

Επιδημιολογία

Διδάσκων: Γεώργιος Παπαδόπουλος

Επιδημικός (Epidemic): Η ύπαρξη σε μια κοινότητα (ή περιοχή) μιας ομάδας νόσων όμοιας φύσης που υπερβαίνει σαφώς το φυσιολογικά αναμενόμενο. Δηλ. ο όρος σχετίζεται με το τί βιώνει κανονικά μια κοινότητα.

Ενδημικός (Endemic): Η σταθερή παρουσία μιας ασθένειας σε μια γεωγραφική περιοχή ή ομάδα ενός πληθυσμού.

Πανδημικός (Pandemic): Η σταθερή παρουσία μιας ασθένειας σε μια ευρεία γεωγραφική περιοχή.

Επιδημιολογία – Προληπτική Ιατρική

Επιδημιολογία

είναι η επιστήμη που μελετά την συχνότητα εμφάνισης (occurrence) των νόσων στους ανθρώπινους πληθυσμούς.

Όχι μόνο καταγραφή, αλλά και αιτιολόγηση

Αρχικό ενδιαφέρον (πριν από 2 αιώνες): Λοιμώδη νοσήματα

Ασθένειες σχετικές με υποσιτισμό (αρχές 20^{ου} αιώνα) → προληπτικά μέτρα

Πιο πρόσφατα: επιδημιολογία κακοηθών νόσων.

Κάπνισμα – καρκίνος πνευμόνων

Ιοντίζουσες ακτινοβολίες, ορισμένες χημικές ουσίες – ορισμένες μορφές καρκίνου

Καρδιαγγειακή νόσος, εγκεφαλικά επεισόδια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Ποια χαρακτηριστικά των ατόμων ερμηνεύουν τις διαφορές στη νοσηρότητα;

Σωσίβιο	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Πνιγμένοι: 125	10	115

Μέτρα συχνότητας των νόσων

Επιπολασμός (prevalence) :

$$P = \frac{\text{Αριθμός των ατόμων που έχουν τη νόσο σε μια συγκ. χρονική στιγμή}}{\text{Αριθμός των ατόμων του πληθυσμού την ίδια χρονική στιγμή}}$$

Παράδειγμα: Το 1970 σε δείγμα 1038 γυναικών της Στοκχόλμης ηλικίας 70-74 ετών οι 70 διαγνώστηκαν να πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ο επιπολασμός ήταν : $P=70/1038=0.07$

Αθροιστική επίπτωση (Cumulative Incidence) :

$$CI = \frac{\text{Αρ. των ατόμων που προσβλ. από τη νόσο κατά τη διάρκεια μιας χρ. περιόδου}}{\text{Αρ. των ατόμων του πληθ. που κινδυνεύουν να νοσήσουν στην αρχή της περιόδου}}$$

Παράδειγμα: Στην Σουηδία το 1960 ο πληθυσμός των ανδρών εργατών στα πλαστικά και ηλικίας 20-64 ετών ήταν 3076. 11 από αυτούς ανέπτυξαν όγκο εγκεφάλου στην διάρκεια της περιόδου 1961-1973.

Η αθροιστική επίπτωση ήταν : $CI=11/3076=0.004$

Μέτρα συχνότητας των νόσων

Επίπτωση (Incidence rate) :

$$I = \frac{\text{Αρ. νέων περιστ. της νόσου σε εκτεθειμένο πληθ. κατά την διάρκεια μιας χρ. περιόδου}}{\text{Αθρ. επί όλων των ατόμων του πληθ. του μήκους του χρόνου κατά τον οποίο κινδυνεύουν να αναπτύξουν τη νόσο}}$$

Ο παρονομαστής μετρείται σε έτη

Αναφέρεται ως «ανθρωποέτη» (person-years), «ανθρωποχρόνος» (person-time) ή «χρόνος κινδύνου» (risk time)

Παράδειγμα: 30 άτομα με πρόσφατα διαγνωσμένο διαβήτη παρακολούθηθηκαν για περιόδους από 1-5 έτη. Στο τέλος της μελέτης 5 άτομα εμφάνισαν περιφερικό αγγειακό νόσημα. Υπήρξε ένα follow-up συνολικά 130 ανθρωποετών.

