

LEZIONI DI EPIDEMIOLOGIA

Dott. SIMONE ACCORDINI

Lezione n. 2

- *Determinante*
- *Misure di associazione*



*Sezione di Epidemiologia & Statistica Medica
Università degli Studi di Verona*

**Determinante (D): caratteristica in funzione della quale
variano i valori del parametro
di occorrenza P**

Esempi:

- *Il fumo è un determinante dell'incidenza del tumore al polmone
(il rischio per un fumatore è > del rischio per un non fumatore)*
- *L'atopia è un determinante dell'incidenza di asma
(il rischio per un soggetto atopico è > del rischio per un soggetto
non atopico)*

Esempi:

OUTCOME

presenza di asma

soggetti atopici

morte per cancro

fumatori

livello di glicemia

**diabetici trattati con un nuovo
farmaco ipoglicemizzante**

tempo di sopravvivenza

**pazienti affetti da tumore
al pancreas trattati con EPD**

PARAMETRO DI OCCORRENZA

→ *prevalenza di asma*

vs **soggetti non atopici**

→ *rischio di morte per cancro*

tasso di mortalità per cancro

vs **non fumatori**

→ *valore medio della glicemia*

vs **diabetici trattati con un farmaco
ipoglicemizzante standard**

→ *mediana del tempo di sopravvivenza*

vs **pazienti affetti da tumore
al pancreas trattati con SPD**

Il determinante è una caratteristica misurata (generalmente) a livello individuale che ammette almeno 2 valori:

D_0 = assente (soggetto non esposto)

D_1 = presente (soggetto esposto)

Esempio:

determinante = fumo

• variabile qualitativa \Rightarrow *0 = non fumatore*

1 = fumatore

• variabile quantitativa \Rightarrow *0*

1

2

... pack-years

Esercizio:

Nell'ECRHS è stata misurata la broncoreattività bronchiale (BHR), la presenza di sibili nel torace e l'abitudine al fumo in un campione casuale di adulti (20-44 anni) in tre città del Nord Italia.

Numero totale di soggetti (N), numero (%) di soggetti broncoreattivi e numero (%) di soggetti con sibili in varie categorie di fumatori.

	N	BHR		SIBILI	
		N	%	N	%
fumatori	422	71	(16.8)	115	(27.3)
ex fumatori	209	38	(18.0)	34	(16.3)
non fumatori	472	83	(17.5)	48	(10.2)

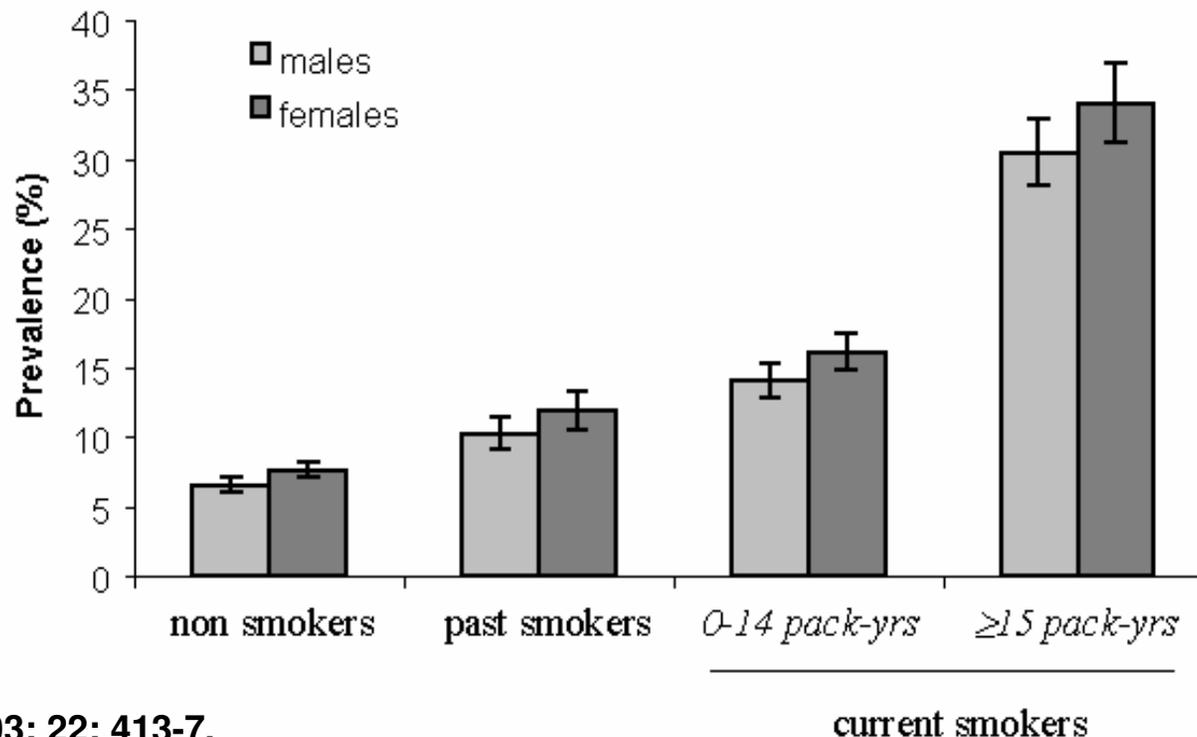
Il fumo è un determinante della broncoreattività?

