

# Περιβαλλοντική επιδημιολογία

Ελένη Σαζακλή

Εντεταλμένη Διδάσκουσα Εργ. Υγιεινής

# Όροι και έννοιες

- **Επιδημιολογία:** μελέτη της κατανομής της υγείας και της νόσου στον πληθυσμό και των καθοριστικών παραγόντων αυτής της κατανομής.
- **Περιβαλλοντική επιδημιολογία:** μελετά τις επιπτώσεις της **περιβαλλοντικής έκθεσης** στην υγεία και τις ασθένειες του πληθυσμού.
- Αντικείμενο της περιβαλλοντικής επιδημιολογίας είναι η **περιβαλλοντική υγεία:** όλοι οι παράγοντες (εξωτερικοί του ανθρώπινου σώματος) που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία.

# Περιβάλλον

- «Περιβάλλον»: περιλαμβάνει το νερό που πίνουμε, τον αέρα που εισπνέουμε, τα τρόφιμα που τρώμε, το χώμα πάνω στο οποίο ζούμε, τα κτίρια στα οποία κατοικούμε, τη δουλειά που κάνουμε και την κοινωνία στην οποία ανήκουμε.
- Όλοι αυτοί οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την υγεία είτε με θετικό είτε με αρνητικό τρόπο.
- Παράγοντες στο περιβάλλον που μπορεί να είναι επιβλαβείς για την υγεία ταξινομούνται ως:
  - χημικοί, φυσικοί ή βιολογικοί,
  - τεχνητοί ή φυσικοί.

# Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- Εκατοντάδες **χημικές ουσίες** έχουν αξιολογηθεί για την τοξικότητά τους, π.χ. από το Μητρώο Τοξικών Ουσιών και Ασθενειών των ΗΠΑ (ATSDR) στο <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaq.html>
- **Φυσικοί παράγοντες** που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία στο γενικό περιβάλλον περιλαμβάνουν το θόρυβο, τη θερμοκρασία και διάφορες μορφές ακτινοβολίας.
- **Μολυσματικοί παράγοντες** αλλά και **βιογενείς ουσίες** που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία (τοξίνες που παράγονται από μύκητες, αλλεργιογόνα που παράγονται από ζώα ή φυτά κ.λπ.)

- Εκτός από την εξέταση της εγγενούς φύσης ενός παράγοντα, είναι χρήσιμο να ληφθούν υπόψη τα **πρότυπα έκθεσης** από (μικρο)περιβάλλοντα, **τα μονοπάτια** και **οι διαδρομές** και να ληφθούν ρητά υπόψη **ο χρόνος** και **ο χώρος** ως σημαντικές διαστάσεις.

# Λόγοι για να διεξάγονται μελέτες περιβαλλοντικής επιδημιολογίας

- Αναζητούμε την αιτία συγκεκριμένων ασθενειών, δηλαδή εάν κάποιες ασθένειες που εμφανίζονται σε συγκεκριμένες κοινότητες οφείλονται σε περιβαλλοντικές εκθέσεις (*ασθένεια που αναζητά την αιτία*). Απαιτείται γνώση για τους μηχανισμούς των ασθενειών ώστε να καθορισθούν οι περιβαλλοντικές εκθέσεις που επιθυμούμε να εξετάσουμε (π.χ. χολέρα στο Λονδίνο 19<sup>ο</sup> αιώνα).

ή

- Αναζητούμε εάν συγκεκριμένες περιβαλλοντικές εκθέσεις μπορούν να οδηγήσουν σε ανάπτυξη ασθένειας (*αιτία που αναζητά την ασθένεια*). Απαιτείται γνώση για την τοξικότητα ή τη βλάβη του περιβαλλοντικού παράγοντα ώστε να καθορισθεί ποια τελικά σημεία της νόσου μπορεί ενδεχομένως να σχετίζονται με την έκθεση (π.χ. επίδραση ιονίζουσας ακτινοβολίας).

Συνεπώς οι περιβαλλοντικές επιδημιολογικές μελέτες αναζητούν

- αιτιώδη σχέση μεταξύ περιβαλλοντικής έκθεσης και ασθένειας
- περιγραφικά δεδομένα για αρχική λήψη αποφάσεων για μία προληπτική δράση
- απάντηση στην ανησυχία της κοινότητας σχετικά με αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης επιπτώσεων στην υγεία που πιστεύεται ότι συνδέονται με αλλαγές στις περιβαλλοντικές συνθήκες
- επιπτώσεις σε περίπτωση χημικού συμβάντος ή κάποιας φυσικής καταστροφής
- εκτιμήσεις κινδύνου

# Συγχυτικοί παράγοντες

- Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία, π.χ. συνήθειες τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα, διατροφικοί παράγοντες ή υποκείμενες ασθένειες που δεν σχετίζονται με το περιβάλλον.
- Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να προκαλούν σύγχυση (confounding) σε εμφανείς συσχετίσεις μεταξύ περιβάλλοντος και ασθενειών.
- Πρέπει να καταγράφονται και να λαμβάνονται υπόψη



# Συναφείς κλάδοι επιδημιολογίας

	Επαγγελματική επιδημιολογία	Περιβαλλοντική Επιδημιολογία
Αντικείμενο	Έκθεση των εργαζομένων σε δυνητικά επιβλαβείς παράγοντες στο εργασιακό περιβάλλον	Έκθεση γενικού πληθυσμού σε δυνητικά επιβλαβείς παράγοντες στο περιβάλλον
Κοινό	Δυνητικά Επιβλαβείς παράγοντες	
Μελέτη	Ενήλικες πληθυσμοί εργαζομένων	Γενικός πληθυσμός όλων των ηλικιών, και των δύο φύλων, υγιείς και ασθενείς
Έκθεση	Συνήθως υψηλότερη και πιο συγκεκριμένη	Συνήθως χαμηλότερη και σε περισσότερους παράγοντες
	Μέτρηση προσωπικής έκθεσης	Περιβαλλοντικές μετρήσεις ή υποκατάστατα έκθεσης
	Ιστορικά αρχεία εργοδοτών	Αρχεία κοινοτήτων ή απογραφής (πιο σπάνια, λιγότερο αξιόπιστα)
	Λιγότερο εύκολη πρόσβαση (απαιτείται άδεια, ασκούνται πιέσεις)	Πιο εύκολη πρόσβαση (απαιτείται έγγραφη συναίνεση)

# Διαφορές μεταξύ τοξικολογίας και επιδημιολογίας

<b>Τοξικολογία</b>	<b>Επιδημιολογία</b>
Πειραματική	Παρατήρησης
Ζώα/Ιστοί/άνθρωποι	Άνθρωποι
Ένα / λίγα υποκείμενα	Πληθυσμός
Μηχανισμοί	Μαύρο κουτί
Αιτιότητα	Συσχέτιση
Υψηλότερες εκθέσεις	Χαμηλή έκθεση
Καθορισμένες εκθέσεις	Εκτιμώμενες εκθέσεις
Δοκιμές κινδύνου πριν από την εισαγωγή του προϊόντος	Εκτίμηση του κινδύνου στον πληθυσμό
<b>Προβλήματα:</b>	
Είδη προεκβολών	Σύγχυση/προκατάληψη
Προεκβολή χαμηλής δόσης	Εκτίμηση έκθεσης
	Προέκταση σε χαμηλή δόση
<b>Από κοινού:</b>	
Έκθεση-απόκριση	Έκθεση-απόκριση

- Ο κύριος στόχος των περιβαλλοντικών επιδημιολογικών μελετών είναι να προσδιοριστεί εάν

η έκθεση σε έναν ή περισσότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες συνδέεται με μια επίδραση ή αλλαγή στην κατάσταση υγείας.

- Εάν υπάρχει συσχέτιση, είναι επιθυμητό να δείξουμε τη **σχέση έκθεσης-απόκρισης**, δηλαδή τη σχέση που περιγράφει πώς η αύξηση του επιπέδου έκθεσης συνδέεται με αύξηση του ποσοστού επίδρασης στην υγεία.

# Έκθεση

- Ως **έκθεση** ορίζεται η επαφή που συμβαίνει μεταξύ ενός περιβαλλοντικού κινδύνου και του ανθρώπινου σώματος.
- Στην περιβαλλοντική επιδημιολογία, η έκθεση σε μια περιβαλλοντική ουσία ορίζεται ως κάθε επαφή μεταξύ μιας ουσίας που βρίσκεται σε ένα περιβαλλοντικό μέσο (π.χ. νερό, αέρας, έδαφος) και της επιφάνειας του ανθρώπινου σώματος (π.χ. δέρμα, αναπνευστικός σωλήνας).

# Μονοπάτια και οδοί έκθεσης

- Η φυσική πορεία ενός ρύπου από την πηγή μέχρι ένα άτομο είναι το **μονοπάτι έκθεσης (exposure pathway)**
- Ο τρόπος με τον οποίο μια ουσία εισέρχεται στο σώμα ονομάζεται **οδός έκθεσης (exposure route)**
- Παράδειγμα: ρύποι εκπέμπονται από την εξάτμιση αυτοκινήτων (πηγή), διασπείρονται στους δρόμους και στον εξωτερικό αέρα (μονοπάτι έκθεσης) και εισέρχονται στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της εισπνοής, της κατάποσης και της άμεσης επαφής με το δέρμα ή τα μάτια (οδοί έκθεσης)

# Exposure Pathway Diagram

**Source:  
Gold Mine**



**Child Workers**



Environmental  
Media: Air/Dust



Environmental  
Media: Water



Environmental  
Media: Soil



Environmental  
Media: Food



Exposure Route:  
Inhalation



Exposure Route:  
Ingestion



Exposure Route:  
Dermal Absorption



Receptor Population:  
All of people of the community,  
especially woman and children



- **Δόση:** η ποσότητα του επικίνδυνου παράγοντα που εισέρχεται στο σώμα. Η δόση καθορίζει εάν το άτομο που εκτέθηκε θα παρουσιάσει ή όχι κάποια επίπτωση.
- **Δόση οργάνου-στόχου:** η ποσότητα του παράγοντα που φθάνει στο ευαίσθητο όργανο ή ιστό μέσα στο σώμα
- Η **εσωτερική δόση** και η **ευαισθησία** σε ένα αποτέλεσμα επηρεάζεται από τη γενετική διακύμανση του πληθυσμού. Έτσι, μπορεί να εμφανιστεί μεταβλητότητα στην κατανομή της δόσης σε ένα υποσύνολο του πληθυσμού, ακόμη και αν τα μέλη του πληθυσμού έχουν παρόμοιες εκθέσεις.

# Εκτίμηση έκθεσης

- Από δεδομένα που συλλέγονται από περιβαλλοντικά όργανα παρακολούθησης
- ή εκτιμήσεις που λαμβάνονται με άμεσες ή έμμεσες μεθόδους
  
- Δεδομένα παρακολούθησης → εκτίμηση έκθεσης
- Έκθεση → εκτίμηση της δόσης
- Δόση → εκτίμηση της βιολογικά αποτελεσματικής δόσης στο όργανο-στόχο

