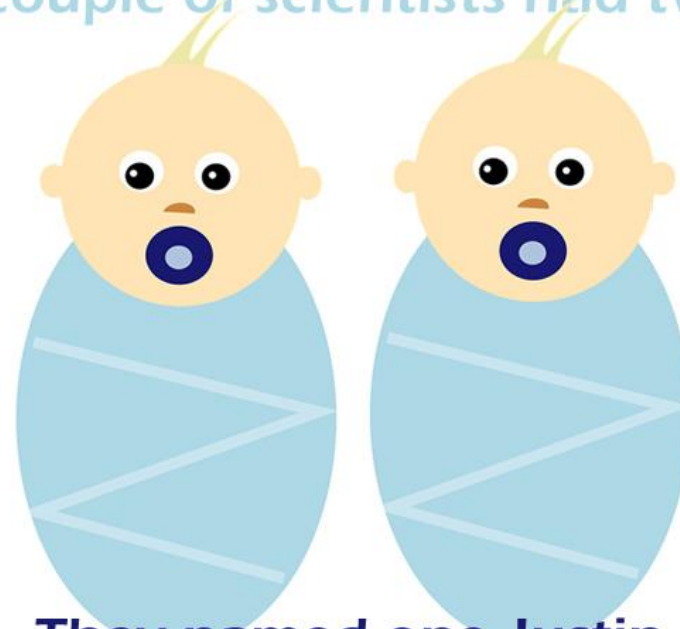


A couple of scientists had twins



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

- 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,
 - evolutie
 - 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

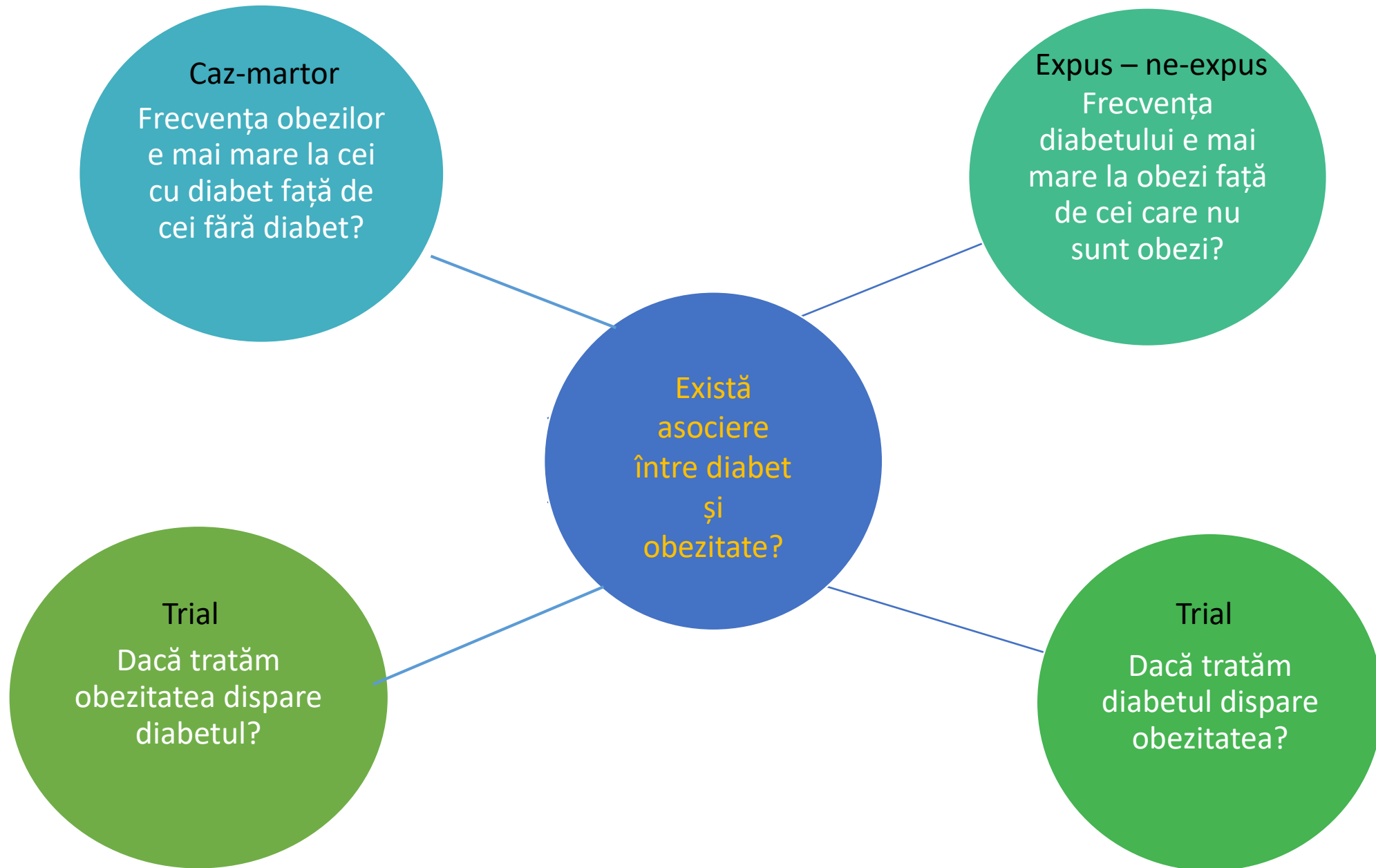
Benjamin SM, Barnes NC. **Cardiac Transplantation: since the first case report.** Grand Rounds 2004;4:L1–L3.

- 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.