Il fumo è un determinante dei sibili?

RELAZIONE DI OCCORRENZA:

Relazione tra un parametro di occorrenza (P) e un determinante (D) o un insieme di determinanti: $P = f(D)$

Esempio: Prevalenza di tosse e catarro cronici in Italia (soggetti di età 20-44 anni).

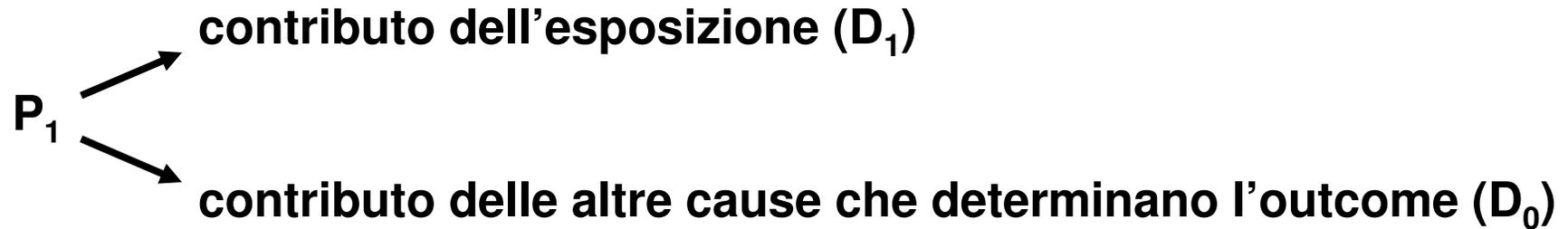


Cerveri I, et al.

Eur Respir J 2003; 22: 413-7.

Lo scopo della ricerca epidemiologica è in generale lo studio e la misurazione della relazione di occorrenza

- La relazione d'occorrenza è anche nota come
“ASSOCIAZIONE tra il determinante e la malattia”
 - Se il determinante ha solo due livelli: $D_0 =$ esposizione assente
 $D_1 =$ esposizione presente
- ⇒ la relazione di occorrenza si misura confrontando i parametri di occorrenza valutati separatamente nei due gruppi: $P_0 \Leftrightarrow P_1$
- ($P_0 =$ parametro di occorrenza - gruppo non esposto
 $P_1 =$ parametro di occorrenza - gruppo esposto)



In generale:

$P_1 > P_0$	→	<u>associazione positiva</u>	(esposizione = fattore di rischio)
$P_1 < P_0$	→	<u>associazione negativa</u>	(esposizione = fattore protettivo)
$P_1 \sim P_0$	→	<u>non esiste associazione</u>	(<u>non</u> è un determinante)

Esempio: Prevalenza di rinite allergica in Italia (soggetti di età 20-44 anni).

