

METODOLOGIA DELLA RICERCA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

annarita.vestri@uniroma1.it

Metodologia come logica della ricerca



rispetto alla filosofia della scienza (=> interpretazione, valutazione e giustificazione del metodo scientifico) e alle tecniche di ricerca (=> rilevazione ed analisi dei dati) la metodologia si colloca ad un *livello intermedio*, come studio critico delle procedure logiche dell'attività scientifica

"le considerazioni metodologiche sopravvengono quando andiamo ad indagare se i procedimenti con i quali sono state effettuate l'osservazione e la verifica sono legittimi" (Parsons)

Il metodo (dal greco *meta*, “attraverso” e *odos*, “strada”) indica la direzione verso la meta, la strada che si percorre. Il metodo è un procedimento ragionato di fare le cose. Non avere metodo significa non sapere cosa fare, non sapere come fare qualcosa, improvvisare, non aver stabilito delle regole.

La mancanza di metodo porta alla improvvisazione ed ad un probabile errore.

Al contrario, il metodo implica un procedimento pianificato, certo nei procedimenti seguiti, che può essere seguito da altri (metodo oggettivo), che può essere verificato, che evita (dove è possibile) errori.

Metodologia della ricerca

La ricerca biomedica è multidisciplinare, e spesso utilizza approcci integrati che si servono di modelli sperimentali molto diversi e con funzioni complementari.

La ricerca si può dividere in:

- **Ricerca pura**
- **Ricerca applicata**

La prima consente di elaborare e verificare teorie e ipotesi che saranno utili in futuro ma non direttamente applicabili per risolvere problemi clinici concreti.

La seconda invece propone risultati utilizzabili per risolvere problemi clinici di interesse immediato.

La buona ricerca sperimentale è quella che utilizza i modelli più idonei e che ottiene risultati riproducibili e significativi da un punto di vista conoscitivo e/o applicativo.

È da notare che le due categorie non sono tra loro mutuamente esclusive.

L'attenzione per i metodi di ricerca è importante perché ci consente di generare e controllare teorie e ipotesi metodologicamente corrette, evitando di

«far dire ai dati ciò che non possono dire»

In linea generale si deve:

- **identificare un problema di ricerca**
- **esplicitare e chiarire gli obiettivi**
- **disegno della ricerca**
- **metodi di rilevazione, analisi e interpretazione dei dati**

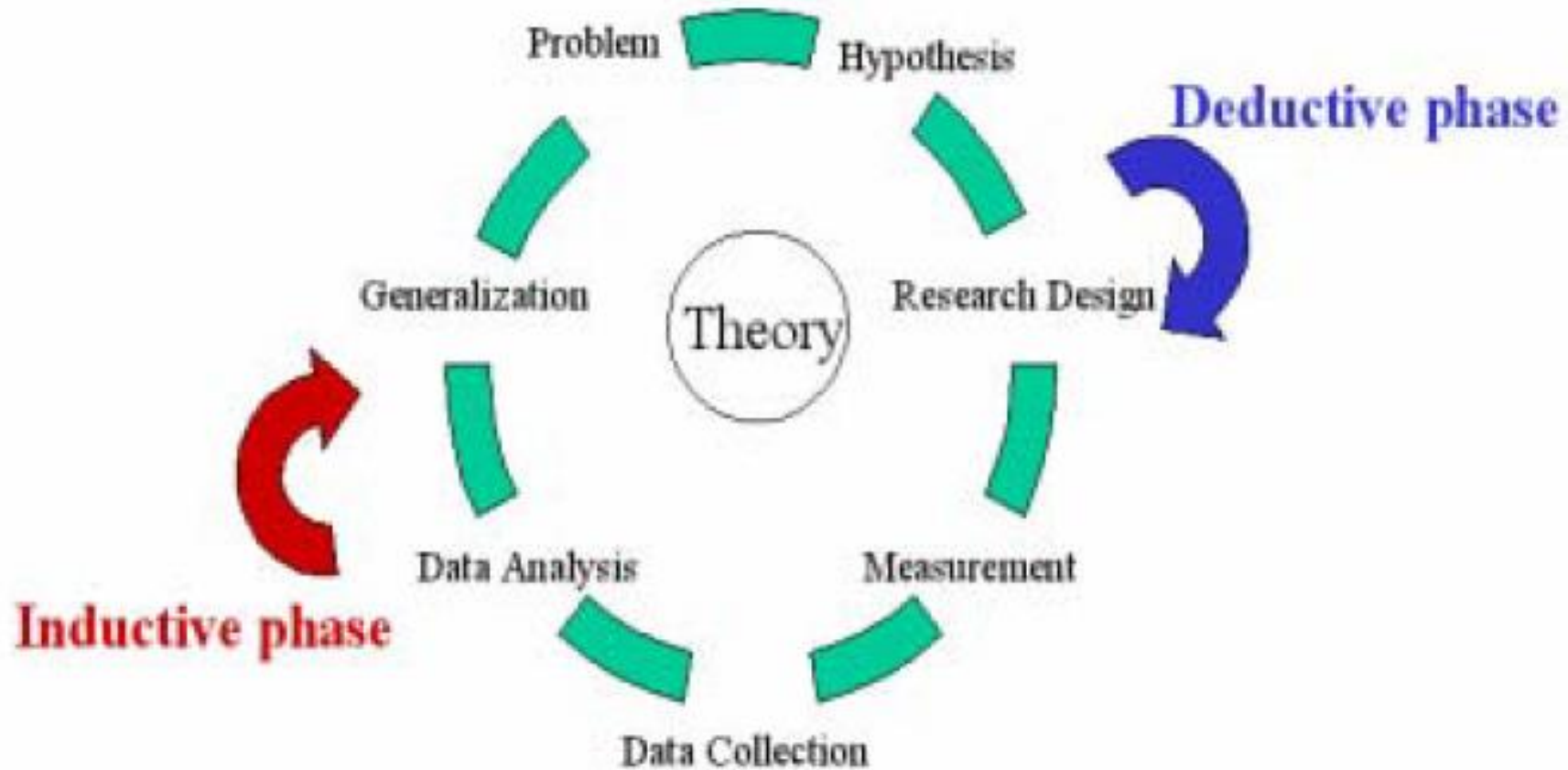


Figure 1-1. The Research Process.

Le fasi della ricerca

- 1. Definizione del problema**
- 2. Definizione dell'obiettivo della ricerca**
- 3. Scelta del disegno dello studio**
- 4. Individuazione delle variabili da studiare (scelta e definizione)**
- 3. Raccolta dei dati**
- 4. Valutazione della qualità del dato**
- 5. Elaborazioni statistiche**
- 6. Interpretazione dei risultati**
- 7. Comunicazione e trasferimento nella pratica dei risultati della ricerca**

Definizione del problema

- **Formulare quesiti generali di ricerca**
- **Effettuare indagini bibliografiche mirate sugli argomenti connessi con i quesiti**
- **Sviluppare uno schema concettuale/teorico di inquadramento dei problemi conoscitivi oggetto di studio**
- **Scegliere gli obiettivi di ricerca**

The Question



Come formulare un quesito

- **Alla base di ogni processo di ricerca deve esserci un quesito: in altre parole, l'obiettivo della ricerca deve essere quello di dare una risposta esplicita a un problema definito in maniera esplicita.**
- **E' necessario per prima cosa conoscere bene l'argomento che può essere oggetto della ricerca, approfondirlo, avere familiarità con i suoi vari aspetti.**
- **Dalla conoscenza di un argomento dovrebbero scaturire le idee di ricerca.**

Come formulare un quesito

- Dalla maturazione disciplinata delle idee, deriverà alla fine la formulazione del quesito di ricerca.
- Rispondere in modo chiaro al quesito diventa allora l'obiettivo della ricerca, che deve guidare tutto il resto della pianificazione.
- È possibile definire quesiti secondari, cioè altri aspetti a cui si può dare risposta nel corso della ricerca.
- E' importante però ricordare che i quesiti secondari, per definizione, non sono essenziali, e che non devono in alcun modo influenzare il perseguimento della risposta al quesito primario.

Acronimo FINER

Le caratteristiche di un buon quesito di ricerca sono spesso riassunte nell'acronimo F-I-N-E-R:

- FEASIBLE – è *fattibile*, cioè è possibile dargli una risposta attraverso uno studio reale.
- INTERESTING – è *interessante*, in altre parole risveglia la vostra curiosità e il vostro entusiasmo.
- NOVEL – è *nuovo*, esplora territori non conosciuti.
- ETHICAL – è *etico*, cioè non può arrecare danno ai soggetti dello studio.
- RELEVANT – è *rilevante*, cioè la risposta al quesito cambia qualcosa, non è banale (provate a fare il test di domandarvi “E allora?”).

C'è associazione tra la perdita ossea e gli impianti dentali?

In pazienti anziani la warfarina protegge dal rischio di eventi avversi?

Formulare correttamente un quesito

Journal of Clinical Epidemiology 59 (2006) 881–886

SPECIAL SERIES: GUIDANCE FOR YOUNG INVESTIGATORS

Forming research questions[☆]

R. Brian Haynes^{*}

**Journal of
Clinical
Epidemiology**

- | | | |
|----------|---|--|
| E | Evidence | <ul style="list-style-type: none">• prior knowledge |
| P | Population (patients) | <ul style="list-style-type: none">• What specific patient population are you interested in? |
| I | Intervention (for intervention studies only) | <ul style="list-style-type: none">• What is your investigational intervention? |
| C | Comparison group | <ul style="list-style-type: none">• What is the main alternative to compare with the intervention? |
| O | Outcome of interest | <ul style="list-style-type: none">• What do you intend to accomplish, measure, improve or affect? |
| T | Time | <ul style="list-style-type: none">• What is the appropriate follow-up time to assess outcome |
| T | Type of study | <ul style="list-style-type: none">• efficacy vs equivalence |

CLINICAL EPIDEMIOLOGY: HOW TO DO CLINICAL PRACTICE RESEARCH (3rd Edition). RB Haynes, DL Sackett, GH Guyatt & P Tugwell. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. ISBN 0-7817-4524-1.

