

IL CONFONDIMENTO NEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI

Fabio Provenzano, Maria Carmela Versace, Rocco Tripepi, Carmine Zoccali, Giovanni Tripepi

CNR-IBIM, Unità di Ricerca di "Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa" dell'Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare "A. Monroy", Reggio Calabria

INTRODUZIONE

Un fattore di confondimento è una variabile in grado di generare un'associazione apparente (*confondimento positivo*), oppure di mascherare un rapporto realmente esistente (*confondimento negativo*) tra una certa esposizione ed una determinata malattia o esito clinico. Per esempio, l'associazione tra abuso di alcool e cancro del polmone è chiaramente dovuta all'effetto confondente del fumo (chi abusa di alcolici è anche più frequentemente fumatore e ciò lo espone ad un più alto rischio di neoplasia polmonare).

Affinché una variabile possa considerarsi "confonditore" deve soddisfare tre criteri: 1) deve essere causa della malattia; 2) deve essere associata, in modo causale o non causale, con l'esposizione; 3) non deve essere un effetto dell'esposizione e non deve trovarsi nella catena causale fra esposizione e malattia (1). Nel primo esempio (**Esempio 1**) viene descritta la correzione per il confondimento con l'analisi stratificata mentre nel secondo esempio (**Esempio 2**) è descritto un caso in cui una variabile (la pressione arteriosa) agisce come mediatore di effetto.

Esempio 1: i confonditori

In uno studio di Haubitz et al. (2) era stato suggerito che l'infezione da *Chlamydia Pneumoniae* potesse avere un ruolo importante nello spiegare l'alto rischio di mortalità nei pazienti in dialisi. Questo studio era tuttavia di piccole dimensioni (solo 34 pazienti) e gli Autori non avevano adeguatamente controllato per potenziali fattori di confondimento. Il rapporto tra l'infezione da *Chlamydia Pneumoniae* e il rischio di mortalità nei dializzati veniva perciò rianalizzato in uno studio di coorte che includeva 227 pazienti con malattia renale terminale seguiti prospetticamente per 40 mesi (3). In questo studio, i pazienti venivano suddivisi in due gruppi sulla base della presenza/assenza dell'infezione da *Chlamydia*: 138 pazienti sono stati classificati come sieronegativi e i rimanenti 89 come sieropositivi (Tab. I).

KEY WORDS:

Confounding,
Risk factors,
Epidemiological
study

PAROLE CHIAVE:

Confondimento,
Fattori di rischio,
Studi epidemio-
logici

TABELLA I - FREQUENZA DELLA MORTALITÀ NEGLI ESPOSTI (SIEROPOSITIVI) E NEI NON ESPOSTI (SIERONEGATIVI) ALL'INFEZIONE DA *CHLAMYDIA*

Infezione da <i>Chlamydia Pneumoniae</i>	Morti (N)	Sopravvissuti (N)
Sieropositivi (n=89)	38	51
Sieronegativi (n=138)	40	98

Durante il *follow-up*, la percentuale di decessi risultava significativamente più elevata nei pazienti sieropositivi per *Chlamydia* che in quelli sieronegativi (43% vs 29%, $P < 0.05$) (Tab. I). Poiché il rischio relativo di mortalità (4) era 1.5 volte più alto negli esposti che nei non esposti (rischio relativo: 1.50, intervallo di confidenza al 95%: 1.03-2.10), gli Autori hanno testato l'ipotesi che l'infezione da *Chlamydia* potesse essere implicata nell'alto rischio di mortalità nei pazienti in dialisi. Per confermare o smentire questa ipotesi era necessario dimostrare che il rapporto tra *Chlamydia* e mortalità fosse o meno indipendente da potenziale fattori di confondimento e in particolare dall'età. L'età poteva essere considerata un potenziale fattore di confondimento in quanto soddisfaceva i tre criteri per la definizione di confonditore, in particolare quello secondo il quale il confonditore deve risultare correlato sia all'esposizione (l'infezione da *Chlamydia*) che all'indicatore di risultato (la mortalità). Gli Autori hanno perciò suddiviso la popolazione dello studio in due gruppi sulla base del valore mediano dell'età (aldisopra/aldisotto di 62 anni) e in ciascun sottogruppo hanno analizzato il rapporto tra l'infezione da *Chlamydia* e il rischio di mortalità (Tab. II).

TABELLA II - FREQUENZA DELLA MORTALITÀ NEGLI ESPOSTI (SIEROPOSITIVI) E NEI NON ESPOSTI (SIERONEGATIVI) ALL'INFEZIONE DA *CHLAMYDIA* PER STRATI DI ETÀ (ALDISOPRA/ALDISOTTO DI 62 ANNI D'ETÀ)

Infezione da <i>Chlamydia</i> <i>Pneumoniae</i>	Età <62 anni (n=116)			Età ≥62 anni (n=111)		
	Morti (n)	Sopravvissuti (n)	Totale (n)	Morti (n)	Sopravvissuti (n)	Totale (n)
Sieropositivi	7	25	32	31	26	57
Sieronegativi	17	67	84	23	31	54
	24	92	116	54	57	111
	RR = 1.08 (95% CI: 0.50-2.36, P=NS)			RR = 1.28 (95% CI: 0.86-1.89, P=NS)		

