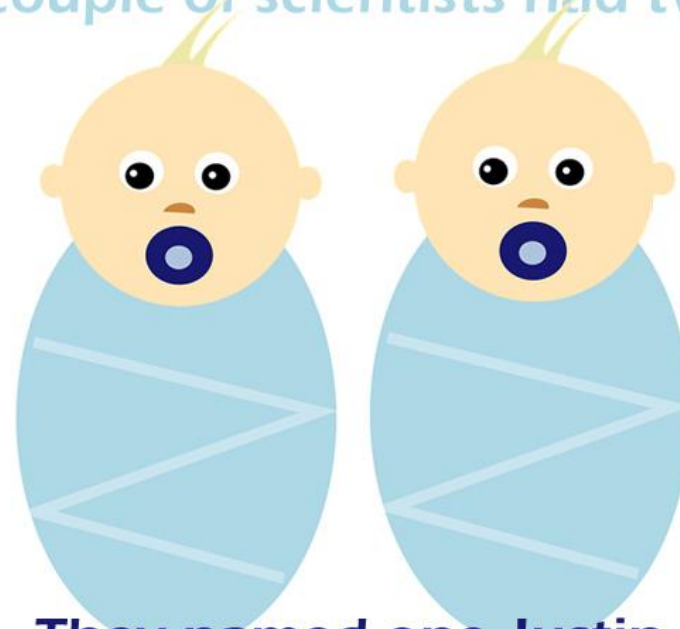


A couple of scientists had twins



They named one Justin
and the other Control

Autor: Conf. Dr. Cosmina-Ioana Bondor

Curs 3 – Factori de risc



ALWAYS



SEEK



KNOWLEDGE

Sumar cursul anterior

Atitudinea cercetătorului

- observațional
- experimental

Obiectiv

- descriptiv
- analitic

Modalitatea de selecție

- eșantion
- exhaustiv

Durata de culegere a datelor

- studiu transversal
- studiu longitudinal
 - prospectiv
 - retrospectiv

Tipul de selecție

- eșantion reprezentativ
- expus – ne-expus
- caz-martor

Domeniile de cercetare

- **Descrierea unui fenomen de sănătate**
 - studii descriptive
- **Evaluarea unui procedeu diagnostic**
 - unele afecțiuni au nevoie de o nouă metodă diagnostică
- **Evaluarea unei abordări terapeutice**
 - studiul eficienței / siguranței unor tratamente sau proceduri medicale noi
- **Cercetarea unor factori prognostici (de risc, de protecție)**
 - studierea asocierii dintre un factor de risc și boală

Obiective curs 4

- Studii descriptive
- Evaluarea unui factor de risc sau prognostic
 - Studiu caz-martor
- Existența relației
- Cuantificarea relației
- Cauzalitate
- Exemple de studii
- Exemple de exerciții

Studii descriptive / serii de cazuri

Descrierea unui fenomen de sănătate

Decrierea unui caz individual – detaliat:

- simptome,
 - date demografice,
 - diagnostice,
 - tratamente,
 - evoluție
 - etc.
- Un caz rar sau intrigant (nou)

Descrierea unor serii de cazuri

- Sunt publicate într-un raport
- Duce la formularea unei ipoteze



Descrierea unui fenomen de sanatate

- obiectivul: studiu descriptiv
- atitudinea cercetatorului: observațional
- durata:
 - Transversal
 - Longitudinal
 - Prospectiv
 - Retrospectiv

Exemple

- Sarcina în vezica urinară – complicație a unei fistule vezicourinare

Lesovoy V, Parashchuk Y, Shchukin D, Safonov R, Didenkova K, Lisova M, Safonova I. **Fetus in the Bladder: Rare Complication of Vesicouterine Fistula**. Case Reports in Medicine. 2016:4 pages. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5750710>.

- Scobitoare în canalul coledoc

Brunaldi VO, Brunaldi MO, Masagao R, Silva C, Masuda H, Brunaldi JE. **Toothpick inside the Common Bile Duct: A Case Report and Literature Review**. Case Reports in Medicine. 2017: 4 pages. Available from: URL: <https://doi.org/10.1155/2017/5846290>.

- Primul transplant cardiac

Benjamin SM, Barnes NC. **Cardiac Transplantation: since the first case report.** Grand Rounds 2004;4:L1–L3.

- Pacient cu supradoza de sos de soia

Carlberg DJ, Borek HA, Syverud SA, Holstege CP. **Survival of acute hypernatremia due to massive soy sauce ingestion.** J Emerg Med. 2013 Aug;45(2):228-31.

- Un tânăr de 19 ani din Virginia a băut un litru de sos de soia ca raspuns la o provocare.
- Efectele au fost: mai întâi a început să tremure, apoi a avut convulsii și în final a ajuns în spital unde a stat în comă trei zile. Medicii l-au diagnosticat cu hipernatremie sau niveluri periculoase de sare în sânge.
- Un litru de sos de soia conține 150 grame de sodiu. Excesul de sodiu din fluxul sanguin scoate apa din țesuturile din apropiere printr-un proces numit osmoză, care egalizează concentrațiile de sare din celule. Hipernatremia poate extrage atât de multă apă din creier încât începe să se micșoreze și să sângereze.
- Tratamentul a fost perfuzie cu 5,7 litri de soluție cu zahăr.
- În mod surprinzător, el a supraviețuit fără nicio afectare neurologică pe termen lung.
- Studiul este descriptiv sau analitic?

Studiu caz-martor

Scenariu:

- Asocierea dintre diabet și obezitate
- 2 loturi de pacienti:
 - pacienti cu diabet,
 - pacienti fara diabet.
- s-a notat din fise obezitatea

Studii caz – martor

Studiază o legătură între un factor și apariția bolii –

Evaluare a posteriori a frecvenței unui factor (sau mai mulți) la un grup de pacienți cu aceeași boală comparativ cu un grup de martori care sunt indemni de boala respectivă

Selectia în funcție de prezența/absența bolii.