Formulare correttamente un quesito

PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome).

Un buon quesito, per l'EBM, è quello che lega una

- **popolazione** (o gruppo) ben individuato, a un
- **intervento** (che può essere positivo, come una terapia, una dieta, un test diagnostico, oppure negativo, come l'esposizione a un fattore di rischio o a un effetto avverso di un farmaco), studiando l'effetto sotto forma di un
- **esito** (outcome). Non dimenticando mai che l'efficacia di un intervento si misura sempre facendo un
- **confronto** (con un altro farmaco, con placebo, con la storia naturale della malattia, con l'assenza di rischio, o con altri test diagnostici, ecc)

Esempio di quesito rifinito

C'è una differenza tra la perdita ossea marginale o il fallimento del tasso di impianto, tra fumatori e non, che dipende dal periodo di follow-up?

In pazienti anziani con fibrillazione atriale il beneficio di usare la warfarina o l'aspirina per la prevenzione dello stroke è superiore al rischio di eventi avversi severi dovuti ad emorragia intracranica?

Definire gli obiettivi

- **Obiettivi primari:** obiettivo principale della ricerca clinica su cui si basa tutto lo studio corrisponde al quesito primario della ricerca
- **Obiettivi secondari:** altri quesiti secondari che possono nascere una volta stabilito l'obiettivo primario

Tipi di quesito

La maggior parte dei quesiti di ricerca rientrano in categorie precise, che riguardano per esempio:

- **L'etiologia di una patologia**
- **La storia naturale e l'outcome di una condizione clinica**
- **L'accuratezza di un test diagnostico**
- **L'efficacia di una terapia**
- **Le decisioni sulle strategie cliniche, da prendere in base alla valutazione del rapporto costo beneficio**

Tipi di quesito

Quesito descrittivo: si propone di descrivere una determinata condizione.

Si tratta per lo più di domande che si occupano di prevalenza (numero di casi in un preciso momento) o di incidenza (numero di nuovi casi in un determinato periodo di tempo).

Es. Quale è la percentuale di bambini <10anni affetti da carie?

Quanti soggetti con età > 65 anni sono affetti da neuropatia?

Tipi di quesito

Quesito analitico: riguarda il rapporto fra variabili e implica la presenza di una causa e di un effetto.

Analizza la relazione tra un fattore di esposizione/intervento (E) e un outcome come l'insorgenza di una patologia (D): relazione causa- effetto.

Esempi:

- L'utilizzo del telefono cellulare aumenta il rischio di neoplasia cerebrale?
- In pazienti con sospetta malattia di Parkinson, quali sono i benefici e i rischi, misurati sulla base di variazioni nei punteggi su scale di valutazione validate, associati alla prescrizione di trattamenti con farmaci antiparkinsoniani?

Categorie di domande cliniche

- **Etiologia/rischio:** identificare associazioni, fattori di rischio e cause di una patologia
- **Diagnosi:** selezionare i tests che individuano in modo accurato la patologia
- **Terapia/prevenzione:** selezionare l'effettivo intervento per trattare o prevenire una patologia
- **Prognosi:** prevedere il probabile outcome di una malattia o di un trattamento

Qualche esempio

- **Etiologia / rischio:** I teenagers che bevono frequentemente bibite sono a rischio di sviluppare carie dentali?
- **Diagnosi:** qual è la migliore diagnostica strumentale per misurare il dolore neuropatico?
- **Terapia / Prevenzione:** in un paziente con melanoma avanzato, il trattamento con nivolumab, rispetto alla chemioterapia standard, è in grado di aumentare la sopravvivenza?
- **Prognosi:** Quanto durerà un impianto dentale in paziente adulto senza malattia parodontale?

Rapporti fra quesito e tipo di studio

Etiologia/rischio	RCT, coorte, caso-controllo, cross-sectional
Diagnosi	Confronto con standard di riferimento (sensibilità, specificità), RCT
Terapia/prevenzione	RCT, coorte, caso-controllo, case-series
Prognosi	Coorte, caso-controllo, case series

Rapporti fra quesito e tipo di studio

	Studi descrittivi	Studi analitici
Tipo di quesito	descrittivo	analitico
Metodologia di studio	non interventistica	osservazionale o interventistica
Tipo di studio	trasversale, report clinico (case series – case report)	coorte, caso controllo, RCT
Gruppo controllo	no	si
Obiettivo di studio	Descrivere un problema clinico, quantificare il problema	Analizzare il rapporto tra esposizione e outcome
Ipotesi	Generare un ipotesi	Saggiare l'ipotesi

E' importante conoscere bene le diverse tipologie dei metodi di studio, come e quando usarli, e il livello di validità scientifica che si può ottenere a seconda di quale metodo venga scelto.

Il disegno dello studio

“Obtaining valid results from a test program calls for commitment to sound statistical design. In fact, proper experimental design is more important than sophisticated statistical analysis. Results of a well-planned experiment are often evident from simple graphical analyses. However, the world’s best statistical analysis cannot rescue a poorly planned experiment.”

Gerald Hahn, *Encyclopedia of Statistical Science*,
page 359, entry for **Design of Experiments**

- **Individuare le unità d'indagine e le variabili su cui effettuare la ricerca in relazione agli obiettivi da perseguire**
- **Definire le variabili in termini operativi (osservabilità e misurazione)**
- **Definire le scale di misura delle variabili**

Definire misure e outcome

- **Qualsiasi studio clinico è pianificato con un obiettivo e un outcome. L'obiettivo è la domanda di natura clinica cui si vuole dare una risposta. L'outcome (o endpoint) è la misura dell'esito clinico dalla quale si ricava la risposta.**
- **Variabile indipendente (intervention, exposure):**
Definire esattamente le misure della variabile indipendente, sia che essa si configuri come “intervention” (studi interventistici) o come “exposure” (studi osservazionali).
- **Variabile dipendente (outcome) fornisce una misura diretta del beneficio clinico legato all'intervento.**

ESEMPI DI OUTCOMES (end points)

Individuali

- Morte
- Durata di sopravvivenza
- Recidive
- Durata di sopravvivenza senza recidiva
- Risposta alla terapia
- Comparsa di nuovi casi di malattia
- Miglioramento di un parametro clinico misurabile

Dello studio

- Proporzione di sopravvivenenti (survival rate)
- Tasso di mortalità
- Curve e probabilità di sopravvivenza
- Proporzione di recidive
- Curve di sopravvivenza prima della recidiva
- Proporzione di risposta
- Incidenza
- Effect size

Dimensione del campione

Utilizziamo lo “statistical power” (potenza statistica) per calcolare la dimensione del campione appropriata per un trial clinico per il quale siamo in grado di specificare la minima effettiva differenza tra i trattamenti che abbia una utilità clinica.

Nella pratica, è generalmente possibile specificare il grado di beneficio che il nuovo trattamento dovrebbe apportare perché valga la pena di adottarlo.

Altman DG, Practical Statistics for Medical Research, Chapman & Hall, 1994

Dimensione del campione

L'idea che sta alla base dei calcoli delle dimensioni del campione è quella di avere una

“high chance of detecting, as statistically significant, a worthwhile effect if it exists”

perciò di essere ragionevolmente sicuri che quel beneficio non esiste se non lo troviamo nel trial

Altman DG, Practical Statistics for Medical Research, Chapman & Hall, 1994

Dimensione del campione

I soggetti arruolati in uno studio devono essere

“abbastanza numerosi” in modo che un effetto di una dimensione tale da essere “ clinicamente rilevante” riesca ad essere anche “ statisticamente significativo”.

Ma è anche importante che gli arruolati non siano “ troppi”, tanti da rendere statisticamente significativo un risultato di scarsa rilevanza scientifica.



- **La numerosità campionaria è importante anche per motivi economici.**
- **Uno studio sottodimensionato può portare ad uno spreco di risorse, perché non riuscirà a produrre risultati utili.**
- **Uno studio sovradimensionato usa comunque più risorse del necessario.**