de Marco R, et al. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1405-12.

area sub-continentale (D_0)	→	18.0%	} $P_1 > P_0$
area mediterranea (D_1)	→	20.2%	

... talvolta:

$P_1 < P_0 \rightarrow$ associazione negativa (esposizione = fattore di rischio)

$P_1 > P_0 \rightarrow$ associazione positiva (esposizione = fattore protettivo)

$P_1 \sim P_0 \rightarrow$ non esiste associazione (non è un determinante)

Esempio:

Studio sulla sopravvivenza dopo Pancreaticoduodenectomia Standard (SPD) o Extended (EPD) per adenocarcinoma duttale pancreatico in stadio I-III.

Iacono C, et al. *World J Surg* 2002;26:1309-14.

Probabilità di sopravvivenza dopo 1 anno dal trattamento:

SPD (D_0)	\longrightarrow	31%	} $P_1 > P_0$
EPD (D_1)	\longrightarrow	76%	

La relazione di occorrenza viene espressa mediante misure sintetiche di effetto, che esprimono il grado di relazione tra D e P

EFFETTO

Quantità di cambiamento nella frequenza della malattia causata da uno specifico fattore

Esempi:

**Ogni anno l'allattamento al seno dei bambini nati da madri infette da HIV è responsabile della trasmissione della malattia a 200 per 1000 bambini-anno nati da tali madri*

**I forti fumatori (>45 pack-yrs) maschi hanno un rischio di avere bronchite cronica 17 volte maggiore rispetto ai non fumatori (Cerveri et al. ERJ 2001;18:85-92).*

OUTCOME

```
graph TD; A[OUTCOME] --> B[qualitativo dicotomico (presenza/assenza)]; A --> C[quantitativo]; B --> D["MISURA DI ASSOCIAZIONE:  
• rischio attribuibile  
• rischio relativo  
• odds ratio"]; C --> E["MISURA DI ASSOCIAZIONE :  
• effect size  
(sperimentazioni cliniche)"];
```

**qualitativo dicotomico
(presenza/assenza)**

**MISURA
DI ASSOCIAZIONE:**

- rischio attribuibile
- rischio relativo
- odds ratio

quantitativo

**MISURA
DI ASSOCIAZIONE :**

- effect size
(sperimentazioni cliniche)

RISCHIO ATTRIBUIBILE (EFFETTO ASSOLUTO)

differenza tra tassi = $I_1 - I_0$

differenza tra rischi = $CI_1 - CI_0$

differenza tra prevalenze = $Pr_1 - Pr_0$
(*molto raramente*)

Misura il beneficio che si otterrebbe se tutte
le persone esposte divenissero non esposte

$RD > 0$ → esposizione = fattore di rischio

$RD < 0$ → esposizione = fattore protettivo

$RD = 0$ → l'esposizione non è un determinante della malattia

- RD misura l'effetto di un'esposizione sulla popolazione
- RD permette di valutare il beneficio atteso da un intervento di prevenzione



utile per stabilire a quale intervento sanitario dare la priorità

Esempio:

L'incidenza di HIV in bimbi nati da madri infette non allattati al seno è pari a 180 casi per 1000 bambini-anno e a 380 casi per 1000 bambini-anno tra quelli allattati:

$$\begin{aligned} \text{RD} &= 380 \times 1000 \text{ anni}^{-1} - 180 \times 1000 \text{ anni}^{-1} \\ &= 200 \text{ per } 1000 \text{ bambini-anno} \end{aligned}$$

l'effetto dell'allattamento al seno da madri affette da HIV è di produrre 200 casi ogni 1000 bambini per anno

RD > 0 ⇒ esposizione = fattore di rischio

RISCHIO RELATIVO (EFFETTO RELATIVO)

rapporto tra tassi = I_1 / I_0

rapporto tra rischi = CI_1 / CI_0

rapporto tra prevalenze = Pr_1 / Pr_0

Misura la forza dell'associazione causale
tra il determinate e la malattia

RR > 1 → esposizione = fattore di rischio

RR < 1 → esposizione = fattore protettivo

RR = 1 → l'esposizione non è un determinante della malattia

- RR è la più utilizzata misura della relazione di occorrenza
- RR misura la forza dell'associazione tra D e P
- RR è la più importante misura eziologica