Se împart pacienții în 2 grupuri:

- cazuri - cu boala X
- martori - fără boala X
 - trebuie selectați din aceeași populație ca și cazurile, aleator, ca să nu avem

Factorul prognostic

- studiat retrospectiv

Case-control studies

cases



controls

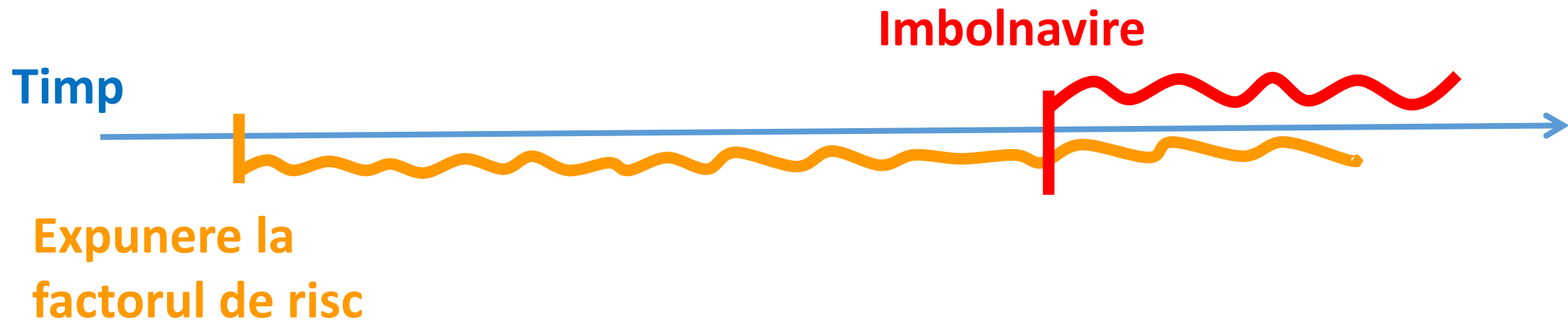


Studii caz – martor

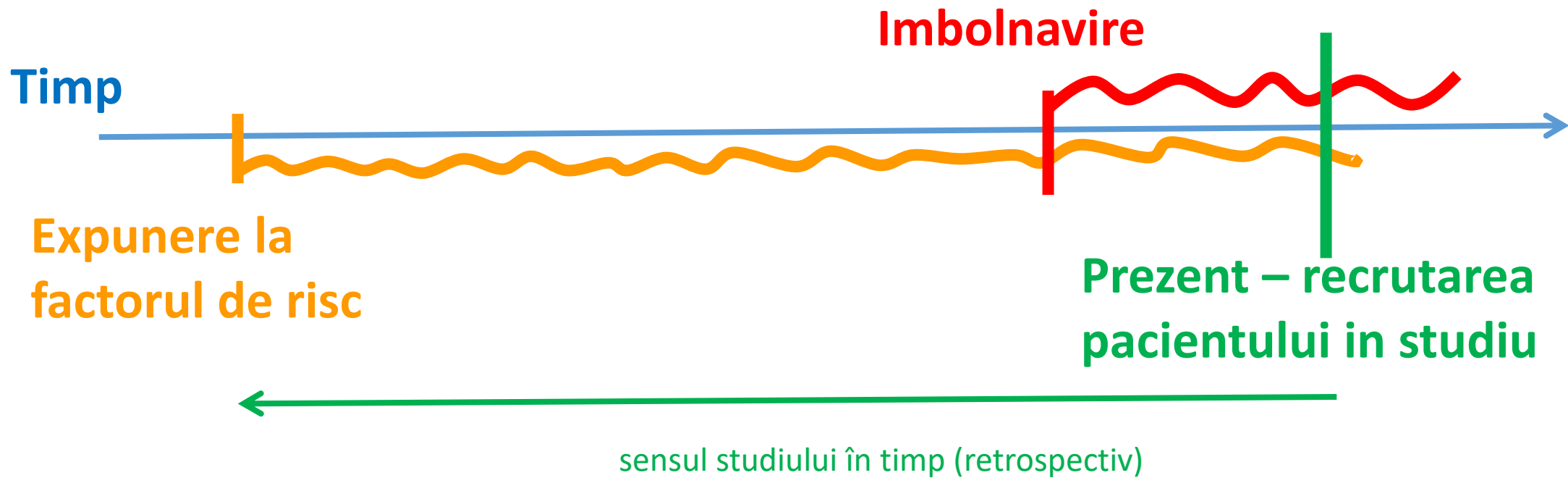
Obiectivele

- demonstrarea existenței unei legături dintre boala studiată și un posibil factor prognostic
 - factorul de risc a fost prezent la un procent mai mare dintre pacienții bolnavi în comparație cu cei fără boală
- cuantificarea legăturii
 - dacă există
 - cât de puternică este asocierea?