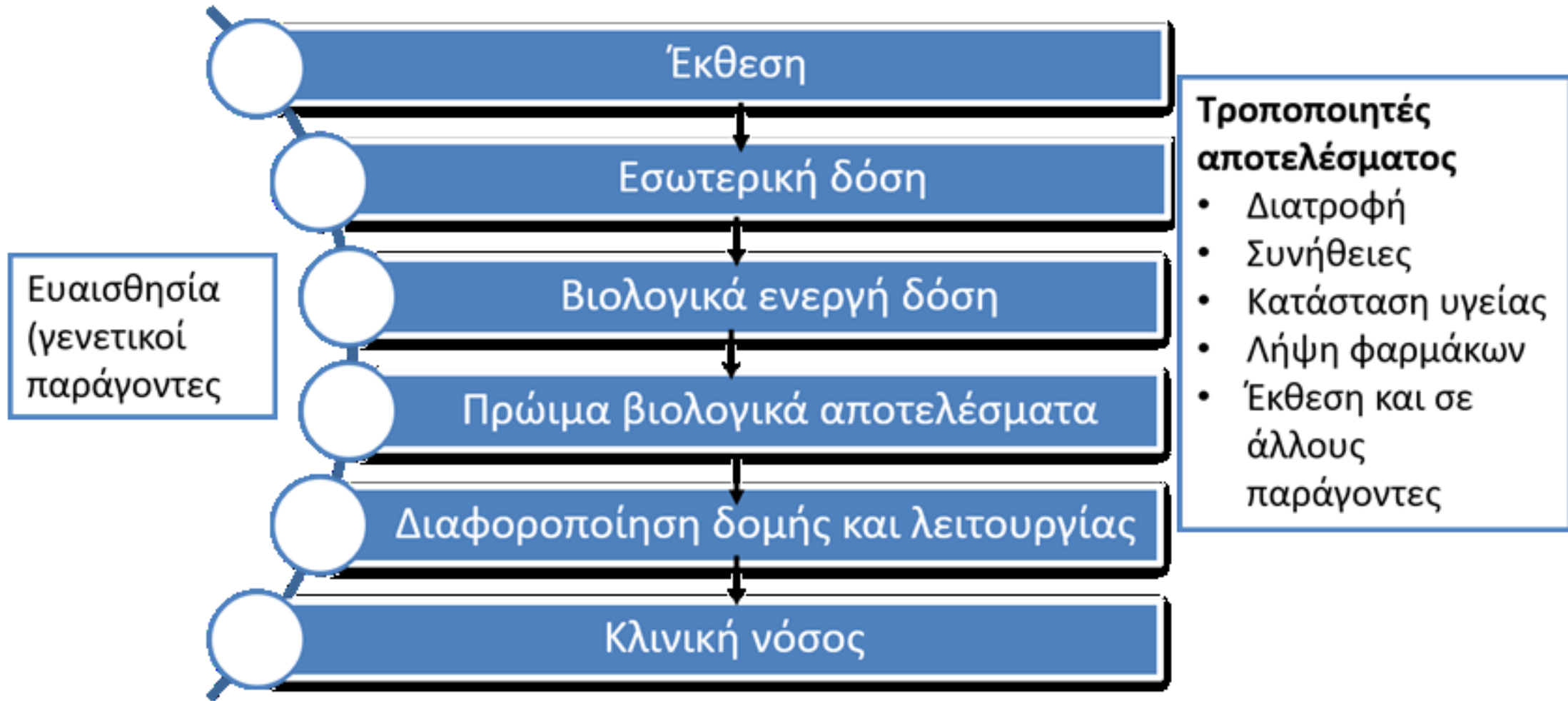


# Υποκατάστατα έκθεσης

- Η μέτρηση της πραγματικής έκθεσης δεν είναι πάντοτε δυνατή.
- Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιούμε ως εκτιμητές της έκθεσης, άλλους παράγοντες (**υποκατάστατα της έκθεσης, proxy**), π.χ. τόπος κατοικίας ενός ατόμου, απόσταση από την πηγή εκπομπής ρύπων κλπ.

# Επίδραση – αποτέλεσμα (Effect)

- **Αποτέλεσμα:** οποιαδήποτε αλλαγή στην κατάσταση της υγείας ή στη λειτουργία του σώματος που μπορεί να αποδειχθεί ότι οφείλεται σε έκθεση σε ένα περιβαλλοντικό κίνδυνο.
- Ο όρος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ένα άτομο, αλλά και για μια αλλαγή στη μέση εμπειρία ενός πληθυσμού. Μερικοί επιδημιολόγοι χρησιμοποιούν τον όρο μόνο σε σχέση με τους πληθυσμούς.
- Επιπτώσεις στην υγεία (ευρύ φάσμα): από υποκειμενική ενόχληση έως έκδηλη ασθένεια ή θάνατο, και μπορεί να περιλαμβάνουν περισσότερα από ένα συστήματα οργάνων.



Η πορεία από την έκθεση έως την κλινική νόσο

# Τροποποιητές αποτελέσματος (Effect modifiers)

- Η πιθανότητα μετάβασης από τις πρώιμες βιολογικές επιδράσεις στην κλινική νοσηρότητα ή το θάνατο μπορεί να επηρεαστεί από τη συνεχή έκθεση στον παράγοντα κινδύνου.
- Μπορεί να τροποποιηθεί ή να επηρεαστεί από την ατομική ευαισθησία, όπως γενετικούς παράγοντες και προσωπικές συνήθειες, διατροφή, χρήση φαρμάκων και ταυτόχρονη έκθεση σε άλλους αιτιώδεις παράγοντες.

# Πρώιμες δυσμενείς επιπτώσεις

- Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον επικεντρώνεται σε μετρήσιμες παθοφυσιολογικές αλλαγές και πρώιμες δυσμενείς επιπτώσεις, παρά σε εμφανείς κλινικές ασθένειες.
- Παραδείγματα πρώιμων δυσμενών επιδράσεων περιλαμβάνουν βιολογικούς δείκτες ή βιοδείκτες για γονιδιοτοξικές επιδράσεις, ανοσοτοξικότητα και νευρολογικές βλάβες.

# Βιοδείκτες

- **Βιολογικός δείκτης ή βιοδείκτης:** κάθε μετρήσιμη βιοχημική, φυσιολογική, κυτταρολογική, μορφολογική ή άλλη βιολογική παράμετρος που μπορεί να ληφθεί από ανθρώπινους ιστούς, υγρά ή εκπνεόμενα αέρια, και συνδέεται με την έκθεση σε περιβαλλοντικό ρύπο.
- Ιστοί και υγρά για μέτρηση βιοδεικτών: αίμα, ούρα, κόπρανα, δόντια, μαλλιά, σάλιο, αμνιακό υγρό, κύτταρα, σπέρμα, νύχια χεριών και ποδιών και ο υποδόριος λιπώδης ιστός.
- Το αίμα και τα ούρα είναι τα υλικά που χρησιμοποιούνται πιο συχνά ως βιοδείκτες.

# Βιοδείκτες έκθεσης

- **Βιοδείκτες έκθεσης:** μετρήσεις των ρύπων ή των μεταβολιτών τους στους ιστούς και τα υγρά του σώματος. Αντικατοπτρίζουν τις ποσότητες ρύπων που έχουν εισέλθει στο ανθρώπινο σώμα. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση της νικοτίνης και της κοτινίνης πλάσματος στα βρέφη αποτελούν δείκτες περιβαλλοντικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου.
- Οι βιοδείκτες έκθεσης ενσωματώνουν την έκθεση από όλες τις περιβαλλοντικές οδούς, επομένως δεν είναι δυνατή η χρήση μόνο τέτοιων βιοδεικτών για τον προσδιορισμό των οδών της περιβαλλοντικής έκθεσης.

Πίνακας. Η νικοτίνη και η κοτινίνη ως **βιολογικοί δείκτες έκθεσης** στον καπνό του περιβάλλοντος στα βρέφη (από Sørensen et al., 2007)

Πλήθος γονιών που καπνίζουν	N	Νικοτίνη πλάσματος (ng/mL) (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση)	Κοτινίνη πλάσματος (ng/mL) (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση)
<b>0</b>	221	0,36 ± 0,18	0,41 ± 0,96
<b>1</b>	74	0,47 ± 0,26*	2,78 ± 5,31*
<b>2</b>	41	1,00 ± 1,19*	9,01 ± 8,21*
Ημερήσια έκθεση (τσιγάρα/ημέρα)			
<b>0</b>	301	0,40 ± 0,22	0,96 ± 3,03
<b>1-9</b>	56	0,61 ± 0,51*	4,80 ± 6,78*
<b>10-25</b>	27	1,05 ± 1,32*	8,74 ± 6,21*

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά από τη μηδενική έκθεση ( $p < 0.01$ ).



# Βιοδείκτες αποτελέσματος

- **Βιοδείκτες αποτελέσματος:** δείχνουν πρώιμες ανεπιθύμητες καταστάσεις ή βλάβη ενός συστήματος οργάνων,
- π.χ. βιοδείκτες αναπαραγωγικών επιδράσεων: μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων και μεταλλάξεις σωματικών κυττάρων.
- π.χ. βιοδείκτες καρκινογένεσης: προσθήκες στο DNA και χρωσωμικές εκτροπές

# Βιοδείκτες ευαισθησίας

- **Βιοδείκτες ευαισθησίας:** δείχνουν εάν ένα άτομο έχει γενετικές ή περιβαλλοντικά παραγόμενες διακυμάνσεις στο μεταβολισμό μιας χημικής ουσίας, οι οποίες επηρεάζουν την επίδραση της ουσίας στο όργανο-στόχο.
- Π.χ. γενετικός πολυμορφισμός σε μικροσωμικά ένζυμα (κυτόχρωμα P450), επηρεάζει το μεταβολισμό πολλών τοξικών χημικών ουσιών. Άτομα με ορισμένες γενετικές μορφές αυτών των ενζύμων έχουν μειωμένη ικανότητα να μεταβολίζουν ορισμένες χημικές ουσίες.
- Στις επιδημιολογικές μελέτες, οι βιοδείκτες ευαισθησίας βελτιώνουν την ακρίβεια και την ισχύ των συσχετίσεων έκθεσης-νόσου (διευκρινίζουν παραλλαγές που μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στην ευαισθησία και όχι σε διαφορές στις εκθέσεις).

# Τοπικές και συστημικές επιδράσεις

- **Τοπικές επιδράσεις:** εμφανίζονται στο σημείο επαφής με τον περιβαλλοντικό κίνδυνο, π.χ. η εισπνοή αερίου χλωρίου προκαλεί σοβαρή βλάβη στους ιστούς της αναπνευστικής οδού ή ερεθισμός ματιών μετά την έκθεση σε υψηλά επίπεδα όζοντος.
- Μια χημική ουσία, για παράδειγμα, μεταφέρεται (συνήθως μέσω του αίματος) μετά την απορρόφηση, σε άλλο ιστό. Ένα **συστημικό αποτέλεσμα** μπορεί στη συνέχεια να συμβεί σε αυτόν τον ιστό.

# Είδη επιδράσεων

- **Οξεία επίδραση:** αναπτύσσεται πολύ γρήγορα μετά την έναρξη της έκθεσης
- **Χρόνια επίδραση:** απαιτεί σημαντικό χρόνο για να αναπτυχθεί.
- **Προσωρινή (ή αναστρέψιμη) επίδραση:** εξαφανίζεται μετά το τέλος της έκθεσης,
- **Μόνιμη (ή μη-αναστρέψιμη) επίδραση:** επιμένει μετά το τέλος της έκθεσης.
- Οι χρόνιες επιδράσεις συχνά συνδέονται με μακροχρόνια έκθεση, αλλά σε επίπεδα χαμηλότερα από εκείνα στα οποία παρατηρούνται οξείες επιδράσεις.
- Η επαναλαμβανόμενη έκθεση μπορεί να προκαλέσει αναστρέψιμη επίδραση, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει μη αναστρέψιμη βλάβη — για παράδειγμα, μόνιμη απώλεια ακοής μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση στο θόρυβο.

