

# Kuolevuus vaikuttavuuden mittarina

JUHA M. ALHO

## JOHDANTO

Tietomme terveysvaikutuksista on monessa tapauksessa peräisin altisteiden ja vasteiden assosiaatiota koskevista ilmaantuvuustutkimuksista. Tutkimuksia tehdään paljon ja niistä suodattuu julkisuuteen kuva riskien jatkuvasta lisääntymisestä. Mielikuva on kuitenkin puutteellinen ja se näyttäisi ainakin osaksi johtuvan käytetyistä vaikuttavuuden mittareista.

Tarkastelen seuraavassa terveysvaikutusten mittaamiseen liittyviä ongelmia ensin kokeellisen tutkimuksen näkökulmasta ja sitten riskienhallinnan tarpeista käsin. Seuraavaksi esitän kaksi ajankohtaista esimerkkiä, joissa kummassakin korostuu kuolevuuden merkitys vaikuttavuuden mittarina. Päätän pohdinnalla kuolevuuteen liittyvistä odotuksista.

## KOKEELLISEN TUTKIMUKSEN IDEAAALI

Kokeellisen tutkimuksen suunnittelussa pyritään yhtäältä varmistamaan kiinnostuksen kohteena olevan ilmiön havaitseminen (Rothman 1986) ja toisaalta eliminoimaan sekoittavien tekijöiden vaikutus (Alho ja Spencer 2005, 22–24). Tarkastelen seuraavassa, millaisia käytännön seurauksia näillä periaatteilla on.

Annos-vastekokeiden vähimmäistavoitteena on selvittää, onko altistuksella ylipäätään vaikutusta kiinnostuksen kohteena olevaan vasteeseen. Tästä seuraa, että jos tutkijalla on mahdollisuus saada havaintoja  $n$ :stä yksilöstä, joiden altistus-tasot voivat olla välillä  $[0, M]$ , niin kannattaa sijoittaa  $n/2$  yksilöä kontrolliryhmäksi tasolle 0 ja  $n/2$  yksilöä korkeimmalle tasolle  $M$ . Näin ainakin silloin, kun annos-vastesuhde on monotoninen. Jos tiedetään lisäksi, että annos-vastesuhde on lineaarinen, tämä koeasetelma tuottaa myös parhaan estimaatin koko annos-vastekäyrälle, sillä se minimoi kulmakertoimen keskivirheen.

Oletus annos-vasteen lineaarisuudesta ei kuitenkaan aina päde. Tästä syystä esimerkiksi karsinogeenisyyskokeissa, joissa seurataan syöväen ilmaantumista jyrksijöihin, selvitetään ensin  $M$

= suurin annostaso, joka ei heti johda koe-eläinten painon vähenemiseen tai muuten lisää kuoleman riskiä (Gart ym. 1986). Tavallisimmin koe-eläimet asetetaan sitten tasolle 0,  $M/2$  ja  $M$ , sama määrä kullekin.

Ihmisiä koskevissa epidemiologisissa tutkimuksissa pyritään noudattamaan samoja periaatteita, kuitenkin eettiset ja käytännön näkökohdat huomioon ottaen. Eroa on myös siinä, että havaintoaineistoissa ei voida eläinkokeiden tavoin vakioida tutkittavien yksilöiden taustapiirteitä. Kun eläinkokeen tekijä voi halutessaan käyttää geneettisesti homogeenisiä kantoja, epidemiologi joutuu tutkimaan niitä yksilöitä, jotka hän onnistuu saamaan mukaan. Toki sisäänottokriteerejä rajaamalla ja aineiston tilastollisella vakioinnilla voidaan lähestyä kokeellisen tutkimuksen ideaalia.

## KOKEELLINEN TUTKIMUS EI KATA RISKIENHALLINNAN TIETOTARPEITA

Edellä luonnosteltu kokeellisen tiedonkeruun malli sopii hyvin vaikutusmekanismeja testaavaan kausaalitutkimukseen. Sen sijaan päätöksenteon tueksi näin saatavat tiedot ovat riittämättömiä. Otan esiin ongelmista kolme.

