

## C.I. di Metodologia clinica

### Modulo 5.

### I metodi per la sintesi e la comunicazione delle informazioni sulla salute

**Quali informazioni per la salute?**



Metodologia clinica 5.3 Le variabili



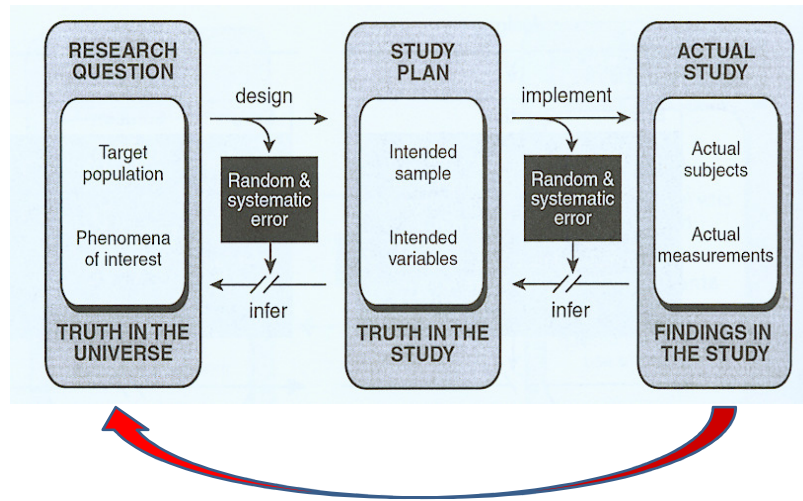
## I metodi per la produzione delle informazioni sulla salute

**Alla fine di questa lezione dovrete essere in grado di:**

- spiegare il concetto di variabile
- classificare i tipi di variabile
- indicare i principali problemi legati al processo di misura
- descrivere i concetti di precisione e accuratezza della misura
- descrivere il significato di errore sistematico e casuale
- interpretare le principali misure di posizione e di variabilità



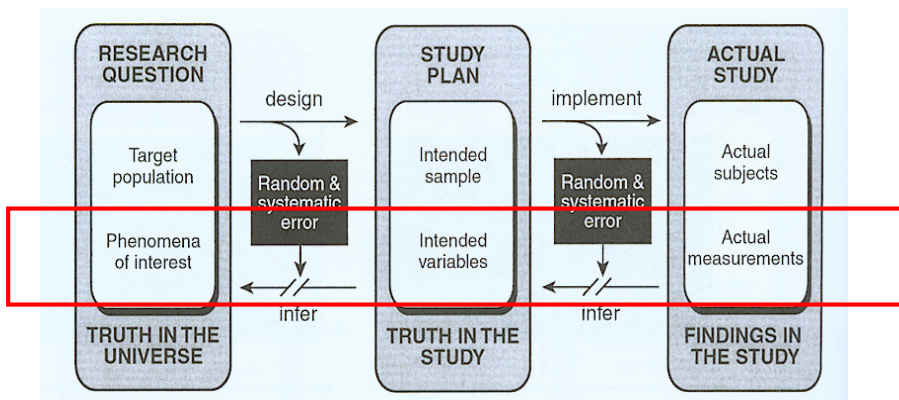
## La struttura della ricerca clinica



Metodologia clinica 5.1



## La struttura della ricerca clinica



**Che cosa misuriamo?**

Metodologia clinica 5.1



## Quali informazioni raccogliere?

- La scelta dipende dall'obiettivo di studio
- L'utilità dipende dalla chiarezza della definizione
- Le variabili di esito misurano il fenomeno studiato
- Le variabili di esposizione misurano le caratteristiche che possono spiegare l'esito (individuali, sociali, ambientali)
- Le variabili sono spesso indicatori di concetti sottostanti più complessi. Più è complesso questo concetto più è difficile spiegare l'esito → riduzionismo

Ad esempio, se troviamo che c'è una differenza fra uomini e donne, che significa?