Esempio:

La mortalità per ulcera negli USA nel 1950 era di 93 casi per 1000000 persone-anno, mentre nel 1990 era di 31 casi per 1000000 persone-anno.

$$RR = 93 \times 1000000 \text{ anni}^{-1} / 31 \times 1000000 \text{ anni}^{-1} = 3$$

Un americano nel 1950 aveva un rischio di morire per ulcera 3 volte superiore rispetto ad un americano nel 1990.

RR > 1 ⇒ esposizione = fattore di rischio

Esempio:

Numero di cardiopatie ischemiche (CHD) in funzione del tipo di personalità (Western Collaborative Group Study):

	CHD	NO CHD	
Tipo A	178	1.411	1589
Tipo B	79	1.486	1565
	257	2.897	3154

tipo A: competitivo, apprensivo

tipo B: rilassato e non competitivo

} Coorte di individui tra i 34 e i 59 anni seguiti per un periodo di 8 anni

Esempio:

Numero di cardiopatie ischemiche (CHD) in funzione del tipo di personalità (Western Collaborative Group Study):

	CHD	NO CHD	
Tipo A	178	1.411	1589
Tipo B	79	1.486	1565
	257	2.897	3154

tipo A: competitivo, apprensivo

tipo B: rilassato e non competitivo

Coorte di individui tra i 34 e i 59 anni seguiti per un periodo di 8 anni

$$CI_A = \text{prob}(\text{CHD} \mid \text{Tipo A}) = 178/1589 = 11.2\%$$

$$CI_B = \text{prob}(\text{CHD} \mid \text{Tipo B}) = 79/1565 = 5.0\%$$

$$RR = \frac{11.2}{5.0} = 2.24$$

Un soggetto di tipo A ha un rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica in un periodo di 8 anni pari a più del doppio del rischio per un soggetto di tipo B.

$RR > 1 \Rightarrow$ esposizione = fattore di rischio

Esempio:

Tassi di mortalità (x 100000 anni⁻¹) per cancro al polmone e cardiopatie ischemiche (CHD) nei medici maschi britannici (Doll & Peto. BMJ 1976;2:1525-36).

	cancro polmonare	CHD
fumatori	140	669
non fumatori	10	413

RR

14.0

1.6

RD

130

256

x 100000 anni⁻¹

Il fumo è un fattore di rischio più 'forte' per il cancro al polmone
(outlook eziologico)

Il fumo ha un impatto sulla salute pubblica maggiore per le cardiopatie ischemiche
(outlook salute pubblica)

Esercizio:

*Incidenza di tumore al polmone in soggetti di età 45-54 anni,
tra i fumatori e i non fumatori ($\times 100000 \text{ anni}^{-1}$)*

fumatori

non fumatori

67.0

5.8

RD = ???

RR = ???

Quali misure di rischio utilizzare per valutare la relazione di occorrenza: *tasso di incidenza (I)*, *incidenza cumulativa (CI)* o *prevalenza (Pr)*?

- Le misure della relazione tra D e P dipendono dal tipo di misura di rischio utilizzata.
- Se il tempo di osservazione è molto breve *I* e *CI* danno risultati simili. Per malattie acute e di breve durata talvolta può essere usata anche *Pr*.
- Se il tempo di osservazione di una comunità è relativamente lungo *I* è la migliore stima del rischio da utilizzare.

Un'altra misura di associazione utilizzata spesso è l'ODDS RATIO.

