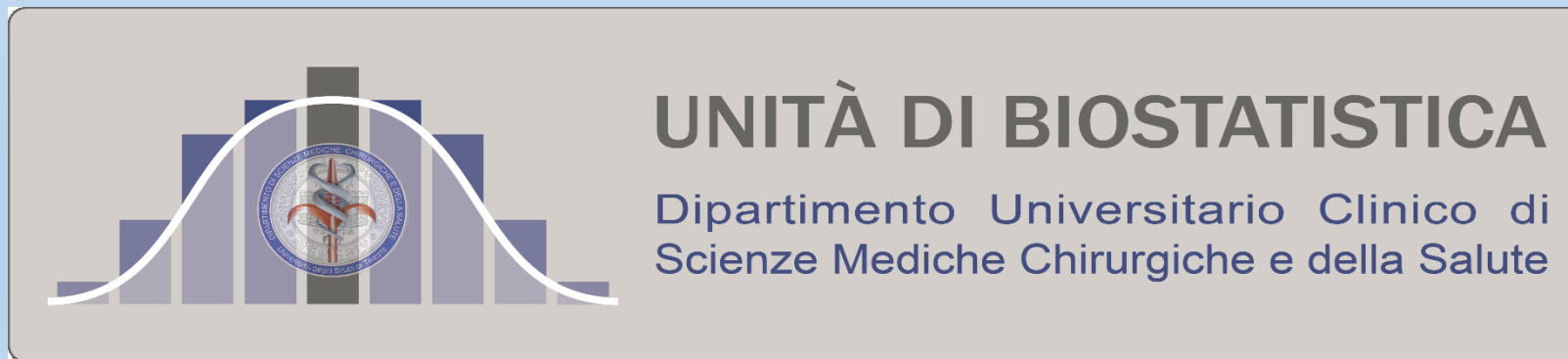


**CDL in MEDICINA & CHIRURGIA**

**Statistica Medica**

**gbarbati@units.it**

**A.A. 2025-26**



# Sommario

- Sample size e *Precisione*
- Sample size e *effect size*
- **Potenza** di un test
- Misure di Rischio

«Just as a recipe makes more sense if the cook is somewhat familiar with the ingredients, sample size calculations are easier if the investigator is acquainted with the basic concepts”



KEEP CALM  
AND  
GATHER MORE  
SAMPLE SIZE

Size  
sample  
size  
formula  
error  
Sample  
estimate  
Power



## Obiettivi-chiave nel Disegno di Studio

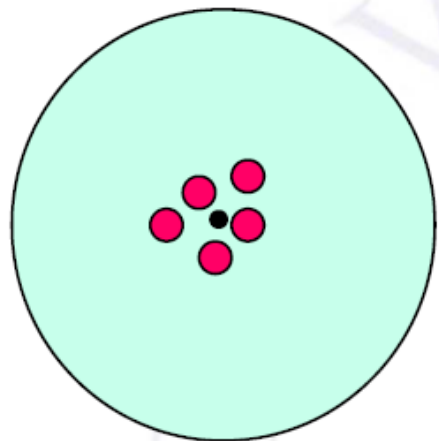
**Validità:** evitare l'errore «sistematico»  
nelle stime

**Validità interna** = le differenze nell'*outcome* sono «causate» dall'esposizione o da un errore sistematico/presenza di confondenti?

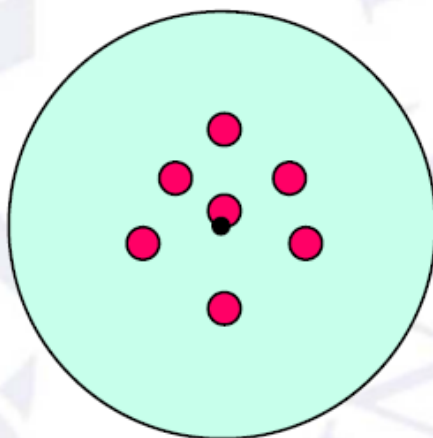
**Validità esterna** = è possibile generalizzare quanto osservato ad altre popolazioni?  
[«rappresentatività» del campione]

**Precisione/stima di effetti:** data la variabilità *random* delle stime -> ampiezza degli intervalli di confidenza/potenza dei test

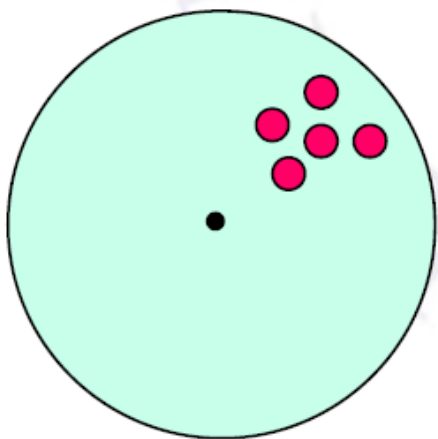
**Dimensione campionaria**/bilanciamento dei gruppi/covariate ...



**Valide e precise**



**Valide  
non precise**



**Non valide ma precise**

## **Validità**

Il grado di accordo tra la stima effettuata e il valore “vero” del fenomeno

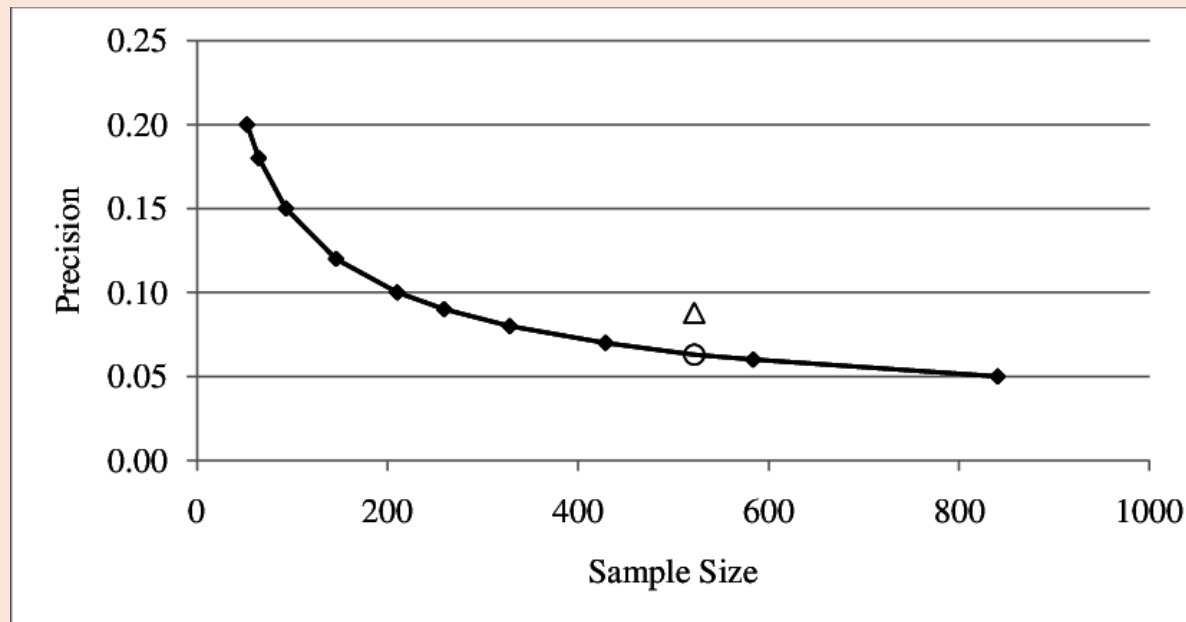
## **Precisione**

Il grado di variabilità (dispersione) delle misure effettuate intorno al valore “vero”

# Due strategie di base per la dimensione campionaria



## Precisione (intervalli di confidenza)



## Potenza del test di ipotesi (effect size)

|                           |                              | True state of H <sub>0</sub><br>(Unknown) |                        |
|---------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|------------------------|
|                           |                              | H <sub>0</sub> true                       | H <sub>0</sub> false   |
| Decision<br>(sample data) | Reject H <sub>0</sub>        | Type I error*                             | ok                     |
|                           | Do Not reject H <sub>0</sub> | ok                                        | <b>Type II error**</b> |

# Precisione sulla stima della media

Teorema del limite centrale:

$$\bar{x} \pm z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

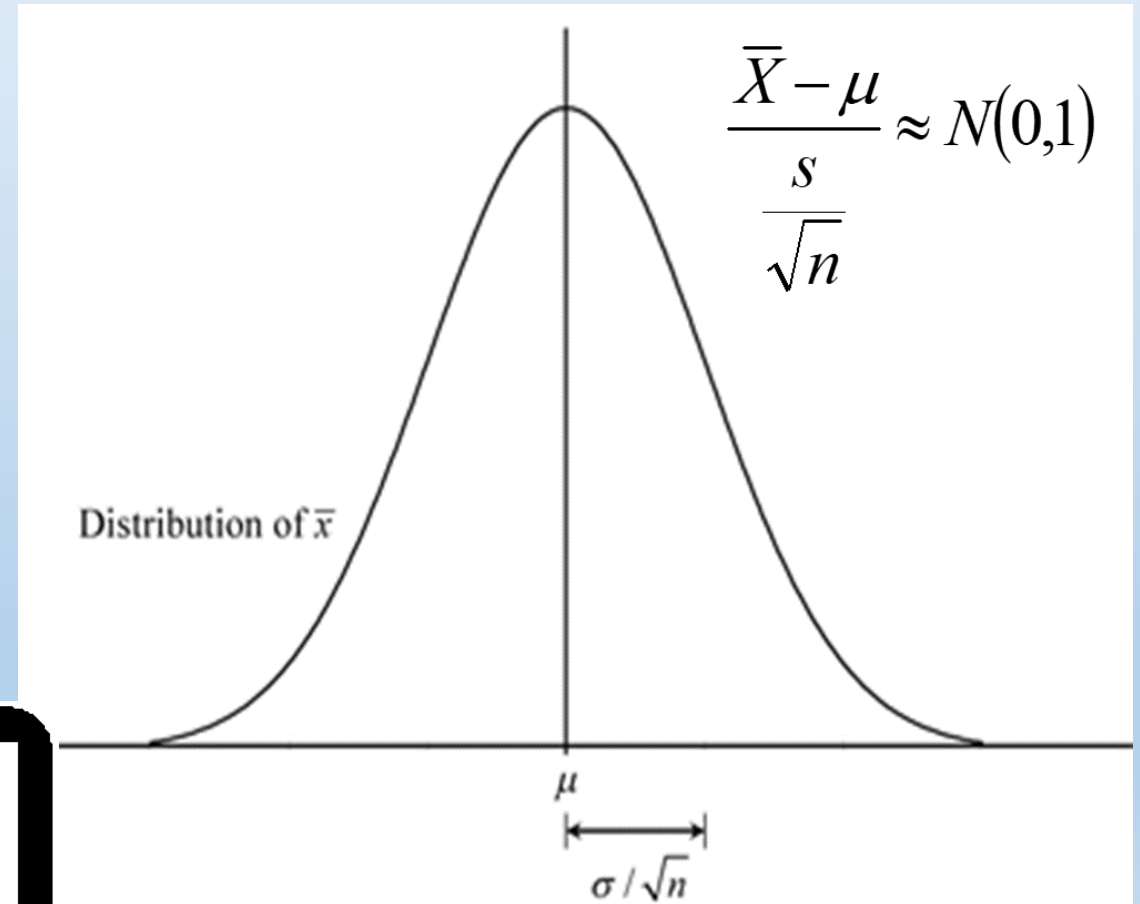
$$z_{\frac{\alpha}{2}} = \frac{\alpha}{2} \text{ percentile } N(0,1)$$

The maximum error around the value of  $\mu$  that one is willing to accept could be then defined as:

$$d = 2 * z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

➡ 
$$n \geq \frac{2 * z_{\alpha/2}^2 * \sigma^2}{d^2}$$

$$P\left(\bar{X} - 1.96 \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{X} + 1.96 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right) = 0.95$$



Suppose that an estimate is desired of the average price of tablets of a tranquilizer.

A random sample of pharmacies is selected. The estimate is required to be **within 10 cents [under/over: total is 20 cents]** of the true average price with 95% confidence. *Based on a small pilot study* the standard deviation in price can be estimated as 85 cents.

**How many** pharmacies should be randomly selected ?

$$n^* = \left( \frac{2 * \frac{z_{\alpha}}{2} * \sigma}{d^*} \right)^2 = \left( \frac{2 * 1.96 * 0.85}{0.20} \right)^2 = 277.56 \quad \longrightarrow \quad \text{a sample of } \mathbf{278} \text{ pharmacies should be taken.}$$

$\sigma^2$  is **crucial** for determining the optimal sample size. We can use previous studies or pilot studies.