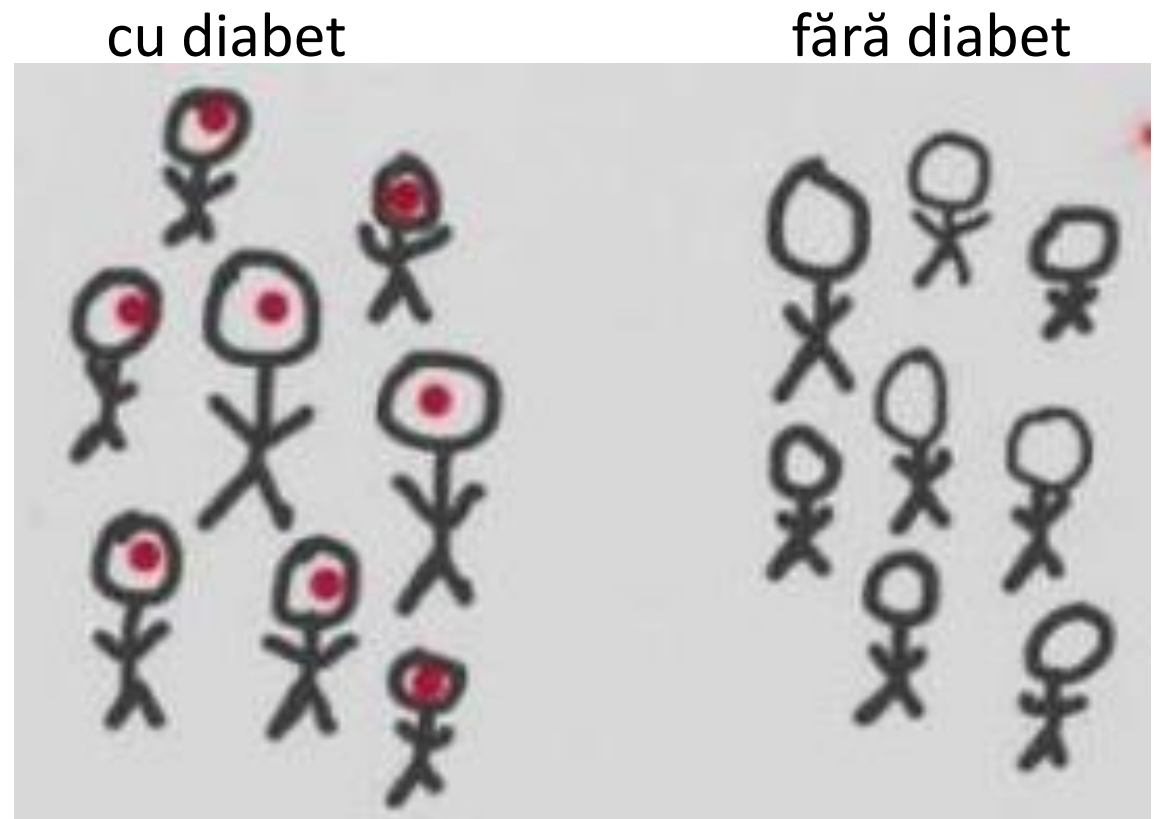
- Un tânăr de 19 ani din Virginia a băut un litru de sos de soia ca raspuns la o provocare.
- Efectele au fost: mai întâi a început să tremure, apoi a avut convulsii și în final a ajuns în spital unde a stat în comă trei zile. Medicii l-au diagnosticat cu hipernatremie sau niveluri periculoase de sare 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



Studiu caz-martor: Există asociere între diabet și obezitate?

- 2 grupuri de pacienti
 - cu diabet
 - fara diabet
- s-a notat din fise obezitatea
 - retrospectiv



Studii caz – martor

Studiază o legătură între un factor și apariția bolii –

Evaluare a frecvenței unui factor la un grup de pacienți cu boala comparativ cu un grup de martori indemni de boala respectiva

Selectia

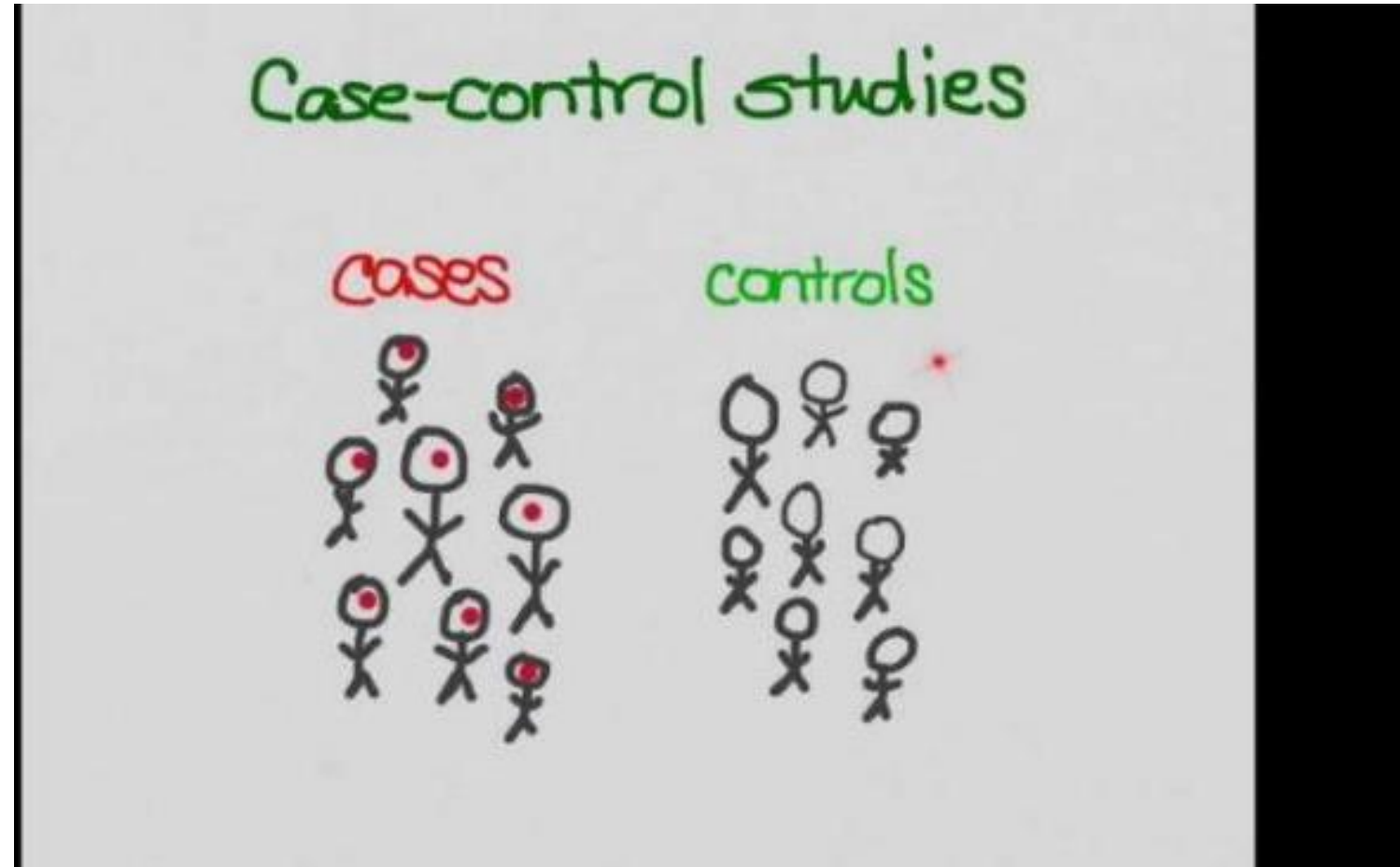
- prezenta/absenta bolii

2 grupuri:

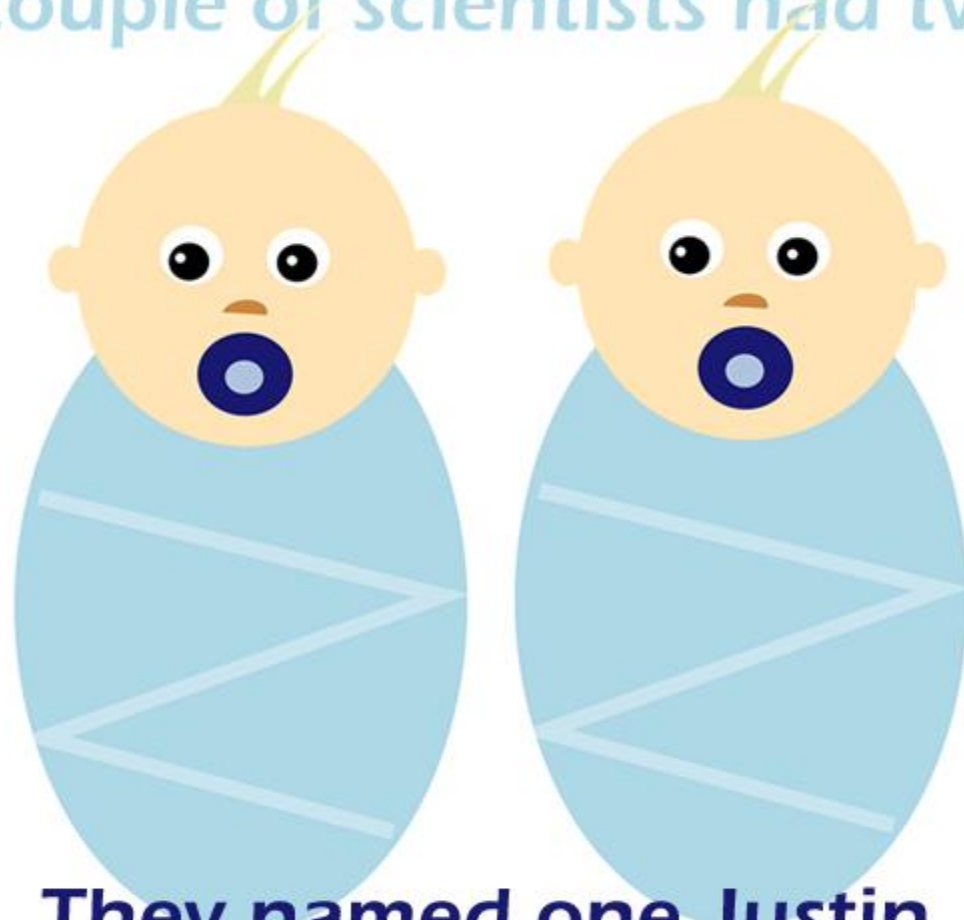
- cazuri - cu boala X
- martori - fara boala X
 - selectati din aceeasi populatie ca si cazurile, aleator, ca sa nu avem erori de selectie

Factorul

- studiat retrospectiv



A couple of scientists had twins



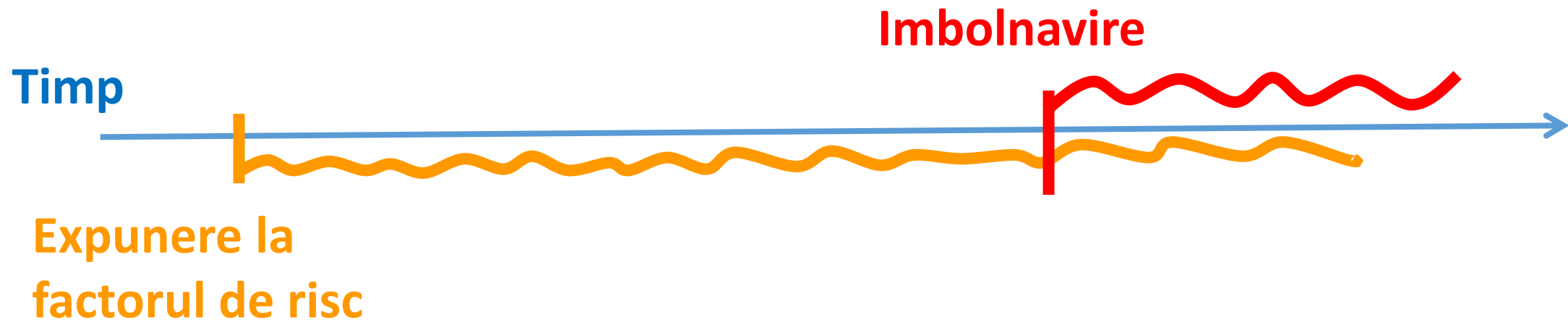
**They named one Justin
and the other Control**

Studii caz – martor

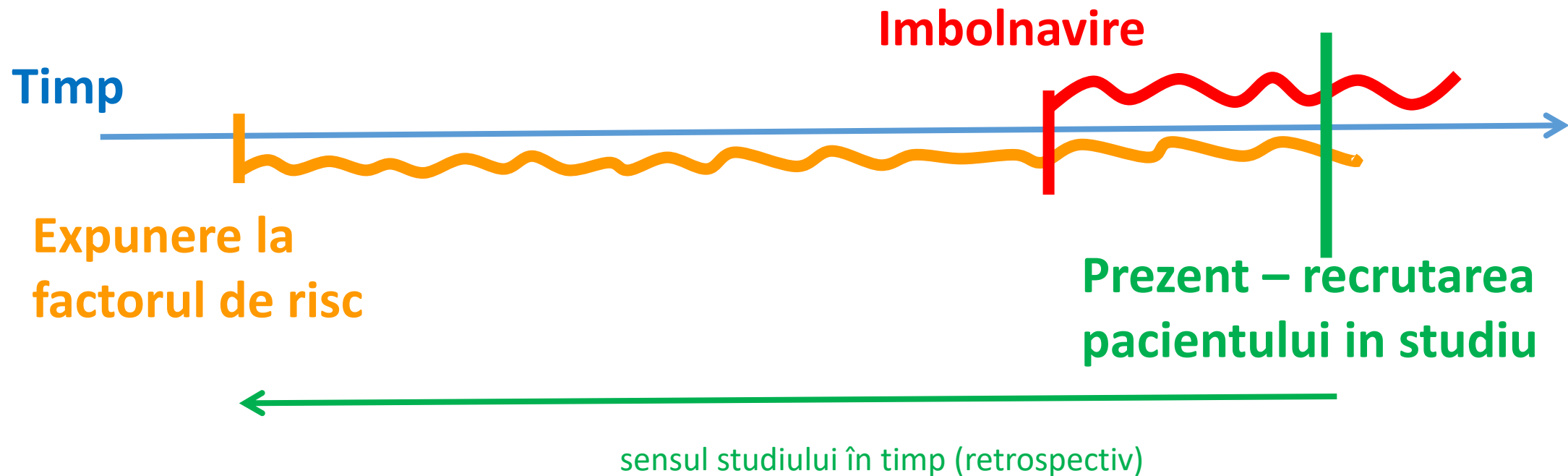
Obiective

- 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
 - 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

1

- Medicul pune diagnosticul: boala

2

- Se recrutează pacienții bolnavi (grupul caz)
- Se selectează din aceeași populație fără boală (grupul martor)

