

Statistica medica di base
utile/necessaria per un fisioterapista

Prof. Lucio Torelli

torelli@units.it

Al 23 marzo 2022

Che cos'è la statistica?

La Statistica riguarda una delle grandi sfide che la filosofia pone alle scienze: come **tradurre l'informazione in conoscenza**.

La Statistica suggerisce come valutare ciò che osserviamo e come **prendere decisioni** sulla base delle osservazioni.

La Statistica tratta una componente essenziale del mondo reale: la **casualità**, l'aleatorietà e l'incertezza.

La capacità di **far fronte all'incertezza** è la principale caratteristica della Statistica.

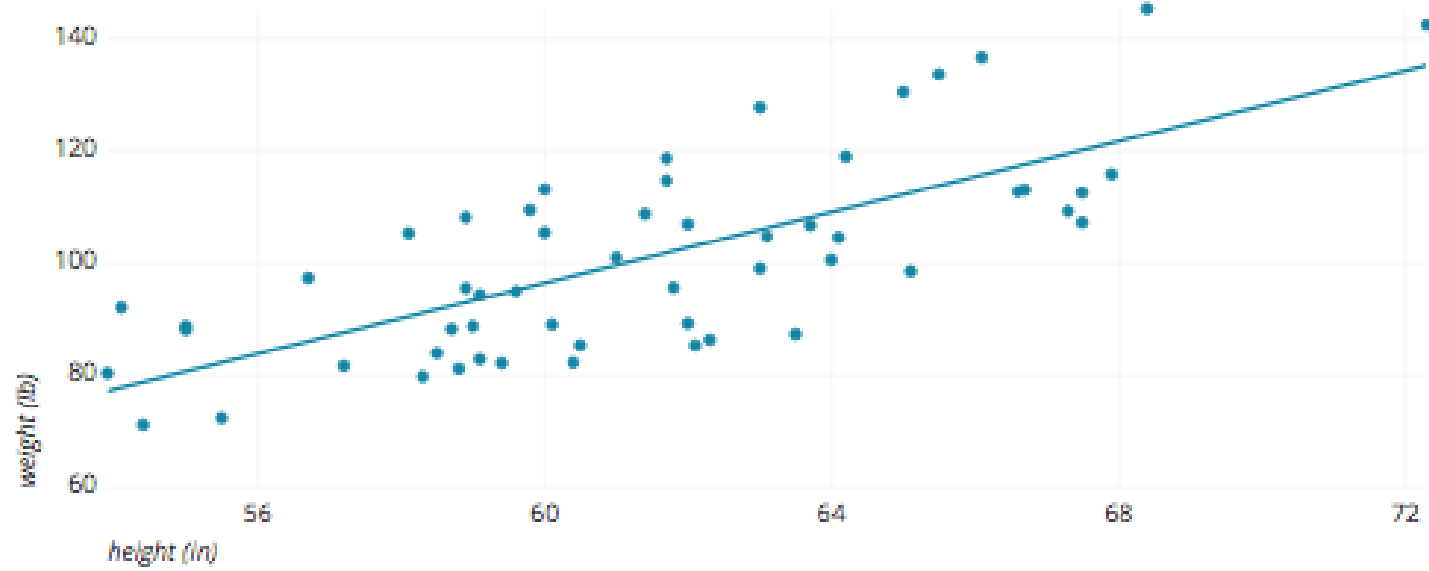
I dati sono sempre più pervasivi nella nostra società e, di conseguenza, la **capacità di trattarli e capirli**, di dare loro un significato, diventa sempre più rilevante.

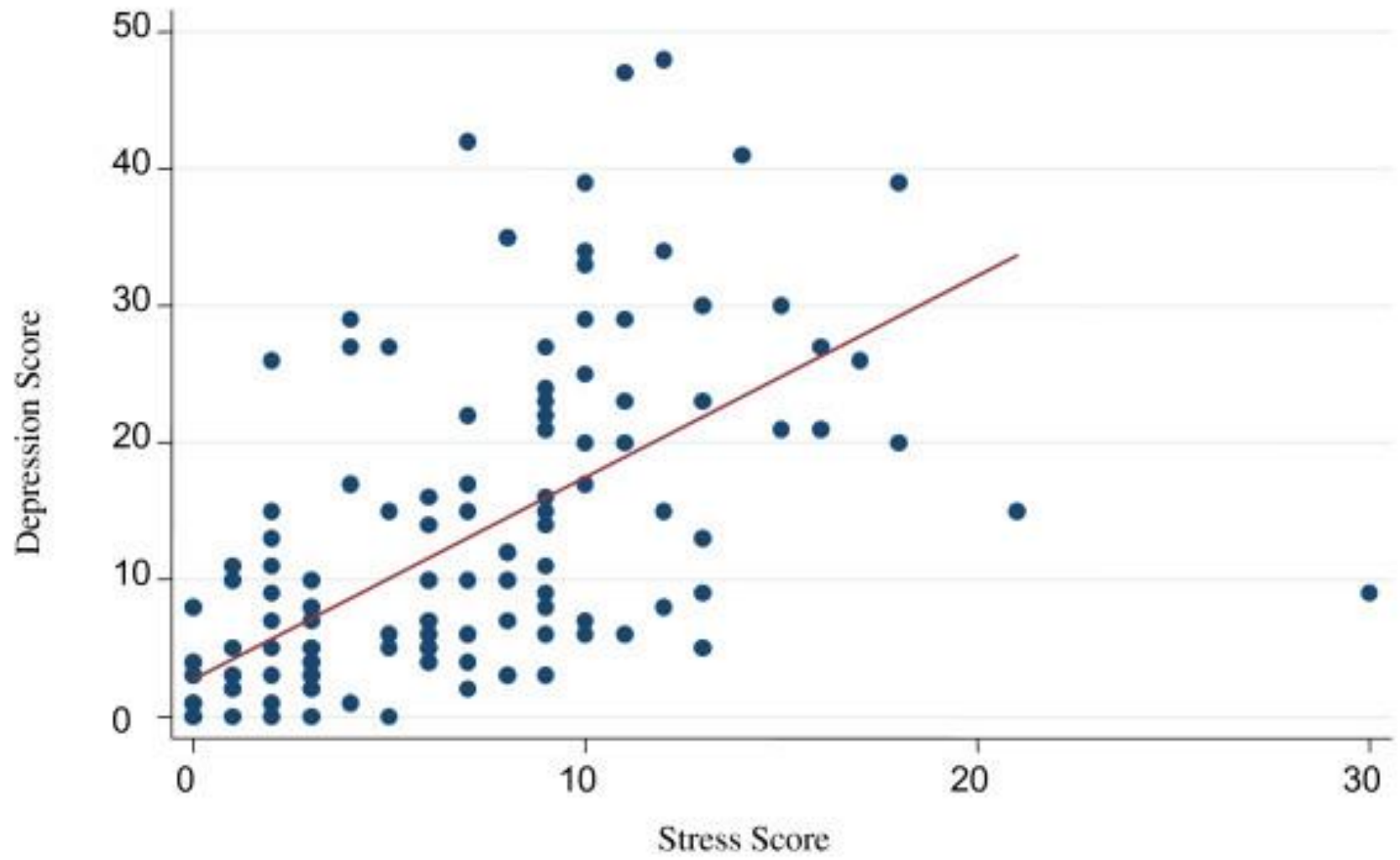
- **dati e statistica** - come sono stati raccolti i dati? Disegno dello studio? Come usare i tanti software ormai disponibili?
- **incertezza e statistica** - la statistica può dare certezze? come *comunicare* le incertezze?
- **statistica descrittiva e statistica inferenziale** - gran confusione tra 'case report' e studi su campioni
- **medicina e statistica** - medici, statistici, etc.: l'importanza del lavoro tra diverse discipline
- **significatività statistica e significatività clinica** - sono la stessa cosa?
La statistica è uno strumento necessario per la/il fisioterapista?

