DEPARTMENT OF HYGIENE AND EPIDEMIOLOGY

the university of ioannina
THE UNIVERSITY OF IOANNINA

Τροποποιητές - Διαστρωμάτωση

Κώστας Τσιλίδης, ktsilidi@cc.uoi.gr
http://users.uoi.gr/ktsilidi/teaching

Ιωαννίδης: κεφάλαιο 7: 118-120, κεφάλαιο 9: 139-143
Ahlbom: κεφάλαιο 10

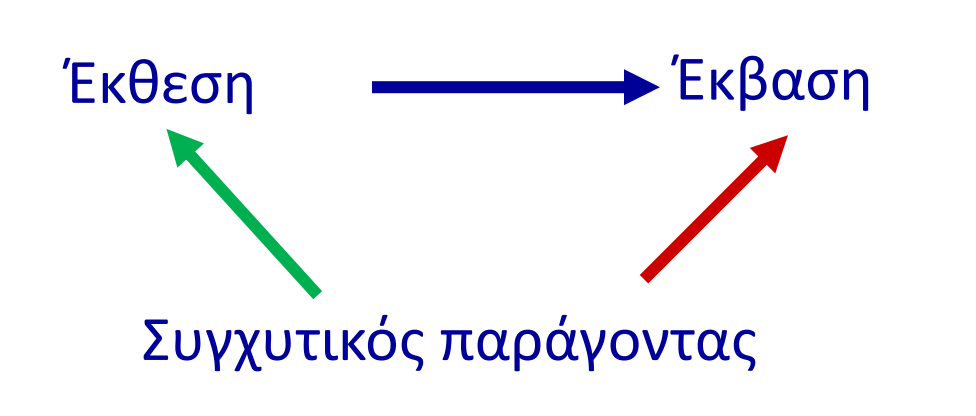
November 20, 2013

Στόχοι της διάλεξης

- Τι είναι ο τροποποιητής του μέτρου σχέσης;
- Ποια είναι τα χαρακτηριστικά του φαινομένου της τροποποίησης (effect modification);
- Πώς διαφέρει το φαινόμενο της τροποποίησης από τη σύγχυση (confounding);
- Αντιπαραβολή της βιολογικής με τη στατιστική τροποποίηση (interaction)
- Τι είναι η διαστρωμάτωση (stratification);

Στο προηγούμενο μάθημα

- Συγχυτής



Τροποποιητής του μέτρου σχέσης

- Το μέτρο σχέσης (π.χ. λόγος επιπτώσεων, λόγος αναλογιών, διαφορά επιπτώσεων, κ.ο.κ.) ενός παράγοντα κινδύνου (π.χ. διαβήτης) με μία νόσο (π.χ. ολική θνησιμότητα) διαφέρει με βάση την παρουσία/απουσία ενός τρίτου παράγοντα (π.χ. παχυσαρκία).
- Αυτός ο τρίτος παράγοντας ονομάζεται τροποποιητής του μέτρου μιας σχέσης (σε πολλαπλασιαστική ή απόλυτη κλίμακα).

Τροποποιητής vs. συγχυτής

- Η σύγχυση είναι ένα φαινόμενο που θέλουμε να εξαλείψουμε από τη μελέτη μας.
- Την τροποποίηση προσπαθούμε να την περιγράψουμε σε μια μελέτη και όχι να την εξαλείψουμε.
- Αποτελούν διαφορετικά φαινόμενα, αλλά ένας τρίτος παράγοντας μπορεί να δρα τόσο ως συγχυτής όσο και ως τροποποιητής μιας σχέσης.

Τροποποιητής του μέτρου σχέσης

- Υποθετικό παράδειγμα <u>απουσίας</u> τροποποίησης σε <u>απόλυτη κλίμακα</u>

3ος παράγοντας: Z	Έκθεση: A	Επίπτωση-ποσοστό (%)	Διαφορά επιπτώσεων-ποσοστό (%)
Όχι	Όχι	10	**10**
	Ναι	20	
Ναι	Όχι	30	**10**
	Ναι	40	