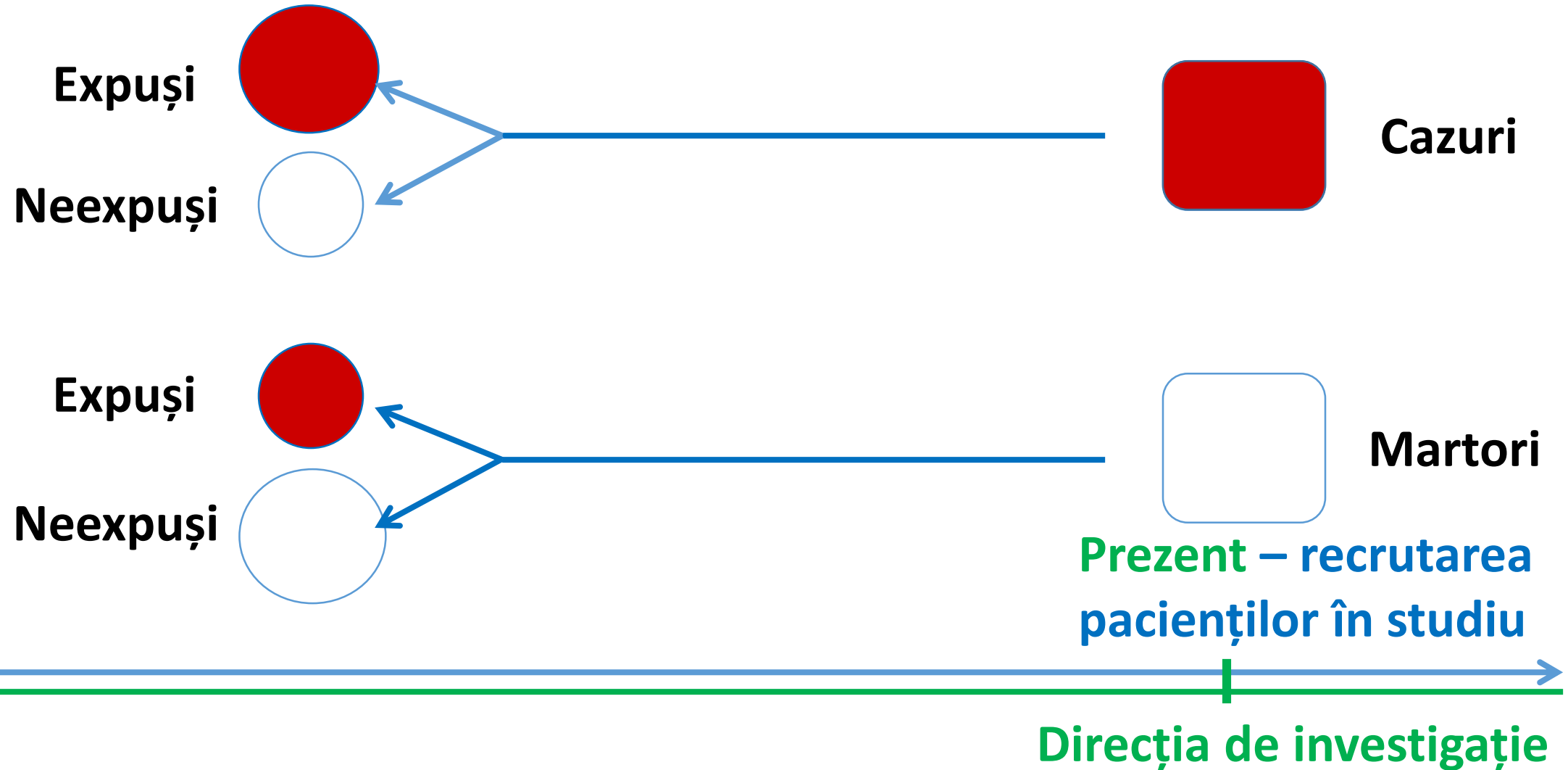
3

- Investighează expunerea la factor în trecutul acestora
- Expunerea la factorul de risc = cauza presupusă a bolii, precede îmbolnăvirea

