Association & Causation in epidemiological studies

DR. SIREEN ALKHALDI, DRPH
COMMUNITY MEDICINE 2023/ 2024
SCHOOL OF MEDICINE
THE UNIVERSITY OF JORDAN

Which of these foods will stop cancer? (Not so fast)

يتساءل مرضى السرطان دائمًا عما يجب أن يأكلوه لتقليل فرص وفاتهم بسبب المرض.

رسائل النظام الغذائي موجودة في كل مكان:

تناول من 5 إلى 9 فواكه وخضروات يوميًا من أجل صحة أفضل :NCI *

* مؤسسة سرطان البروستاتا لديها نظام غذائي مضاد للسرطان

Cancer patients always ask what to eat to reduce their chances of dying from the disease.

Diet messages are everywhere:

- NCI: Eat 5 to 9 fruits and vegetables a Day for Better Health
- Prostate Cancer Foundation has anticancer diet

- Will dietary changes make a difference?
- It is more difficult than expected to discover if diet affects cancer risk

Hypotheses are abundant, but convincing evidence remains elusive (hard to prove).

هل ستحدث التغييرات الغذائية فرقا؟

* من الصعب أكثر من المتوقع اكتشاف ما إذا كان النظام الغذائي يؤثر على السرطان

فرضيات المخاطر وفيرة، لكن الأدلة المقنعة تظل بعيدة المنال (يصعب إثباتها).

September 27, 2005 – New York Times - By GINA KOLATA

What is the question?

Does the exposure lead to an increase (or decreased) risk of disease?

هل يؤدي التعرض إلى زيادة (أو انخفاض) خطر الإصابة بالمرض؟

هل التعرض سببي (أو وقائي)؟

نحن نلاحظ العلاقات

نحن نستنتج (نخمن، نتكهن، نصل إلى نتيجة) حول الأسباب.

Is the exposure causal (or protective)?

- We observe **associations**
- We infer (guess, speculate, reach to a conclusion) about **causes.**

ASSOCIATION

التعريف: تزامن متغيرين أكثر مما هو متوقع بالصدفة.

Definition: the concurrence of two variables more often than would be expected by chance.

Types of Associations:

1. **Spurious Association:** (Shoe size and reading performance for elementary school children)
2. **Indirect Association**
3. **Direct (causal) Association**
    1. **One to one causal association**
    2. **Multi-factorial causal association**

أنواع الروابط :

1. الرابطة الزائفة: (حجم الحذاء والأداء القرائي لأطفال المدارس الابتدائية)
2. الارتباط غير المباشر
3. الارتباط المباشر (السببي).
    1. ترابط سببي واحد لواحد
    2. رابطة سببية متعددة العوامل

Association and Causation

Association or not?

وجد أحد الباحثين في دراسته الرصدية أن متوسط الهوموسيستين في الدم بين مرضى IHD كان 15 ميكروغرام / ديسيلتر (الطبيعي = 10-12 ميكروغرام / ديسيلتر)!

A researcher in his observational study found that the average serum homocysteine among patients of IHD was 15 mcg/dl (Normal=10-12 mcg/dl)!

فرط الهوموسستين في الدم يسبب IHD؟

افترض ذلك
فرط الهوموسيستين في الدم قد يكون له دور في مسببات مرض IHD.
للحصول على دليل نهائي يجب أن يكون هناك "مقارنة".
ستؤدي المقارنة إلى إنشاء مقياس موجز آخر يوضح مدى "الارتباط" أو "التأثير" أو "المخاطر" (RR، OR، Pvalue، AR)

Can we say that

- Hyperhomocystenemia causes IHD?

Hypothesize that

- Hyperhomocystenemia **may** have a role in etiology of IHD.

For final proof there has to be a ‘comparison’.

Comparison would generate another summary measure which shows the extent of ‘Association’ or ‘Effect’ or ‘risk’ (RR, OR, P-value, AR)

Example….

وجد أحد الباحثين في دراسته الرصدية وجود بكتيريا هيليكوباكتر بيلوري في مرضى قرحة الاثني عشر!