Se E è un evento di interesse, definiamo come ODDS:

$$\text{Odds}(E) = \frac{\text{Prob}(E)}{1-\text{Prob}(E)}$$

	Outcome (M ₁)	Non outcome (M ₀)	Totale
Esposti (D ₁)	r ₁	n ₁ - r ₁	n ₁
Non esposti (D ₀)	r ₀	n ₀ - r ₀	n ₀
Totale	r	n - r	n

Odds di malattia

$$\text{Odds}(M_1 | D_1) = \frac{\text{prob}(M_1 | D_1)}{\text{prob}(M_0 | D_1)} = \frac{r_1 / n_1}{(n_1 - r_1) / n_1} = \frac{r_1}{n_1 - r_1}$$

negli esposti

$$\text{Odds}(M_1 | D_0) = \frac{\text{prob}(M_1 | D_0)}{\text{prob}(M_0 | D_0)} = \frac{r_0 / n_0}{(n_0 - r_0) / n_0} = \frac{r_0}{n_0 - r_0}$$

nei non esposti

ODDS RATIO

$$OR = \frac{Odds(M_1 | D_1)}{Odds(M_1 | D_0)} = \frac{r_1}{n_1 - r_1} \bullet \frac{n_0 - r_0}{r_0}$$

	Outcome (M ₁)	Non outcome (M ₀)	Totale
Esposti (D ₁)	r ₁	n ₁ - r ₁	n ₁
Non esposti (D ₀)	r ₀	n ₀ - r ₀	n ₀
Totale	r	n - r	n

- è una stima del RR
- è l'unica misura di associazione calcolabile negli studi caso-controllo

OR > 1 → l'esposizione è un fattore di rischio

OR < 1 → l'esposizione è un fattore protettivo

OR = 1 → l'esposizione non è un determinante della malattia

Esempio: Numero di cardiopatie ischemiche (CHD) in funzione del tipo di personalità.

	CHD	NO CHD	
Tipo A	178	1.411	1589
Tipo B	79	1.486	1565
	257	2.897	3154

$$I_1 = \text{pr}(\text{CHD} \mid \text{Tipo A}) = 178/1589 = 0.112$$

$$I_0 = \text{pr}(\text{CHD} \mid \text{Tipo B}) = 79/1565 = 0.050$$

$$RR = \frac{0.112}{0.050} = 2.24$$

$$OR = \frac{178 \cdot 1486}{1411 \cdot 79} = 2.37$$

Un soggetto di tipo A ha un rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica in un periodo di 8 anni pari a più del doppio del rischio per un soggetto di tipo B.

RR (OR) > 1 ⇒ fattore di rischio

Esercizio:

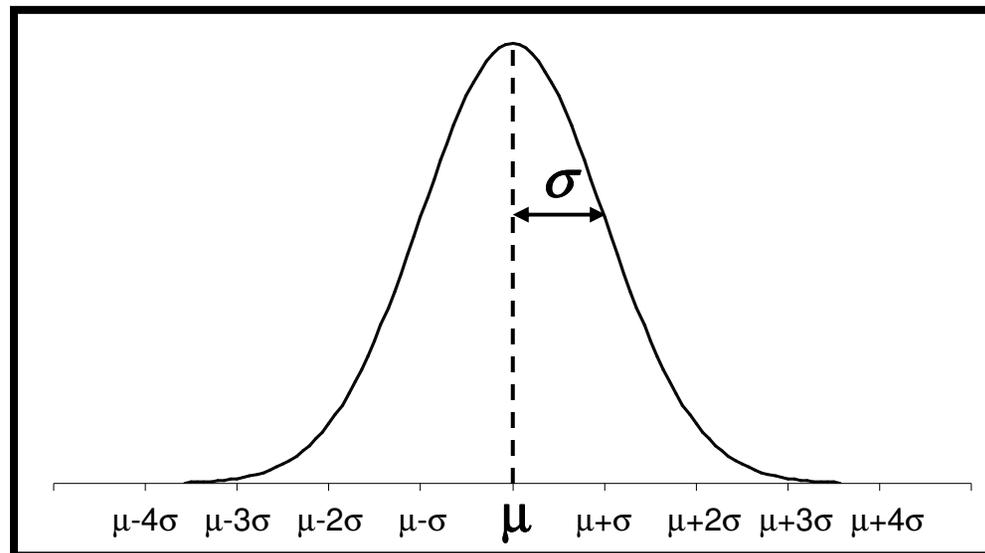
Liddell ed altri (1984) fornirono i risultati di uno studio sull'associazione tra carcinoma bronchiale ed esposizione all'asbesto nelle miniere e negli stabilimenti di crisolito in Canada. Tra i 520 soggetti esposti ad asbesto, 148 presentavano carcinoma ai polmoni; mentre tra i 418 non esposti, 75 presentavano carcinoma ai polmoni.