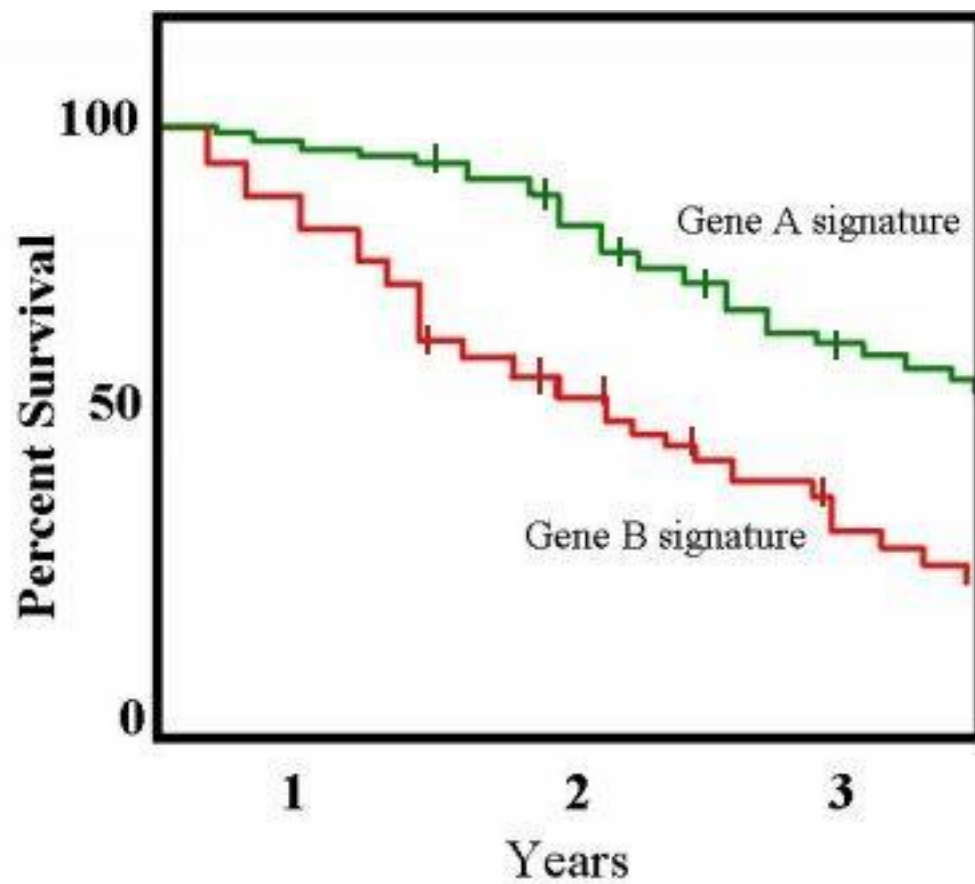
In questo corso:

- **Breve ripasso di statistica descrittiva**
- **Breve ripasso su elementi di base di calcolo delle probabilità (*misure dell'incertezza*)**
- **Elementi di base di statistica inferenziale**
- **'Lettura critica' e discussione in aula di articoli scientifici**
- **Prime idee per la progettazione della tesi di laurea**

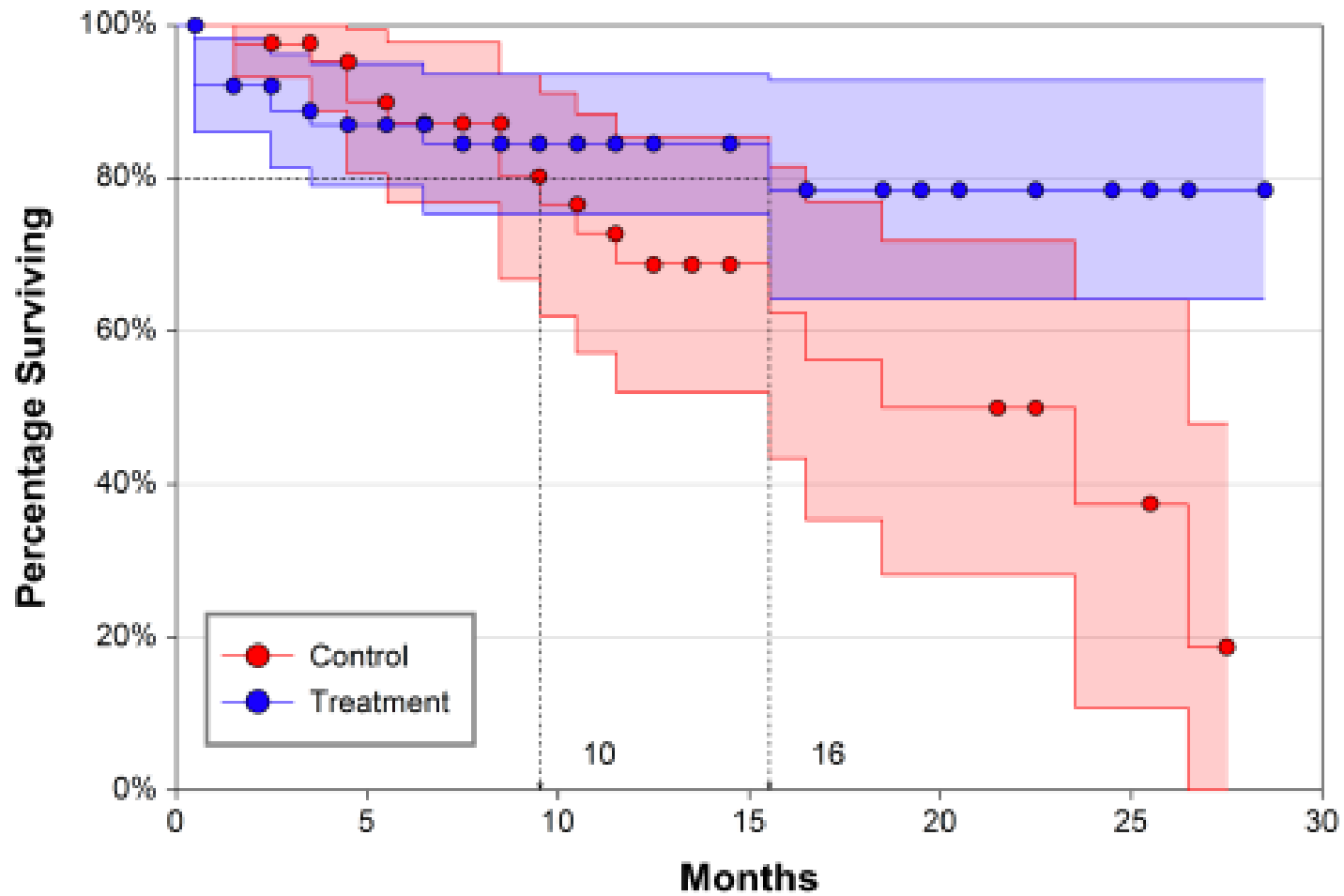
Weight and Height of Children







Kaplan-Meier Survival Curve



- Obiettivo/i dello studio,
- disegno dello studio,
- materiali e metodi, criteri di inclusione/esclusione (popolazione oggetto dello studio), ...
- scelta del campione
- trattamento/valutazione del campione
- **inferenza** sulla popolazione
- discussione dei risultati / conclusioni / pb aperti

