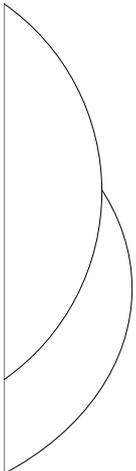


Il riconoscimento dei fattori di rischio

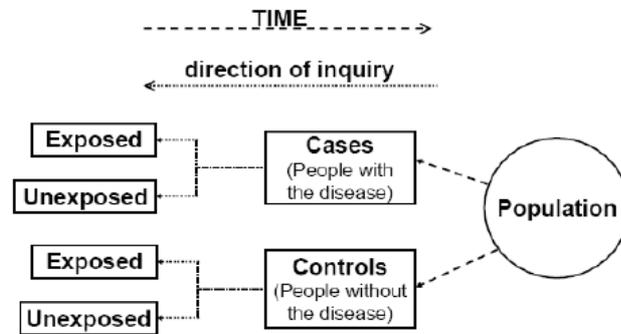


Associazione statistica vs associazione causale

- **Associazione statistica: *dipendenza statistica tra un determinante e una malattia, i.e. la frequenza di malattia varia in modo statisticamente significativo nei livelli del determinante***
- **La presenza di un *associazione statistica non implica una relazione causale***
- **Associazione causale: *la variazione quantitativa o qualitativa del determinante comporta una variazione nella frequenza di malattia***

L'associazione può risultare da uno studio caso controllo.