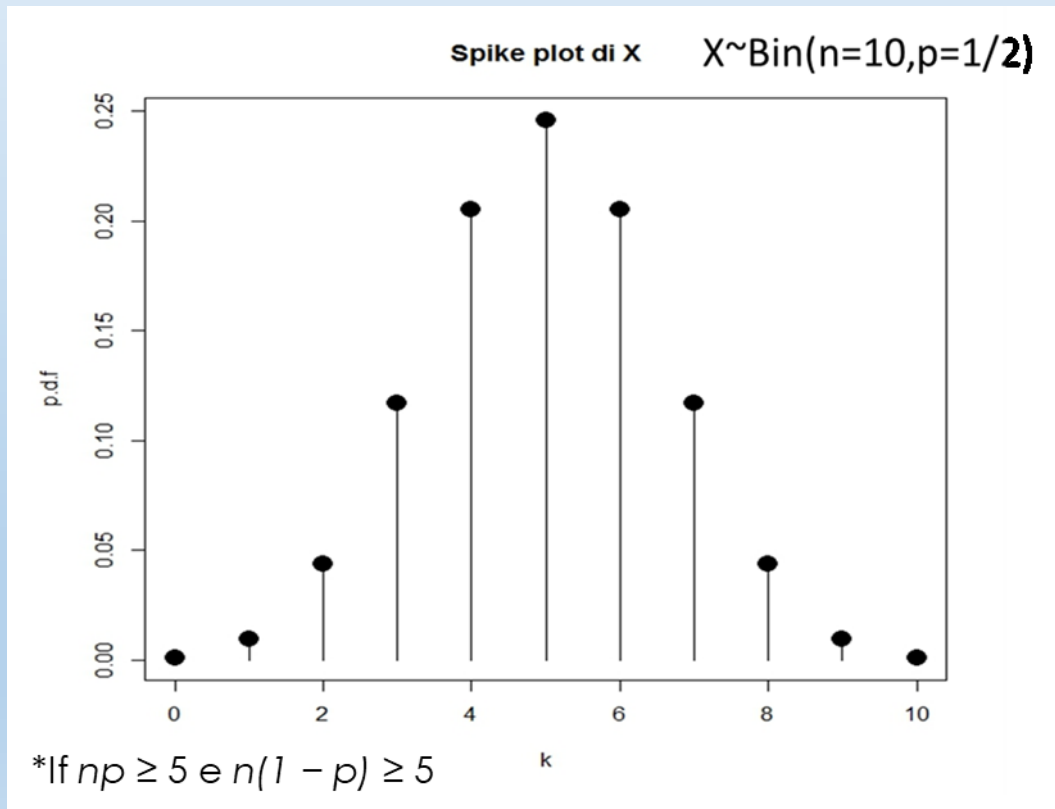
However, it is advisable to *overestimate* the variance (rather than underestimate it) as it is better to use a sample size that is *too high* rather than one that is *too low*.



# Precisione sulla stima di una proporzione

Here too we must set the **precision** that we want for the estimate.

How large the sample has to be to estimate an (unknown) proportion  $p$  with a precision of  $E$  ?



$$n \geq \frac{z_{\alpha}^2 * p * (1 - p)}{E^2}$$

**N.B. Assuming  $p=0.5$  for the unknown proportion we will always have the "largest" sample possible !!**

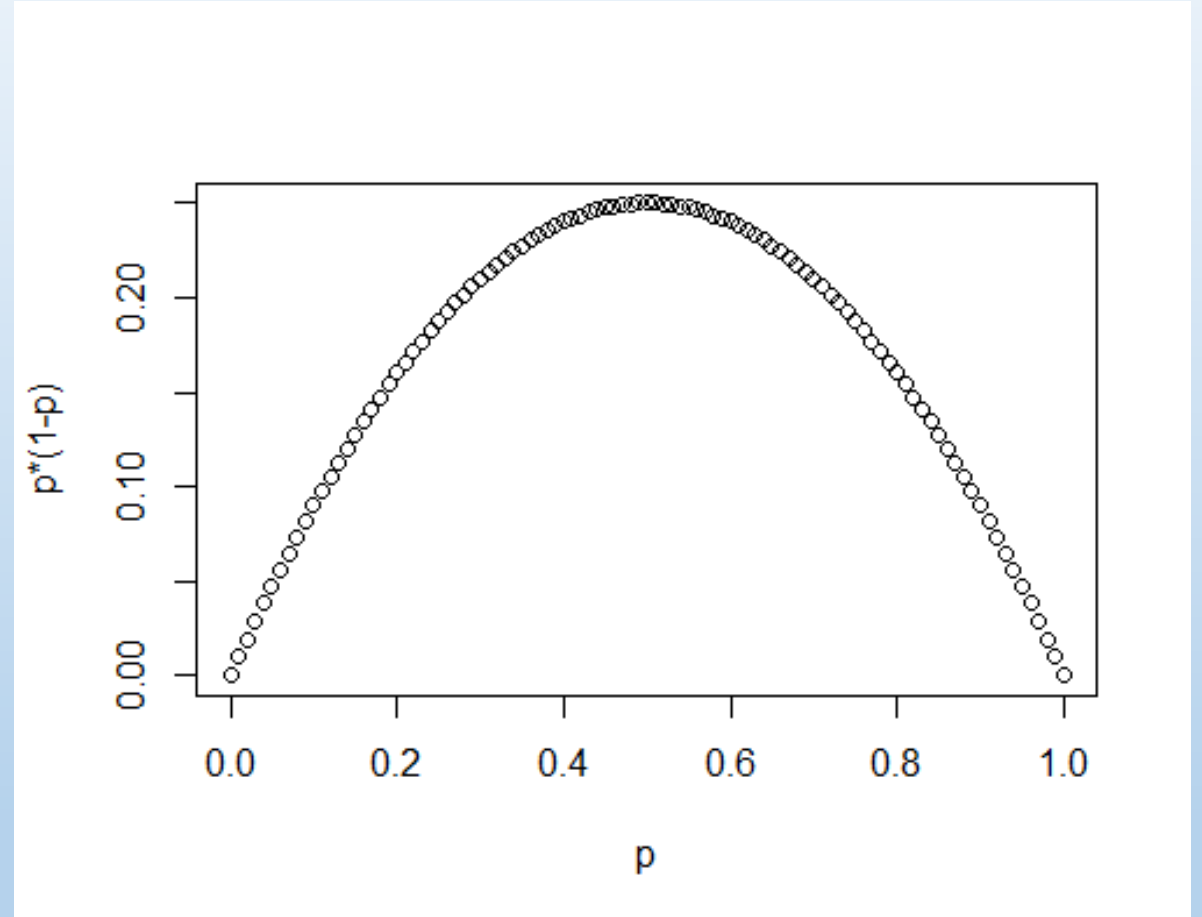
The precision of the estimator depends on the value assumed by  $p$  which is unknown.

It could be appropriate to use (conservative estimate) :

$$p = 0.5 ; p^*(1-p) = 0.25$$

If we wish to calculate the minimum size required to have an interval for  $p$  that does not exceed the half maximum amplitude  $E^*$  we must look for the minimum value of  $n$  such that:

$$\frac{Z_{\alpha/2}}{2} * \sqrt{\frac{0.25}{n}} \leq E^*$$



$$n^* \geq 0.25 * \left( \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}}{E^*} \right)^2$$

An epidemiological study is planned to estimate the prevalence of subjects with a certain disease and we want the confidence interval at level  $1-\alpha = 0.95$  not to exceed the maximum error ( $E^* = 0.01$ , i.e. a global amplitude of 0.02) we will need a minimum of:

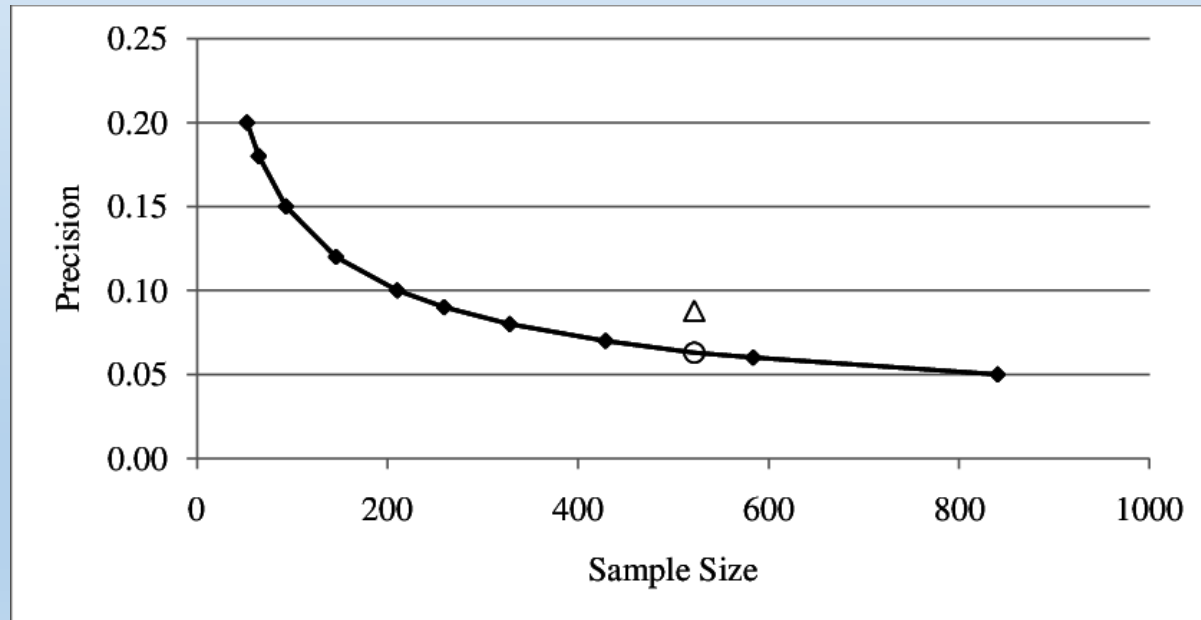
$$n^* \geq 0.25 * \left( \frac{1.96}{0.01} \right)^2 = 9604$$

at least 9604 subjects from the target population...

# Due strategie di base per la dimensione campionaria



## Precisione (intervalli di confidenza)



## Potenza del test di ipotesi (effect size)

|                           |                     | True state of $H_0$<br>(Unknown) |                        |
|---------------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------|
|                           |                     | $H_0$ true                       | $H_0$ false            |
| Decision<br>(sample data) | Reject $H_0$        | Type I error*                    | ok                     |
|                           | Do Not reject $H_0$ | ok                               | <b>Type II error**</b> |



Ronald Fisher  
(1890 – 1962)



Jerzy Neyman  
(1894 – 1981)



Egon Pearson  
(1895 – 1980)

Neyman e Pearson lavorarono sull'aspetto della **potenza** del test e sulla dimensione campionaria **minima** richiesta (errore di secondo tipo)

Fisher introdusse il concetto di test di ipotesi focalizzandosi principalmente sull'errore di primo tipo...

|                           |                     | True state of $H_0$<br>(Unknown) |                        |
|---------------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------|
|                           |                     | $H_0$ true                       | $H_0$ false            |
| Decision<br>(sample data) | Reject $H_0$        | <b>Type I error*</b>             | ok                     |
|                           | Do Not reject $H_0$ | ok                               | <b>Type II error**</b> |

## RCTs: perché calcolare la dimensione campionaria a priori?

- Uno studio **sotto-dimensionato** non identificherà l'effetto di interesse;
- Uno studio **sovra-dimensionato** è uno spreco di risorse;
  - **Non è etico** arruolare più pazienti/cavie del minimo necessario a stabilire se esista un effetto significativo;
  - **Non è etico** esporre più pazienti/cavie del necessario agli interventi sperimentali o al placebo, diminuendo così la loro probabilità di essere arruolati in altri studi.

### Primo passo:

Specificare l'*outcome* primario:

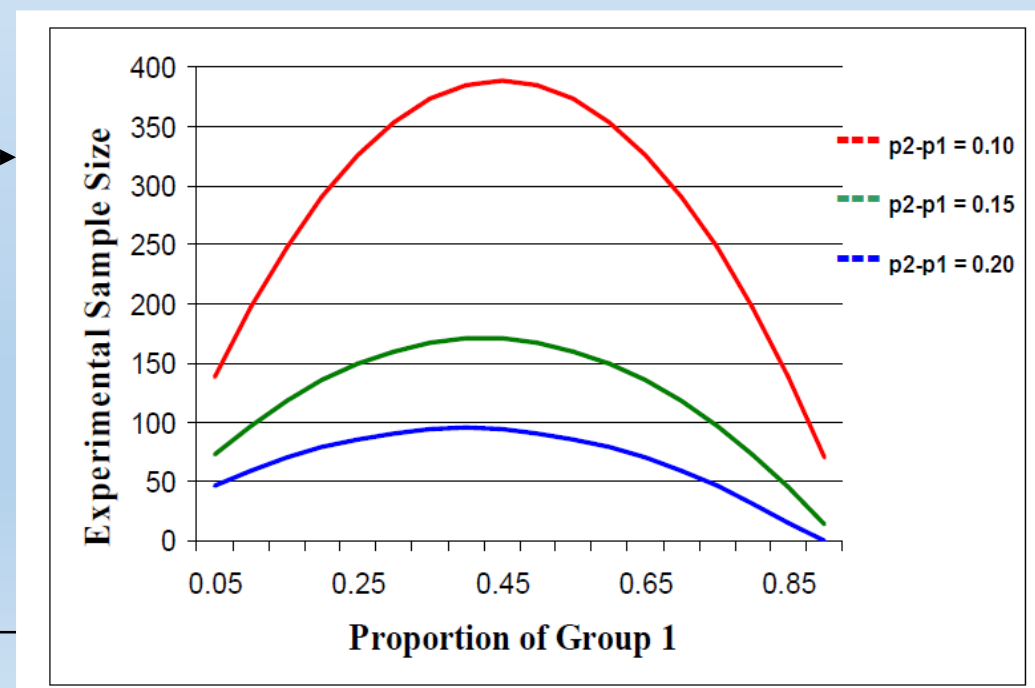
- Che **tipo** di variabile è/quale **scala di misura** ? (continua, conteggio, categorica, binaria, tempo ad evento...)
- Se sono presenti **outcomes secondari**, la dimensione campionaria minima necessaria deve essere calcolata anche per questi, prendendo poi la maggiore.

