

MISURE di ASSOCIAZIONE

- Misure di effetto (teoriche)
- Misure di associazione (stime empiriche delle precedenti)

EFFETTO: quantità di cambiamento nella frequenza delle malattie causata da uno specifico fattore

Esempio: di quanto sarebbe ridotta la mortalità per tumore al polmone in una coorte di fumatori se questi non avessero fumato?

Misure di effetto o di associazione

EFFETTO di una esposizione sulla frequenza di una malattia

r_0 = P, I, CI ...della malattia tra i non esposti

r_1 = P,I, CI ... della malattia tra gli esposti

Misure basate sul RAPPORTO

$$\frac{r_1}{r_0} = \text{Rischio Relativo} = \text{RR}$$

Misure basate sulla DIFFERENZA

$$r_1 - r_0 = \text{rischio attribuibile} = \text{RA} = \text{RD}$$

RISCHIO ATTRIBUIBILE

- Misura l'effetto di un'esposizione sulla popolazione
- Permette di valutare il beneficio attendibile da un intervento di prevenzione
- Estremamente utile per stabilire a quale intervento sanitario deve la priorità

rate difference = $I_1 - I_0$

risk difference = $CI_1 - CI_0$

talvolta, molto raramente

prev difference = $P_1 - P_0$

RISCHIO RELATIVO

- E' la più utilizzata misura della relazione di occorrenza
- Misura la forza dell'associazione tra determinante e malattia
- E' la più importante misura eziologica

$$\text{rate ratio} = I_1 / I_0$$

$$\text{risk ratio} = CI_1 / CI_0$$

$$\text{prevalence ratio} = Pr_1 / Pr_0$$

Dati da uno studio di coorte sull' utilizzo di ormoni nel periodo della post-menopausa e cardiopatie ischemiche in un gruppo di infermiere

	Cardiopatie ischemiche	
	SI	persone-anno
utilizzo di ormoni		
SI	30	54.308,7
NO	60	51.477,5
totale	90	105.786,2

$$I_1 = 30 / 54.308,7 = 55 \text{ per } 100.000 / \text{ anno}$$

$$I_0 = 60 / 51.477,5 = 116 \text{ per } 100.000 / \text{ anno}$$

$$RR = I_1 / I_0 = 0,5 = 1/2$$

$$RD = I_1 - I_0 = - 61,32 / 10^5 / \text{ anno}$$

Studi di coorte

malattia

esposizione

	Sì	No	Totale
Sì	a		p·anno ₁
No	c		p·anno ₀
Totale	a+c		

Incidenza tra gli esposti = $I_1 = a/(p \cdot \text{anno}_1)$

Incidenza tra i non esposti = $I_0 = c/(p \cdot \text{anno}_0)$

$$\text{Rischio Relativo} = \text{RR} = \frac{I_1}{I_0} = \frac{a/(p \cdot \text{anno}_1)}{c/(p \cdot \text{anno}_0)}$$

Dati da uno studio di coorte (durata 3 anni) sull' utilizzo di contraccettivi orali (C.O.) e bacteriuria in donne tra i 16 e i 49 anni.

Bacteriuria

	SI	NO	TOTALE
utilizzo di C.O.			
sì	27	455	482
no	77	1831	1908
totale	104	2286	2390

$$CI_1 = 27 / 482 = 0,056 = 5,6\%$$

$$CI_0 = 77 / 1908 = 0,040 = 4\%$$

$$RR = CI_1 / CI_0 = 1,4$$

Le donne utilizzatrici di C.O. hanno un rischio pari a 1,4 volte di quello delle non utilizzatrici di C.O. di sviluppare bacteriuria

$$RD = CI_1 - CI_0 = 5,6\% - 4,0\% = 1,6\% = 1600 \text{ per centomila}$$

n° di donne che avendo usato C.O., hanno sviluppato bacteriuria

Studi di coorte

malattia

esposizione

	Sì	No	Totale
Sì	a	b	a+b
No	c	d	c+d
Totale	a+c	b+d	

Incidenza tra gli esposti = $CI_1 = a/(a+b)$

Incidenza tra i non esposti = $CI_0 = c/(c+d)$

$$\text{Rischio Relativo} = RR = \frac{CI_1}{CI_0} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Dati da uno studio caso-controllo sull' utilizzo di contraccettivi orali (C.O.) e infarto al miocardio in infermiere in premenopausa