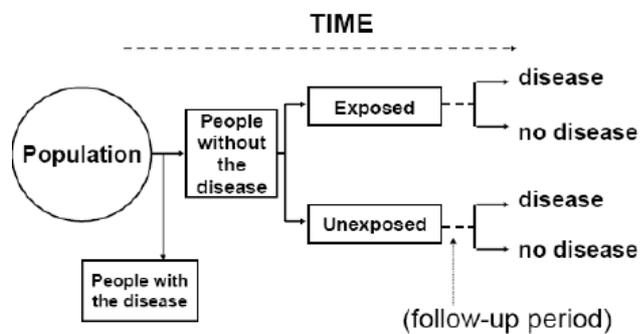
Design of Case-Control Study



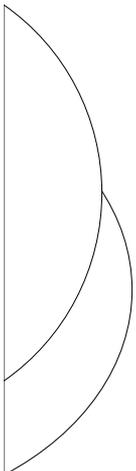
Misura di associazione = OR

L'associazione può risultare da uno studio di coorte

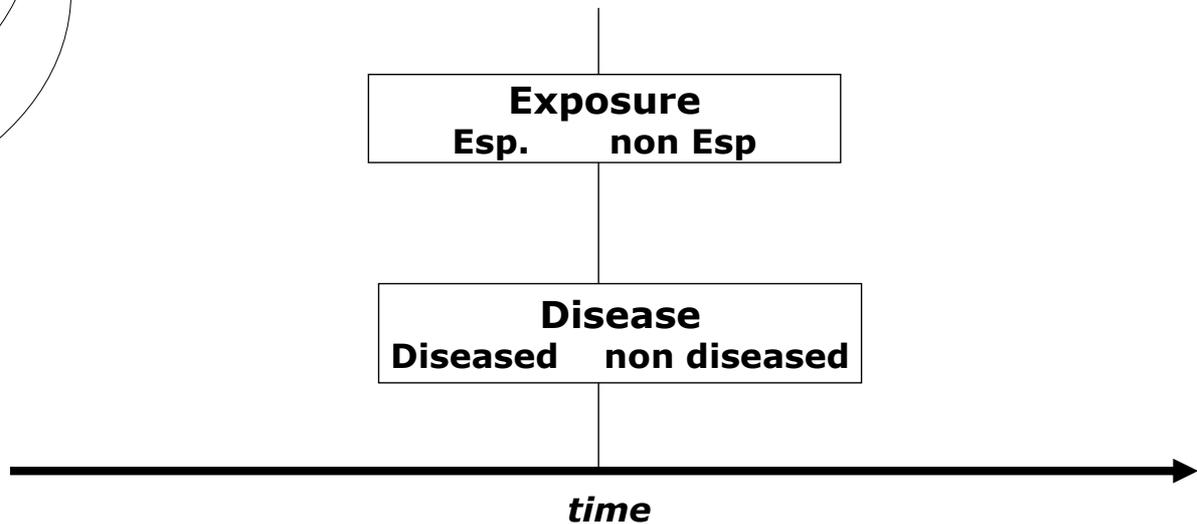
Design of Cohort Study



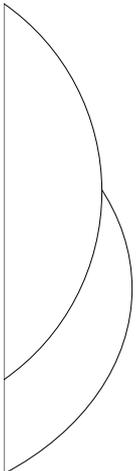
Misura di associazione: RR



L'associazione può risultare da uno studio cross-sectional

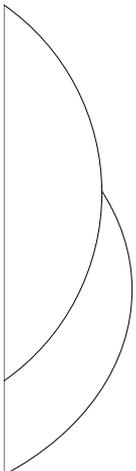


Misura di associazione: RR, OR



Associazione vs causalità

- **Il riconoscimento di un fattore di rischio (associazione causale) è lo step finale di un percorso**
- **Richiede la valutazione di tutta l'evidenza disponibile, di cui ogni singolo studio è solo una parte**
- **Rimanda al giudizio sulla:**
 - **I) validità dello studio che ha evidenziato un'associazione**
 - **II) possibilità di interpretare l'associazione come causale**



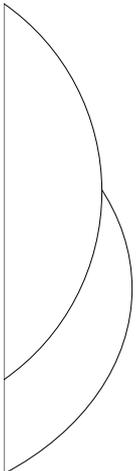
Interpretazione di un'associazione empirica

I. L'associazione è valida?

- L'associazione è dovuta al caso?
- L'associazione è dovuta a un bias?
- L'associazione è dovuta a dei fattori di confondimento?

II. L'associazione (se è valida) può essere dovuta a una relazione causale?

- Utilizzo di criteri esterni (positivi) allo studio



I Validità

L'associazione è dovuta al caso?

- Possibilità che l'associazione tra esposizione e malattia (RR, RD, OR) sia dovuta al particolare campione studiato (***errore casuale***)
- Tale possibilità viene esclusa tramite ***l'utilizzo di test statistici o calcolando intervalli di confidenza***

L'associazione è dovuta al caso?

ES: determinanti dell'incidenza di asma in ECRHS

TABLE 1. NINE-YEAR INCIDENCE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE EUROPEAN COMMUNITY RESPIRATORY HEALTH SURVEY COHORT FOLLOWED FROM 1991 TO 2002, ACCORDING TO A SET OF POTENTIAL PREDICTORS MEASURED AT BASELINE

Variables at Baseline (ECRHS I)	No. of Subjects [‡]	Person-Years ^{‡§}	No. of Cases [‡]	Incidence Rate, Cases/1,000/Yr (95% CI)	Crude IRR [¶] (95% CI)	Adjusted IRR ^{¶¶} (95% CI)
Sex						
Men	2,369	21,148	68	3.2 (2.5–4.1)	1	1
Women	2,611	23,286	55	2.4 (1.8–3.1)	0.73 (0.52–1.04)	0.86 (0.63–1.19)
Age, yr						
20–30	1,600	14,364	22	1.5 (1.0–2.3)	1	1
30–40	2,097	18,734	48	2.6 (1.9–3.4)	1.67 (1.01–2.76)	1.26 (0.88–1.82)
40–45	1,283	11,336	53	4.7 (3.6–6.1)	3.05 (1.87–4.99)	2.15 (1.25–3.70)
Chronic cough/phlegm						
Absent	4,479	40,019	99	2.5 (2.0–3.0)	1	1
Present	454	4,000	23	5.7 (3.8–8.7)	2.32 (1.49–3.62)	1.85 (1.17–2.93)
Dyspnea						
Absent	4,089	36,478	98	2.7 (2.2–3.3)	1	1
Present	767	6,865	24	3.5 (2.3–5.2)	1.30 (0.84–2.02)	0.98 (0.64–1.50)
Smoking habits						
Nonsmokers	2,175	19,417	28	1.4 (1.0–2.1)	1	1
Light smokers*	1,845	16,518	38	2.3 (1.7–3.2)	1.60 (0.98–2.59)	1.42 (1.02–1.98)
Heavy smokers [†]	884	7,831	55	7.0 (5.4–9.1)	4.87 (3.11–7.62)	3.76 (2.76–5.12)

de Marco et al. 2007 Am J Respir Crit Care Med.