Cursul evenimentelor în cazul asocierii dintre un factor de risc și o boală



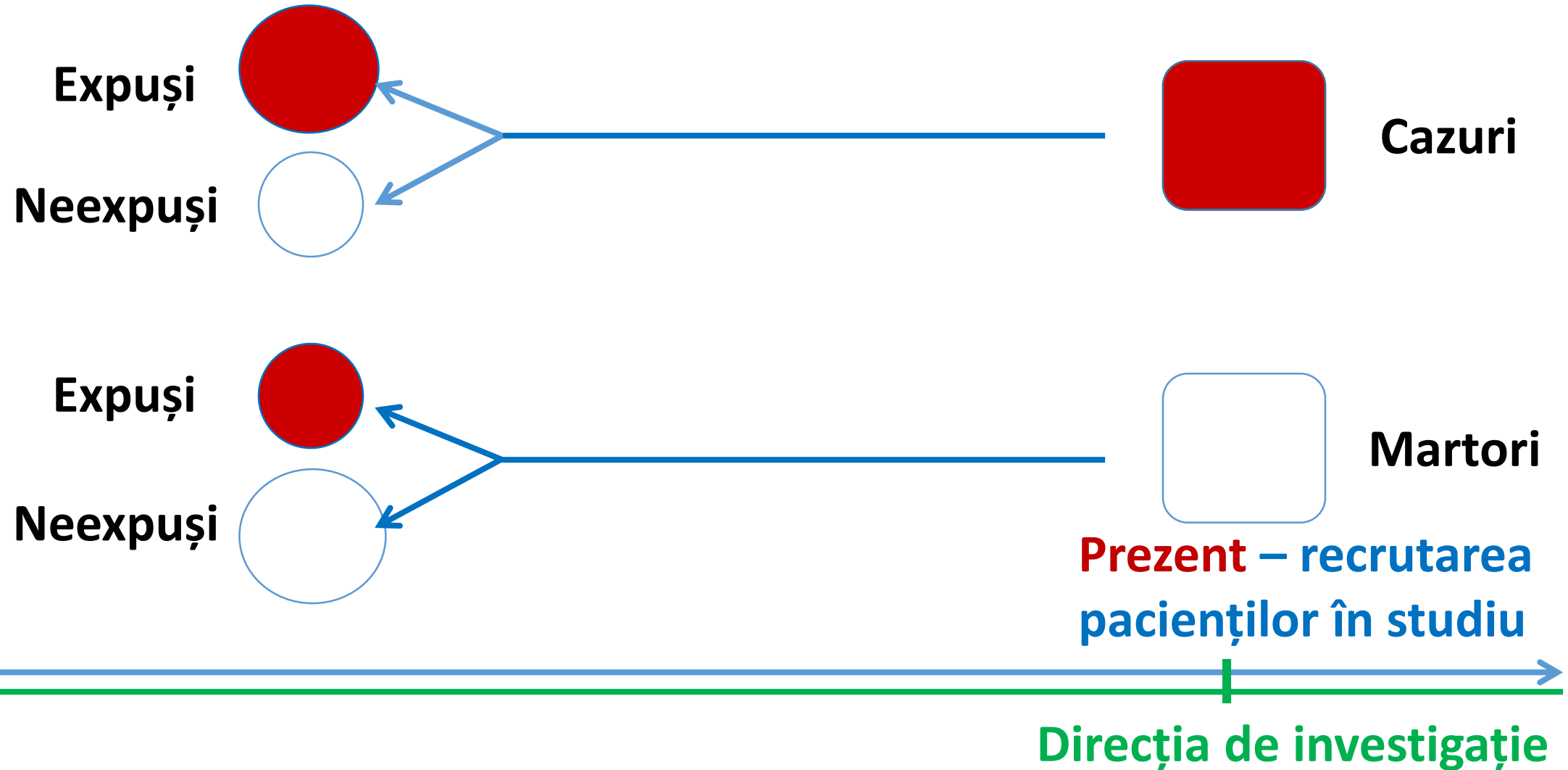
Studii Caz-Martor – grupul caz



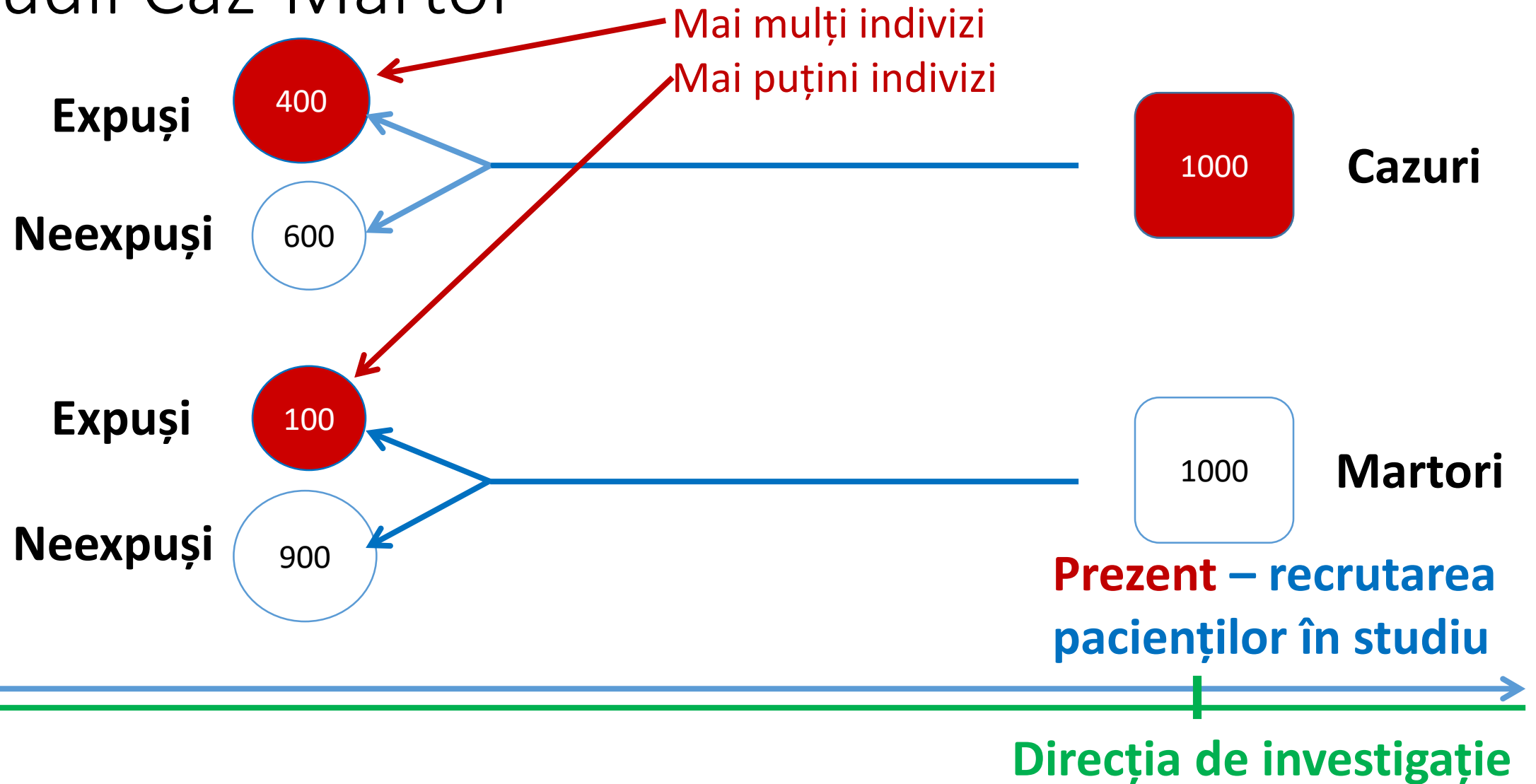
Studii Caz-Martor

- Medicul observa mai intai rezultatul expunerii: boala
- Recruteaza pacientii bolnavi, selecteaza si indemni de boala
- Investigheaza expunerea in trecutul acestora
- Expunerea la factorul de risc = cauza presupusa a bolii precede imbolnavirea
- decidem ca exista o legatura intre factorul de risc si boala daca procentul celor expusi la factor in grupul caz este mai mare decat procentul celor expusi in grupul martor
- decidem ca exista o legatura intre factorul de protectie si boala daca procentul celor expusi la factor in grupul caz este mai mic decat procentul celor expusi in grupul martor

Studii Caz-Martor



Studii Caz-Martor



Caracteristicile studiului

- Dupa obiectiv:
 - studiu analitic - compara frecventa expunerii intre grupurile caz si martor
- Dupa atitudinea cercetatorului:
 - observațional – studiul nu presupune o interventie, ci anamneza
 - Se face anamneza expunerii tuturor indivizilor selectati la un (mai multi) factor aflat in atentia studiului
- Dupa populatia cuprinsa in studiu: esantionare
- Dupa durata:
 - Longitudinal retrospectiv
- Dupa domeniul de cercetare
 - Cercetarea unor factori de risc, protectivi sau prognostici
- Dupa modul de culegere
 - Caz-martor

Avantaje studiu caz-martor

- Costuri reduse
- Util
 - în studiul patologiilor rare
 - timpului îndelungat dintre expunere și apariția bolii
- Durata relativ scurtă
- Se pot studia mai mulți factori în același timp

Dezavantaje studiu caz-martor

- putem studia un singur obiectiv (rezultat, boală)
- Nu se poate calcula:
 - prevalenta bolii in populatie
 - frecventa expunerii in populatie
 - riscul de imbolnavire in cazul expunerii
- Nu se poate stabili cauza bolii
- risc de erori de eşantionare
 - populatii diferite