Ensinnäkin saatu tieto annos-vasteen muodosta on yleensä epävarmaa siinäkin tapauksessa, että useita annostasoja käytetään. Poikkeamat lineaarisuudesta voivat aiheuttaa usean kertaluokan eroja arvioiduissa vasteissa matalilla annostasoilla, jotka ovat tavallisia esimerkiksi työperäisissä tai ravinnosta saaduissa altistuksissa. Erityisen ongelmallista on, jos annos-vastesuhde on epämonotoninen. Esimerkiksi niin sanotussa hormesis-ilmiossa haitallisena pidetyn altisteen vasteen minimi ei ole nollan kohdalla, vaan jossain aidosti positiivisessa arvossa. Näiden epävarmuustekijöiden lisäksi väestölle aiheutuvan riskin arviointia vaikeuttaa se, että tiedot altistuksen jakaumasta väestössä ovat usein epätarkkoja.

Toiseksi väestö saattaa olla geneettisistä tai käyttäytymiseen liittyvistä syistä heterogeenistä

niin, että jollakin osaryhmällä on muusta väestöstä poikkeava annos-vastesuhde. Tällöin pääosa väestössä havaittavista tapauksista voi tulla pienestäkin osaväestöstä, jota ei kenties ole erikseen tutkittu. Mikäli tällaisen osaväestön altistuminen vielä poikkeaa muusta väestöstä, tarkan riskiarvion teko vaikeutuu.

Kolmanneksi sen enempää haitalliset altistukset kuin myönteiset terveysinterventiotkaan eivät välttämättä jää vaille oheisvaikutuksia. Tiedämme esimerkiksi, että alkoholin väärinkäyttöön voi liittyä muita tekijöitä kuten työttömyyttä ja sosiaalista syrjäytymistä, heikko ravinto- tai asunotilanne tai väkivaltaista käyttäytymistä. Myönteisessä tapauksessa ravinnon lisäaineiden nautintaan voi liittyä sellaisia tekijöitä kuin liikunnan lisääminen, riskikäyttäytymisen välttäminen tai uusien harrastusten hankkiminen. Kummassakin tapauksessa useat tekijät tuottavat terveysvaikutuksia yhdessä ja voi olla vaikeaa eritellä kunkin tekijän osuus.

Kun yhteiskunnan toimesta pyritään edistämään terveysoloja, joudutaan tavalla tai toisella vastaamaan edellä mainittuihin varsin hankaliin ongelmiin. Voikin syntyä epäily, ettei tutkimuksesta olisi liiemmästi tukea päätöksentekoprosessille. Vaikka mahdollisuudet ovat rajalliset, mielestäni niitä kuitenkin on. Lähestymällä samaa ongelmaa eri mittarein voi olla mahdollista selvittää tehtävien päätelmien kestävyyttä. Tästä esimerkkinä on altistuksen vaikutus elinvuosiimme. Kokonaiskuolevuus – erotukseksi syykohtaisesta kuolevuudesta – on yksiselitteisyydessään varteenotettava mittari, jota voisi mielestäni käyttää nykyistä enemmän terveysriskien tarkastelussa. Elämän laadun huomioon ottavilla elinvuosilaskemillakin on monista hyödyistään huolimatta ongelmana se, ettei yksiselitteistä tapaa kvantifioida laatua ole.

On selvää, että kokonaiskuolevuus ei ole järkevä mittari vaikutusmekanismien tutkimuksessa, sillä siinä ilmenevät yhdessä kaikkien altisteiden vaikutukset. Toisaalta kokonaiskuolevuutta mitattaessa ei jouduta ottamaan kantaa lopulliseen kuolinsyyhyyn. Syyn tulkinta voi olla vaikeaa ainakin silloin, kun vainajalla on kuolinhetkellä useita sairaustiloja. Lisäksi kokonaiskuolevuus voidaan usein luotettavasti mitata juuri siinä väestössä, jota päätöksenteko koskee. Erityisesti Suomessa ja muissa Pohjoismaissa väestörekisterit antavat mahdollisuuden tutkia tarkkarajaisia osaväestöjä, jolloin riskiarvioiden relevanssia voidaan kohentaa.