- **Tipo** di outcome primario;
- **Dimensione** dell'effetto di interesse;
- «*Guess-estimate*» della **variabilità** dell'outcome
- Numero di pazienti/cavie **massimo** disponibile (se esiste) «eligibile» o «compiante»
- **Tempo** necessario a completare lo studio.

Il calcolo della dimensione campionaria è un **SET** di calcoli...possibilmente presentato sotto forma di tabella o grafico:

Esempio di calcolo di sample size  
per confrontare due proporzioni

Quanti ***dropouts*** sono attesi?  
(aggiustare nel calcolo per questo dato)



## Parametri necessari per il calcolo della dimensione campionaria

- **Livello di significatività alpha ( $\alpha$ ):**  
probabilità di concludere che c'è un effetto significativo quando non c'è (5%);
- **Potenza ( $1-\beta$ ):**  
probabilità di non mancare un effetto significativo, quando c'è (80%);
- **Differenza/effetto clinico/effect size: la differenza/effetto che si ritiene sia rilevante...**



- Stima della **dimensione dell'effetto atteso**:  
[se non è disponibile da studi precedenti/letteratura si può effettuare uno **studio pilota** per determinarla]

$$ES = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma}$$

Sullivan GM, Feinn R, "Using Effect Size—or Why the *P* Value Is Not Enough", J Grad Med Educ. 2012 Sep; 4(3): 279–282.

*Statistical significance is the least interesting thing about the results. You should describe the results in terms of measures of magnitude –not just, does a treatment affect people, but how much does it affect them.*

*-Gene V. Glass<sup>1</sup>*

*The primary product of a research inquiry is one or more measures of effect size, not P values.*

*-Jacob Cohen<sup>2</sup>*

Che cosa è l' «effect size»?

Ampiezza della  
«differenza» tra i gruppi

(a) Differenza assoluta:

$$ES = \mu_1 - \mu_2$$

(b) Differenza «standardizzata»:

$$ES = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma}$$

(a) i parametri hanno un significato numerico chiaro: pressione sistolica «media», numero di eventi di ospedalizzazione...

(b) i parametri non hanno una interpretazione numerica diretta: punteggi su una scala; misure su scale differenti; rilevante variabilità ...

## Perché riportare una misura di effect size ?

La significatività statistica (=il *p value*) afferma che un effetto è verosimile ma non dice nulla circa la sua **dimensione**; la significatività «sostanziale/clinica» (=effect size) deve essere riportata come risultato principale dello studio.

Una stima dell' «*effect size*» deve essere fatta **prima dell'inizio dello studio** per determinare la dimensione campionaria, assumendo come «costanti» le probabilità di commettere errori nei test di ipotesi...

Perché il p value **non** è sufficiente?

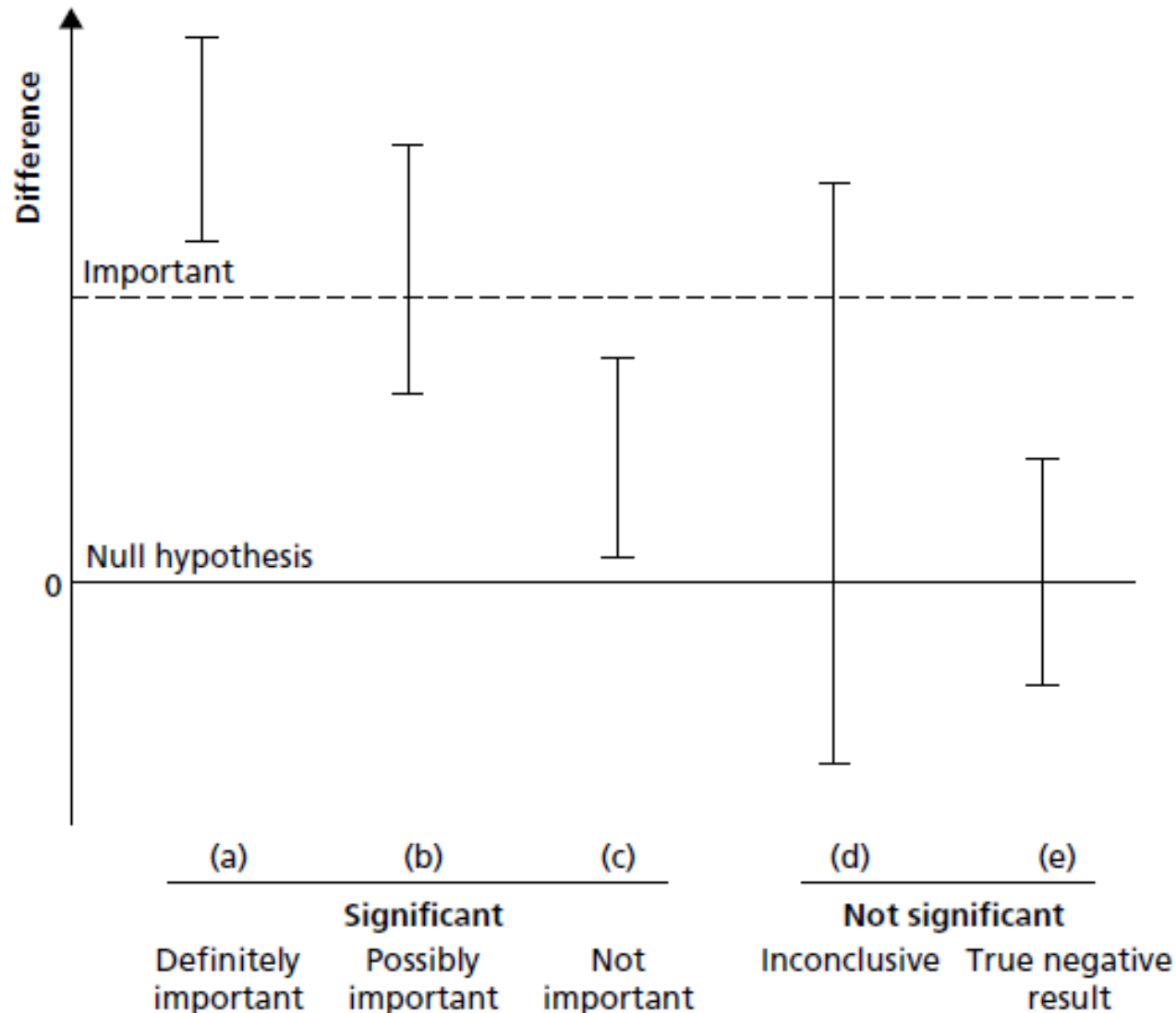
La significatività statistica (=p value) corrisponde alla probabilità che la differenza che abbiamo ottenuto tra i gruppi sia dovuta al caso.



Se il p value è  $> 5\%$  per convenzione si decide che la differenza osservata è spiegata dalla variabilità casuale dello studio campionario, ma non riflette una reale differenza «biologica».



**Problema:** in studi campionari di dimensioni «sufficientemente grandi» il test statistico produrrà «sempre» un p value  $< 5\%$ ... anche per differenze osservate (effect size) **irrilevanti**.. Analogamente, in studi su piccoli campioni, il p value  $> 5\%$  anche per differenze **rilevanti**....



(a) La differenza è significativa e clinicamente rilevante

(b) La differenza è significativa ma non è chiaro se sia clinicamente rilevante

(c) La differenza è significativa ma non clinicamente rilevante

(d) La differenza non è significativa ma può essere clinicamente rilevante

(e) La differenza non è significativa e non è clinicamente rilevante

L'obiettivo quando si pianifica uno studio dovrebbe essere di «garantirci» che, **se una differenza clinicamente rilevante esiste**, allora riusciremo ad identificarla tramite il test statistico (-> dimensione campionaria).

## Come definiamo e calcoliamo l'effect size ?

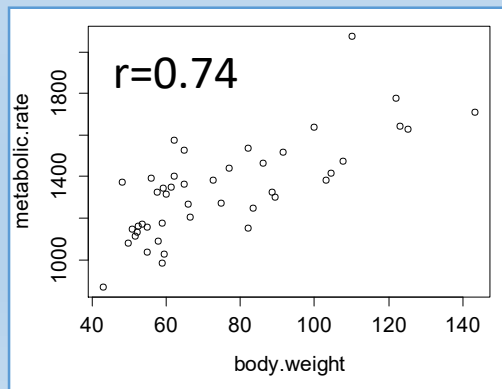
### 1. Differenze tra gruppi: in base alla scala di misura dell'outcome (numerica/binaria)

| Index                                                             | Description <sup>b</sup>                                                                                                               | Effect Size                                            |      | Comments                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Between groups                                                    |                                                                                                                                        |                                                        |      |                                                                                                         |
| Cohen's $d^a$                                                     | $d = M_1 - M_2 / s$<br>$M_1 - M_2$ is the difference between the group means ( $M$ );<br>$s$ is the standard deviation of either group | Small 0.2<br>Medium 0.5<br>Large 0.8<br>Very large 1.3 |      | Can be used at planning stage to find the sample size required for sufficient power for your study      |
| Odds ratio (OR)<br><br><b>OR=(a/c):(b/d)</b>                      |                                                                                                                                        | Malati                                                 | Sani | For binary outcome variables<br><br>Compares odds of outcome occurring from one intervention vs another |
|                                                                   | Esposti                                                                                                                                | a                                                      | b    |                                                                                                         |
| Relative risk or risk ratio (RR)<br><br><b>RR=(a/a+b):(c/c+d)</b> | Non Esposti                                                                                                                            | c                                                      | d    | Compares probabilities of outcome occurring from one intervention to another                            |

## Come definiamo e calcoliamo l'effect size ?

### 2. Associazioni fra variabili: in base alla scala di misura dell'outcome (correlazione/regressione)

| Index                              | Description <sup>b</sup>                            | Effect Size                                            | Comments                                                                      |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Measures of association            |                                                     |                                                        |                                                                               |
| Pearson's $r$ correlation          | Range, $-1$ to $1$                                  | Small $\pm 0.2$<br>Medium $\pm 0.5$<br>Large $\pm 0.8$ | Measures the degree of linear relationship between two quantitative variables |
| $r^2$ coefficient of determination | Range, $0$ to $1$ ;<br>Usually expressed as percent | Small $0.04$<br>Medium $0.25$<br>Large $0.64$          | Proportion of variance in one variable explained by the other                 |



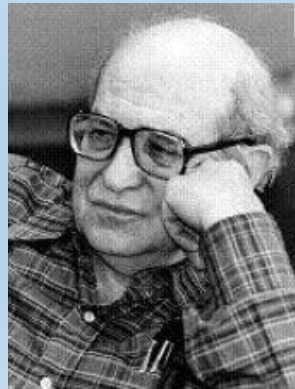
$r^2=0.54$   
54% variabilità spiegata  
del tasso metabolico dal peso  
corporeo

- $0 \leq r \leq 0.25$ : poca o nessuna associazione lineare;
- $0.25 < r \leq 0.50$ : discreto grado di associazione lineare;
- $0.50 < r \leq 0.75$ : grado di associazione lineare tra moderato e buono;
- $r > 0.75$ : grado di associazione lineare tra molto buono ed eccellente.

Torniamo quindi alla lista:

- **Livello di significatività alpha ( $\alpha$ ):**  
probabilità di concludere che c'è un effetto significativo quando non c'è (5%);
- **Potenza ( $1-\beta$ ):**  
probabilità di non «manicare» un effetto significativo quando c'è (80%);
- ***Differenza/effetto clinico/effect size: la differenza/effetto che si ritiene sia rilevante.***

\*La soglia convenzionale per  $\beta$  (=20%) fu proposta da Cohen: affermò che poiché un errore di primo tipo (falso positivo) era *più rilevante* di un errore di secondo tipo (falso negativo) si poteva tollerare che accadesse con una probabilità 4 volte maggiore.



## Potenza di un test: l'ingrediente nascosto...

Per una soglia  $\alpha$  prefissata, e per una (tipicamente non nota e non modificabile)  $\sigma$  (variabilità del fenomeno) la potenza del test risponde a queste domande:

1. Data una dimensione campionaria  $n$  ed una «differenza» (ES)  $\Delta \neq 0$ , quale è la potenza  $(1-\beta)$  di identificare questa differenza, i.e. di concludere *in favore* di  $H_1$ ?
2. Data una certa potenza  $(1-\beta)$  ed una «differenza» (ES)  $\Delta \neq 0$ , quale dimensione campionaria  $n$  è necessaria per identificare la differenza (ossia supportare  $H_1$ )?
3. Data una certa dimensione campionaria  $n$  e una potenza  $(1-\beta)$ , quale è la *minima differenza*  $\Delta$  (ES) che può essere identificata con una probabilità  $1-\beta$ ?

$$\text{POTENZA} = P(\text{rigettare } H_0 \mid \text{Vero effetto} \geq \text{Effect Size})$$

Per calcolare la potenza occorre però avere una «stima» di  $\sigma$  e della differenza  $\Delta$  (ES) oggetto di studio...