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## Il sesso (genere) come variabile complessa

### Differenze possibili

- Biologiche
- Malattie concomitanti
- Comportamentali
- Sociali
- Lavorative
- Economiche

### Esempi

- Ormoni
- Diabete per rischio CVD
- Fumo
- Tempo in casa
- Tipo di occupazione
- Guadagno

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## Il Venerdì di Repubblica 7/10/2011

*“Non basta disaggregare per sesso i dati, bisogna costruire indicatori sensibili al genere.*

*L’approccio di genere guarda se le donne hanno un lavoro, ma indaga contestualmente sul perché non lo hanno ... Questo significa indicatore sensibile al genere”*

Linda L. Sabbatini, Direttore Dipartimento statistiche sociali e ambientali ISTAT

**La scelta di cosa misurare non è neutrale, ma dipende dalla nostra conoscenza pregressa e da quale fenomeno vogliamo essere in grado di riconoscere.**

Metodologia clinica 5.3 Le variabili

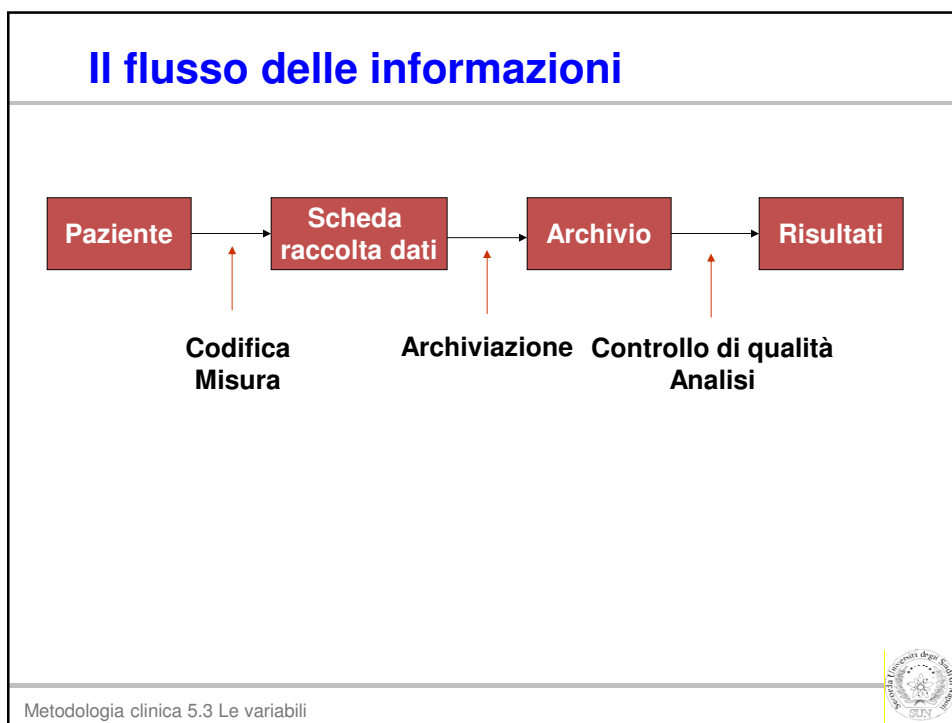


## Una ‘buona’ variabile è

- Adeguata all’obiettivo
- Operativamente definita
- Accurata
- Oggettiva
- Riproducibile
- Accettabile
- Misurata in tutti i soggetti
- Definita prima dell’inizio dello studio

Metodologia clinica 5.3 Le variabili





## La misura

- Quando misuriamo attribuiamo un numero a una proprietà di oggetti o eventi (variabile)
  - ❑ diretta (PA, colesterolo)
  - ❑ indiretta (intelligenza, QoL, salute, qualità dell'aria)
- Condizione necessaria è che ci sia una definizione chiara, condivisa e predefinita della proprietà da misurare
- Bisogna distinguere fra misurazione (i metodi e le procedure utilizzati) e misura (cioè la particolare realizzazione del processo di misura)
- E' l'obiettivo dello studio a determinare i metodi e le procedure necessarie e la precisione e l'accuratezza richieste

Metodologia clinica 5.3 Le variabili

## Come raccogliere le informazioni?

- Quale scala di misura utilizzare?

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## Le variabili

Di che tipo sono le variabili?