## KAKSI ESIMERKKIÄ KOKONAISKUOLEVUUDEN KÄYTÖSTÄ RISKIARVIOIDEN TEOSSA

### ANTIOKSIDANTIT

Hapettumista estävät tai hidastavat molekyylit ovat varsin heterogeeninen ryhmä, johon kuuluvat muun muassa vitamiinit A, C ja E, beta-karoteeni, seleeni ja sinkki. Niiden on ajateltu vähentävän syövän riskiä, sillä ne voivat vähentää hapettumisen aiheuttamaa stressiä soluille. Epidemiologisissa tutkimuksissa on lisäksi havaittu, että runsaasti vihanneksia ja hedelmiä nauttivilla on vähemmän tiettyjä syöpiä sekä sydän- ja verisuonitauteja kuin muilla. Näiden potentiaalisten vaikutusten suuruutta ja mahdollisia vaikutusmekanismeja on tutkittu useissa kohorttitutkimuksissa, joissa on verrattu antioksidanteille eri tavoin altistuneiden ja lumealtistetta saaneiden sairauksiriskejä. Pääosa tutkimuksista on kertynyt kahden viime vuosikymmenen aikana. Tulokset eivät kuitenkaan ole olleet yhtäpitäviä ja niitä on pyritty vetämään yhteen tilastollisen meta-analyysin keinoin (Hedges ja Olkin 1985, Higgins ja Green 2006).

Tuoreimmassa, huhtikuussa 2008 julkaistussa meta-analyysissä (Bjelacovic ym. 2008) osoittautui, etteivät ravintoon lisätyt antioksidantit edistäneet terveyttä ja vitamiinit A ja E sekä beta-karoteeni saattavat *lisätä* kokonaiskuolevuutta.

Tulosten julkaisu herätti välittömästi kriittisiä kommentteja. Eräät lääketieteellisyttä lähellä olevat tutkijat kritisoivat aineiston valintaan liittyviä ratkaisuja. Tässä ei ole mahdollista perusteellisemmin arvioida tutkimuksista tehtyä synteesiä – eivätkä tekijät itsekään pidä sitä lopullisena. Aiemmin saadut tulokset kasvis- ja hedelmäpitoisen ravinnon hyödyllisyydestä eivät kuitenkaan joutuneet epäilyksen alle, sillä meta-analyysi ei niitä suoranaisesti koskenut. Toisaalta lienee selvää, ettei ainakaan massiivista antioksidanttien lisäämistä ruokavalioon voi pitää perusteltuna, koska tutkimuksissa käytetyt annokset ovat yhteydessä kokonaiskuolevuuden lievään kohoamiseen.

### ALKOHOLINKÄYTTÖ SUOMESSA

Viron liittyttyä EU:hun toukokuussa 2004, Suomen hallitus laski viinin veroa 10, oluiden 32 ja väkevien juomien 44 prosenttia. Tämän seurauksena kulutuksen arvioidaan nousseen noin kymmenyksellä. Julkisuuteen on sen jälkeen tullut poliisin sekä terveys- ja sosiaalihuollon kertomuksia humalahakuisen alkoholikäytön lisääntyneistä haitoista. Alkoholin aiheuttamiksi lasket-

tujen kuolemantapausten määrä on kasvanut ja talvella 2007 Tilastokeskus ilmoitti, että alkoholiin liittyvistä kuolinsyistä oli tullut työikäisten miesten johtava kuolinsyy. Parhaillaan, syksyllä 2008, hallitus harkitsee alkoholiveron korottamista. Ehdotus on saanut myös opposition ja eräiden suurten lehtien tuen.

Edellä mainitut alkoholin haittavaikutukset ovat kiistattomia, mutta veronkorotuksen vaikutuksia voidaan pohtia myös kokonaiskuolevuuden näkökulmasta. Tarkastelin miesten kuolevuutta yksivuotiskäryhmissä 18, 19,..., 64, vuosina 1980–2007, kahden yksinkertaisen tilastollisen mallin avulla. Ensin sovitin koko aineistoon niin sanotun bilineaarisen mallin, jonka ovat esittäneet Lee ja Carter (1992). Sovitteen mukaan keskimääräinen kokonaiskuolevuus on havaintoperiodina tasaisesti laskenut eikä se vuosina 2005–2007 ole lähtenyt nousuun. Toiseksi vertasin ikäryhmittäistä kokonaiskuolevuutta vuosina 2001–2003 vuosiin 2005–2007. Tarkasteltaessa niin sanotun Poisson-regression avulla jälkimmäisen ajankohdan riskiä suhteessa edellisen ajankohdan riskiin saadaan riskisuhteen estimaatiksi 0.989 ja sen 95prosentin luottamusväliksi [0.974, 1.005]. Tämä osoittaa, että kokonaiskuolevuus on veron laskun jälkeen ollut noin prosentin alempi kuin ennen sitä. Tarkasteltaessa yksittäisiä ikäryhmiä havaitaan, että 50–60-vuotiaat ovat ainoa ikäryhmä, jossa kokonaiskuolevuus näyttäisi hiukan kohonneen.