Τροποποιητής του μέτρου σχέσης

- Υποθετικό παράδειγμα παρουσίας τροποποίησης σε απόλυτη κλίμακα

3ος παράγοντας: Z	Έκθεση: A	Επίπτωση-ποσοστό (%)	Διαφορά επιπτώσεων-ποσοστό (%)
Όχι	Όχι	5	**5**
	Ναι	10	
Ναι	Όχι	10	**20**
	Ναι	30	

Η συσχέτιση της έκθεσης με το νόσημα διαφέρει ανά στρώμα/επίπεδο του τρίτου παράγοντα

Τροποποιητής του μέτρου σχέσης

- Υποθετικό παράδειγμα <u>απουσίας</u> τροποποίησης σε <u>πολλαπλασιαστική κλίμακα</u>

3ος παράγοντας: Z	Έκθεση: A	Επίπτωση-ποσοστό (%)	Λόγος επιπτώσεων-ποσοστό (%)
Όχι	Όχι	10	**2**
	Ναι	20	
Ναι	Όχι	25	**2**
	Ναι	50	

Τροποποιητής του μέτρου σχέσης

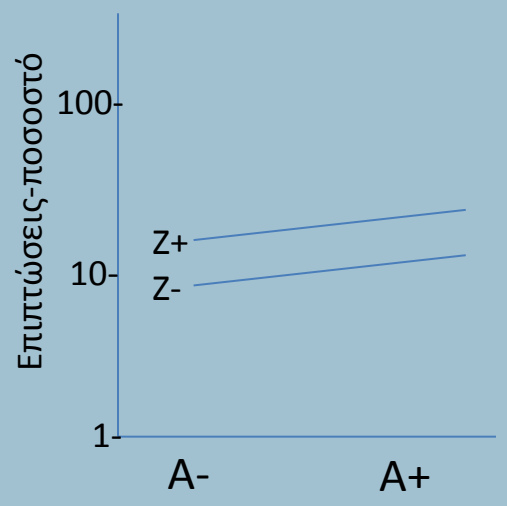
- Υποθετικό παράδειγμα παρουσίας τροποποίησης σε πολλαπλασιαστική κλίμακα

3ος παράγοντας: Z	Έκθεση: A	Επίπτωση-ποσοστό (%)	Λόγος επιπτώσεων-ποσοστό (%)
Όχι	Όχι	10	**2**
	Ναι	20	
Ναι	Όχι	25	**5**
	Ναι	125	

Η συσχέτιση της έκθεσης με το νόσημα διαφέρει ανά στρώμα/επίπεδο του τρίτου παράγοντα

Τροποποιητής του μέτρου σχέσης

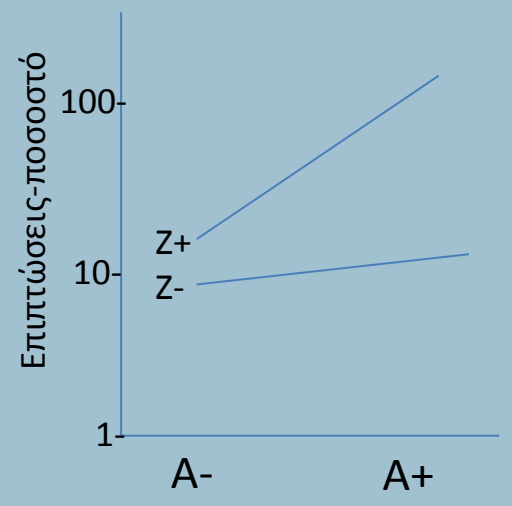
1^{O} Παράδειγμα



-Τα μέτρα σχέσης στα δύο στρώματα είναι **ομοιογενή**

-Το Z **δεν τροποποιεί** το πολλαπλασιαστικό μέτρο σχέσης

2^{O} Παράδειγμα



-Τα μέτρα σχέσης στα δύο στρώματα είναι **ετερογενή**

-Το Z **τροποποιεί** το πολλαπλασιαστικό μέτρο σχέσης

Τροποποιητής του μέτρου σχέσης

Ανεξάρτητα μέτρα σχέσης: A + Z

Παρατηρούμενο κοινό μέτρο σχέσης: A+Z **Όχι τροποποίηση**

Παρατηρούμενο κοινό μέτρο σχέσης: A+Z **Τροποποίηση: συνέργεια**

Παρατηρούμενο κοινό μέτρο σχέσης: A+Z **Τροποποίηση: ανταγωνισμός**

Διαστρωμάτωση

- Στατιστική ανάλυση ανά στρώματα/κατηγορίες τρίτων μεταβλητών (εκτός έκθεσης και έκβασης).
- Χρησιμοποιείται πολύ συχνά στην επιδημιολογία για:
  - τη μελέτη του φαινομένου της τροποποίησης
  - τη μελέτη και διόρθωση της σύγχυσης
  - την καλύτερη γνώση των κλινικών μας δεδομένων
- Παραδείγματα συχνών τροποποιητών
  - ηλικία
  - φύλο
  - φυλή