Η επίπτωση είναι : $I = 5 / 130 = .038$ ή **3.8 ανά 100 P-Y**

Μέτρα συχνότητας των νόσων

Επιπολασμός → Το ποσοστό του πληθυσμού που έχει τη νόσο σε μια συγκ. χρονική στιγμή

Αθροιστική επίπτωση → μέσος κίνδυνος για να αναπτύξουν τα άτομα του πληθυσμού την ασθένεια στη διάρκεια μιας περιόδου

Επίπτωση → Μετρά την δύναμη της νοσηρότητας (force of morbidity)

Οι δείκτες μπορούν να υπολογισθούν για ολόκληρο τον πληθυσμό → αδρά ή γενικά μέτρα (crude)

ή

για ξεχωριστά τμήματα του πληθυσμού (υποπληθυσμοί ή στρώματα, strata) → ειδικά μέτρα (specific)

Σύγκριση επίπτωσης διαβήτη τύπου II σε δύο πόλεις

	πόλις Α		πόλις Β			
Σύνολο	10,000	276	27.6/1000	10,000	204	20.4/1000

Μπορούμε να συγκρίνουμε τους ρυθμούς υπολογίζοντας τον λόγο των ρυθμών στις δύο πόλεις ($27.6/20.4 = 1.35$). Με βάση αυτό θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε, ότι η πόλις Α έχει 35% υψηλότερη επίπτωση του διαβήτη τύπου II συγκρινόμενη με την πόλη Β.

Επικεντρώνουμε στις κατά ηλικία επιπτώσεις για τις δύο πόλεις. Διαπιστώνουμε ότι οι κατά ηλικία επιπτώσεις ταυτίζονται. Πώς γίνεται οι δύο πόλεις να έχουν ίδιες ειδικές (specific) επιπτώσεις αλλά διαφορετικές αδρές (crude); Βρίσκουμε την απάντηση προσέχοντας την ηλικιακή κατανομή των πληθυσμών στις δύο πόλεις. Διαπιστώνουμε ότι η πόλις Α έχει γηραιότερους κατοίκους απ' ό,τι η Β.

Σχέσεις μεταξύ των τριών μέτρων

$$P/(1-P) = I \cdot D$$

P: επιπολασμός

I: επίπτωση

D: διάρκεια νόσου

Για P μικρό (σπάνιες ασθένειες) $\rightarrow P = I \cdot D$

$$CI = 1 - \exp(-I \cdot t)$$

CI: αθροιστική επίπτωση

t: μήκος της περιόδου

Για μικρό I ή t $\rightarrow CI = I \cdot t$

Νόσος και διάγνωση

- Ποια άτομα έχουν την υπό μελέτη νόσο;

Κατάταξη μετά από εξέταση για συμπτώματα, σημεία και εργαστηριακές δοκιμασίες και σύγκριση με διαγνωστικά κριτήρια

συμπτώματα: υποκειμενικές παρατηρήσεις του ασθενούς (πόνος, ναυτία κλπ)

σημεία: υποκειμενικές παρατηρήσεις του εξεταστή (ακρόαση της καρδιάς, πνευμόνων, ψηλάφηση κοιλιάς κλπ)

εργαστηριακές δοκιμασίες: αντικειμενικές παρατηρήσεις

διαγνωστικά κριτήρια: Ποια συμπτώματα, σημεία και εργαστηριακά πρέπει να συντρέχουν, ώστε να θεωρηθεί ότι κάποιος πάσχει από μια συγκεκριμένη νόσο;

Νόσος και διάγνωση

συμπτώματα

Σύγκριση μεταξύ συνεντεύξεων που πάρθηκαν από γιατρούς και από συνεντευκτές του Εθνικού Κεντρικού Γραφείου Στατιστικής (NCBS) που αφορούσαν την παρουσία κάποιων συμπτωμάτων.