A researcher in his observational study found the presence of *Helicobacter pylori in* patients of duodenal ulcer!

هل تسبب H.pylori قرحة الاثني عشر؟

افترض أن
*H.pylori قد يكون لها دور في مسببات قرحة الاثني عشر.

للحصول على دليل نهائي يجب أن يكون هناك "مقارنة".
ستؤدي المقارنة إلى إنشاء مقياس موجز آخر يوضح مدى "الارتباط" أو "التأثير" أو "المخاطر"

Can we say that

- H.pylori causes duodenal ulcers?

Hypothesize that

- H.pylori **may** have a role in etiology of duodenal ulcers.

For final proof there has to be a ‘comparison’. Comparison would generate another summary measure which shows the extent of ‘Association’ or ‘Effect’ or ‘risk’

Process of establishing a “Cause & Effect” or “Exposure & Outcome” relationship

يحتاج البحث على خطى “اختبار الفرضية” إلى إنشاء علاقة “التعرض – النتيجة” النهائية وتتكون من سلسلة من الخطوات على النحو التالي:

الخطوة الأولى: التأكد من أن نتائج الدراسة دقيقة وليست "زائفة": الطرق الصحيحة؟ موثوقية الصلاحية؟ تحيز؟
الخطوة 2 أ: هل تشير النتائج الإحصائية إلى الارتباط؟ -قيمة p/

الخطوة 2 ب: إذا لم تكن القيمة p كبيرة، فقد تكون b/c ذات قوة منخفضة للدراسة

Needs a research on the lines of ‘hypothesis testing’

final establishment of an “exposure - outcome” relationship consists of a sequence of steps as follows :

- **Step 1**: ensure that the results of the study are accurate and not “spurious”: Correct methods? Validity, reliability? Bias?
- **Step 2a:** do statistical results indicate association?-p value/ 95% CI.
- **Step 2b**: if not significant p value, may be b/c of low power of the study (smaller sample size)-

Process of establi
“Exposure & Outc

يجب على الباحث أن يقترح دراسات إضافية باستخدام عينة كبيرة (أو نوع آخر من الدراسة "التحليل التلوي")، بدلاً من استبعاد ارتباط "التعرض - النتيجة" على الفور باعتباره غير سببي.

الخطوة 3: إذا كانت ذات دلالة إحصائية - قم بتقييم ما إذا كانت هذه العلاقة ناتجة عن "علاقة غير مباشرة" مع متغير ثالث

الخطوة 4: إذا تم استبعاد المُربك - اختبر الآن هذه العلاقة "السببية" المفترضة وفقًا لمعايير "الارتباط السببي" التالية

The investigator should suggest additional studies using large sample (or else, a ‘meta - analysis’ type of study), rather than straightaway dismissing the ‘exposure - outcome’ association as non - causal.

- **Step 3**: if statistically significant –evaluate as to whether this relationship is due to ‘indirect relationship’ with a third variable (confounder).
- **Step 4**: if confounder excluded- now test this postulated “causal” relationship on the following **criteria of “causal association”**

Bias and Confounding

If an association is observed, the first question asked must always be …

“Is it real?”

إذا لوحظ وجود ارتباط، فإن السؤال الأول الذي يتم طرحه يجب أن يكون دائمًا ...

"هل هذا حقيقي؟"

في حين أن نتائج الدراسة الوبائية قد تعكس التأثير الحقيقي للتعرض (التعرضات) على تطور النتيجة قيد التحقيق، فقد تكون النتائج في الواقع نتيجة لتفسير بديل.

While the results of an epidemiological study may reflect the true effect of an exposure(s) on the development of the outcome under investigation, the findings may in fact be due to an alternative explanation.

Bias an

وقد تكون مثل هذه التفسيرات البديلة ناجمة عن تأثيرات التحيز أو الخلط التي قد تؤدي إلى نتائج زائفة، مما يقودنا إلى الاستنتاج:

1. وجود ارتباط إحصائي صحيح في حين أن الارتباط الحقيقي غير موجود.

2. عدم وجود ارتباط عندما يكون الارتباط موجودة بالفعل.

