LEZIONI DI STATISTICA MEDICA

Prof. SIMONE ACCORDINI

Lezione n.11

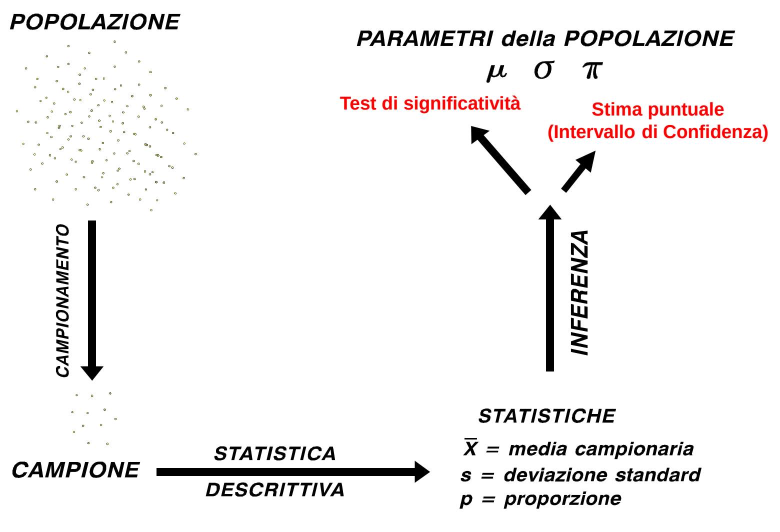
- Principi dell'inferenza statistica

- Intervallo di confidenza

- Test statistico

Sezione di Epidemiologia & Statistica Medica
Università degli Studi di Verona

INFERENZA



METODI STATISTICI DELL'INFERENZA

1. Stimare il parametro di occorrenza (μ, π, I) in una o più popolazioni e/o stimare la misura di associazione (RR, OR, RD)

$\Rightarrow$ **STIMA PUNTUALE**

2. Associare alla stima puntuale una **misura di precisione**
$\rightarrow$ **misura dell'errore di stima**

$\Rightarrow$ **INTERVALLO DI CONFIDENZA**

METODI STATISTICI DELL'INFERENZA

3. Verificare se il parametro di occorrenza (μ, π, I) in una popolazione ha un valore diverso da quello ipotizzato

[ad esempio: la prevalenza di asma negli adulti italiani (π) è diversa da 0.02?] …

… verificare se il parametro di occorrenza varia tra due o più popolazioni:
($\mu_1 \neq \mu_0$, $\pi_1 \neq \pi_0$, $I_1 \neq I_0$ $\Leftrightarrow$ RR $\neq$ 1, OR $\neq$ 1, RD $\neq$ 0)

$\rightarrow$ **la differenza osservata è dovuta al caso oppure è dovuta ad altri fattori (trattamento, fattori di rischio, …)?**

$\Rightarrow$ **TEST STATISTICO**

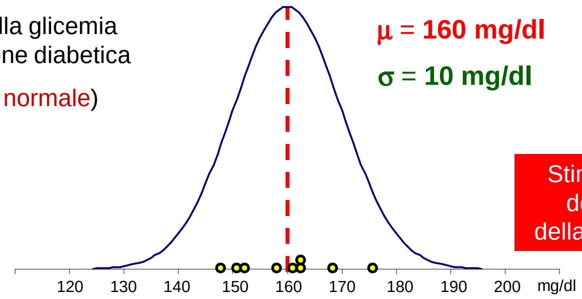
INFERENZA SULLA MEDIA DI UNA POPOLAZIONE

Distribuzione della glicemia in una popolazione diabetica

(modello teorico normale)

μ = 160 mg/dl

σ = 10 mg/dl



Stima puntuale della media della popolazione

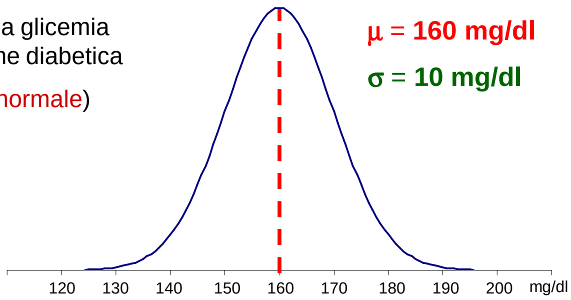
campione: **162 152 158 162 168 161 148 176 150** → $\bar{x}$ = **159.7**

