

# Παλινδρόμηση στὸν μέσο ὄρο: ἔχει κλινικὴ ἀξία;

**Κωνσταντῖνος Γ. Θωμόπουλος**

*Ἐπιμελητὴς Α', Καρδιολογικὸ Τμήμα, ΓΝΜΑ «Ἐλενα Βενιζέλου»*

**Π**ολλές φορές, κατὰ τὴν ἀνάγνωση τῶν κλινικῶν δοκιμῶν, ἀκούμε τὴν ἔκφραση, ὅτι ἡ μεταβολὴ κάποιας συνεχοῦς μεταβλητῆς, μετὰ ἀπὸ θεραπευτικὴ παρέμβαση (π.χ. ἀρτηριακὴ πίεση ἢ ἐπίπεδα χοληστερόλης μετὰ ἀπὸ χορήγηση ἀντιυπερτασικοῦ ἢ ὑπολιπιδαιμικοῦ φαρμάκου, ἀντίστοιχα), ἐνδεχόμενα ὀφείλεται σὲ παλινδρόμηση στὸν μέσο ὄρο (regression to the mean) καὶ ὄχι ἀποκλειστικὰ στὴν ἐπίδραση τῆς παρέμβασης. Ἐπίσης, στὶς ἐπιδημιολογικὲς μελέτες ἀνάλογο φαινόμενο παρατηρεῖται, ὅταν μελετᾶμε ἐπιλεγμένες ὁμάδες ποὺ ἐκφράζουν ὑπερμετρα κάποια μεταβλητὴ σὲ σχέση μὲ τὸν μέσο ὄρο στὸ γενικὸ πληθυσμὸ (π.χ. ποιὸ εἶναι τὸ ὕψος σὲ παιδιὰ γονέων μὲ πολὺ μεγάλο ὕψος;). Στὸ τελευταῖο παράδειγμα, τὸ ὕψος τῶν παιδιῶν θὰ εἶναι χαμηλότερο ἀπὸ αὐτὸ τῶν γονέων καὶ θὰ προσεγγίζει τὸν μέσο ὄρο τοῦ γενικότερου πληθυσμοῦ. Στὴν ἀντίθετη κατεύθυνση, μποροῦμε νὰ ὑποθέσουμε ὅτι ἐξετάζουμε τὸ ὕψος τῶν παιδιῶν γονέων μὲ μικρὸ ὕψος, ποὺ ἐπιλέχθηκαν ἀπὸ τὸ γενικὸ πληθυσμὸ. Τὰ παιδιὰ αὐτά, θὰ ἔχουν τελικὰ ὕψος μεγαλύτερο ἀπὸ αὐτὸ τῶν γονέων τους, τὸ ὅποιο θὰ προσεγγίζει τὸ ὕψος τοῦ γενικοῦ πληθυσμοῦ.

Πρόκειται γιὰ στατιστικὸ φαινόμενο, ποὺ ἔχει σημαντικὴ ἀξία στὴν ἑρμηνεία τῶν κλινικῶν δοκιμῶν, ἐπιδημιολογικῶν μελετῶν καὶ στὴν καθ' ἡμέρα κλινικὴ πράξη, γιὰτὶ ὀρισμένες φορές ἢ διακύμανση μίας συνεχοῦς βιολογικῆς μεταβλητῆς δὲν εἶναι ἀποτέλεσμα μόνο τῆς θεραπείας,

ἀλλὰ καὶ τῆς κάθε διαφορετικῆς στιγμῆς κατὰ τὴν ὁποία ἔγινε ἢ ἐν λόγω μέτρηση (τύχη). Ὑπὸ ὄρους ἐπιδημιολογίας, οἱ περισσότερες μετρήσεις τείνουν νὰ ἔχουν κανονικὴ κατανομὴ καὶ διακύμανση (τυπικὴ ἀπόκλιση) γύρω ἀπὸ τὸν μέσο ὄρο ποὺ καταγράφεται στὸ γενικὸ πληθυσμὸ, στὸν ὅποιο ἀνήκουν τὰ ὑπὸ μελέτη ἄτομα.