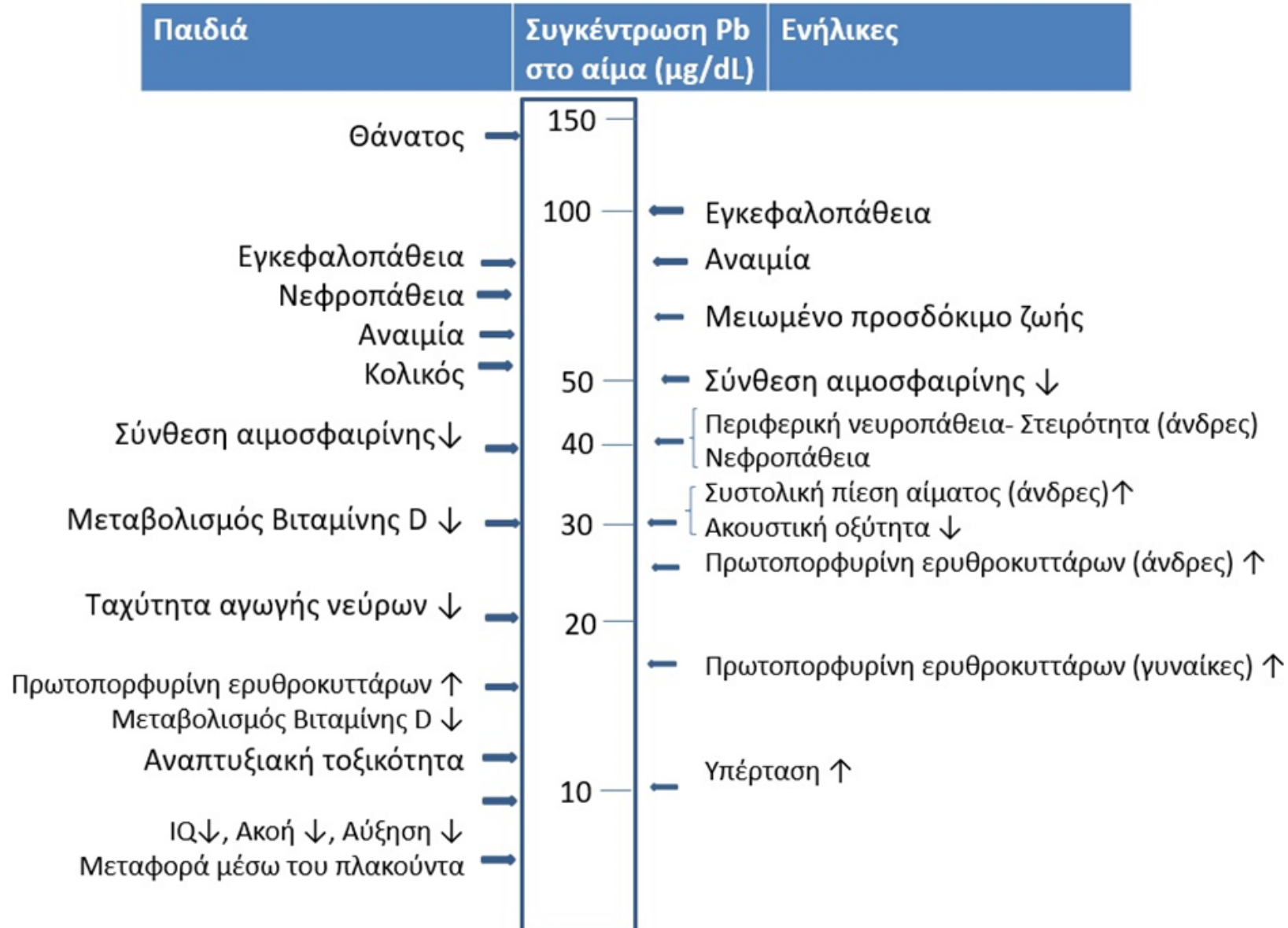
# Πολλαπλές εκθέσεις – πολλαπλές επιπτώσεις

- Μεμονωμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν **πολλαπλές επιπτώσεις**. Για παράδειγμα, ο μόλυβδος προκαλεί βιοχημικές αλλοιώσεις στο σύστημα της αίμης οδηγώντας σε αναιμία, ενώ ταυτόχρονα επηρεάζει το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα.
- Μπορεί επίσης να συμβαίνουν συνδυασμένες εκθέσεις σε διάφορους κινδύνους. Πολύπλοκες καταστάσεις μπορεί να συμβούν εάν η έκθεση αποτελείται από ένα μείγμα πολλών χημικών ουσιών, όπως σε ορισμένους χώρους επικίνδυνων αποβλήτων.

# Λανθάνουσα περίοδος – καθυστέρηση επίδρασης

- **Λανθάνουσα περίοδος:** χρονική περίοδος μεταξύ της σχετικής έκθεσης και της έναρξης της επίδρασης.
- Η παρακολούθηση των επιζώντων της ατομικής βόμβας στη Χιροσίμα και το Ναγκασάκι έδειξε ότι οι λανθάνουσες περίοδοι για τον καρκίνο, μετά την έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, κυμαίνονταν από μερικά χρόνια για τη λευχαιμία έως δεκαετίες για συμπαγείς όγκους.
- Ο προσδιορισμός των πρώιμων υποκλινικών σημείων τοξικότητας μπορεί να είναι σημαντικός, ιδιαίτερα εάν οι όψιμες επιδράσεις είναι σοβαρές.

# Σχέση μεταξύ έκθεσης και αποτελέσματος

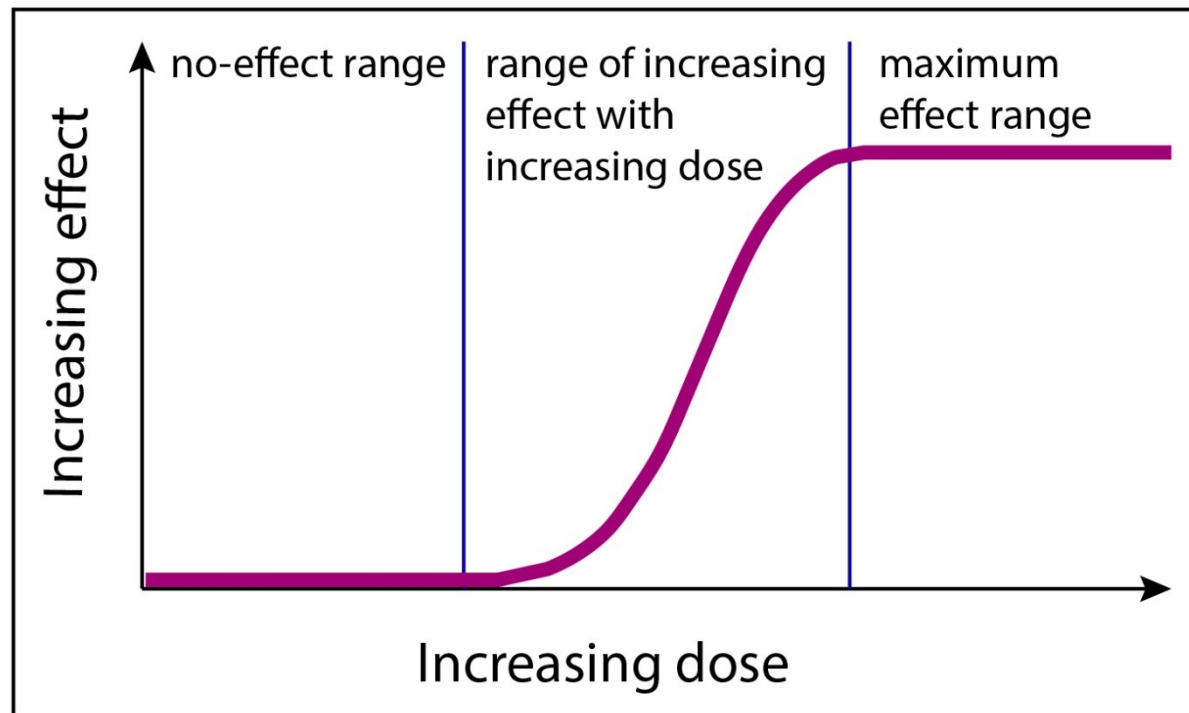


Η σοβαρότητα των επιδράσεων μετά την έκθεση σε έναν τοξικό παράγοντα αυξάνεται με την αύξηση της δόσης: από τη φυσιολογική προσαρμογή έως τη μη αναστρέψιμη βλάβη.

Σχέση επίδρασης δόσης μολύβδου στον άνθρωπο

# Καμπύλη δόσης-απόκρισης

- Δείχνει πώς αυξάνεται ο κίνδυνος επίδρασης στην υγεία με την αύξηση της δόσης και εάν υπάρχει κατώφλι



Η σχέση μεταξύ δόσης & απόκρισης μπορεί να τροποποιηθεί από την ηλικία, το φύλο ή από άλλες εκθέσεις.

Τα μικρά παιδιά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στις επιδράσεις του μολύβδου στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Το κάπνισμα φαίνεται να ενισχύει την πρόκληση καρκίνου του πνεύμονα που σχετίζεται με την έκθεση στον αμίαντο.



- Συνήθως στο γενικό πληθυσμό έχουμε χαμηλά επίπεδα έκθεσης και οι σχέσεις δόσης-απόκρισης μπορεί να είναι αδύναμες.
- Αύξηση ισχύος της μελέτης:
  1. με επιλεκτική συμπερίληψη υπο-πληθυσμών με ιδιαίτερα εκτεθειμένα άτομα
  2. με εστίαση σε ευαίσθητα άτομα για ανίχνευση σπανιότερων επιδράσεων
  3. με αύξηση της ακρίβειας των μετρήσεων της έκθεσης και των συγχυτικών παραγόντων.
- Μια μελέτη περιβαλλοντικής επιδημιολογίας που δείχνει μια ισχυρή και με πιστότητα σχέση δόσης-απόκρισης συνήθως δίνει πειστικά στοιχεία για προληπτική δράση.

# Ανασκόπηση των επιδημιολογικών αρχών

- Θεμελιώδης προϋπόθεση στην επιδημιολογία: **η ασθένεια δεν εμφανίζεται τυχαία στον ανθρώπινο πληθυσμό.**
- Υπάρχουν αίτια για μια νόσο. Προσδιορίζονται μελετώντας τα **πρότυπα εμφάνισης της νόσου μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών,** ιδίως συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της υγείας των εκτιθέμενων πληθυσμών με εκείνα των μη εκτεθειμένων πληθυσμών.

Πληθυσμός υπό κίνδυνο (τα άτομα που μπορούν να αναπτύξουν το αποτέλεσμα υγείας που μελετάται)

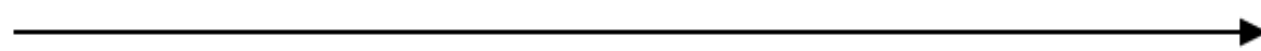


Πληθυσμός – στόχος (άτομα υπό κίνδυνο στα οποία θα βασισθεί μία μελέτη)



Πληθυσμός προέλευσης

Χρόνος



Περίοδος κινδύνου (ανθρωπο-χρόνος του πληθυσμού προέλευσης)



(Δείγμα εκτειθέμενων και μη-εκτειθέμενων από τον πληθυσμό προέλευσης)



(Δείγμα περιπτώσεων και μη-περιπτώσεων από την περίοδο κινδύνου)

Πληθυσμός μελέτης (μελέτη κοόρτης)

Πληθυσμός μελέτης (μελέτη ασθενών - μαρτύρων)

Χρόνος



Περίοδος μελέτης (ανθρωπο-χρόνος του πληθυσμού μελέτης)

# Σχεδιασμός επιδημιολογικών μελετών

- Ο σχεδιασμός διαφέρει ως προς τον τρόπο με τον οποίο λαμβάνεται το δείγμα του πληθυσμού μελέτης από τον αρχικό πληθυσμό.
- **Μελέτη κοόρτης:** λαμβάνεται δείγμα ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο από τον αρχικό πληθυσμό. Ο πληθυσμός μελέτης παρακολουθείται στον χρόνο για να μετρηθεί η εμφάνιση της έκβασης υγείας. Η παρακολούθηση του ανθρωπο-χρόνου του πληθυσμού μελέτης σε μια μελέτη κοόρτης είναι η περίοδος μελέτης (study period).
- **Μελέτη ασθενών – μαρτύρων:** ο πληθυσμός μελέτης αποτελείται από ένα δείγμα περιπτώσεων (ασθενείς) και μη περιπτώσεων (μάρτυρες) κατά την περίοδο κινδύνου του πληθυσμού προέλευσης.