Βήματα σε μια διαστρωματική ανάλυση

- Παρατήρησε τα μέτρα σχέσης ανά στρώματα πιθανών τροποποιητών.
- Απόφασισε για την ύπαρξη τροποποίησης στα δεδομένα.
- Εάν υπάρχει, παρουσίασε τα διαστρωματωμένα μέτρα σχέσης.
- Εάν δεν υπάρχει, υπολόγισε ένα κοινό/ σταθμισμένο/ συνοπτικό μέτρο σχέσης που να αντιπροσωπεύει όλα τα στρώματα.
- Συνέκρινε το παραπάνω συνοπτικό μέτρο σχέσης με το αδρό μέτρο σχέσης (προ-στρωματικό) για τυχόν ύπαρξη σύγχυσης.

Παράδειγμα: Διαβήτης και ολική θνησιμότητα

		Θάνατος		
		Ναι	Όχι	
Διαβήτης	Ναι	265 (α1)	1236 (β1)	1501
	Όχι	756 (α0)	11604 (β0)	12360
		1021	12840	13861

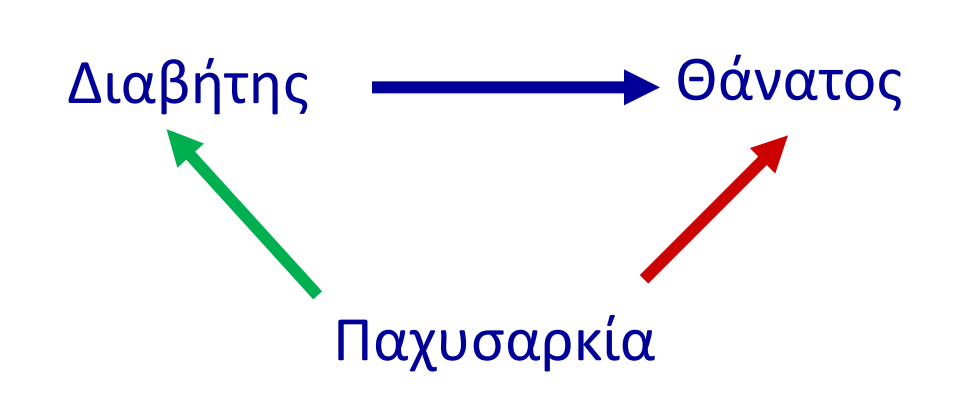
$OR = O_{e+} / O_{e-} = 265 \cdot 11604 / 1236 \cdot 756 = 3{,}29$

$\log OR = \log(3{,}29) = 1.19$

$SE(\ln OR) = 0.077 = \sqrt{\frac{1}{a1} + \frac{1}{a0} + \frac{1}{b1} + \frac{1}{b0}}$

95%CI OR = 2.83 – 3.82

Παράδειγμα: Διαβήτης και ολική θνησιμότητα



Παράδειγμα: Διαβήτης και ολική θνησιμότητα

BMI < 30 kg/m²

		Θάνατος		
		Ναι	Όχι	
Διαβήτης	Ναι	138	588	726
	Όχι	588	8802	9390
		726	9390	10116

OR_1 = 3.51

$\log OR_1 = 1.26$

$SE(\log OR_1) = 0.1037$

$Weight_1 = 1/SE^2 = 93$

95%CI OR= 2.88-4.32

BMI ≥ 30 kg/m²

		Θάνατος		
		Ναι	Όχι	
Διαβήτης	Ναι	127	648	775
	Όχι	168	2802	2970
		295	3450	3745

OR_2 = 3.27

$\log OR_2 = 1.18$

$SE(\log OR_2) = 0.1254$

$Weight_2 = 1/SE^2 = 64$

95%CI OR= 2.54-4.16

Υπολογισμός σταθμισμένου μέτρου σχέσης

- Σταθμισμένος μέσος όρος των μέτρων σχέσης των στρωμάτων (άμεση σύνοψη)

