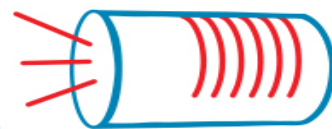


Listen,
Think
and
Plan

Metodologia
degli studi clinici
in diabetologia



Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Le sperimentazioni cliniche controllate: aspetti statistici I

Scardapane Marco

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Aspetti statistici: definizioni

Variabile continua:

Caratterizzata da un infinito numero di valori possibili tra due valori qualsiasi. Pertanto si riferisce ad un insieme continuo di valori (es. pressione arteriosa, glicemia ecc.)

Variabile ordinale:

Caratterizzata da un ordine predeterminato per classificare le risposte (es. stadio di malattia, scala di dolore ecc.).

Variabile nominale:

Esprime una qualità del tipo “tutto o nulla” (es. sesso, razza, stato vitale).

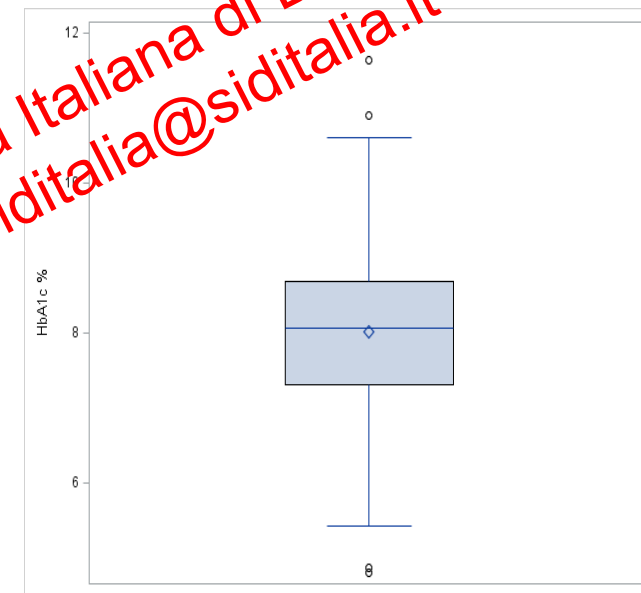
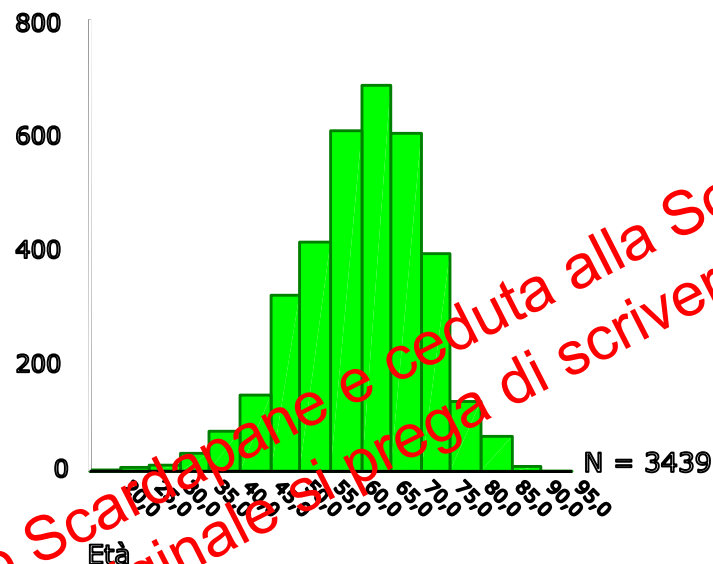
Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Aspetti statistici: rappresentare i dati

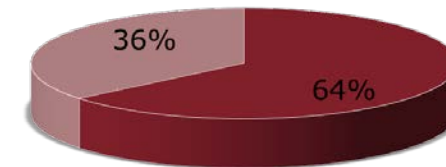
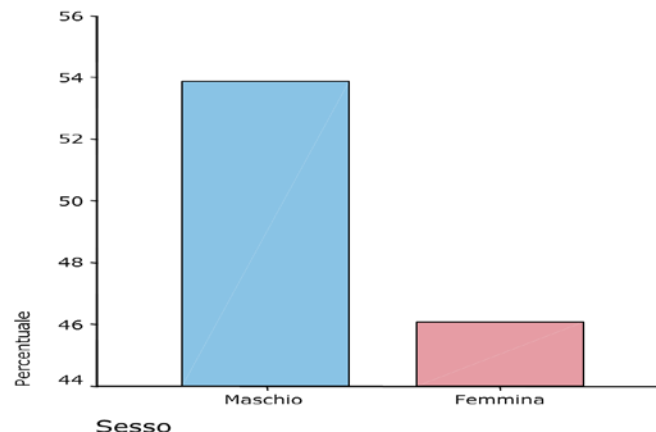
Variabile continua:

Può essere rappresentata graficamente come istogramma o come box-plot.



Variabile ordinale o nominale:

Viene rappresentata come grafico a barre o torte.



■ maschi ■ femmine



Aspetti statistici: rappresentare i dati

I dati, oltre che in forma grafica, vengono generalmente riassunti in forma tabellare.

Variabile continua:

Può essere espressa graficamente come media e deviazione standard o come mediana e range (o range interquartile).

Variabile categorica:

Può essere espressa come frequenza e/o percentuale.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Aspetti statistici: riassumere i dati

Ogni fenomeno (i.e. variabile) quantitativo può essere sintetizzato con dei singoli numeri, che ne indicano la tendenza e/o la variabilità.

Misure di tendenza:

Media, mediana, moda.

Misure di variabilità:

Varianza, deviazione standard, range, range interquartile.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Aspetti statistici: media e mediana

Media:

Somma (Σ) dei valori di una variabile (X) per ogni osservazione diviso il numero di osservazioni (N).

Se abbiamo $X=(3,5,1,11)$ la media sarà $\mu=(3+5+1+11)/4=5$.

Non sempre la media restituisce un numero rappresentativo di un fenomeno!

Se abbiamo $X=(3,5,1,11)$ e $Y=(1,2,25,3,1,1,2,13)$ la media è sempre 6.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Aspetti statistici: media e mediana

Mediana:

Valore che divide la popolazione a metà.

È il valore di mezzo per un numero dispari di casi.

È la media dei valori centrali per un numero pari.

