχι και στις προεμμηνοπαυσιακές. Έτσι, η ύπαρξη ή όχι της εμμηνοπαύσης τροποποιεί την επίδραση της παχυσαρκίας για τον καρκίνο του μαστού. Η έκθεση στον αμίαντο, π.χ., είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για τους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές.<sup>3,4</sup> Έτσι, το κάπνισμα τροποποιεί την επίδραση του αμίαντου στη συχνότητα του καρκίνου του πνεύμονα, όπως αυτή εκτιμάται από τη διαφορά ή το λόγο συχνοτήτων του καρκίνου του πνεύμονα. Η ανακάλυψη της ύπαρξης τροποποίησης στα αποτελέσματα μιας μελέτης είναι ένα σημαντικό στοιχείο της ανάλυσης των επιδημιολογικών δεδομένων.

Οι επιδημιολόγοι χρησιμοποιούν συχνά τον όρο τροποποίηση του αποτελέσματος (effect modification) αντί του όρου τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος (effect-measure modification). Η προσθήκη της λέξης μέτρο είναι αναγκαία, για να τονιστεί η εξάρτηση του φαινομένου της αλληλεπίδρασης από την επιλογή του μέτρου αποτελέσματος. Δεν έχει νόημα να αναφέρεται γενικά η παρουσία ή μη της τροποποίησης του αποτελέσματος χωρίς να αναφέρεται το είδος (διαφορά ή λόγος) του μέτρου αποτελέσματος.

### 3.2. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και διαστρωματική ανάλυση

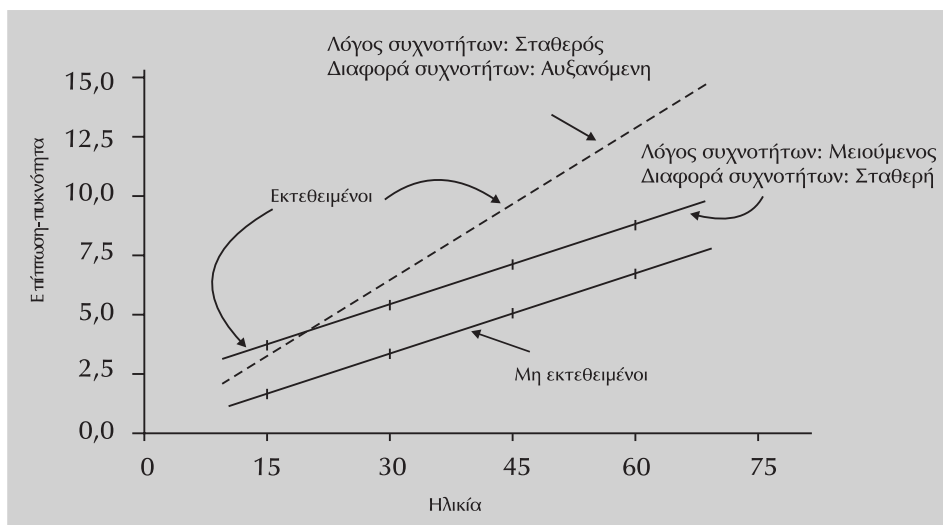
Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η παρουσία ή μη της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος εξαρτάται από το μέτρο αποτελέσματος που επιλέγεται.

Η καμπύλη που συσχετίζει την ηλικία και την επίπτωση-πυκνότητα ενός νοσήματος φαίνεται στην εικόνα 1.<sup>3</sup>

Η επίπτωση-πυκνότητα της νόσου αυξάνει γραμμικά με την ηλικία στους μη εκτεθειμένους. Εάν η αύξηση είχε την ίδια κλίση μεταξύ των εκτεθειμένων, όπως περιγράφεται από τη δεύτερη μη διακεκομμένη γραμμή στην εικόνα 1, η διαφορά των επιπτώσεων-πυκνότητας (incidence rates) μεταξύ εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων θα ήταν σταθερή σε σχέση με την ηλικία. Σε αυτή την περίπτωση, η ηλικία δεν τροποποιεί το μέτρο αποτελέσματος που είναι η διαφορά επιπτώσεων-πυκνότητας (rate difference measure of effect). Επομένως, δεν υφίσταται τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος, όταν το μέτρο αποτελέσματος που επιλέγεται είναι η διαφορά των επιπτώσεων-πυκνότητας.

Ωστόσο, παρατηρώντας τις δύο μη διακεκομμένες ευθείες, προκύπτει ότι όταν το μέτρο αποτελέσματος είναι ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας (rate ratio measure of effect), τότε το μέτρο αυτό μεταβάλλεται σε σχέση με την ηλικία: ο λόγος, δηλαδή, της επίπτωσης-πυκνότητας μεταξύ των εκτεθειμένων σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους είναι μεγάλος στις νεαρές ηλικίες και μικρός στις μεγαλύτερες ηλικίες, παρά το γεγονός ότι η διαφορά συχνοτήτων παραμένει σταθερή. Η αιτία που ο λόγος αποκλίνει σε σχέση με την ηλικία είναι η σταθερή αύξηση της συχνότητας μεταξύ των μη εκτεθειμένων σε σχέση με την ηλικία. Επομένως, υφίσταται τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος, όταν το μέτρο που επιλέγεται είναι ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας.