In entrambe le categorie di età, il rischio relativo per la mortalità totale nei pazienti sieropositivi non era statisticamente differente da quello dei pazienti sieronegativi (età <62 anni, RR=1.08, P=NS; età ≥62 anni, RR=1.28, P=NS, Tabella II). Inoltre, il rischio relativo di mortalità calcolato nell'analisi non stratificata (RR=1.50) differiva per oltre il 10% dalle due stime ottenute nell'analisi stratificata. Questi risultati indicavano chiaramente che lo stretto rapporto che emergeva nell'analisi non stratificata tra l'infezione da *Chlamydia* e la mortalità era largamente dovuto all'effetto confondente dell'età. Nello stesso studio (3), un altro importante fattore di confondimento era il fumo. Poiché l'analisi stratificata non è un metodo valido per correggere per il confondimento negli studi di piccole dimensioni e/o quando il ricercatore intende correggere per più di un confonditore, la correzione per l'effetto confondente dell'età e del fumo è stata effettuata con la regressione multipla (una tecnica che sarà descritta in un prossimo articolo di questa serie). L'analisi multivariata dimostrava che dopo correzione per età e

fumo, il rapporto tra infezione da *Chlamydia* e rischio di mortalità totale e cardiovascolare si riduceva drasticamente e diventava non significativo (3).

Esempio 2: i mediatori di effetto

Il rapporto tra massa corporea e rischio di sviluppare malattia renale terminale è stato analizzato da Hsu et al. (5) in una coorte di 320252 individui residenti nel nord della California. Durante il *follow-up*, 1471 individui raggiungevano la fase terminale dell'insufficienza renale (dialisi o trapianto). Per studiare l'associazione tra indice di massa corporea (BMI) e rischio di insufficienza renale terminale il campione dello studio è stato diviso in gruppi sulla base dei valori individuali di BMI. L'analisi dei dati evidenziava come l'incidenza dell'insufficienza renale terminale aumentava in stretto parallelismo con l'aumentare del BMI, e negli individui con un BMI >40.0 kg/m² ben 108 soggetti ogni 100.000 persone/anno raggiungevano la fase terminale di malattia. Gli Autori hanno inoltre dimostrato che il rapporto BMI-malattia renale terminale era indipendente da potenziali fattori di confondimento quali l'età, il sesso e la razza. Nonostante la pressione arteriosa fosse correlata sia all'esposizione (il BMI) che all'indicatore di risultato (la malattia renale terminale), cioè soddisfacesse il primo criterio per la definizione di confonditore, gli Autori non hanno incluso la pressione arteriosa tra i possibili fattori di confondimento. È infatti noto che l'ipertensione, nel meccanismo patogenetico che lega l'obesità alla malattia renale, è un "mediatore di effetto" e non un confonditore. Infatti, l'ipertensione arteriosa, essendo una conseguenza dell'obesità e una causa nota di danno renale, può a tutti gli effetti essere considerata un meccanismo intermedio che lega l'eccesso ponderale alla malattia renale terminale. È evidente che la distinzione tra "confonditori" e "mediatori di effetto" non dipende da considerazioni statistiche ma si basa sulla conoscenza dei potenziali meccanismi patogenetici sottostanti il rapporto esposizione-malattia oggetto dell'indagine.

CONCLUSIONI

Il confonditore è un fattore in grado di generare un'associazione apparente oppure di mascherare un rapporto realmente esistente tra una certa esposizione ed una specifica malattia. Il "confonditore" deve essere causa della malattia e deve essere associato, in modo causale o non causale, con l'esposizione. Inoltre non deve essere un effetto dell'esposizione e non deve trovarsi nella catena causale fra esposizione e malattia. L'analisi stratificata è un metodo valido per correggere per il confondimento negli studi di grandi dimensioni e/o quando si vuole tenere conto di un ridotto numero di fattori di confondimento. L'identificazione dei confonditori deve avvenire sulla base di precise conoscenze fisiopatologiche pertinenti il meccanismo patogenetico che si intende analizzare.

✉ **Indirizzo degli Autori:**

Dr. Giovanni Tripepi
Statistician, MSc (Epidemiology)
CNR-IBIM, Istituto di Biomedicina ed
Immunologia Molecolare "A. Monroy"
Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia
delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa
c/o EUROLINE di Ascrizzi Vincenzo
Via Vallone Petraia 55/57
89124 Reggio Calabria
e-mail: gtripepi@ibim.cnr.it

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Jager KJ, Zoccali C, Macleod A, Dekker FW. Confounding: what it is and how to deal with it. *Kidney Int* 2008; 73: 256-60.
2. Haubitz M, Brunkhorst R. C-reactive protein and chronic Chlamydia pneumoniae infection--long-term predictors for cardiovascular disease and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 809-15.
3. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Chlamydia pneumoniae, overall and cardiovascular mortality in end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 2003; 64: 579-84.
4. Provenzano F, Tripepi G, Zoccali C. How to measure effects in clinical research. *G Ital Nefrol* 2010; 27: 296-300.
5. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-8.