Se abbiamo $X = (2, 3, 6, 7, 12)$ la mediana sarà 6.

Se abbiamo $X = (2, 3, 6, 7, 12, 15)$ la mediana sarà 6.5

Se abbiamo $X = (2, 3, 6, 7, 12, 999)$ la mediana sarà 6.5

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Aspetti statistici: varianza e deviazione standard

Varianza:

Somma (Σ) degli scarti di una variabile (X) dalla sua media per ogni osservazione diviso il numero di osservazioni (N).

Se abbiamo $X=(2,3,6,7,12)$ la media sarà 6 e

$$\sigma^2 = [(2-6)^2 + (12-6)^2 + (6-6)^2 + (3-6)^2 + (7-6)^2]/5 = 12.4$$

Poco interpretabile e sensibile ai valori estremi come la media.

Deviazione standard:

La radice della varianza.

Se abbiamo $X=(2,3,6,7,12)$ la deviazione standard sarà $\sigma = \sqrt{12.4} = 3.5$



Aspetti statistici: range e range interquartile

Range:

Differenza fra valore massimo e minimo di una variabile.

Se abbiamo $X=(2,3,6,7,12)$ il range sarà $12-2=10$

Range interquartile:

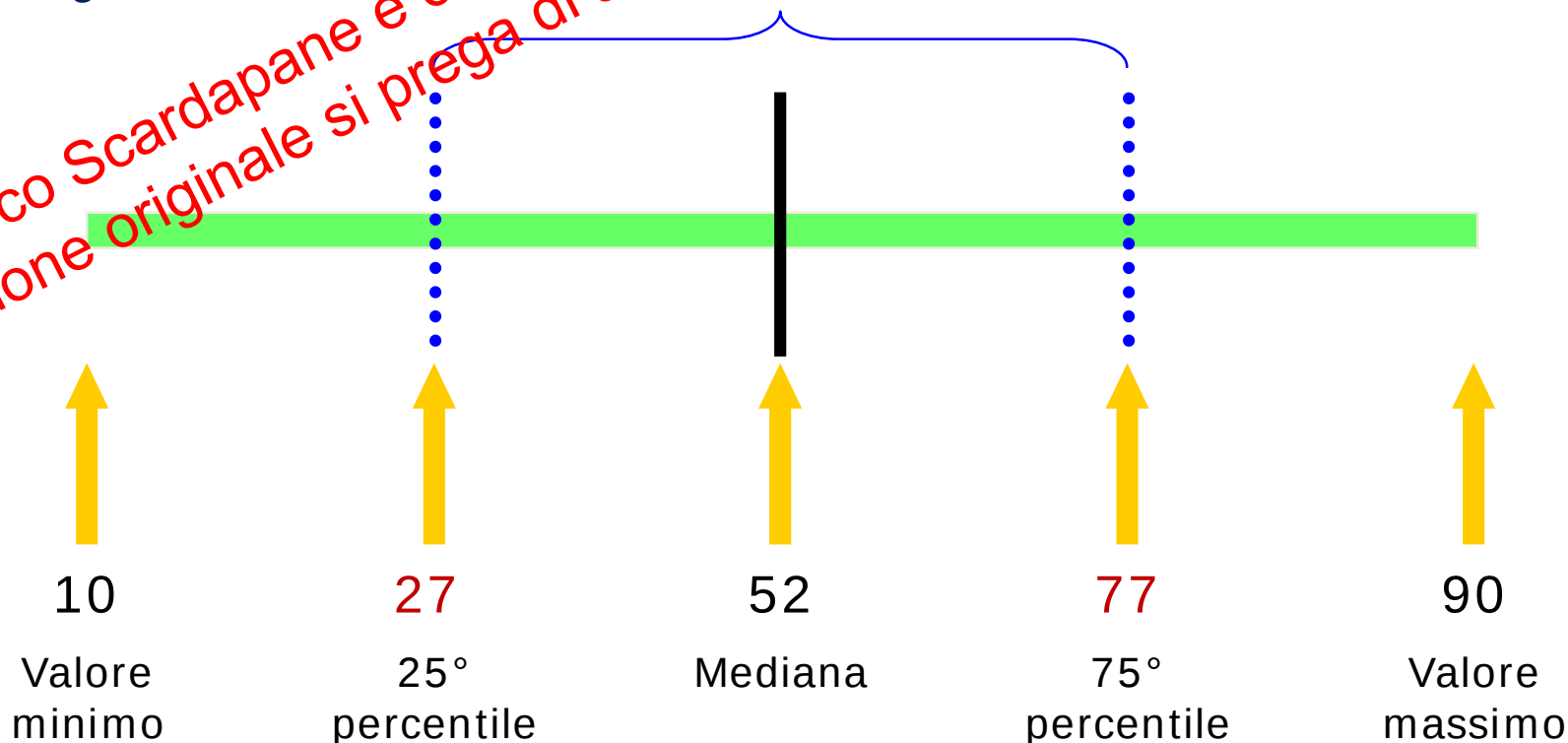
La differenza fra 75° e 25° percentile.

Esempio:

età mediana 52 anni

Range 80 anni

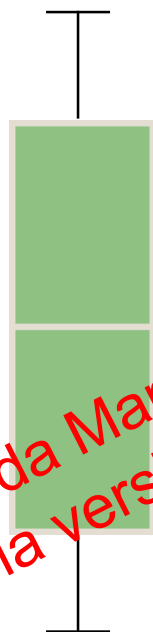
Range interquartile 50 anni





Il box-plot

Il 50% dei casi ha valori che cadono all'interno del box



* Valore che si discosta >3 volte della lunghezza del box dal 75° percentile (valore estremo).

○ Valore che si discosta >1.5 volte della lunghezza del box dal 75° percentile (outlier).

Valore più alto che non sia un outlier.

75° PERCENTILE

MEDIANA

25° PERCENTILE

○ Valore che si discosta >1.5 volte della lunghezza del box dal 25° percentile (outlier).

* Valore che si discosta >3 volte della lunghezza del box dal 25° percentile (valore estremo).