Esempio:

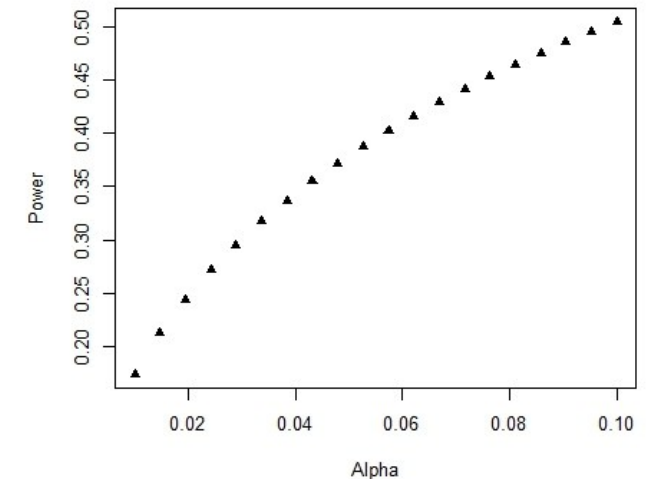
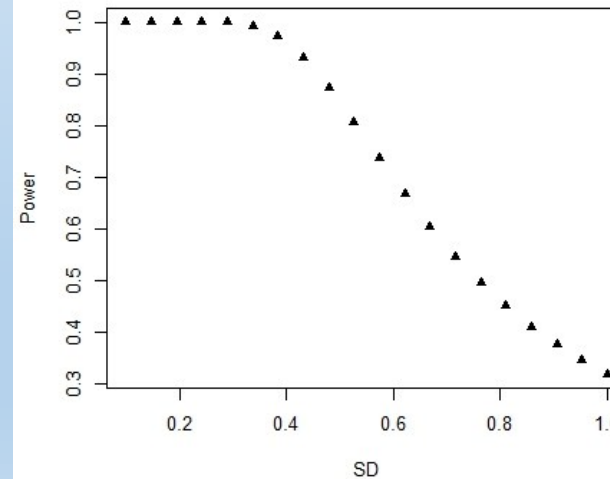
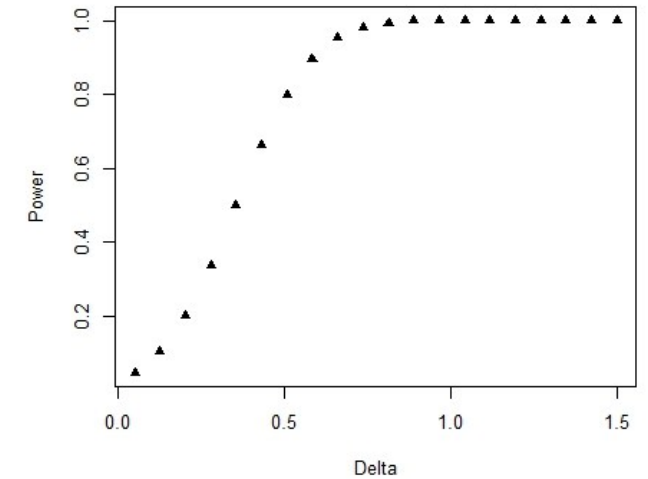
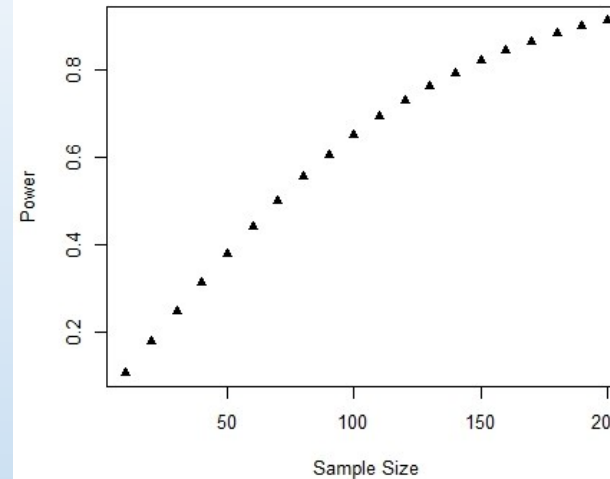
Consideriamo il t-test per due campioni

$H_0: \mu_1 = \mu_2$  vs  $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$

con  $\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma$

La **potenza** del test è una funzione di:  
 $\Delta = \mu_1 - \mu_2 (\sigma)$  (ES), di  $\sigma$ , di **n** e di  $\alpha$

$$\text{Potenza} = 1 - \beta(\Delta, \sigma, n, \alpha)$$



## Potenza di un test

Esempio (data la dimensione campionaria):

«*Gold Standard*» vs «*Nuovo*» trattamento: l'outcome si assume distribuito come una gaussiana in entrambi i gruppi con medie  $\mu_1$  e  $\mu_2$  e deviazioni standard  $\sigma_1=\sigma_2=\sigma$

Il nuovo trattamento ed il Gold standard vengono considerati **cl clinicamente diversi** se la differenza  $\Delta=|\mu_1-\mu_2|$  è almeno di 0.3 unità

Ci sono  $n_1=n_2=n=50$  pazienti/cavie eleggibili per ogni braccio dello studio.

Il livello di significatività è  $\alpha=5\%$  e precedenti studi giustificano l'assunzione di  $\sigma\leq 0.9$  unità.

Quale è la potenza ?



## Potenza di un test

Se  $n=50$  e  $|\Delta|=0.3$  (con  $\sigma=0.9$  e  $\alpha=5\%$ ) quale è la potenza ?

```
power.t.test(n = 50, delta = 0.3, sd = 0.9, sig.level = 0.05, type = "two.sample", alternative =  
             "two.sided")
```

Two-sample t test power calculation

```
      n = 50  
    delta = 0.3  
      sd = 0.9  
  sig.level = 0.05  
!!!!!!! power = 0.3784221 !!!!!!!!  
  alternative = two.sided
```

NOTE: n is number in \*each\* group

Abbiamo una potenza del 38% : probabilità di non rigettare  $H_0$  pur essendo falsa ... **62% !!!**

## Potenza di un test

Se  $1-\beta=80\%$  e  $n=50$  (con  $\sigma=0.9$  e  $\alpha=5\%$ ) quale è la più 'piccola' differenza  $\Delta$  identificabile?

```
power.t.test(n = 50, power=0.8, sd = 0.9, sig.level = 0.05, type = "two.sample", alternative = "two.sided")
```

Two-sample t test power calculation

```
      n = 50
  delta = 0.51
     sd = 0.9
sig.level = 0.05
   power = 0.8
alternative = two.sided
```

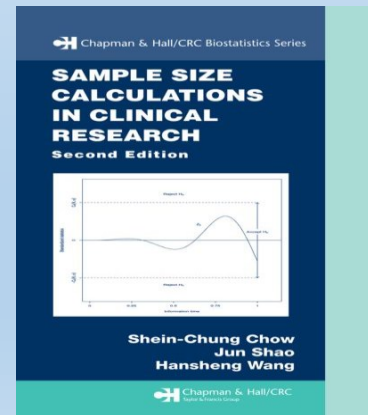
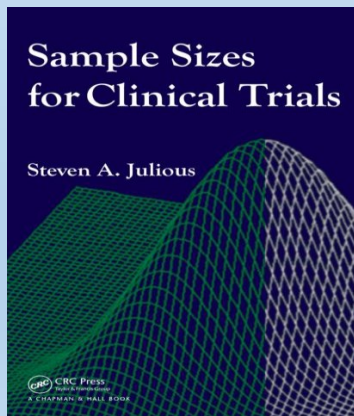
NOTE: n is number in \*each\* group

La differenza minima identificabile (stat. significativa) tra i due trattamenti è di **0.51** unità data la dimensione campionaria disponibile e la misura di variabilità dell'outcome.

## Esempi di calcolo della dimensione campionaria

### RCT:

- **Differenza** tra due medie
- **Differenza** tra due proporzioni



### Studio Osservazionale:

- *Precisione sulla stima di un parametro*
- Stima di una **misura di rischio** (OR/RR)

## DIFFERENZA TRA DUE MEDIE

RCT per confrontare due programmi dietetici:

**Outcome primario**= variazione di peso dopo 6 mesi di trattamento (campioni indipendenti);

**Effetto clinico (effect size)**= 5 kg = media peso gruppo 1 – media peso gruppo 2

**Variabilità** attesa del peso= 11 kg

$\alpha=5\%$ ;  $1-\beta=80\%$

**77** pazienti per gruppo

```
library(pwr)
d <- 5/11
```

```
pwr.t.test(d=5/11,power=0.8,sig.level=0.05,type="two.sample",alternative="two.sided")
```

Two-sample t test power calculation

```
      n = 76.94921
      d = 0.4545455
sig.level = 0.05
power = 0.8
```

NOTE: n is number in \*each\* group

## Differenza tra proporzioni in due gruppi

RCT per valutare l'efficacia comparativa di due trattamenti per HIV;

**Outcome primario**= % di pazienti con carica virale (VL) inferiore al limite di soglia a 48 settimane;

**Soglia standard**= ci si aspetta che il 60% ( $p_1$ ) dei pazienti nel trattamento standard ottenga la soppressione di VL;

**Effetto atteso clinico**=  $(p_2 - p_1) = 20\%$

-> **81** pts per braccio

Difference of proportion **power** calculation **for**  
**binomial** distribution (**arcsine** transformation)

$p_1 = 0.6$

$p_2 = 0.8$

$h.\text{calc} = 2 * \text{asin}(\text{sqrt}(p_1)) - 2 * \text{asin}(\text{sqrt}(p_2))$

$\text{pwr.2p.test}(h=h.\text{calc}, n=\text{NULL}, \text{sig.level}=0.05,$   
 $\text{power}=0.80)$

$h = 0.44$

$n = 80.29911$

$\text{sig.level} = 0.05$

$\text{power} = 0.8$

$\text{alternative} = \text{two.sided}$

**NOTE:** same **sample** sizes

## Usi e **Abusi** dei Test di Ipotesi

Abuso: utilizzare il test di ipotesi come **strumento descrittivo** in studi osservazionali

**NON E' la ragione per cui è stato sviluppato  
questo strumento di statistica inferenziale!!!**

|                          | Insomnia ( <i>n</i> = 20) | Non-insomnia ( <i>n</i> = 20) | $\chi^2$ | <i>p</i> value   |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------|------------------|
|                          | <i>n</i>                  | <i>n</i>                      |          |                  |
| Male (%)                 | 7 (35.0%)                 | 10 (50.0%)                    | 0.672    | .180             |
| Female (%)               | 13 (65.0%)                | 10 (50.0%)                    | 0.391    | .532             |
| Depression (%)           | 18 (90.0%)                | 14 (70.0%)                    | 0.985    | <b>&lt; .001</b> |
|                          | <i>mean (SD)</i>          | <i>mean (SD)</i>              | <i>t</i> | <i>p</i> value   |
| Age (year)               | 56.7 (17.1)               | 53.9 (21.5)                   | 0.467    | .643             |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) | 22.7 (3.8)                | 21.6 (4.7)                    | 0.879    | .385             |
| PSQI                     | 13.3 (3.5)                | 6.3 (1.8)                     | 8.193    | <b>&lt; .001</b> |
| HDRS                     | 19.1 (6.8)                | 10.2 (6.2)                    | 1.460    | .153             |
| HAMA                     | 18.5 (6.7)                | 10.4 (7.4)                    | 0.871    | .389             |

Significant differences are presented in bold.

# Per confrontare dal punto di vista descrittivo dei gruppi si può utilizzare l'approccio della SMD: Standardized Mean/Proportion Difference

**Table 1.** Baseline Characteristics of Patients Initiating Oral Anticoagulants, Overall and Stratified by Initial Treatment Group

|                                                      | SMD  | Overall<br>(100%)<br>7545 | DOAC<br>(45.75%)<br>3452 | VKA<br>(54.25%)<br>4093 | SMD   |
|------------------------------------------------------|------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|-------|
|                                                      | >0.1 |                           |                          |                         |       |
| <b>Gender (%)</b>                                    |      |                           |                          |                         | 0.07  |
| Male                                                 |      | 3905 ( 51.76%)            | 1721 ( 49.86%)           | 2184 ( 53.36%)          |       |
| Female                                               |      | 3640 ( 48.24%)            | 1731 ( 50.14%)           | 1909 ( 46.64%)          |       |
| <b>Year of enrolment (%)</b>                         | *    |                           |                          |                         | 1.162 |
| 2013-2015                                            |      | 2299 ( 30.47%)            | 351 ( 10.17%)            | 1948 ( 47.59%)          |       |
| 2016-2018                                            |      | 2794 ( 37.03%)            | 1190 ( 34.47%)           | 1604 ( 39.19%)          |       |
| 2019-2021                                            |      | 2452 ( 32.5%)             | 1911 ( 55.36%)           | 541 ( 13.22%)           |       |
| <b>Province of residence (%)</b>                     | *    |                           |                          |                         | 0.269 |
| Gorizia                                              |      | 2553 ( 33.84%)            | 1405 ( 40.7%)            | 1148 ( 28.05%)          |       |
| Trieste                                              |      | 4992 ( 66.16%)            | 2047 ( 59.3%)            | 2945 ( 71.95%)          |       |
| <b>Age, y (median [Q1-Q3])</b>                       |      | 78 [72-84]                | 79 [72-84]               | 77 [72-83]              | 0.075 |
| <b>Averaged GFR before baseline (median [Q1-Q3])</b> | *    | 68.5 [54.3-81.2]          | 69.5 [56.0-81.7]         | 67.5 [52.9-81.0]        | 0.121 |
| <b>GFR class (%)</b>                                 | *    |                           |                          |                         | 0.2   |
| 15-29                                                |      | 220 ( 2.91%)              | 44 ( 1.27%)              | 176 ( 4.30%)            |       |
| 30-45                                                |      | 818 ( 10.84%)             | 350 ( 10.14%)            | 468 (11.43%)            |       |
| 46-60                                                |      | 1577 ( 20.9%)             | 717 ( 20.77%)            | 860 ( 21.01%)           |       |
| 61-90                                                |      | 4232 ( 56.09%)            | 2014 ( 58.34%)           | 2218 ( 54.19%)          |       |
| >90                                                  |      | 698 ( 9.25%)              | 327 ( 9.47%)             | 371 ( 9.06%)            |       |

$$d = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2}{2}}}$$

$$d = \frac{(\bar{p}_1 - \bar{p}_2)}{\sqrt{\frac{\bar{p}_1(1 - \bar{p}_1) + \bar{p}_2(1 - \bar{p}_2)}{2}}}$$