Επίσης, η εικόνα 1 επεξηγεί μια εναλλακτική κατάσταση, στην οποία η συχνότητα του νοσήματος μεταξύ των εκτεθειμένων αυξάνει γραμμικά με την ηλικία, έτσι ώστε ο λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας μεταξύ των εκτε-



**Εικόνα 1.** Σχέση ηλικίας και επίπτωσης-πυκνότητας ενός νοσήματος. Η επίπτωση-πυκνότητα της νόσου αυξάνει ευθύγραμμα με την ηλικία στους μη εκτεθειμένους και δύο πιθανές ευθύγραμμες σχέσεις της ηλικίας και της επίπτωσης-πυκνότητας στους εκτεθειμένους.<sup>3</sup>

θειμένων σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους να παραμένει σταθερός σε σχέση με την ηλικία. Αυτή η εναλλακτική κατάσταση περιγράφεται από τη διακεκομμένη γραμμή. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να ληφθεί ότι επειδή ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας παραμένει σταθερός σε σχέση με την ηλικία, η ηλικία δεν τροποποιεί το λόγο επιπτώσεων-πυκνότητας. Επομένως, δεν υφίσταται τροποποίηση, όταν το μέτρο που επιλέγεται είναι ο λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας. Ωστόσο, η διαφορά επιπτώσεων-πυκνότητας αυξάνει με την ηλικία, όπως φαίνεται από την αυξανόμενη απόσταση μεταξύ της διακεκομμένης γραμμής για τους εκτεθειμένους και της μη διακεκομμένης γραμμής για τους μη εκτεθειμένους. Επομένως, υφίσταται τροποποίηση, όταν το μέτρο που επιλέγεται είναι η διαφορά επιπτώσεων-πυκνότητας. Από τα παραδείγματα αυτά γίνεται αντιληπτό ότι, στην περίπτωση που ένα από τα μέτρα αποτελέσματος δεν υφίσταται τροποποίηση από την ηλικία, τότε κάποιο άλλο μέτρο αποτελέσματος είναι πολύ πιθανό να υφίσταται τροποποίηση. Έτσι, τυπικά τουλάχιστον, δεν είναι δυνατό να δηλωθεί με σαφήνεια η παρουσία ή μη της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος, επειδή η απάντηση εξαρτάται από το ποιο μέτρο αποτελέσματος χρησιμοποιείται.

Ένα δεύτερο παράδειγμα τροποποίησης φαίνεται στα υποθετικά δεδομένα του πίνακα 1 που αναφέρονται στον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα ανάλογα με την έκθεση ή μη σε δύο παράγοντες, το κάπνισμα και τον αμίαντο. Το ερώτημα είναι εάν το κάπνισμα τροποποιεί ή όχι την επίδραση της έκθεσης στον αμίαντο. Για να διαπιστωθεί αν το κάπνισμα είναι τροποποιητής, απαιτείται να γίνει *διαστρωματική ανάλυση* των δεδομένων του πίνακα 1. Η διάστρωση είναι ένας τρόπος μελέτης και ελέγχου της επίδρασης άλλων μεταβλητών, εκτός της έκθεσης και της νόσου, στην ανάλυση δεδομένων. Διάστρωση σημαίνει ότι τα δεδομένα χωρίζονται σε υποομάδες ή στρώματα (strata). Διάστρωση κατά φύλο ή ηλικία, για παράδειγμα, σημαίνει ότι τα δεδομένα χωρίζονται σε κατηγορίες ανδρών και γυναικών ή κατά ηλικία.<sup>10</sup> Στο συγκεκριμένο παράδειγμα, τα δεδομένα στρω-

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

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

ματοποιούνται σύμφωνα με το κάπνισμα. Έτσι, τα δεδομένα χωρίζονται σε δύο στρώματα, καπνιστές και μη καπνιστές. Τα στρωματοποιημένα δεδομένα περιγράφονται στον πίνακα 2. Εάν θεωρηθεί ως μέτρο αποτελέσματος η διαφορά των κινδύνων (risk difference), τότε αυτή ανέρχεται σε  $5-1=4$  περιπτώσεις μεταξύ των μη καπνιστών για κάθε 100.000. Μεταξύ των καπνιστών, η διαφορά κινδύνων είναι  $50-10=40$  περιπτώσεις για κάθε 100.000, δηλαδή 10 φορές μεγαλύτερη, σε σχέση με τους μη καπνιστές. Σύμφωνα με αυτή την παραδοχή, το κάπνισμα είναι *τροποποιητής* του αποτελέσματος (effect modifier) της διαφοράς των κινδύνων. Εάν όμως θεωρηθεί ως μέτρο αποτελέσματος ο λόγος των κινδύνων (risk ratio), τότε αυτός ανέρχεται σε 5 ( $5/1=5$ ) μεταξύ των μη καπνιστών και σε 5 ( $50/10=5$ ) επίσης μεταξύ των καπνιστών. Επομένως, το κάπνισμα δεν είναι τροποποιητής του αποτελέσματος του λόγου των κινδύνων και προκύπτει το ερώτημα αν το κάπνισμα είναι τελικά τροποποιητής ή όχι του μέτρου αποτελέσματος. Δεν υπάρχει σαφής απάντηση, αφού εξαρτάται από το ποιο μέτρο αποτελέσματος επιλέγεται να χρησιμοποιηθεί. Αυτό το παράδειγμα, όπως και το προηγούμενο, υποδηλώνουν την ασάφεια της έννοιας «τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος».