# Case-Control Versus Cohort Studies

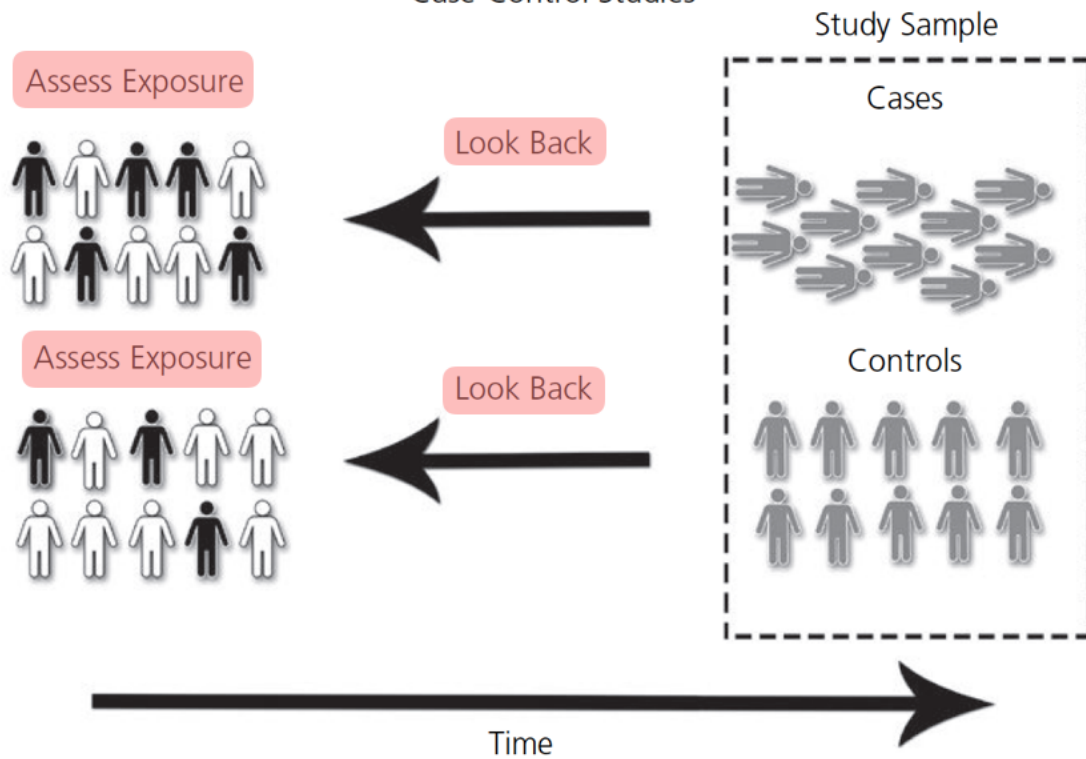
## Similarities

- Both Are Analytical
- Both Can Examine Associations

## Case-Control Study (Differences)

- Track *Backward* From Outcome To Exposure
- Are Inherently Retrospective (Past)

Case-Control Studies



Study Sample

Cases

Controls

Look Back

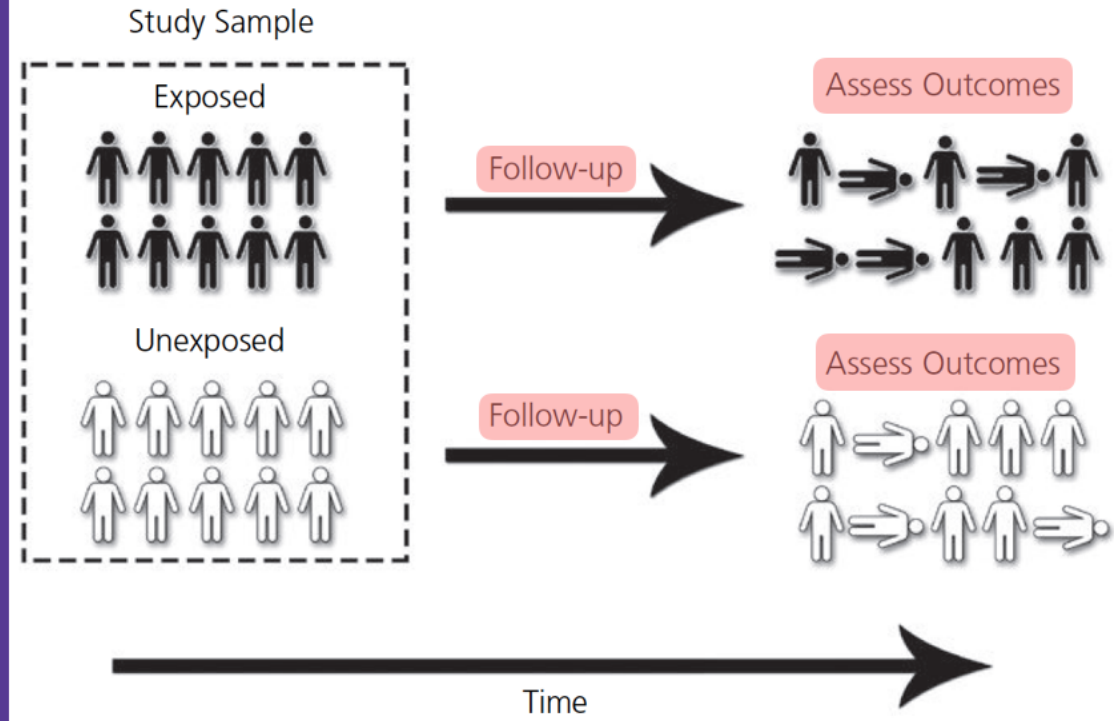
Look Back

Time

## Cohort Study (Differences)

- Track *Forward* From Exposure To Outcome
- Can Be Retrospective (Past) Or Prospective (Future)

Cohort Studies



Study Sample

Exposed

Unexposed

Follow-up

Follow-up

Time

Figure 134.4. Structure of a case-control study.

Figure 134.3. The structure of a cohort study.

# Μέτρηση της υγείας σε πληθυσμούς

- Ο πιο βασικός δείκτης μέτρησης της εμφάνισης της νόσου είναι ο απλός αριθμός των ατόμων που έχουν προσβληθεί.
- Πρέπει επίσης να γνωρίζουμε το μέγεθος του πληθυσμού υπό κίνδυνο και τη χρονική περίοδο κατά την οποία παρατηρήθηκε ο αριθμός των ασθενών.
- Η εμφάνιση της νόσου μπορεί στη συνέχεια να υπολογιστεί ως συνάρτηση του αριθμού των συμβάντων έκβασης της υγείας ανά μονάδα πληθυσμού για μια καθορισμένη χρονική περίοδο.
- **Επιπολασμός (prevalence):** ο αριθμός των περιπτώσεων που υπάρχουν σε μια καθορισμένη χρονική στιγμή
- **Επίπτωση (incidence):** ο αριθμός των νέων περιπτώσεων που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια μιας δεδομένης περιόδου.

# Μέτρα επίπτωσης

- **Ρυθμός επίπτωσης (incidence rate):** ο αριθμός των περιπτώσεων διαιρούμενος με τον ανθρωπο-χρόνο του πληθυσμού

$$I = \frac{M_1}{Y_T} \text{ {1} όπου } M_1 \text{ σύνολο νέων περιπτώσεων και } Y_T \text{ ανθρωπο-έτη υπό κίνδυνο}$$

- **Αθροιστική επίπτωση (cumulative incidence) (ονομάζεται επίσης ποσοστό επίπτωσης, incidence proportion):** το ποσοστό των συμμετεχόντων που αναπτύσσουν το αποτέλεσμα της υγείας. Είναι αδιάστατο μέγεθος. Πρέπει να προσδιορίζεται η σχετική χρονική περίοδος.

$$R = \frac{M_1}{T} \text{ {2} όπου } M_1 \text{ σύνολο νέων περιπτώσεων και } T \text{ συνολικός πληθυσμός μελέτης}$$

Η αθροιστική επίπτωση είναι εννοιολογικά η ίδια με την πιθανότητα (ή τον κίνδυνο) ενός ατόμου να αναπτύξει το αποτέλεσμα της υγείας, όπως εκτιμάται από τη μελέτη ενός πληθυσμού.

# Μέτρα επιπολασμού

- **Ποσοστό επιπολασμού (prevalence proportion):** ο αριθμός των υφιστάμενων περιπτώσεων σε μια χρονική στιγμή, διαιρούμενος με το μέγεθος του πληθυσμού. Αδιάστατο μέγεθος. Πρέπει να προσδιοριστεί το σχετικό χρονικό σημείο.

$$P = \frac{M_1}{T} \{3\}$$

- Δείχνει το μέγεθος του πληθυσμού που πλήττεται.
- Κατάλληλο μέτρο για χρόνιες παθήσεις



# Συγκρίσεις και συσχετίσεις

- Μια επιδημιολογική μελέτη επιδιώκει γενικά να **εκτιμήσει την επίδραση της έκθεσης που ενδιαφέρει συγκρίνοντας την εμφάνιση της νόσου σε μια εκτεθειμένη ομάδα με την εμφάνιση της νόσου σε μια ομάδα που δεν έχει εκτεθεί.**
- Οι συγκρίσεις οδηγούν σε ποσοτικές εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου και της διαφοράς κινδύνου.

	Ασθενείς	Υγιείς	Σύνολο
Εκτεθειμένοι	a	b	a + b
Μη-εκτεθειμένοι	c	d	c + d
Σύνολο	a + c	b+d	

**Σχετικός κίνδυνος :** ο λόγος του ποσοστού επίπτωσης στην εκτεθειμένη ομάδα ( $a/(a+b)$ ) προς εκείνον της ομάδας που δεν έχει εκτεθεί ( $c/(c+d)$ )  
 Δηλαδή  $RR = a / (a+b) / c/(c+d)$   
 Δίνει την πιθανότητα να ασθενήσεις εάν έχεις εκτεθεί προς την πιθανότητα να ασθενήσεις εάν δεν έχεις εκτεθεί

Εάν δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και αποτελέσματος υγείας, ο λόγος είναι ίσος με 1,0 (τα ποσοστά ή οι κίνδυνοι είναι πανομοιότυποι στις εκτεθειμένες και τις μη εκτεθειμένες ομάδες).

**Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio):** ο λόγος των πιθανοτήτων έκθεσης των περιπτώσεων (ασθενείς που έχουν εκτεθεί προς ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί,  $a/c$ ) προς τις πιθανότητες έκθεσης στους μάρτυρες (υγιείς που έχουν εκτεθεί προς υγιείς που δεν έχουν εκτεθεί  $b/d$ ), ή ( $ad/bc$ ).

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

# Διαφορά ποσοστών και διαφορά κινδύνου ως δείκτες μέτρησης της επίδρασης

- Αντί για τους λόγους, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις διαφορές της επίδρασης: διαφορά ρυθμών (rate difference) ( $I_1 - I_0$ ) και διαφορά κινδύνου (risk difference) ( $R_1 - R_0$ ). Το ποσοστό στην ομάδα που δεν έχει εκτεθεί αφαιρείται από το ποσοστό στην ομάδα των εκτεθειμένων.
- Τα μέτρα διαφοράς είναι χρήσιμα κατά την αξιολόγηση των επιπτώσεων μιας έκθεσης στη δημόσια υγεία. Για παράδειγμα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της ποσότητας ασθένειας που μπορεί ενδεχομένως να εξαλειφθεί ως αποτέλεσμα μιας παρέμβασης για τη μείωση της περιβαλλοντικής έκθεσης.
- Εάν δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης και της έκβασης της υγείας, η διαφορά ποσοστών είναι ίση με μηδέν.

Exposure Status	Diseased	No Disease	Population	Cumulative Incidence (Risk)
Exposed	500	9,500	10,000	0.050
Not Exposed	900	89,100	90,000	0.010
Column Totals	1,400	98,600	100,000	0.014

**Αποδιδόμενο κλάσμα για τον πληθυσμό (population attributable fraction)**

Το αποδιδόμενο κλάσμα για ολόκληρο τον πληθυσμό είναι ο κίνδυνος (επίπτωσης) στο συνολικό πληθυσμό που μπορεί να αποδοθεί στην έκθεση.

Στον παραπάνω πίνακα υπάρχουν 1.400 συνολικά κρούσματα στη στήλη «Ασθενείς», αλλά μόνο 500 από αυτά είχαν εκτεθεί. Καμία από τις άλλες 900 περιπτώσεις δεν μπορεί να αποδοθεί στην έκθεση, επειδή δεν εκτέθηκαν. Συνεπώς, μόνο  $500/1.400 = 0,357$ , ή 35,7% των νοσούντων ατόμων εκτέθηκαν (35,7% είναι το ποσοστό των εκτεθειμένων περιπτώσεων).

Ωστόσο, δεν μπορούν να αποδοθούν όλες αυτές οι ασθένειες στην έκθεση. Έχουμε 900 ασθενείς (από σύνολο πληθυσμού 90000), οι οποίοι δεν εκτέθηκαν, δηλαδή  $900/90000 = 1\%$ .

Άρα στο σύνολο των 10000 (συνολικός πληθυσμός που εκτέθηκε) αναμένεται οι 100 (το 1%) να μην νόσησαν εξαιτίας της έκθεσης.

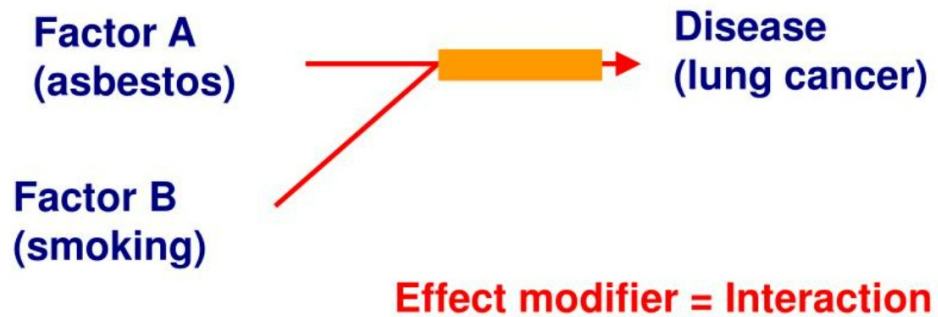
Άρα από τους 500 νοσούντες εκτεθειμένους, μόνο για τους 400 (500-100) μπορούν να αποδώσουμε την νόσο στην έκθεση.