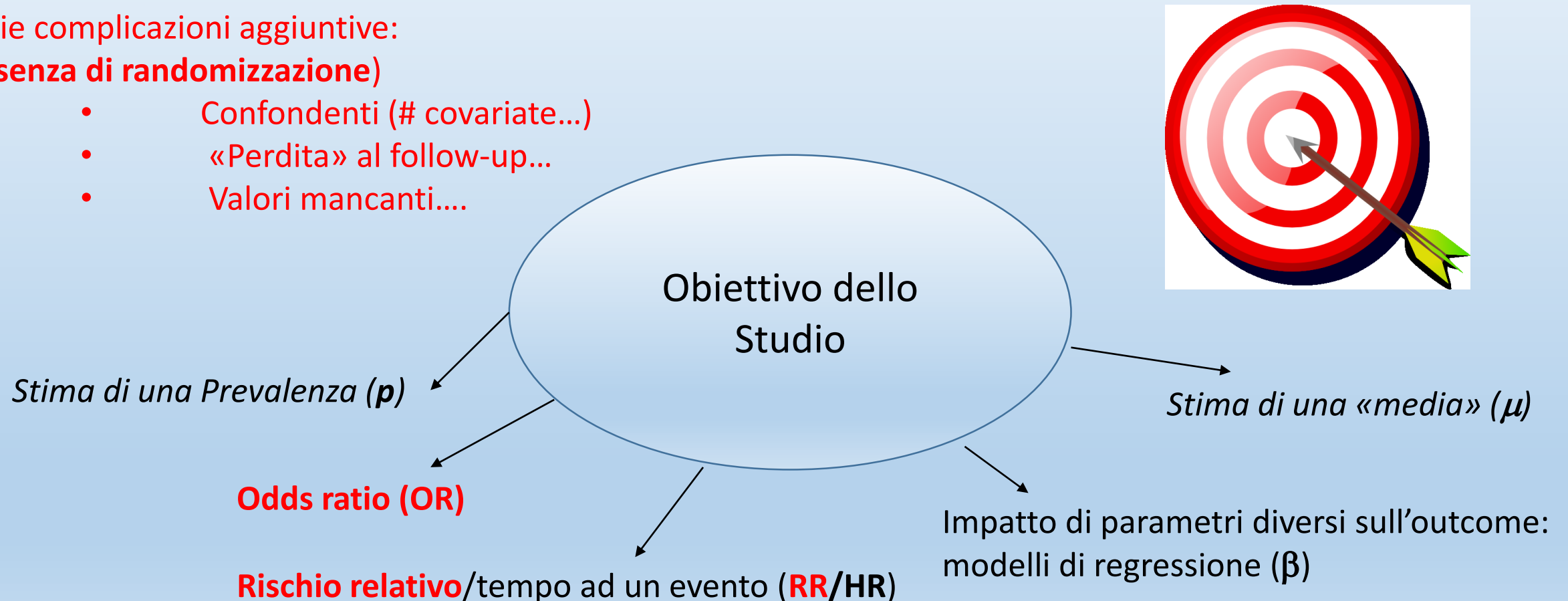
(per variabili continue non simmetriche, confrontare i quartili... cercare una trasformazione della scala...)

## Dimensione del campione negli studi **osservazionali**

Negli studi osservazionali è **più complesso** definire **a priori** una specifica ipotesi di studio, come nel caso degli RCT

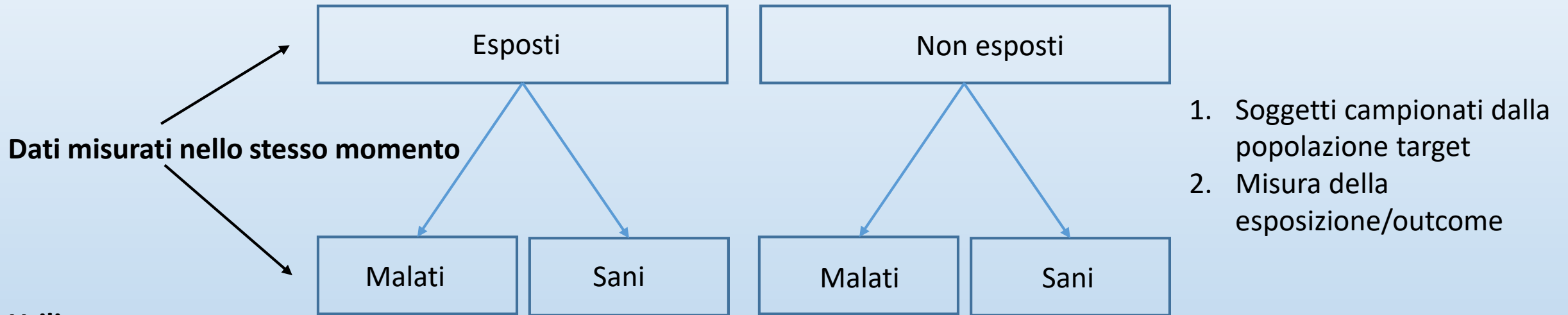
Varie complicazioni aggiuntive:  
(assenza di randomizzazione)

- Confondenti (# covariate...)
- «Perdita» al follow-up...
- Valori mancanti....



# Studi Cross-sectional/trasversali

Studio osservazionale in cui l'esposizione e l'outcome sono determinati **simultaneamente** per ogni soggetto.



## Utili per:

- screening delle ipotesi sul quesito in studio, rapidi da realizzare;
- valutazioni di prevalenza;
- valutazioni di fattori associati all'outcome di interesse.

## Limiti:

- Non c'è evidenza temporale di causa-effetto tra l'esposizione e l'outcome;
- Outcomes **prevalenti** ma non incidenti, esclusi i soggetti deceduti prima dello studio (bias «long survivors»);
- A causa della presenza di possibili confondenti bisogna valutare spiegazioni alternative alle associazioni osservate

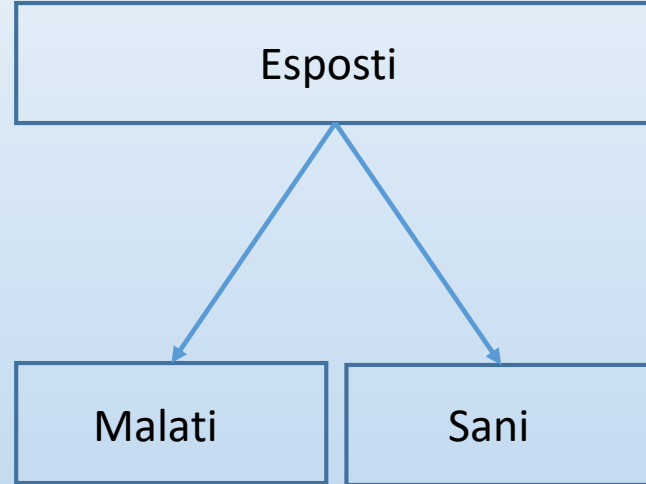
# Studi di coorte

1. Soggetti campionati dalla popolazione di esposti e di non esposti
2. Misura dell'outcome

Raccolta dati prospettica

2024

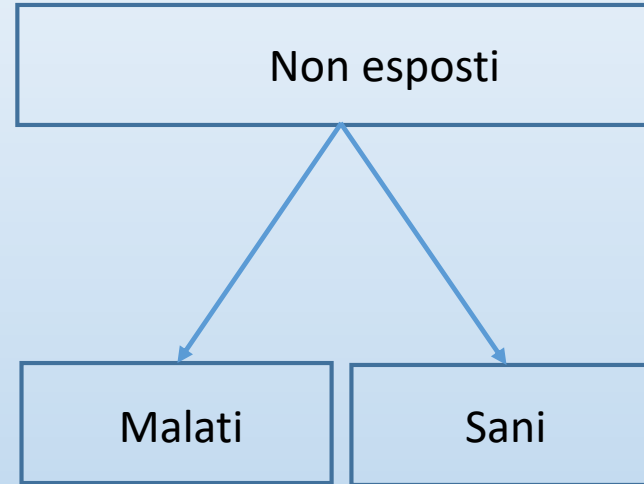
2026



Raccolta dati retrospettiva

2012

2018



**Utili** quando:

- C'è evidenza di una associazione temporale tra esposizione ed outcome;
- L'intervallo temporale tra esposizione e outcome non è troppo lungo;
- L'outcome non è troppo raro.

**Limiti:**

- Perdita al follow up;
- A causa della presenza di possibili confondenti bisogna valutare spiegazioni alternative
- Bias nella determinazione dell'outcome: non sono blinded!

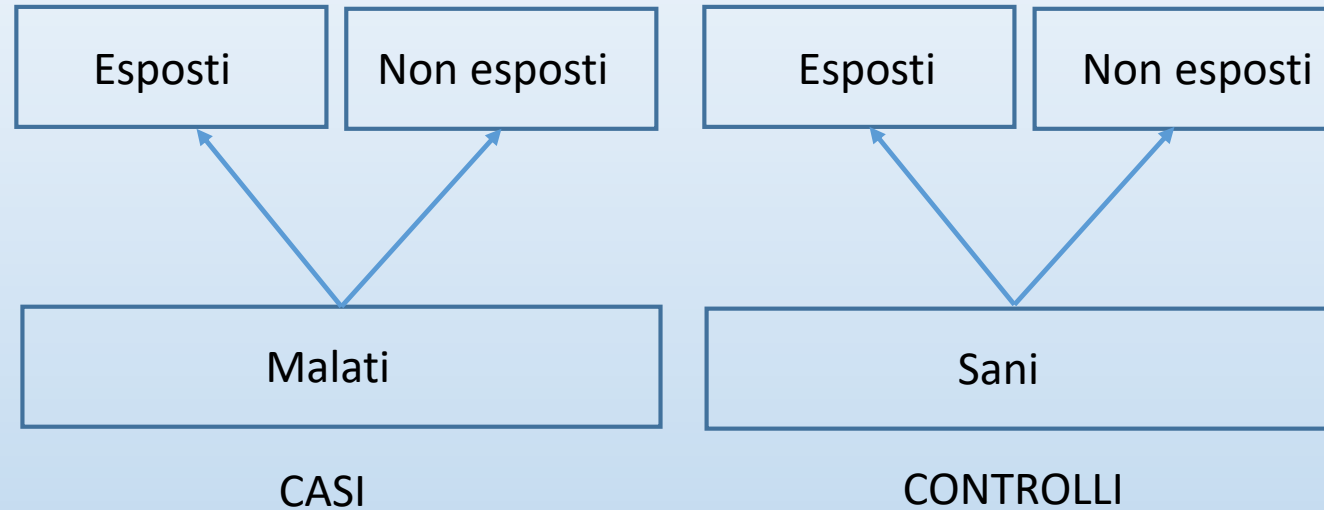
Valutano **incidenza/rischi relativi** [e assoluti]

$$RR=(a/a+b):(c/c+d)$$

|             | Malati   | Sani     |
|-------------|----------|----------|
| Esposti     | <b>a</b> | <b>b</b> |
| Non Esposti | <b>c</b> | <b>d</b> |

# Studi caso-controllo

1. Soggetti campionati dalla popolazione di casi e di controlli
2. Misura della esposizione



**Utili** quando:

- L'outcome è raro;
- C'è una ragionevole evidenza di una esposizione nel passato;

Valutano **odds ratios** e non rischi assoluti

**Limiti:**

- «Recall/Interviewer bias»: i casi possono essere più precisi nel riferire sulla (passata) esposizione;
- Difficile la selezione di controlli adeguati;
- Se si utilizzano procedure di **«matching»** da valutare la generalizzabilità dei risultati;
- Confondenti : bisogna valutare spiegazioni alternative alle associazioni osservate

$$OR=(a/c):(b/d)$$

|             | Malati | Sani |
|-------------|--------|------|
| Esposti     | a      | b    |
| Non Esposti | c      | d    |

REMIND: il test del **Chi-quadro** rigetta (o non rigetta) l'ipotesi nulla di **INDIPENDENZA** tra le due variabili categoriali.

Il test del Chi-quadro non ci dice nulla sulla eventuale «**FORZA**» della associazione tra le due variabili.

Come facciamo a quantificare la **FORZA** della associazione tra un **esito** (variabile **dicotomica**) e un fattore di **esposizione** (variabile che può essere su *qualsiasi* scala di misura) ?

*Statistical significance is the least interesting thing about the results. You should describe the results in terms of measures of magnitude –not just, does a treatment affect people, but how much does it affect them.*

*-Gene V. Glass<sup>1</sup>*

*The primary product of a research inquiry is one or more measures of effect size, not P values.*

*-Jacob Cohen<sup>2</sup>*

# Measures of Disease-Exposure Association

Purposes of epidemiology:

- **quantification** of the occurrence of a disease [*descriptive* studies]
- **strength of the association\*** between exposure and the onset of the event [*analytical* studies]

Estimate measures of *disease-exposure* association (or **measures of effect**).

**Disease frequency** in the **exposed group** is compared with the frequency of disease in the **group of those not exposed**, making use of the appropriate measure of occurrence.

This comparison can occur in two ways: in **absolute** terms and in **relative** terms.



We focus now on relative measures !

In a *general* sense, each disease is the effect of one (or more...) causes.

In a *quantitative* sense, an **effect** is the measure of **diversity in the occurrence** of a pathology in two [or more..] groups that differ by *one certain* feature [*univariable* analysis].