Το δεύτερο παράδειγμα θα μπορούσε να διατυπωθεί και αντίστροφα: Θα μπορούσε να τεθεί το ερώτημα αν η έκθεση στον αμίαντο τροποποιεί το αποτέλεσμα του καπνίσματος στον καρκίνο του πνεύμονα. Η μορφή είναι συμμετρική και η απάντηση είναι η ίδια: Η διαφορά κινδύνων του αποτελέσματος του καπνίσματος υφίσταται τροποποίηση από την έκθεση στον αμίαντο, αλλά δεν συμβαίνει το ίδιο και με το λόγο των κινδύνων. Αναλυτικότερα, απαιτείται και πάλι να πραγματοποιηθεί διαστρωματική ανάλυση των δεδομένων. Σε αυτή την περίπτωση, τα δεδομένα στρωματοποιούνται σύμφωνα με την έκθεση ή όχι στον αμίαντο, οπότε χωρίζονται σε δύο στρώματα: εκτεθειμένοι στον αμίαντο και μη εκτεθειμένοι. Αυτά τα στρωματοποιημένα δεδομένα περιγράφονται στον πίνακα 3. Η διαφορά κινδύνων μεταξύ των μη εκτεθειμένων στον αμίαντο είναι  $10-1=9$  περιπτώσεις για κάθε 100.000, ενώ η διαφορά κινδύνων μεταξύ των εκτεθειμένων στον αμίαντο είναι  $50-5=45$  περιπτώσεις για κάθε 100.000. Σύμφωνα με αυτή την παραδοχή, η έκθεση στον αμίαντο είναι τροποποιητής του αποτελέσματος της διαφοράς των κινδύνων. Ωστόσο, ο λόγος κινδύνων μεταξύ των μη εκτεθειμένων στον αμίαντο είναι  $10/1=10$ , που είναι ίσος με το λόγο κινδύνων μεταξύ των εκτεθειμένων στον αμίαντο ( $50/5=10$ ). Έτσι, χρησιμοποιώντας, ως μέτρο αποτελέσματος, το λόγο

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

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

**Πίνακας 3.** Υποθετικός κίνδυνος στη διάρκεια ενός έτους, για καρκίνο του πνεύμονα, σύμφωνα με την έκθεση στον αμίαντο (περιπτώσεις για κάθε 100.000).

Αμίαντος	Κάπνισμα	Κίνδυνος	Διαφορά κινδύνων	Λόγος κινδύνων
Ναι	Ναι	50	50-5=45	50/5=10
Ναι	Όχι	5		
Όχι	Ναι	10	10-1=9	10/1=10
Όχι	Όχι	1		

των κινδύνων, διαπιστώνεται ότι η έκθεση στον αμίαντο δεν είναι τροποποιητής. Επομένως, η χρήση της διαφοράς των κινδύνων αποδεικνύει την ύπαρξη τροποποίησης, ενώ η χρήση του λόγου των κινδύνων αποδεικνύει την απουσία τροποποίησης.

**4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ**

**4.1. Προσθετικό μοντέλο**

Τα παραπάνω παραδείγματα είναι ενδεικτικά της δυσκολίας που υπάρχει να καθοριστεί με ακρίβεια και σαφήνεια η παρουσία ή μη της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος. Η δυσκολία αυτή παρουσιάζει μια αντιστοιχία με τη στατιστική αλληλεπίδραση. Πιο συγκεκριμένα, η ύπαρξη τροποποίησης εξαρτάται από το μέτρο αποτελέσματος που χρησιμοποιείται, ενώ η ύπαρξη στατιστικής αλληλεπίδρασης εξαρτάται από την αυθαίρετη επιλογή ενός στατιστικού μοντέλου (ή μιας κλίμακας).<sup>3,5,9,12,13,21-24</sup>

Με βάση τα δεδομένα του πίνακα 1, εάν χρησιμοποιηθεί ένα στατιστικό μοντέλο που βασίζεται στην προσθετικότητα των αποτελεσμάτων, όπως το μοντέλο της γραμμικής παλινδρόμησης, τότε τα δεδομένα του πίνακα 1 δηλώνουν την παρουσία στατιστικής αλληλεπίδρασης, γιατί τα επιμέρους αποτελέσματα του καπνίσματος και της έκθεσης στον αμίαντο δεν είναι προσθετικά όταν είναι παρόντες και οι δύο παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, αν δεν υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε δύο παράγοντες –στη συγκεκριμένη περίπτωση ανά-

μεσα στο κάπνισμα και τον αμίαντο– τότε, σύμφωνα με το προσθετικό μοντέλο, ισχύει η παρακάτω ισότητα:

$$R_{ab}^{++} = R_{ab}^{+-} + R_{ab}^{-+} - R_{ab}^{--} \tag{1}$$

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

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

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

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

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

## 4.2. Πολλαπλασιαστικό μοντέλο

Η χρήση του προσθετικού μοντέλου για τα δεδομένα του πίνακα 1 οδήγησε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο μελετώμενων παραγόντων (καπνίσματος και αμιάντου).

