



SID

Società Italiana
di Diabetologia



Statistica per principianti

Eva Pagano

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

SID Academy: Metodologia degli studi clinici in diabetologia

Bologna, 20-21 marzo 2018

Randomization

Randomization ensures that each patient has an equal chance of receiving any of the treatments under study, generate comparable intervention groups, which are alike in all the important aspects except for the intervention each groups receives:

- Allocation is not determined by the investigator, clinicians, or participants
- Allocation is not predictable based on a pattern

Randomization

- ❑ Covariates are distributed equally across the groups at baseline
 - Not always (especially if N is small)!
- ❑ Affects both measured and, more importantly, unmeasured variables
- ❑ The risk of imbalance remains even after properly executed randomization
- ❑ Table 1 in most RCTs will provide a comparison of treatment and comparison groups (with p-values)
 - If randomisation has been performed correctly, chance is the only explanation for any observed difference between groups, in which case statistical tests are considered superfluous
 - CONSORT statement: “significance testing of baseline differences in RCTs should not be performed, because it is superfluous and can mislead investigators and their readers”

ARTICLE

Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial

David E. Cummings¹ • David E. Arterburn² • Emily O. Westbrook² • Jessica N. Kuzma³
Skye D. Stewart⁴ • Chun P. Chan⁴ • Steven N. Bock⁵ • Jeffrey T. Landers⁶
Mario Kratz³ • Karen E. Foster-Schubert¹ • David R. Flum⁴

- To compare gastric bypass surgery versus intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes in patients with BMI < 35
- Open-label parallel-group RCT in three US institutions
- Outcome measures: diabetes remission at 1 year (<6% HbA1c, off all diabetes medications)

Data analysis

The randomised RYGB and LMI groups were assessed for demographic and baseline health differences using the Mann–Whitney test or Fisher’s exact test as applicable.

... we tested for differences in health outcomes between baseline and follow-up within each intervention group, and also for differences in the magnitude of change in outcomes between intervention groups.

... Given the sample size, there was not enough statistical power to depend on normality assumptions necessary to use parametric analysis methods such as a t test; instead, we used the nonparametric Wilcoxon Signed Rank test and Mann–Whitney tests.

Table 1 Baseline characteristics of randomised study participants

Characteristic	Surgical (<i>n</i> = 15)	ILMI (<i>n</i> = 17)	<i>p</i> value
Age (year)	52.0 (8.3)	54.6 (6.3)	0.4
Female sex (%)	80.0	58.8	0.3
White ethnicity (%)	80.0	64.7	0.4
Body weight (kg)	108.8 (14.9)	112.8 (16.5)	0.6
Height (cm)	168.4 (7.9)	174.1 (10.3)	0.1
BMI (kg/m ²)	38.3 (3.7)	37.1 (3.5)	0.3
Waist circumference (cm)	121.7 (10.2)	120.8 (10.6)	0.8
Waist-to-hip ratio	1.0 (0.1)	1.0 (0.1)	0.8
Body fat by DEXA (%)	47.6 (5.4)	46.1 (6.4)	0.6
Body fat by BEI (%)	41.4 (6.3)	38.6 (8.2)	0.3
$\dot{V}O_{2\max}$ by ETT	19.6 (2.6)	21.1 (3.6)	0.4
HbA _{1c} (%)	7.7 (1.0)	7.3 (0.9)	0.4
HbA _{1c} (mmol/mol)	60.7	56.3	0.4
Fasting plasma glucose (mmol/l)	8.0 (2.6)	8.5 (2.6)	0.7
Fasting plasma insulin (pmol/l)	160 (64)	186 (135)	0.6
Use of insulin (%)	80.0	47.1	0.5
Duration of known diabetes (years)	11.4 (4.8)	6.8 (5.2)	0.009
Dyslipidaemia (%)	86.7	82.4	1.0
Cholesterol (mmol/l)			
Total	4.3 (1.0)	4.4 (0.8)	0.5
LDL	2.4 (0.7)	2.2 (0.6)	0.4
HDL	1.1 (0.3)	1.1 (0.2)	0.6
Triglycerols (mmol/l)	1.7 (0.7)	2.3 (1.5)	0.1
Hypertension (%)	80.0	94.1	0.3
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	129.3 (20.6)	120.1 (9.6)	0.3
Diastolic	77.0 (10.2)	74.8 (7.5)	0.9