- $\text{LogOR}^{w} = \dfrac{\sum_{k=1}^{K} \log OR_k \cdot weight_k}{\sum_{k=1}^{K} weight_k}$

$$= \frac{\log OR_1 \cdot weight_1 + \ldots + \log OR_k \cdot weight_k}{weight_1 + \ldots + weight_k}$$

Παράδειγμα: Διαβήτης και ολική θνησιμότητα

BMI < 30 kg/m²

OR_1 = 3.51
$\log OR_1 = 1.26$
$SE(\log OR_1) = 0.1037$
$Weight_1 = 1/SE^2 = 93$

BMI ≥ 30 kg/m²

OR_2 = 3.27
$\log OR_2 = 1.18$
$SE(\log OR_2) = 0.1254$
$Weight_2 = 1/SE^2 = 64$

$$\text{LogOR}^w = \frac{\sum_{k=1}^{K} \log OR_k \cdot weight_k}{\sum_{k=1}^{K} weight_k}$$

= 1.26 x 93 + 1.18 x 64 / 93 + 64 = 1.23

OR^w = 3.42

95%CI OR^w = 2.92 – 4.00

Στατιστική δοκιμασία ετερογένειας

- χ^2 κατανομή με K-1 βαθμούς ελευθερίας
- H_0: $\log OR_1 = \log OR_2 = \ldots = \log OR_k$
- $Q = \sum_{k=1}^{K} weight_k \cdot (\log OR_k - \log OR^w)^2$

Παράδειγμα: Διαβήτης και ολική θνησιμότητα

BMI < 30 kg/m²

OR_1 = 3.51
$\log OR_1$ = 1.26
$SE(\log OR_1)$ = 0.1037
$Weight_1 = 1/SE^2$ = 93

BMI ≥ 30 kg/m²

OR_2 = 3.27
$\log OR_2$ = 1.18
$SE(\log OR_2)$ = 0.1254
$Weight_2 = 1/SE^2$ = 64

$$Q = \sum_{k=1}^{K} weight_k \cdot (\log OR_k - \log OR^w)^2$$

$$= 93(1.26-1.23)^2 + 64(1.18-1.23)^2 = 0.24$$

$P_{\text{ομοιογένειας}}$ **= 0.62**

Υπολογισμός σταθμισμένου μέτρου σχέσης

- Σταθμισμένος μέσος όρος των μέτρων σχέσης των στρωμάτων (μέθοδος Mantel-Haenszel)

- $OR^{MH} = \dfrac{\sum_{k=1}^{K} \dfrac{a_k \cdot d_k}{N_k}}{\sum_{k=1}^{K} \dfrac{b_k \cdot c_k}{N_k}}$

$$= \frac{\dfrac{138 \cdot 8802}{10116} + \dfrac{127 \cdot 2802}{3745}}{\dfrac{588 \cdot 588}{10116} + \dfrac{648 \cdot 168}{3745}}$$

= 3.40

Παράδειγμα: Παχυσαρκία και θνησιμότητα

		Θάνατος		
		Ναι	Όχι	
Παχυσαρκία	Ναι	295 (α1)	3450 (β1)	3745
	Όχι	724 (α0)	9383 (β0)	10107
		1019	12833	13852

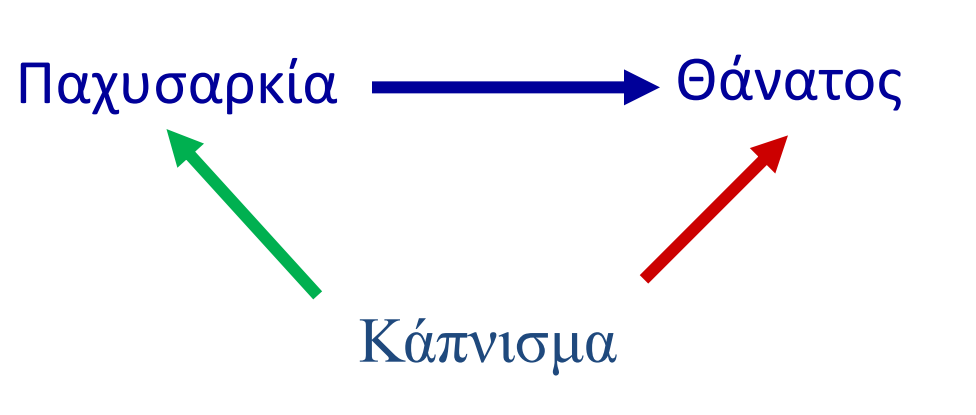
$OR = O_{e+} / O_{e-} = 295 \cdot 9383 / 3450 \cdot 724 = 1.11$