Ωστόσο, εάν επιλεγεί στατιστικό μοντέλο, το οποίο βασίζεται στον πολλαπλασιασμό των σχετικών αποτελεσμάτων, όπως συμβαίνει σε πολλά δημοφιλή στατιστικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται στις επιδημιολογικές μελέτες (ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η λογιστική παλινδρόμηση), τότε τα δεδομένα στον πίνακα 1 δεν δηλώνουν στατιστική αλληλεπίδραση, επειδή τα σχετικά αποτελέσματα του καπνίσματος και της έκθεσης στον αμιάντο είναι πολλαπλασιαστικά.<sup>3</sup> Πιο συγκεκριμένα, αν δεν υπάρχει στατιστική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε δύο παράγοντες –στη συγκεκριμένη περίπτωση ανάμεσα στο κάπνισμα και τον αμιάντο– τότε, σύμφωνα με το πολλαπλασιαστικό μοντέλο, ισχύει η παρακάτω ισότητα:

$$R^*_{ab} = (Rab^+) \times (Rab^-) / (Rab) \quad (2)$$

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

$$R^*_{ab} = (Rab^+) \times (Rab^-) / (Rab)$$

$$R^*_{ab} = 10 + 5 - 1$$

$$R^*_{ab} = 50$$

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

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα παραπάνω παραδείγματα είναι ενδεικτικά της ασάφειας τόσο της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος όσο και της στατιστικής αλληλεπίδρασης. Και τα δύο εξαρτώνται από την αυθαίρετη επιλογή του μέτρου αποτελέσματος ή του στατιστικού μοντέλου (ή μιας κλί-

μακας), αντίστοιχα.<sup>3,5,9,12,13,21-23</sup> Συγκεκριμένα, όταν και οι δύο παράγοντες οδηγούν στην εμφάνιση αποτελεσμάτων, η απουσία στατιστικής αλληλεπίδρασης σε μια κλίμακα υποδηλώνει απαραίτητα την παρουσία στατιστικής αλληλεπίδρασης σε πολλές άλλες κλίμακες.<sup>5</sup> Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και στην περίπτωση των στατιστικών μοντέλων. Για παράδειγμα, αν η χρήση του προσθετικού μοντέλου υποδηλώνει την απουσία στατιστικής αλληλεπίδρασης, τότε είναι πολύ πιθανό η χρήση του πολλαπλασιαστικού μοντέλου να υποδηλώνει την παρουσία στατιστικής αλληλεπίδρασης, ενώ είναι δυνατό να ισχύει και το αντίστροφο.<sup>3,5</sup> Η στατιστική αλληλεπίδραση είναι ένα φαινόμενο, η παρουσία ή μη του οποίου καθορίζεται εξ ολοκλήρου από την κλίμακα που επιλέγεται για τη μέτρηση της προσθετικότητας των αποτελεσμάτων. Για να αποφεύγεται αυτή η ασάφεια, απαιτείται ο ακριβής καθορισμός της επιλεγόμενης κλίμακας.<sup>5</sup> Για το σκοπό αυτόν, προτείνεται να χρησιμοποιούνται περισσότερο ακριβείς εκφράσεις, όπως «δεν διαπιστώθηκε ετερογένεια του λόγου των κινδύνων» ή «δεν διαπιστώθηκε ετερογένεια της διαφοράς των κινδύνων» ή «δεν διαπιστώθηκε απόκλιση από την πολλαπλασιαστικότητα του λόγου των κινδύνων» ή «δεν διαπιστώθηκε απόκλιση από την προσθετικότητα της διαφοράς των κινδύνων». Η αοριστία του όρου «τροποποίηση του αποτελέσματος», εξάλλου, μπορεί να αντιμετωπιστεί με περισσότερο ακριβείς όρους, όπως «τροποποίηση της διαφοράς των κινδύνων» ή «τροποποίηση του λόγου των κινδύνων».

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν η εκτίμηση της στατιστικής αλληλεπίδρασης να μη γίνεται μόνο με τη χρήση του προσθετικού μοντέλου, αλλά με τη χρήση και άλλων μοντέλων (όπως του πολλαπλασιαστικού).<sup>21,25</sup> Η επιλογή του κατάλληλου μοντέλου πρέπει να γίνεται ανάλογα με τη συγκεκριμένη περίπτωση που εξετάζεται. Βέβαια, το πρώτο μέλημα είναι η επιλογή ενός μοντέλου, το οποίο να είναι βιολογικά εύλογο. Επιπρόσθετα, πρέπει να είναι περιεκτικό και να λαμβάνει υπόψη του όλους τους γνωστούς παράγοντες που συμμετέχουν στη διαδικασία της νόσου. Το εύλογο ενός μοντέλου επηρεάζεται από την ικανότητά του να προσαρμόζεται στα υπάρχοντα δεδομένα. Το ερώτημα που γεννιέται είναι ποια πρέπει να είναι τα κριτήρια, με τα οποία θα γίνει η επιλογή του κατάλληλου μοντέλου. Ωστόσο, δεν υπάρχει σαφής απάντηση στο ερώτημα αυτό, αλλά το καθησυχαστικό στοιχείο είναι ότι, στην πράξη, υπάρχουν πολύ μικρές διαφορές στα συμπεράσματα που προκύπτουν, εφόσον τα μεγέθη των δειγμάτων είναι τα κατάλληλα.