Dimensione del campione

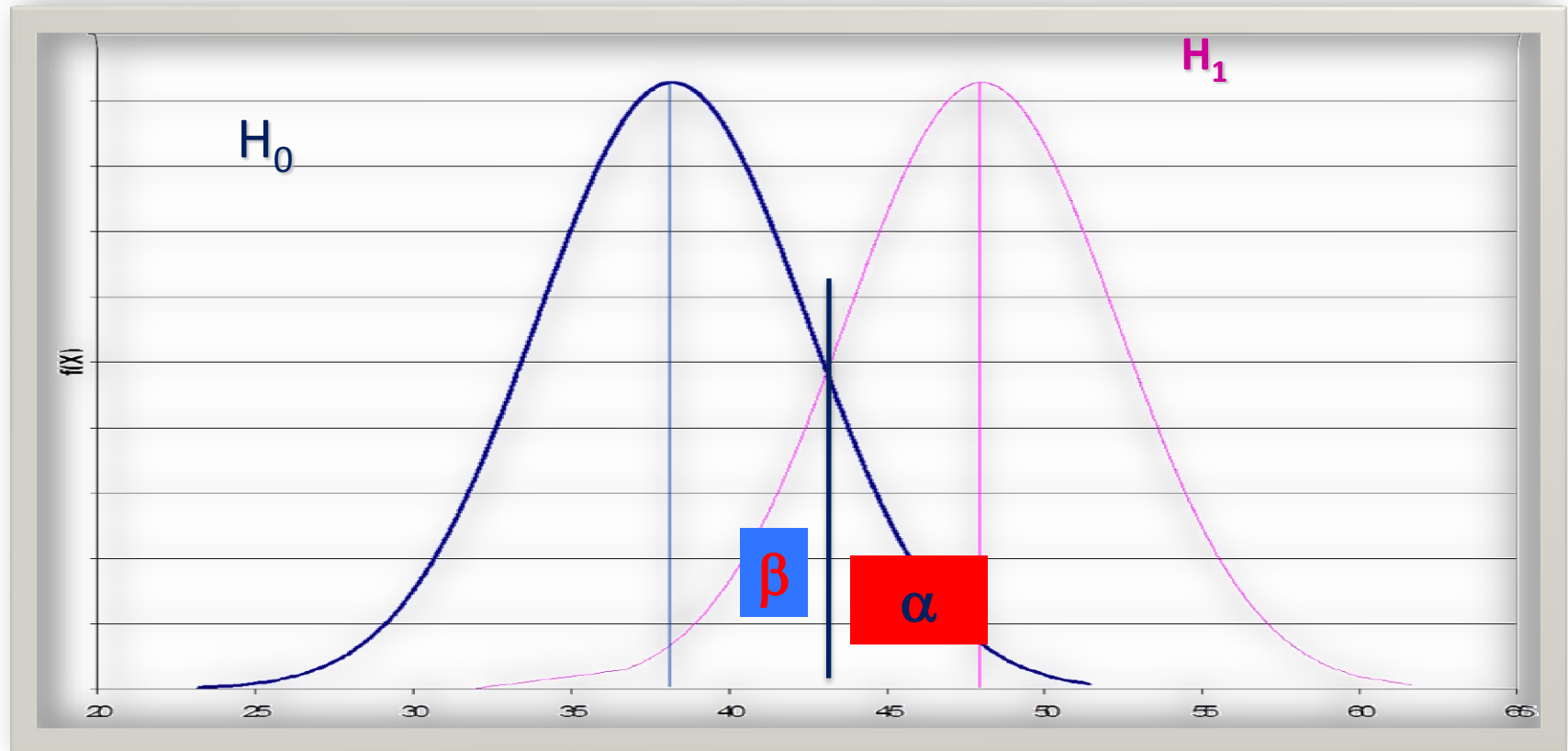
- **Uno studio sottodimensionato espone i soggetti a trattamenti potenzialmente rischiosi senza portare un avanzamento delle conoscenze scientifiche**
- **Uno studio sovradimensionato: sono esposti ad un trattamento potenzialmente dannoso troppi soggetti**

Non esistono numeri magici statisticamente significativi

La numerosita' campionaria dipende da:

- **livello di α** 
- **potenza desiderata β** 
- **possibile differenza tra i trattamenti**
- **variabilità del fenomeno**

Tipi di errore



ERRORE DI I° TIPO (α): rifiutare l'ipotesi nulla H_0 quando essa è vera

ERRORE DI II° TIPO (β): accettare l'ipotesi nulla H_0 quando essa è falsa

Dimensione del campione

Numero di soggetti per gruppo che e' necessario studiare in diverse condizioni per dimostrare una differenza tra proporzioni ($\alpha=0.05$ a 2 code)

Frequenza di eventi nel gruppo sperimentale:	Frequenza di eventi nel gruppo di controllo:			
	Potenza statistica	25%	30%	40%
5%	80%	49	36	22
	95%	80	58	34
10%	80%	100	62	32
	95%	164	101	52
20%	80%	1094	294	82
	95%	1810	485	134

Raccolta dei dati

- **Individuazione delle fonti statistiche esistenti**
- **Scelta dello strumento: intervista, questionario, archivi, cartelle cliniche, analisi di laboratorio...**
- **La Scheda Raccolta Dati (CRF-Case Report Form) è un documento per la registrazione da parte dello sperimentatore di tutte le informazioni richieste dal protocollo. Tale documento, su supporto cartaceo, ottico oppure elettronico, è individuale per ciascun partecipante allo studio.**

Valutazione della qualità del dato

- **Individuazione degli errori (grossolani, accidentali, sistematici)**
- **Metodi di controllo (coerenza, congruità, qualità)**
- **Individuazione dei missing**
- **Eventuale correzione**
- **Input dati**

Tipi di errore nella ricerca

- **Errori random:** sono errori che non possono essere previsti, perché sono dovuti a fattori assolutamente casuali: riducono la precisione.
- **Errori sistematici (bias):** sono errori dovuti a una causa precisa, che possono in alcuni casi essere previsti e riconosciuti, riducono la validità,

Analisi statistica nel contesto della ricerca

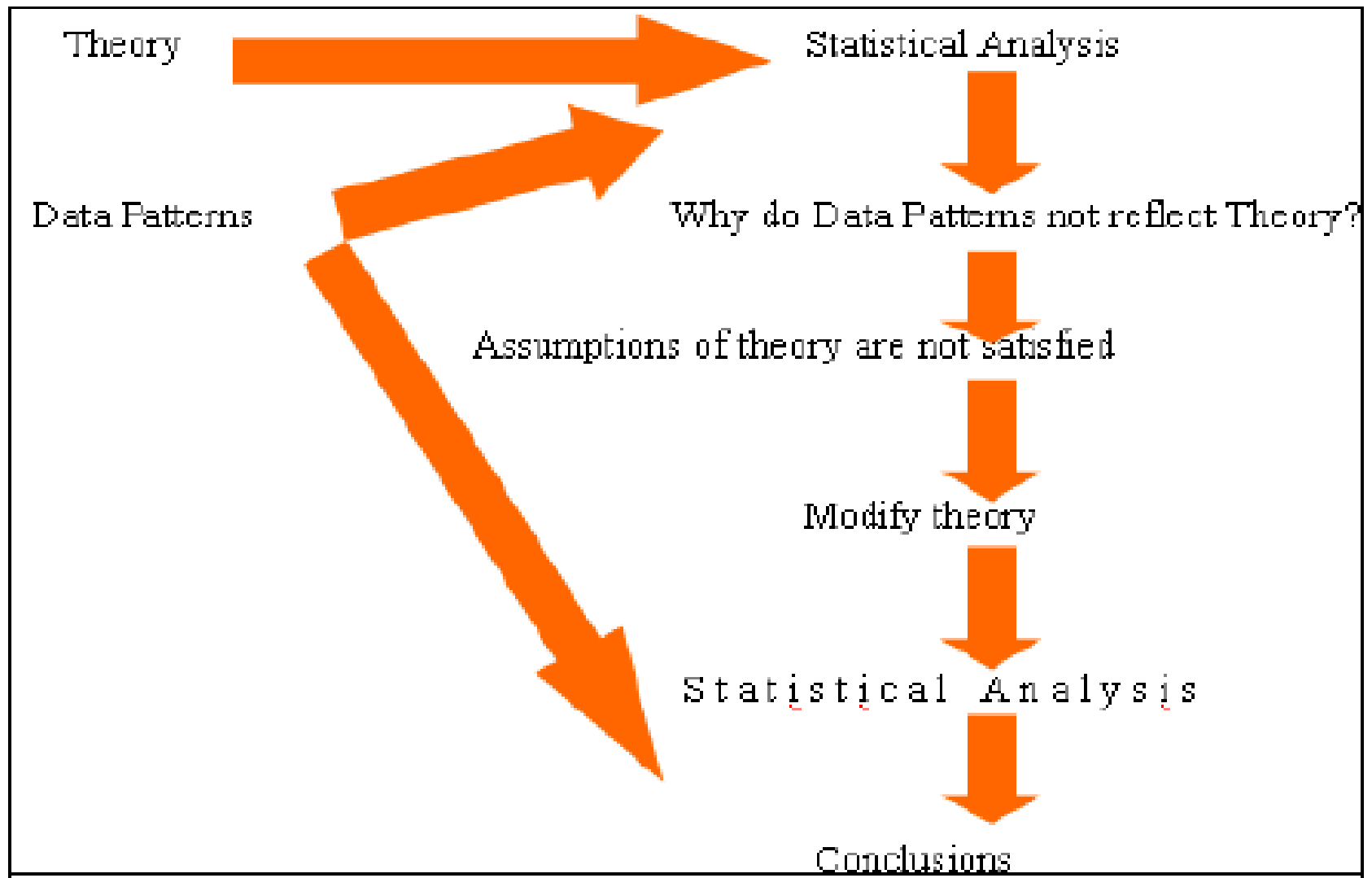


Table I. Summary of the common univariate/multivariate biostatistical techniques to analyse quantitative and qualitative data types.

Quantitative data ⁽¹⁾		Qualitative data ⁽²⁾	
Normality/homogeneity of variance assumptions satisfied?		Independent sample	Matched case-control
YES Parametric tests	NO Non-parametric tests	Chi Square/ Fisher Exact	McNemar test
1 Sample T Paired T	Sign test Wilcoxon Signed Rank		
2 Sample T	Wilcoxon Rank Sum/ Mann Whitney U		
ANOVA	Kruskal Wallis		
Multivariate tests			
Multiple linear regression ⁽³⁾		Logistic regression ⁽⁴⁾	Conditional logistic regression

Interpretazione dei risultati

- **Valutazione dei risultati ottenuti**
- **Interpretazione alla luce delle ipotesi iniziali**
- **Conclusioni desunte dalla ricerca**
- **Ricaduta pratica di quanto scoperto**
- **Progetti per eventuali approfondimenti o nuove ricerche**

Comunicazione e trasferimento

- **Scelta dei canali e degli strumenti di comunicazione**
- **Predisposizione di materiali mirati alla comunicazione ai soggetti interessati, in particolare a coloro che sono responsabili del trasferimento nella pratica delle nuove acquisizioni**
- **Comunicazione scritta o orale dei vari soggetti (riviste, convegni, seminari, laboratori di formazione, ecc)**

1. Le conclusioni vengono estese dal particolare del campione (soggetti in studio) al generale della popolazione, attraverso la statistica inferenziale o deduttiva.
2. I dati, cioè le misurazioni effettuate sui soggetti, vengono interpretati nel quadro di un modello statistico-probabilistico, questo a causa della variabilità.
3. **La variabilità non consente di interpretare i dati biomedici in modo deterministico.** Per interpretare i dati è necessario costruire un modello che sia in grado di collegare il fenomeno in studio con uno schema statistico/matematico che serva da base per le analisi statistiche.

