

Confondenti e modificatori d'effetto

Se osserviamo un'associazione tra esposizione e malattia, dobbiamo chiederci:

1. l'associazione è valida?
(ciò che abbiamo osservato riflette effettivamente la vera relazione tra esposizione e malattia?)

2. è un'associazione causale? (risposta non in questa lezione)
(Ci sono evidenze sufficienti per dedurre che esiste un'associazione causale tra esposizione e malattia?)

Valutazione della validità di un'associazione:

Negli studi epidemiologici, ci sono sempre almeno 3 spiegazioni alternative all'associazione per l'interpretazione dei risultati osservati:

- 1. IL CASO**
- 2. BIAS**
- 3. CONFONDIMENTO (e modificazione d'effetto)**

Queste possibilità non sono mutuamente esclusive – possono essere compresenti nello stesso studio

IL CONFONDENTE

DEFINIZIONE: Una terza variabile (non l'esposizione o l'outcome in studio) che distorce la relazione tra esposizione e malattia.

- **è una confusione di effetti che disturba e che dovrebbe essere controllata, se possibile.**
- **Es. L'età è un confondente molto comune**

UN CONFONDENTE DEVE:

Ad es. Nello studio della relazione tra caffè e Ca pancreas

- ***Essere associato con l'esposizione in studio***

Es: caffè-fumo di sigaretta

- ***Essere fattore di rischio per la malattia in esame***

Es: fumo di sigaretta-Ca Pancreas

Ad es. nello studio della relazione tra consumo moderato di alcool e infarto al miocardio

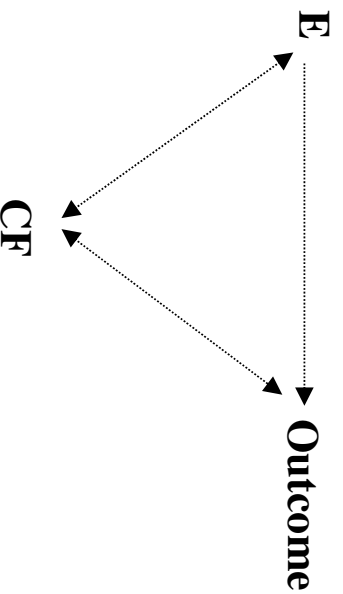
- ***Non far parte della catena causale***