Συνέντευξη NCBS	Συνέντευξη γιατρών								
	Πονοκέφαλος			Ζάλη / Ίλιγγος			Κόπωση		
	Όχι	Ελαφρός	Σοβαρός	Όχι	Ελαφρά	Σοβαρή	Όχι	Ελαφρά	Σοβαρή
Όχι	19	4	0	33	6	2	33	3	0
Ελαφρά	6	13	1	1	1	0	1	5	1
Σοβαρά	0	3	0	0	3	0	2	0	1

Νόσος και διάγνωση

σημεία

Διαπαρατηρητική μεταβλητότητα (inter-observer variation)
Ενδοπαρατηρητική μεταβλητότητα (intra-observer variation)

Σύγκριση μεταξύ ανεξάρτητων ερμηνειών ακτινογραφιών από δύο ακτινολόγους, Α και Β

Ερμηνεία ακτινογραφίας Ακτινολόγου Α	Ερμηνεία ακτινογραφίας Ακτινολόγου Β					Σύνολο
	Όγκος	Πνεύμονας	Καρδιά	Μη σημαντική	Αρνητική	
Όγκος	61	16	1	9	8	95
Πνεύμονας	70	1320	63	861	367	2681
Καρδιά	19	151	1322	369	1880	3741
Μη σημαντική	25	407	43	1716	1656	3847
Αρνητική	28	157	91	680	8475	9431
Σύνολο	203	2051	1520	3635	12386	19795

Πηγή: Lilienfeld and Kordan 1966

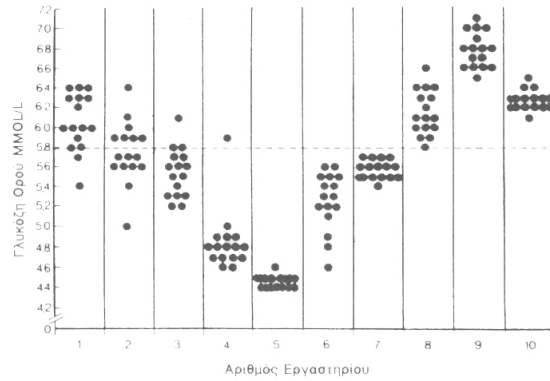
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα αποτελέσματα των εξετάσεων ταξινομήθηκαν ως εξής:
 - όγκος
 - νόσος της καρδιάς
 - αρνητική (φυσιολογική) ακτινογραφία
 - άλλη μεγάλη νόσος του πνεύμονα
 - μη σημαντικές παρατηρήσεις

Νόσος και διάγνωση

διαγνωστικά κριτήρια

Διεργαστηριακή και ενδοεργαστηριακή διακύμανση

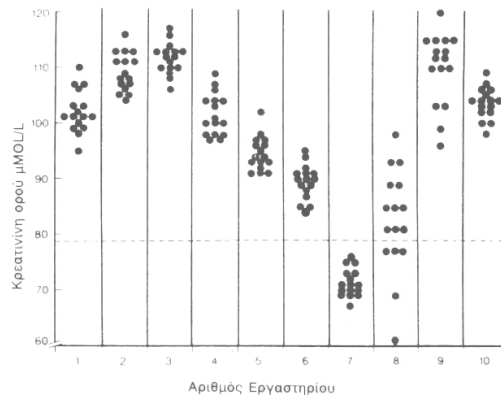
Επίπεδο σακχάρου αίματος σε ένα δείγμα σύμφωνα με 10 νοσοκομειακά εργαστήρια, που το καθένα ανέλυσε το δείγμα 16 φορές.



Νόσος και διάγνωση

Απομάκρυνση από την αληθή τιμή

Κρεατινίνη ορού σε ένα δείγμα σύμφωνα με 10 νοσοκομειακά εργαστήρια, που το καθένα τους το ανέλυσε 16 φορές