يجب أخذ هذه العوامل في الاعتبار في مراحل التصميم والتنفيذ والتحليل للدراسة الوبائية بحيث يمكن تقليل آثارها قدر الإمكان.

Such alternative explanations may be due to the effects of bias or confounding which may produce spurious results, leading us to conclude:

1. The existence of a valid statistical association when truly association does not exist.
2. The absence of an association when an association is truly present.

These factors need to be considered at both the design, conduct, and analysis stages of an epidemiological study so that their effects can be minimized as much as possible.

Bias

التحيز هو خطأ منهجي في تصميم أو إجراء أو تحليل دراسة يؤدي إلى تقدير خاطئ لتأثير التعرض على خطر الإصابة بالمرض (Schlesselman and Stolley, 1982).

يشير "الخطأ" إلى أنه على الأرجح غير مقصود. "منهجي" يعني أنه بمجرد إدخاله في الدراسة، لا يمكن إصلاحه.

Bias is a systematic error in the design, conduct or analysis of a study that results in a mistaken estimate of an exposure's effect on the risk of disease (Schlesselman and Stolley, 1982).

"Error" indicates that it is most probably unintentional.
"Systematic " implies that once it is introduced into the study, it cannot be fixed.

- ✓ The effect of bias will be an estimate either above or below the true value (>RR or <RR), depending on the direction of the systematic error. So, it affects the **validity** of the study (the degree to which the measurement reflects the true value in the population).

✓ سيكون تأثير التحيز عبارة عن تقدير أعلى أو أقل من القيمة الحقيقية (RR< أو RR>)، اعتمادًا على اتجاه الخطأ المنهجي. وبالتالي فإنه يؤثر على صحة الدراسة (درجة انعكاس القياس للقيمة الحقيقية لدى السكان).

نوعان: تحيز الاختيار، وتحيز المعلومات.

ويمكن تجنبها من خلال تحديد معايير اختيار الحالات والضوابط، والمكشوفة وغير المكشوفة.

- ✓ **Two types: Selection bias and information bias.**
- ✓ **Can be avoided by defining criteria for selecting cases and controls, and exposed and non-exposed.**

انحياز الاختيار هو أسلوب لاختيار المشاركين يشوه علاقة التعرض والنتيجة عن تلك الموجودة في المجموعة السكانية المستهدفة. يحدث تحيز الاختيار عندما يكون هناك اختلاف منهجي بين:

1. أولئك الذين تم اختيارهم للمشاركة في الدراسة وأولئك الذين لم يفعلوا ذلك

2. أولئك الذين تم اختيارهم في مجموعة العلاج وأولئك الذين تم اختيارهم في المجموعة الضابطة

Bias

Selection bias is a method of participant selection that distorts the exposure-outcome relationship from that present in the target population. Selection bias occurs when there is a systematic difference between either:

1. Those selected to participate in the study and those who do not OR
2. Those selected in the treatment group and those in the control group

ينتج تحيز المعلومات عن اختلافات منهجية في طريقة الحصول على البيانات (المعلومات) المتعلقة بالتعرض أو النتيجة من مجموعات الدراسة المختلفة (المعرضين مقابل غير المعرضين) (المريضة مقابل غير المريضة).

وهذا يؤدي إلى أخطاء نظامية في قياس التعرض أو النتيجة. سيؤثر هذا على طبيعة الارتباط الحقيقي (تحيز الاستدعاء).

Information bias results from systematic differences in the way data (information) on exposure or outcome are obtained from the various study groups (exposed vs non-exposed) (diseased vs non-diseased).

- **This yields systemic errors in the measurement of exposure or outcome. This will affect the nature of true association (recall bias).**

لو مثلاً نسأل المريض وخليه يحاول يتذكر اشي تعرضله زمان

Confounding

يحدث الخلط عندما يختلف الارتباط الملاحظ بين التعرض والمرض عن الحقيقة بسبب تأثير المتغير الثالث.

Confounding occurs when the observed association between exposure and disease differs from the truth because of the influence of the third variable.