	Malati (M_1)	Sani (M_0)	Totale
Esposti (D_1)			
Non esposti (D_0)			
Totale			

OR = ???

OUTCOME QUANTITATIVO (DISTRIBUZIONE SIMMETRICA)

Molte variabili biologiche (X) hanno DISTRIBUZIONE NORMALE o approssimativamente normale (→ MODELLO TEORICO)



STATISTICHE CAMPIONARIE:

\bar{x} = media nel campione

s = dev. std. nel campione



CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE:

μ = media nella popolazione

σ = dev. std. nella popolazione

EFFECT SIZE



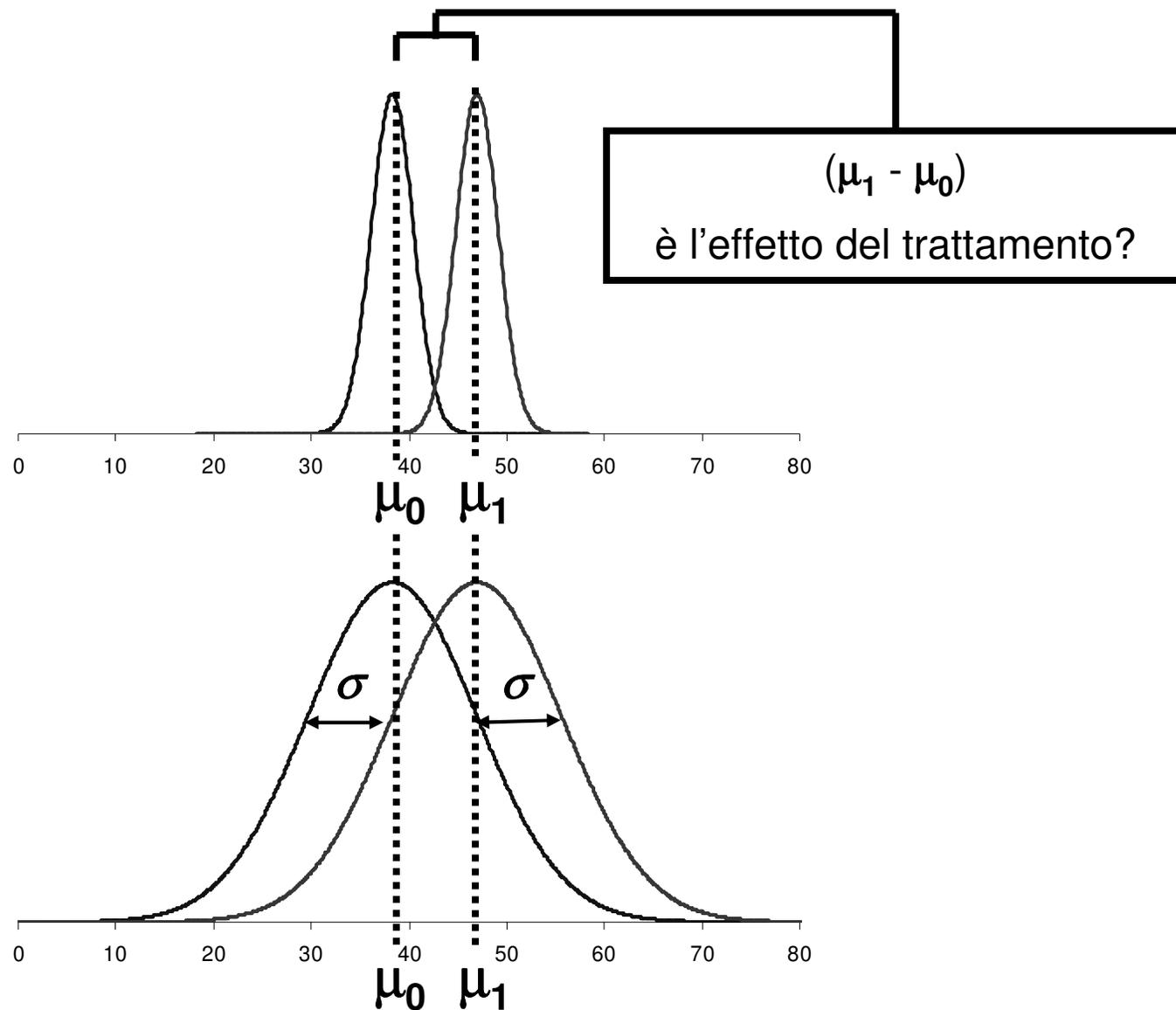
SPERIMENTAZIONI CLINICHE