Το αποδιδόμενο κλάσμα για τον πληθυσμό είναι  $400 / 1400 = 28,6\%$  (το κλάσμα των περιπτώσεων που μπορεί να αποδοθεί στην έκθεση για όλο τον πληθυσμό).

# Τροποποίηση αποτελέσματος (effect modification)

- **Τροποποίηση αποτελέσματος (effect modification):** συμβαίνει όταν ένας τρίτος παράγοντας (ο τροποποιητής) επηρεάζει την επίδραση της έκθεσης στον πληθυσμό της μελέτης.
- Ένα παράδειγμα τροποποίησης του αποτελέσματος: η γαστρεντερική απορρόφηση του μολύβδου αυξάνεται σε παιδιά με δίαιτες ανεπαρκείς σε ασβέστιο ή σίδηρο. Συνεπώς, ο κίνδυνος δηλητηρίασης από μόλυβδο είναι μεγαλύτερος μεταξύ των παιδιών με ανεπάρκεια σε σίδηρο ή ασβέστιο από ό,τι μεταξύ των παιδιών με ίδια έκθεση στο μόλυβδο, αλλά καλύτερη διατροφική κατάσταση.

## Effect modification



Τροποποίηση της επίδρασης μπορεί να προκύψει από πολλαπλές περιβαλλοντικές εκθέσεις, όταν η συνδυασμένη επίδραση των εκθέσεων διαφέρει από τη συνολική επίδραση των ξεχωριστών εκθέσεων.

Για παράδειγμα, ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα μετά από έκθεση τόσο στον αμίαντο όσο και στον καπνό του τσιγάρου είναι κάτι περισσότερο από προσθετικός, αλλά κάπως λιγότερο από πολλαπλασιαστικός των σχετικών κινδύνων που αποδίδονται στις ξεχωριστές εκθέσεις

# Εγκυρότητα (συστηματικό σφάλμα, μεροληψία και σύγχυση)

- Στόχος κάθε περιβαλλοντικής επιδημιολογικής μελέτης είναι να γίνει όσο το δυνατόν **ακριβέστερη εκτίμηση** της ποσοτικής σχέσης μεταξύ ενός περιβαλλοντικού παράγοντα και της εμφάνισης μιας ασθένειας.
- Ωστόσο, κάποιο σφάλμα είναι αναπόφευκτο.

Σφάλμα

↙      ↘

Τυχαίο

Συστηματικό

**Συστηματικό σφάλμα (systematic error):** «τραβά» συστηματικά την εκτίμηση του παρατηρούμενου αποτελέσματος προς ή μακριά από την πραγματική τιμή

**Τυχαίο σφάλμα (random error):** απόκλιση, λόγω τύχης, μιας παρατήρησης σε ένα δείγμα από την πραγματική τιμή του πληθυσμού.

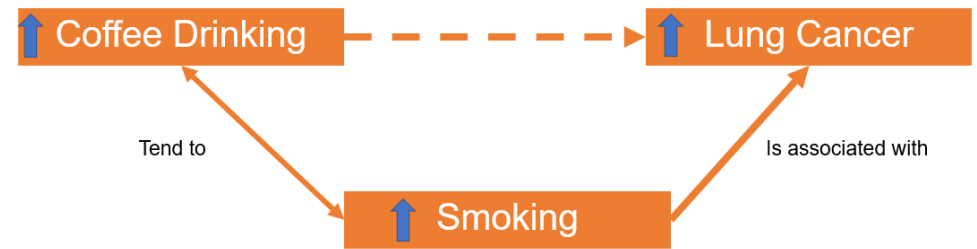
- Το τυχαίο σφάλμα οφείλεται στη μεταβλητότητα των δεδομένων με μικρό πλήθος. Μπορεί να μειωθεί κάνοντας μια μεγαλύτερη μελέτη.
- Το συστηματικό σφάλμα είναι ένα εγγενές χαρακτηριστικό του σχεδιασμού της μελέτης και του υπό μελέτη πληθυσμού και δεν μπορεί να μειωθεί απλά κάνοντας μια μεγαλύτερη μελέτη
- **Εγκυρότητα (validity) ή ακρίβεια (accuracy)** είναι ο βαθμός στον οποίο τα συστηματικά σφάλματα είναι ελεγχόμενα.
- **Μεροληψία (bias):** χρησιμοποιείται γενικά για την περιγραφή συστηματικών σφαλμάτων.
- Τρεις κύριες μορφές μεροληψίας: μεροληψία επιλογής, μεροληψία πληροφοριών και σύγχυση



# Σύγχυση (confounding)

- **Σύγχυση:** συμβαίνει όταν οι εκτεθειμένες και οι μη εκτεθειμένες ομάδες **δεν είναι συγκρίσιμες** λόγω εγγενών διαφορών στον κίνδυνο ασθένειας. Οι διαφορές αυτές οφείλονται συνήθως σε μεμονωμένα χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, το φύλο ή το κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο, ή στην έκθεση σε άλλους παράγοντες κινδύνου.

# Σύγχυση (confounding)



- 3 προϋποθέσεις είναι απαραίτητες για να κατηγοριοποιηθεί ένας παράγοντας ως συγχυτικός:

- ❖ πρέπει να είναι παράγοντας κινδύνου για την ασθένεια, ελλείψει της υπό μελέτη έκθεσης

- ❖ πρέπει να συνδέεται με την έκθεση στον πληθυσμό μελέτης και

- ❖ δεν πρέπει να επηρεάζεται από την έκθεση ή την ασθένεια

Δεν μπορεί να είναι ένας ενδιάμεσος παράγοντας (intermediate factor) στην αιτιώδη οδό μεταξύ έκθεσης και ασθένειας. Ένας ενδιάμεσος παράγοντας είναι αυτός που προκαλείται από την έκθεση και ο οποίος, με τη σειρά του, προκαλεί την έκβαση της νόσου

- Παράδειγμα: άρρωστα με διάρροια παιδιά λαμβάνουν νοσοκομειακή θεραπεία, ενώ άλλα άρρωστα παιδιά λαμβάνουν παραδοσιακές θεραπείες στο σπίτι.
- Καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία μπορεί να παρατηρηθούν μεταξύ των παιδιών που έλαβαν τη νοσοκομειακή θεραπεία. Ωστόσο, αυτά τα παιδιά μπορεί να ζουν σε πόλη και να τρέφονται καλύτερα, οπότε η φαινομενικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της νοσοκομειακής θεραπείας είναι μεγαλύτερη από την πραγματική αποτελεσματικότητα, λόγω σύγχυσης εξαιτίας της διατροφικής κατάστασης.
- Εναλλακτικά, τα παιδιά που έλαβαν νοσοκομειακή περίθαλψη μπορεί να την έλαβαν επειδή θεωρήθηκαν πολύ άρρωστα. Σε αυτή την περίπτωση, η προφανής επίδραση της νοσοκομειακής θεραπείας μπορεί να είναι μικρότερη από την πραγματική επίδραση λόγω σύγχυσης εξαιτίας διαφορών στη σοβαρότητα της ασθένειας μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων.

# Δειγματοληψία του πληθυσμού

- Μονάδα δειγματοληψίας: η βασική μονάδα γύρω από την οποία προγραμματίζεται μια διαδικασία δειγματοληψίας (άτομα, γεγονότα ζωής, κοινότητες).
- Το σύνολο των μονάδων δειγματοληψίας του πληθυσμού που πρόκειται να μελετηθεί ονομάζεται **πλαίσιο δειγματοληψίας (sampling frame)**, δηλαδή ο πληθυσμός από τον οποίο επιλέγεται το δείγμα. Ένα πλαίσιο δειγματοληψίας είναι ένας συγκεκριμένος κατάλογος ή μέθοδος πρόσβασης στον πληθυσμό προέλευσης. Το δείγμα (πληθυσμός μελέτης) είναι ένα υποσύνολο του πλαισίου δειγματοληψίας.

# Μέθοδοι δειγματοληψίας

<b>Απλή</b>	Κάθε μονάδα δειγματοληψίας στον πληθυσμό έχει ίσες πιθανότητες να συμπεριληφθεί στο δείγμα.
<b>Στρωματοποιημένη</b>	Ο πληθυσμός χωρίζεται σε στρώματα ή ομάδες μονάδων δειγματοληψίας που έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά και ένα τυχαίο δείγμα μονάδων λαμβάνεται από κάθε στρώμα.
<b>Συστηματική</b>	Οι επιλεγμένες μονάδες δειγματοληψίας απέχουν μεταξύ τους τακτικά σε όλο το πλαίσιο δειγματοληψίας ξεκινώντας από μια τυχαία επιλεγμένη μονάδα (π.χ. κάθε πέμπτη γέννηση σε νοσοκομείο).
<b>Κατά συστάδες</b>	Οι συστάδες και όχι οι μεμονωμένες μονάδες δειγματοληψίας επιλέγονται πρώτα από τον πληθυσμό και στη συνέχεια γίνονται παρατηρήσεις σε όλες τις μεμονωμένες μονάδες δειγματοληψίας εντός των επιλεγμένων συστάδων.
<b>Πολλαπλών σταδίων</b>	Οι πρωτογενείς μονάδες δειγματοληψίας επιλέγονται από έναν πληθυσμό. Στη συνέχεια, λαμβάνονται οι δευτερεύουσες μονάδες δειγματοληψίας από κάθε κύρια μονάδα και ούτω καθεξής. Η δειγματοληψία πολλαπλών σταδίων είναι παρόμοια με τη δειγματοληψία κατά συστάδες, αλλά πραγματοποιείται πρόσθετη δειγματοληψία εντός των ομάδων.

# Έννοιες σχεδιασμού μελετών

- 1<sup>ο</sup> βήμα για τη διερεύνηση της επίδρασης στην υγεία είναι η **περιγραφική μελέτη (descriptive study)**: καθορίζει ομάδα του πληθυσμού, εκτιμά τη συχνότητα εμφάνισης ή τον επιπολασμό της νόσου και μπορεί να δημιουργήσει υποθέσεις για περαιτέρω μελέτη.
- Εάν πιστεύεται ότι υπάρχει μια συγκεκριμένη σχέση αιτίου-αποτελέσματος, μπορεί να διεξαχθεί **μια αναλυτική μελέτη (analytical study)**: έλεγχος υπόθεσης αιτίας – αποτελέσματος ή αξιολόγηση ποσοτικής σχέσης έκθεσης – αποτελέσματος.
- **Συγχρονικές μελέτες (cross-sectional)**: μέτρηση επιπολασμού της νόσου με ταυτόχρονη αξιολόγηση των εκθέσεων και άλλων παραγόντων που τροποποιούν ή συγχέουν τη σχέση έκθεσης-νόσου. Μπορεί να έχει «εξωτερικό» ή «εσωτερικό» πληθυσμό σύγκρισης που δεν έχει εκτεθεί αλλά είναι κατά τα άλλα παρόμοιος.