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

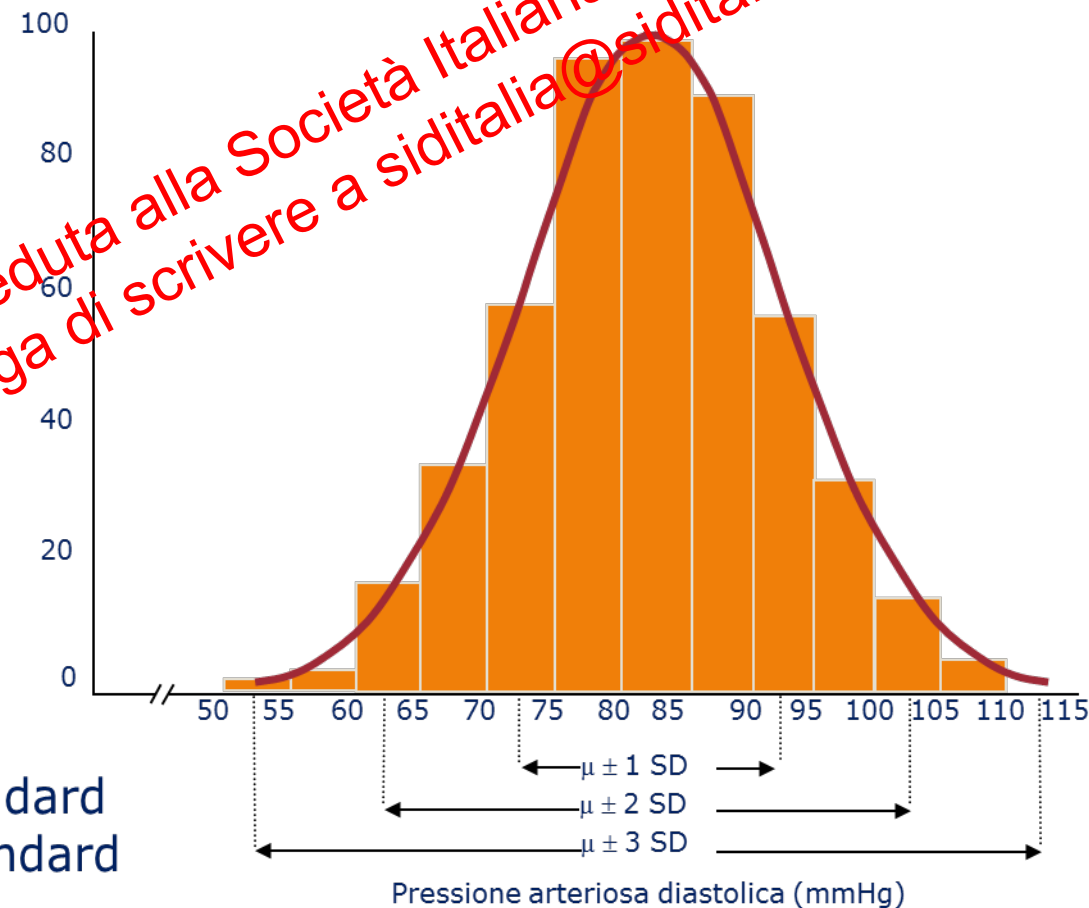


La distribuzione normale

- Simmetria (media moda e mediana coincidono).
- Circa 2/3 delle osservazioni si trovano entro due deviazioni standard ($\text{media} \pm 1\text{DS}$) e il 95% entro 4 deviazioni standard ($\text{media} \pm 2\text{DS}$).

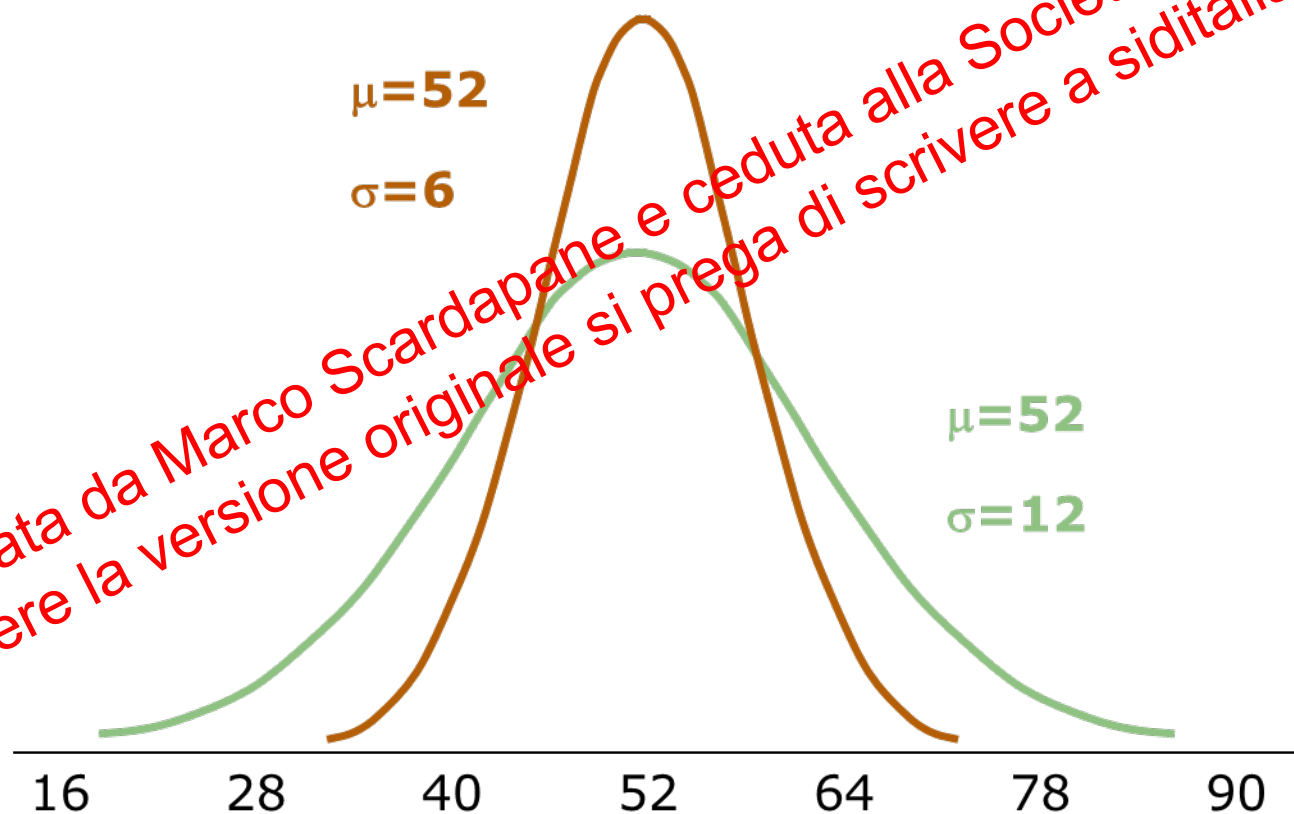
Inoltre, in una distribuzione normale:

2.5° percentile	media - 2 deviazioni standard
10° percentile	media - 1 deviazione standard
50° percentile	media
84° percentile	media + 1 deviazione standard
97.5° percentile	media + 2 deviazioni standard





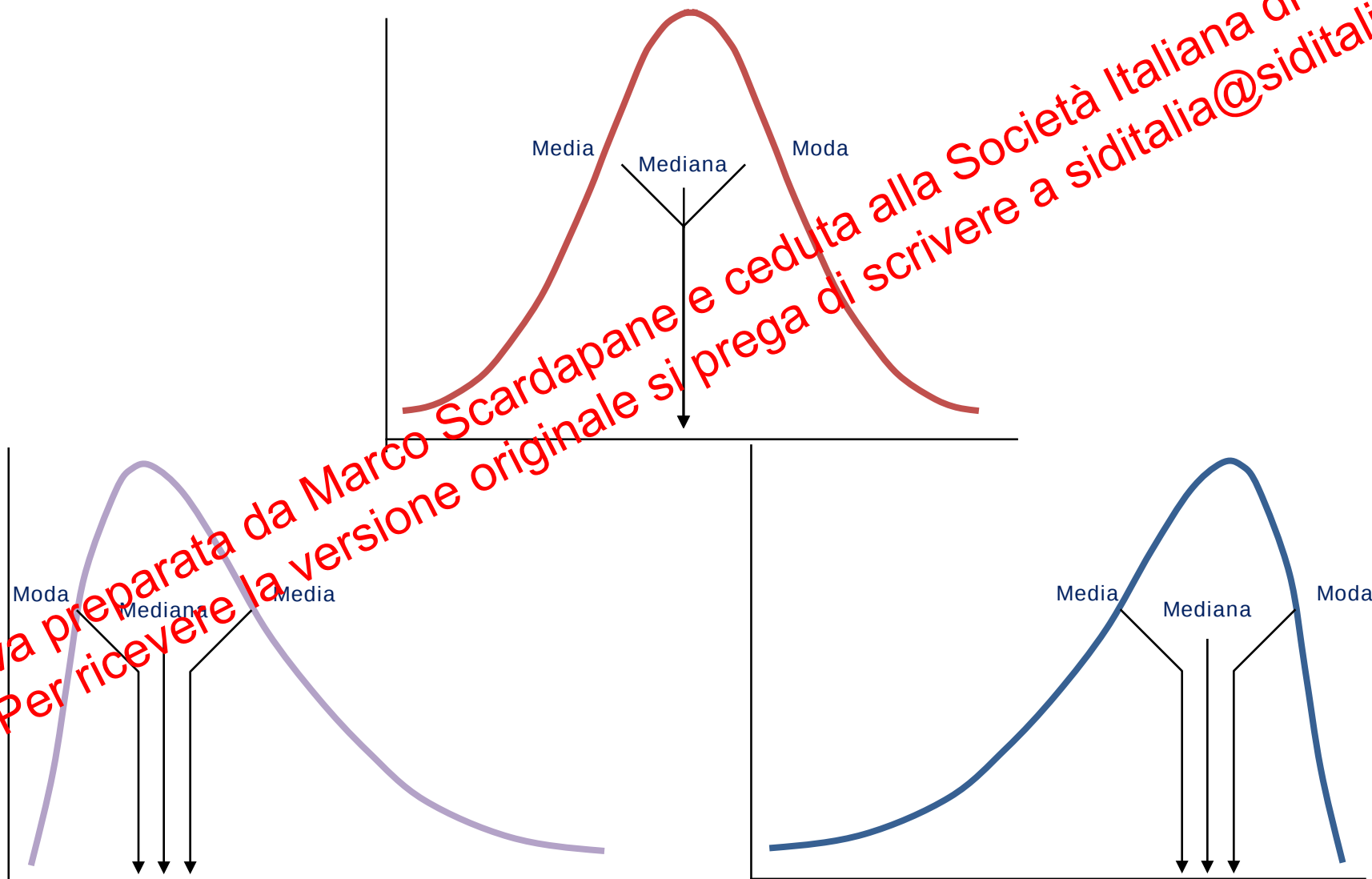
La normale: media e deviazione standard



Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Il problema dell'asimmetria



Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Scelta del test statistico

Per decidere il tipo di test più appropriato per un determinato quesito clinico bisogna domandarsi:

1) Che tipo di variabili devo studiare?

Nominali

Ordinali

Continue

2) Se la variabile è continua è distribuita normalmente?

3) Quanti sono i gruppi che devo confrontare?

2 gruppi

3 o più gruppi

Diapositiva preparata da Marco Scardapone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Scelta del test statistico

Metodi parametrici:

Basati su media e deviazione standard (o varianza). Si utilizzano perciò nel caso di variabili distribuite normalmente.

Metodi non parametrici:

Basati su frequenza e percentili. Si utilizzano perciò nel caso di variabili la cui distribuzione non sia normale.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Come testare la normalità

Come si valuta la normalità di una variabile continua?