Confounder must be:

يجب أن يكون المربك:

1. Risk factor for the disease independently

1. عامل خطر الإصابة بالمرض بشكل مستقل

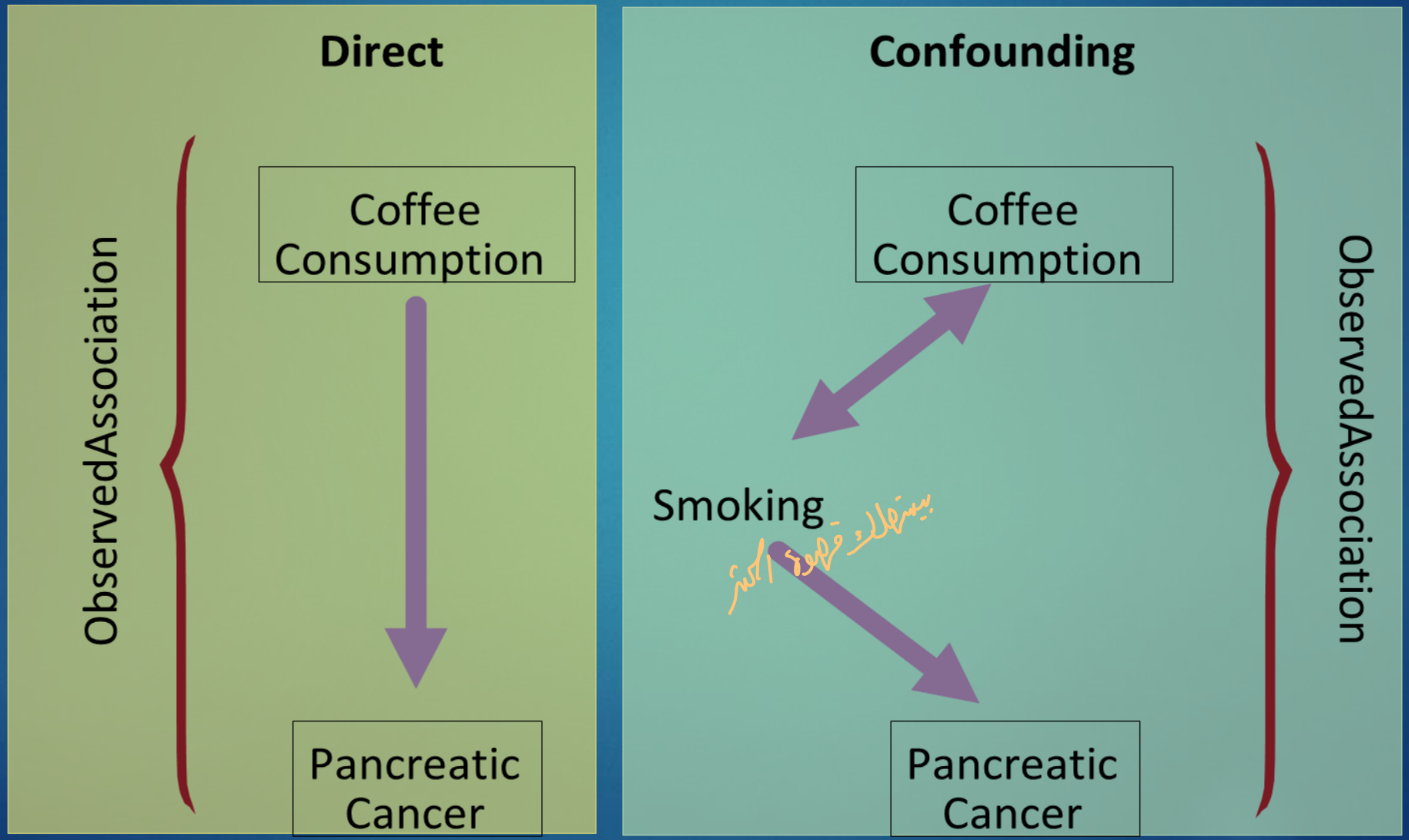
2. Associated with exposure under study

2. يرتبط بالتعرض قيد الدراسة

3. The variable should not lie on the causal pathway between exposure and disease.

3. ألا يقع المتغير على المسار السببي بين التعرض والمرض.