Distribuzione della glicemia in una popolazione diabetica

(modello teorico normale)

μ = 160 mg/dl

σ = 10 mg/dl



Campione studiato

I° campione: **162 152 158 162 168 161 148 176 150** → $\bar{x}$ = **159.7**

II° campione: **152 164 157 180 156 163 165 166 178** → $\bar{x}$ = **164.6**

III° campione: **157 142 163 162 152 149 152 180 151** → $\bar{x}$ = **156.4**

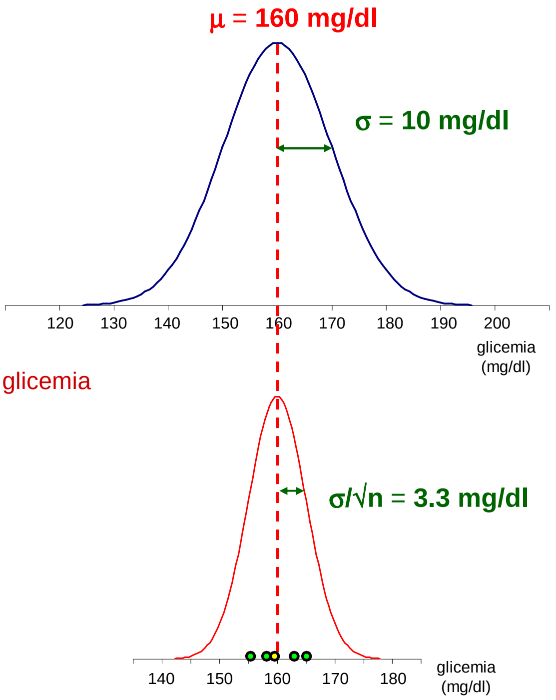
IV° campione: **162 154 168 160 155 172 162 152 140** → $\bar{x}$ = **158.3**

V° campione: **163 169 152 147 158 163 173 160 181** → $\bar{x}$ = **162.8**

PRINCIPIO DEL CAMPIONAMENTO RIPETUTO

Distribuzione della glicemia
in una popolazione diabetica

Distribuzione della media della glicemia
in campioni di numerosità = 9



DISTRIBUZIONE CAMPIONARIA DI UNA MEDIA

Sia $\bar{x}$ la media stimata in un campione casuale di dimensione *n* selezionato da una popolazione con media μ e deviazione standard σ:

1-2) la distribuzione campionaria di $\overline{X}$ ha:

$$E[\overline{X}] = \mu$$

$$DS[\overline{X}] = ES[\overline{X}] = \sigma/\sqrt{n}$$

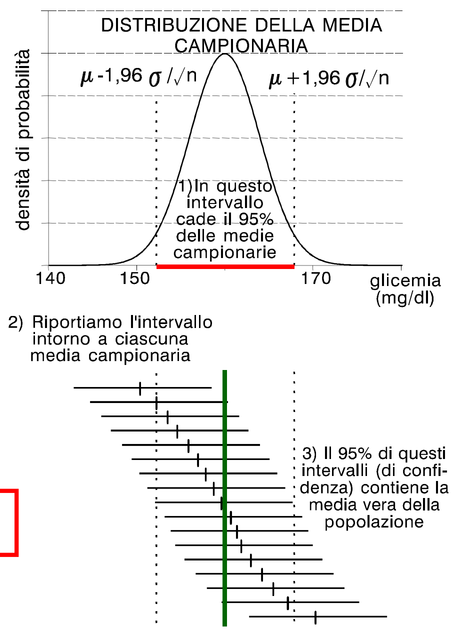
ERRORE STANDARD della media $\rightarrow$ misura della precisione della stima