Approccio grafico

Skewness e kurtosis

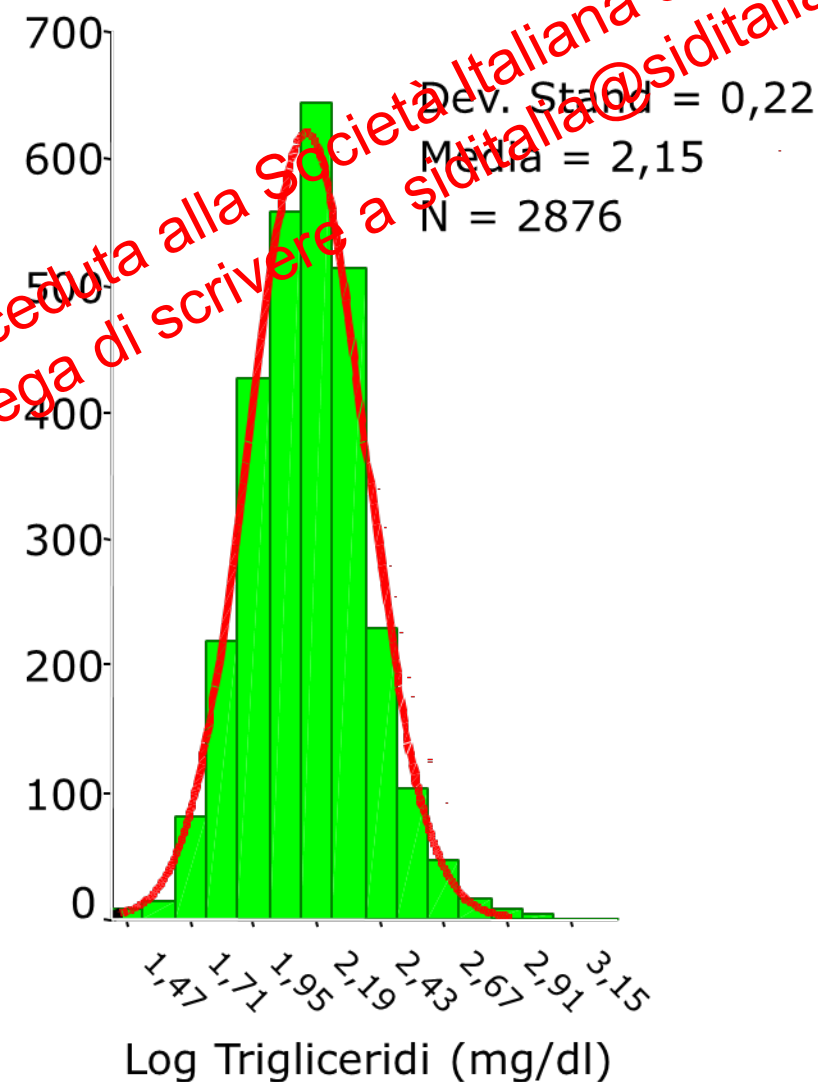
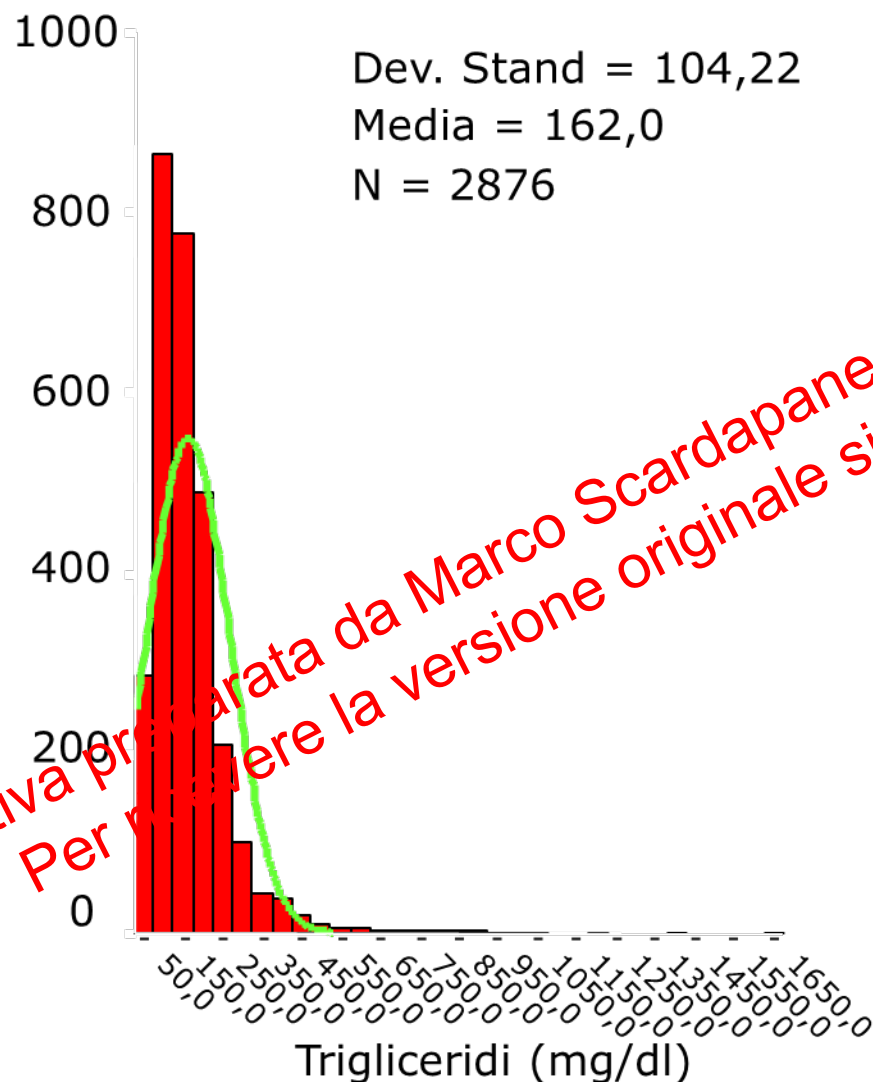
Q-Q plot e P-P plot