OUTCOME QUANTITATIVO (distribuito normalmente)

- parametro biologico o patologico (*calcemia, dimensione della massa tumorale, ...*)
- differenza/rapporto tra il valore di un parametro biologico o patologico misurato prima e dopo la somministrazione del trattamento (*variazione della calcemia, ...*)

CONFRONTO DELLA MEDIA TRA GRUPPO SPERIMENTALE E GRUPPO DI CONTROLLO



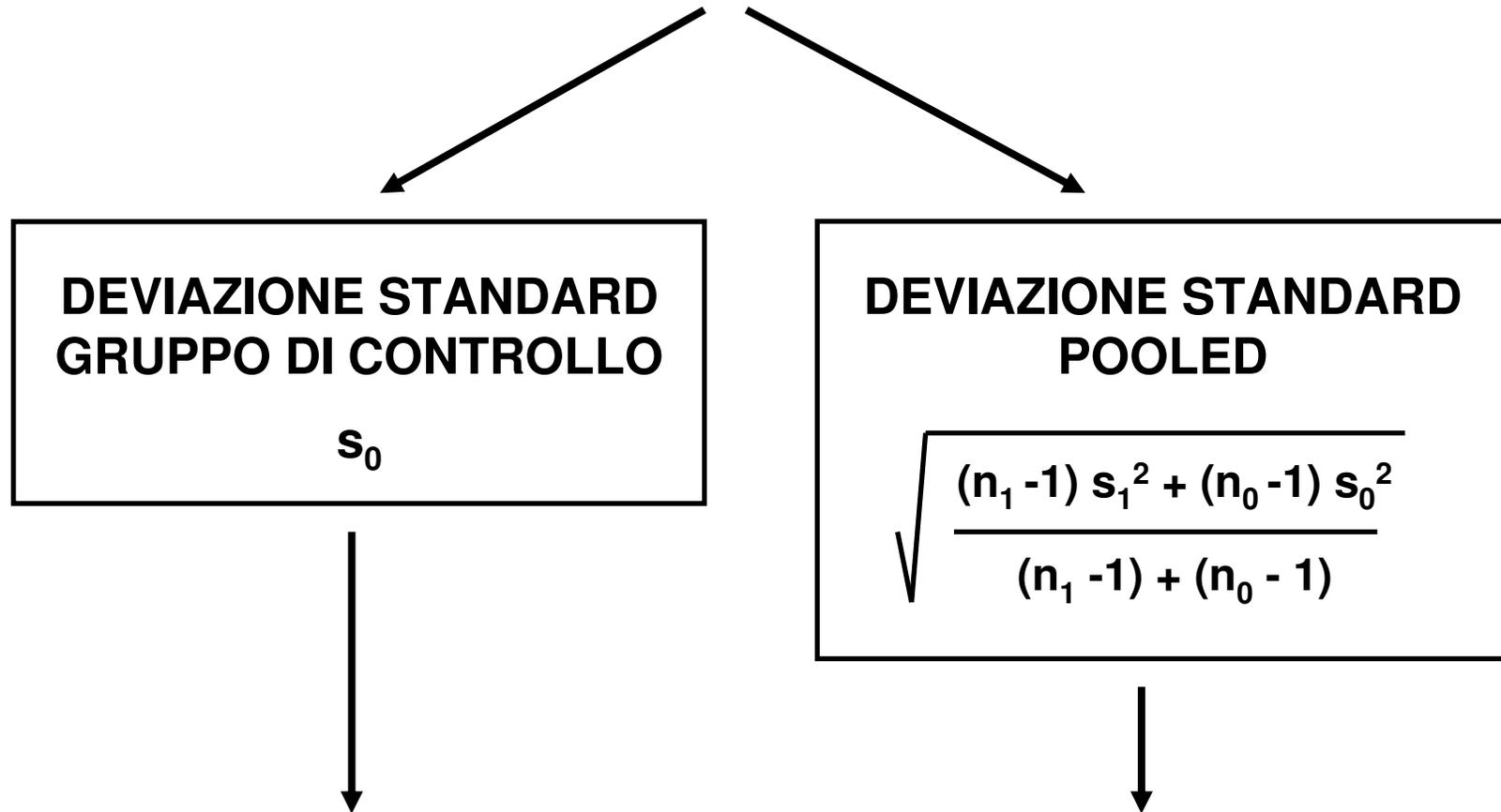
	Numero di pazienti	Valore medio	Dev. standard
Gruppo sperimentale (D_1)	n_1	\bar{x}_1	s_1
Gruppo di controllo (D_0)	n_0	\bar{x}_0	s_0