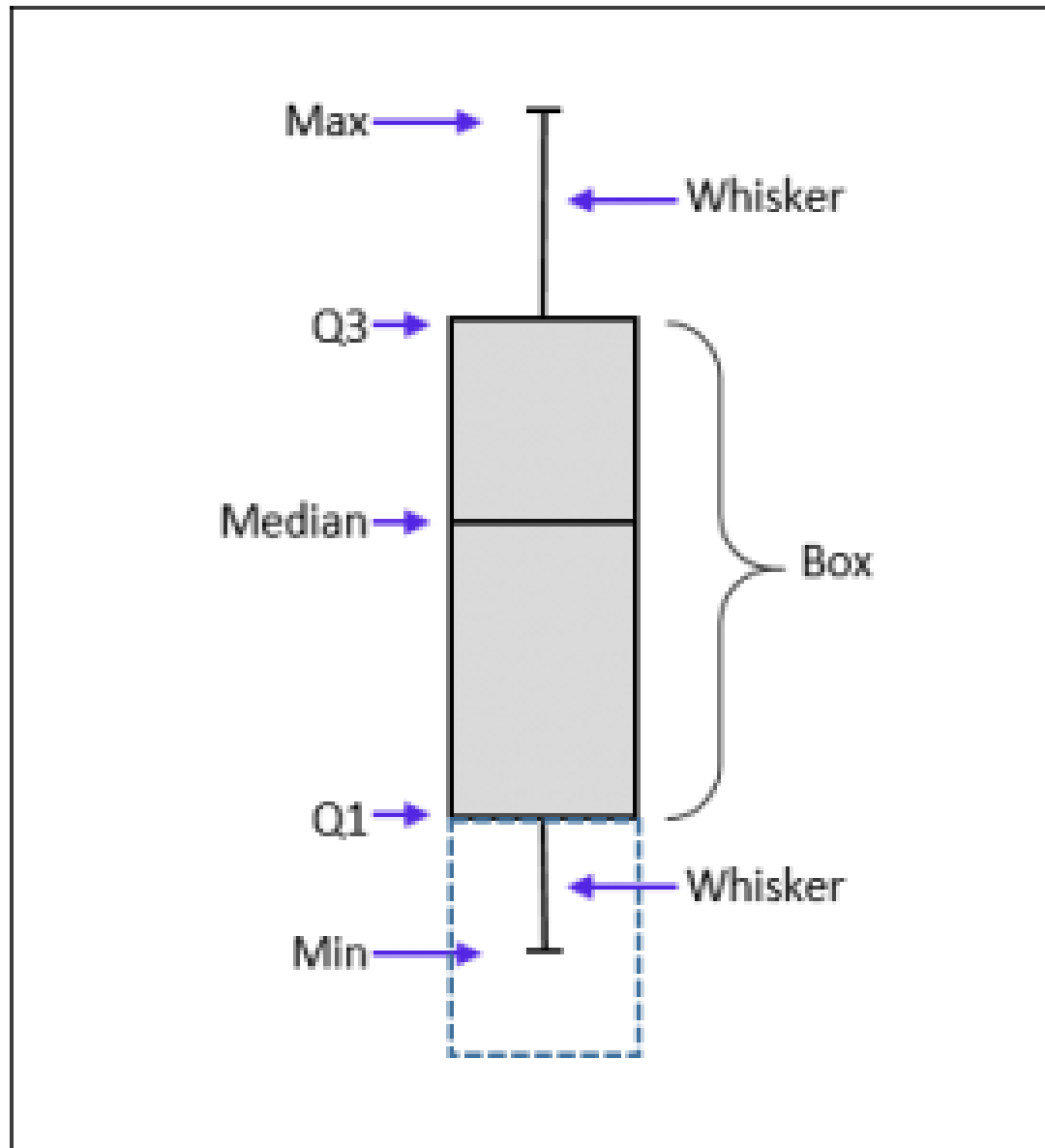
statistica descrittiva

- Misure di 'tendenza centrale'
 - Media
 - Mediana
 - Moda
- La media fornisce sempre informazioni?
- Nella tesi useremo la media o la mediana?
- Cosa significa che il tempo mediano di attesa per un esame è 7 giorni?
- Cosa può significare quando la media è *molto più grande* della mediana?
- E' possibile cercare il cognome mediano di un gruppo di persone?
- ... usiamo una scala di valutazione ... È sempre corretto fare 'lo score' di un paziente? ... E la media?

statistica descrittiva

- Misure di 'dispersione'
 - Range dei valori
 - Varianza
 - Deviazione standard
 - Coefficiente di variazione
 - Quartili e Percentili – distanza interquartile
- La deviazione standard fornisce sempre informazioni?
- Ha *sempre senso* scrivere $\mu \pm \sigma$?
- Cos'è il 90° percentile?
- Perché in alcuni articoli si parla di Mediana e Distanza interquartile?
- Quando è essenziale usare il c_v ?