$\log OR = \log(1.11) = 0.10$

$SE(\ln OR) = 0.072$

95%CI OR = 0.96 – 1.27

Παράδειγμα: Παχυσαρκία και θνησιμότητα



Παράδειγμα: Παχυσαρκία και θνησιμότητα

Νυν καπνιστές

		Θάνατος		
		Ναι	Όχι	
Παχυσαρκία	Ναι	69	639	708
	Όχι	361	2482	2843
		430	3121	3551

OR_1 = 0.74
$\log OR_1$ = -0.298
$SE(\log OR_1)$ = 0.139
$Weight_1 = 1/SE^2$ = 52
95%CI OR = 0.57 - 0.97

Πρώην καπνιστές

		Θάνατος		
		Ναι	Όχι	
Παχυσαρκία	Ναι	99	1086	1185
	Όχι	200	2986	3186
		299	4072	4371

OR_2 = 1.36
$\log OR_2$ = 0.308
$SE(\log OR_2)$ = 0.128
$Weight_2 = 1/SE^2$ = 61
95%CI OR = 1.05 – 1.75

Ποτέ καπνιστές

		Θάνατος		
		Ναι	Όχι	
Παχυσαρκία	Ναι	127	1725	1852
	Όχι	163	3915	4078
		290	5640	5930

OR_3 = 1.77
$\log OR_3$ = 0.57
$SE(\log OR_3)$ = 0.122
$Weight_3 = 1/SE^2$ = 67
95%CI OR = 1.39 – 2.24

Παράδειγμα: Παχυσαρκία και θνησιμότητα

Νυν καπνιστές

OR_1 = 0.74
$\log OR_1$ = -0.298
$SE(\log OR_1)$ = 0.139
$Weight_1 = 1/SE^2 = 52$

Πρώην καπνιστές

OR_2 = 1.36
$\log OR_2$ = 0.308
$SE(\log OR_2)$ = 0.128
$Weight_2 = 1/SE^2 = 61$

Ποτέ καπνιστές

OR_3 = 1.77
$\log OR_3$ = 0.57
$SE(\log OR_3)$ = 0.122
$Weight_3 = 1/SE^2 = 67$

$$\text{LogOR}^w = \frac{\sum_{k=1}^{K} \log OR_k \cdot weight_k}{\sum_{k=1}^{K} weight_k}$$

= 0.23

OR^w = 1.26

95%CI OR^w = 1.09 – 1.46

Παράδειγμα: Παχυσαρκία και θνησιμότητα

Νυν καπνιστές

OR_1 = 0.74
$\log OR_1$ = -0.298
$SE(\log OR_1)$ = 0.139
$Weight_1 = 1/SE^2$ = 52

Πρώην καπνιστές

OR_2 = 1.36
$\log OR_2$ = 0.308
$SE(\log OR_2)$ = 0.128
$Weight_2 = 1/SE^2$ = 61

Ποτέ καπνιστές

OR_3 = 1.77
$\log OR_3$ = 0.57
$SE(\log OR_3)$ = 0.122
$Weight_3 = 1/SE^2$ = 67

$$Q = \sum_{k=1}^{K} weight_k \cdot (\log OR_k - \log OR^w)^2$$

$$= 22.7$$

$P_{\text{ομοιογένειας}}$ **≤ 0.001**

Παράδειγμα πιθανής τροποποίησης σε απόλυτη κλίμακα

Παράδειγμα: Παχυσαρκία και θνησιμότητα

		Θάνατος		
		Ναι	Όχι	
Παχυσαρκία	Ναι	295 (α1)	3450 (β1)	3745
	Όχι	724 (α0)	9383 (β0)	10107
		1019	12833	13852