# Είδη μελέτης περιβαλλοντικής επιδημιολογίας

Τύπος μελέτης	Εναλλακτικό όνομα	Μονάδα ανάλυσης
Περιγραφικές (Descriptive)		Άτομα ή πληθυσμοί
Αναλυτικές (Analytical)		
Οικολογικές (Ecological)	Συσχετιστικές (correlational)	Πληθυσμοί
Συγχρονικές (Cross-sectional)	Επιπολασμού (prevalence)	Άτομα
Ασθενών – Μαρτύρων (Case-control)		Άτομα
Κοόρτης (Cohort)	Follow-up	Άτομα
Ιστορικής κοόρτης (Historical cohort)	Αναδρομική κοόρτη (Retrospective cohort)	Άτομα
Πειραματικές (Experimental)	Παρεμβατικές (Intervention)	
Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (Randomized controlled trial)	Κλινικές δοκιμές	Άτομα
Κοινοτικές δοκιμές (Community trials)		Κοινότητες

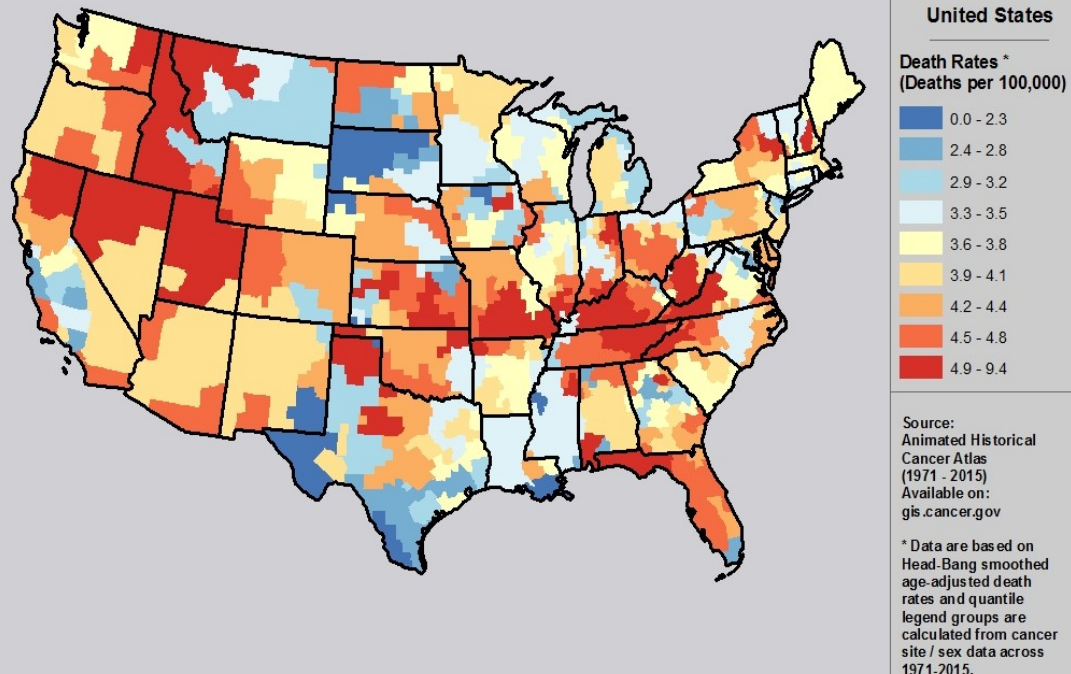
# I) Περιγραφικές μελέτες

- Εξετάζουν την κατανομή της νόσου ή των πιθανών περιβαλλοντικών καθοριστικών παραγόντων της νόσου σε καθορισμένους πληθυσμούς.
- πρώτο βήμα σε ευρύτερες έρευνες για την περιβαλλοντική υγεία
- δεν αξιολογούν επίσημα τη συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης και της έκβασης της υγείας.
- χρήσιμες για τον προσδιορισμό της παρουσίας ή απουσίας ενός προβλήματος περιβαλλοντικής υγείας σε έναν τοπικό πληθυσμό και τον ποσοτικό προσδιορισμό του αντικτύπου του.

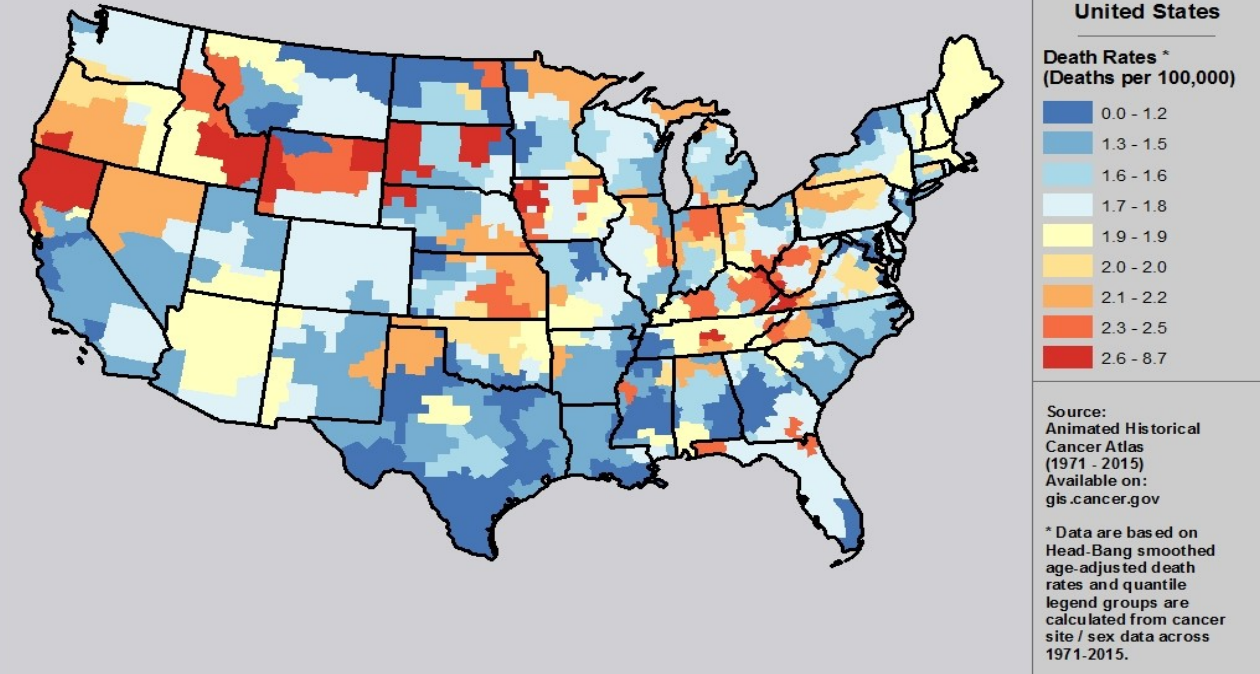


- Βασίζονται σε υπάρχοντα στατιστικά στοιχεία θνησιμότητας ή νοσηρότητας,
- Εξετάζουν τα πρότυπα της έκβασης της υγείας ανά ηλικία, φύλο ή εθνικότητα, για συγκεκριμένες χρονικές περιόδους ή γεωγραφικές περιοχές

### Smoothed Cancer Death Rates by HSA Melanoma of the Skin: Male, 2011-2015



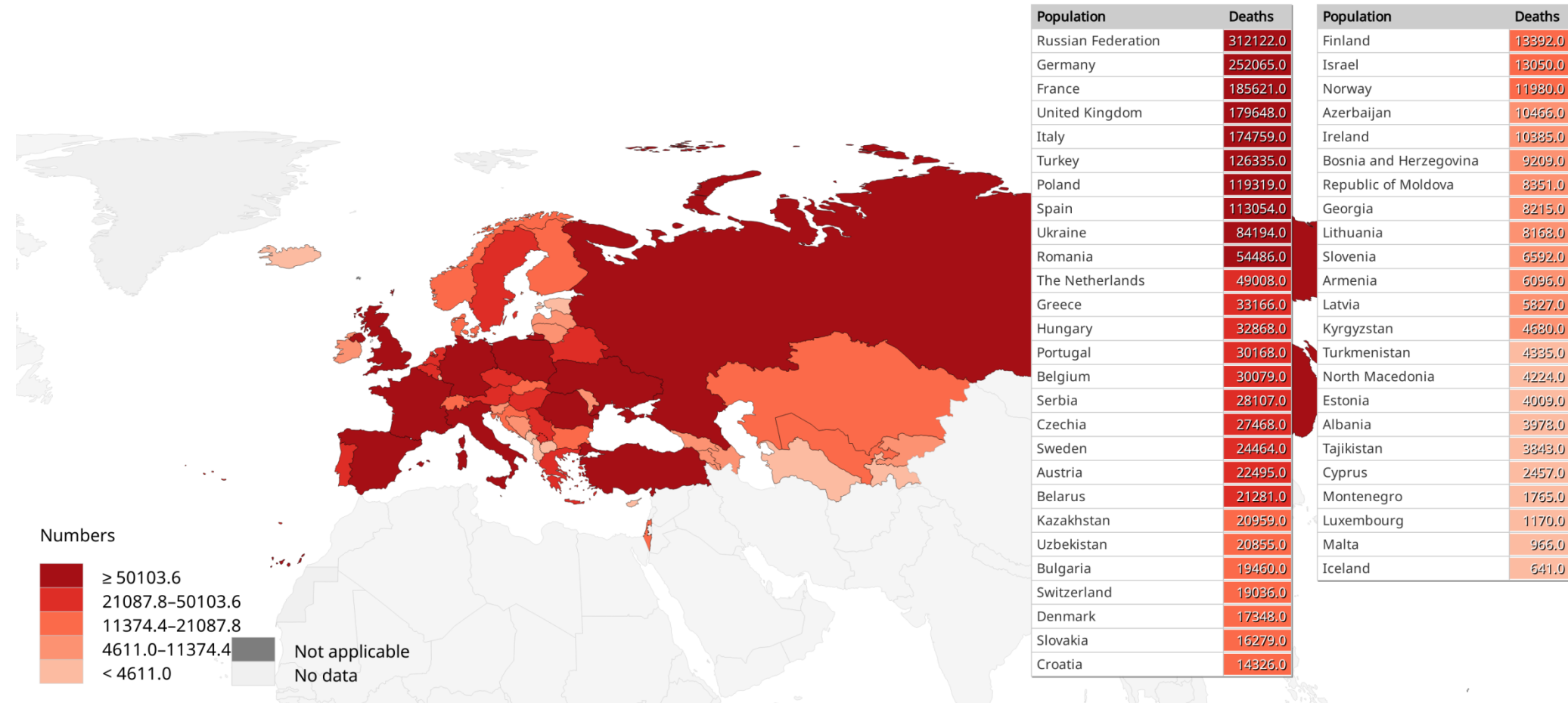
### Smoothed Cancer Death Rates by HSA Melanoma of the Skin: Female, 2011-2015



# Globocan 2000

Estimated number of deaths in 2020, all cancers, both sexes, all ages

(IARC):  
 πρόγραμμα  
 Globocan 2000,  
 για τη  
 δημιουργία  
 χαρτών  
 καρκίνου σε  
 όλο τον κόσμο  
 ([http://www-  
 dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr)).



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2020  
 Map production: IARC  
 (<http://gco.iarc.fr/today>)  
 World Health Organization



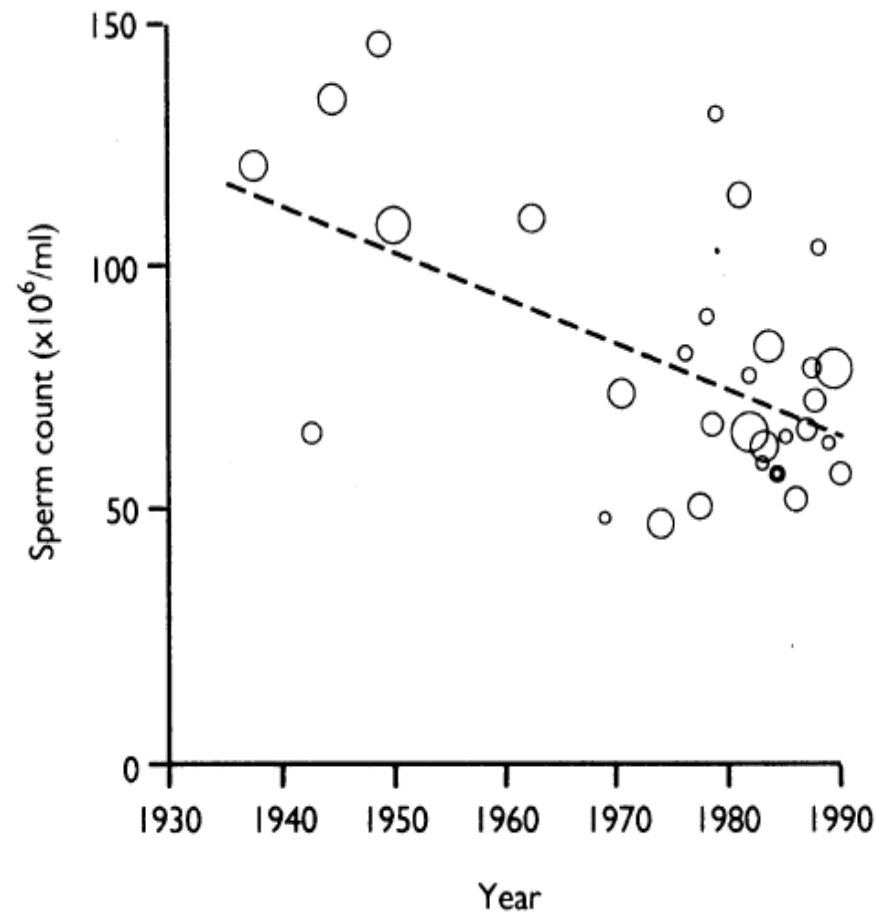
© International Agency for Research on Cancer 2020  
 All rights reserved

# Γεωγραφικές συγκρίσεις

- **Γεωγραφικές συγκρίσεις** (προτυποποιημένα ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας) μεταξύ χωρών ή μεταξύ περιοχών εντός των χωρών.
- Π.χ., οι Forman και Burley εξέτασαν το παγκόσμιο μοτίβο του καρκίνου του στομάχου:
- Συχνότητα εμφάνισης του γαστρικού καρκίνου και θνησιμότητα υψηλότερα στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες & στους άνδρες
- Συσχέτιση μοτίβων με διαφορές στη μόλυνση από *Helicobacter pylori*, διατροφικούς παράγοντες, κάπνισμα κ.ά.
- Όμως διεθνείς συγκρίσεις προβληματικές λόγω διαφορών στις διαγνωστικές πρακτικές και την ορολογία.