I Validità

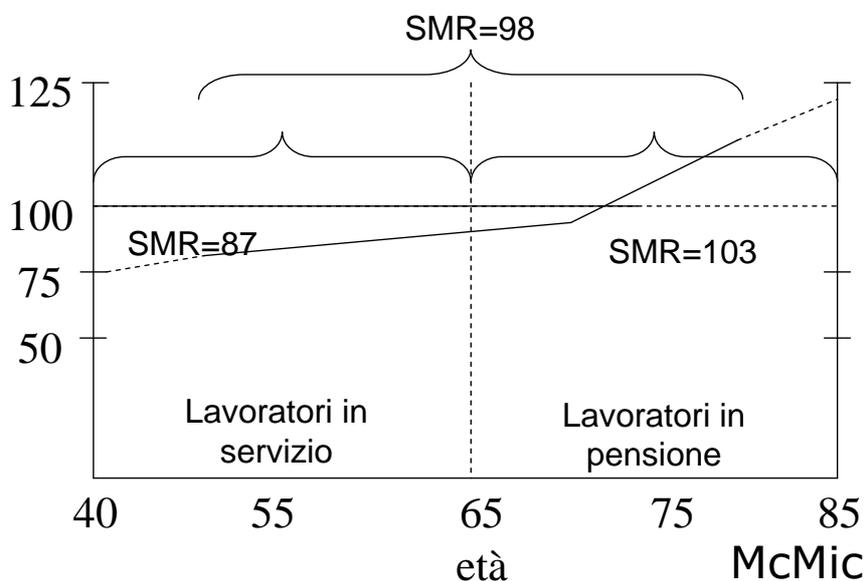
L'associazione è dovuta a un bias?

- “**Bias**”: errore sistematico che **distorce** la stima dell'associazione in modo imprevedibile .
- Dovuto a un artefatto in qualche parte dello studio (selezione di soggetti, raccolta dei dati...) che produce una **deviazione sistematica del vero valore del parametro** in studio.
 - selection bias
 - information bias

Selection Bias.

Distorsione nella stima dell'associazione risultante dal modo in cui i soggetti sono selezionati per lo studio

Healthy Worker Effect (HWE)



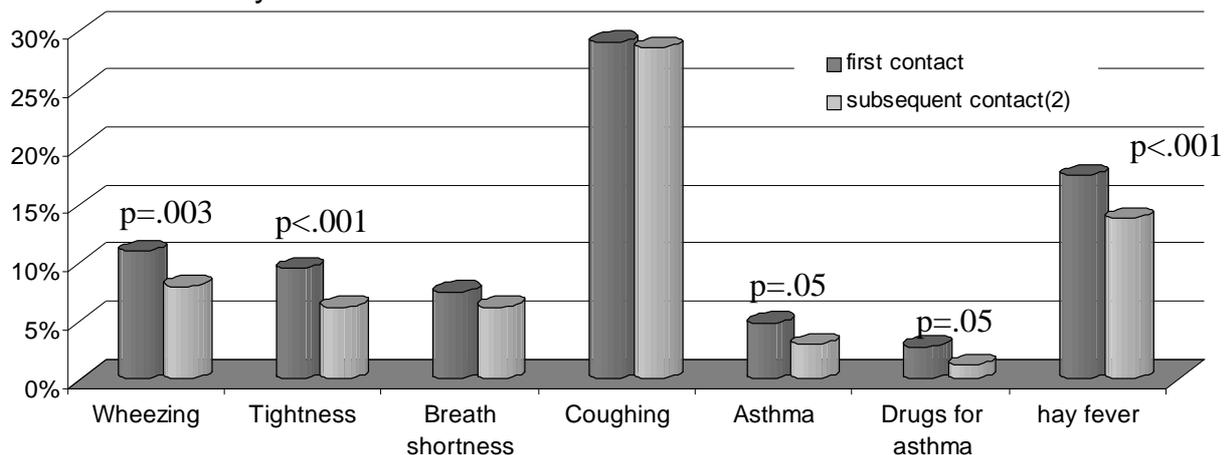
McMichael 1976

Selection Bias.

Distorsione nella stima dell'associazione risultante dal modo in cui i soggetti sono selezionati per lo studio

Non Response Bias

Prevalence of asthma-like symptoms in the first and subsequent contacts in the ECRHS in Italy.



de marco et al. ERJ 1994

Information Bias.

Distorsione nella stima dell'associazione risultante da differenze sistematiche nell'accuratezza dell'informazione (esposizione malattia) tra i gruppi a confronto

RECALL BIAS

	Patients with RA	Controls	Odds ratio
(A)			
Arthritis in parents	3	111	1.0
neither	10	74	5.0
one	6	16	13.9
both	<u>19</u>	<u>201</u>	
(B)			
Arthritis in parents	11	20	1.0
neither	23	17	2.5
one	6	3	3.6
both	<u>40</u>	<u>40</u>	

Results of case-control studies comparing patients with rheumatoid arthritis (RA) with unaffected controls.

Exposure: a reported history of parental arthritis.

Study A: cases and controls are two independent series.

Study B: controls are unaffected siblings of cases.