RD = (295/3745) – (724/10107) = 0.0072

SE(RD) = 0.0051

95%CI RD = -0.0028 έως 0.0172

Παράδειγμα: Παχυσαρκία και θνησιμότητα

Νυν καπνιστές

		Θάνατος		
		Ναι	Όχι	
Παχυσαρκία	Ναι	69	639	708
	Όχι	361	2482	2843
		430	3121	3551

RD_1 = -0.0296
$SE(RD_1) = 0.01278$
$Weight_1 = 1/SE^2 = 6125$
95%CI RD = -0.055, -0.005

Πρώην καπνιστές

		Θάνατος		
		Ναι	Όχι	
Παχυσαρκία	Ναι	99	1086	1185
	Όχι	200	2986	3186
		299	4072	4371

RD_2 = 0.0208
$SE(RD_2) = 0.00912$
$Weight_2 = 1/SE^2 = 12036$
95%CI RD = 0.003, 0.04

Ποτέ καπνιστές

		Θάνατος		
		Ναι	Όχι	
Παχυσαρκία	Ναι	127	1725	1852
	Όχι	163	3915	4078
		290	5640	5930

RD_3 = 0.0286
$SE(RD_3) = 0.00663$
$Weight_3 = 1/SE^2 = 22780$
95%CI RD = 0.02, 0.04

Παράδειγμα: Παχυσαρκία και θνησιμότητα

Νυν καπνιστές

RD_1 = -0.0296
$SE(RD_1)$ = 0.01278
$Weight_1 = 1/SE^2$ = 6125

Πρώην καπνιστές

RD_2 = 0.0208
$SE(RD_2)$ = 0.00912
$Weight_2 = 1/SE^2$ = 12036

Ποτέ καπνιστές

RD_3 = 0.0286
$SE(RD_3)$ = 0.00663
$Weight_3 = 1/SE^2$ = 22780

$$RD^w = \frac{\sum_{k=1}^{K} RD_k \cdot weight_k}{\sum_{k=1}^{K} weight_k}$$

$$= 0.0176$$

Παράδειγμα: Παχυσαρκία και θνησιμότητα

Νυν καπνιστές

RD_1 = -0.0296
$SE(RD_1)$ = 0.01278
$Weight_1 = 1/SE^2$ = 6125

Πρώην καπνιστές

RD_2 = 0.0208
$SE(RD_2)$ = 0.00912
$Weight_2 = 1/SE^2$ = 12036

Ποτέ καπνιστές

RD_3 = 0.0286
$SE(RD_3)$ = 0.00663
$Weight_3 = 1/SE^2$ = 22780

$$Q = \sum_{k=1}^{K} weight_k \cdot (RD_k - RD^w)^2$$

$$= 16.5$$

$$P_{\text{ομοιογένειας}} \leq 0.001$$

Περιορισμοί διαστρωματικής ανάλυσης

- Είναι δύσκολο να στρωματοποιηθούν τα δεδομένα για περισσότερο του ενός παράγοντα κάθε φορά.
- Είναι δύσκολο να μελετηθεί και να μοντελοποιηθεί το φαινόμενο της τροποποίησης για περισσότερο του ενός παράγοντα κάθε φορά.
- Η στατιστική ισχύς μειώνεται στις διαστρωματικές αναλύσεις.
- Προσοχή στο φαινόμενο των πολλαπλών συγκρίσεων.

Παράδειγμα διαστρωματικής ανάλυσης

American Journal of Epidemiology
© The Author 2012. Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.
DOI: 10.1093/aje/kwr423

Original Contribution

Interactions Between Genome-wide Significant Genetic Variants and Circulating Concentrations of Insulin-like Growth Factor 1, Sex Hormones, and Binding Proteins in Relation to Prostate Cancer Risk in the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium

Konstantinos K. Tsilidis*, Ruth C. Travis, Paul N. Appleby, Naomi E. Allen, Sara Lindstrom, Fredrick R. Schumacher, David Cox, Ann W. Hsing, Jing Ma, Gianluca Severi, Demetrius Albanes, Jarmo Virtamo, Heiner Boeing, H. Bas Bueno-de-Mesquita, Mattias Johansson, J. Ramón Quirós, Elio Riboli, Afshan Siddiq, Anne Tjønneland, Dimitrios Trichopoulos, Rosario Tumino, J. Michael Gaziano, Edward Giovannucci, David J. Hunter, Peter Kraft, Meir J. Stampfer, Graham G. Giles, Gerald L. Andriole, Sonja I. Berndt, Stephen J. Chanock, Richard B. Hayes, and Timothy J. Key

* Correspondence to Dr. Konstantinos K. Tsilidis, Department of Hygiene and Epidemiology, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina 45110, Greece (e-mail: kostas.tsilidis@ceu.ox.ac.uk).