- absolute scale: **difference** between two prevalences, two risks or two incidence rates
- relative scale: **ratio** of two prevalences, two risks or two incidence rates
- [*attributable risk: **proportion of cases** attributable to exposure in a population*]

Example: does a mother's marital status affect the risk of a baby's death in the first year? *To what extent?*  
What about birthweight?

## Relative risk

The Relative Risk for an outcome D associated with a binary risk factor E, denoted by RR, is defined as follows:

$$RR = \frac{P(D|E)}{P(D|\bar{E})}$$

$$RR = (a/a+b) : (c/c+d)$$

|       | D   | Not D | Tot |
|-------|-----|-------|-----|
| E     | a   | b     | a+b |
| Not E | c   | d     | c+d |
| Tot   | a+c | b+d   | N   |

|    |                                                                              |                         |
|----|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| RR | <1 : lower risk or probability of $D$ when exposed than when unexposed       | $P(D E) = P(D \bar{E})$ |
|    | =1 : <i>null</i> value equivalent to saying that $D$ and $E$ are independent |                         |
|    | >1 : greater risk or probability of $D$ when exposed than when unexposed     |                         |

The Relative Risk is the basis of a *multiplicative model for risk* :

risk of disease[exposed] = [baseline (unexposed) risk] \* RR.

If you smoke cigarettes, your lifetime risk of lung cancer increases tenfold, i.e., the Relative Risk for lung cancer associated with cigarette smoking is 10.



Restrictions on the range:

$$0 < RR \leq \frac{1}{P(D|\bar{E})}$$

For instance, if  $P(D|\bar{E}) = 1/3$  then  $RR \leq 3$  since  $P(D|E) \leq 1$

This restriction only becomes an issue with common disease outcomes

RR is *not symmetric* in the role of the two factors D and E.

The Relative Risk for E associated with D is a different measure of association:

$$\frac{P(D|E)}{P(D|\bar{E})} \neq \frac{P(E|D)}{P(E|\bar{D})}$$

| Infant Mortality | Mother's Marital Status |           |
|------------------|-------------------------|-----------|
|                  | Unmarried               | Married   |
| Death            | 16,712                  | 18,784    |
| Live at 1 year   | 1,197,142               | 2,878,421 |
| Total            | 1,213,854               | 2,897,205 |

The Relative Risk for infant mortality in the U.S. in 1991, associated with a mother being unmarried at the time of birth, is:

$$RR = \frac{16712}{1213854} : \frac{18784}{2897205} = 2.12$$

the risk of an infant death with an unmarried mother is **double** the risk w.r.t. mother is married.

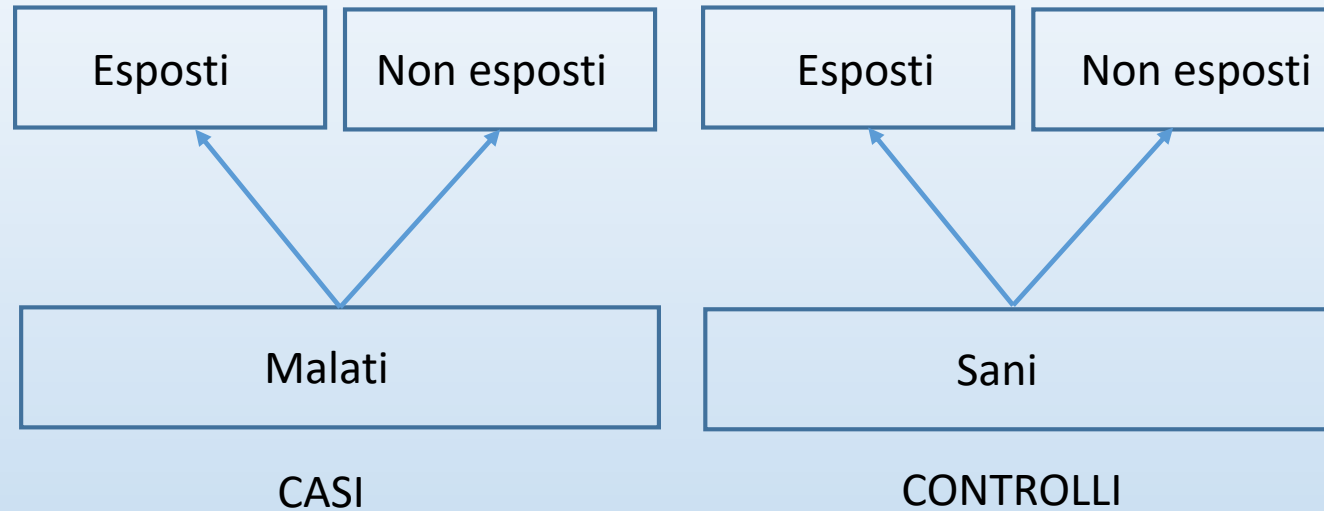
The RR for infant mortality in the U.S. in 1991, associated with a low-birthweight infant, is:

| Infant Mortality | Birthweight     |                    | Total     |
|------------------|-----------------|--------------------|-----------|
|                  | Low Birthweight | Normal Birthweight |           |
| Death            | 21,054          | 14,442             | 35,496    |
| Live at 1 year   | 271,269         | 3,804,294          | 4,075,563 |
| Total            | 292,323         | 3,818,736          | 4,111,059 |

$$RR = \frac{21054}{292323} : \frac{14442}{3818736} = 19.0$$

Much greater effect of birthweight on infant mortality than we saw for a mother's marital status.

## Studi caso-controllo



Gli studi caso-controllo selezionano dei soggetti con l'outcome di interesse (CASI) e li confrontano a soggetti senza (CONTROLLI)

### Utili quando:

- L'outcome è raro;
- C'è una ragionevole evidenza di una esposizione nel passato;

Valutano **odds ratios** e non rischi assoluti

### Limiti:

- «Recall/Interviewer bias»: i casi possono essere più precisi nel riferire sulla (passata) esposizione;
- Difficile la selezione di controlli adeguati;
- Se si utilizzano procedure di **«matching»** da valutare la generalizzabilità dei risultati;
- Confondenti : bisogna valutare spiegazioni alternative alle associazioni osservate

|             | Malati   | Sani     |
|-------------|----------|----------|
| Esposti     | <b>a</b> | <b>b</b> |
| Non Esposti | <b>c</b> | <b>d</b> |

An alternative quantity that is used in evaluating risks is the **odds** of D as given by:  $\frac{P(D)}{P(\bar{D})}$

The odds gives the likelihood of D occurring relative to it not occurring: “how likely am I to win?” as compared to “how likely am I to lose?”

An even odds event D (odds of D are 1) is equivalent to  $P(D)=1/2$ , that is, the **same chance** of winning as losing.

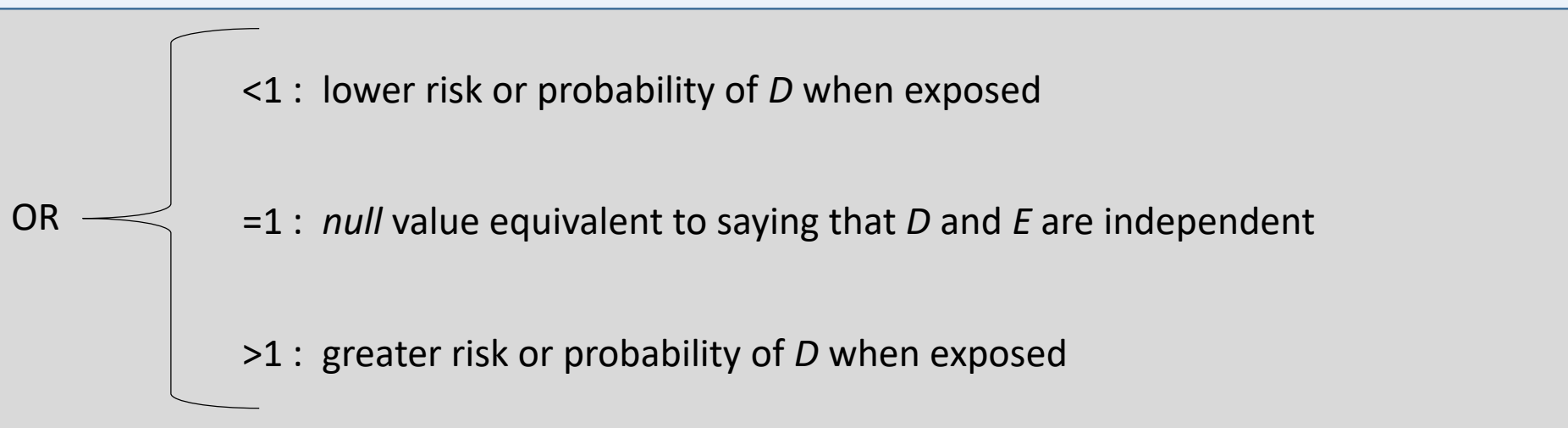
The Odds Ratio measures association by comparing the odds of D in the exposed and unexposed.

The Odds Ratio for D associated with E is defined by:

$$OR = \frac{P(D|E)}{P(\bar{D}|E)} : \frac{P(D|\bar{E})}{P(\bar{D}|\bar{E})}$$

$$OR=(a/c):(b/d)$$

|             | Malati | Sani |
|-------------|--------|------|
| Esposti     | a      | b    |
| Non Esposti | c      | d    |



The Odds Ratio is also the basis of a *multiplicative model* for the risk of  $D$ .

Like  $RR$ ,  $OR > 0$ , but unlike  $RR$ ,  $OR$  *has no upper limit* whatever the baseline risk  $P(D|\bar{E})$  is.

Thus, the  $OR$  can be effectively used as a scale for association even when  $P(D|\bar{E})$  is large.

| Infant Mortality | Mother's Marital Status |           |
|------------------|-------------------------|-----------|
|                  | Unmarried               | Married   |
| Death            | 16,712                  | 18,784    |
| Live at 1 year   | 1,197,142               | 2,878,421 |
| Total            | 1,213,854               | 2,897,205 |

The OR for infant mortality associated with an unmarried mother is:

$$OR = \left[ \frac{16712}{1213854} : \frac{1197142}{1213854} \right] : \left[ \frac{18784}{2897205} : \frac{2878421}{2897205} \right] = 2.14$$

Associated with low birthweight, the OR is:

$$OR = \left[ \frac{21054}{292323} : \frac{271269}{292323} \right] : \left[ \frac{14442}{3818736} : \frac{3804294}{3818736} \right] = 20.4$$

| Infant Mortality | Birthweight     |                    | Total     |
|------------------|-----------------|--------------------|-----------|
|                  | Low Birthweight | Normal Birthweight |           |
| Death            | 21,054          | 14,442             | 35,496    |
| Live at 1 year   | 271,269         | 3,804,294          | 4,075,563 |
| Total            | 292,323         | 3,818,736          | 4,111,059 |

# Symmetry of roles of disease and exposure in the odds ratio

The Odds Ratio is notoriously confusing when first encountered, particularly in contrast to the simplicity of the interpretation for the Relative Risk. Why is the Odds Ratio then used so often\*? A fundamental reason is that the Odds Ratio is **symmetric** in the roles of D and E.

**Reversing** the roles of D and E makes **no difference** in Odds Ratio : this is the **key** to estimating association between an exposure and disease in **case-control studies**.



$$\begin{aligned}
 OR &= \frac{P(D|E)}{P(\bar{D}|E)} : \frac{P(D|\bar{E})}{P(\bar{D}|\bar{E})} = \frac{P(D \& E)/P(E)}{P(\bar{D} \& E)/P(E)} : \frac{P(D \& \bar{E})/P(\bar{E})}{P(\bar{D} \& \bar{E})/P(\bar{E})} \\
 &= \frac{P(D \& E)}{P(\bar{D} \& E)} : \frac{P(D \& \bar{E})}{P(\bar{D} \& \bar{E})} = \frac{P(D \& E)}{P(D \& \bar{E})} : \frac{P(\bar{D} \& E)}{P(\bar{D} \& \bar{E})} \\
 &= \frac{P(D \& E)/P(D)}{P(D \& \bar{E})/P(D)} : \frac{P(\bar{D} \& E)/P(\bar{D})}{P(\bar{D} \& \bar{E})/P(\bar{D})} \\
 &= \frac{P(E|D)}{P(\bar{E}|D)} : \frac{P(E|\bar{D})}{P(\bar{E}|\bar{D})}
 \end{aligned}$$