Test di Kolmogorov-Smirnov

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Approccio grafico



Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Skewness e kurtosis

Skewness

Uguale a 0 se la distribuzione è normale

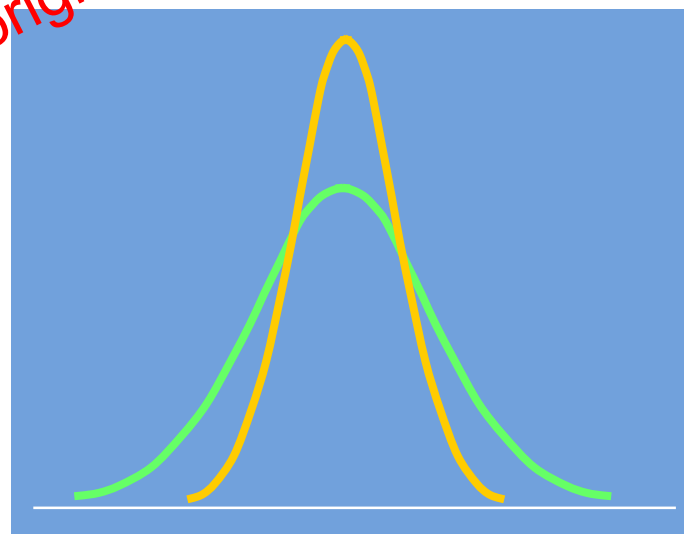
Skewness > 0



Skewness < 0

Kurtosis

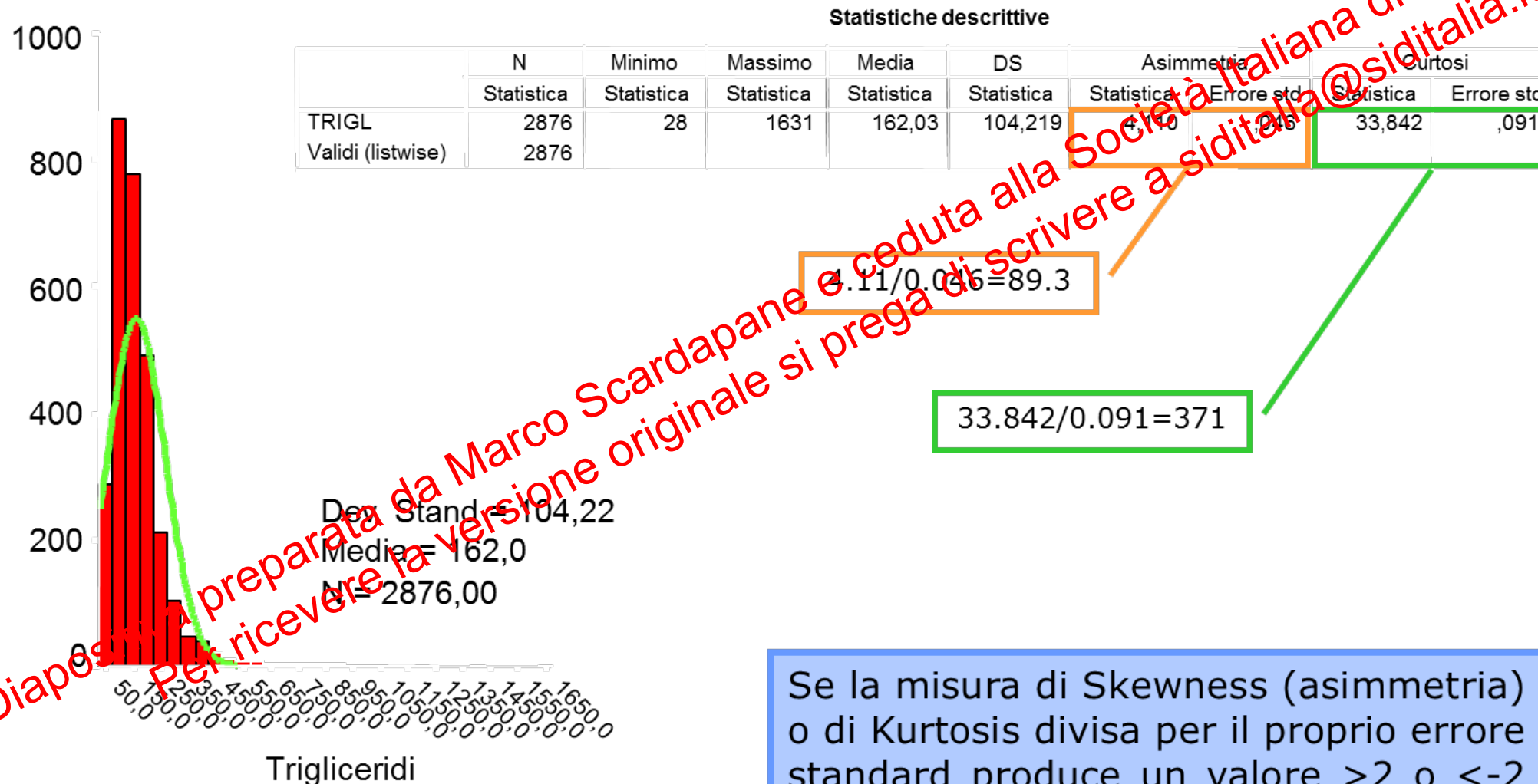
Uguale a 0 se la distribuzione è normale
 < 0 se vi è platikurtosi
 > 0 se vi è leptokurtosi



Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Skewness e kurtosis



Se la misura di Skewness (asimmetria) o di Kurtosis divisa per il proprio errore standard produce un valore >2 o <-2 allora la distribuzione non è normale

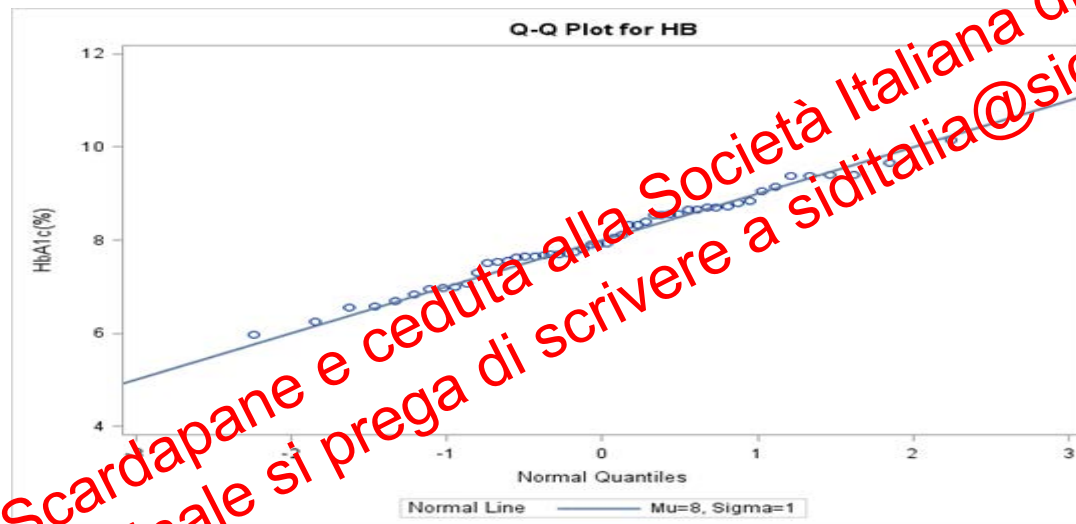
Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Q-Q plot e P-P plot