[Sheull and Crobb 1969]

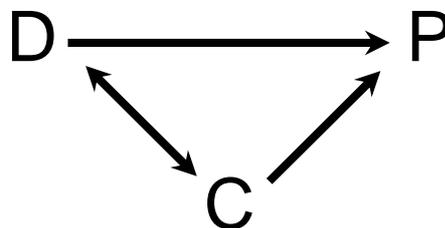
I Validità

L'associazione è dovuta a un confondente?

- **DEFINIZIONE DI CONFONDENTE: variabile estranea (non è l'esposizione né l'outcome in studio) che distorce la stima dell'associazione.**
- **Il confondente è qualcosa che deve essere assolutamente "controllato" per poter valutare gli effetti dell'esposizione**
- **Un confondente è esso stesso un determinante dell'outcome in studio.**

I Validità IL confondente?

Tutti i “**determinanti**” **estranei** (al fattore in studio) del parametro di occorrenza prendono il nome di “**potenziali confondenti**”.
Quando i potenziali confondenti sono correlati con il determinante in studio (sbilanciati nei gruppi a confronto) prendono il nome di **confondenti** e introducono un bias nella stima dell’associazione.



CONFONDIMENTO

esempio

Incidenza di BPCO in un gruppo di operai di un’industria meccanica e in un gruppo di controllo (dati fittizi)

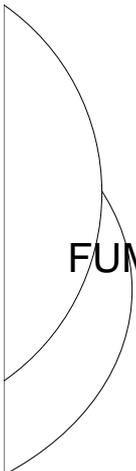
	casi	PY
operai	65	10.000
impiegati	35	10.000

$$\text{RR} = (65/10.000)/(35/10.000) = \\ = 1.86 \text{ (95\%CI: 1.21-2.88)}$$

L’essere operaio di un’industria meccanica è un fattore di rischio per la BPCO ??

CONFONDIMENTO (es.)

...ma l'80% degli operai fuma vs il 20% degli impiegati



FUMATORI	casi	PY	
operai	60	8.000	
impiegati	15	2.000	RR=1 (0.56-1.90)

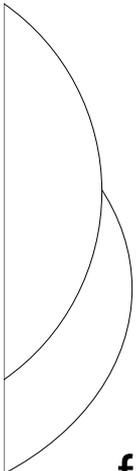
NON FUMATORI	casi	PY	
operai	5	2.000	
impiegati	20	8.000	RR=1 (0.29-2.74)

RR aggiustato per fumo = 1.00 (0.61-1.62)

CONFONDIMENTO (es.)

Che cosa è il fumo rispetto alla BPCO?

Ri-arrangiando i dati possiamo valutare l'associazione tra fumo e BPCO

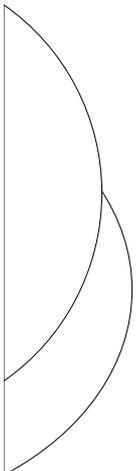


	casi	PY
fumatori	75	10.000
non fumatori	25	10.000

RR = 3.00 (1.86-4.92)

IL fumo è un determinante della BPCO!!!!!!

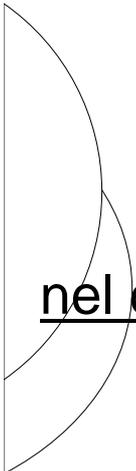
Perché una variabile sia un confondente deve essere un determinante dell'outcome in studio !!!!!!!!!!!



CONFONDIMENTO

considerazioni sull'esempio

- **L'associazione grezza (RR= 1.86) è confusa dall'effetto del fumo.**
- **Il fumo è un determinante della BPCO che è "sbilanciato" nei livelli d'esposizione (operai/impiegati).**
- **Quando l'associazione è stimata in strati omogenei del confondente, non è "confusa".**
- **La stima vera dell'associazione tra tipo di lavoro e BPCO si ottiene mediante "pooling" delle stime strato-specifiche (RR=1.00).**



METODI PER IL CONTROLLO DEI CONFONDENTI

nel disegno dello studio

restrizione

matching (appaiamento)

randomizzazione

nell'analisi dello studio

matching

stratificazione

analisi multivariata

L'associazione è dovuta a potenziali confondenti?