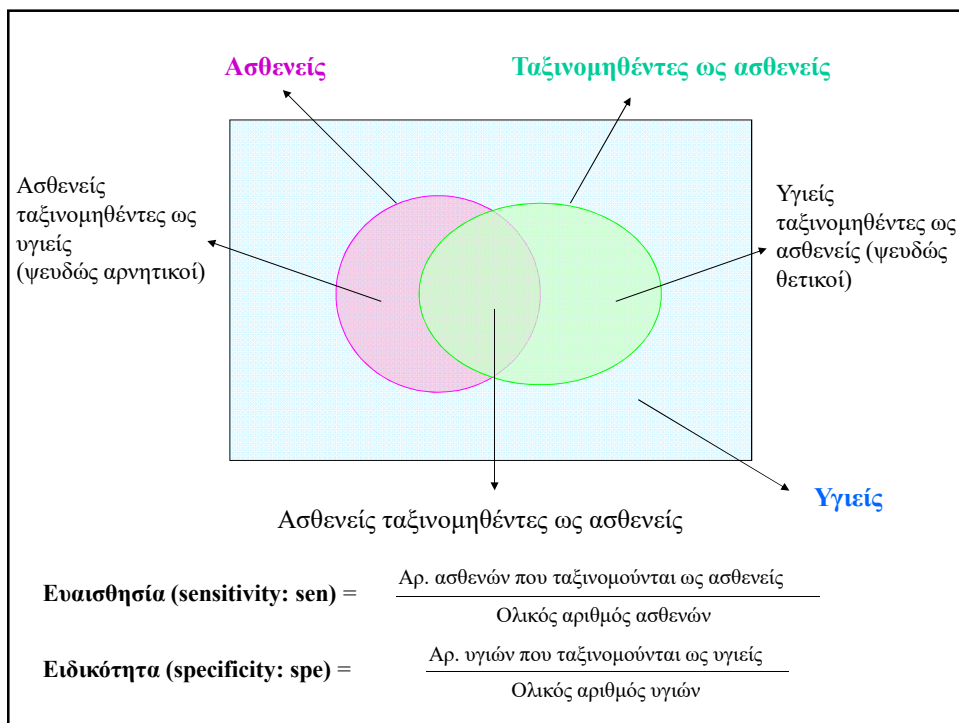


Νόσος και διάγνωση

- (συμπτώματα+σημεία+εργ.ευρήματα) → διαγνωστικά κριτήρια ταξινόμησης για κάθε νόσο
- Πρέπει να συντρέχουν περισσότερα κριτήρια
- Μπορεί να είναι αυστηρά → εξασφαλίζει ότι υγιείς δεν ταξινομούνται ως νοσούντες, διαφεύγουν όμως νοσούντες
ή
ελαστικά → εξασφαλίζει ότι δεν διαφεύγουν νοσούντες, ταξινομούνται όμως και υγιείς ως νοσούντες

Κριτήρια εμφράγματος μυοκαρδίου:

- Κεντρ. Θωρακικός πόνος
- Παθολογικό κύμα Q στο καρδιογράφημα κλπ
- Δυο ανυψωμένες τιμές Ασπαρτικής Αμινοτρανσφεράσης Κ.α.



Αληθής και φαινόμενος επιπολασμός

$$P_{\varphi} = P_{\alpha} \cdot \text{sen} + (1 - P_{\alpha}) \cdot (1 - \text{spe})$$

$$P_{\alpha} = 0.01, \text{sen} = \text{spe} = 0.99 \rightarrow P_{\varphi} = 0.02$$

$$P_{\alpha} = \frac{P_{\varphi} + \text{spe} - 1}{\text{sen} + \text{spe} - 1}$$

Παράδειγμα

Κριτήριο: Διαστολική πίεση > 90 mm Hg → υπέρταση

Σε πληθυσμό που μελετήθηκε, 25% διαστολική πίεση > 90 mm Hg → $P_{\varphi} = 0.25$.

Από προηγούμενες μελέτες είναι γνωστό, ότι η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση της πίεσης είχε $\text{sen} = 93\%$ και $\text{spe} = 91\%$.

Άρα $P_{\alpha} = 0.19$

Διαλογή (screening) και Διαγνωστική αξία (predictive value)

Εξετάσεις διαλογής: Ομαδικός προσυμπτωματικός έλεγχος με σκοπό τον εντοπισμό ανθρώπων με τη νόσο σε αρκετά πρώιμο στάδιο πριν ακόμη αναζητήσουν ιατρική φροντίδα.

Τα άτομα που η διαλογή ταξινομεί ως θετικά εξετάζονται περαιτέρω για τον καθορισμό της διάγνωσης και πιθανής θεραπείας.