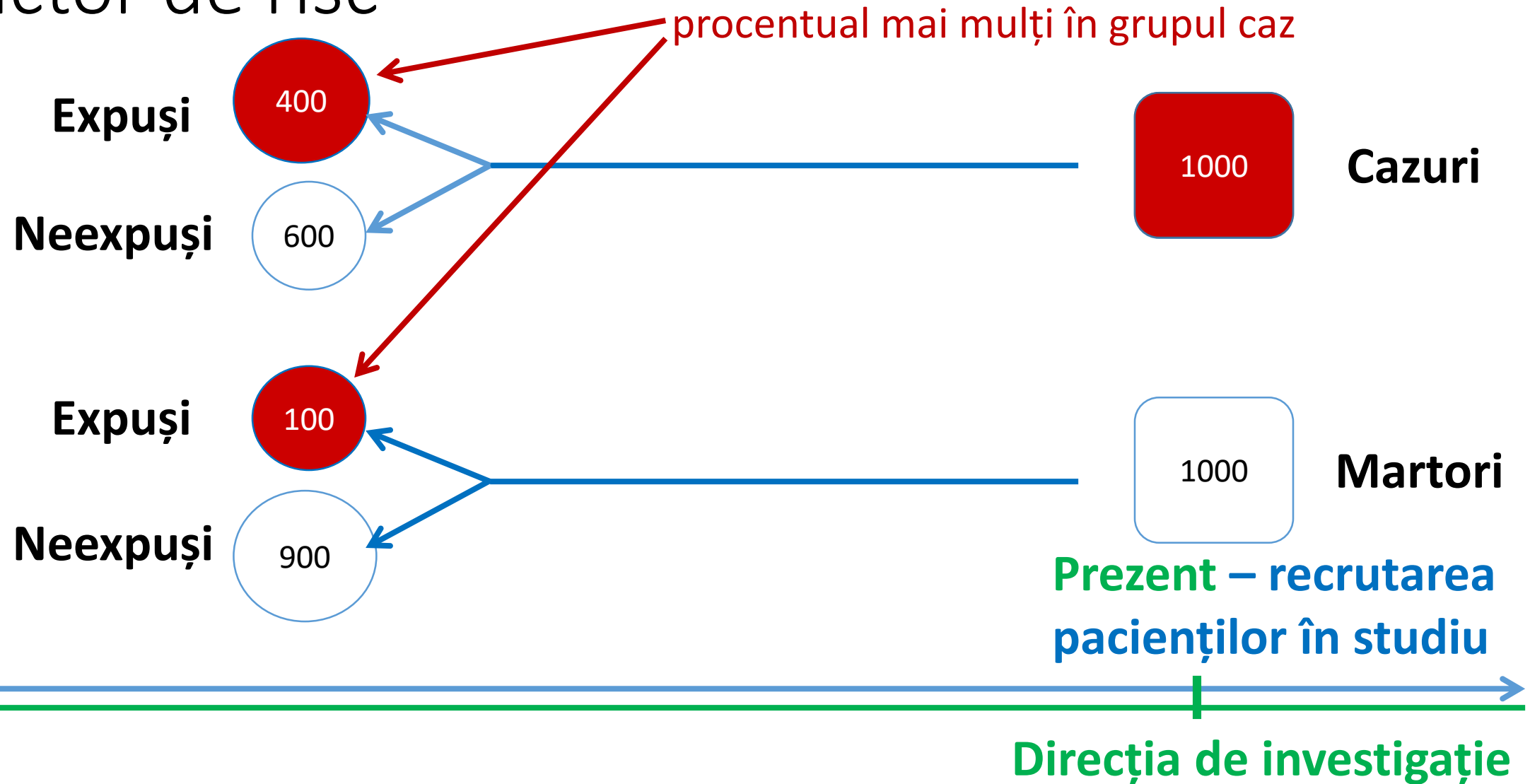
4

- dacă procentul celor expuși la factor în grupul caz este **mai mare** decât procentul celor expuși în grupul martor
- **decidem că există o legătură între factorul de risc și boală**
- dacă procentul celor expuși la factor în grupul caz este **mai mic** decât procentul celor expuși în grupul martor
- **decidem că există o legătură între factorul de protecție și boală**
- dacă procentul celor expuși la factor în grupul caz este **egal** cu procentul celor expuși în grupul martor
- **decidem că NU există o legătură între factorul de protecție și boală**