Στὴν καθ' ἡμέρα κλινικὴ πράξη, χρησιμοποιοῦμε διαφορετικὲς μετρήσεις (π.χ. ἀρτηριακὴ πίεση, γλυκόζη πλάσματος, λιπιδίων), μὲ σκοπὸ νὰ ἀποφασίσουμε γιὰ τὴν ἔναρξη ἀγωγῆς καὶ τὸ ἂν ἔχουμε ἐπιτύχει τὴν τιμὴ στόχο μετὰ ἀπὸ τὴν ἔναρξη τῆς φαρμακευτικῆς παρέμβασης. Τὸ φαινόμενο τῆς παλινδρόμησης στὸν μέσο ὄρο μπορεῖ νὰ ἐπηρεάσει ἄλλοτε σὲ διαφορετικὸ βαθμὸ τὶς κλινικὲς μας ἐπιλογές. Πράγματι, μία μεμονωμένη ἀρχικὴ μέτρηση ἔχει ὑψηλὴ πιθανότητα νὰ ἀποδώσει μὴ φυσιολογικὴ τιμὴ (λόγω τύχης - στιγμῆς) καὶ ἔτσι, ἂν ἀποφασίσουμε νὰ ἀρχίσουμε ἀγωγή, ἐνδεχόμενα νὰ ἔχουμε κάνει λάθος. Παράδειγμα ἀποτελεῖ ἡ μέτρηση τῆς ἀρτηριακῆς πίεσης στὴν πρώτη ἐπίσκεψη ἰατροῦ, ποὺ πολλὲς φορές παρατηρεῖται αὐξημένη. Ἄν κάνουμε ἐπανάληψη τῆς μέτρησης σὲ διαφορετικὴ ἐπίσκεψη, ἡ μέτρηση ἀναμένεται νὰ εἶναι χαμηλότερη σὲ ἄλλοτε διαφορετικὸ βαθμὸ. Πάντως, δὲν σημαίνει ὅτι ἡ δευτέρη μέτρηση τῆς ἀρτηριακῆς πίεσης θὰ εἶναι φυσιολογικὴ, ἀλλὰ τὸ πιὸ πιθανὸ εἶναι, ὅτι θὰ προσεγγίζει (παλινδρομεῖ μειούμενη) τὸν μέσο ὄρο (π.χ. ἀσθενῆς ποὺ στὴν πρώτη ἐπίσκεψη ἔχει

υπέρταση δευτέρου βαθμού, στην επαναληπτική μέτρηση αναμένεται να έχει υπέρταση πρώτου βαθμού, που είναι πιδ κοντά στο μέσο όρο του γενικού πληθυσμού: 130-139/85-89 mmHg). Στην περίπτωση που ένας ιατρός δεν κάνει 2<sup>η</sup> μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και χορηγεί αντιυπερτασική αγωγή άμέσως με την πρώτη μέτρηση, τότε η μείωση της πίεσης, που θα παρατηρήσει στην επίσκεψη παρακολούθησης, δεν θα οφείλεται αποκλειστικά στην φαρμακευτική αγωγή αλλά εν μέρει στο φαινόμενο παλινδρόμησης στον μέσο όρο. Επίσης, ο εν λόγω ιατρός θα αποφάσιζε διαφορετικής έντασης φαρμακευτική αγωγή, αν είχε κάνει 2<sup>η</sup> μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Συνοψίζοντας, αν ο κλινικός ιατρός αγνοεί την ύπαρξη του φαινομένου παλινδρόμησης στον μέσο όρο, τότε θα αποφασίζει πάντα με ένα βαθμό σφάλματος.