3) TEOREMA DEL LIMITE CENTRALE: se la dimensione campionaria è sufficientemente grande ($n \geq 30$), allora la distribuzione campionaria di $\overline{X}$ è <u>*approssimativamente*</u> *normale*, indipendentemente dalla distribuzione della variabile nella popolazione

Intervallo di confidenza della media in una popolazione: IC95%(μ)

Per intervallo di confidenza della media μ, si intende un intervallo delimitato da due limiti L_{inf} (limite inferiore) ed L_{sup} (limite superiore) che abbia una definita probabilità (livello di confidenza) di contenere il vero valore (ignoto) del parametro nella popolazione:

$$\boxed{\text{prob}(L_{inf} < \mu < L_{sup}) = 0.95}$$



IC95%(μ)

$$\boxed{\underbrace{\bar{x} - 1.96\ \sigma/\sqrt{n}}_{L_{inf}}\ ,\ \underbrace{\bar{x} + 1.96\ \sigma/\sqrt{n}}_{L_{sup}}}$$

Esempio: Inferenza sulla media della glicemia in una popolazione diabetica

1. Stimare il parametro di occorrenza (μ)

⇒ **STIMA PUNTUALE** (n = 9) **$\bar{x}$ = 159.7** mg/dl

2. Associare alla stima puntuale una **misura di precisione**

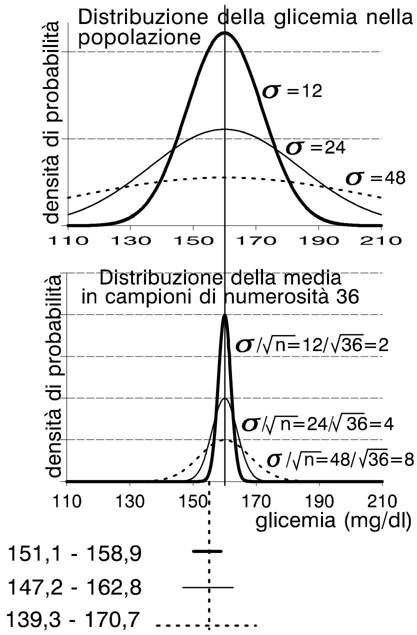
⇒ **INTERVALLO DI CONFIDENZA**

IC95%(μ) = 159.7 ± 1.96*10/√9 = [**153.2** mg/dl, **166.2** mg/dl]

L'IC diminuisce se diminuisce la variabilità nella popolazione (σ)

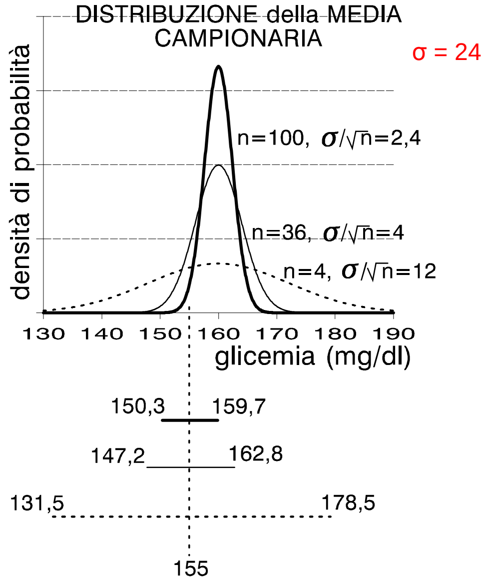
IC95%(μ) = $\bar{x} \pm 1.96\ \sigma/\sqrt{n}$

n = 36



L’IC diminuisce se aumenta la numerosità del campione (n)

$IC95\%(\mu) = \bar{x} \pm 1.96\, \sigma / \sqrt{n}$



Confronto della media tra due popolazioni

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 **(D_1)**	**233**	**9.36**	**1.15**
Controllo **(D_0)**	**394**	**9.01**	**1.33**

La differenza osservata è dovuta al caso oppure alla vitamina D?