BOXPLOT

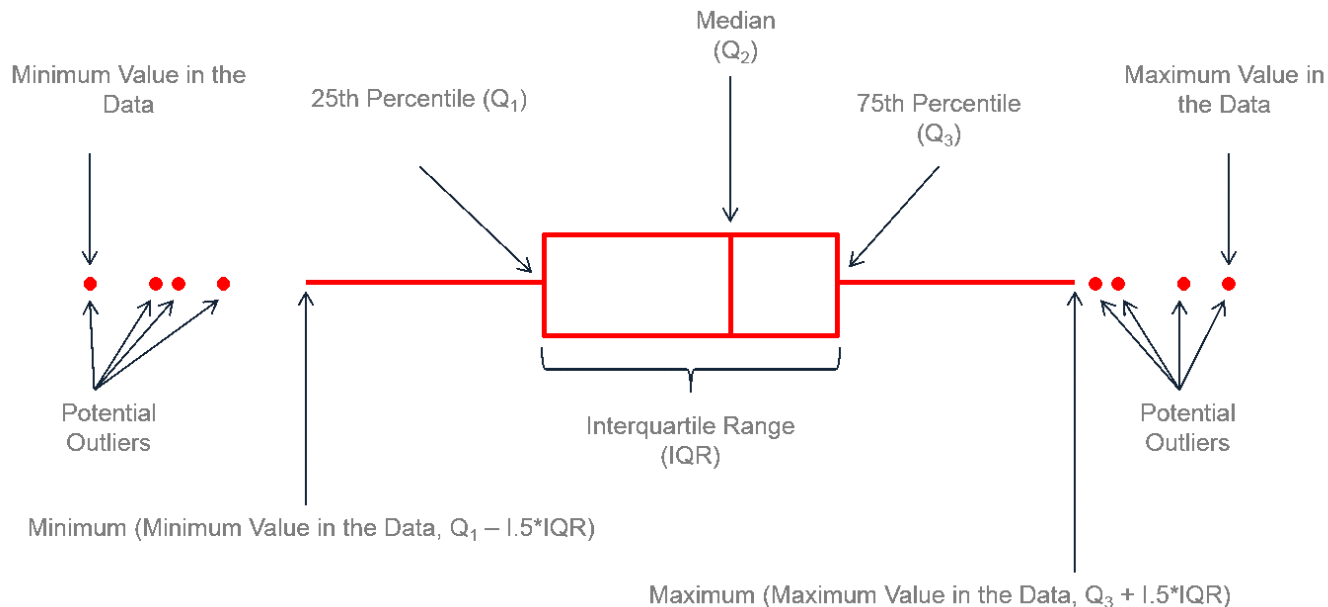


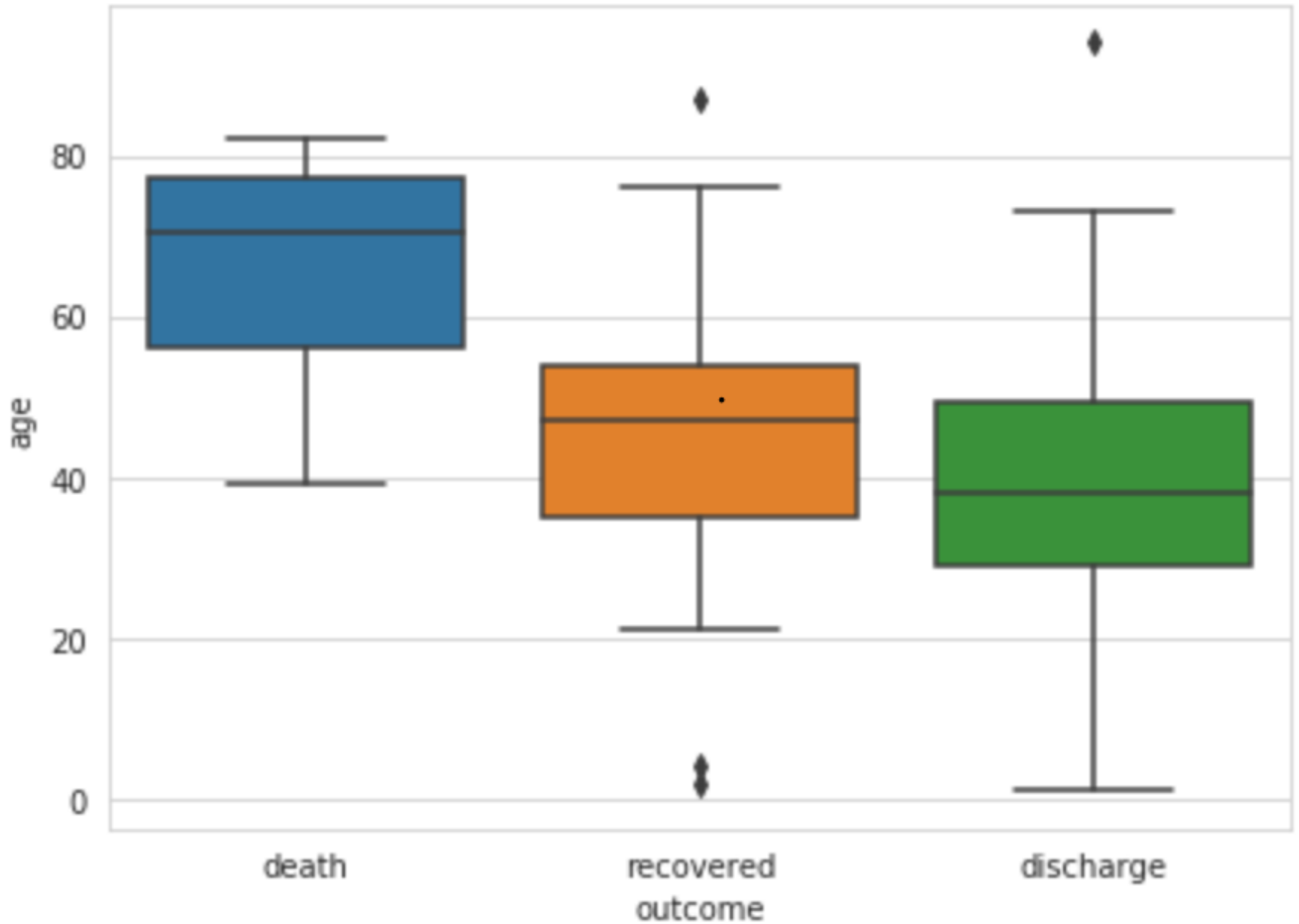
Statistica descrittiva

Grafici boxplot – scatola e baffi

... con il seguente limite sui baffi:

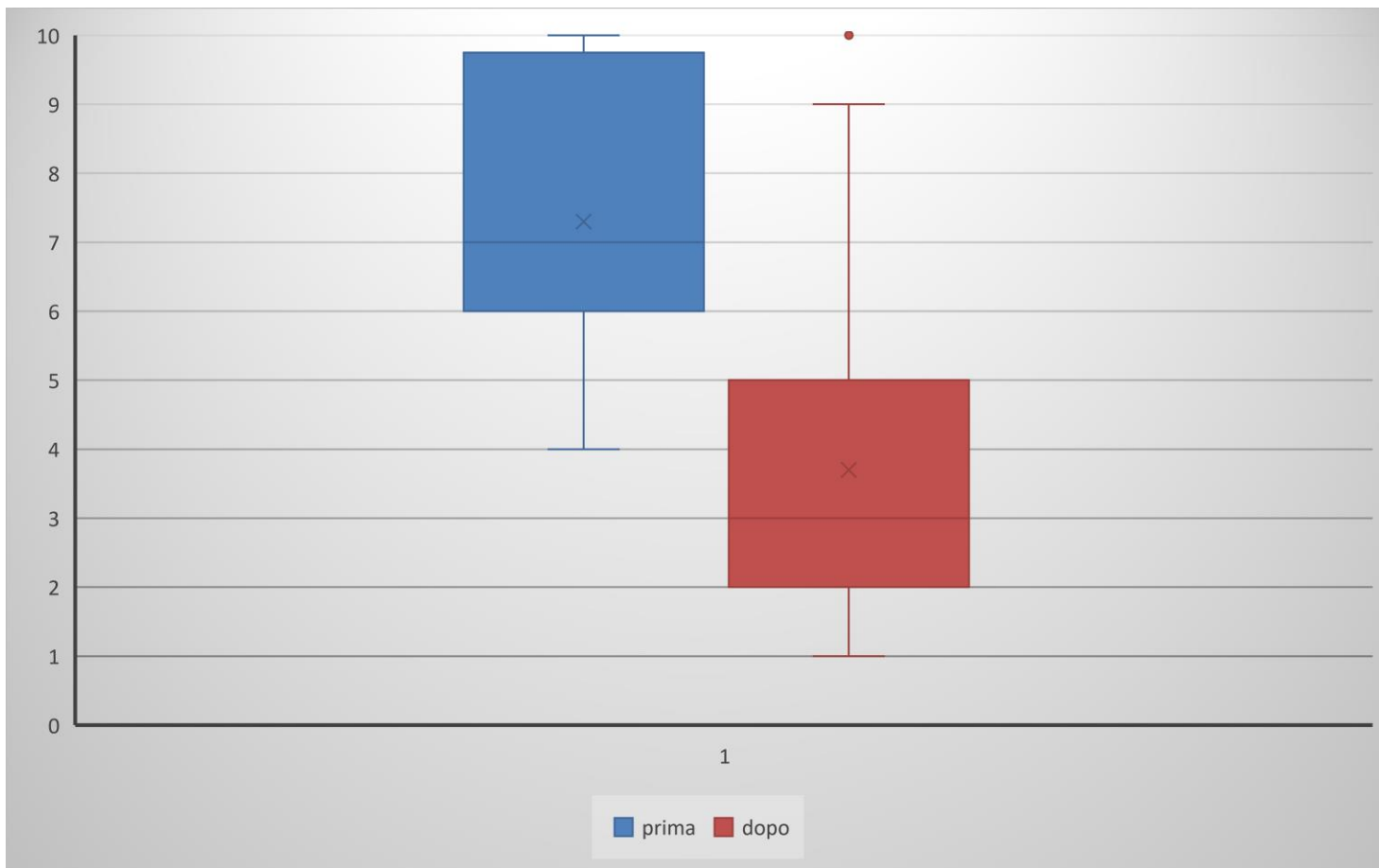
$$\text{lunghezza(baffo)} \leq 1,5 * (q3 - q1)$$