- **Qualitative**

- Nominale (gruppo sanguigno) *AB è diverso da B*
- Ordinale (stadio del tumore) *IV è più grave di III*

- **Quantitative**

- Discrete o di conta (numero di figli) *8 - 3 = 5*
- Continue o di misura (altezza, peso)

- **Semiquantitative o di punteggio (motivazione, voto)**

- **Tempo ad un dato evento**

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## L'indice di APGAR per la vitalità del neonato

è una variabile di punteggio (semiquantitativa)

Parametro	0 punti	1 punto	2 punti
<b>Battito cardiaco</b>	assente	< 100 bpm	> 100 bpm
<b>Respirazione</b>	assente	debole o irregolare	vigorosa con pianto
<b>Tono Muscolare</b>	assente (atonia)	flessione accennata	movimenti attivi
<b>Riflessi</b> (risposta al catetere nasofaringeo)	assente	scarsa	starnuto, pianto vivace, tosse
<b>Colore della pelle</b>	cianotico o pallido	estremità cianotiche	normale

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## Le variabili

Di che tipo sono le variabili?

- In relazione all'osservatore

- Oggettive
- Soggettive

*Esterne all'osservatore*

*Legate all'osservatore*

- In relazione all'obiettivo

- Esplicative (indipendenti)
- Risposta (dipendenti)

**Esposizione**

**Esito**

- In relazione alla struttura

- Derivate ( BMI = peso [kg]/altezza [m<sup>2</sup>])
- Composte

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## L'indice di APGAR per la vitalità del neonato

è una variabile derivata

Parametro	0 punti	1 punto	2 punti
<b>Battito cardiaco</b>	assente	< 100 bpm	> 100 bpm
<b>Respirazione</b>	assente	debole o irregolare	vigorosa con pianto
<b>Tono Muscolare</b>	assente (atonia)	flessione accennata	movimenti attivi
<b>Riflessi</b> (risposta al catetere nasofaringeo)	assente	scarsa	starnuto, pianto vivace, tosse
<b>Colore della pelle</b>	cianotico o pallido	estremità cianotiche	normale

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## Variabili composte

### ONTARGET

*N Engl J Med 2008;358:1547-59*

*Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*

L'*endpoint* primario di efficacia era il tempo all'evento composto da morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio, ictus e ospedalizzazione per scompenso cardiaco

### ALLHAT

*JAMA. 2002;288:2981-2997*

*Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic.*

L'*endpoint* primario di efficacia era il tempo all'evento composto da morte per cause cardiovascolari e l'infarto miocardico non fatale

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## Come raccogliere le informazioni?

- Quale scala di misura utilizzare?
- Quali strumenti utilizzare (es. questionari)?
- Gli strumenti utilizzati sono validati?

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## Che misuriamo?

### **Cardiovascular Risk Factors and Disease Management in Type 2 Diabetic Patients With Diabetic Nephropathy**

*Diabetes Care* 29:498–503, 2006

Blood pressure monitoring as a mean of three measurements taken in a sitting position after 10 min of rest and with current drug regimens.

### **The Association between Microalbuminuria and Metabolic Syndrome in the General Population in Japan:**

**The Takahata Study**

DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6056

Systolic and diastolic blood pressures were determined by using a mercury manometer in a sitting position after at least 5 minutes rest. Measurement was performed twice, with the mean value used for statistical analysis.

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



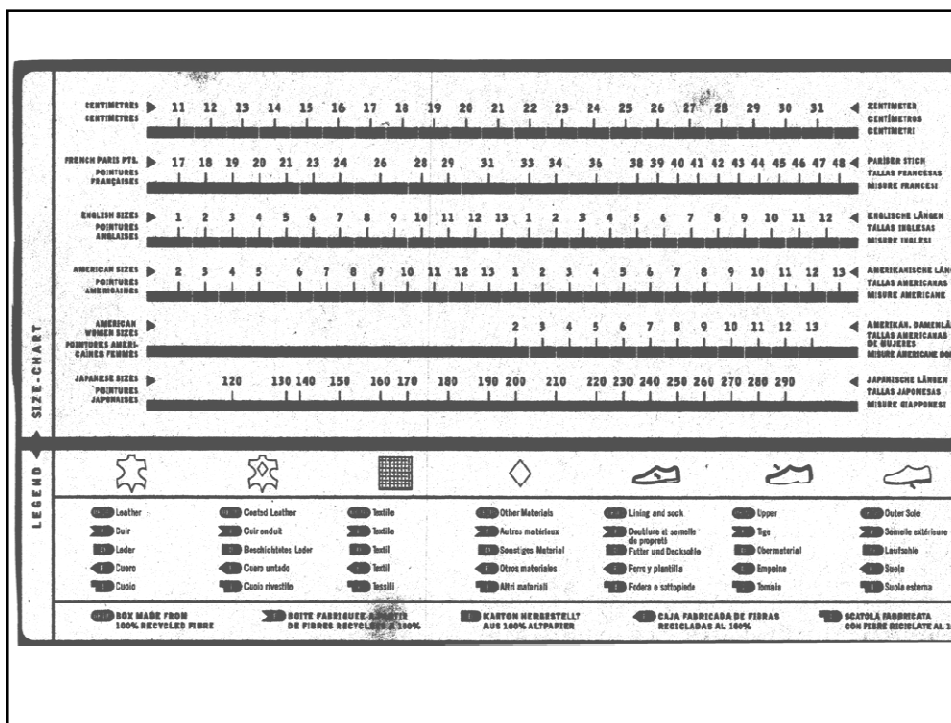
## Che misuriamo?