Test statistico per il confronto della media tra due popolazioni

GRUPPO NON ESPOSTO (D_0):

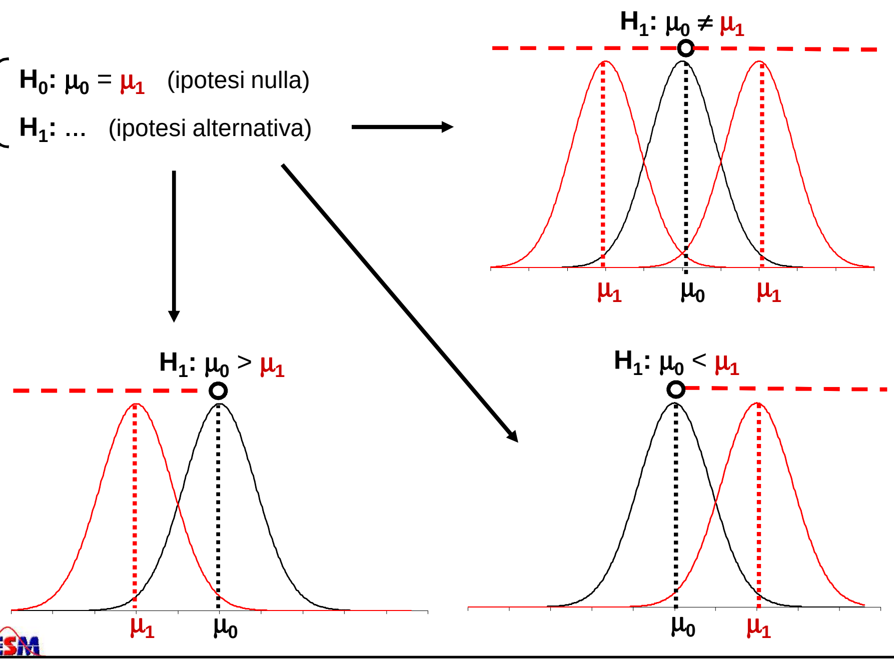
$x_{01}, x_{02}, \ldots, x_{0n_0}$ → n_0 **determinazioni indipendenti della v.c.** $X_0 \sim Norm(\mu_0, \sigma_0)$

GRUPPO ESPOSTO (D_1):

$x_{11}, x_{12}, \ldots, x_{1n_1}$ → n_1 **determinazioni indipendenti della v.c.** $X_1 \sim Norm(\mu_1, \sigma_1)$

I° STEP: definire il sistema di ipotesi da verificare

$$\begin{cases} H_0: \mu_0 = \mu_1 & \text{(ipotesi nulla)} \\ H_1: \ldots & \text{(ipotesi alternativa)} \end{cases}$$



II° STEP: definire la statistica test

$$\begin{cases} H_0: \mu_0 = \mu_1 & \text{(ipotesi nulla)} \\ H_1: \mu_0 \neq \mu_1 & \text{(ipotesi alternativa)} \end{cases}$$

differenza tra le medie = stima dell'effetto

$$Z = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_0}{ES[\bar{X}_1 - \bar{X}_0]}$$

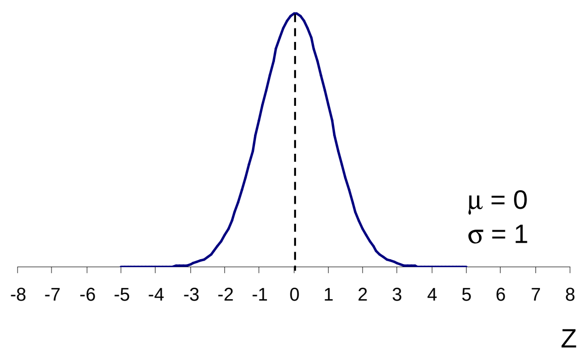
errore standard della differenza = misura della precisione della stima

---

$$Z = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_0}{ES[\bar{X}_1 - \bar{X}_0]} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_0}{\sqrt{\sigma_1^2/n_1 + \sigma_0^2/n_0}}$$

σ_1^2 e σ_0^2 note

Se è vera l'ipotesi nulla (H_0):



Esempio (calcemia):