Initially submitted July 13, 2011; accepted for publication October 27, 2011.

Genome-wide association studies (GWAS) have identified many single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with prostate cancer risk. There is limited information on the mechanistic basis of these associations, particularly about whether they interact with circulating concentrations of growth factors and sex hormones, which may be important in prostate cancer etiology. Using conditional logistic regression, the authors compared per-allele odds ratios for prostate cancer for 39 GWAS-identified SNPs across thirds (tertile groups) of circulating concentrations of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3), testosterone, androstenedione, androstanediol glucuronide, estradiol, and sex hormone-binding globulin (SHBG) for 3,043 cases and 3,478 controls in the Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. After allowing for multiple testing, none of the SNPs examined were significantly associated with growth factor or hormone concentrations, and the SNP-prostate cancer associations did not differ by these concentrations, although 4 interactions were marginally significant (*MSMB*-rs10993994 with androstenedione (uncorrected $P = 0.008$); *CTBP2*-rs4962416 with IGFBP-3 (uncorrected $P = 0.003$); 11q13.2-rs12418451 with IGF-1 (uncorrected $P = 0.006$); and 11q13.2-rs10896449 with SHBG (uncorrected $P = 0.005$)). The authors found no strong evidence that associations between GWAS-identified SNPs and prostate cancer are modified by circulating concentrations of IGF-1, sex hormones, or their major binding proteins.