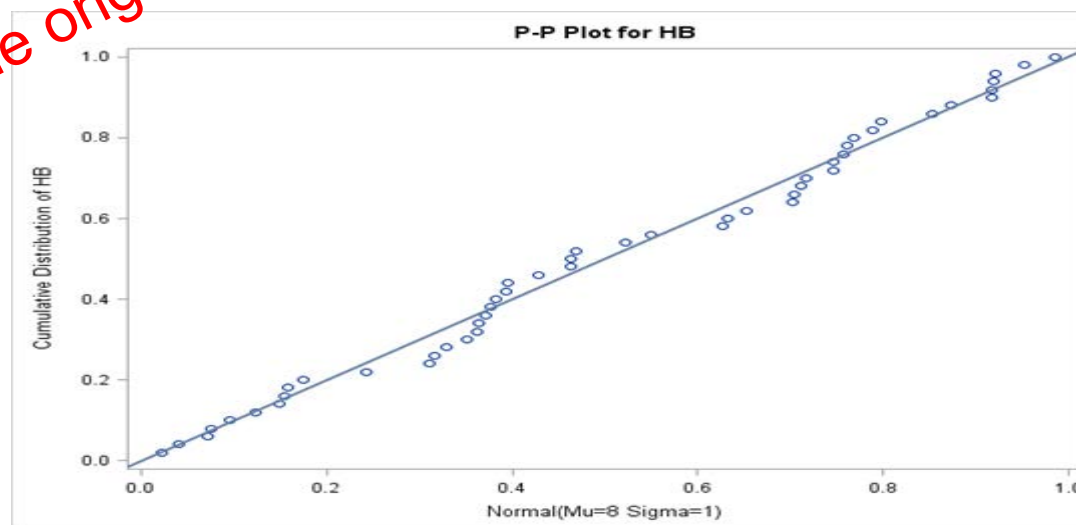
Q-Q plot

Si plottano i quantili della variabile continua contro i quantili di una distribuzione normale teorica di pari media e ds



P-P plot

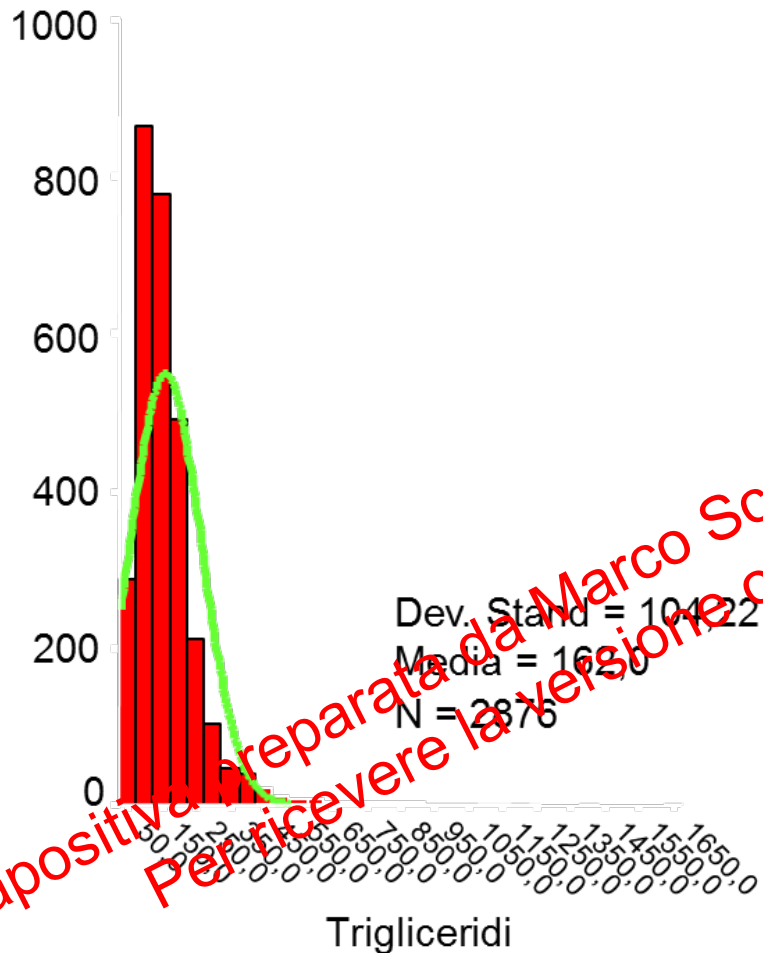
Si plottano le percentuali dei quantili della variabile continua contro le stesse percentuali di una distribuzione normale teorica di pari media e ds



Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Test di Kolmogorov-Smirnov



Test di Kolmogorov-Smirnov per un campione

		TRIGL
Numerosità		2876
Parametri normalia,b	Media	162,03
	Deviazione standard	104,219
Differenze più estreme	Assoluto	,144
	Positivo	,144
	Negativo	-,129
Z di Kolmogorov-Smirnov		7,716
Sig. Asint. a 2 code		,000

a. La distribuzione del test è Normale.

b. Calcolato dai dati.

Se $p < 0.05$ la distribuzione differisce significativamente da una distribuzione normale



Test non parametrici

I test non parametrici sono basati sui ranghi delle osservazioni, cioè sul loro numero d'ordine invece che sulle osservazioni in sé.

Quindi trasformando delle informazioni in ranghi si perde l'informazione relativa alla misura mantenendo soltanto quella relativa all'ordinamento.

Es. siano dati i seguenti valori di una variabile: 11, 25, 3, 26, 20.

Per calcolare i ranghi devo prima ordinare i valori della variabile: 3, 11, 20, 25, 26.

Quindi assegno i ranghi che assumeranno i seguenti valori: 1, 2, 3, 4, 5.

Per i dati identici viene considerata la media dei ranghi altrimenti attribuibile alle misure (nel caso fossero state diverse).