 - pierderea decedatilor din studiu
- risc de erori de observatie
 - amintirea părtinitoare
 - uitare

Analiza datelor

Tabelul de contingență – caz martor

	Boala ⁺	Boala ⁻	
Factor ⁺	a	b	Total Factor⁺
Factor ⁻	c	d	Total Factor⁻
	Total Boala ⁺	Total Boala ⁻	Total

Boala⁺ - Boala prezenta, Boala⁻ - Boala absenta, Factor⁺ - factor prezent, Factor⁻ - factor absent

	Caz	Martor	
	Osteoporoză ⁺	Osteoporoză ⁻	Total
Obezi ⁺	400	100	500
Obezi ⁻	600	900	1500
Total	1000	1000	2000

2000 de subiecți de 60 de ani.

Grupul 1: cu osteoporoză

Grupul 2: fără osteoporoză

datele despre obezitate se culeg din fișă retrospectiv

Teste statistice pentru tabelul de contingență

- Pentru a arăta existența asocierii dintre factor și boală
 - Testul Hi-pătrat testează asocierea între două variabile calitative
 - Dacă <20% din celulele din tabelul teoretic (așteptat) au valori <5 se utilizează testul Fisher exact
 - $p < 0,05$ înseamnă că există o asociere semnificativă între factorul de risc și boală
 - $p \geq 0,05$ înseamnă că NU există o asociere semnificativă între factorul de risc și boală
- ! nu rezultă din studiu care este cauza și care este efectul

Obiectivul studiului: obezitatea și osteoporoza sunt dependente

	Caz	Martor	
	Osteoporoză ⁺	Osteoporoză ⁻	Total
Obezi ⁺	400	100	500
Obezi ⁻	600	900	1500
Total	1000	1000	2000

Ipoteza nulă: presupunem prin absurd că obezitatea și osteoporoza sunt independente
aplicăm Testul Hi-pătrat

rezultatul testului: $p=0,0000001$

Concluzia: respingem ipoteza nulă, acceptăm ipoteza alternativă (obiectivul studiului)

- obezitatea și osteoporoza sunt dependente

Indicator pentru cuantificarea legăturii factor-boală

- Raportul șanselor (odds ratio):

$$OR = \frac{a*d}{b*c}$$

B – boala, F - factorul

	B ⁺	B ⁻	
F ⁺	a	b	a+b
F ⁻	c	d	c+d
	Total B ⁺	Total B ⁻	Total=n

Interpretare

- statistică:
 - $OR = 1,3$
 - șanse de 1,3 ori mai mari de boală pentru cei care sunt expuși comparativ cu cei care nu sunt