**6. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΡΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΓΧΥΣΗ**

Η σύγχυση (confounding) και η τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος είναι δύο έννοιες με τελείως διαφορετικό περιεχόμενο. Η σύγχυση δεν είναι ένα χαρακτηριστικό της κάθε μεταβλητής. Καθορίζεται ως η απόκλιση ενός μέτρου αποτελέσματος που προκαλείται από μια εξωγενή μεταβλητή και συμβαίνει μόνο μέσα στα πλαίσια μιας συγκεκριμένης μελέτης. Έτσι, η μεταβλητή που είναι συγχυτής σε μια μελέτη, μπορεί να μην είναι συγχυτής της ίδιας σχέσης σε μια άλλη μελέτη.<sup>9,26-28</sup> Ο συγχυτής (confounder) πρέπει να έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά (εικ. 2):<sup>3,5</sup>

- Ο συγχυτής πρέπει να σχετίζεται με τη νόσο (πρέπει να αποτελεί αιτία της νόσου, αλλά όχι αποτέλεσμα της νόσου).
- Ο συγχυτής πρέπει να σχετίζεται με την έκθεση.
- Ο συγχυτής δεν πρέπει να αποτελεί αποτέλεσμα της έκθεσης. Π.χ., θεωρήστε μια δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λίπη, η οποία προκαλεί αύξηση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) στο αίμα. Η αυξημένη LDL αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης της αθηρωματικής νόσου. Έτσι, η αυξημένη LDL σχετίζεται τόσο με τη νόσο (αθηρωματική νόσο) όσο και με την έκθεση (δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λίπη). Ωστόσο, η αυξημένη LDL δεν είναι συγχυτής της σχέσης μεταξύ δίαιτας και αθηρωματικής νόσου, γιατί αποτελεί αποτέλεσμα της έκθεσης, καθώς η πλούσια σε κορεσμένα λίπη δίαιτα προκαλεί αύξηση της LDL.

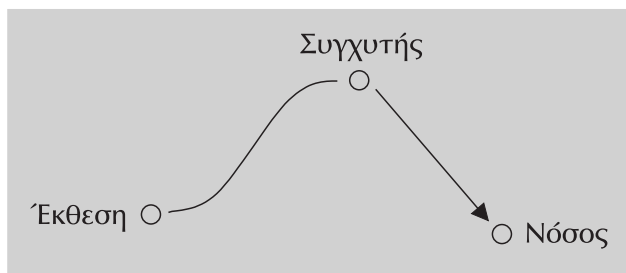
Ως παράδειγμα σύγχυσης μπορεί να αναφερθεί η μελέτη, στην οποία διαπιστώθηκε ότι άτομα που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα αλκοόλ είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα από εκείνα που δεν καταναλώναν αλκοόλ. Η αιτία γι' αυτή τη σχέση ήταν ότι τα άτομα της πρώτης κατηγορίας ήταν σε μεγάλη αναλογία βαρείς καπνιστές. Η σύγχυση από το

κάπνισμα εξηγούσε την παρατηρηθείσα σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του πνεύμονα (εικ. 3).<sup>10</sup> Το κάπνισμα είναι συγχυτής της σχέσης μεταξύ αλκοόλ και καρκίνου του πνεύμονα, καθώς έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

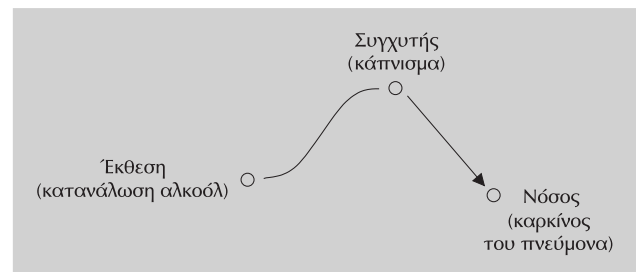
- Το κάπνισμα σχετίζεται με τη νόσο, καθώς αποτελεί μια αιτία του καρκίνου του πνεύμονα.
- Το κάπνισμα σχετίζεται με την έκθεση, καθώς τα άτομα που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα αλκοόλ είναι συνήθως και τα άτομα εκείνα που καπνίζουν περισσότερο.
- Το κάπνισμα δεν αποτελεί αποτέλεσμα της έκθεσης, δηλαδή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

Μια καλά σχεδιασμένη μελέτη απαιτεί την εξουδετέρωση των συγχυτών, η οποία μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους, όπως η εξομοίωση, η διαστρωμάτωση, η πολυπαραμετρική ανάλυση, η προτύπωση, η περιοριστική μέθοδος και το πείραμα.<sup>7,10</sup> Η εξουδετέρωση όλων των δυνατών, γνωστών και άγνωστων, συγχυτών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάδειξη μιας σχέσης σε αιτιακή. Η μη εξουδετέρωση όλων των συγχυτών εισάγει συστηματικό σφάλμα στην έρευνα και καθιστά τα αποτελέσματα μη έγκυρα.<sup>29</sup> Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στην περίπτωση της φαρμακοεπιδημιολογίας, καθώς η ύπαρξη συγχυτών επηρεάζει την εγκυρότητα (validity) των αποτελεσμάτων μιας μελέτης και μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα. Ωστόσο, η διαπίστωση της ύπαρξης τροποποίησης αποτελεί ένα σημαντικότατο εύρημα, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διαπιστωθεί ο μηχανισμός δράσης και η χρησιμότητα ενός φαρμάκου.<sup>30</sup>