Es. Siano dati i seguenti valori di una variabile: 11, 25, 3, 25, 20.

Ordino i valori della variabile: 3, 11, 20, 25, 25.

Assegno i ranghi che assumeranno i seguenti valori: 1, 2, 3, 4.5, 4.5.



Test non parametrici

Sono giustificati quando:

- le variabili hanno evidenti scostamenti dalla normalità (sono fortemente asimmetriche o presentano più di un picco);
- quando il campione è troppo piccolo per comprendere se esiste una distribuzione normale dei dati;
- quando le osservazioni sono rappresentate da variabili ordinali o categoriche.

Sono tanto più potenti quanto più la distribuzione si allontana dalla normale, mentre sono meno potenti dei corrispondenti metodi parametrici quando ci si avvicina alla normalità.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Quale test: una sinossi

	Test parametrici	Test non parametrici
Misure riassuntive	Media e DS	Mediana e range
Confronto fra 2 variabili categoriche	-	Chi-quadrato
Misura di correlazione fra due variabili continue	R di Pearson	Rho di Spearman Tau-b di Kendall
Confronto dei valori fra due gruppi	Test t di Student	Test di Mann-Whitney (o Wilcoxon rank-sum test)
Confronto prima-dopo	Test t di Student per dati appaiati	Test di Wilcoxon (signed rank sum test)
Confronto di valori fra più gruppi	Analisi della varianza	Test di Kruskal-Wallis

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Statistica descrittiva e inferenziale

Popolazione



Statistiche descrittive



Misure riassuntive



Media,
Deviazione
standard,
Minimo, Massimo

Campione



Statistiche inferenziali



Misure inferenziali



Media,
Standard error (della media),
Intervalli di confidenza,
P-values

Diapositiva preparata da Marco Scarpone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Standard error e intervalli di confidenza

In qualsiasi studio viene valutato un campione casuale della popolazione costituita da tutti i pazienti affetti da quella specifica patologia.

L'assunzione è che quel campione sia rappresentativo dell'intera popolazione.

In realtà, se lo studio fosse ripetuto tante volte, non otterremmo mai lo stesso risultato; è quindi importante cercare di stimare quale sia l'effetto vero che si otterrebbe studiando l'intera popolazione, e non un campione di essa.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Standard error e intervalli di confidenza

Lo standard error (SE) di un effetto è una misura della sua precisione nella stima dell'effetto vero nella popolazione generale.

Più è piccolo più la stima sarà precisa, cioè più sarà vicina all'effetto vero che si cerca di stimare.

A partire dallo SE si costruisce l'intervallo di confidenza (IC) della stima.

Es. l'IC al 95% di una stima X è $(X - 1.96 * SE, X + 1.96 * SE)$.

Siamo «fiduciosi» al 95% che il nostro intervallo contiene l'effetto vero sull'intera popolazione.

Stima precisa $\Leftrightarrow$ SE basso $\Leftrightarrow$ IC stretto



Il test d'ipotesi

Una volta riassunti i dati in forma grafica e tabellare, il passo successivo consiste nell'esplorare se esistano particolari associazioni.

Es. esiste un rapporto tra obesità e controllo metabolico? I valori di HbA1c sono più alti nei soggetti con basso livello di scolarità?



TEST STATISTICI

I test statistici servono a rifiutare (confutare) o meno un'ipotesi.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Il test d'ipotesi

Ogni test statistico parte dall'ipotesi nulla di assenza di differenze.

Nell'esempio precedente l'ipotesi nulla è rappresentata da assenza di differenze nei valori medi di HbA1c in base al BMI (assenza di associazione).

Scopo del test statistico è quello di confutare l'ipotesi nulla, accettando quindi l'ipotesi alternativa che esistano differenze significative.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Il test d'ipotesi

Poiché i soggetti studiati, per numerosi che siano, rappresentano sempre un piccolo campione di tutti quelli potenzialmente arruolabili, e a causa della variabilità biologica, i risultati di un test statistico saranno sempre espressi in termini di probabilità.

Questo perché il campione da noi studiato potrebbe non essere rappresentativo dell'universo dei pazienti e le conclusioni a cui arriviamo potrebbero pertanto essere erranee.

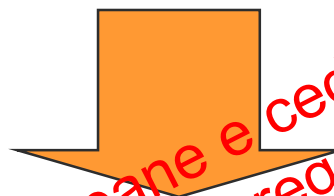
Nel rifiutare o meno l'ipotesi nulla è quindi sempre possibile commettere un errore; se tuttavia la probabilità di commettere tale errore è molto bassa, allora accetteremo con sufficiente fiducia le conclusioni a cui siamo arrivati.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Il test d'ipotesi

In base a quale regola rifiutiamo o meno l'ipotesi nulla?



valore di p

Indica la probabilità di commettere un errore rifiutando l'ipotesi nulla, e cioè la probabilità di sbagliare affermando che ci sia una differenza tra i gruppi messi a confronto.

$P < 0.05$



Risultato statisticamente significativo



Rifiutiamo l'ipotesi nulla

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Il test d'ipotesi

Un risultato statisticamente significativo non equivale a dire che il risultato è clinicamente rilevante

Es. Supponiamo che trattando 10.000 persone con diabete con l'ipoglicemizzante A si ottengano valori di HbA1c di 7.1 ± 1.3 e che trattando altrettanti soggetti con l'ipoglicemizzante B si ottengano valori di HbA1c di 7.3 ± 1.4 . Applicando il test statistico appropriato si ottiene un valore di $p < 0.001$.

La differenza è statisticamente significativa ed è altamente improbabile che sia dovuta al caso.

Ma è anche rilevante da un punto di vista clinico?

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



P-value vs intervallo di confidenza

P-value:

- Non fornisce indicazioni sulla rilevanza clinica della differenza trovata;
- Valore soglia (0.05) arbitrario;
- Con l'aumentare del numero di test eseguiti aumenta la probabilità di trovare un $p < 0.05$ e sbagliare (falso positivo).

IC:

- Fornisce indizi sia sulla precisione statistica che sulla rilevanza clinica;
- Fornisce anche indicazioni sulla significatività statistica.
Es. se un IC 95% include il valore nullo, allora la differenza trovata non è statisticamente significativa.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it