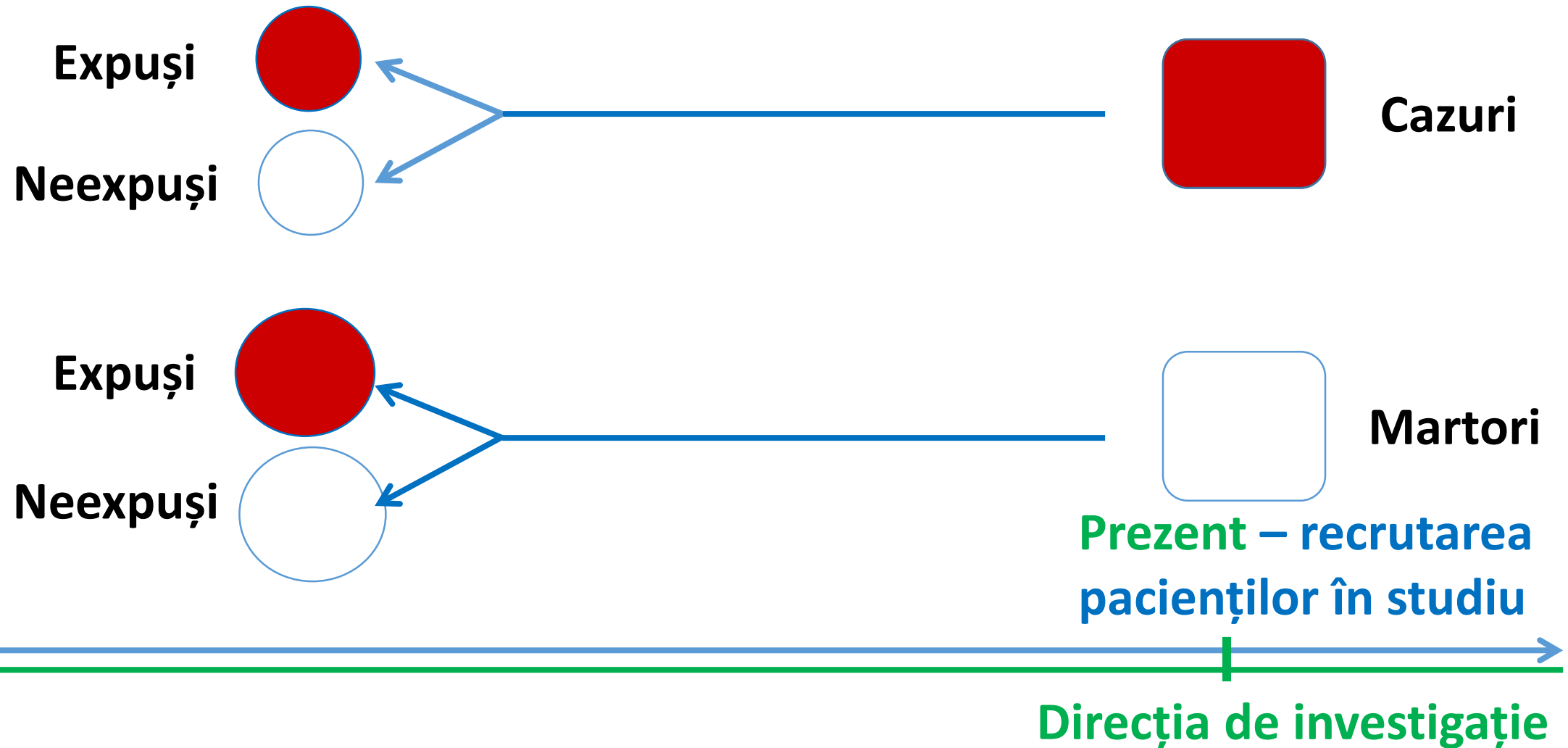
Studii Caz-Martor



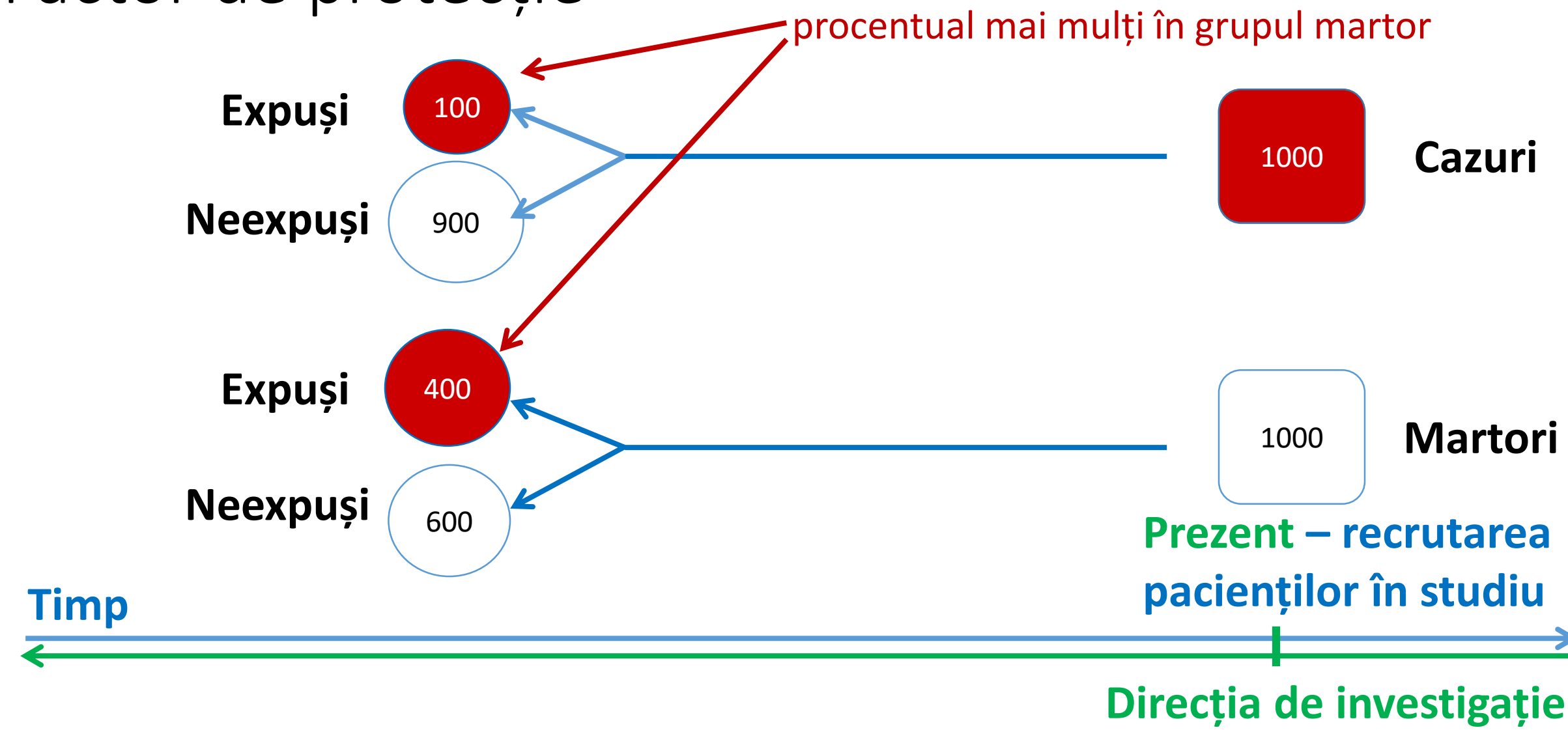
Factor de risc



Studii Caz-Martor



Factor de protecție



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
 - în cazul 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
Factor ⁻	c	d
	Total Boala ⁺	Total Boala ⁻

Boala⁺ - Boala prezentă, Boala⁻ - Boala absentă, Factor⁺ - factor prezent, Factor⁻ - factor absent

! Calcule numai in componenta de la dreapta liniei sau de la stanga liniei

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

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 ⁺	400	100
Osteoporoză ⁻	600	900
Total	1000 40% obezi	1000 10% obezi

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

rezultatul testului: $p=0,0000001$ ($p<0,05 \rightarrow$ avem diferențe semnificative statistic)

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

Interpretarea clinică - OR

- $OR = 1$ – nu există relație
- $OR \approx 1$ – relație lipsită de importanță (mic)
- $OR \approx 0$ – protecție - relație importantă (mare)
- $OR > 3$ – risc – relație importantă (mare)

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
 - importanță mică

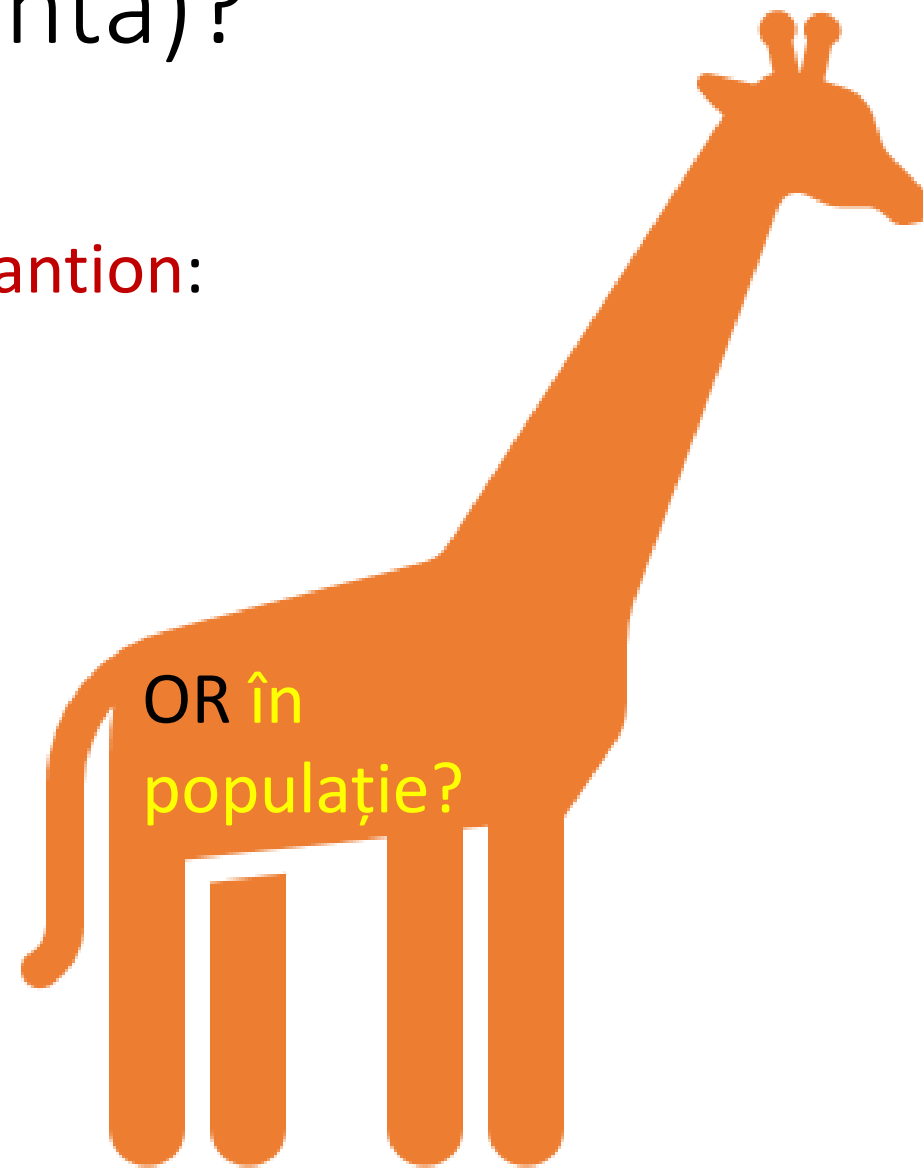
Interpretarea clinică - OR

- $OR < 1$ – factor de protecție pentru boală
 - $OR = 1$ – nu avem relație
 - $OR > 1$ – factor de risc pentru boala
-
- Pentru interpretarea marimii asocierii avem nevoie ca OR sa fie > 1 : $OR = 0.5 = 1/2$ este totuna ca marime a intensitatii relatiei cu $OR = 2$, deci in 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 expusi (cei care au factorul sunt protejati in comparatie cu cei care nu il au)