Values are mean (SD)

p value is a Mann–Whitney two-sample statistic or Fisher's exact test

BEI, bioelectrical impedance analysis; ETT, exercise tolerance test

Test parametrici e test non parametrici per la verifica delle ipotesi

- ❑ Test **parametrici**: le popolazioni da cui vengono estratti i campioni sono distribuite secondo una curva gaussiana (o approssimata), definita da due parametri (media e deviazione standard)
 - Questo fa sì che questi test siano applicabili solo a quelle variabili in grado di seguire tale distribuzione, ossia le variabili quantitative.
 - Se non siamo sicuri della normo-distribuzione della variabile quantitativa o se le varianze dei campioni sono molto diverse tra loro o ancora se la dimensione del campione è molto piccola (< 30) dovremmo utilizzare un test non parametrico
- ❑ Test **non parametrici**: prevedono un minor numero di assunzioni sulla natura delle distribuzioni originarie
 - Utilizzano invece delle osservazioni i ranghi (numero d'ordine delle osservazioni stesse)
 - Non sono basati su parametri della popolazione di origine
 - Minor potenza statistica

Test dei ranghi con segno di Wilcoxon

- ❑ Questo test può essere utilizzato per verificare se un campione casuale possiede una certa mediana o se le differenze appaiate hanno mediana pari a 0.
- ❑ E' l'equivalente non parametrico del test t di Student per campioni appaiati (dipendenti)
- ❑ E' di interesse la differenza tra i valori mediani di ciascuna coppia

$$H_0 : \delta = 0$$

- ❑ Una volta calcolata la differenza per ogni coppia, si ignorano i segni e:
 - si ordinano i loro valori assoluti dal più piccolo al più grande
 - si assegna a ciascuno un rango
 - si assegna a ciascun rango un segno positivo o negativo
 - si calcolano la somma dei ranghi positivi e negativi

✓ Sotto ipotesi nulla, ci aspetteremo un numero uguale di ranghi + e -

- ❑ Testiamo l'ipotesi nulla considerando il test statistico:

$$z_T = \frac{T - \mu_T}{\sigma_T}$$

T = somma dei ranghi più piccola

μ_T = somma media dei ranghi

σ_T = dev standard di T

- ❑ L'interpretazione del risultato segue la stessa logica vista per i test parametrici ($p < 0.05$: test significativo)

Test di Mann-Whitney della somma dei ranghi

- ❑ Viene utilizzato per confrontare due campioni estratti da popolazioni indipendenti
- ❑ A differenza del test t non richiede che le due popolazioni originali siano distribuite normalmente o che le loro varianze siano uguali.
- ❑ Esso però assume che le distribuzioni abbiano la stessa forma generale.
- ❑ Questo test, testa l'ipotesi nulla che le mediane delle due popolazioni siano uguali.
- ❑ Testiamo l'ipotesi nulla considerando il test statistico:

$$Z_W = \frac{W - \mu_w}{\sigma_w}$$

W = somma dei ranghi più piccola

μ_w = somma media dei ranghi

σ_w = dev standard di T

- ❑ Quando n è sufficientemente grande z_w segue una distribuzione approssimativamente normale con media 0 e ds 1.
- ❑ L'interpretazione del risultato segue la stessa logica vista per i test parametrici ($p < 0.05$: test significativo)

Variable	Surgical (N=15)	ILMI (N=17)	P-value
Age (years)	52,0 (8,3)	54,6 (6,3)	0,4

Variabile continua

Gruppi indipendenti



Test Mann-Whitney

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

Test esatto di Fischer

- ❑ Quando i dati sono conteggi di frequenze, assolute o percentuali, di categorie di variabili qualitative, i risultati non sono espressi da dati su scala quantitativa e quindi per il confronto tra gruppi non è possibile fare riferimento alla distribuzione Gaussiana o a quelle del t di Student
 - ➔ test chi quadro (χ^2) di indipendenza

- ❑ Nel caso in cui in una tabella 2x2 il numero delle osservazioni è minore di 20 o una delle frequenze attese è inferiore a 5. Permette di calcolare direttamente la probabilità esatta.