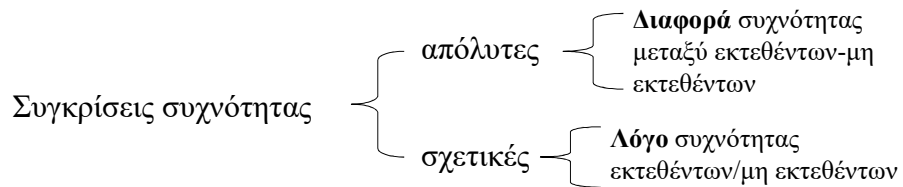
Διαγνωστική αξία: Το ποσοστό των αληθώς θετικών μεταξύ αυτών που βρέθηκαν θετικοί

$$\text{Διαγνωστική αξία} = \frac{P_{\alpha} \cdot \text{sen}}{P_{\alpha} \cdot \text{sen} + (1 - P_{\alpha}) \cdot (1 - \text{spe})}$$

Μέτρα σύγκρισης της συχνότητας των νόσων

Έκθεση ~ Συχνότητα νόσου

Εκτεθέντες (exposed) - Μη εκτεθέντες (unexposed)



$$\text{Σχετικός κίνδυνος RR (relative risk)} = \frac{\text{επίπτωση εκτεθέντων}}{\text{επίπτωση μη εκτεθέντων}}$$

ή

λόγος αναλογιών RR (rate ratio)

Μέτρα σύγκρισης της συχνότητας των νόσων

Οφειλόμενη αναλογία (attributable proportion AP) ή εκατοστιαίος οφειλόμενος κίνδυνος (attributable risk percent AR) ή οφειλόμενο κλάσμα (Attributable fraction) ή αιτιολογικό κλάσμα (etiologic fraction)

$$AP = \frac{RR - 1}{RR} \cdot f$$

f: Ποσοστό εκτεθέντων μεταξύ όλων που ανέπτυξαν τη νόσο

Παράδειγμα: Σε μελέτη σχέσης καπνίσματος-καρκίνου του στοματοφάρυγγα εκτιμήθηκε RR=4.1.

95% των περιστατικών καπνιστές.

$$AP = \frac{4.1 - 1}{4.1} \cdot 0.95 = 0.72$$

Δηλαδή 72% των όλων περιστατικών της νόσου στον υπό μελέτη πληθυσμό αποδίδεται στο κάπνισμα.

Δείκτες κινδύνου και αιτίες της νόσου

Εάν μια νόσος D είναι συχνότερη μεταξύ εκείνων που έχουν κάποιο γνώρισμα C παρά μεταξύ εκείνων που δεν το έχουν, τότε υπάρχει ένας σύνδεσμος μεταξύ C και D. Εάν επί πλέον το C συμβαίνει να προϋπάρχει του D, τότε άτομα με το χαρακτηριστικό C έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο. Το C είναι ένας δείκτης κινδύνου για τη νόσο D.

Δείκτης (παράγοντας) κινδύνου (risk factor): Γνώρισμα ή έκθεση ενός ατόμου το οποίο αυξάνει την πιθανότητα ν' αναπτύξει το άτομο μια συγκεκριμένη νόσο.

α) C → D

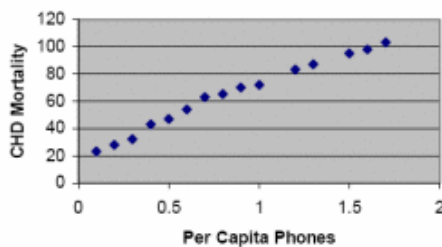
β) X
C ← X → D

γ) C ← D

Αιτιώδης σχέση: Μεταβολή του γνωρίσματος C ακολουθείται από μεταβολή στην επίπτωση της νόσου.