**Increased Sodium Intake Correlates With Greater Use of Antihypertensive Agents by Subjects With Chronic Kidney Disease** *AJH 2004; 18:1300-1305*

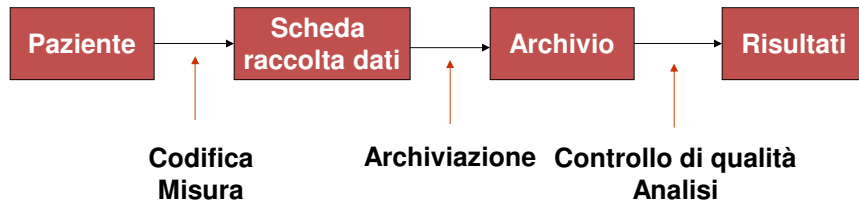
We retrospectively reviewed charts from June 1998 through to June 2003... Because of the retrospective nature of the study, BP measurements were not performed under a rigorous study protocol



Metodologia clinica 5.3 Le variabili

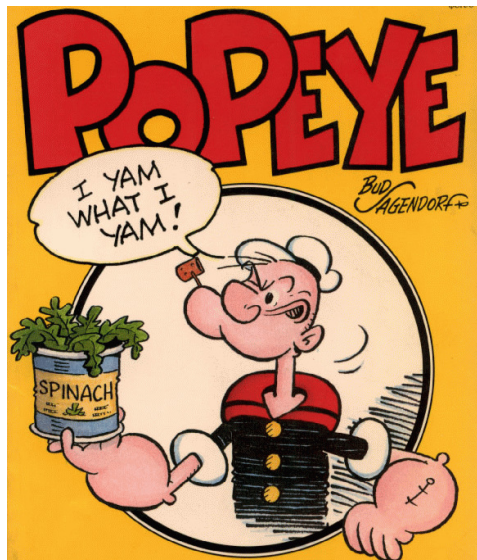


## Il flusso delle informazioni



Gli errori possono intervenire in ogni fase del processo di raccolta delle informazioni

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



Un 'fantastico' errore di trascrizione

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## La variabilità della misura

- variabilità biologica tra persone diverse (inter-individuale)
- variabilità temporale nella stessa persona (intra-individuale)
- variabilità legata allo strumento di misura
- variabilità legata al processo di misura

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## La variabilità della misura

- variabilità biologica tra persone diverse (inter-individuale)
- variabilità temporale nella stessa persona (intra-individuale)
- variabilità legata allo strumento di misura
- variabilità legata al processo di misura

E' estremamente improbabile che ripetendo la misura si abbia lo stesso risultato → conclusioni inevitabilmente incerte (approssimate)