➔ test esatto di Fischer

Diapositiva preparata da EVA PAGANO e ceduta alla società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Variable	Surgical (N=15)	ILMI (N=17)	P-value
Female sex (%)	80	58,8	0,3

Variabile categorica



Test esatto di Fisher

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

Table 1 Baseline characteristics of randomised study participants

Characteristic	Surgical (<i>n</i> = 15)	ILMI (<i>n</i> = 17)	<i>p</i> value
Age (year)	52.0 (8.3)	54.6 (6.3)	0.4
Female sex (%)	80.0	58.8	0.3
White ethnicity (%)	80.0	64.7	0.4
Body weight (kg)	108.8 (14.9)	112.8 (16.5)	0.6
Height (cm)	168.4 (7.9)	174.1 (10.3)	0.1
BMI (kg/m ²)	38.3 (3.7)	37.1 (3.5)	0.3
Waist circumference (cm)	121.7 (10.2)	120.8 (10.6)	0.8
Waist-to-hip ratio	1.0 (0.1)	1.0 (0.1)	0.8
Body fat by DEXA (%)	47.6 (5.4)	46.1 (6.4)	0.6
Body fat by BEI (%)	41.4 (6.3)	38.6 (8.2)	0.3
$\dot{V}O_{2\max}$ by ETT	19.6 (2.6)	21.1 (3.6)	0.4
HbA _{1c} (%)	7.7 (1.0)	7.3 (0.9)	0.4
HbA _{1c} (mmol/mol)	60.7	56.3	0.4
Fasting plasma glucose (mmol/l)	8.0 (2.6)	8.5 (2.6)	0.7
Fasting plasma insulin (pmol/l)	160 (64)	186 (135)	0.6
Use of insulin (%)	66.7	47.1	0.5
Duration of known diabetes (years)	11.4 (4.8)	6.8 (5.2)	0.009
Dyslipidaemia (%)	86.7	82.4	1.0
Cholesterol (mmol/l)			
Total	4.3 (1.0)	4.4 (0.8)	0.5
LDL	2.4 (0.7)	2.2 (0.6)	0.4
HDL	1.1 (0.3)	1.1 (0.2)	0.6
Triglycerols (mmol/l)	1.7 (0.7)	2.3 (1.5)	0.1
Hypertension (%)	80.0	94.1	0.3
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	129.3 (20.6)	120.1 (9.6)	0.3
Diastolic	77.0 (10.2)	74.8 (7.5)	0.9

Values are mean (SD)

p value is a Mann–Whitney two-sample statistic or Fisher's exact test

BEI, bioelectrical impedance analysis; ETT, exercise tolerance test

Diapositiva preparata da EVA PAGANO e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a randomized controlled trial^{1–3}

Giovanni Annuzzi, Lutgarda Bozzetto, Giuseppina Costabile, Rosalba Giacco, Anna Mangione, Gaia Annuzzi, Marilena Vitale, Claudia Vetrani, Paola Cipriano, Giuseppina Della Corte, Fabrizio Pasanisi, Gabriel Riccardi, and Angela A Rivellese

TABLE 1

Baseline characteristics of the 4 groups of participants in the dietary intervention study

	Control	High LCn3s	High polyphenols	High polyphenols and high LCn3s	P value (ANOVA)
Sex (M/F)	8/12	8/11	9/11	8/11	
Age (y)	54 ± 9	56 ± 8	53 ± 9	55 ± 9	0.645
Body weight (kg)	80 ± 10	86 ± 12	87 ± 11	84 ± 12	0.858
BMI (kg/m ²)	33 ± 3	32 ± 4	32 ± 3	30 ± 3	0.126
Waist circumference (cm)	104 ± 7	105 ± 10	104 ± 9	101 ± 8	0.601
Systolic blood pressure (mm Hg)	120 ± 7	121 ± 12	126 ± 16	119 ± 9	0.231
Diastolic blood pressure (mm Hg)	76 ± 8	74 ± 7	76 ± 9	73 ± 8	0.663
Fasting plasma triglycerides (mg/dL)	120 ± 47	138 ± 68	120 ± 60	125 ± 78	0.787
Fasting plasma cholesterol (mg/dL)	194 ± 38	191 ± 26	194 ± 34	193 ± 27	0.992
HDL cholesterol (mg/dL)	43 ± 10	41 ± 11	43 ± 9	44 ± 14	0.855
LDL cholesterol (mg/dL)	118 ± 30	114 ± 22	117 ± 26	112 ± 30	0.874
Fasting plasma glucose (mg/dL)	104 ± 12	104 ± 12	100 ± 9	103 ± 11	0.498
Urinary 8-isoprostane (ng/24 h)	1176 ± 485	1037 ± 475	1433 ± 752	1385 ± 660	0.169

¹ LCn3, long-chain n–3 PUFA.

² Mean ± SD (all such values).



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

www.cpo.it

Eva Pagano

eva.pagano@cpo.it

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

Grazie per l'attenzione!