Σε αντίθεση με τη σύγχυση, η τροποποίηση καθορίζεται ως η ύπαρξη διαφορετικών τιμών ενός μέτρου αποτελέσματος στα διαφορετικά επίπεδα μιας άλλης μεταβλητής.<sup>9,31</sup> Εναλλακτικά, θα μπορούσε να λεχθεί ότι τροποποίηση συμβαίνει όταν το αποτέλεσμα της έκθε-



**Εικόνα 2.** Σχηματική απεικόνιση των χαρακτηριστικών ενός συγχυτή.<sup>10</sup>



**Εικόνα 3.** Παράδειγμα συγχυτικής επίδρασης: Η σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του πνεύμονα.<sup>10</sup>

σης είναι ισχυρότερο σε μερικές κατηγορίες σε σχέση με άλλες.<sup>10</sup> Αν, για παράδειγμα, ο σχετικός κίνδυνος μεταξύ έκθεσης και νόσου είναι 2 στις γυναίκες και 3 στους άνδρες, τότε το φύλο τροποποιεί το αποτέλεσμα της έκθεσης και είναι τροποποιητής του μέτρου αποτελέσματος (effect measure modifier). Η τροποποίηση είναι ένα εγγενές χαρακτηριστικό της σχέσης μεταξύ δύο αιτιών μιας νόσου.<sup>9</sup> Αυτή η σχέση δεν εξαρτάται από τις ιδιαιτερότητες κάθε μελέτης, καθώς είναι ένα σταθερό γεγονός της φύσης. Η ύπαρξη ή όχι στατιστικής αλληλεπίδρασης εξαρτάται από την κλίμακα μέτρησης του αποτελέσματος (ή το στατιστικό μοντέλο) ή το μέτρο αποτελέσματος που επιλέγεται κάθε φορά.<sup>3,5,9,12,13,21-23</sup> Για παράδειγμα, ο λόγος κινδύνων, ο οποίος είναι σταθερός σε σχέση με την ηλικία, γενικά, συνεπάγεται μια διαφορά κινδύνων που μεταβάλλεται σε σχέση με την ηλικία.<sup>3,9</sup> Οι τροποποιητές μπορεί να είναι συγχυτές σε μια μελέτη, αλλά μπορεί και να μην είναι. Αντίστροφα, και οι συγχυτές μπορεί να είναι ή να μην είναι τροποποιητές.<sup>9</sup>

Συμπερασματικά, η ύπαρξη συγχυτών σε μια μελέτη αποτελεί σφάλμα, το οποίο ο ερευνητής πρέπει να εντοπίσει και να εξουδετερώσει, ώστε τα αποτελέσματα της μελέτης να είναι έγκυρα. Ωστόσο, η τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος δεν αποτελεί σφάλμα, αλλά ένα εύρημα που πρέπει να εντοπίζεται και να αναφέρεται. Έτσι, οι ερευνητές πρέπει να εξουδετερώνουν τους συγχυτές και να ανακαλύπτουν την ύπαρξη της τροποποίησης του μέτρου αποτελέσματος.<sup>3,5</sup> Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται η διαστρωματική ανάλυση των δεδομένων μιας μελέτης.<sup>10</sup> Ο πρωταρχικός λόγος για χρησιμοποίηση της διαστρωματικής ανάλυσης είναι η εκτίμηση και -αν είναι αναγκαίο- ο έλεγχος της σύγχυσης, η οποία προκύπτει όταν κάποια αιτία, άλλη από την έκθεση που μελετάται, είναι περισσότερο ή λιγότερο επικρατής στην εκτεθειμένη ομάδα, από ό,τι στη μη εκτεθειμένη. Όταν τα δεδομένα στρωματοποιούνται κατά επίπεδα του υπό σύγχυση παράγοντα, για παράδειγμα σε άνδρες και γυναίκες, κάθε στρώμα θα είναι ελεύθερο σύγχυσης από τη μεταβλητή διάστρωσης. Έτσι, αν η συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και ασθένειας αναλυθεί ξεχωριστά,

π.χ. σε άνδρες και γυναίκες, καθεμιά από τις ομάδες του φύλου θα δώσει μια εκτίμηση του αποτελέσματος της έκθεσης, ανεξάρτητη του φύλου. Συχνά, αυτά τα επιμέρους αποτελέσματα κατά στρώματα δεν αναφέρονται ξεχωριστά, αλλά ενοποιημένα (pooled) σε ένα μόνο αποτέλεσμα. Ο δεύτερος λόγος για διαστρωματική ανάλυση είναι η ανάλυση του φαινομένου της τροποποίησης που συμβαίνει όταν το αποτέλεσμα της έκθεσης είναι ισχυρότερο σε μερικές κατηγορίες σε σχέση με άλλες.

Για την καλύτερη κατανόηση των παραπάνω, θεωρήστε τα δεδομένα του πίνακα 4, ο οποίος παρουσιάζει το υλικό από μια επιδημιολογική μελέτη με σχεδιασμό κοορτών. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και νόσου (καρκίνου του πνεύμονα).<sup>10</sup> Υπήρχε, παρόλα αυτά, η υποψία ότι η χρήση καπνού ίσως να σχετιζόταν με τη χρήση αλκοόλ και, επίσης, ότι ο ίδιος ο καπνός μπορούσε να είναι μια επιπλέον αιτία της νόσου. Έτσι, ο καπνός θεωρήθηκε ένας πιθανός συγχυτής στη μελέτη. Γι' αυτόν το λόγο, οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν δεν αφορούσαν μόνο στη χρήση αλκοόλ, αλλά επίσης και του καπνού.