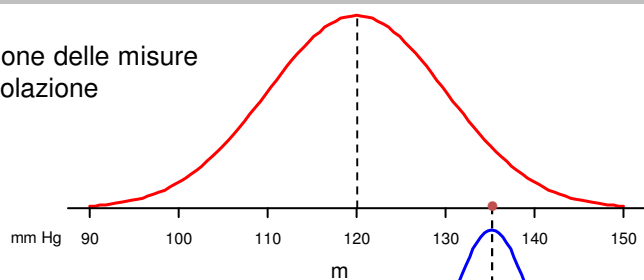
**Come interpretare il risultato?**

Metodologia clinica 5.3 Le variabili

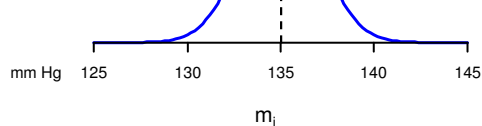


## Come interpretare la misura?

Distribuzione delle misure  
nella popolazione



Distribuzione delle misure  
in uno stesso soggetto

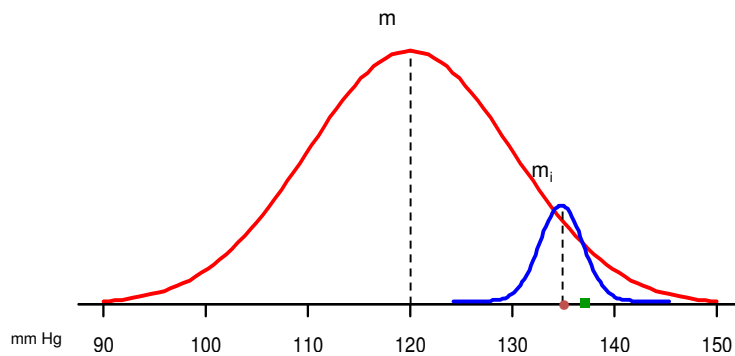


La singola misura è interpretabile solo in riferimento ad una distribuzione di misure, da cui quella osservata verosimilmente deriva.

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## Come interpretare la misura?



↔ Variazione entro soggetto

↔ Variazione tra soggetti

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## Gli errori di misura

### Errori accidentali o casuali

La variazione intorno al valore 'vero' di misure ripetute della stessa quantità nello stesso individuo, dovuta a cause indeterminate e non controllabili.

Gli errori positivi e negativi hanno uguale probabilità di verificarsi e tendono ad annullarsi nel lungo periodo

### Precisione

La concordanza di misure indipendenti di una stessa quantità ripetute nelle stesse condizioni.

Indica la variabilità che ci si può aspettare fra misure della stessa quantità solo per effetto dell'errore di misura

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## Gli errori di misura

### Errori sistematici (bias)

La variazione indotta nella stessa direzione da cause determinate o determinabili (es. deficienza del metodo di misura, sovra o sottostima dell'osservatore)

Indica di quanto, in media, le misure ripetute della stessa quantità si scostano dal valore 'vero'

### Accuratezza

La concordanza delle diverse misure con il valore 'vero'.

Indica quanto correttamente le misure riflettono il valore 'vero', cioè quello che vogliamo misurare (es. calibrazione in laboratorio, efficacia di un trattamento)

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## La misura

- Tutte le misure sono affette da errore
- Tutte le misure sono più o meno approssimate; valutare una misura significa conoscerne il grado di approssimazione
- La qualità delle informazioni, e quindi l'affidabilità delle conclusioni, dipende dal controllo sugli errori
- Il controllo statistico è la capacità di misurare le differenze e contenere la variabilità in un ambito ragionevole

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## L'analisi statistica



- Descrizione
  - ❖ Distribuzioni di frequenza
  - ❖ Rappresentazioni grafiche
  - ❖ Misure di sintesi
    - di posizione
    - di variabilità

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



<b>Cardiovascular Risk Factors and Disease Management in Type 2 Diabetic Patients With Diabetic Nephropathy</b>	
<i>Diabetes Care</i> 29:498–503, 2006	
Table 1—Clinical characteristics and laboratory parameters of the participants	
Age (years)	65.7 ± 8.7
Men (%)	47
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.3 ± 4.9
Systolic blood pressure (mmHg)	136.7 ± 13.5
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.6 ± 6.8
Duration of hypertension (years)	8.5 ± 6.7
Cigarette smoking (%)	23.6
At least one cardiovascular event (%)	23.0
Left ventricular hypertension (%)	30.9
Hospitalization in the last year (%)	21.8
Family history for cardiovascular event (%)	27.7
Data are means ± SD unless otherwise indicated. Cardiovascular event includes acute myocardial infarction, transient ischemic attack, or stroke.	