Confounding



Confounding

التحيز هو خطأ منهجي في الدراسة ولا يمكن إصلاحه إذا تم إدخاله في الدراسة.

قد يؤدي الخلط إلى أخطاء في نتيجة الدراسة، ولكن عند معرفة المتغيرات المربكة، قد يكون التأثير ثابتًا (تصحيحه، واحتسابه، والتحكم فيه).

Bias is a systematic error in a study and cannot be fixed if introduced into the study.

Confounding may lead to errors in the conclusion of a study, but, when confounding variables are known, the effect may be fixed (corrected, accounted for, controlled for).

Controlling of confounding at the design stage: restriction, matching and randomization.

Controlling at the analysis stage: stratification, multivariate analysis, and standardization.

التحكم في الإرباك في مرحلة التصميم: التقييد والمطابقة والعشوائية.

التحكم في مرحلة التحليل: التقسيم الطبقي، والتحليل متعدد المتغيرات، والتوحيد القياسي.

Is there an association?

لاستنتاج وجود علاقة بين التعرض ونتيجة المرض:

يجب أن يكون للدراسة حجم عينة مناسب (قوة)

يجب أن تكون الدراسة خالية من التحيز

يجب تعديل الدراسة للإرباك المحتمل

To conclude that an association between exposure and disease outcome exists:

- **The study must have adequate sample size (power)**
- **The study must be free of bias**
- **The study must be adjusted for possible confounders**