Παράδειγμα διαστρωματικής ανάλυσης

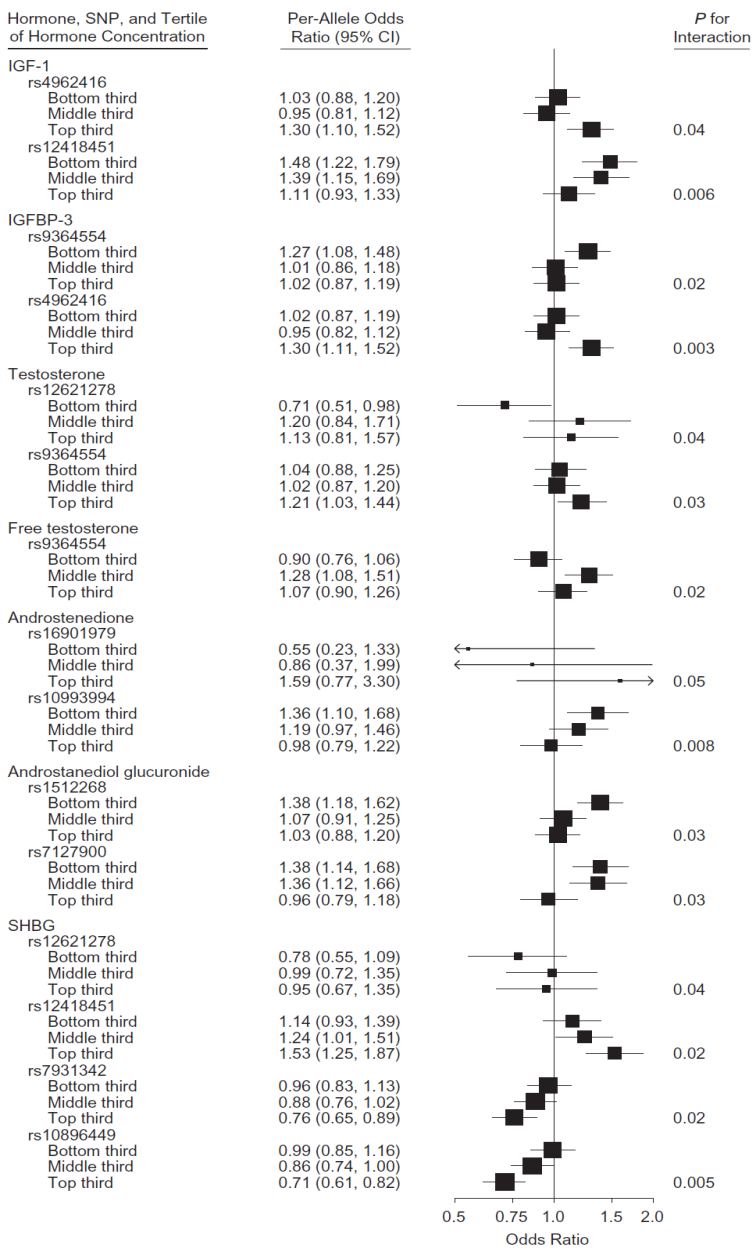


Figure 1. Per-allele associations between single nucleotide polymorphisms (SNPs) identified in genome-wide association studies and risk of prostate cancer, according to circulating concentrations of insulin-like growth factor and steroid sex hormones, for the 15 nominally significant interactions in the Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. Results were obtained from a conditional logistic regression model using cohort-specific thirds of the hormone concentrations (see Web Table 1), matched for age at blood draw, cohort, and country (within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), and adjusted for age at blood draw (years; continuous) and body mass index. The *P* values for interaction were calculated using 1-df likelihood ratio tests based on per-allele odds ratios and a continuous hormone variable. Conventional *P* values are shown; all *P* values were nonsignificant after allowance for multiple testing. Bars, 95% confidence interval (CI). (IGF-1, insulin-like growth factor 1; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein 3; SHBG, sex hormone-binding globulin).

the university of THE UNIV

Βιολογική vs. στατιστική τροποποίηση

- Η βιολογική τροποποίηση του μέτρου σχέσης [effect modification] είναι αιτιακή έννοια και πρέπει για την απουσία ή παρουσία της να συνεκτιμηθούν όλα τα διαθέσιμα τεκμήρια (π.χ. μελέτες).

- Για την ύπαρξη βιολογικής τροποποίησης απαιτείται η ύπαρξη σαφώς διαφορετικής βιολογικής ερμηνείας της μελετώμενης σχέσης στα στρώματα του τροποποιητή.

Βιολογική vs. στατιστική τροποποίηση

- Στατιστική «τροποποίηση» (ή καλύτερα ετερογένεια [interaction]) σημαίνει ετερογένεια παρατηρούμενη σε μια μελέτη χωρίς να πληρούνται τα παραπάνω αιτιακά κριτήρια.
- Στατιστική τροποποίηση μπορεί να προκύψει λόγω τύχης ή συστηματικών σφαλμάτων (σύγχυση, διαφορική δυσταξινόμηση) ή διαφορετικής δόσης της έκθεσης στις διαστρωματικές αναλύσεις.

Άλλα χαρακτηριστικά του φαινομένου της τροποίησης

- Σε μια μελέτη μπορεί να υπάρχει τροποποίηση των πολλαπλασιαστικών μέτρων σχέσης, αλλά όχι των απόλυτων μέτρων σχέσης και το ανάποδο.
- Ποιοτική (vs. ποσοτική) τροποποίηση, τα μέτρα σχέσης στη διαστρωματική ανάλυση έχουν διαφορετική κατεύθυνση (πάνω και κάτω από τη μηδενική τιμή).
- Όταν υπάρχει ποιοτική τροποποίηση σε μία κλίμακα (πολλαπλασιαστική ή απόλυτη), θα υπάρχει τροποποίηση και στην άλλη κλίμακα.
- Αναλογία: εάν το Z τροποποιεί το μέτρο σχέσης της έκθεσης A στην έκβαση N, τότε και το A θα τροποποιεί τη σχέση Z και N.

Πρόσθετη βιβλιογραφία

- Rothman KJ, et al. Modern Epidemiology. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2008
- Szklo M, et al. Epidemiology beyond the basics. Aspen Publishers Inc, Gaithersburg, 2000
- Γαλάνης Π, et al. Εγχειρίδιο επιδημιολογίας. Ιατρικές εκδόσεις Βήτα, Αθήνα, 2010
- Rothman KJ, et al. Concepts of interaction. Am J Epidemiol 1980;112:467-470.