4. Gli studi devono essere pianificati in dettaglio ed in modo documentato prima dell'inizio dello studio e condotti secondo tale piano.

Pianificare uno studio significa costruire il collegamento tra fenomeno in studio e risultato delle analisi statistiche, prima che lo studio sia effettivamente eseguito.

Si tratta di definire un sistema complesso di regole ed assunti che costituirà il riferimento per la conduzione dello studio e per l'interpretazione dei risultati di tutte le analisi statistiche.

Il documento si chiama protocollo di studio, in esso sono descritti tutti gli aspetti metodologici, medici e statistici dello studio.

5. I ragionamenti, i metodi e le conclusioni sono basati sul confronto tra gruppi. Il confronto avviene tra un gruppo di soggetti che ricevono il trattamento o possiedono la caratteristica ed un gruppo di soggetti che non ricevono il trattamento o non possiedono la caratteristica.

Il primo si chiamerà, a seconda dello studio, gruppo di trattamenti, gruppo attivo, gruppo dei casi o gruppo degli esposti; il secondo gruppo di controllo.

6. I gruppi a confronto devono essere il più possibile omogenei tra loro, durante tutte le fasi dello studio. Idealmente dovrebbero differire solo per il trattamento o la caratteristica in studio, mentre dovrebbero essere identici per tutte le altre caratteristiche non oggetto di studio.

Questo rappresenta un modello ideale: uno degli obiettivi principali della ricerca biomedica è quello di rendere i gruppi il più possibile simili e che differiscano solo in modo casuale e non sistematico (confronti bias-free)

7. I dati di uno studio clinico devono essere analizzati con metodi statistici appropriati e stabiliti in fase di pianificazione. La domanda tipo è: **quanto è probabile che la differenza osservata tra gruppi sia casuale?**

L'analisi statistica serve a quantificare il grado di incertezza delle conclusioni tratte sul trattamento (o sulla caratteristica).

In generale, il risultato di uno studio è solitamente rappresentato da:

- una stima puntuale espressa in termini assoluti o relativi
- un intervallo di confidenza - IC95%
- un livello di significatività statistica espresso dal valore p

Valore p”: nessuna informazione sulla rilevanza clinica del risultato

Il “valore p» esprime la probabilità che il risultato ottenuto sia dovuto al caso. **Rappresenta la probabilità con cui il caso produce differenze uguali o più estreme di quella osservata.**

Per convenzione, si definisce significativo dal punto di vista statistico un risultato accompagnato da un valore di $p < 0,05$ che equivale a dire che vi è al massimo un 5% di probabilità che il risultato osservato sia dovuto al caso.

Il “valore p” non fornisce tuttavia informazioni sull’entità dell’effetto osservato e sulla rilevanza clinica del risultato: **piccole differenze tra trattamenti possono risultare statisticamente significative se studiate in campioni molto grandi.**

- **Il test d'ipotesi è uno strumento che permette di misurare la forza dell'evidenza statistica con cui i dati supportano o smentiscono una certa affermazione (ipotesi) di interesse**
- **Il p-value associato ad un test indica la probabilità di ottenere un risultato pari o più estremo di quello osservato, supposta vera l'ipotesi nulla**

- Lo scopo di un test d'ipotesi è di stabilire quanto forte sia l'evidenza di una certa differenza (ad es. tra due trattamenti)
- La forza di questa evidenza è quantificata in termini di probabilità, il p-value, in modo tale che tanto più piccolo è il valore di p, tanto meno è verosimile che la differenza osservata sia casuale

- Se il criterio scelto per evidenziare una differenza significativa è un p-value < 0.05 mi aspetto che in 100 confronti simili otterrò 20 risultati falsi positivi
- Un piccolo p-value non è quindi una prova assoluta di una differenza significativa

- **Viceversa se un confronto non produce una differenza significativa, i.e. $p > 0.05$, non vuol dire che la differenza sia reale**
- **Un risultato non significativo può semplicemente indicare che c'è una evidenza insufficiente di tale differenza**
- **Essa in realtà esiste ma non è evidenziabile dai dati disponibili**

La significatività statistica non è sinonimo di importanza clinica

- Tanto maggiore è la dimensione del campione, tanto maggiore è la possibilità di evidenziare una differenza statisticamente significativa, anche piccola
- La rilevanza clinica di tale differenza deve essere stabilita in base alla sua entità
- L'intervallo di confidenza può essere utilizzato per combinare le due informazioni

Intervallo di confidenza (IC95%): informazioni importanti sulla rilevanza clinica

Saggiare un'ipotesi sull'intera popolazione dei pazienti è praticamente impossibile.

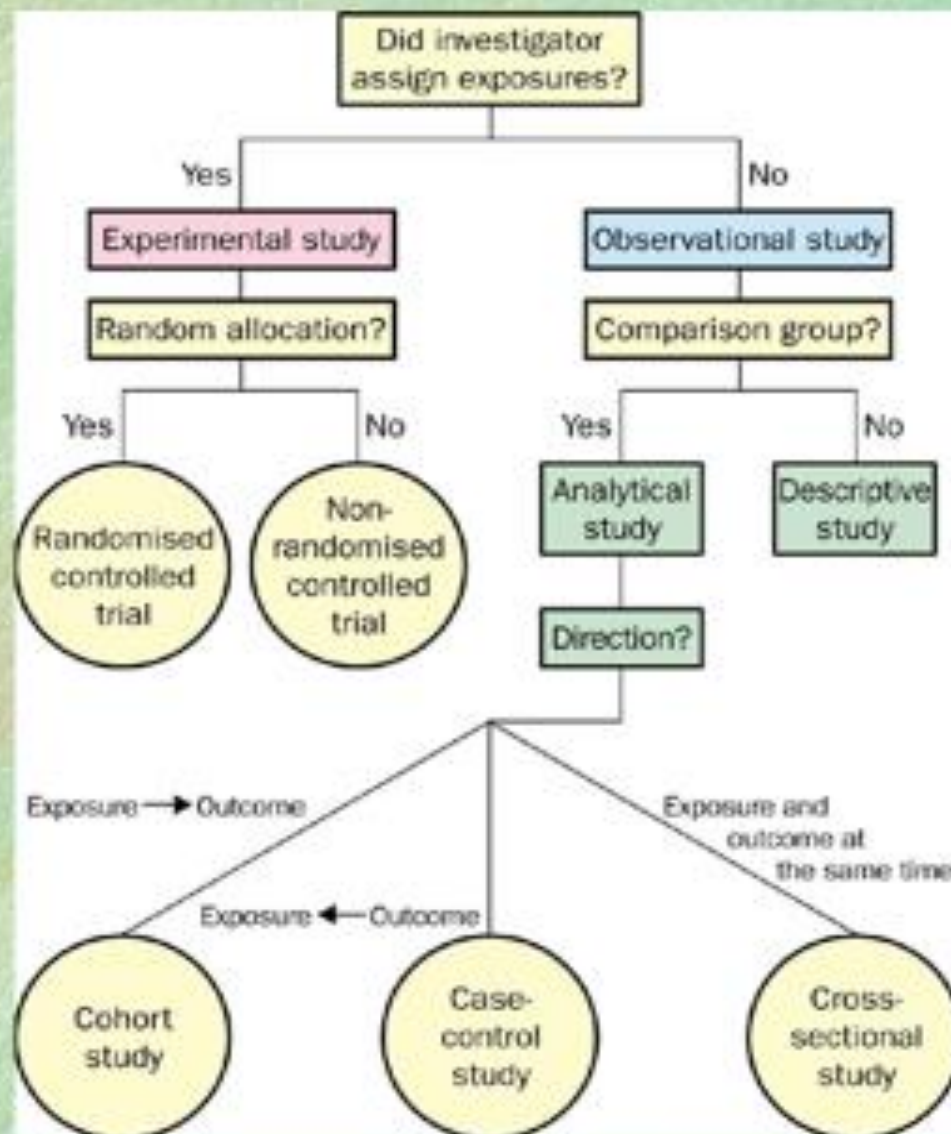
Ogni studio, quindi, deve essere fatto su un campione dell'intera popolazione e il risultato che si ottiene è una stima del valore “reale” sull'intera popolazione di riferimento.

Se si ripetesse 100 volte lo stesso esperimento su 100 campioni diversi estratti dall'intera popolazione si otterrebbero 100 stime diverse.

L'intervallo di confidenza al 95% (IC95%) esprime l'intervallo di valori entro il quale cadrebbero i risultati 95 volte su 100 e indica approssimativamente la probabilità che il valore “vero” della popolazione di riferimento cada al suo interno.

Se lo studio è ben pianificato i risultati ottenuti si possono estendere all'intera popolazione di soggetti con caratteristiche simili a quella del campione esaminato. La validità delle conclusioni è di tipo probabilistico, ossia vale avendo accettato un livello di incertezza.

Deciso lo studio si hanno due possibilità metodologiche: studio osservazionale o studio sperimentale.