Koska alkoholin aiheuttamiksi katsotut kuolemat ovat lisääntyneet, mutta kokonaiskuolevuus ei, ovat muut kuolemat vähentyneet. Mielestäni olisi syytä tutkia tarkemmin sekä niitä ihmisryhmiä, joista alkoholin aiheuttamiksi katsotut kuolemat ovat tulleet, että niitä, joissa kokonaiskuolevuus on ollut aiempaa matalampaa. Kärjistäen: jos sattuisi olemaan niin, että alkoholihaitat tulevat moniongelmaisten joukosta samalla kun kuolemat alentuvat muussa väestössä ei ole varmaa, että ensin mainittua väestöryhmää autettaisiin parhaiten veronkorotuksilla, jotka kohdistuvat joka tapauksessa koko väestöön. Alkoholin käyttöön mahdollisesti liittyvän hormesiksen takia tällöin ei olisi edes varmaa, että veronkorotuksilla tulisi olemaan koko väestön keskimääräiseen kuolevuuteen myönteinen vaikutus.

## POHDINTA

Kuolevuus on viimeksi kuluneen vuosisadan aikana dramaattisesti alentunut. Elinajanodotteella mitaten vastasyntyneelle on tullut noin kolme

elinvuotta lisää jokaista vuosikymmentä kohti (Kannisto ja Nieminen 1996, 13). Tutkijat eivät kuitenkaan ole uskoneet kuolevuuden laskun pysyvyyteen. Tämä näkyy virallisissa ennusteissa, jotka ovat kautta 1900-luvun olettaneet, että myönteinen kehitys hiipuu pian ennusteen teko hetken jälkeen (Bongaarts ja Bulatao 2000). Ennusteet ovat olleet toistuvasti samalla tavalla väärässä. Mielikuvia ovat muovanneet ilmaantuvuusmittarit, jotka ovat kertoneet uusista terveystilanteista, samalla kun kokonaiskuolevuus on jatkanut laskuaan. Tämän seurauksena esimerkiksi ikääntymisen aiheuttama taakka on Euroopassa systemaattisesti aliarvioitu (Keilman ym. 2008). Kuolevuuden huomiotta jättäminen voi samaan tapaan johtaa harhaan terveystieteessä päätöksenteossa.

## KIRJALLISUUS

- Alho JM, Spencer BD Statistical demography and forecasting. Springer, New York 2005.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176. DOI: 10.1002/14651858.
- Bongaarts J, Bulatao RA. (toim.) Beyond six billion: Forecasting the World's Population. National Academy Press, Washington D.C. 2000.
- Gart JJ, Krewski D, Lee PN, Tarone RE, Wahrendorf J. Statistical methods in cancer research. Volume III – the design and analysis of long-term animal experiments. I.A.R.C., Lyon 1986
- Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. Academic Press, Boston 1985.
- Higgins JPT, Green S. (toim.) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.6. 2006 <http://www.cochrane-handbook.org/resources/hanfbok/hbook.htm> [Luettu 23.9.2008].
- Kannisto V, Nieminen M. Revised life tables for Finland 1881–1990. Väestö 1996:2. Tilastokeskus, Helsinki 1996.
- Keilman N, Cruijnsen H, Alho JM Changing views of future demographic trends. Teoksessa Alho J.M., Hougaard-Jensen SE, Lassila J. (toim.) Uncertain Demographics and Fiscal Sustainability. (2008). Cambridge University Press, Cambridge, 2008, 11–33.
- Lee RD, Carter LR Modeling and forecasting the time series of U.S. mortality. Journal of the American Statistical Association 1992; 87: 659–671.
- Rothman K.J.. Modern epidemiology. Little, Brown and Company, Boston 1986.

## JUHA M. ALHO

*Joensuun yliopisto*

*Tietojenkäsittelytieteen ja tilastotieteen laitos*