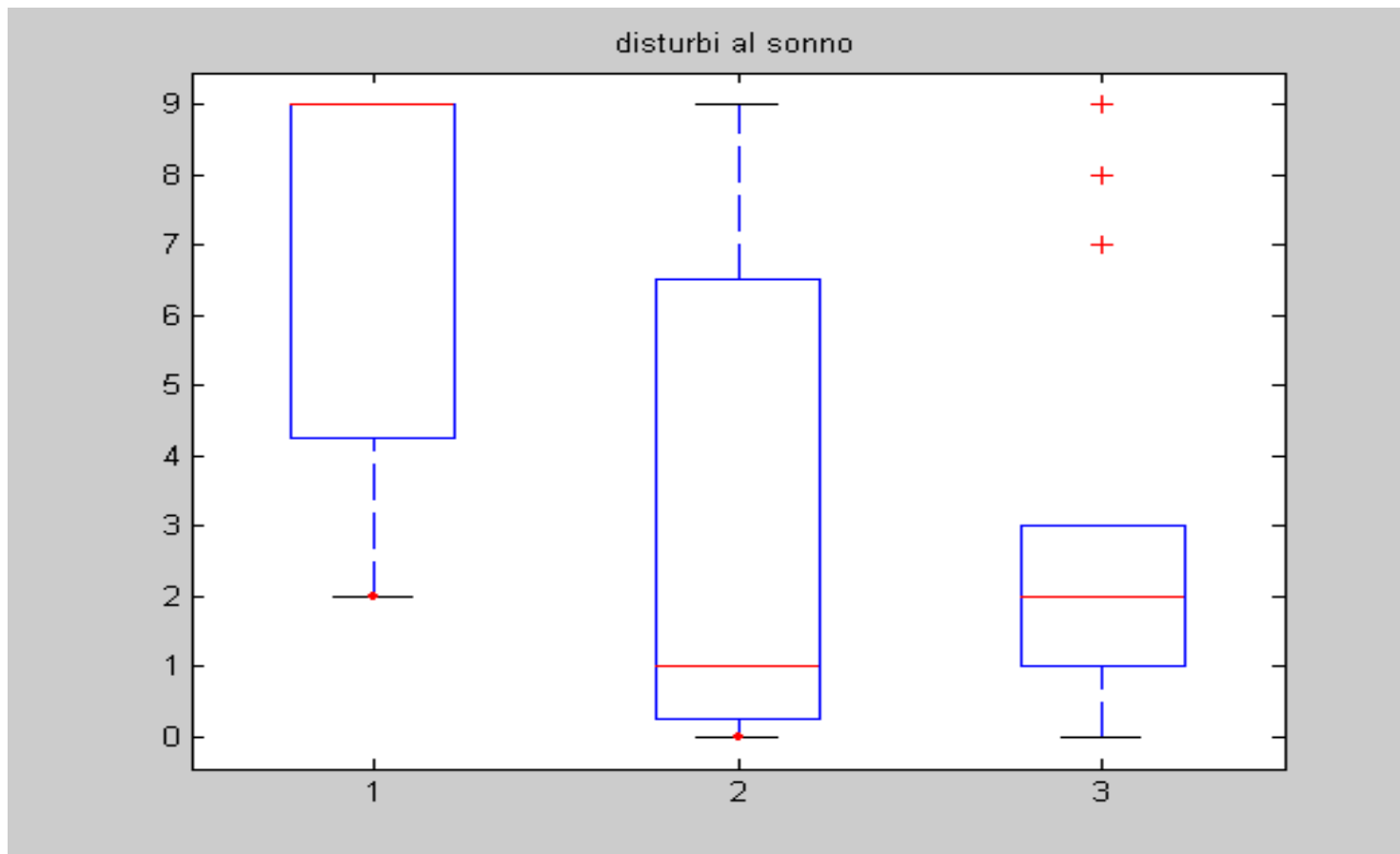
- Cosa capiamo se sappiamo che un gruppo di persone ha età **media** pari a 20 anni?
- Cosa capiamo se l'età **mediana** dei contagiati Covid19 è pari a 58 anni, mentre sul fronte decessi l'età **media** è di 85 anni (dati FVG al 15/5/2020)?
- Supponiamo di sapere adesso che, riguardo ai contagiati, il **primo quartile** è 50 anni, e il **terzo quartile** è 80 anni.
Cosa significa?
- Cosa significa se il 95° perc del tempo d'attesa per una diagnosi è pari a 5 gg?

- In un articolo leggiamo che, per una scala del dolore a 0 a 10 (dolore massimo), il valore mediano relativo a un certo numero di pazienti osservati è pari 10. Cosa significa?
- Un parametro è tale che:
min=18, q1=20, Me=26=q3, max=64.
Quanto sono lunghi il baffo inf e quello sup del boxplot? Ci sono outlier (sempre pensando al boxplot)? $lungh(baffo) \leq 1,5(q3 - q1)$
- Può essere che un tempo d'attesa abbia media pari a 34 e mediana pari a 20?



Dalla tesi di Alessandra Tomasello (nov. 08)

Pazienti prima – dopo – f up



$\text{lungh}(\text{baffo}) \leq 1,5(q3-q1)$

- **dati e statistica** - come sono stati raccolti i dati? Come usare i tanti software ormai disponibili?
- **incertezza e statistica** - la statistica può dare certezze? *come comunicare le incertezze?*
- **statistica descrittiva e statistica inferenziale** - gran confusione tra 'case report' e studi su campioni
- **medicina e statistica** - medici, statistici, etc.: l'importanza del lavoro tra diverse discipline
- **significatività statistica e significatività clinica** - sono la stessa cosa?

	T+	T-	
M+			
M-			

Valore predittivo pos.:

è la probabilità che una persona sia malata, sapendo che è positiva al test

Valore predittivo neg.:

è la probabilità che una persona sia sana, sapendo che è negativa al test

$$Vp+ = P(M+ | T+) \cong \frac{T+ \cap M+}{T+} = \frac{\text{veri positivi}}{\text{positivi}}$$

$$Vp- = P(M- | T-) \cong \frac{T- \cap M-}{T-} = \frac{\text{veri negativi}}{\text{negativi}}$$

i test diagnostici

	T+	T-	
M+			
M-			

Sensibilità: è la probabilità che una persona risulti positiva al test, sapendo che è malata

Specificità: è la probabilità che una persona risulti negativa al test, sapendo che è sana

$$Se = P(T+ | M+) \cong \frac{T+ \cap M+}{M+} = \frac{\text{veri positivi}}{\text{malati}}$$

$$Sp = P(T- | M-) \cong \frac{T- \cap M-}{M-} = \frac{\text{veri negativi}}{\text{sani}}$$

Domanda: In un test con sensibilità del 100% non ci possono essere falsi positivi o falsi negativi?



Tra i “contagiati” da Covid-19 “ci sono circa la metà di falsi positivi”

Rec News 11/03/2020 0 Comments

Lo studio pubblicato dal National Center for Information Technology: i tamponi di chi è entrato in contatto con i malati, nell'80,33% dei casi riportano risultati errati

Tra i contagiati da nuovo coronavirus ci sono dei “falsi positivi”. A dirlo è uno studio pubblicato lo scorso 5 marzo dal *National Center for Information Technology* (NCBI) e **tuttora disponibile** sull'*US National Library of Medicine* del National Institutes of Health di Bethesda, nel Maryland. Il rapporto scientifico

Recnews.it
11 marzo 2020

Hong Ki-ho, a doctor at **Seoul Medical Centre**, believed the accuracy of the country's coronavirus tests was “99 per cent — the highest in the world”.