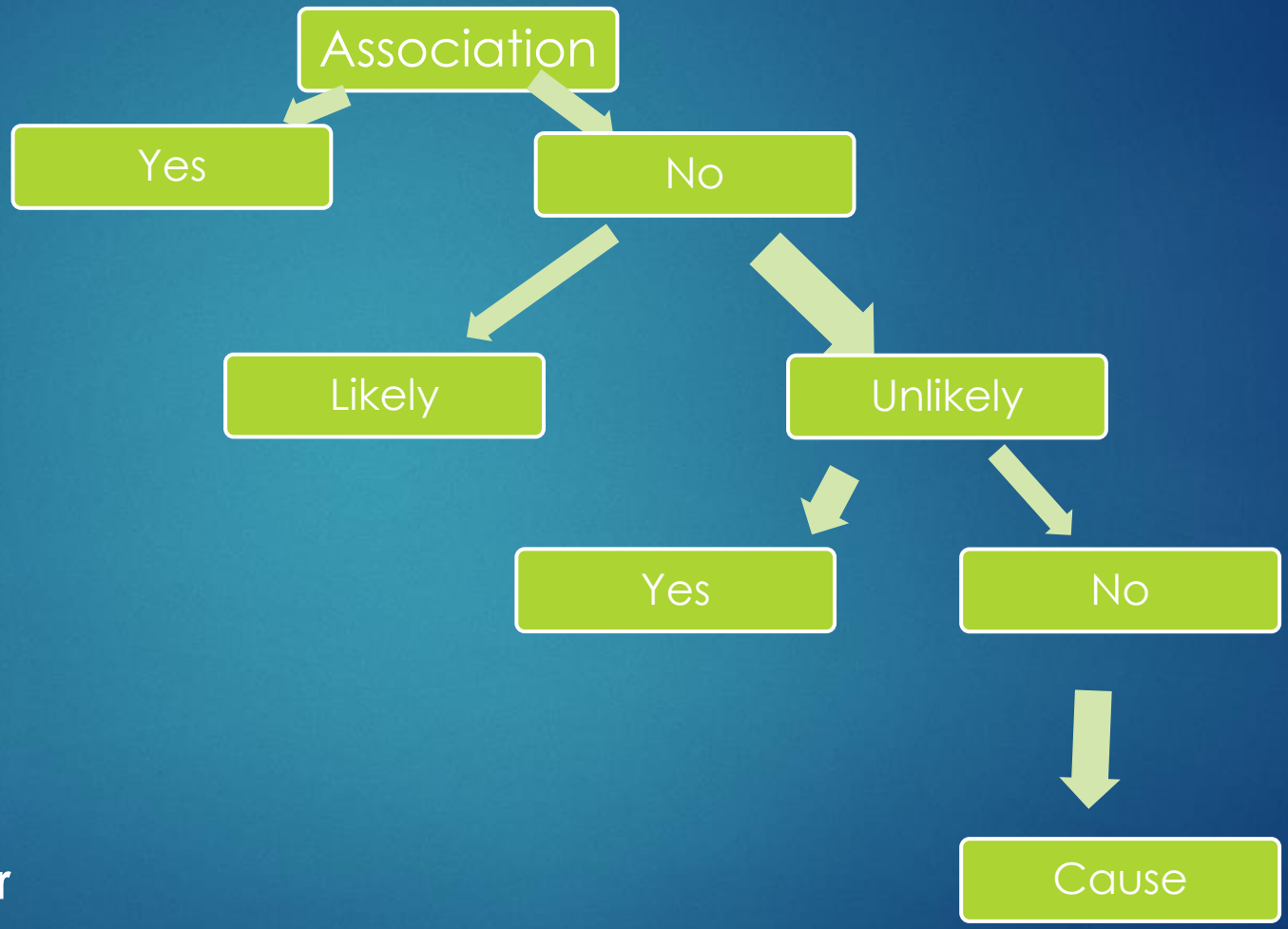
From Association to Causation

Bias in selection or measurement

Chance

Confounding

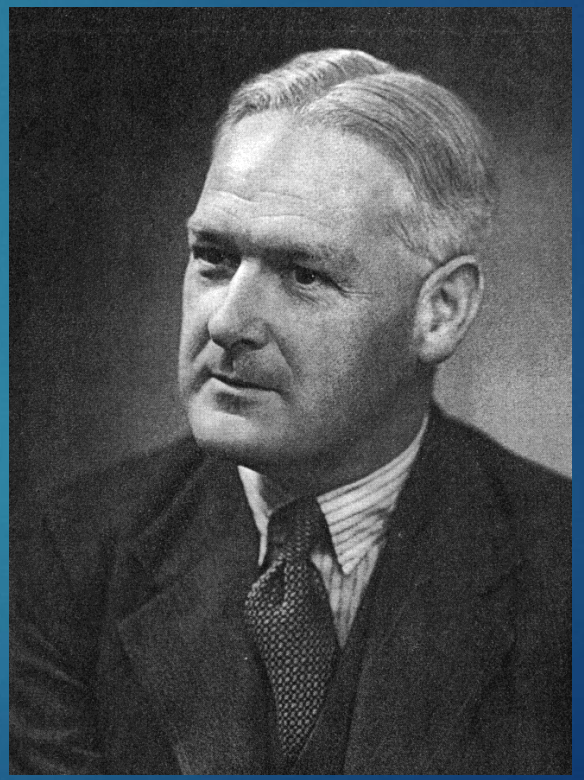
Hill's criteria for Causality



Sir Austin Bradford Hill, 1965

- *In what circumstances can we pass from [an] observed association to a verdict of causation? Upon what basis should we proceed to do so?*

في أي ظروف يمكن أن ننتقل من الارتباط الملاحظ إلى الحكم بالسببية؟ وعلى أي أساس يجب أن نبدأ في القيام بذلك؟



Guidelines for judging whether an association is causal

Hill's Criteria: Nine criteria useful in establishing epidemiologic evidence of a causal relationship between a presumed cause and an effect:

1. **Temporality:** cause precedes effect.
2. **Strength of association**: large relative risk.
3. **Consistency**: repeatedly observed by different. persons, in different places, circumstances, and times.

معايير هيل: تسعة معايير مفيدة في تحديد العوامل الوبائية دليل على وجود علاقة سببية بين السبب المفترض والنتيجة:

1. الزمانية: السبب يسبق الأثر.

2. قوة الارتباط: مخاطر نسبية كبيرة.

3. الاتساق(الانتظام): لوحظ مرارا وتكرارا من قبل مختلف. الأشخاص في أماكن وظروف وأزمنة مختلفة.