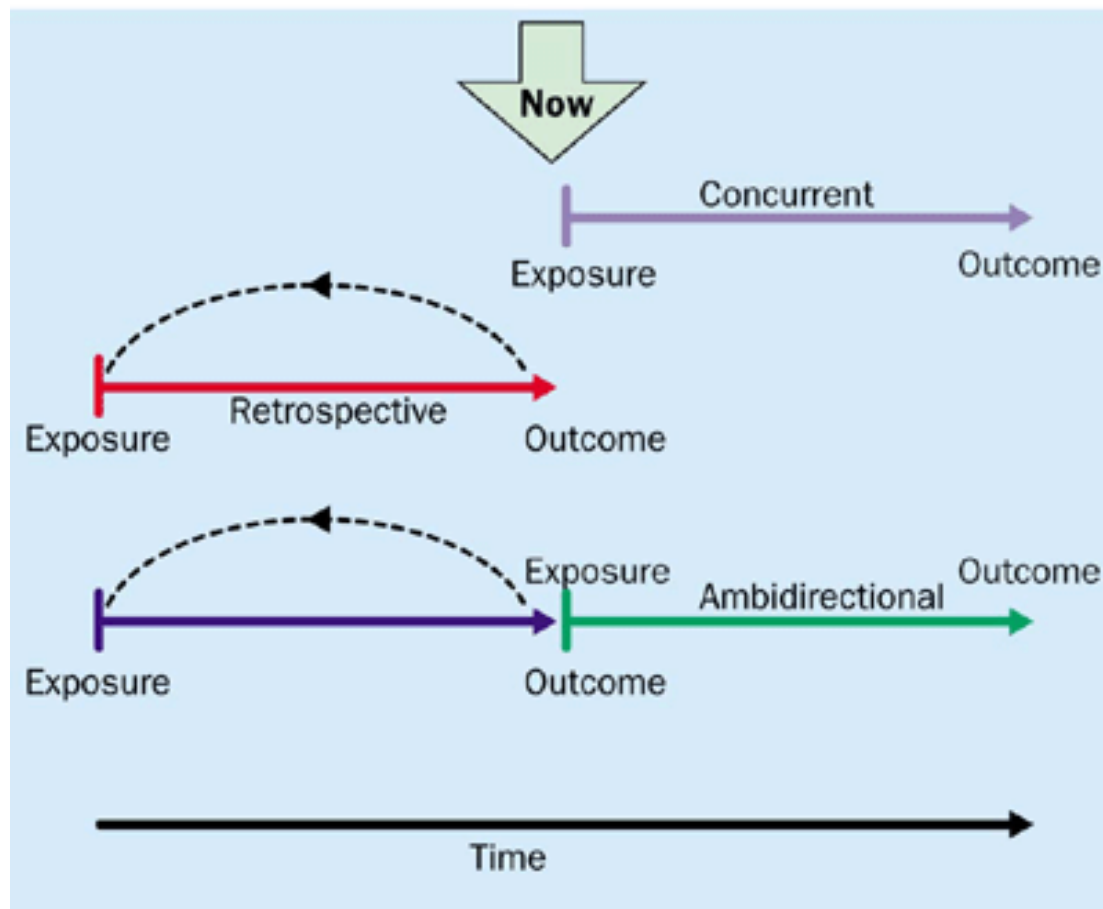


David A Grimes, Kenneth F Schulz. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002; 359: 57-61

90

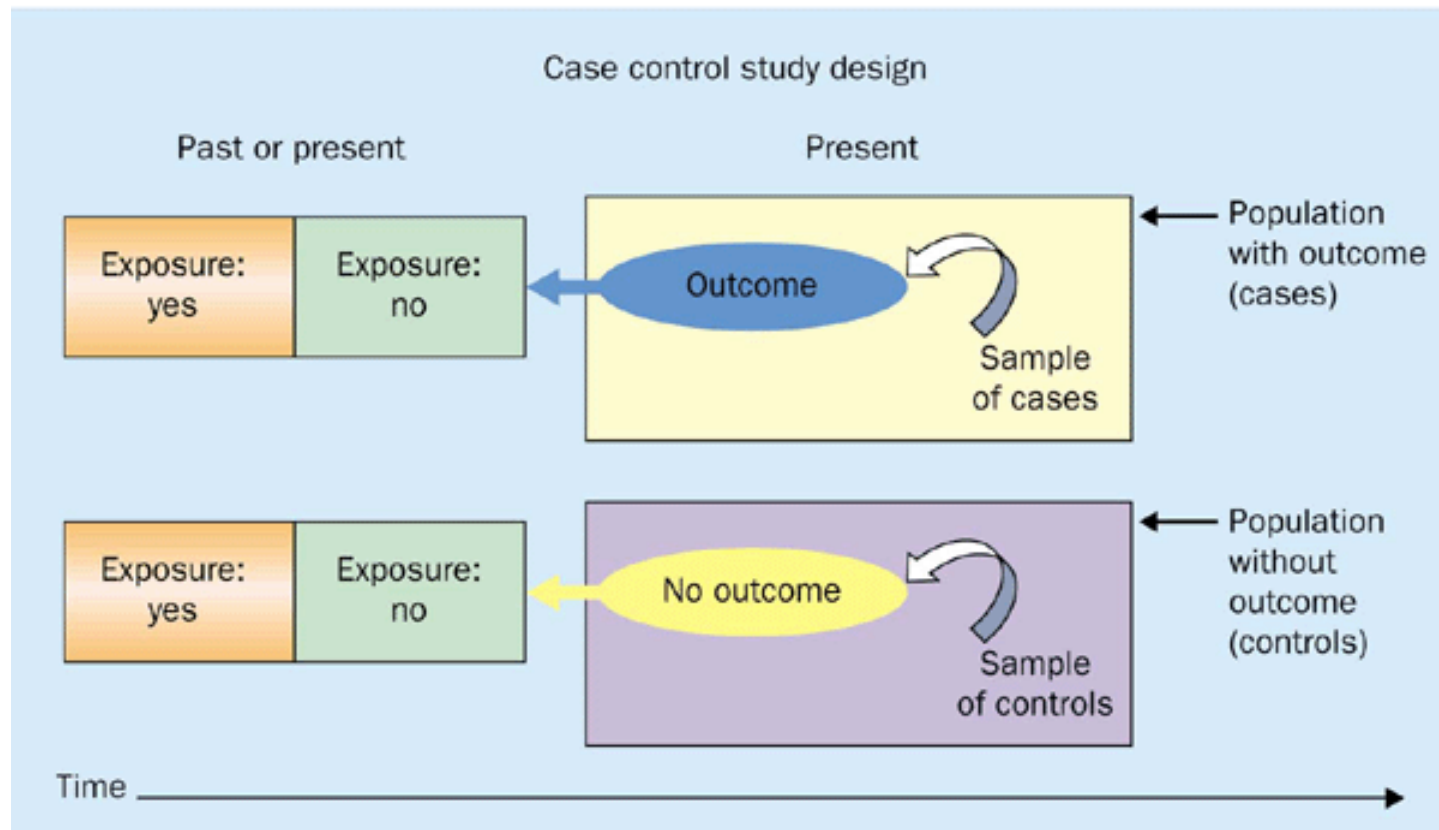
1. Tra soggetti, con appropriato gruppo di confronto, con appropriata sequenza temporale
2. Studi osservazionali (le esposizioni sono auto-selezionate)
 - Caso-controllo
 - Coorte
3. Studi di intervento (le esposizioni sono allocate dal ricercatore)

Randomized Clinical Trial (RCT)



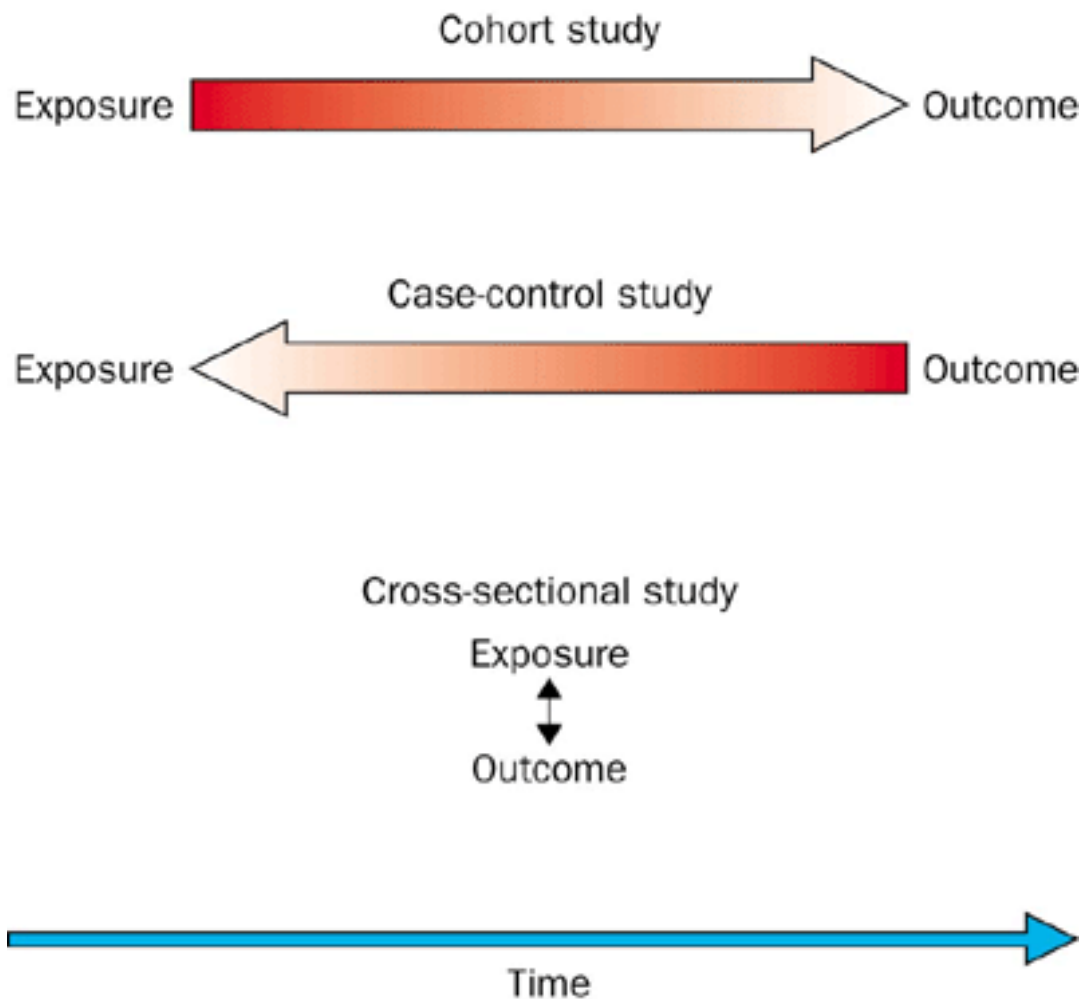
Schematic diagram of concurrent, retrospective, and ambidirectional cohort studies