CHD: Coronary heart disease

Per Capita Phones & CHD Deaths
for 15 Countries



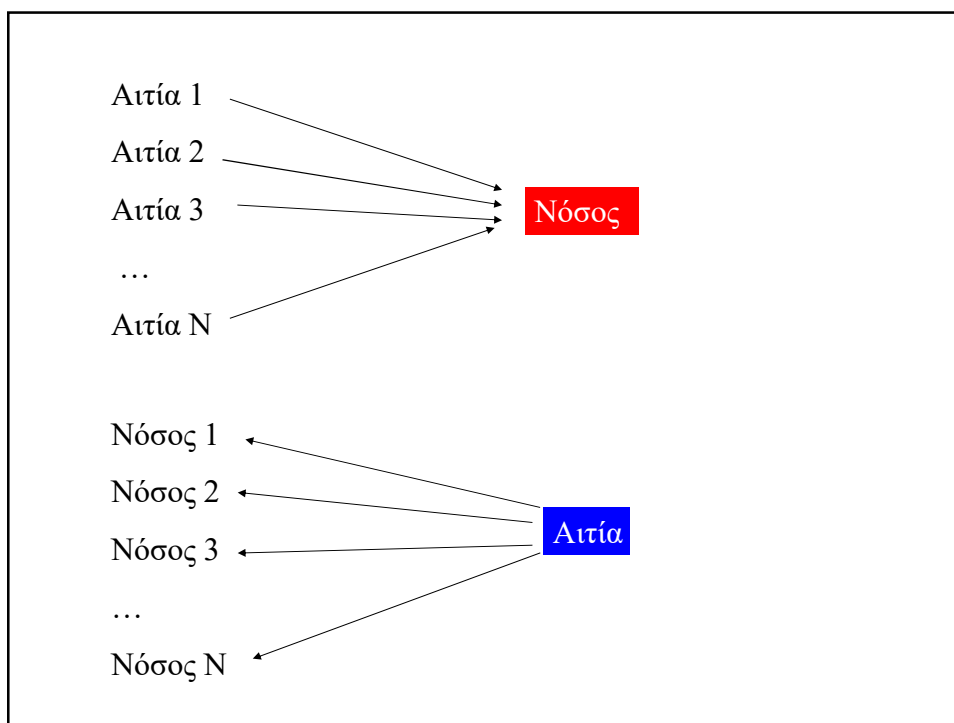
Συνδιακύμανση

$$Cov(X, Y) = E[(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})]$$

$$\rho(X, Y) = \frac{Cov(X, Y)}{\sqrt{Var(X)} \cdot \sqrt{Var(Y)}}$$

Απαραίτητη η διάκριση μεταξύ:

- εξήγησης οφειλόμενης σε σύγχυση (confounding)
- αιτιολογικής (causal) εξήγησης



Έρευνες κοορτών (cohort studies)

Προδρομικές μελέτες, μελέτες παρακολούθησης (follow-up studies)

Τα υποκείμενα της μελέτης (εκτεθέντες, μη-εκτεθέντες) παρακολουθούνται για μια καθορισμένη περίοδο και ταυτοποιούνται όλες οι νέες περιπτώσεις της νόσου.

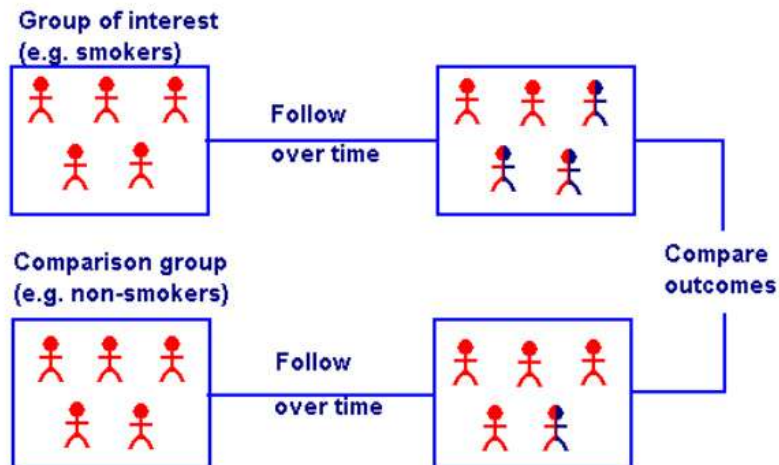
Βάση έρευνας (study base): πληθυσμός σε κίνδυνο + χρονική περίοδο σε κίνδυνο (ανθρωποέτη)

Έρευνες ασθενών – μαρτύρων (case – control)

Αναδρομικές μελέτες

Χρησιμοποιείται δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού + συγκριτική ομάδα ελέγχου

Έρευνες κοορτών (cohort studies)



Μελέτη κοορτών

Αθροιστική επίπτωση

		Εκτεθέντες		
		Ναι	Όχι	Σύνολο
Νοσούντες	Ναι	A_1	A_0	A
	Όχι	$N_1 - A_1$	$N_0 - A_0$	$N - A$
	Σύνολο	N_1	N_0	N

$$RR = \frac{A_1 / N_1}{A_0 / N_0}$$

$$\text{var}[\ln(RR)] = \frac{N_1 - A_1}{N_1 A_1} + \frac{N_0 - A_0}{N_0 A_0}$$

Μελέτη κοορτών

επίπτωση

		Εκτεθέντες		
		Ναι	Όχι	Σύνολο
Ανθρωποπέτη	Ναι	A_1	A_0	A
	Όχι	R_1	R_0	R

$$RR = \frac{A_1 / R_1}{A_0 / R_0}$$

$$\text{var}[\ln(RR)] = \frac{1}{A_1} + \frac{1}{A_0}$$

Μελέτη ασθενών-μαρτύρων

Εκτεθέντες: Κατανάλωση οιοπνεύματος (>5cl whiskey/ημέρα) – καρκίνος ουροδόχου κύστεως