Αν οι πληροφορίες για τη χρήση καπνού αγνοηθούν, το υλικό θα περιγραφεί, όπως στον πίνακα 5. Ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας, που υπολογίστηκε ως το πηλίκο της επίπτωσης-πυκνότητας ανάμεσα σε αυτούς που κατανάλωναν αλκοόλ προς αυτούς που δεν κατανάλωναν, συνεπάγεται ότι υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του αλκοόλ και της νόσου. Αν, παρόλα αυτά, το κάπνισμα είναι περισσότερο συχνό ανάμεσα σε αυτούς που κατανάλωναν αλκοόλ παρά σε αυτούς που δεν κατανάλωναν και αν, επιπρόσθετα, το κάπνισμα είναι μια αιτία της νόσου, τότε τα παρατηρούμενα αποτελέσματα θα μπορούσαν να προκύψουν και χωρίς η χρήση του αλκοόλ να σχετίζεται αιτιολογικά με τη νόσο. Για να εξεταστεί αυτή η πιθανότητα, τα δεδομένα στρωματοποιούνται σύμφωνα με το κάπνισμα. Σε αυτό το παράδειγμα, επομένως, τα δεδομένα χωρίζονται σε δύο στρώματα, καπνιστές και μη καπνιστές. Τα στρωματοποιημένα δεδομένα περιγράφονται στον πίνακα 6. Ο πίνακας

**Πίνακας 4.** Αριθμός ανθρωπο-ετών και αριθμός περιπτώσεων νοσήματος σύμφωνα με τη χρήση αλκοόλ και καπνού.<sup>9</sup>

Αλκοόλ	Καπνός	Ανθρωπο-έτη	Περιπτώσεις	Επίπτωση-πυκνότητα
Όχι	Όχι	75.000	75	0,001
Όχι	Ναι	25.000	50	0,002
Ναι	Όχι	25.000	50	0,002
Ναι	Ναι	75.000	300	0,004



**Πίνακας 5.** Επίπτωση-πυκνότητα και λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας σύμφωνα με τη χρήση αλκοόλ.<sup>9</sup>

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

6 δείχνει ότι και στα δύο στρώματα, π.χ. τόσο για τους καπνιστές όσο και για τους μη καπνιστές, η επίπτωση είναι δύο φορές υψηλότερη για εκείνους που καταναλώναν αλκοόλ, σε σχέση με εκείνους που δεν καταναλώναν.

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

Μια περαιτέρω ανάλυση του παραδείγματος φανερώνει ότι το κάπνισμα ικανοποιεί τα δύο από τα τρία κριτήρια σύγχυσης που αναφέρθηκαν παραπάνω. Πιο συγκεκριμένα, από τη στήλη που αναφέρεται στον αριθμό των

**Πίνακας 6.** Επίπτωση-πυκνότητα και λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας σύμφωνα με τη χρήση αλκοόλ και καπνού.<sup>9</sup>

Κάπνισμα	Αλκοόλ	Επίπτωση-πυκνότητα	Λόγος επιπτώσεων-πυκνότητας
Ναι	Ναι	0,004	0,004/0,002=2
Ναι	Όχι	0,002	
Όχι	Ναι	0,002	0,002/0,001=2
Όχι	Όχι	0,001	

**Πίνακας 7.** Επίπτωση-πυκνότητα και διαφορά επιπτώσεων-πυκνότητας σύμφωνα με τη χρήση αλκοόλ και καπνού.<sup>10</sup>

Κάπνισμα	Αλκοόλ	Επίπτωση-πυκνότητα	Διαφορά επιπτώσεων-πυκνότητας
Ναι	Ναι	0,004	0,004-0,002=0,002
Ναι	Όχι	0,002	
Όχι	Ναι	0,002	0,002-0,001=0,001
Όχι	Όχι	0,001	

ανθρωπο-ετών, στον πίνακα 4, διαπιστώνεται ότι το κάπνισμα σχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ, γιατί ο αριθμός των ανθρωπο-ετών για την κατηγορία «έκθεση στο αλκοόλ και ταυτόχρονη έκθεση στο κάπνισμα» (75.000 ανθρωπο-έτη) είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τον αριθμό των ανθρωπο-ετών για την κατηγορία «έκθεση στο αλκοόλ αλλά όχι ταυτόχρονη έκθεση στο κάπνισμα» (25.000 ανθρωπο-έτη). Παράλληλα, ο πίνακας-αποκαλύπτει ότι το κάπνισμα αποτελεί μια αιτία της νόσου -εκτός του αλκοόλ- καθώς το κάπνισμα μόνο του σχετίζεται με μια αύξηση της επίπτωσης-πυκνότητας, τόσο σε εκείνους που καταναλώναν αλκοόλ όσο και σε εκείνους που δεν καταναλώναν.