\*Also for the popularity of the **logistic regression** model

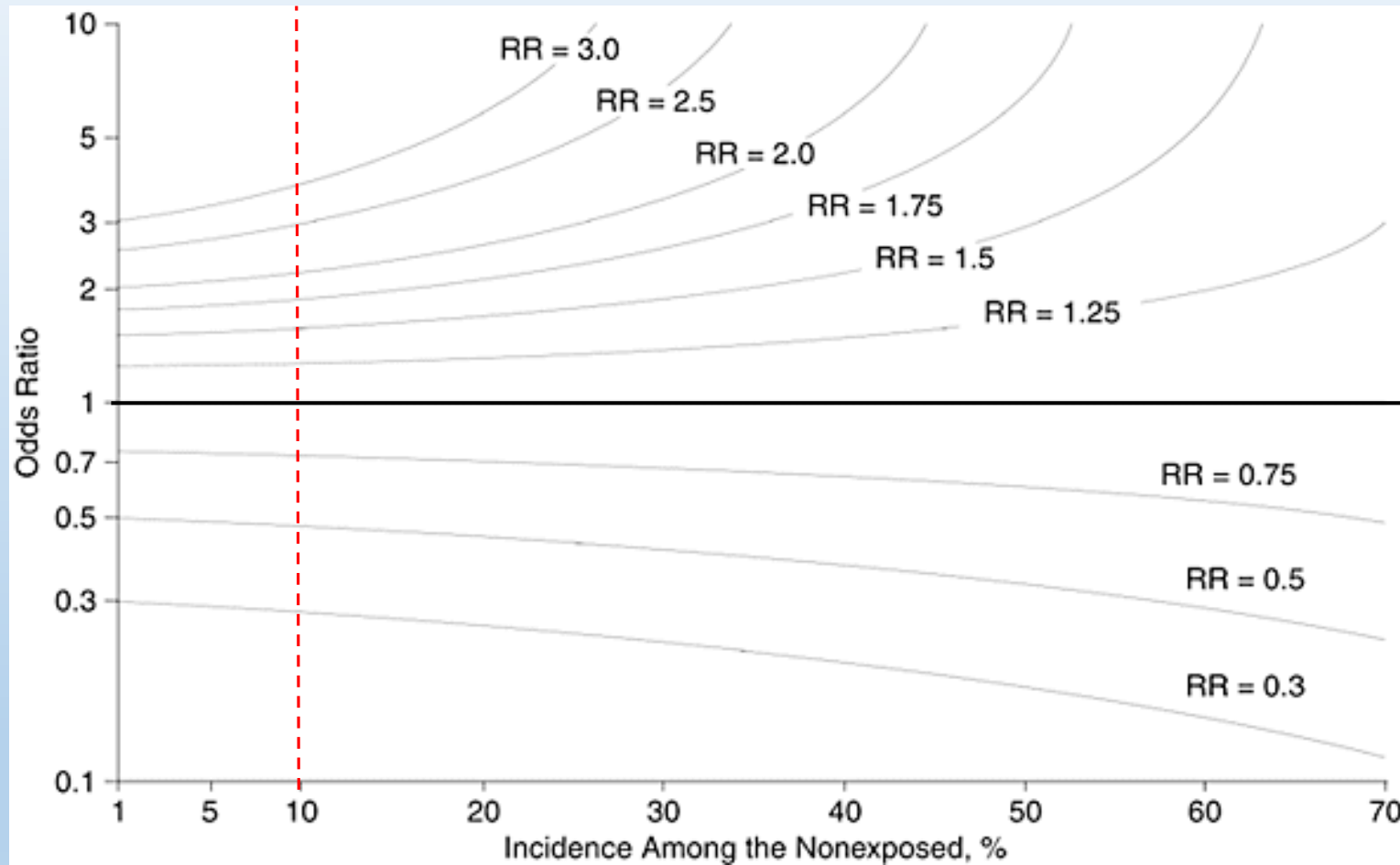
## The odds ratio as an approximation to the relative risk

If the risk of disease is **low** - that is, the disease is **rare** - in both exposed (E) and unexposed (not E),  $P(\bar{D}|E)$  and  $P(\bar{D}|\bar{E})$  are both close to 1 and the OR and the RR are *approximately* equal:

$$P(\bar{D}|E) \approx P(\bar{D}|\bar{E}) \approx 1 \qquad OR \approx \frac{P(D|E)}{P(D|\bar{E})} = RR$$

Generally, OR is similar to the RR when the *sum of the risks* - in the exposed and unexposed - is  $< 0.1$

The relationship between relative risk (RR) and odds ratio (OR) by incidence of the outcome:



When the **incidence** of an outcome is low (<10%), the odds ratio is *close* to the relative risk.

The more frequent the outcome becomes, the more the odds ratio will **overestimate** the relative risk when it is more than 1 or **underestimate** the relative risk when it is less than 1.

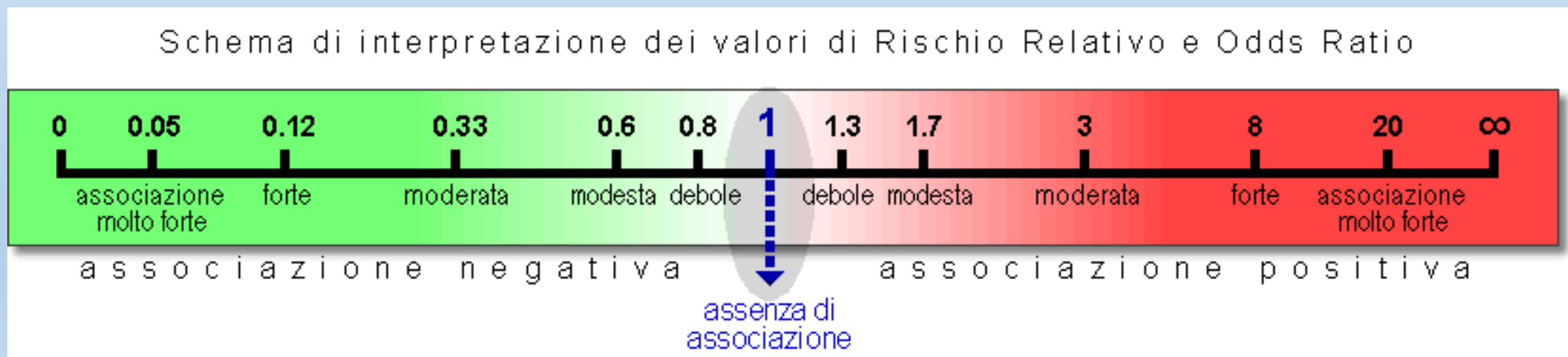
L'interpretazione dei valori numerici è analoga sia che si tratti di valori di OR che di valori di RR.

È intuitivo che un valore **=1** indica **assenza di associazione** tra malattia ed esposizione, in quanto:

- per il **rischio relativo**: l'incidenza negli esposti è uguale all'incidenza nei non esposti;
- per l'**odds ratio**: gli odds di esposizione nei casi sono uguali agli odds di esposizione nei controlli.

Un valore **<1** indica una associazione negativa (cioè il fattore può **proteggere** dalla malattia) mentre un rapporto **>1** indica l'esistenza di una associazione positiva (il fattore può **aumentare il rischio** della malattia).

Più i valori si discostano da 1, *in un senso o nell'altro...*, più l'associazione è forte.



Misure di Rischio: calcolo dell'intervallo di confidenza per RR

|                                | Apgar score <7 | Apgar score >7 | Tot         |
|--------------------------------|----------------|----------------|-------------|
| Crescita fetale<br>simmetrica  | 2<br>(a)       | 14<br>(b)      | 16<br>(a+b) |
| Crescita fetale<br>asimmetrica | 33<br>(c)      | 58<br>(d)      | 91<br>(c+d) |
| Tot                            | 35             | 72             | 107         |

Lo score Apgar viene calcolato per valutare lo stato di salute di un neonato. I neonati con punteggio alla nascita inferiore a 4 sono gravemente depressi e necessitano di intervento medico immediato, quelli con punteggio fra 4 e 6 sono moderatamente "a rischio", bisognosi di assistenza, vigilanza e ripetizione del test ogni 5 minuti, i neonati con punteggio fra il 7 e il 10 sono considerati normali.

$\log(RR) = \log(0.345) = -1.065$

$\log(RR) \pm 1.96 * se(\log(RR)) = -1.065 \pm 1.96 * 0.676$

$\log(RR) \text{ 95\% CI : } [-2.389; 0.259] \quad RR \text{ 95\% CI : } [\exp(-2.389); \exp(0.259)]=[0.091; 1.296]$

Notare che il 95% CI  
contiene 1...

$RR=[2/16]/[33/91]=0.345$

Il rischio relativo di avere un basso score nel gruppo che presentava crescita simmetrica all'ecografia è il 35% rispetto al gruppo che presentava una crescita asimmetrica all'ecografia.

Per calcolare l'intervallo di confidenza di RR bisogna passare alla scala logaritmica:

$\log(\widetilde{RR}) \sim Normal(\log(RR), var(\log(RR)))$

$se(\log(\widetilde{RR})) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a + b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c + d}}$

$se(\log(\widetilde{RR})) = \sqrt{\frac{1}{2} - \frac{1}{16} + \frac{1}{33} - \frac{1}{91}} = 0.676$

\*Test di ipotesi su RR: Testare l'ipotesi nulla  $H_0 : RR= 1$  è equivalente ad effettuare un test di indipendenza in una tabella  $2 \times 2$  (test Chi-quadrato). Nel nostro esempio, il Chi-quadrato ha un p value=0.08, quindi non c'è una evidenza sufficiente per rigettare l'ipotesi nulla.

|                 | Erosione dentale | Non erosione dentale | Tot |
|-----------------|------------------|----------------------|-----|
| 6+ ore di nuoto | 32               | 118                  | 150 |
| <6 ore di nuoto | 17               | 127                  | 144 |
| Tot             | 49               | 245                  | 294 |

Studio caso-controllo in un campione di nuotatori per vedere se c'è una associazione tra l'esposizione al cloro e l'erosione dello smalto dentale.

$\log(OR) = \log(2.026) = 0.706$

$\log(OR) \pm 1.96 * se(\log(OR)) = 0.706 \pm 1.96 * 0.326$

$\log(OR) \text{ 95\% CI : [0.067; 1.345] } \quad \text{OR 95\% CI : [exp(0.067); exp(1.345)] = [1.069; 3.840]}$

$OR = [32 * 127] / [118 * 17] = 2.026$

L'esposizione a 6+ ore di nuoto a settimana **è circa due volte maggiore** nel gruppo con erosione dello smalto dentale rispetto ai nuotatori senza erosione.

Per calcolare l'intervallo di confidenza di OR bisogna passare alla scala logaritmica:

$\log(\widetilde{OR}) \sim Normal(\log(OR), var(\log(OR)))$

$$se(\log(\widetilde{OR})) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$
  
$$se(\log(\widetilde{OR})) = \sqrt{\frac{1}{32} + \frac{1}{118} + \frac{1}{17} + \frac{1}{127}} = 0.326$$

Notare che il 95% CI NON contiene 1...

**\*Test di ipotesi su RR:** Testare l'ipotesi nulla  $H_0 : OR = 1$  è equivalente ad effettuare un test di indipendenza in una tabella  $2 \times 2$  (test Chi-quadrato). Nel nostro esempio, il Chi-quadrato ha un p value=0.03, quindi rigettiamo l'ipotesi nulla di indipendenza.

|             | MALATI | SANI | Totale |
|-------------|--------|------|--------|
| ESPOSTI     | a      | b    | a+b    |
| NON ESPOSTI | c      | d    | c+d    |
| Totale      | a+c    | b+d  | N      |

Ingredienti «aggiuntivi»:

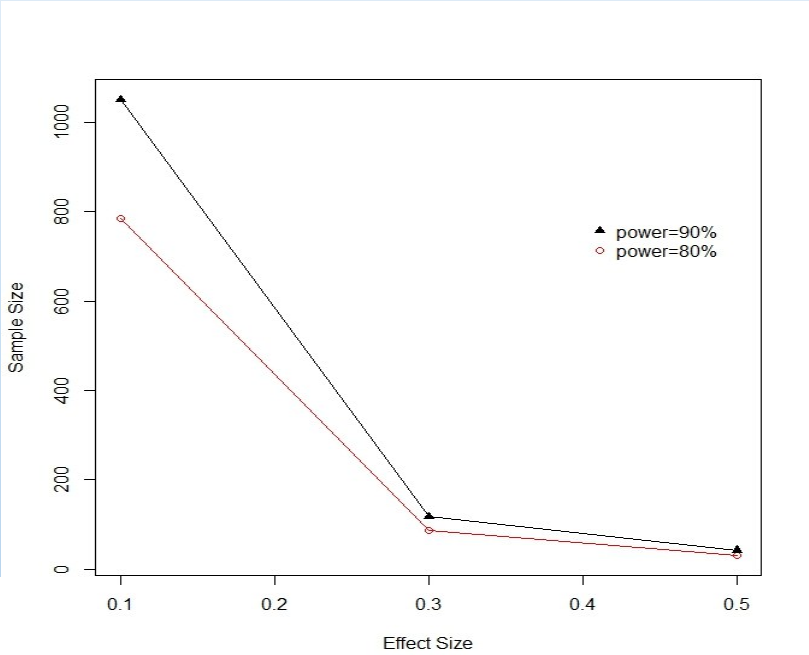
COORTE:

- Incidenza attesa di evento nel gruppo dei non esposti
- Rapporto non esposti/esposti

CASO/CONTROLLO:

- Prevalenza attesa di esposizione nel gruppo dei controlli
- Rapporto casi/controlli

In questo caso **l'effect size** corrisponde alla «forza» dell'associazione che ci attendiamo (collegata alla dimensione dell'**odds ratio/relative risk**).