David A Grimes, Kenneth F Schulz. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002; 359: 341–45



Schematic diagram of case-control study design

David A Grimes, Kenneth F Schulz. Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 2002; 359: 431–34

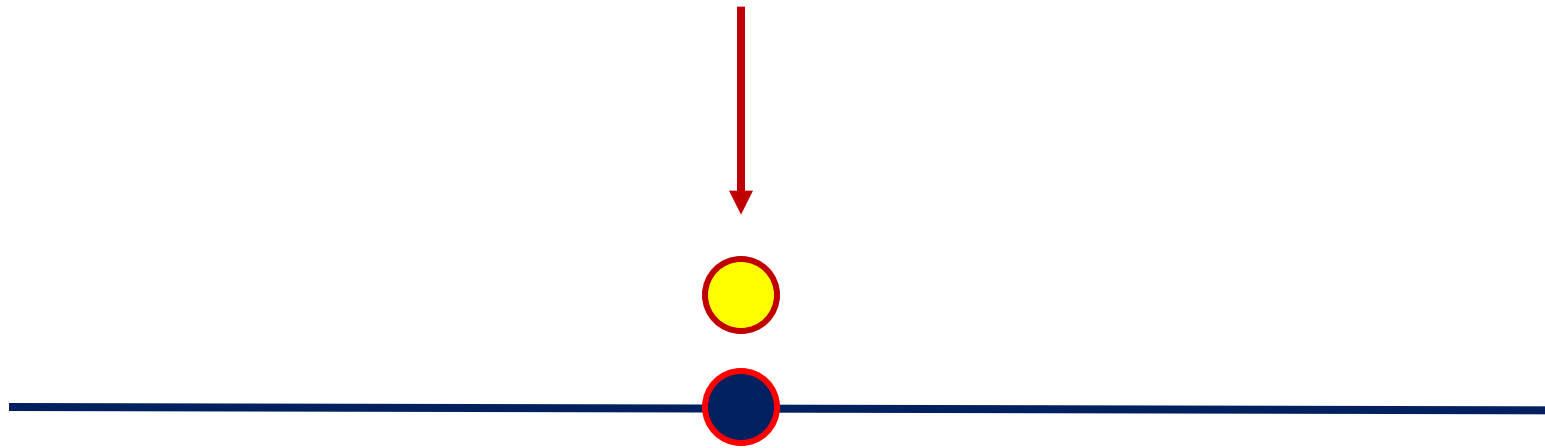


Schematic diagram showing temporal direction of three study designs

Quesito di ricerca:

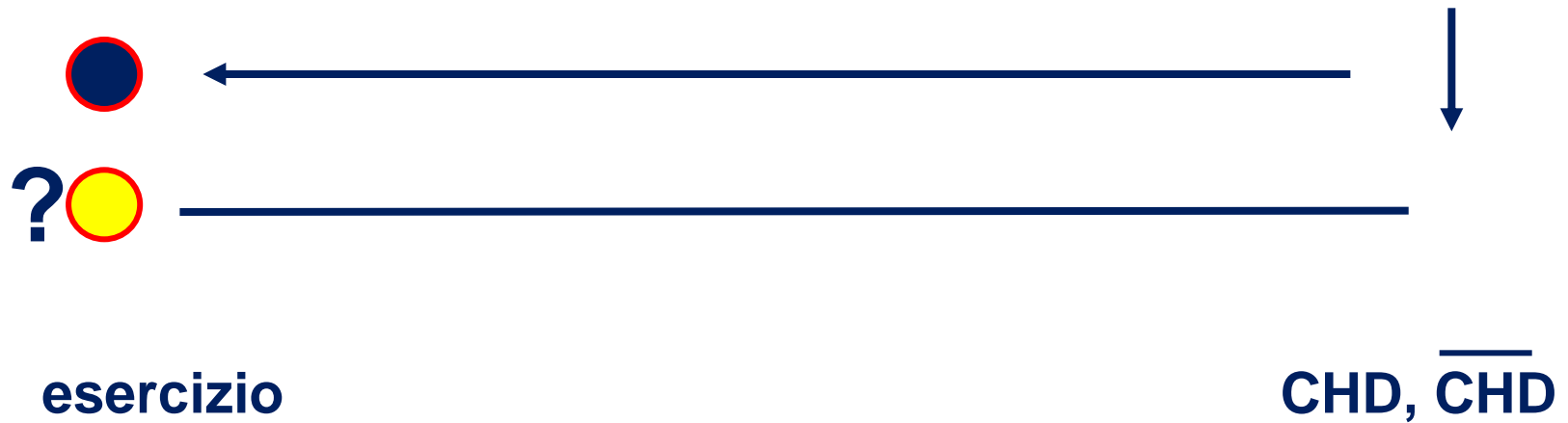
Se cammino 3 giorni a settimana, mezz'ora al giorno, ho un rischio più basso di sviluppare patologie coronariche (CHD) rispetto a chi conduce uno stile di vita sedentario?

Cross-sectional Survey:

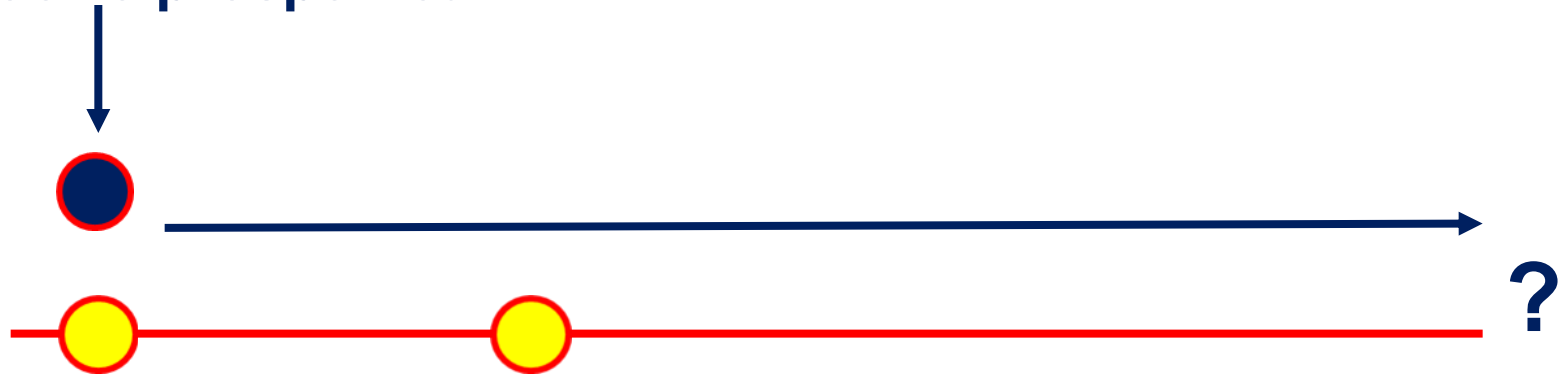


Esercizio?
CHD?

Caso-Controllo



Coorte prospettica:

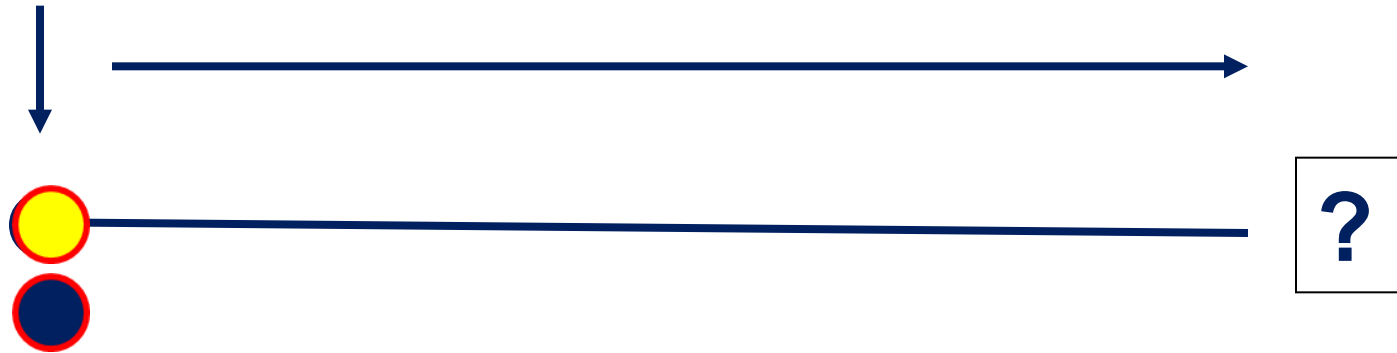


**Esercizio
nel 2001**

**studio inizia
nel 2003**

CHD nel 2015

Studio di intervento



esposti: cammino 3x settimana
Non esposti: stile di vita sedentario
(assegnati dal ricercatore)

CHD outcomes

STUDIO CASO CONTROLLO

Vantaggi

- Organizzazione semplice, poco costosa e rapida
- Raccomandato nel caso di malattie croniche
- Ideale per malattie rare o molto rare con un lungo intervallo tra esposizione e risultato
- Possibilità di indagare contemporaneamente diversi fattori di rischio per una singola malattia
- Permette di saggiare ipotesi

Distorsioni (bias) più frequenti

- Selezione non accurata dei casi e dei controlli (selection bias)
- Dati anamnestici diversi nei casi rispetto ai controlli (recall bias)
- Comportamenti differenti degli intervistatori con i casi rispetto ai controlli (interviewer bias)

Svantaggi

- Non permette di calcolare l'incidenza
- Selezione del gruppo di controllo difficile
- Non adatto se il fattore di rischio è raro
- Mancano dati oggettivi sull'entità dell'esposizione pregressa
- E' difficile stabilire la relazione temporale tra esposizione e malattia

STUDI DI COORTE

VANTAGGI

⇒ l'esposizione è misurata prima dell'insorgenza della malattia (in presenza di associazione si è ragionevolmente certi che l'esposizione precede la malattia);

⇒ Possono essere studiate esposizioni rare mediante l'appropriata selezione della coorte in studio

⇒ può essere studiato l'intero spettro degli effetti conseguenti a un'esposizione.