## Le più comuni misure di posizione

### Media aritmetica

$$\hat{\mu} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

E' il baricentro della distribuzione dei valori

### Mediana (quartili)

Dividono la distribuzione ordinata di tutti i valori in due (quattro) parti di uguale frequenza (ranghi)

### Moda

E' il valore più frequente

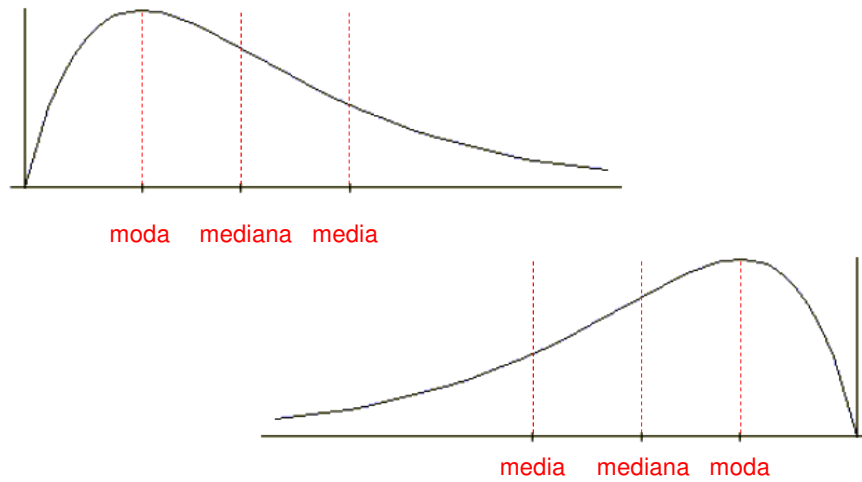
### Rapporti

- **proporzioni (rischi)**
- **coesistenza (odds)**

Rapporto di una parte al tutto  
Rapporto di due quantità complementari



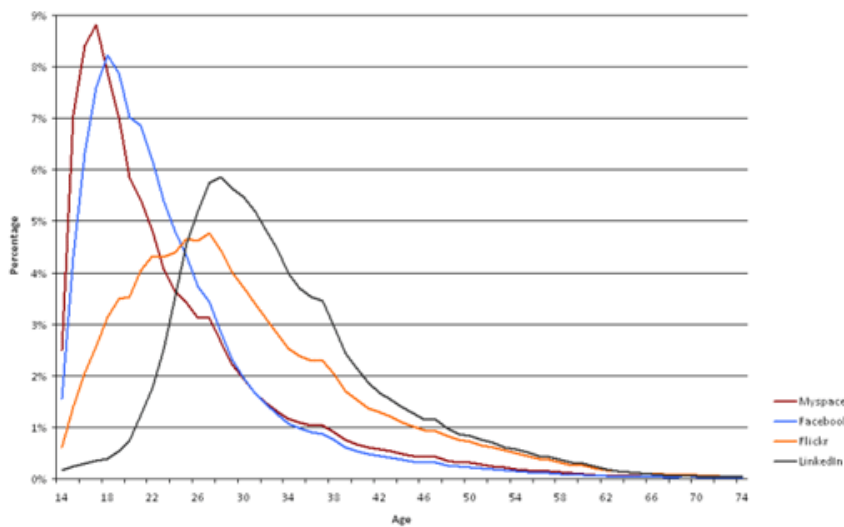
## Distribuzioni asimmetriche



Metodologia clinica 5.3 Le variabili



Percentage of Social Network Users Across All Ages



Metodologia clinica 5.3 Le variabili



## Le più comuni misure di variabilità (dispersione)

### Deviazione standard

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \hat{\mu})^2}{n-1}}$$

□ Misura di quanto in media i valori osservati si discostano dalla media

□  $n-1$  = gradi di libertà

### Varianza

$$\sigma^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

□ Se la distribuzione è simile alla gaussiana, in un intervallo di  $\pm 2$  DS intorno alla media è compreso circa il 95% di tutte le osservazioni