	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

$$\begin{cases} H_0: \mu_0 = \mu_1 \\ H_1: \mu_0 \neq \mu_1 \end{cases}$$

I° STEP

$$z_{oss} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_0}{\sqrt{\sigma_1^2/n_1 + \sigma_0^2/n_0}} = \frac{9.36 - 9.01}{0.1008} = 3.47$$

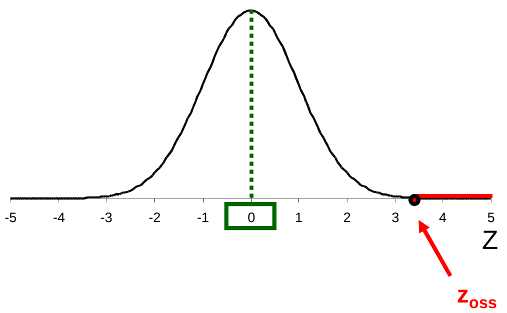
II° STEP

III° STEP: calcolare il p-value

misura continua di quanto i dati supportano l'ipotesi nulla (H_0),
ovvero di quanto i dati sono plausibili sotto l'ipotesi nulla (H_0)

ipotesi alternativa unilaterale

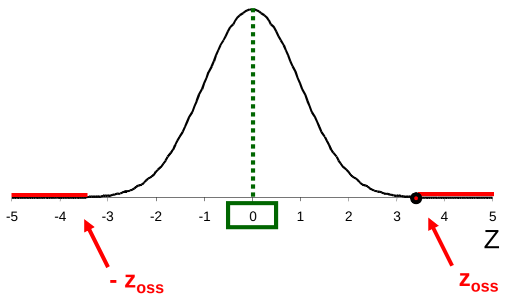
$$\begin{cases} H_0: \mu_0 = \mu_1 \\ H_1: \mu_0 < \mu_1 \end{cases}$$



$$p\text{-}value = \text{prob}(Z \geq z_{oss} \mid H_0 \text{ è vera})$$

ipotesi alternativa bilaterale

$$\begin{cases} H_0: \mu_0 = \mu_1 \\ H_1: \mu_0 \neq \mu_1 \end{cases}$$



$$\boxed{p\text{-}value = 2\ \mathrm{prob}(Z \geq z_{oss} \mid H_0 \text{ è vera})}$$

Esempio (calcemia):

	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

$$\begin{cases} H_0: \mu_0 = \mu_1 \\ H_1: \mu_0 \neq \mu_1 \end{cases} \longleftarrow \boxed{\text{I° STEP}}$$

$$z_{oss} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_0}{\sqrt{\sigma_1^2/n_1 + \sigma_0^2/n_0}} = \frac{9.36 - 9.01}{0.1008} = 3.47 \longleftarrow \boxed{\text{II° STEP}}$$

$$p\text{-value} = 2\ \mathrm{prob}(Z \geq 3.47 \mid H_0 \text{ è vera}) = 0.0005 \longleftarrow \boxed{\text{III° STEP}}$$

i dati non sembrano supportare l'ipotesi nulla (H_0)

→ la differenza osservata sembra essere dovuta alla vitamina D

SIGNIFICATIVITA' STATISTICA

Confronto tra il valore osservato del p-value e il cut-off di significatività (0.05):

p-value ≥ 0.05 → la differenza osservata **NON è statisticamente significativa**

⇒ **NON rifiuto l'ipotesi nulla (H_0)**

(la differenza osservata sembra essere dovuta al caso)

p-value < 0.05 → la differenza osservata è **statisticamente significativa**

⇒ **rifiuto l'ipotesi nulla (H_0)**

(la differenze osservata sembra essere dovuta ad altri fattori: trattamento, fattori di rischio, …)

SESM

Esempio (calcemia):

	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

p-value = 0.0005 < 0.05

la differenza osservata è **statisticamente significativa**

⇒ **rifiuto l'ipotesi nulla (H_0)**

(la differenza osservata sembra essere dovuta alla vitamina D)

SESM

RELAZIONE TRA INTERVALLO DI CONFIDENZA E TEST STATISTICO

Esempio (continua):