ES: determinanti dell'incidenza di asma

TABLE 1. NINE-YEAR INCIDENCE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE EUROPEAN COMMUNITY RESPIRATORY HEALTH SURVEY COHORT FOLLOWED FROM 1991 TO 2002, ACCORDING TO A SET OF POTENTIAL PREDICTORS MEASURED AT BASELINE

Variables at Baseline (ECRHS I)	No. of Subjects [†]	Person-Years ^{‡§}	No. of Cases [†]	Incidence Rate, Cases/1,000/Yr (95% CI)	Crude IRR [¶] (95% CI)	Adjusted IRR ^{¶¶} (95% CI)
Sex						
Men	2,369	21,148	68	3.2 (2.5–4.1)	1	1
Women	2,611	23,286	55	2.4 (1.8–3.1)	0.73 (0.52–1.04)	0.86 (0.63–1.19)
Age, yr						
20–30	1,600	14,364	22	1.5 (1.0–2.3)	1	1
30–40	2,097	18,734	48	2.6 (1.9–3.4)	1.67 (1.01–2.76)	1.26 (0.88–1.82)
40–45	1,283	11,336	53	4.7 (3.6–6.1)	3.05 (1.87–4.99)	2.15 (1.25–3.70)
Chronic cough/phlegm						
Absent	4,479	40,019	99	2.5 (2.0–3.0)	1	1
Present	454	4,000	23	5.7 (3.8–8.7)	2.32 (1.49–3.62)	1.85 (1.17–2.93)
Dyspnea						
Absent	4,089	36,478	98	2.7 (2.2–3.3)	1	1
Present	767	6,865	24	3.5 (2.3–5.2)	1.30 (0.84–2.02)	0.98 (0.64–1.50)
Smoking habits						
Nonsmokers	2,175	19,417	28	1.4 (1.0–2.1)	1	1
Light smokers*	1,845	16,518	38	2.3 (1.7–3.2)	1.60 (0.98–2.59)	1.42 (1.02–1.98)
Heavy smokers [†]	884	7,831	55	7.0 (5.4–9.1)	4.87 (3.11–7.62)	3.76 (2.76–5.12)

Analisi multivariata

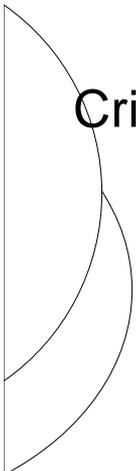
de Marco et al. 2007 Am J Respir Crit Care Med.

Riconoscimento di un fattore di rischio

RR, RD, OR

- *L'associazione è dovuta al caso?* **NO**
- *L'associazione è dovuta a un bias?* **NO**
- *l'associazione è dovuta a dei fattori di confondimento?* **NO**

Siamo in presenza di un associazione valida. Probabilmente il determinante è un fattore di rischio, ma la valutazione definitiva rimanda ad altri criteri



Criteri per la valutazione di un' associazione causale

- Forza dell'associazione
- Antecedenza temporale
- Relazione dose risposta
- Plausibilità biologica
- Consistenza tra studi



Forza dell'associazione

- Più forte è l'associazione (misurate con RR o OR) tanto più probabile che l'associazione non sia dovuta al caso.

Es: Smoking \Rightarrow lung cancer (RR: 10)

- Più forte è l'associazione tanto meno probabile che possa essere dovuta a qualche confondente.

Tuttavia:

Se l'outcome è molto comune \Rightarrow associazione debole

Se il determinante è raro \Rightarrow associazione forte

Relazione temporale

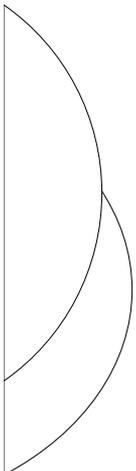
- L'esposizione deve precedere temporalmente l'evento in studio.
- Il tempo considerato nello studio deve essere sufficiente perché l'effetto (se esiste) si manifesti.

Es:

- Studi longitudinali hanno dimostrato che una persona deve fumare per più anni prima che il processo di cancerogenesi porti all'insorgenza di un K polmone

Relazione dose-risposta

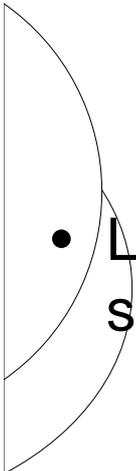
- L'esistenza di una relazione dose risposta rafforza la probabilità di essere in presenza di un relazione causale.
- Molti studi epidemiologici hanno evidenziato che l'incidenza di tumore al polmone cresce (linearmente?) in funzione della dose cumulativa (pack-years) di sigarette



Plausibilita' (modello biologico)

- E' piu' facile concludere per un associazione causale se si puo' ipotizzare che essa sia espressione di qualche noto o supposto meccanismo biologico

La teoria biologica che il fumo danneggia i tessuti dell'albero respiratorio e che a lungo andare il danno trasforma le cellule in cancerogene, fu una plausibile spiegazione biologica che supportava l'associazione causale.



Consistenza

- La stessa associazione è risultata in altri studi?



La metanalisi puo' aiutarci