### Differenza interquartile

$$Q_3 - Q_1$$

□ Indica tra quali valori è compreso il 50% centrale delle osservazioni

Metodologia clinica 5.3 Le variabili



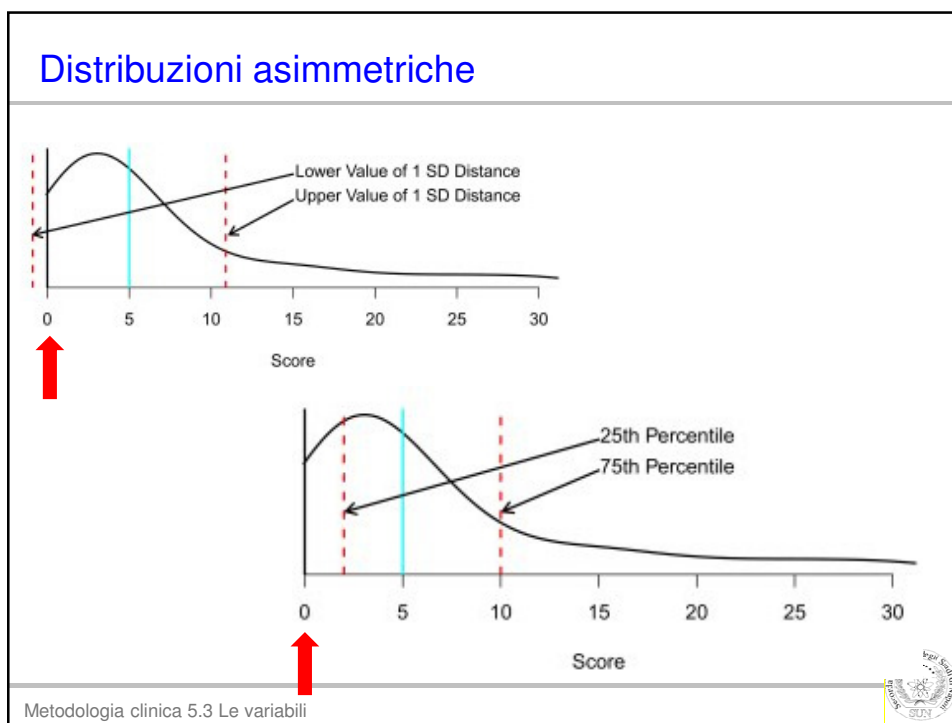
### Cardiovascular Risk Factors and Disease Management in Type 2 Diabetic Patients With Diabetic Nephropathy

Diabetes Care 29:498–503, 2006

Table 1—Clinical characteristics and laboratory parameters of the participants

A1C (%)		7.5 ± 1.3
Serum creatinine (mg/dl)		1.2 ± 0.6
Total cholesterol (mg/dl)		196.5 ± 40
LDL cholesterol (mg/dl)		118.6 ± 34.9
HDL cholesterol (mg/dl)		47.5 ± 11.8
Triglycerides (mg/dl)		151.6 ± 77.5
Serum uric acid (mg/dl)		5.2 ± 1.4
Hemoglobin (g/dl)		13.2 ± 1.4
Micro-/macroalbuminuric (n)	odds	749/98
GFR (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )		72.7 ± 24.7
Urinary sodium excretion (mmol/day)		169.8 ± 78.7

Data are means ± SD unless otherwise indicated. Cardiovascular event includes acute myocardial infarction, transient ischemic attack, or stroke.



Endocrine Effects of Adjuvant Letrozole + Triptorelin Compared With Tamoxifen + Triptorelin in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5319

**Table 1.** Baseline Characteristics of Patients

Characteristic	Tamoxifen + Triptorelin (n = 30)		Letrozole + Triptorelin (n = 51)	
	Median	Range	Median	Range
Age, years	44	30-53	44	28-53
17- $\beta$ -estradiol, pg/mL	12.4	< 5-157.8	14.0	< 5-775.5
FSH, mU/mL	63.9	3.7-117.7	59.2	3.3-125.9
LH, mU/mL	39.5	4.3-62.2	33.4	1.1-112.4
Progesterone, ng/mL	0.36	0.1-8.6	0.4	< 0.03-13.8
Testosterone, ng/mL	0.15	< 0.02-0.7	0.21	< 0.02-0.85
Androstenedione, ng/mL	1.02	0.08-49.1	1.16	0.4-5.6
DHEA-S, $\mu$ g/dL	129.8	7.8-363.1	156.2	29.0-337.9
Cortisol, $\mu$ g/dL	11.9	0.4-24.8	10.4	2.7-30.4
ACTH, pg/mL	17.0	5.2-377.4	19.0	2.2-215.6
Aldosterone, pg/mL	113.35	27.1-828.7	66.4	151.1-382.1