Interpretarea clinică - OR

- depinde
 - de ceea ce e evaluat
 - de domeniul de aplicare.
- $OR = 1$ – nu există relație
- $OR \approx 1$ – relație lipsită de importanță (mic)
- $OR \approx 0$ – protecție - relație importantă (mare)
- $OR > 3$ – risc - relație importantă (mare)

Interpretarea clinică - OR

- $OR < 1$ – factor de protecție pentru boala
- $OR > 1$ – factor de risc pentru boala
- Pentru interpretarea marimii asocierii avem nevoie ca OR să fie > 1 : $OR = 0.5 = 1/2$ este totuna cu marimea a intensității relației cu $OR = 2$, deci în cazul $OR = 0.5$ vom interpreta: există șansa de 2 ori mai mare de a avea boala pentru cei care sunt ne-expuși comparativ cu cei care sunt expuși (cei care au factorul sunt protejați în comparație cu cei care nu îl au)

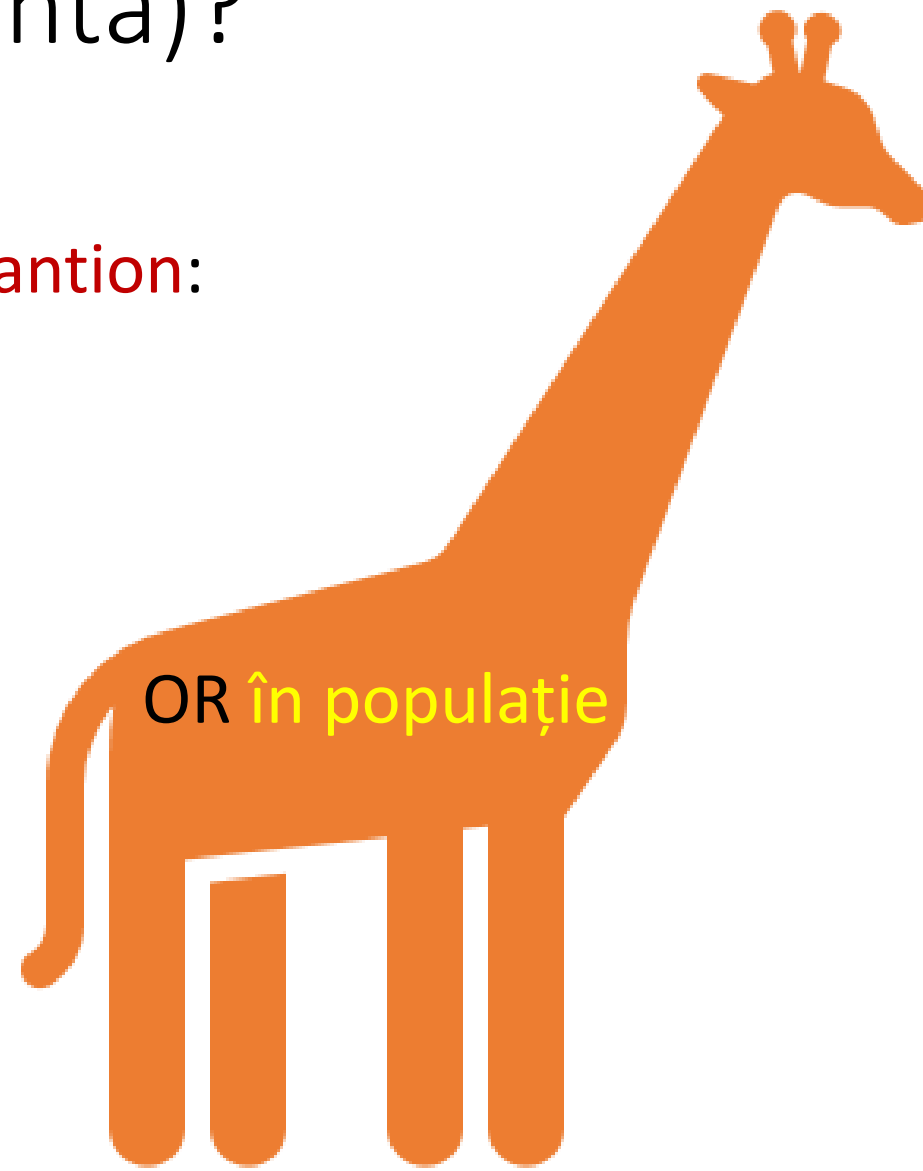
- OR – raportul sanselor= șansa de a avea boala la cei expuși / șansa de a avea boala la cei care nu au fost expuși

OR – se poate calcula oricand pe un tabel de contingență
(in toate tipurile de studii)

Obiectiv: cât ar fi OR dacă am lua în studiu pe toți indivizii (populația țintă)?

- Raportul șanselor (odds ratio) **pe eșantion**:

$$OR = \frac{a*d}{b*c}$$



Generalizarea OR la întreaga populație

- calcularea intervalului de încredere de 95%
 - cu ajutorul aplicațiilor online

- Ex. $OR=1,3$; 95% IC (1,1 – 4,2)
- 1,1 marginea inferioară a intervalului
- 4,2 marginea superioară a intervalului



- IC – interval de încredere

Generalizarea OR la întreaga populație

- calcularea intervalului de încredere de 95%
 - cu ajutorul aplicațiilor online
- Ex. $OR=1,3$; 95% IC (1,1 – 4,2)