Guidelines for judging wh s causal

4. التدرج البيولوجي (الاستجابة للجرعة): التعرض الأكبر للسبب يرتبط بارتفاع معدلات المرض. ويتبع انخفاض التعرض انخفاض معدلات المرض (العكس).

5. المعقولية البيولوجية: منطقية، وفقًا للمعرفة البيولوجية في ذلك الوقت.

4. **Biological gradient (dose response):** larger exposures to cause associated with higher rates of disease. And reduction in exposure is followed by lower rates of disease (reversibility).
5. **Biological plausibility**: makes sense, according to biologic knowledge of the time.
6. **Experimental evidence.**
7. **Other criteria: Analogy** (cause & effect relationship already established for a similar exposure or disease), **specificity** (one cause lead to one effect) and **coherence** (not seriously conflict with the generally known facts of the natural history and biology of the disease).

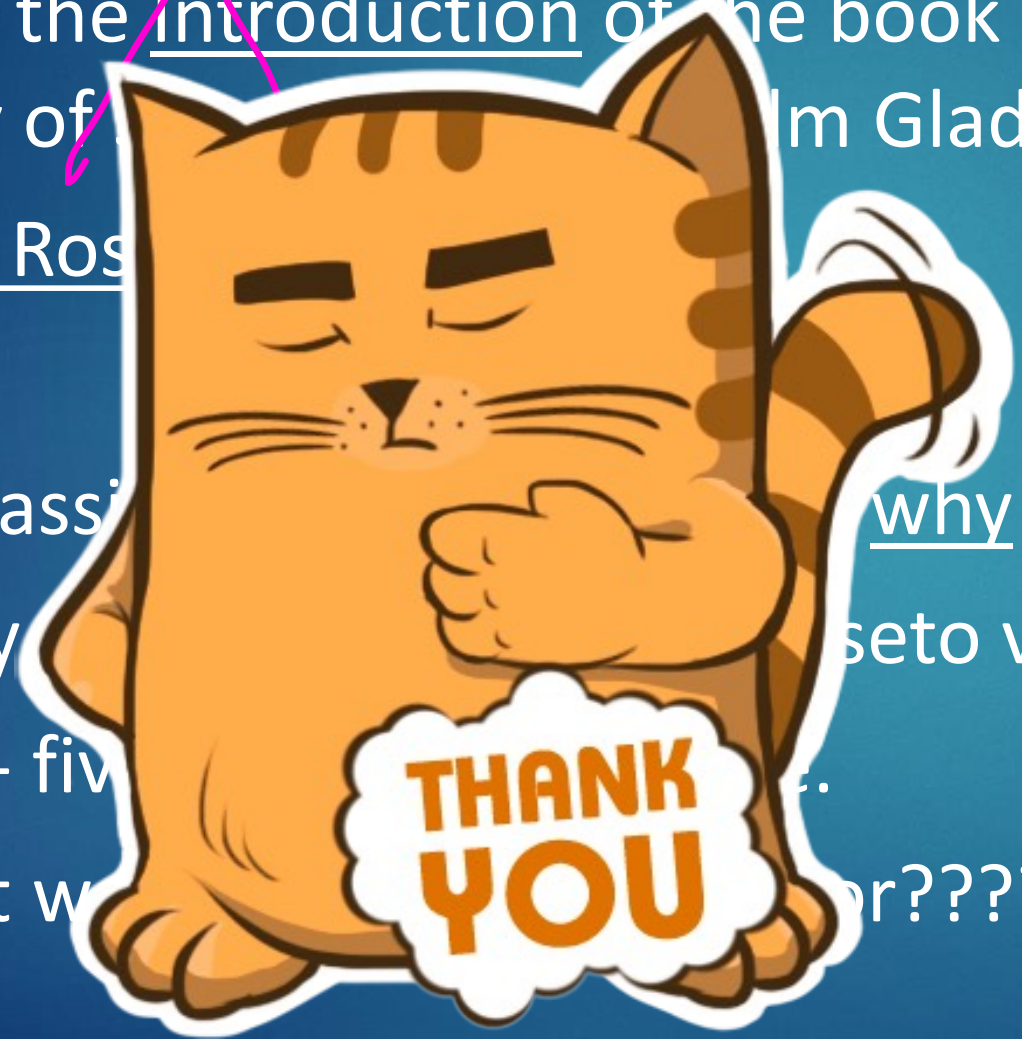
6. الأدلة التجريبية.