SVANTAGGI

⇒ possono richiedere l'investimento di molte risorse, specie se sono condotti prospetticamente

⇒ i cambiamenti dell'esposizione durante il periodo di osservazione sono difficili da controllare.

STUDI SPERIMENTALI

VANTAGGI

- ➔ è presente un gruppo di confronto
- ➔ L'assegnazione casuale dei partecipanti (randomizzazione) tende a produrre gruppi di pazienti comparabili rispetto a fattori prognostici noti ed ignoti

SVANTAGGI

- ➔ I pazienti che partecipano a uno studio clinico sono selezionati e quindi i risultati dello studio possono avere limiti di generalizzabilità
- ➔ La durata di questi studi in genere è troppo corta e non permette di avere risultati sull'efficacia e sugli eventi avversi del trattamento nel lungo periodo (a medio-lungo termine).
- ➔ è difficile che eventi rari legati al trattamento possano essere portati alla luce da questi studi.

SUMMARY

- **I quesiti di ricerca possono essere valutati da differenti strategie epidemiologiche.**
- **La scelta dipende dal quesito, dalla logistica e dalle risorse.**
- **Ogni studio ha vantaggi e limiti che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati.**

Riassumere i dati

		OUTCOME		
		Si	No	
Esposizione	Si	a	b	a + b
	No	c	d	c + d
		a + c	b + d	N

- **CELLE:**
 - a = Numero di individui che sono esposti e hanno l'outcome
 - b = Numero degli esposti senza outcome
 - c = Numero dei non esposti che hanno l'outcome
 - d = Numero dei non esposti senza outcome

STUDI DI COORTE Misure di associazione Rischio Relativo

- Il RR stima la forza dell'associazione causale tra un determinante e la malattia ed indica di quanto è più alta (o più bassa) la possibilità di sviluppare la malattia tra gli esposti rispetto ai non esposti
- È il rapporto tra l'incidenza (rischio o tasso) nel gruppo degli esposti diviso l'incidenza (rischio o tasso) di malattia nel gruppo dei non esposti

Incidenza cumulativa (rischio) varia tra 0 e 1

Tasso di incidenza (rate) varia tra 0 e infinito

Il denominatore è diverso:

- persone a rischio all'inizio del periodo
- persone a rischio durante lo studio (tempo persona)

Le misure di associazione: il rischio relativo

Il rischio relativo può essere o un rapporto tra rischi (risk ratio) oppure un rapporto tra tassi (rate ratio)

rischio tra gli esposti

RR = _____

rischio tra i non esposti

tasso di incidenza tra gli esposti

RR = _____

tasso di incidenza tra i non esposti

varia da 0 a infinito

Rischio relativo

RR= 1

L'esposizione non è un determinante della malattia

RR > 1

L'esposizione è associata positivamente con la malattia, costituisce un probabile fattore di rischio

RR < 1

L'esposizione è associata negativamente con la malattia, costituisce un probabile fattore di protezione

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Does poor dental health predict becoming homebound among older Japanese?



Shihoko Koyama^{1*}, Jun Aida¹, Katsunori Kondo^{2,3}, Tatsuo Yamamoto⁴, Masashige Saito⁵, Rika Ohtsuka⁶, Miyo Nakade⁷ and Ken Osaka¹

Background: Being homebound is an important risk factor of functional disability in older people. There is a possibility of bidirectional relationship between homeboundness and dental health. This prospective cohort study examined the association of dental health, which includes social function, on homeboundness in the future.

Methods: The participants were ≥ 65 years, responded to two postal surveys conducted in 2006 and 2010, and were not homebound at baseline. Logistic regression analysis was used to estimate the odds ratios for homeboundness, defined as going out of one's home less than once weekly. Self-reported baseline dental status was used as the main predictor. Age, sex, marital status, educational attainment, income, comorbidity, depression, walking time, living alone, and area of residence were used as covariates.

Results: Among 4390 non-homebound respondents, 7.4 % were homebound four years later. The proportions of homebound respondents with < 20 teeth without dentures, < 20 teeth with dentures, and ≥ 20 teeth were 9.7, 8.8, and 4.4 %, respectively. The odds for being homebound in the 65–74-year age group, adjusted for covariates, was 1.78 (95 % CI: 1.01–3.13; $p < 0.05$) times higher for respondents with < 20 teeth and no dentures than that for respondents with ≥ 20 teeth. Among the participants in the ≥ 75 -year age group, a significant association of homeboundness and dental health was not observed.

Conclusions: Among the young-old population, poor dental health predicted future onset of homeboundness, while depressive symptoms did not show any significant association.

Significa che il rischio di rimanere in casa tra gli anziani è 1.78 volte più elevato per coloro che hanno < 20 denti oppure Il rischio di rimanere in casa tra gli anziani è aumentato del 78% $[(1.78-1)*100]$ rispetto a chi ha numero denti > 20

Rischio relativo

Table 2 Association between dental health at baseline and homeboundness at follow-up ($n = 4390$)

	65–74 years old ($n = 3007$)		≥ 75 years old ($n = 1383$)	
	Univariate analysis	Multivariate analysis ^a	Univariate analysis	Multivariate analysis ^a
Dental health				
≥ 20 teeth	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
≤ 19 teeth with dentures	1.74 (1.16–2.59)**	1.39(0.92–2.10)	1.63 (1.06–2.50)*	1.40(0.89–2.21)
≤ 19 teeth without dentures	2.50 (1.45–4.31)***	1.78(1.01–3.13)*	1.70 (0.91–3.17)	1.47(0.76–2.84)

L'odds ratio si calcola come:

$$OR = \frac{\text{odds tra gli esposti}}{\text{odds tra i non esposti}}$$

Matematicamente equivale a

$$OR = \frac{\text{odds tra malati}}{\text{odds tra i non malati}}$$

varia da 0 a infinito

STUDIO CASO CONTROLLO Misure di associazione

OR= 1

La malattia non è associata all'esposizione

OR> 1

La malattia è associata positivamente con l'esposizione, questa costituisce un probabile fattore di rischio

OR< 1

La malattia è associata negativamente con l'esposizione, questa costituisce un probabile fattore di protezione

NFE2L2 variations reduce antioxidant response in patients with Parkinson disease

YaXing Gui¹, LiShan Zhang¹, Wen Lv¹, WenMing Zhang¹, JinJia Zhao¹ and XingYue Hu¹

Oxidative stress has been recognized as a risk factor of Parkinson's disease (PD) development. We hypothesized that decreased function of the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (NFE2L2)-antioxidant response element (ARE) pathway might predispose to Parkinsonism. A case-control study was performed between NFE2L2 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) and PD in a cohort of 765 unrelated patients with diagnosis of PD and 489 matched normal individuals. We found that c.351T>A, D117E ($P = 0.003$, OR = 2.8) and c.351T>A, D117E ($P = 0.012$, OR = 1.9) were significantly associated with PD. The risk allele of both polymorphisms showed a high frequency in our PD sample (c.351A: 19.7% and c.423T: 7.8%). The association between both c.351T>A and c.423G>T and PD was further confirmed in an independent case-control cohort consisting of 210 individuals with PD and 148 normal controls. We further found that over expression of D117E and Q141H variants of NFE2L2 reduced target genes expression of Glutathione S-transferase Pi 1 (GSTP1), Glutathione S-transferase Mu 1 (GSTM1), and Heme oxygenase 1 (HO-1) genes. NFE2L2 D117E and Q141H impaired activation of ARE-driven transcriptional activity. Our findings indicate that NFE2L2 may play an important role in the pathogenesis of PD in Chinese populations.

Table 2: Analysis of association of *NFE2L2* exonic SNPs with PD in an independent cohort

SNP ¹	Location	n ²	Genotype frequency				Allele frequency			
			Genotype			P-value ³	OR(95%CI) ⁴	Allele	P-value ⁵	OR(95%CI) ⁴
c.351T>A,D117E	Exon 3		TT	T/A	AA			A		
	Cases	210	0.780	0.150	0.070	0.0048	1.921(1.098-3.363)	0.145	0.042	1.596(1.115-2.235)
	Controls	148	0.890	0.080	0.030			0.070		
c.423G>T,Q141H	Exon 4		GG	G/T	TT			T		
	Cases	210	0.815	0.109	0.076	0.043	2.227(1.186-2.970)	0.065	0.397	1.027(0.834-1.253)
	Controls	148	0.909	0.069	0.022			0.057		

Significa che il rischio di avere PD tra chi ha la variante NFE2L2 è 1.92 volte superiore rispetto a controlli

oppure

Il rischio di avere PD tra chi ha la variante è aumentato del 92% $[(1.92-1)*100]$ rispetto ai controlli

SPERIMENTAZIONE CLINICA CONTROLLATA FASE III

Variabili dicotomiche

	Evento si	Evento no	Rischio di sviluppare l'evento
trattati	a	b	$a/(a+b)$
controllo	c	d	$c/(c+d)$

SPERIMENTAZIONE CLINICA CONTROLLATA FASE III MISURE

Rischio dell'evento nei trattati

$$\text{EER} = a/(a+b)$$

Rischio dell'evento nei controlli

$$\text{CER} = c/(c+d)$$

- **Rischio Relativo**

$$\text{RR} = \text{EER}/\text{CER}$$

- **Riduzione del Rischio Relativo**

$$\text{RRR} = (\text{CER} - \text{EER})/\text{CER} \times 100$$

- **Odds Ratio**

$$\text{OR} = (a/b)/(c/d)$$

- **Riduzione del Rischio Assoluto**

$$\text{ARR} = \text{EER} - \text{CER}$$

- **Numero Necessario da Trattare**

$$\text{NNT} = 1/(\text{ARR})$$

Hypertension Optimal Treatment (HOT) Trial

	Evento si	Evento no	Rischio di sviluppare l'evento
trattati	315	9084	$EER = a/(a+b) = 0.033$
controllo	368	9023	$CER = c/(c+d) = 0.039$

- Rischio Relativo

RR= 0.85 (0.74 to 0.99)

- Riduzione del Rischio Relativo

RRR= 15% (1% to 26%)

- Odds Ratio

OR= 0.85 (0.71 to 0.99)

- Riduzione del Rischio Assoluto

ARR= 0.006 (0.0003 to 0.01)

- Numero Necessario da Trattare

NNT= 167 (90 to 3117)=1/ARR

Hansson L, et al. Lancet 1998

Il Physicians' Health Study ha valutato l'efficacia nella prevenzione primaria dell'infarto miocardico di aspirina (325 mg/die) verso placebo in 22071 medici americani di sesso maschile.