Estimare punctuală pe eșantion



Generalizarea la întreaga populație


- intervalul de încredere de 95%

Ex. OR= $1,3$; 95% IC ($1,1 - 4,2$)

valoare calculată pe eșantion

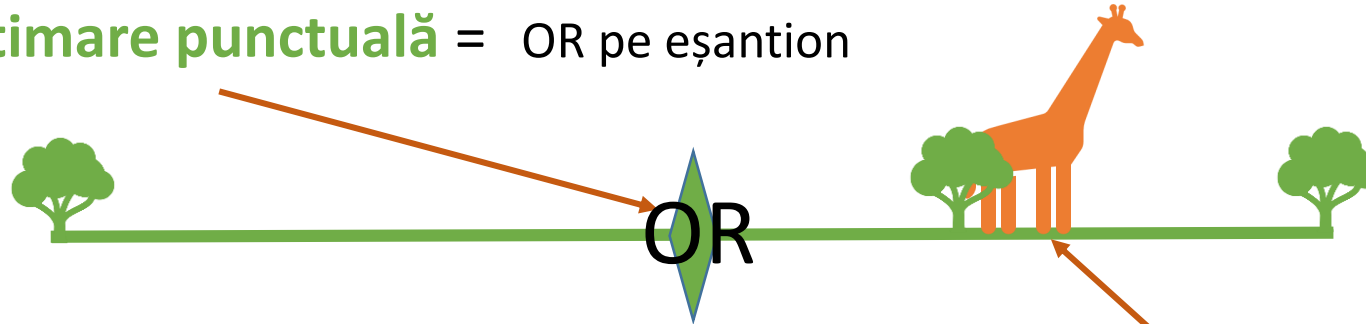


aproximare în populație



Intervalul de încredere de 95% pentru OR

Estimare punctuală = OR pe eșantion



Intervalul de încredere

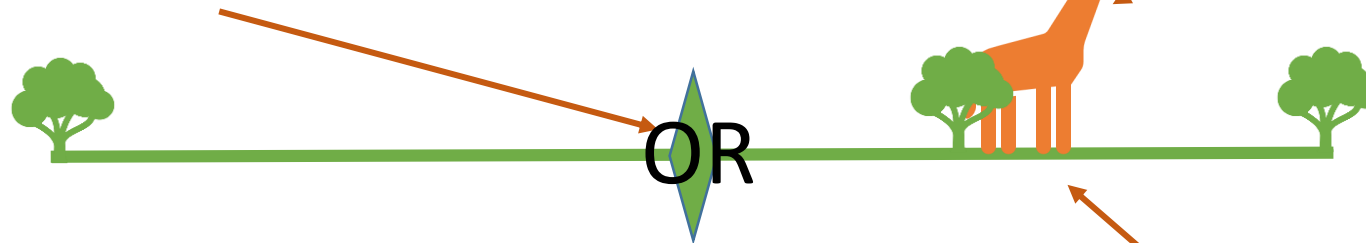
OR în populație

- aflat în intervalul de încredere
cu o probabilitate de 95%

Intervalul de încredere de 95% pentru OR

!!! Nu știm unde e , poate fi oriunde prin interval

Estimare punctuală = OR pe eșantion



Intervalul de încredere

OR în populație

- aflat în intervalul de încredere
cu o probabilitate de 95%

Interpretare interval de încredere

OR=1,3; 95% IC (1,1 – 4,2)

OR=“valoare”; 95% IC (“margine inferioară”; “margine superioară”)

“valoare”=1,3

“margine inferioară”=1,1

“margine superioară”=4,2

IC – interval de încredere

95% - nivelul încrederii

100 - 95% = 5% - nivelul erorii

Interpretare interval de încredere

OR="valoare"; 95% IC (margine inferioara; margine superioara)

- în populație OR
 - poate să fie oriunde între "marginea inferioară" și "marginea superioară" cu o eroare de 5%
- nu știm cât este OR
- am ști dacă am face studiul pe întreaga populație,
- însă putem spune aproximativ cât este:
 - este undeva în intervalul de încredere

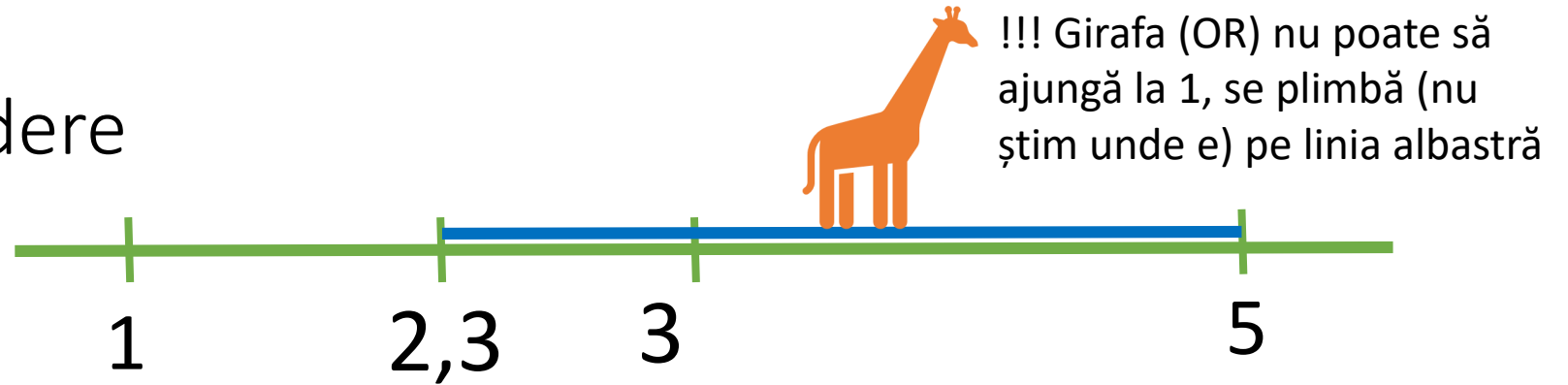
Intervalul de încredere

Avem asociere statistic semnificativă?