# Χρονικές τάσεις

- Οι **χρονικές τάσεις** στα ποσοστά θνησιμότητας ή νοσηρότητας: πιθανές επιπτώσεις περιβαλλοντικών παραγόντων.
- Π.χ. χρονική μείωση της ποιότητας του σπέρματος (πυκνότητα του ανδρικού σπέρματος) παγκοσμίως για την περίοδο 1938-1990.
- η μείωση της ποιότητας μπορεί να οφείλεται και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες



# Ρόλοι των περιβαλλοντικών και των γενετικών παραγόντων

- Τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρκίνο στους πληθυσμούς μεταναστών συχνά προσεγγίζουν αυτά της χώρας υποδοχής (ρόλος περιβαλλοντικών παραγόντων)
- Περιγραφική μελέτη του κινδύνου καρκίνου μεταξύ των μεταναστών και των απογόνων τους στο Ισραήλ: οι κίνδυνοι για καρκίνο των όρχεων, ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα και μελάνωμα αντανακλούσαν τη γενέτειρα του πατέρα ακόμη και στη δεύτερη γενιά,
- ενώ για τον καρκίνο των ωοθηκών, του παχέος εντέρου, του τραχήλου της μήτρας και του θυρεοειδούς, οι διαφορές στον κίνδυνο μεταξύ των ομάδων μεταναστών είχαν σε μεγάλο βαθμό εξαφανιστεί στους απογόνους.
- περιβαλλοντικές εκθέσεις ήταν οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες για την τελευταία ομάδα καρκίνων.

## II) Οικολογικές μελέτες

- Αναλύουν υποθετικές συσχετίσεις μεταξύ περιβαλλοντικών εκθέσεων και επιπτώσεων στην υγεία, χρησιμοποιώντας **ομάδες ανθρώπων** και όχι τα μεμονωμένα άτομα **ως μονάδα ανάλυσης**
- Συγκρίνουν **συγκεντρωτικά μέτρα έκθεσης**, όπως η μέση έκθεση ή το ποσοστό του πληθυσμού που εκτίθεται, **με συγκεντρωτικά μέτρα** των ποσοστών **έκβασης της υγείας**, για τον ίδιο πληθυσμό.

# Παράδειγμα

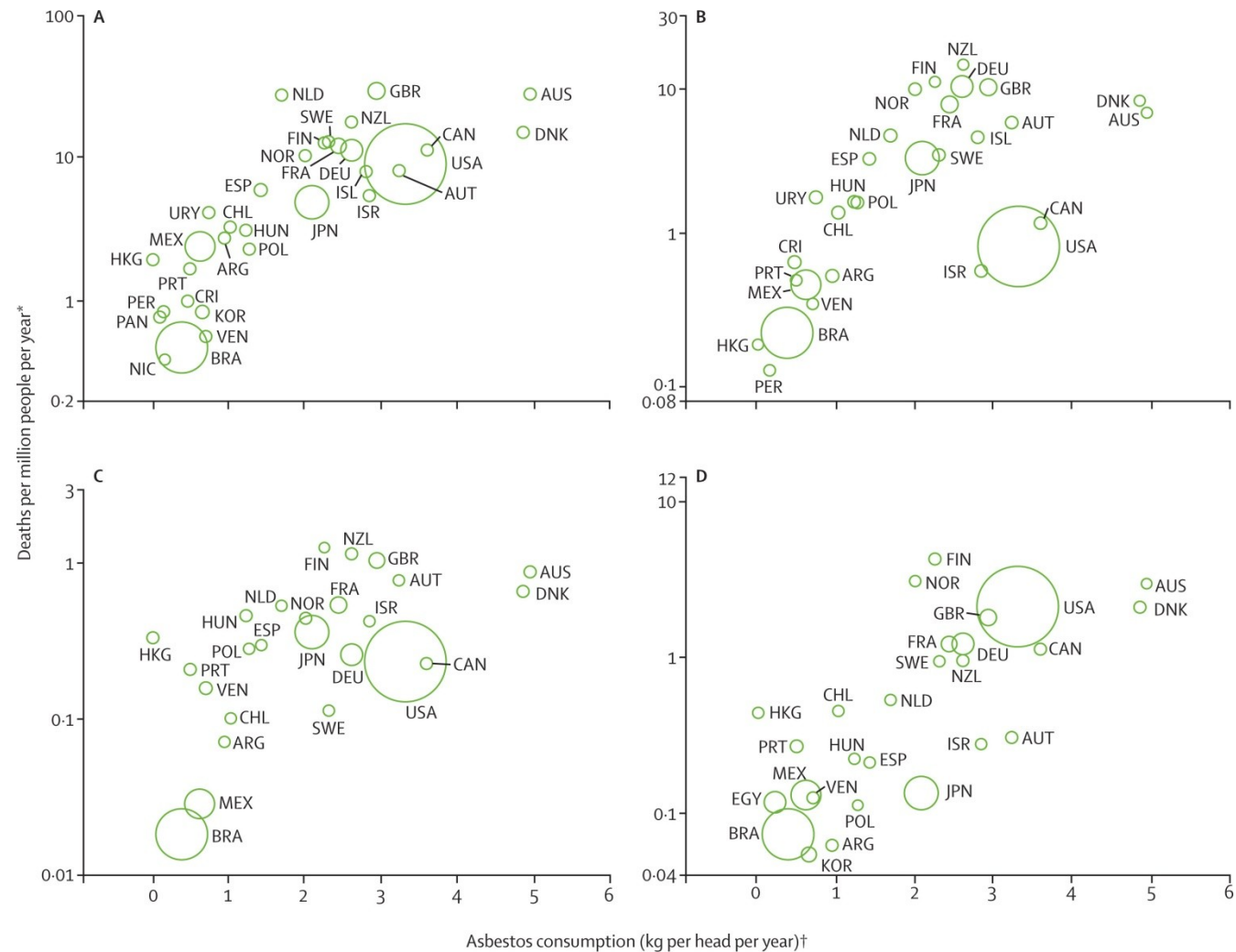
- Συσχέτιση As & θνησιμότητας από καρκίνο (Ταϊβάν)
- Δεδομένα **συγκεντρώσεων As** από >83.000 φρεάτια → εκτίμηση των μέσων συγκεντρώσεων As στα αποθέματα νερού αρκετών εκατοντάδων διοικητικών περιφερειών.
- Δεδομένα **θνησιμότητας από καρκίνο** (& δεδομένα πληθυσμού) από το Επαρχιακό Υπουργείο Υγείας της Ταϊβάν.
- Αναλύσεις συσχέτισης και παλινδρόμησης: συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης As στο νερό και της προσαρμοσμένης στην ηλικία θνησιμότητας για διάφορους καρκίνους, ελέγχοντας παράγοντες όπως ο βαθμός αστικοποίησης και η εκβιομηχάνιση.
- Συσχετίσεις μεταξύ των συγκεντρώσεων αρσενικού στο νερό και των αυξημένων ποσοστών καρκίνων του ήπατος, της ρινικής κοιλότητας, του πνεύμονα, του δέρματος, της ουροδόχου κύστης και των νεφρών.

# Σχεδιασμός οικολογικών μελετών

- Στρατηγική: να προσδιοριστεί εάν οι οικολογικές μονάδες (δηλαδή, οι ομάδες πληθυσμού) με υψηλή συχνότητα έκθεσης τείνουν επίσης να είναι οι ομάδες με υψηλή συχνότητα εμφάνισης προβλημάτων υγείας.
- Λαμβάνονται ομαδικά ποσοστά για την έκβαση της υγείας και ένα μέτρο του επιπολασμού της έκθεσης για την ίδια ομάδα.
- Αυτά τα δεδομένα στη συνέχεια αναλύονται στατιστικά για να εκτιμηθούν οι συσχετίσεις σε επίπεδο ομάδας.
- συχνά χρησιμοποιούν γεωγραφικές περιοχές, ως βάση για τον καθορισμό των ομάδων



- μελέτη των Lin et al.: εθνικά ποσοστά θνησιμότητας λόγω μεσοθηλιώματος (2000-2004) σε σύγκριση με την εθνική κατά κεφαλήν κατανάλωση αμιάντου τα έτη 1960-69 για πολλές χώρες.
- η μελέτη βρήκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της συνολικής κατανάλωσης αμιάντου και των ποσοστών θνησιμότητας λόγω μεσοθηλιώματος.



Ecological relations between current mortality rates of asbestos-related diseases and historical asbestos consumption weighted by the size of sex-specific national populations (A) All [mesothelioma](#) (males, n=32), (B) [Pleural mesothelioma](#) (males, n=29), (C) [Peritoneal mesothelioma](#) (males, n=25), (D) [Asbestosis](#) (males, n=27). n=number of countries. Circles are proportional to the size of the sex-specific national populations (countries with less than 20 million sex-specific national populations are drawn to the size of 20 million). ARG=Argentina; AUS=Australia; AUT=Austria; BRA=Brazil; CAN=Canada; CHL=Chile; CRI=Costa Rica; DEU=Germany; DNK=Denmark; EGY=Egypt; ESP=Spain; FIN=Finland; FRA=France; GBR=United Kingdom; HKG=Hong Kong; HUN=Hungary; ISL=Iceland; ISR=Israel; JPN=Japan; KOR=South Korea; MEX=Mexico; NIC=Nicaragua; NLD=Netherlands; NOR=Norway; NZL=New Zealand; PAN=Panama; PER=Peru; POL=Poland; PRT=Portugal; SWE=Sweden; URY=Uruguay; USA=United States; and VEN=Venezuela. \*Yearly mean 2000–04. † Yearly mean 1960–69.

# Οικολογικές μελέτες

## Πλεονεκτήματα

- βασίζονται σε υπάρχοντα δεδομένα, είναι φθηνές
- χρήσιμες για σπάνιες ασθένειες που προκαλούνται από σχετικά σπάνιες εκθέσεις (επιτρέπουν μεγάλο πληθυσμό πηγής)

## Μειονεκτήματα

- δύσκολο να ερμηνευτούν
- **οικολογική προκατάληψη (ecological bias)**: οι συσχετίσεις σε επίπεδο ομάδας δεν αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τις συσχετίσεις σε ατομικό επίπεδο
- **μη διαφορική δυσταξινόμηση έκθεσης (non-differential exposure)**
- περιβαλλοντικές εκθέσεις συχνά συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό
- περιορισμένη ανάλυση εάν λίγες οικολογικές μονάδες παρατήρησης, ακόμη και με μεγάλους πληθυσμούς

### III) Συγχρονικές μελέτες

- Εξετάζουν τις συσχετίσεις μεταξύ μιας περιβαλλοντικής έκθεσης και του επιπολασμού της νόσου σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή ή εντός ενός σύντομου χρονικού διαστήματος.
- Εκτιμήσεις εκθέσεων και μετρήσεις προσωπικών χαρακτηριστικών και επιπτώσεων στην υγεία γίνονται ταυτόχρονα.
- Π.χ. εξέταση λειτουργίας πνευμόνων στον πληθυσμό μελέτης και ταυτόχρονα προσωπική παρακολούθηση ή ερωτηματολόγια για την έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση εσωτερικών χώρων.

- Γίνονται συνήθως πριν από μελέτες κοόρτης ή ασθενών-μαρτύρων, επειδή κοστίζουν λιγότερο και χρειάζονται λιγότερο χρόνο για να ολοκληρωθούν.
- εξετάζουν **περιστατικά επιπολασμού (prevalent)** και όχι νέων περιπτώσεων (incident)
- Άρα μια συγχρονική μελέτη μπορεί να αξιολογήσει τον κίνδυνο της χρόνιας πνευμονικής νόσου λόγω της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, αλλά δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της θνησιμότητας από αναπνευστικά προβλήματα, καθώς αυτή είναι μέτρο επίπτωσης (incident event).