Es. consumo moderato alcool → alte HDL → protezione Infarto

CONFOUNDING

Confounding IS present

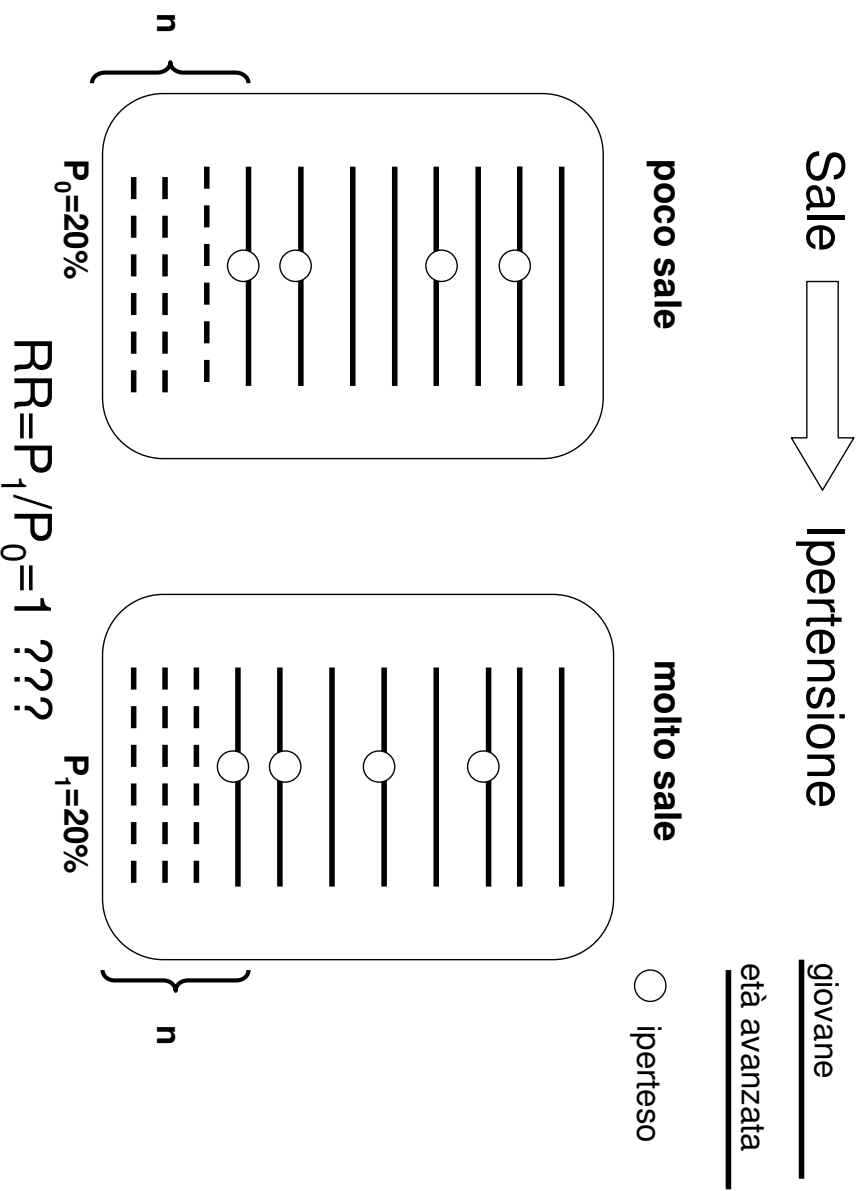


Confounding NOT present



Un confondente è:

1. Un determinante della malattia
2. Associato all'esposizione



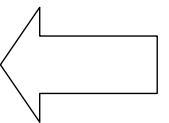
Calcolo il RR nei giovani e nei soggetti di età avanzata (*stratifico per età*)

- $RR_{\text{giovani}}=3$
 - $RR_{\text{grezzo}}=1$
 - $RR_{\text{età avan}}=3$
-
- ```
graph TD; A["• RR_grezzo=1"] --> B["• RR_giovani=3"]; A --> C["• RR_età avan=3"];
```

**Età è un confondente**

## **Confondente**

- Quando stratificando per una variabile, i RR risultano uguali nei gruppi di stratificazione e diversi dal RR grezzo



quella variabile è un **confondente**

# CONFOUNDING

**Ipotesi:** Un elevato consumo di alcolici è associato a cancro allo stomaco (studio caso-controllo)

|    | D+  | D-  |     |                            |
|----|-----|-----|-----|----------------------------|
| E+ | 62  | 35  | 97  | OR = (62 / 68) / (35 / 95) |
| E- | 68  | 95  | 163 | OR = 2.47                  |
|    | 130 | 130 | 260 |                            |

***• The odds of being exposed to high alcohol consumption appear to 2.47 times higher for stomach cancer cases as compared to controls***

***• The risk of stomach cancer is estimated to be 2.47 times higher in persons with high alcohol consumption as compared to persons without high alcohol consumption***

# CONFOUNDING

**But what about smoking?**

**Forse era più probabile che i casi fossero fumatori invece dei controlli, dato che i forti fumatori tendono ad essere anche bevitori.**

**In altre parole, può darsi che un elevato consumo di alcolici abbia poco a che vedere con il rischio di cancro allo stomaco indipendentemente dal fumo.**

## CONFOUNDING

### NON-SMOKERS

|                | D <sup>+</sup> | D <sup>-</sup> |     |
|----------------|----------------|----------------|-----|
| E <sup>+</sup> | 18             | 20             | 38  |
| E <sup>-</sup> | 42             | 80             | 122 |
|                | 60             | 100            | 160 |

### SMOKERS

|                | D <sup>+</sup> | D <sup>-</sup> |     |
|----------------|----------------|----------------|-----|
| E <sup>+</sup> | 44             | 15             | 59  |
| E <sup>-</sup> | 26             | 15             | 41  |
|                | 70             | 30             | 100 |

OR = ??????

OR = ??????

*Is there evidence that smoking confounds the relationship between alcohol consumption and stomach cancer?*

## CONFOUNDING

### NON-SMOKERS

|                | D <sup>+</sup> | D <sup>-</sup> |     |
|----------------|----------------|----------------|-----|
| E <sup>+</sup> | 18             | 20             | 38  |
| E <sup>-</sup> | 42             | 80             | 122 |
|                | 60             | 100            | 160 |

### SMOKERS

|                | D <sup>+</sup> | D <sup>-</sup> |     |
|----------------|----------------|----------------|-----|
| E <sup>+</sup> | 44             | 15             | 59  |
| E <sup>-</sup> | 26             | 15             | 41  |
|                | 70             | 30             | 100 |

OR = (18 / 42) / (20 / 80)

OR = (44 / 26) / (15 / 15)

OR = 1.71

OR = 1.69

*Is there evidence that smoking confounds the relationship between alcohol consumption and stomach cancer?*

## CONFOUNDING

CRUDE

STRATA 1

STRATA 2

$$OR_{CA} = 2.47$$

$$OR_{NS} = 1.71$$

$$OR_{SM} = 1.69$$

then confounding is present.