- **nesemnificativ** statistic ($p \geq 0,05$) $\leftrightarrow 1 \in 95\% IC$ (valoarea 1 este în interval)
 - este probabil ca, defapt, în populație $OR=1 \rightarrow$ factorul și boala nu sunt asociate
- **semnificativ** statistic ($p < 0,05$) $\leftrightarrow 1 \notin 95\% IC$ (valoarea 1 nu este în interval)
 - este probabil ca, defapt, în populație $OR \neq 1 \rightarrow$ factorul și boala sunt asociate

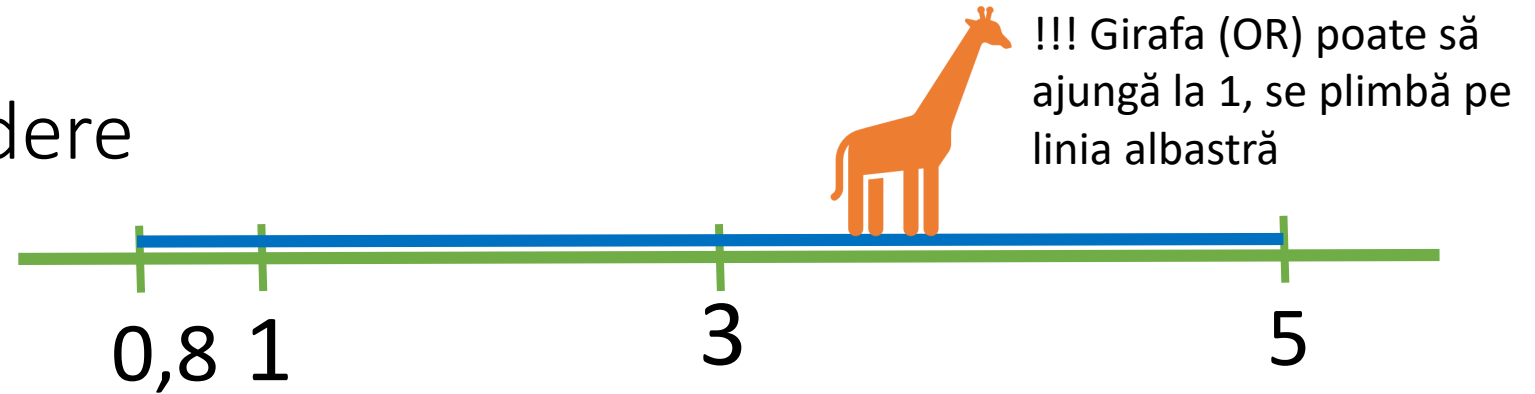
!!! $OR = 1$, $RR = 1$ – nu există relație

Intervalul de încredere



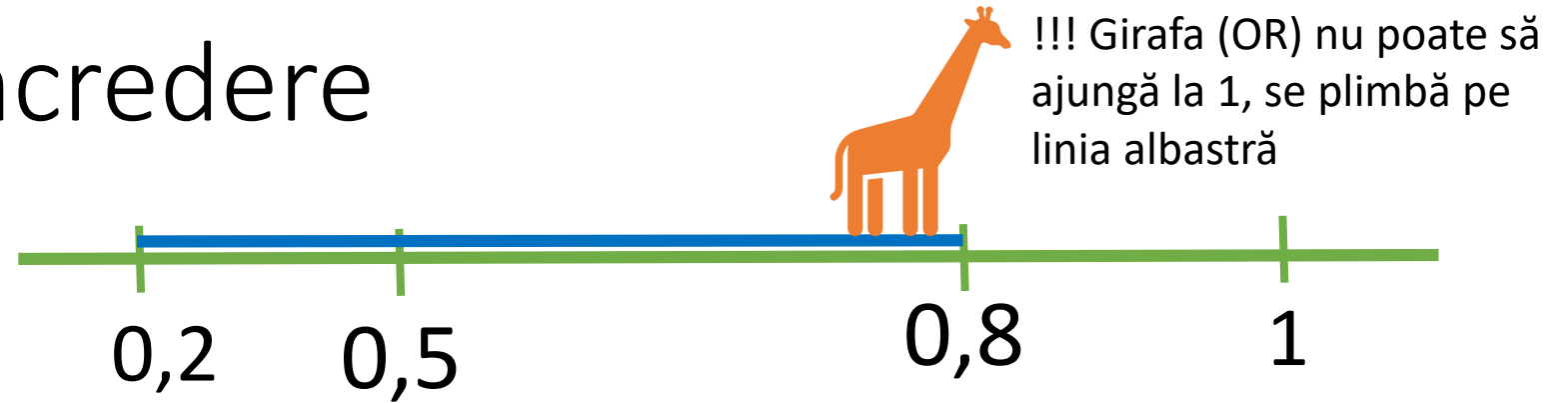
- $RR=3$; 95% IC (**2,3**; **5**)
 - $1 \notin (2,3; 5) \rightarrow p < 0,05$
 - \rightarrow există o relație semnificativă statistic între factor și boală;
 - Șansa de boală este de 3 ori mai mare la cei expusi decat la cei neexpusi

Intervalul de încredere



- OR=3; 95% IC (0,8; 5)
 - $1 \in (0,8; 5) \rightarrow p \geq 0,05$
 - nu exista o relatie semnificativa statistic intre factor si boala;
 - Nu putem spune ca exista risc de boala la cei expusi la factor fata de cei neexpusi

Intervalul de încredere



- OR=0,5; 95% IC (0,2; 0,8)
 $1 \notin (0,2; 0,8) \rightarrow p < 0,05$
→ exista o relatie semnificativa statistic între factor și boală;
- Riscul de boala este dublu la cei neexpusi față de cei expusi (factor de protecție)

95% IC interpretare clinică:

- interval **larg**
(1,1 – 27)
 - studiu **imprecis**
- interval **îngust**
(2,2 – 2,6)
 - studiu **precis**
- marginea **inferioara** mult mai mare decat 1
(4,2 – 11)
 - factor de **risc important**
- marginea **superioara** mult mai mica decat 1
(0,2 – 0,25)
 - factor de **protectie important**

Problema evaluării cauzalității (factorul de risc este cauza bolii?)