	Infarto		
	SI	NO	TOTALE
utilizzo di (C.O.)			
sì	a 23	304 b	327
no	c 133	2816 d	2949
totale	156	3120	3276

Stima del **rischio relativo**

$$\text{OR} = 23 \cdot 2816 / 133 \cdot 304 = 1,6$$

$$\text{ODDS RATIO} = a \cdot d / c \cdot b$$

misura di associazione : ODDS ratio (rapporto tra odds)

Def: Considerando la malattia in studio come evento di interesse, definiamo ODDS:

$$\Omega = \frac{P(\text{malattia})}{P(\text{non malattia})}$$

L'ODDS RATIO (OR) E' IL RAPPORTO TRA L'ODDS DI MALATTIA NEGLI ESPOSTI E QUELLO DEI NON ESPOSTI

Studi caso-controllo

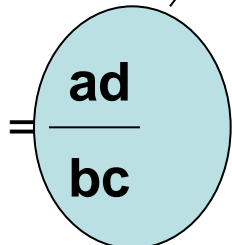
esposizione

		malattia		
		Sì	No	Totale
esposizione	Sì	a	b	
	No	c	d	
Totale				

Odds di malattia tra gli esposti= a/b

Odds di malattia tra i non esposti= c/d

Rapporto(Ratio) tra gli odds di malattia= $\frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$



OR
Odds Ratio

Table 4-13. Calculation of the odds ratio (OR) and relative risk (RR) from a hypothetical case-control study of cigarette smoking and lung cancer among 100 cases and 100 controls

Lung cancer			
	Cases	Controls	Totals
Cigarette smoking			
Yes	70	30	100
No	30	70	100
Total	100	100	200

$$OR = \frac{ad}{bc} = \frac{(70)(70)}{(30)(30)} = 5.4$$

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{70/100}{30/100} = 2.3$$

Table 4-14. Calculation of the odds ratio (OR) and relative risk (RR) from a hypothetical case-control study of cigarette smoking and lung cancer among 100 cases and 1000 controls

Lung cancer			
	Cases	Controls	Totals
Cigarette smoking			
Yes	70	300	370
No	30	700	730
Total	100	1000	1100

$$OR = \frac{ad}{bc} = \frac{(70)(700)}{(30)(300)} = 5.4$$

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{70/370}{30/730} = 4.6$$

Misure di associazione

Esercizio

E' stato condotto uno studio per valutare la relazione tra molti fattori di rischio e l' infarto miocardico.

Si sono raccolte informazioni su un totale di 789 soggetti, 157 dei 366 casi e 100 dei 423 controlli ha asserito di essere fumatore al momento dello studio.

A) Costruite la tabellina di contingenza e calcolate una misura di associazione tra “ fumo-corrente “ e infarto miocardico.

B) Calcolate la proporzione attribuibile di infarto al miocardio nei fumatori che è dovuta al fumo

RISCHIO RELATIVO: esprime la probabilità di sviluppare la malattia negli esposti rispetto ai non esposti.

$RR > 1$ l'esposizione è un fattore di rischio per la malattia

$RR = 1$ l'esposizione non ha influenza sulla malattia

$0 \leq RR < 1$ l'esposizione è protettiva per la malattia

RISCHIO ATTRIBUIBILE: numero di casi di malattia tra gli esposti che potrebbero essere eliminati se l' esposizione fosse eliminata.

R.A. > 0 esposizione è un fattore di rischio per la malattia

R.A. = 0 esposizione non ha influenza sulla malattia

R.A. < 0 esposizione è protettiva per la malattia

Utilizzare misure assolute o relative per caratterizzare una relazione d'occorrenza?

Le misure viste sottendono due differenti “modelli biologici” per spiegare il meccanismo d'azione di un determinante.

Sia λ_1 l'incidenza della malattia (es. tumore) nel gruppo esposto a un cancerogeno; questa può essere modellizzata in due modi differenti:

Modello additivo

Modello moltiplicativo

Modello additivo

L'effetto del cancerogeno si addiziona al livello di base:

$$\lambda_1 = \lambda_0 + \theta$$

L'effetto del cancerogeno sarà dato da:

$$\theta = \lambda_1 - \lambda_0$$

e sarà stimato da AR.