## CONFOUNDING

CRUDE

STRATA 1

STRATA 2

$$OR_{CA} = 2.47$$

$$OR_{NS} = 1.71$$

$$OR_{SM} = 1.69$$

A more direct way to evaluate confounding is to aggregate the strata-specific point estimates to obtain a standardized (adjusted) estimate

(Unit #6)



# CONFOUNDING

Hypothesis: Caffeine intake is associated with heart disease

Which of the following are likely to be confounding factors?

| Factor                 | Low Intake | High Intake |
|------------------------|------------|-------------|
| Current Smoker (%)     | 12%        | 27%         |
| Age (mean years)       | 36.3       | 37.1        |
| Body Mass Index (mean) | 28.4       | 24.3        |
| Regular Exercise (%)   | 24%        | 14%         |
| Female Gender (%)      | 43%        | 41%         |
| Type A personality (%) | 16%        | 28%         |
| Hypertension (%)       | 9%         | 16%         |

# CONFOUNDING

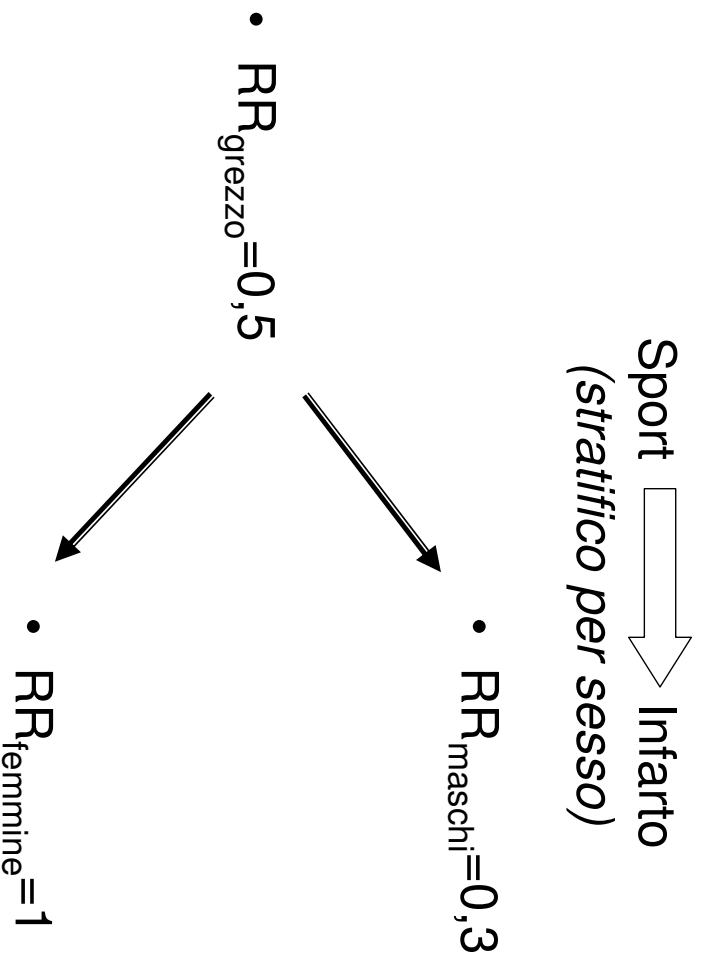
Hypothesis: Caffeine intake is associated with heart disease

Which of the following are likely to be confounding factors?

| Factor                 | Low Intake | High Intake |
|------------------------|------------|-------------|
| Current Smoker (%)     | 12%        | 27%         |
| Age (mean years)       | 36.3       | 37.1        |
| Body Mass Index (mean) | 28.4       | 24.3        |
| Regular Exercise (%)   | 24%        | 14%         |
| Female Gender (%)      | 43%        | 41%         |
| Type A personality (%) | 16%        | 28%         |
| Hypertension (%)       | 9%         | 16%         |

## COME TENERE CONTO DEL CONFONDIMENTO

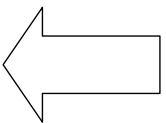
- *In fase di disegno:*
  - ✓ Restrizione
  - ✓ Randomizzazione
  - ✓ Matching
- *In fase di analisi:*
  - ✓ Stratificazione
  - ✓ Standardizzazione
  - ✓ Analisi multivariata



**Il sesso è un modificatore d'effetto**

# Modificatore d'effetto

- Quando stratificando per una variabile, i RR risultano molto diversi nei gruppi di stratificazione



quella variabile è un modificatore d'effetto

## MODIFICATORI D'EFFETTO

- Si riferisce al cambiamento nella grandezza di una misura d'effetto tra due variabili in accordo con una terza variabile
- Un modificatore d'effetto :
  - è un determinante del parametro d'outcome
  - ha a che fare con i dettagli della relazione in studio
  - porta ulteriori conoscenze del fenomeno