MISURA DI EFFICACIA DEL TRATT. SPERIMENTALE:

$$\text{effect size} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_0}{\text{dev. std.}}$$

- misura a-dimensionale della distanza tra le due medie
- permette il confronto tra effetti non misurati sulla stessa scala

QUALE DEVIAZIONE STANDARD?



- stima meno precisa
- non sempre esiste un gruppo di controllo

- s_1 e s_2 sono stime dello stesso parametro della popolazione ($\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma$)

COME INTERPRETARE IL VALORE DELL'EFFECT SIZE: LIMITI DI COHEN

Entità dell'effetto	Effect Size	Percentile
	2,0	97,7
	1,9	97,1
	1,8	96,4
	1,7	95,5
	1,6	94,5
	1,5	93,3
	1,4	91,9
	1,3	90
	1,2	88
	1,1	86
	1,0	84
	0,9	82
GRANDE	0,8	79
	0,7	76
	0,6	73
MEDIO	0,5	69
	0,4	66
	0,3	62
PICCOLO	0,2	58
	0,1	54
	0,0	50

media del gruppo sperimentale
come percentile della distribuzione
del gruppo di controllo

NB: i limiti di Cohen riflettono il
valore degli effect size ottenuti
nelle scienze comportamentali
(→ grandi effetti)

Esempio:

Cockburn et al (1980) riportano una ricerca clinica per la prevenzione dell'ipocalcemia infantile, nella quale donne in gravidanza che ricevevano un supplemento di vitamina D venivano messe a confronto con donne non trattate.

Calcemia del bambino misurata 6 giorni dopo la nascita

	Numero di pazienti	Media (mg/100 ml)	DS (mg/100 ml)
Vitamina D (D₁)	233	9.36	1.15
Controllo (D₀)	394	9.01	1.33

La vitamina D determina un aumento rilevante della calcemia nei neonati?

	Numero di pazienti	Media (mg/100 ml)	DS (mg/100 ml)
Vitamina D (D_1)	233	9.36	1.15
Controllo (D_0)	394	9.01	1.33

$$\text{dev. std. pooled} = \sqrt{\frac{(233 - 1) 1.15^2 + (394 - 1) 1.33^2}{(233 - 1) + (394 - 1)}} = 1.27$$

$$\text{effect size} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_0}{\text{dev. std.}} = \frac{9.36 - 9.01}{\text{dev. std.}} = \left\{ \begin{array}{l} \frac{0.35}{1.33} = 0.26 \\ \frac{0.35}{1.27} = 0.28 \end{array} \right.$$

La vitamina D determina un aumento limitato della calcemia nei neonati.