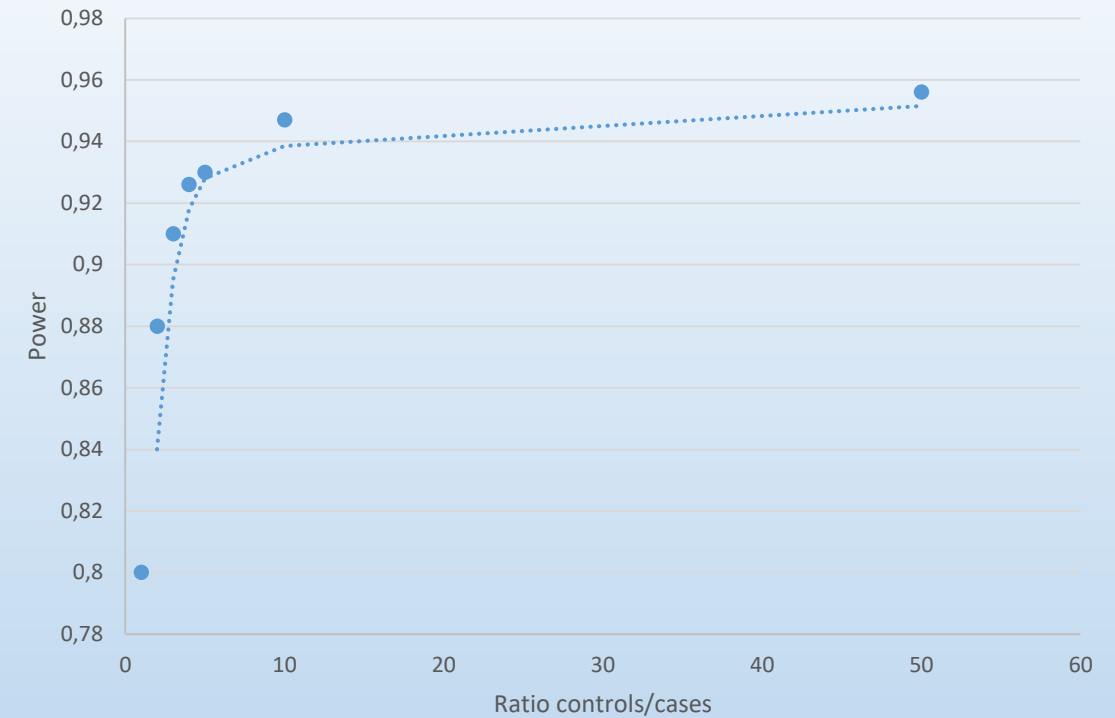


| Size of effect | $w = \phi$ | odds ratio* |
|----------------|------------|-------------|
| small          | .1         | 1.49        |
| medium         | .3         | 3.45        |
| large          | .5         | 9           |

CASI/CONTROLLI (oppure -> Esposti/Non Esposti):  
raramente è necessario includere  
più di 3 o 4 controlli (o non esposti) rispetto ai casi (o esposti).

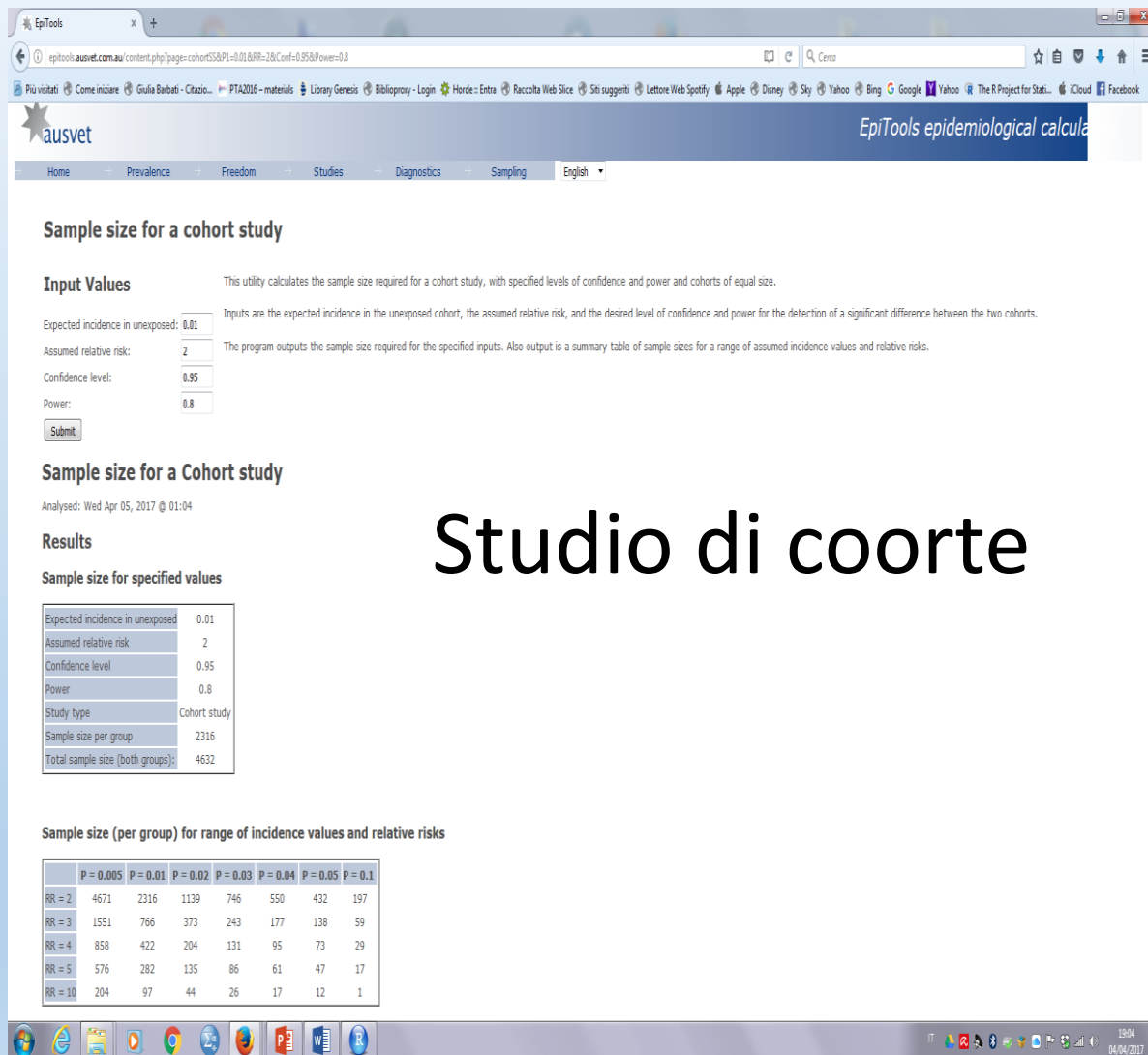
Es: individuare un RR (Rischio Relativo) di almeno 2 per un outcome che avviene nel gruppo dei non esposti con una incidenza pari a 0.01, ad un livello di significatività del 5% ed una potenza dell'80%:

**2319** esposti vs **2319** non esposti.



| Ratio | Power |
|-------|-------|
| 1:1   | 0,80  |
| 2:1   | 0,88  |
| 3:1   | 0,91  |
| 4:1   | 0,926 |
| 5:1   | 0,93  |
| 10:1  | 0,947 |
| 50:1  | 0,956 |

<http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=cohortSS>



**Sample size for a cohort study**

**Input Values**

This utility calculates the sample size required for a cohort study, with specified levels of confidence and power and cohorts of equal size.

Inputs are the expected incidence in the unexposed cohort, the assumed relative risk, and the desired level of confidence and power for the detection of a significant difference between the two cohorts.

The program outputs the sample size required for the specified inputs. Also output is a summary table of sample sizes for a range of assumed incidence values and relative risks.

Expected incidence in unexposed: 0.01  
Assumed relative risk: 2  
Confidence level: 0.95  
Power: 0.8

**Submit**

**Sample size for a Cohort study**

Analysed: Wed Apr 05, 2017 @ 01:04

**Results**

**Sample size for specified values**

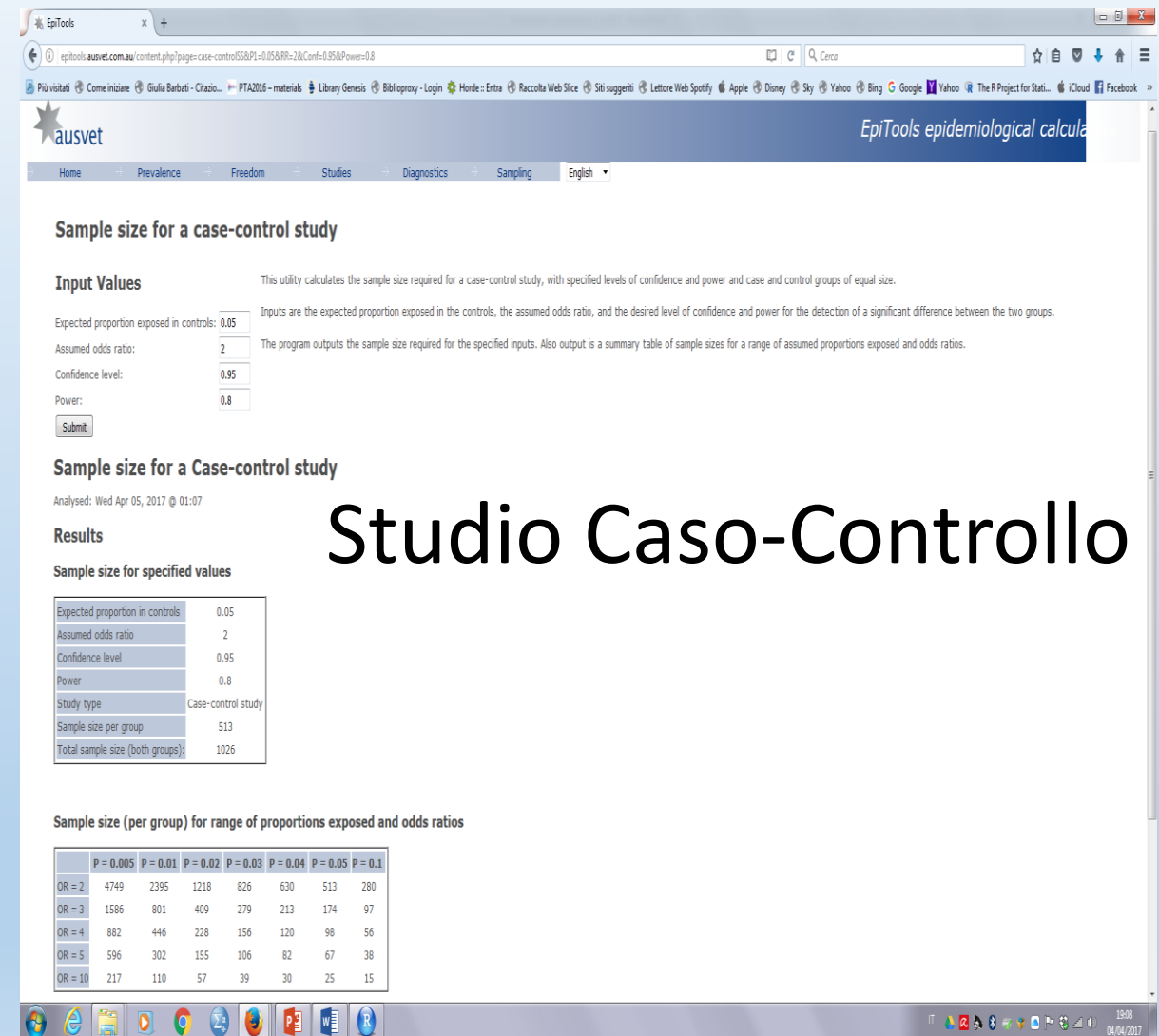
|                                 |              |
|---------------------------------|--------------|
| Expected incidence in unexposed | 0.01         |
| Assumed relative risk           | 2            |
| Confidence level                | 0.95         |
| Power                           | 0.8          |
| Study type                      | Cohort study |
| Sample size per group           | 2316         |
| Total sample size (both groups) | 4632         |

**Sample size (per group) for range of incidence values and relative risks**

|         | P = 0.005 | P = 0.01 | P = 0.02 | P = 0.03 | P = 0.04 | P = 0.05 | P = 0.1 |
|---------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|
| RR = 2  | 4671      | 2316     | 1139     | 746      | 550      | 432      | 197     |
| RR = 3  | 1551      | 766      | 373      | 243      | 177      | 138      | 59      |
| RR = 4  | 858       | 422      | 204      | 131      | 95       | 73       | 29      |
| RR = 5  | 576       | 282      | 135      | 86       | 61       | 47       | 17      |
| RR = 10 | 204       | 97       | 44       | 26       | 17       | 12       | 1       |

Studio di coorte

<http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=case-controlSS>



**Sample size for a case-control study**

**Input Values**

This utility calculates the sample size required for a case-control study, with specified levels of confidence and power and case and control groups of equal size.

Inputs are the expected proportion exposed in the controls, the assumed odds ratio, and the desired level of confidence and power for the detection of a significant difference between the two groups.

The program outputs the sample size required for the specified inputs. Also output is a summary table of sample sizes for a range of assumed proportions exposed and odds ratios.

Expected proportion exposed in controls: 0.05  
Assumed odds ratio: 2  
Confidence level: 0.95  
Power: 0.8

**Submit**

**Sample size for a Case-control study**

Analysed: Wed Apr 05, 2017 @ 01:07

**Results**

**Sample size for specified values**

|                                         |                    |
|-----------------------------------------|--------------------|
| Expected proportion exposed in controls | 0.05               |
| Assumed odds ratio                      | 2                  |
| Confidence level                        | 0.95               |
| Power                                   | 0.8                |
| Study type                              | Case-control study |
| Sample size per group                   | 513                |
| Total sample size (both groups)         | 1026               |

**Sample size (per group) for range of proportions exposed and odds ratios**

|         | P = 0.005 | P = 0.01 | P = 0.02 | P = 0.03 | P = 0.04 | P = 0.05 | P = 0.1 |
|---------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|
| OR = 2  | 4749      | 2395     | 1218     | 826      | 630      | 513      | 280     |
| OR = 3  | 1586      | 801      | 409      | 279      | 213      | 174      | 97      |
| OR = 4  | 882       | 446      | 228      | 156      | 120      | 98       | 56      |
| OR = 5  | 596       | 302      | 155      | 106      | 82       | 67       | 38      |
| OR = 10 | 217       | 110      | 57       | 39       | 30       | 25       | 15      |

Studio Caso-Controllo