The problem of testing capacity in **China** is exacerbated by the **low sensitivity** of the tests: Chinese experts say that only 30-50 per cent of positive cases are detected with the kits available in the country.

To avoid sampling errors clouding understanding of how the virus is spreading, Benjamin Cowling, head of epidemiology at the University of **Hong Kong**, suggested **periodic testing of a random sample** to track the spread of the disease.

Ft.com - March 11, 2020

Come funziona il test per diagnosticare il Covid-19?

Il test è molto affidabile: **specifico** al 100%, con una **sensibilità** superiore al 99%

Questa affidabilità viene meno però se il tampone viene effettuato prima che il paziente esprima una carica virale adeguata, quindi almeno dopo 48 ore dalla comparsa dei sintomi.

Questa affidabilità però viene meno se il tampone viene effettuato prima che il paziente esprima una carica virale adeguata, quindi almeno 48 ore dopo la comparsa dei sintomi.

Nei casi asintomatici ci sono delle possibilità che il risultato sia negativo, anche in presenza del virus. Per questo si dice che il test non deve essere effettuato sugli asintomatici. Le ragioni di questa inaccuratezza nelle persone che non presentano sintomi sono due: la carica virale potrebbe essere troppo bassa per essere individuata e magari autoeliminarsi naturalmente, oppure, nel momento in cui si effettua il tampone è troppo presto, la risposta è negativa e magari facendo il test qualche giorno dopo sarebbe stata positiva.

Le misure del rischio

Prevention of Breast Cancer in Postmenopausal Women: Approaches to Estimating and Reducing Risk

Steven R. Cummings, Jeffrey A. Tice, Scott Bauer, Warren S. Browner, Jack Cuzick, Elad Ziv, Victor Vogel, John Shepherd, Celine Vachon, Rebecca Smith-Bindman, Karla Kerlikowske

Endogenous Hormone Levels and Estimation of Breast Cancer Risk

A study (34) that combined data from nine prospective cohort studies of breast cancer found that women in the highest quintile of estradiol or testosterone had a higher relative risk of breast cancer (for estradiol, 2.00-fold, 95% CI = 1.47- to 2.71-fold; for testosterone, 2.22-fold, 95% CI = 1.59- to 3.10-fold) than those in the lowest quintile. We found six subsequent prospective studies (32,35–39), all of which found statistically significant associations between estradiol or testosterone levels and the risk of breast can-

Che differenza c'è tra uno studio di coorte o uno studio caso controllo??

Perché alcune volte negli articoli troviamo scritto

Rischio relativo (RR) e altre odds ratio (OR)???

Injectable and Oral Contraceptive Use and Cancers of the Breast, Cervix, Ovary, and Endometrium in Black South African Women: Case–Control Study

Methods and Findings: We analysed data from a South African hospital-based case–control study of black females age 18–79 y, comparing self-reported contraceptive use in patients with breast ($n = 1,664$), cervical ($n = 2,182$), ovarian ($n = 182$) and endometrial ($n = 182$) cancer, with self-reported contraceptive use in 1,492 control patients diagnosed with cancers with no known relationship to hormonal contraceptive use. We adjusted for potential confounding factors, including age, calendar year of diagnosis, education, smoking, alcohol, parity/age at first birth, and number of sexual partners. Among controls, 26% had used injectable and 20% had used oral contraceptives. For current and more recent users versus never users of oral or injectable contraceptives the odds ratios (ORs) for breast cancer were significantly increased in users of oral and/or injectable contraceptives (OR 1.66, 95% CI 1.28–2.16, $p < 0.001$) and separately among those exclusively using oral (1.57, 1.03–2.40, $p = 0.04$) and exclusively using injectable (OR 1.83, 1.31–2.55, $p < 0.001$) contraceptives; corresponding ORs for cervical cancer were 1.38 (1.08–1.77, $p = 0.01$), 1.01 (0.66–1.56, $p = 0.96$), and 1.58 (1.16–2.15, $p = 0.004$). There was no

Fattori di rischio

- Esposizioni, comportamenti o attributi personali che influenzano il **rischio** di sviluppare una malattia
- Fattori che aumentano/diminuiscono la **probabilità** di comparsa di una malattia o di una determinata condizione
- categorie principali:
 - Componenti genetiche o ereditarie
 - Componenti ambientali
 - Fattori nocivi presenti nell'ambiente di lavoro
 - Abitudini tipicamente individuali
 - ...

L'esistenza di una **associazione** si può mostrare confrontando la **frequenza della malattia** in due popolazioni costituite rispettivamente da persone **esposte** e **non esposte** ad una presunta causa (o determinante o «fattore di rischio»)

Per “esposizione” si intende la presenza di qualsiasi variabile che, in linea di ipotesi, può causare un certo effetto

Misure di rischio in Studi Prospettici

Reclutamento due gruppi di **individui sani**

- uno composto da **soggetti esposti al fattore di rischio**
- uno composto da soggetti quanto più possibile simili ai primi, salvo per il fatto di **non essere esposti**

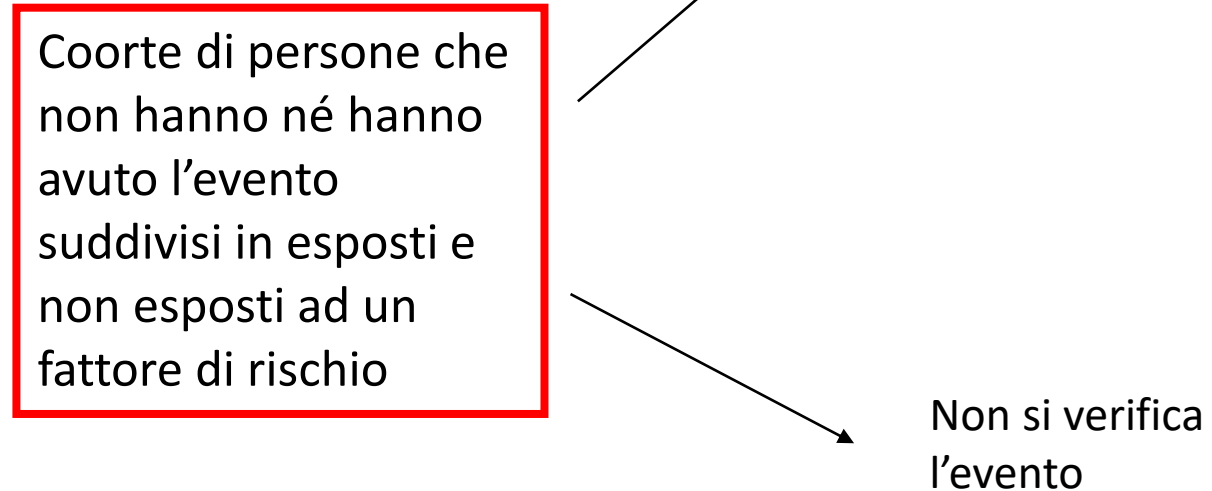
Osservazione dei singoli individui per un periodo di tempo *appropriato* (follow-up) al fine di **stimare l'incidenza** di malattia nei due gruppi di esposizione (esposti e non esposti).