**Dopo circa 5 anni di trattamento, i risultati per l'infarto miocardico (fatale e non) sono quelli riportati in tabella 2b e figura 2b
l'aspirina al dosaggio di 325 mg/die si è dimostrata superiore al placebo nella prevenzione dell'infarto miocardico**

Esempio Aspirina e prevenzione primaria dell'infarto miocardico

Tabella 2b. *Physicians' Health Study: sono indicati la stima puntuale del risultato, l'IC95% ed il valore p.*

	n.infarti totali/tot pz (%)	Riduzione assoluta del rischio %	IC95%	p
aspirina 325 mg/die (I)	139/11037 (1,3%)	-0,9%	da -0,6% a -1,2%	0,0000001
placebo (C)	239/11034 (2,2%)	ovvero: (1,3% - 2,2%)		

Esempio Aspirina e prevenzione primaria dell'infarto miocardico

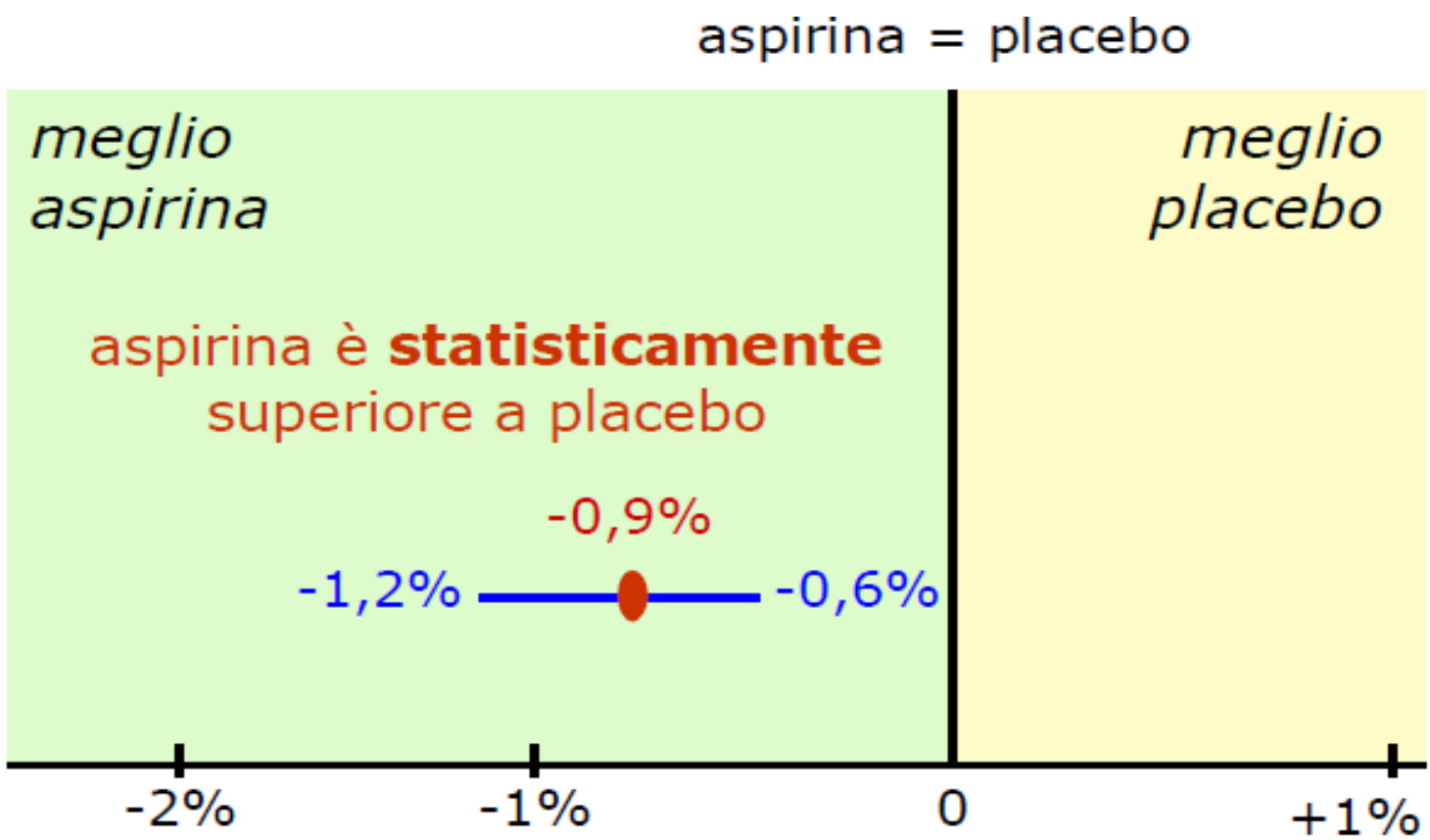


Figura 2b. *Rischio di infarto miocardico: aspirina verso placebo.*

Intervallo di confidenza: più informativo del “valore p”

Tabella 1. Esempio del risultato di uno studio: sono indicati il valore del risultato, l'IC95% e il valore p.

	pz guariti/tot pz (% pz guariti)	Diff. assoluta %	IC95% della diff. % assoluta	Diff. relativa %	p
intervento (I)	80/100 (80%)	20%	da 7,5% a 32,5%	33%	0,001
controllo (C)	60/100 (60%)				

Stime puntuali e intervalli di confidenza

la linea verticale indica l'assenza di differenza fra i due trattamenti ($I = C$).

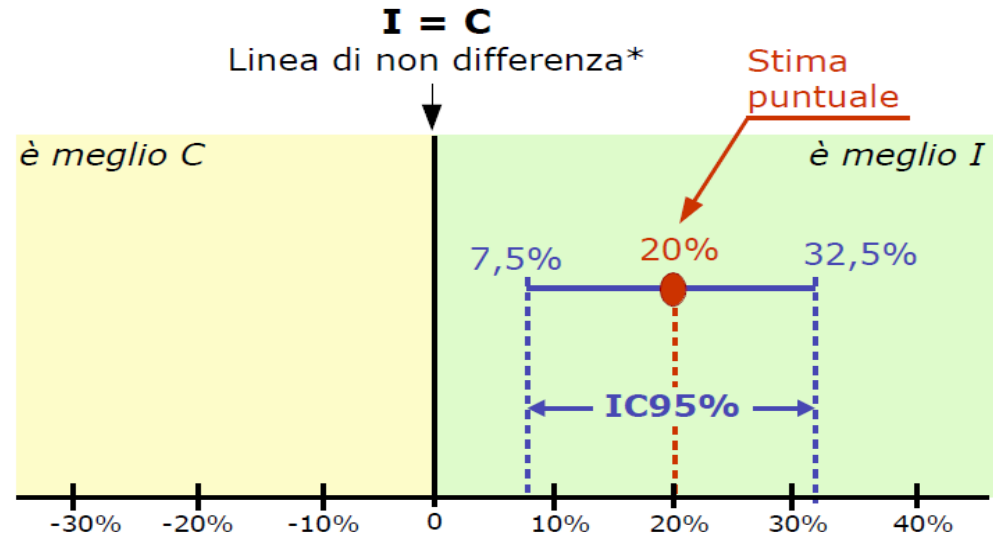


Figura 1. Rappresentazione grafica di un risultato (espresso come differenza assoluta %) e del suo IC95%.

Se l'intervallo di confidenza è ampio, significa che la stima ottenuta è poco precisa, perché potrebbe anche essere lontana dal valore "vero" che si otterrebbe studiando l'intera popolazione di pazienti.

Uno dei parametri che influenzano maggiormente l'ampiezza dell'IC95% è la numerosità del campione: più il campione è numeroso, più l'intervallo sarà piccolo, più la stima sarà precisa.

- **ARR = 0.0414-0.0273 = 1.41% si hanno meno di 2 eventi coronarici in meno ogni 100 pz**
- **RR = 2.73/4.14 = 0.659 il trattamento sperimentale riduce la frequenza di eventi rispetto al trattamento di controllo**
- **OR=0.065 L'odds ratio è molto vicino al rischio relativo, come sempre quando la frequenza di eventi è bassa (qui in entrambi i gruppi inferiore al 5%)**
- **RRR=RR-1=(0.659-1)*100=34% Si evitano cioè il 34% degli eventi coronarici**
- **NNT = 1/0.0141=71**

L'esempio è ricavato da un lavoro di Bobbio* che si proponeva di accertare se la presentazione dei risultati di uno studio (Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease) potesse influire sulla decisione dei medici di cambiare comportamento

Gemfibrozil (G: 2051) vs Placebo (P:2030)

	Evento coronario	Evento no	Rischio di sviluppare l'evento
Trattati G	56	1995	0.0273
Controllo P	84	1946	0.0414

Gli autori hanno presentato a gruppi di diversi medici queste misure di associazione come se fossero ottenute da differenti studi. RRR è risultata la misura che portava di più i medici a ritenere che il farmaco dovesse essere prescritto (75%), ARR era quella che li convinceva di meno (25%).

Grazie per l'attenzione!!!