- Κύρια εφαρμογή: η αξιολόγηση της έκθεσης που οδηγεί σε συμπτώματα και βιολογικές αλλαγές, (μειώσεις στην πνευμονική λειτουργία ή τη νευρολογική λειτουργία), αλλά που δεν χρήζουν ιατρικής φροντίδας.
- οι βιολογικές αλλαγές μελετώνται επειδή αποτελούν πρώιμους δείκτες κινδύνου για θνησιμότητα ή ανάπτυξη ασθένειας.
- Οι συγχρονικές μελέτες έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές για τη μελέτη χρόνιων καταστάσεων, όπως ο επιπολασμός του άσθματος, η υπέρταση, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η αρθρίτιδα

- Συχνά πραγματοποιούνται συγχρονικές μελέτες σε συγκεκριμένες κοινότητες εξαιτίας ανησυχίας που προκύπτει στην κοινότητα (π.χ. έκθεση από μια σημειακή πηγή, όπως μια βιομηχανική εγκατάσταση ή χώρους διάθεσης επικίνδυνων αποβλήτων), ή εάν τα συγκεκριμένα ποσοστά έκβασης στην υγεία φαίνεται να αυξάνονται
- χρήσιμη εάν πρέπει να εξεταστούν πολλαπλές πιθανές εκθέσεις και μια σειρά αποτελεσμάτων για την υγεία
- Τα ευρήματα της μελέτης μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για τον σχεδιασμό μιας πιο εστιασμένης μελέτης κοόρτης ή ασθενών - μαρτύρων.

# Παράδειγμα συγχρονικής μελέτης

- Διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης σε πτητικές οργανικές ενώσεις (που μετρήθηκε με παθητική προσωπική παρακολούθηση) και του επιπολασμού του άσθματος που διαγνώστηκε από γιατρό κατά τους προηγούμενους 12 μήνες.
- Ο κίνδυνος άσθματος (που διαγνώστηκε από γιατρό) συσχετίστηκε σημαντικά με την περιβαλλοντική έκθεση σε αρωματικές ενώσεις, αλλά όχι σε χλωριωμένους υδρογονάνθρακες.
- Ο λόγος πιθανοτήτων ήταν 1,63 για κάθε μονάδα αύξησης έκθεσης σε αρωματικές ενώσεις, αλλά ήταν μικρότερος από 1 για έκθεση σε χλωριωμένους υδρογονάνθρακες, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει επίδραση από την έκθεση στις τελευταίες ενώσεις.

Independent variables	Physician diagnosed asthma		
	Odds ratio	95% CI	
Factor 1 <sup>a</sup>	1.63	1.17	2.27
Benzene	1.33	1.13	1.56
Ethylbenzene	1.34	1.01	1.78
Toluene	1.21	0.93	1.58
<i>o</i> -Xylene	1.32	1.04	1.67
<i>m,p</i> -Xylene	1.33	1.08	1.64
Factor 2 <sup>b</sup>	0.93	0.66	1.32
Tetrachloroethene	1.02	0.90	1.15
Trichloroethene	0.94	0.77	1.14
No loading <sup>b</sup>			
Chloroform	1.10	0.89	1.35
1,4-dichlorobenzene	1.16	1.03	1.30
MTBE	1.19	1.07	1.32

Adjusted odds ratios (and corresponding 95% confidence intervals) using physician-diagnosed asthma as the outcome

From: [Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population](#)

1. The odds ratios are for 1 U increase in level of exposure

2.<sup>a</sup>Factor 1 includes score coefficients from exploratory factor analysis conveniently labeled as “Aromatic compounds.” The models for Factor 1 and the individual aromatic compounds were adjusted for age, sex, race/ethnicity, body mass index, atopy, smoking, ETS, poverty level, and interaction terms: individual VOCs × race/ethnicity, and VOCs × poverty

3.<sup>b</sup>Factor 2 includes score coefficients from exploratory factor analysis conveniently labeled as “Chlorinated Hydrocarbons.” The models for Factor 2 and the individual chlorinated hydrocarbons were adjusted for age, sex, race/ethnicity, body mass index, atopy, smoking, ETS, poverty level, and interaction term: individual VOCs × smoking



# Συγχρονικές μελέτες

## Πλεονεκτήματα

- Λιγότερος χρόνος, μικρότερο κόστος
- χρήσιμες για τη μελέτη παραγόντων που δεν αλλάζουν ως αποτέλεσμα της ασθένειας

## Μειονεκτήματα

- τα συγχρονικά μέτρα της έκθεσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά μόνο εάν οι ερευνητές μπορούν να επαληθεύσουν ότι αυτά δεν επηρεάζονται από την έναρξη της νόσου.
- **Συστηματικό σφάλμα ανάκλησης (recall bias)**
- **Συστηματικό σφάλμα επιλογής (selection bias) λόγω «επιλεκτικής επιβίωσης»**

## IV) Μελέτες ασθενών - μαρτύρων

- Αποτελεσματικότητα: ι) δεν χρειάζεται να περιμένουμε την εμφάνιση της νόσου (άρα “γλιτώνουμε” χρόνο, ειδικά στις περιπτώσεις χρόνιων νοσημάτων) και ιι) η έκθεση δεν μετράται για ολόκληρο τον πληθυσμό προέλευσης, παρά μόνο στους ασθενείς και τους μάρτυρες (άρα “γλιτώνουμε” το κόστος μέτρησης της έκθεσης).
- μελέτη του ρόλου των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη διαφόρων τύπων καρκίνου (μεγάλες περίοδοι επαγωγής)
- ένθετη ή **φωλιασμένη μελέτη ασθενών – μαρτύρων** (nested case-control) (μέσα σε μία κοόρτη).

# Σχεδιασμός μελετών ασθενών -μαρτύρων

1. Καθορισμός του ορισμού του ασθενούς
2. Καθορισμός των κριτηρίων για τον πληθυσμό μελέτης και προσδιορισμός του πλαισίου δειγματοληψίας για την επιλογή των ασθενών.
3. Προσδιορισμός του κατάλληλου πλαισίου δειγματοληψίας για την επιλογή των μαρτύρων.
4. Αξιολόγηση της προηγούμενης έκθεσης και άλλων σχετικών χαρακτηριστικών των ασθενών και των μαρτύρων
5. Σύγκριση της προηγούμενης έκθεσης των ασθενών και των μαρτύρων, προκειμένου να εκτιμηθεί η συσχέτιση μεταξύ των εκθέσεων και του αποτελέσματος υγείας.

Παραδείγματα περιλαμβάνουν μελέτες

- καρκίνου του πνεύμονα και οικιακής έκθεσης στο ραδόνιο
- όγκων εγκεφάλου και έκθεσης σε φυτοφάρμακα στη Γαλλία,
- κακοήθων λεμφωμάτων και έκθεσης στον ήλιο στη Γερμανία
- μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και έκθεσης σε αρσενικό στη Σλοβακία
- και εκτίμηση του κινδύνου για πρόκληση μεσοθηλιώματος λόγω οικιστικής γειτνίασης με κοιτάσματα φυσικώς απαντώμενου αμιάντου

# Μελέτες ασθενών - μαρτύρων

## Πλεονεκτήματα

- αποτελεσματικός για τη μελέτη σπάνιων ασθενειών
- Μικρότερο κόστος από κοόρτη
- Εξετάζει πολλούς περιβαλλοντικούς παράγοντες

## Μειονεκτήματα

- Δύσκολος ο εντοπισμός κατάλληλου πληθυσμού ελέγχου
- **Συστηματικό σφάλμα στην ταξινόμηση της έκθεσης** (Το ίδιο το αποτέλεσμα υγείας μπορεί να επηρεάσει άμεσα ή έμμεσα το μέτρο έκθεσης)
- Πρόβλημα ανάκλησης της έκθεσης των ατόμων
- Δεν αποδίδει άμεσα εκτιμήσεις για τα ποσοστά επίπτωσης των αποτελεσμάτων υγείας, τις διαφορές ποσοστών ή τον αποδιδόμενο κίνδυνο.

## V) Μελέτες κοόρτης

- ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από άτομα που διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν μια συγκεκριμένη ασθένεια ή ένα αποτέλεσμα υγείας.
- Τα άτομα χωρίζονται σε ομάδες ανάλογα με την έκθεση.
- οι ομάδες παρακολουθούνται στην πάροδο του χρόνου για να προσδιοριστεί η επακόλουθη **επίπτωση** της έκβασης της υγείας σε κάθε ομάδα
- **προοπτική** εάν τα δεδομένα συλλέγονται καθώς εκτυλίσσονται τα γεγονότα και **ιστορική** εάν εξετάζει γεγονότα του παρελθόντος
- έχουν χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για την αξιολόγηση των **μακροπρόθεσμων επιπτώσεων** στην υγεία από την **οξεία ή χρόνια έκθεση** σε περιβαλλοντικούς κινδύνους
- πολύ σημαντικές για την αξιολόγηση του ρόλου της προγεννητικής και πρώιμης περιβαλλοντικής έκθεσης στην ανάπτυξη ασθενειών (άσθμα, αναπνευστικές ασθένειες και νευρολογικά αποτελέσματα σε παιδιά και εφήβους)

# Είδη μελετών κοόρτης

- **σταθερή κοόρτη:** πληθυσμός ατόμων που αναγνωρίζονται σε ένα σημείο ή χρονικό διάστημα και στη συνέχεια ακολουθούνται στην πάροδο του χρόνου
- **δυναμική κοόρτη:** επιτρέπει τη συμπερίληψη νέων μελών με την πάροδο του χρόνου, καθώς τα άτομα αυτά ικανοποιούν τα κριτήρια επιλογής

# Σχεδιασμός μελετών κοόρτης

1. Προσδιορισμός και επιλογή του πληθυσμού μελέτης.
2. Ταξινόμηση του πληθυσμού μελέτης σύμφωνα με την κατάσταση έκθεσης και άλλους σχετικούς παράγοντες κινδύνου
3. Παρακολούθηση των μελών της κοόρτης με την πάροδο του χρόνου, ανά υποομάδες με βάση τη κατάσταση έκθεσης, για να προσδιορισθεί εάν θα εμφανιστεί το αποτέλεσμα της υγείας



- Εκτίμηση των χρόνιων επιπτώσεων σε πληθυσμούς που εκτίθενται σε περιβαλλοντικές εκλύσεις τοξικών χημικών ουσιών από βιομηχανικές εγκαταστάσεις.
- Ένα παράδειγμα είναι η μελέτη των κοινοτήτων κοντά στο εργοστάσιο φυτοφαρμάκων στο Bhopal της Ινδίας, από το οποίο η διαρροή μεθυλο-ισοκυανικού το 1984 σκότωσε περισσότερους από 1700 ανθρώπους και δηλητηρίασε άλλους 200.000.
- Ένα άλλο παράδειγμα είναι η μελέτη κατοίκων στο Seveso της Ιταλίας, οι οποίοι δυνητικά εκτέθηκαν σε 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-p-διοξίνη μετά από έκρηξη σε εργοστάσιο παραγωγής χημικών το 1976.

# Μελέτες κοόρτης

## Πλεονεκτήματα

- η πλέον αξιόπιστη μελέτη παρατήρησης
- Παρακολούθηση από την έκθεση μέχρι την έκβαση υγείας
- Δεν επηρεάζεται η ταξινόμηση ως προς την έκθεση
- Ανάλυση πολλαπλών εκβάσεων υγείας

## Μειονεκτήματα

- Ιδιαίτερα δαπανηρές
- αναποτελεσματικές εάν το αποτέλεσμα υγείας είναι σπάνιο

(ο πληθυσμός της μελέτης θα πρέπει να είναι πολύ μεγάλος προκειμένου να προκύψει επαρκής αριθμός γεγονότων έκβασης)

# Σπάνιες εκθέσεις – σπάνιες ασθένειες

- Υπάρχουν τρεις κύριες στρατηγικές
- διεξαγωγή μιας μελέτης με έναν πολύ μεγάλο πληθυσμό προέλευσης
- διεξαγωγή μιας μελέτης ασθενών -μαρτύρων χρησιμοποιώντας έναν πολύ μεγάλο πληθυσμό μελέτης
- πληθυσμός «υψηλού κινδύνου», δηλαδή πληθυσμός με υψηλό ποσοστό εκτεθειμένων ατόμων ή υψηλά επίπεδα έκθεσης ή ατόμων μεγαλύτερης ευαισθησίας
- Διεξαγωγή «φωλιασμένων» μελετών ασθενών – μαρτύρων σε μελέτες κοόρτης.