- Un singur studiu observațional (caz-martor) nu este suficient pentru a stabili că factorul studiat este cauza bolii!
- Avem nevoie de:
 - mai multe studii
 - studii experimentale

Scenariu

- Rezultate: Din cei 100 de pacienti cu cangrena piciorului, 40 au declarat un consum de alcool peste limitele standard
- Din cei 100 de pacienti fara cangrena, 10 au declarat un consum de alcool peste limitele standard

(! date fictive)

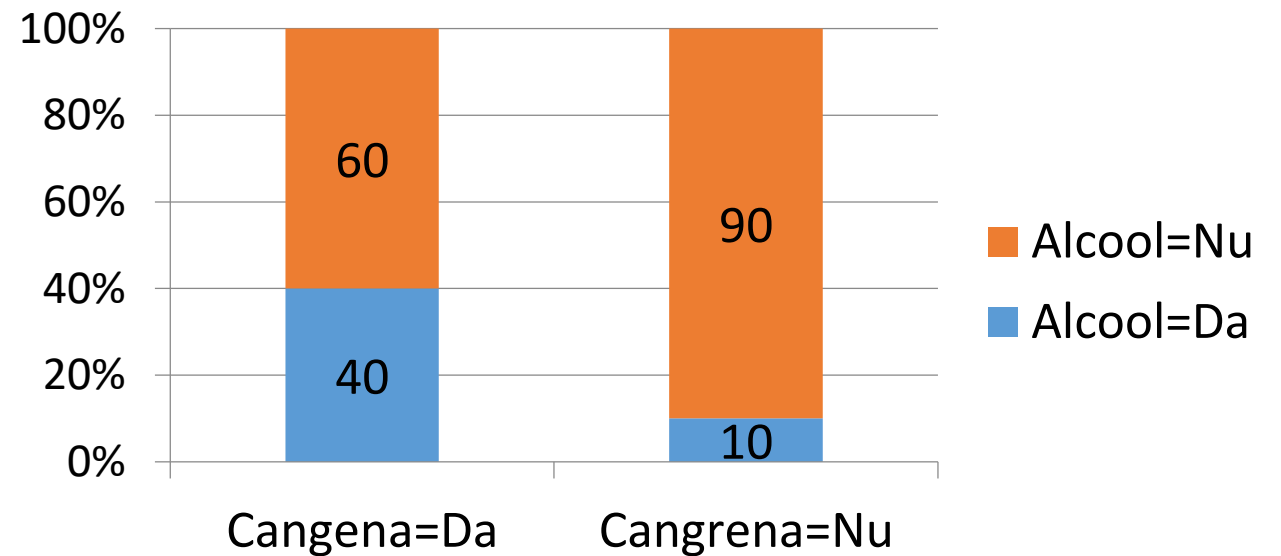
Tabelul de contingenta observat

	Cangrena ⁺	Cangrena ⁻	Total
Alcool ⁺	40	10	50
Alcool ⁻	60	90	150
Total	100	100	200

Cangrena⁺ - pacientii cu cangrena, Cangrena⁻ - pacientii fara cangrena, Alcool⁺ - pacienti care consuma alcool peste limita standard, Alcool⁻ - pacienti care nu consuma alcool peste limita standard

(! date fictive)

- Frecventa consumului de alcool la cei cu cangrena=0,40
- versus
- Frecventa consumului de alcool la cei fara cangrena=0,10
- 40% dintre pacientii cu cangrena consuma alcool
- 10% dintre pacientii fara cangrena consuma alcool
- Comparam 40% cu 10%



(! date fictive)

Testul Hi-patrat

- Ipoteza nula (H_0): Consumul de alcool si cangrena piciorului sunt independente
- Ipoteza alternativa (H_1): Consumul de alcool si cangrena piciorului sunt dependente
- $p=0,000001$
- $p<0,05$ respingem H_0 , acceptam H_1 : Consumul de alcool si cangrena piciorului sunt dependente

OR – rata sansei (odds ratio)

$$\bullet \text{ OR} = \frac{\frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}}{\frac{\frac{c}{a+c}}{\frac{d}{b+d}}} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc} = \frac{40 \cdot 90}{60 \cdot 10} = 6$$

- Raportul sanselor este de 6 ori mai mare ca un subiect cu cangrena sa consume alcool peste limita standard decat a unui subiect care nu are cangrena
- Raportul sanselor indica un factor de risc important (are valoare mare)

Interval de incredere de 95% pentru OR

- $OR=6$, 95%IC 2,5 – 10
- Intervalul de incredere de 95% ne indica prezenta unui factor de risc (valoarea 1 nu este in interval)
- Intervalul este larg – studiul este imprecis
- ambele capete ale IC indica valoare clinica importanta - legatura este relativ importanta clinic

(! date fictive)

Exemplu

- **Fumatul si cancerul pulmonar**
- Dupa studiul caz-martor realizat in 1950 si dupa numeroase alte studii caz martor realizate
- Contestatii: s-ar putea ca un alt factor prezent la fumatori si la cei cu cancer sa provoace cancerul
- 1956 Doll realizeaza un studiu pe o cohorta de medici (41.024)
- Rata mortalitatii din cauza cancerului pulmonar la “heavy-smokers” fata de “smokers” de 20 de ori mai mare
- Rata crestea cu cantitatea de tigari fumate/zi
- Mortalitatea fumatorilor fata de cei care s-au lasat de fumat de 3 ori mai mare

DOLL R, HILL AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. Br Med J. 1956 Nov 10;2(5001):1071-81.

Multumesc