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

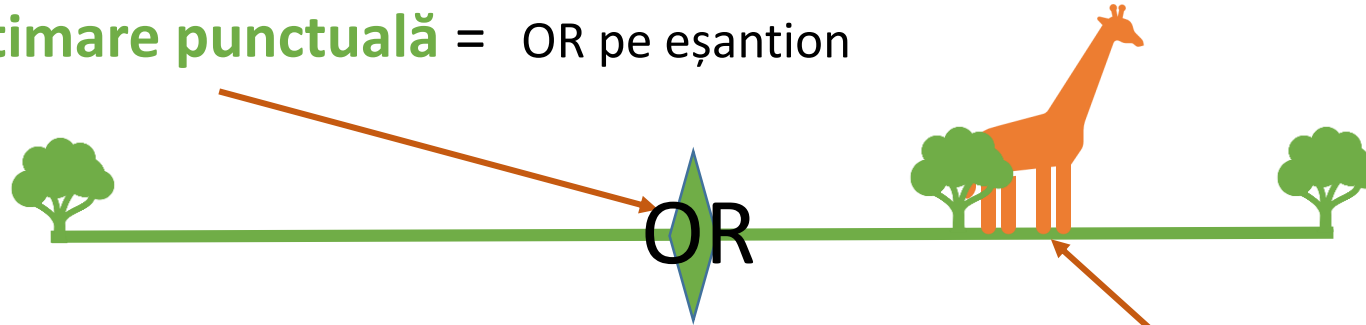


aproximare în populație



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%
- poate să fie oriunde în interval

Intervalul de încredere are multiple interpretări

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

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

O interpretare posibilă a intervalului de încredere

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

Interpretare

- în populație OR
 - poate să fie oriunde între "marginea inferioară" și "marginea superioară" cu o eroare de 5%

Ce înțelegem:

- nu știm cât este OR cu exactitate în populație
- am ști dacă am face studiul pe întreaga populație,
- însă putem spune aproximativ (cu eroare de 5%):
 - este undeva în intervalul de încredere

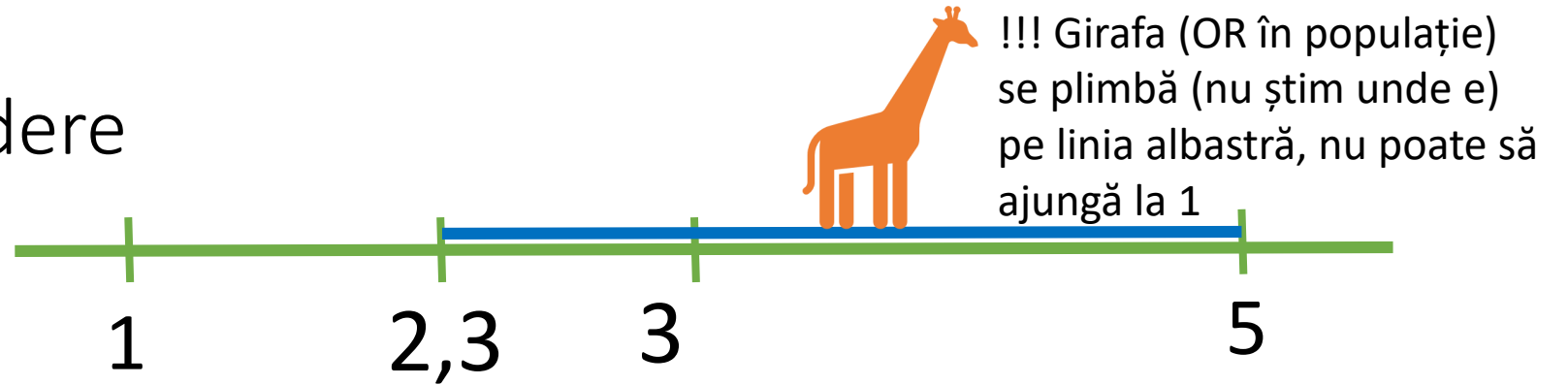
O interpretare posibilă a intervalului de încredere

Avem asociere statistic semnificativă?

- Dacă p este **nesemnificativ** statistic ($p \geq 0,05$) *atunci* $OR=1$ **este** în interval
 - posibil în populație $OR=1 \rightarrow$ factorul și boala nu sunt asociate
 - ex. $p=0,08$; $OR=1,3$; 95% IC (0,9; 1,8) $1 \in (0,9; 1,8)$
- Dacă p este **semnificativ** statistic ($p < 0,05$) *atunci* $OR=1$ **nu este** în interval
 - în populație $OR \neq 1 \rightarrow$ factorul și boala sunt asociate
 - ex. $p=0,03$; $OR=1,3$; 95% IC (1,1; 1,8) $1 \notin (1,1; 1,8)$