Studio prospettico

Passato

Presente

Futuro



In uno studio prospettico, all'inizio l'evento "malattia" non è ancora avvenuto: trascorso un periodo di tempo si determina quanti individui hanno sviluppato la malattia tra gli esposti o non esposti ad un fattore di rischio

CALCOLO DEL RISCHIO RELATIVO (RR)

	Ammalati (M+)	Non ammalati(M-)	Totale
Esposti	a	b	a+b
Non esposti	c	d	c+d

Numericamente l'associazione tra "fattore di rischio e malattia" è misurata come rapporto (**Rischio Relativo, RR**) tra tassi di incidenza, ovvero come rapporto tra il rischi negli esposti e quello nei non esposti .

RR=

Rischio negli esposti: $a/(a+b)$

Rischio nei non esposti: $c/(c+d)$

RISCHIO RELATIVO (RR) = misura della forza dell'associazione
tra fattore di rischio e malattia

$$0 < RR < 1$$

il fattore protegge dal rischio di insorgenza della
malattia

$$RR = 1$$

il fattore non influenza l'insorgenza della
malattia

$$RR > 1$$

il fattore aumenta il rischio di insorgenza della
malattia

Esempio fatto al I° anno:

	Malate	Non Malate	
Esposte	52	8597	8649
Non Esposte	121	26666	26787
Totale	173	35263	35436

$$RR = \frac{\text{rischio nelle esposte}}{\text{rischio nelle non esposte}} = \frac{52/8649}{121/26787} = 1.32$$

Cosa significa?

Misure di rischio in Studi Retrospettivi

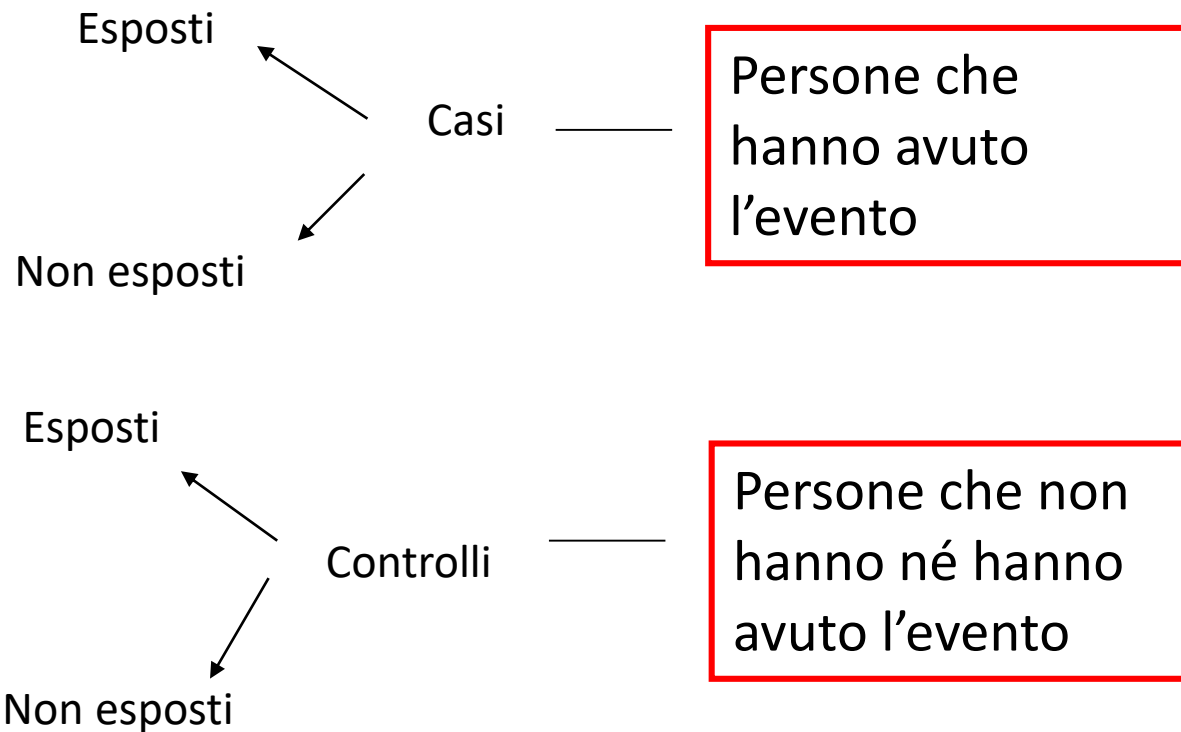
- Gli studi retrospettivi sono basati sul reclutamento di due gruppi di individui da una stessa popolazione: uno di soggetti che hanno contratto la malattia in studio (**casi**) ed uno di individui che non l'hanno contratta (**controlli**) ma con caratteristiche simili ai casi
- Si valuta **retrospettivamente la precedente esposizione** al fattore di rischio, sia nei casi sia nei controlli; vengono raccolte informazioni circa l'esposizione pregressa al fattore di rischio (questionari, interviste).

Caso-controllo: studio retrospettivo

Passato

Presente

Futuro



Anche negli studi retrospettivi, i risultati possono essere riassunti in una tabella 2x2 **ma non si può** stimare l'associazione tra malattia e esposizione attraverso il rapporto tra la presenza di malattia negli esposti e nei non esposti, perché il numero di casi e controlli è scelto dal ricercatore

L'associazione tra fattore di rischio e malattia è misurata come rapporto tra **odds** di esposizione per casi e odds di esposizione per i controlli (ODDS RATIO)

CALCOLO DELL'ODDS RATIO (OR)

	Ammalati (Casi)	Non ammalati (Controlli)	Totale
Esposti	a	b	a+b
Non esposti	c	d	c+d
Totale	a+c	b+d	

Odds di esposizione nei casi = a/c

Odds di esposizione nei controlli = b/d

$$OR = \frac{\textit{odds di esposizione nei casi}}{\textit{odds di esposizione nei controlli}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a * d}{b * c}$$

Esempio

Viene condotto uno studio riguardante l'associazione tra obesità (esposizione) e urolitiasi (patologia): si selezionano 1014 casi e 1487 controlli e si va a valutare in entrambi i gruppi il fattore "obesita"

	Urolitiasi si Casi	Urolitiasi no Controlli	Totale
Obesità si	383	322	705
Obesità no	631	1165	1796
Totale	1014	1487	2501

$$\text{Odds casi} = a/c = 383/631 = 0,607$$

$$\text{Odds controlli} = b/d = 322/1165 = 0,277$$

$$\text{Odds ratio } 0,607 / 0,277 = 2,19$$

Cosa significa che il Rischio Relativo per un *anziano* di morire a causa del coronavirus è doppio rispetto agli altri (RR=2)?

Attenzione: si tratta di una stima!

Meglio valutare il confidence interval:

Supponiamo ad esempio che questa stima del RR con c.i. sia pari a (1,1; 2,9). Cosa significa?

E se il RR rispetto alla morte per gli uomini fosse RR=1,8 con c.i. pari a (0,8; 2,8)?