7. معايير أخرى: القياس (علاقة السبب والنتيجة التي تم تحديدها بالفعل لتعرض أو مرض مماثل)، والنوعية (سبب واحد يؤدي إلى تأثير واحد) والتماسك (لا يتعارض بشكل خطير مع الحقائق المعروفة عمومًا للتاريخ الطبيعي وبيولوجيا المرض).

External Reading

Read the Introduction of the book “OUTLIERS, Th
Story of lm Gladwell.
“The Ros

Your assi why Dr. Wolf
rarely seto village under
Sixty- fiv .
What w r??????



1. Strength of association

The larger the magnitude of association the more likely the exposure affects the risk of developing the disease.

- Quantify how much the exposure increases the risk of disease.

Epidemiologic Measures:

- Risk ratio (RR), risk differences (AR)

Example:

- RR of lung cancer in smokers vs. non-smokers = 9
- RR of lung cancer in heavy vs. light smokers = 20
- Mortality from scrotal cancer among chimney sweeps compared to others = 200

2. Consistency

- Definition: The association is observed repeatedly in different persons, places, times, and circumstances.
- Why Important? If association is observed under different circumstances, with different samples and study designs, the more likely it is to be causal.
  - **Smoking associated with lung cancer in 29 retrospective and 7 prospective studies**

    (Hill, 1965)

3. Temporality

- Definition: The factor that is hypothesized to cause the disease must precede it in time.
- Why important?: A factor can co-occur with a disease and not cause it. In some cases, a factor might actually result from a disease.
- Epidemiology: Study design: Prospective cohort studies designed so that we know the exposure precedes the outcome.

4. Experiment

- Definition: Investigator-initiated intervention that tests whether modifying the exposure through prevention, treatment, or removal, results in less disease.
- Why Important?: Most epidemiologic studies are observational.
- RE. Epidemiology: Randomized clinical trials are closest to experiments in epidemiology.

5. Specificity

- Definition: The extent to which one exposure is associated with one outcome or disease.
- Why important?: Be certain that you identify the particular agent, or cause, that results in a particular outcome.

5. Specificity

- A single factor can cause several diseases (e.g., smoking associated with increased risk of lung cancer, small birth weight babies, etc.).
- Also, a single disease can be caused by many factors (e.g., heart disease).
- Bradford-Hill: Specificity should be used as evidence in favor of causality, not as refutation against it.
- **Example:**
  - Smoking associated with lung cancer, as well as other conditions (lack of specificity)
  - Lung cancer results from smoking, as well as other exposures.

6. Biological Gradient

- Definition: A “Dose Response” association. Persons who are exposed to greater amounts of a risk factor show increasingly higher “rates” of disease.
- A dose-response relationship provides support for causality, but the lack of this relationship does not mean lack of causality.
- **Example:**
  - Lung cancer death rates rise with the number of cigarettes/day smoked.
  - The 16 year risk of colon cancer was similar among women in each of the 5 levels of dietary fiber intake, from lowest to highest (Fuchs et al.,1999).

7. Biological Plausibility

- Definition: Knowledge of biological (or social) model or mechanism that explains the cause-effect association.
- Epidemiologic studies often identify cause-effect relationships before a biological mechanism is identified

  E.g. In the mid 19th century when a clinician recommended hand washing by medical students & teachers before attending obstetric units, his recommendations were dismissed by medical fraternity as "doesn't stand to reasoning"

  - E.g., John Snow and cholera; thalidomide and limb reduction defects).

  Bradford-Hill noted that biological plausibility cannot be "demanded".

8. Coherence

- Coherence - On the other hand, the cause-and-effect interpretation of our data should not seriously conflict with the generally known facts of the natural history and biology of the disease.

9. Analogy:

- Definition: Has a similar cause-effect association been observed with another exposure and/or disease?

Why Important?: Important for generating hypotheses for the cause of newly-observed syndromes.