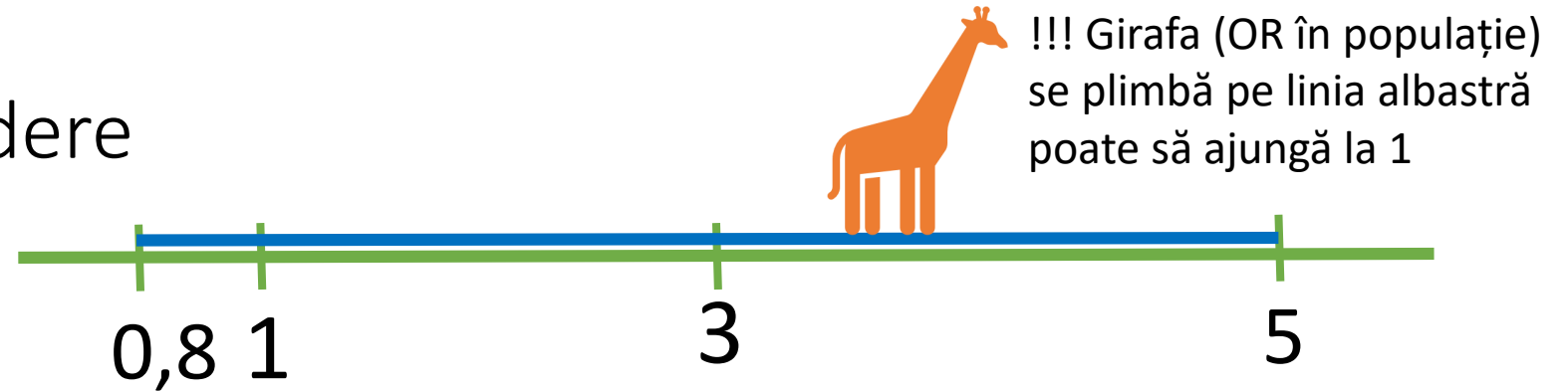
!!! $OR = 1$ – nu există relație

Intervalul de încredere



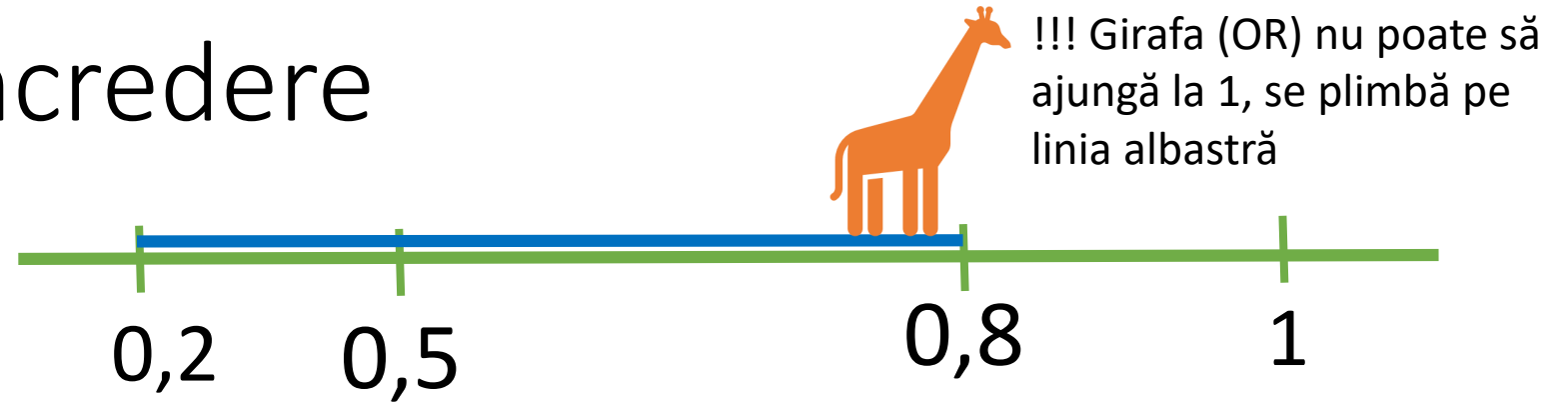
- $RR=3$; 95% IC ($2,3$; 5)
 $1 \notin (2,3; 5) \rightarrow p < 0,05$
 \rightarrow există o relație semnificativă statistic între factor și boală;
 - Șansa de boală este de 3 ori mai mare la cei expusi decât la cei neexpusi

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)

O interpretare posibilă a intervalului de încredere interpretare clinică:

- interval **larg**
ex. (1,1 – 27)
 - studiu **imprecis**
 - interval **îngust**
ex. (2,2 – 2,6)
 - studiu **precis**
-
- voi apreciați
 - intervalul este larg, deci studiul este imprecis
 - intervalul este îngust, deci studiul este precis

O interpretare posibilă a intervalului de încredere interpretare clinică:

- marginea **inferioară** mult mai mare decât 1
ex. (4,2 – 11)
 - factor de **risc important**
 - marginea **inferioară** aproape de 1 și marginea **superioară** aproape de 1
ex. (1,2 – 1,8)
 - factor de **risc lipsit de importanță**
 - marginea **inferioară** aproape de 1 și marginea **superioară** departe de 1
ex. (1,2 – 11)
 - factor de **risc cu importanță neclară**
-
- voi apreciați
 - doar să argumentați bine

O interpretare posibilă a intervalului de încredere interpretare clinică:

- marginea **superioară** mult mai mică decât 1
(0,2 – 0,25)
 - factor de **protecție important**
 - marginea **superioară** aproape de 1 și marginea **inferioară** aproape de 1
ex. (0,8 – 0,95)
 - factor de **risc lipsit de importanță**
 - marginea **superioară** aproape de 1 și marginea **inferioară** departe de 1
ex. (0,2 – 0,95)
 - factor de **risc cu importanță neclară**
-
- voi apreciați
 - doar să argumentați bine

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)

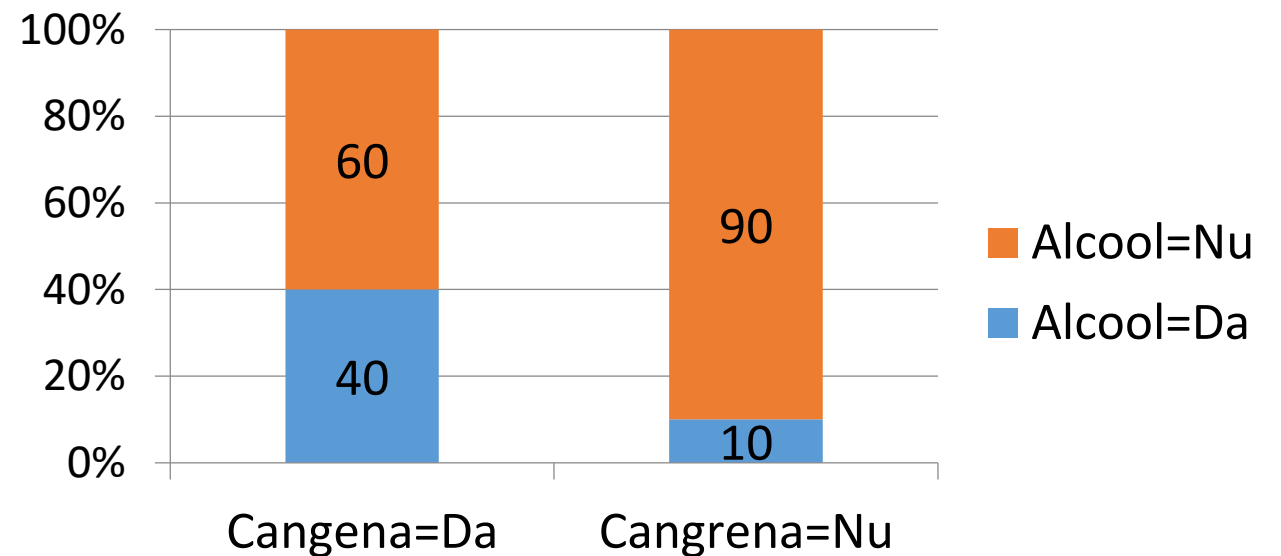
Tabelul de contingenta observat

	Cangrena ⁺	Cangrena ⁻
Alcool ⁺	40	10
Alcool ⁻	60	90
Total	100	100

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)

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

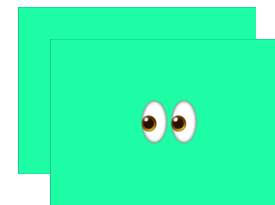
- Raportul sanselor este de 6 ori mai mare ca un subiect cu cangrena sa consume alcool peste limita standard decat a unui subiect care nu are cangrena
- Raportul sanselor indica un factor de risc important (are valoare mare)

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)

Întrebări



- <https://app.wooclap.com/BFKAN2C4?from=event-page>

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 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