Περιστατικά: Νέες διαγνώσεις καρκίνου της ου.κ. σε άνδρες, σε διάστημα 5 ετών

Μάρτυρες: Τυχαίο δείγμα ανδρών με την ίδια σύνθεση ηλικιών και την ίδια γεωγραφική κατανομή

	Περιστατικά	Μάρτυρες
Εκτεθέντες	288	490
Μη εκτεθέντες	880	1858
Σύνολο	1168	2348
CI	0.247	0.209

$$H_0: p_1 = p_2$$

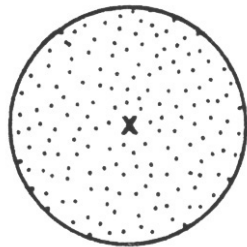
$$H_1: p_1 > p_2$$

$$Z = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = 2.57 > Z_{0.05} = 1.65$$

$$p = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2} = \frac{288 + 490}{1168 + 2348} = 0.221$$

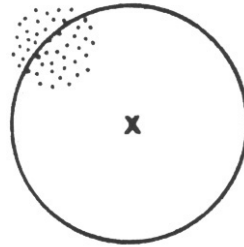
Αυθεντικότητα των ερευνών

Εγκυρότητα (Ορθότητα, accuracy) αλλά χαμηλή ακρίβεια (precision, επαναληψιμότητα)



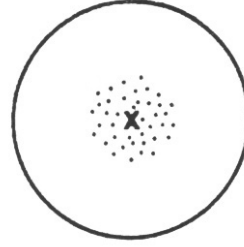
A

Χαμηλή εγκυρότητα αλλά υψηλή επαναληψιμότητα



B

εγκυρότητα και επαναληψιμότητα



C

Έλλειψη ορθότητας: Προκατάληψη (bias) ή συστηματικό σφάλμα
Έλλειψη ακρίβειας: τυχαίο σφάλμα (random error)

Αυθεντικότητα των ερευνών

- **Συστηματικά σφάλματα:**
 1. Σύγχυση (confounding)
 2. Δυσταξινόμηση (misclassification)
 3. Συστηματικό σφάλμα επιλογής (selection bias)

Αυθεντικότητα των ερευνών

Σύγχυση (confounding)

Παράδειγμα: Άτομα με υψηλή κατανάλωση οινοπνεύματος είχαν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονικού καρκίνου από εκείνα που δεν έπιναν. Η αιτία για αυτή τη σχέση ήταν, ότι η υψηλή κατανάλωση οινοπνεύματος συχνά συνοδευόταν από κάπνισμα. Για την συγκεκριμένη μελέτη το κάπνισμα αποτελεί συγχιστή.

Δυσταξινομία (misclassification)

Παράδειγμα: Σχέση καπνίσματος - χρόνιας βρογχίτιδας

Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωσθεί χρόνια βρογχίτιδα εσφαλμένα λόγω προκατάληψης σε καπνιστές με παρόμοια συμπτώματα απ' ό,τι σε μη καπνιστές. Αυτό επηρεάζει την εγκυρότητα.

Συστηματικό σφάλμα επιλογής (selection bias)

Επιλογή μαρτύρων, παύση παρακολούθησης

Προσεγγιστικοί τύποι υπολογισμού διαστημάτων εμπιστοσύνης
95% Δ.Ε. για τον επιπολασμό P και την αθροιστική επίπτωση CI

$$P \pm 1.96 \sqrt{\frac{P(1-P)}{N}}$$

$$CI \pm 1.96 \sqrt{\frac{CI(1-CI)}{N}}$$

Για την επίπτωση I :

$$I \pm 1.96 \sqrt{\frac{I}{R}}$$

Για τον σχετικό κίνδυνο RR :

$$e^{\ln(RR) \pm 1.96 \sqrt{Var[\ln(RR)]}}$$