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study – March 11, 2020 – *The Lancet*

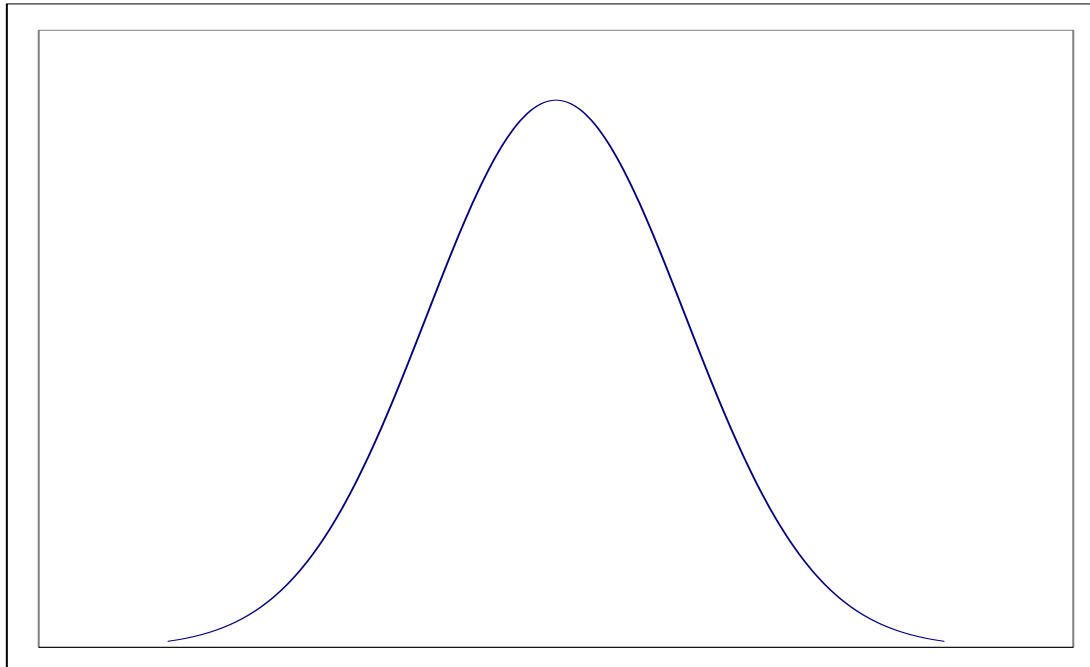
191 patients (135 from Jinyintan Hospital and 56 from Wuhan Pulmonary Hospital) were included in this study, of whom 137 were discharged and **54 died** in hospital. 91 (48%) patients had a comorbidity, with hypertension being the most common (58 [30%] patients), followed by diabetes (36 [19%] patients) and coronary heart disease (15 [8%] patients). Multivariable regression showed increasing odds of in-hospital death associated with older age (**odds ratio 1.10, 95% CI 1.03–1.17**, per year increase), higher Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (**5.65, 2.61–12.23**; $p < 0.0001$), and d-dimer greater than 1 $\mu\text{g/mL}$ (**18.42, 2.64–128.55**; $p = 0.0033$) on admission. ...

Current smoker (vs non-smoker): **2.23, 0.65–7.63** ...

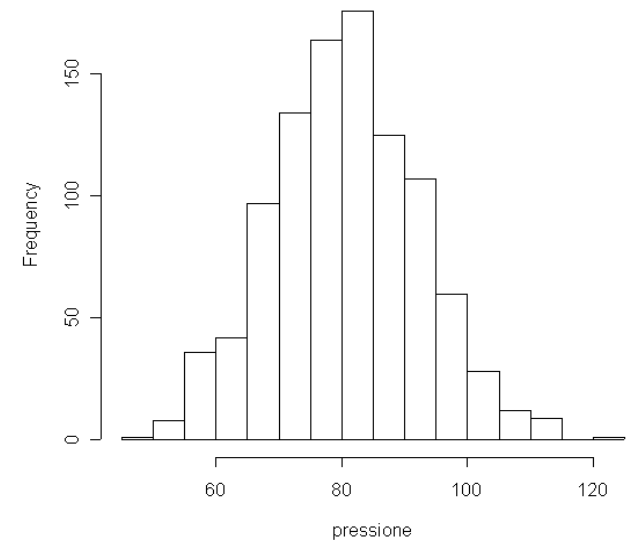
Female sex (vs male): **0.61, 0.31–1.20** ...

Distribuzioni 'normali' ...

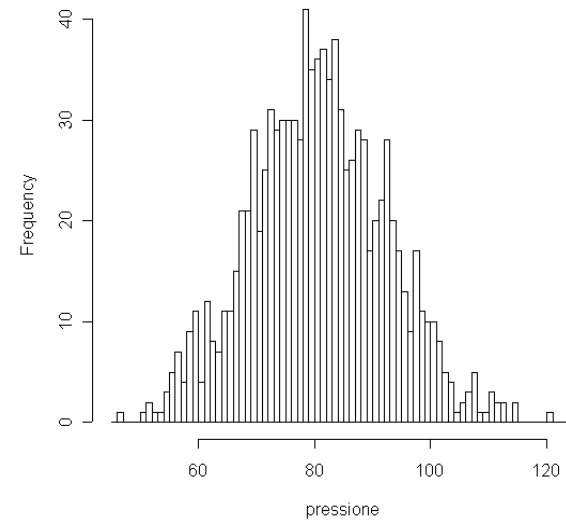
pressione in 2000 donatori di sangue



Histogram of pressione



Histogram of pressione



Principali proprietà della gaussiana $N(\mu;\sigma)$

- Simmetria rispetto a μ
- media = moda = mediana
- $\mu - \sigma$ e $\mu + \sigma$ punti di flesso
- Tra $\mu - \sigma$ e $\mu + \sigma$ sta circa il 68,3% dei dati
- Tra $\mu - 2\sigma$ e $\mu + 2\sigma$ sta circa il 95,5% dei dati
- Tra $\mu - 3\sigma$ e $\mu + 3\sigma$ sta circa il 99,7% dei dati
- $N(0;1)$ è la cosiddetta “normale standard”

- Obiettivo/i dello studio,
- disegno dello studio,
- materiali e metodi, criteri di inclusione/esclusione (popolazione oggetto dello studio), ...
- scelta del campione
- trattamento/valutazione del campione
- **inferenza** sulla popolazione
- discussione dei risultati / conclusioni / pb aperti

- Come si può fare una stima?
 - stime puntuali
 - stime intervallari
 - *i confidence intervals*

- STATISTICA INFERENZIALE

- TEST DI IPOTESI

- cosa vuol dire fare un **test**?
 - chi è l'**ipotesi** che testiamo?

 - cosa sono α e β ?
 - cos'è questo *mitico* **p-value**??

 - cosa significa *fare un **chi quadro***??
 - cosa significa *fare un **t di Student***??
 - quanti test esistono??

 - per pubblicare devo avere un **p 'piccolo'**??
 - α deve essere sempre **5%**??
 - sono tanto sfortunato che ottengo un **p=5,1%**??

il *falso* mito del p-value

p value 'piccolo'



'bene'!!

p value 'grande'



'male'!!



È importante, per rendere migliore un articolo,
mettere un po' di valori p, ...
possibilmente *piccoli*??

il *falso* mito del p-value

il p-value è una risposta...

ma, qual è la domanda???

$p < \alpha$ allora respingo H_0

$p > \alpha$ allora non respingo H_0

cosa vuol dire??

- Test del χ^2
- Test esatto di **Fisher**
- Test sulla differenza tra due proporzioni
- Test t di **Student** per campioni indipendenti
- Test t di *Student* per dati appaiati
- Test **ANOVA**
- Test di **Mann-Whitney**
- Test di **Wilcoxon**
- Test di **Kruskal Wallis**
- **log rank** test
- Test di **Shapiro Wilk**
- ...

Facciamo qualche esempio:

- **χ^2** , $H_0 = \{\text{indipendenza}\}$,
p = 34,7% ... non respingo H_0 , quindi ...
- **t-test**, $H_0 = \{\text{gruppo}_1 \approx \text{gruppo}_2\}$,
p = 0,3% ... respingo H_0 quindi ...
- **Wilcoxon**, $H_0 = \{\text{gruppo}_p \approx \text{gruppo}_d\}$,
p = 0,1% ... respingo H_0 quindi ...
- **Mann-Whitney**, ...
- **Log Rank test**, ...