Το κάπνισμα είναι ένας συγχυτής της σχέσης μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και νόσου. Ωστόσο, δεν είναι ένας τροποποιητής του μέτρου αποτελέσματος, όταν το μέτρο αποτελέσματος που χρησιμοποιείται είναι ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας (πίν. 6). Και αυτό, γιατί ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητας μεταξύ των μη εκτεθειμένων στο κάπνισμα είναι 0,002/0,001=2, που είναι ίσος με το λόγο των επιπτώσεων-πυκνότητας μεταξύ των εκτεθειμένων στο κάπνισμα (0,004/0,002=2). Αν όμως χρησιμοποιηθεί ως μέτρο αποτελέσματος η διαφορά των επιπτώσεων-πυκνότητας, τότε το κάπνισμα είναι ένας τροποποιητής του μέτρου αποτελέσματος (πίν. 7).

Η διαφορά των επιπτώσεων-πυκνότητας μεταξύ των μη εκτεθειμένων στο κάπνισμα είναι 0,002-0,001=0,001, ενώ η διαφορά των επιπτώσεων-πυκνότητας μεταξύ των εκτεθειμένων στο κάπνισμα είναι 0,004-0,002=0,002. Επομένως, η χρήση της διαφοράς των επιπτώσεων-πυκνότητας αποδεικνύει ότι το κάπνισμα είναι ένας τροποποιητής του μέτρου αποτελέσματος, ενώ η χρήση του λόγου των επιπτώσεων-πυκνότητας αποδεικνύει ότι το κάπνισμα δεν είναι τροποποιητής του μέτρου αποτελέσματος.

## ABSTRACT

## Statistical interaction and effect measure modification

P. GALANIS, L. SPAROS

*Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Nursing, University of Athens, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(2):137–147*

The term “interaction” is used in statistics, epidemiology and pharmacology. In statistics, “interaction” is used to refer to departure from the underlying form of a statistical model (additive or multiplicative). In epidemiology the expression “effect measure modification” is usually used instead of the term “statistical interaction”. *Effect measure modification* is said to occur when the magnitude of the association between one variable and another differs according to the level of a third variable. For example, obesity increases the risk for breast cancer in postmenopausal but not premenopausal women. Thus menopausal status is a *modifier* of the effect of obesity on breast cancer. A *modifier* is a characteristic of the individual which modifies the effect of an exposure on the incidence of disease. In this way the modifier is the characteristic that changes the relation between exposure and disease. The presence or absence of effect measure modification depends on the arbitrary choice of an effect measure. The effect measures usually used are the risk ratio (or incidence density ratio) and the risk difference (or incidence density difference). When the use of one effect measure (for example risk ratio) does not indicate modification, then the use of another effect measure (for example risk difference) may demonstrate modification. Thus blanket statements about the presence or absence of effect measure modification cannot be made based on a single effect measure. Effect measure modification should be distinguished from *confounding* which is defined as distortion in an effect measure introduced by an extraneous variable, occurring only in the context of a particular study. Confounding in a specific study is a systematic error (bias) which the investigator should locate and eliminate, in order for the results of the study to be valid. In contrast, effect measure modification is a finding to be reported rather than a bias to be avoided. Apart from above interaction with the meanings reported there may also be *biological interaction*, which refers to a mechanical interaction that either may or may not occur. Biological interaction can be described more accurately as *biological co-action*.

**Key words:** Confounder, Confounding, Effect measure modification, Modifier, Statistical interaction

## Βιβλιογραφία

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

17. McKNIGHT B. Effect modification. In: Armitage P, Colton T (eds) *Encyclopedia of biostatistics*. John Wiley and Sons, New York, 1998:1283–1285
18. DALE MM, RANG HP, RITTER JM. *Pharmacology*. 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 1996:791–796
19. EISENHAUER L, NICHOLS L, SPENCER R, BERGAN F. *Clinical pharmacology and nursing management*. 5th ed. Lippincott, New York, 1998:58–59, 72–74
20. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗΣ Κ. *Φαρμακολογία. Γενικές αρχές*. Τόμος πρώτος. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2000:117–129, 189–191
21. ΚΟΟΡΜΑΝ JS. Interaction between discrete causes. *Am J Epidemiol* 1981, 113:716–724
22. ROTHMAN KJ, GREENLAND S, WALKER AM. Concepts of interaction. *Am J Epidemiol* 1980, 112:467–470
23. KUPPER LL, HOGAN MD. Interaction in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1978, 106:447–453
24. SELVIN S. *Statistical analysis of epidemiologic data*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1996:252–255
25. WALTER SD, HOLFORD TR. Additive, multiplicative and other models for disease risks. *Am J Epidemiol* 1978, 108:341–346
26. STRIKE PW. *Statistical methods in laboratory medicine*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1991:499–502
27. CLAYTON D, HILLS M. *Statistical models in epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1993:261–270
28. ΚΑΗΝ ΗΑ, ΣΕΜΠΟΣ ΣΤ. *Statistical methods in epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1989:105–108
29. ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Μεταεπιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:11, 12, 17, 28–33, 37–41, 45–50
30. STROM BL. *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. John Wiley and Sons, New York, 1994:619–624, 695
31. MANTEL N, BROWN C, BYAR DP. Tests for homogeneity of effect in an epidemiologic investigation. *Am J Epidemiol* 1977, 106:125–129
32. POCOCK SJ. *Clinical trials: A practical approach*. John Wiley and Sons, New York, 1996:213–216

*Corresponding author:*

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

.....