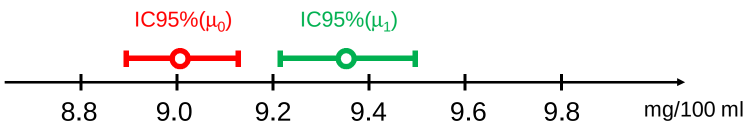
	Numero di pazienti	Media (mg/100 ml)	DS (mg/100 ml)
Vitamina D (D_1)	233	9.36	1.15
Controllo (D_0)	394	9.01	1.33

$$IC95\%(\mu_0) = \bar{x}_0 \pm 1.96\ \sigma_0/\sqrt{n_0} = 9.01 \pm 1.96 * 1.33/\sqrt{394}$$

$$IC95\%(\mu_1) = \bar{x}_1 \pm 1.96\ \sigma_1/\sqrt{n_1} = 9.36 \pm 1.96 * 1.15/\sqrt{233}$$

Esempio (calcemia):

	controllo (n = 394)	vitamina D (n = 233)	p-value
media [IC95%]	9.01 [8.88, 9.14]	9.36 [9.21, 9.51]	0.0005 (<0.05)



gli intervalli di confidenza non sono sovrapposti

⇒ la differenza osservata è statisticamente significativa

Esempio:

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

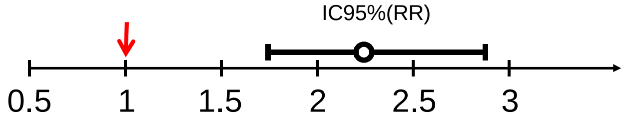
	CHD	NO CHD	
Tipo A	178	1.411	1589
Tipo B	79	1.486	1565
	257	2.897	3154

$$RR = \frac{11.2}{5.0} = 2.22$$

IC95%(RR) = [1.72, 2.87]

***tipo A*: competitivo, apprensivo**
***tipo B*: rilassato e non competitivo**

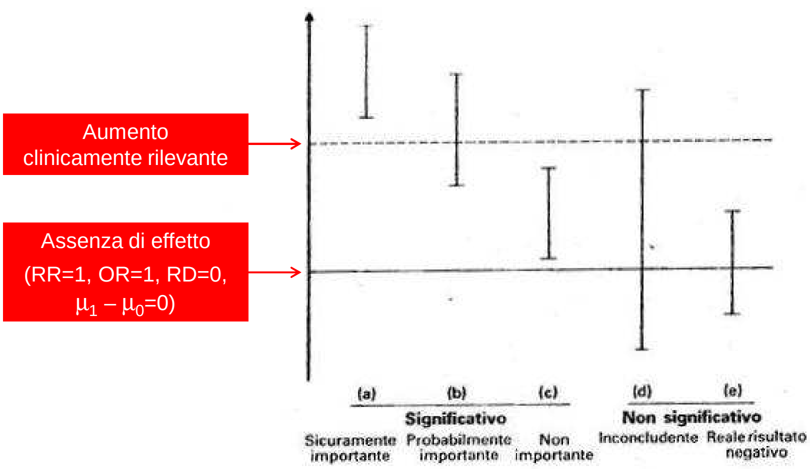
Coorte di individui (34-59 anni) seguiti per un periodo di 8 anni



l'intervallo di confidenza del RR non contiene il valore nullo (1)

⇒ l'aumento osservato dell'incidenza di CHD è statisticamente significativo

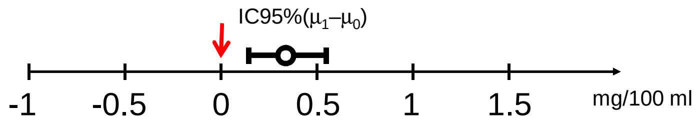
SIGNIFICATIVITÀ STATISTICA vs RILEVANZA CLINICA



Esempio (calcemia):

differenza delle medie [IC95%]	**0.35 [0.15, 0.55]**

mg/100 ml



l'intervallo di confidenza della differenza delle medie non contiene il valore nullo (0 mg/100ml)

⇒ la differenza osservata è statisticamente significativa ma NON è clinicamente rilevante