Στην περίπτωση του παραδείγματος της μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, το φαινόμενο της παλινδρόμησης στον μέσο όρο μπορεί να προλαμβάνεται με διαδοχικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο στην ίδια επίσκεψη όσο και σε διαφορετικές επισκέψεις και τελικό ύπολοισμο του μέσου όρου. Αυτή η προτροπή διαχρονικά καταγράφεται στις κατευθυντήριες οδηγίες, που απαιτούν την εκτίμηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε διαφορετικές επισκέψεις. Επίσης, λόγω της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο τρόπος μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, υπδεικνύοντας ότι οι μετρήσεις θα πρέπει να γίνονται με το σωστό τρόπο.

Η παλινδρόμηση στον μέσο όρο είναι σημαντική μεταβλητή για την έρμηνεία των κλινικών και επιδημιολογικών μελετών. Το φαινόμενο είναι τόσο πιδ έντονο όσο «πιδ χαλαρά» είναι τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη και ο τρόπος μέτρησης του εκτιμώμενου μεγέθους. Ξανά, στην περίπτωση της αρτηριακής πίεσης, εάν στα κριτήρια εισαγωγής περιλαμβάνονται ασθενείς με τιμές αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα 3<sup>ου</sup> βαθμού υπέρτασης, τότε το φαινόμενο της παλινδρόμησης είναι

πολύ έντονο. Επίσης, αν, πριν την τυχαιοποίηση, οι μετρήσεις είναι μη επαναλαμβανόμενες, τότε μπορεί να συμπεριληφθούν άτομα που θα έπρεπε να αποκλειστούν ή το αντίστροφο. Η «θεραπεία του φαινομένου της παλινδρόμησης στον μέσο όρο», κατά τη διενέργεια κλινικών μελετών, πέραν της προσεκτικής επιλογής των ασθενών, είναι η τυχαιοποίηση. Οι μεταβολές από την αρχική τιμή τόσο στο σκέλος της παρέμβασης όσο και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου εξαρτώνται από το φαινόμενο της παλινδρόμησης, και έτσι, αυτό που έχει σημασία για την κλινική έρμηνεία είναι η διαφορά του μεγέθους μεταξύ των δοκιμαζόμενων σκελών (π.χ. τιμές αρτηριακής πίεσης ή χοληστερόλης) σταθμισμένη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Σε επίπεδο επιδημιολογικών μελετών, ο μεγαλύτερος αριθμός έξεταζομένων, ή διαδοχικότητα τους κατά την στρατολόγηση και η ομοιογένεια των κλινικών - δημογραφικών χαρακτηριστικών μπορεί να μειώσει το φαινόμενο της παλινδρόμησης στον μέσο όρο.

Η γνώση του φαινομένου της παλινδρόμησης στον μέσο όρο είναι σημαντική για την κλινική πράξη και την έρμηνεία των κλινικών και επιδημιολογικών μελετών. Η ύπαρξη του φαινομένου δεν θα πρέπει να υπερεκτιμάται κατά τη διαδικασία λήψης θεραπευτικών αποφάσεων, γιατί θα αποτελούσε μοχλό αύξησης της θεραπευτικής αδράνειας. Το στατιστικό θεωρητικό υπόβαθρο του φαινομένου, αν και συμβάλλει στην κατεύθυνση της σωστής λήψης κλινικών αποφάσεων, εν τούτοις δεν αποτρέπει εξατομικευμένες θεραπευτικές επιλογές. Ο τρόπος εφαρμογής του φαινομένου παλινδρόμησης στον μέσο όρο αποτελεί πρόκληση για την κλινική πράξη και είναι, κατά την προσωπική μου άποψη, άμφιλεγόμενο, αν θα πρέπει να αποτελεί μοχλό για κάθε θεραπευτική απόφαση. Αντιθέτως, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη των καρδιαγγειακών (και όχι μόνο) νοσημάτων θα πρέπει να διατυπώνονται έχοντας ενσωματώσει τις επιδράσεις του εν λόγω φαινομένου στις συστάσεις τους.