Modello moltiplicativo

L'effetto del cancerogeno si moltiplica al livello di base:

$$\lambda_1 = \theta \cdot \lambda_0$$

L'effetto del cancerogeno sarà dato da:

$$\theta = \lambda_1 / \lambda_0$$

e sarà stimato da RR.

Quindi:

Le misure assolute e quelle relative sottendono due differenti modelli dell'effetto di un determinante.

A rigore bisognerebbe scegliere sempre il modello più idoneo al problema in questione.

N.B. Si noti che la trasformazione logaritmica “linearizza” un modello moltiplicativo: $\ln(\lambda_1) = \ln(\lambda_0) + \ln(\theta)$

Come scegliere una misura se non si hanno informazioni sul modello biologico sottostante?

Il RR esprime la **forza di un'associazione statistica** e ci aiuta ad esprimere un giudizio sulla causalità (**ricerca eziologica**).

Una volta assunta la relazione causa–effetto, il AR ci permette di stimare l'**impatto** dell'esposizione sulla **salute pubblica** (**obiettivo programmatico**).

	Tasso di mortalità annuale x 100000	
	Ca polmone	Cardiopatie ischemiche
Fumatori	140	669
Non fumatori	10	413
RR	14	1,6
RA	130/10 ⁵ /anno	256/10 ⁵ /anno

Misure di effetto basate sul rapporto

- 1. Utili come misura della FORZA DI ASSOCIAZIONE tra esposizione e malattia**
- 2. Possono essere stimate sia negli studi di COORTE che negli studi CASO-CONTROLLO**

Misure di effetto basate sulla differenza

- 1. Utili come misure di impatto sulla SALUTE PUBBLICA**
- 2. NON possono essere stimate negli studi CASO-CONTROLLO**

**Quali misure di rischio utilizzare
per misurare la relazione d'occorrenza:
Incidenza o Incidenza Cumulativa ?**

- **Se il tempo di osservazione è molto breve I e CI danno risultati simili**
- **Se il tempo di osservazione di una comunità è relativamente lungo l'incidenza è la migliore stima del rischio da utilizzare**

Il valore del RR ottenuto come rapporto tra due CI dipende dal tempo in cui la CI è stata calcolata

$$I_1 = 0.02 \text{ mese}^{-1} \quad I_0 = 0.01 \text{ mese}^{-1}$$

$$CI = 1 - e^{-I\Delta t}$$

tempo	CI_1	CI_0	CI_1/CI_0	I_1/I_0
0-1 anno	.21	.11	1.88	2
0-2 anni	.38	.21	1.79	2
0-10 anni	.91	.70	1.30	2

Al passare del tempo il **risk ratio** tende a 1 mentre il **rate ratio** rimane costante.

Per **periodi di tempo molto brevi** (in cui I possa considerarsi costante) e per **$CI < 0.01$** (quanto più breve è il periodo di tempo tanto più piccolo è CI):

$$CI = I\Delta_t$$

e di conseguenza il rapporto tra rischi tende ad uguagliare il rapporto tra tassi.

Incidenza cumulativa

- Stima del rischio (**individuale**) di sviluppare la malattia in un dato periodo.
- Utilizzata per valutare ipotesi eziologiche per patologie con latenza breve (malattie acute)

Tasso di incidenza

- Stima della forza della malattia/mortalità in **una popolazione**.
- Utilizzata per valutare ipotesi eziologiche per patologie con latenza lunga (malattie croniche)

Table 4-15. Calculation of relative risks (RRs) from a cohort study of postmenopausal hormone use and coronary heart disease with several exposure categories

	Coronary heart disease	Person-years
Postmenopausal Hormone use		
Ever use	30	54.308,7
Past use	19	24.386,7
Current use	11	29.922,0
Never use	60	51.477,5

Ever versus never use: $RR = \frac{30/54308.7}{60/51477.5} = 0.5$

Past versus never use: $RR = \frac{19/24386.7}{60/51477.5} = 0.7$

Current versus never use: $RR = \frac{11/29922.0}{60/51477.5} = 0.3$

Esercizio:

Studio caso-controllo sul tumore all'esofago

(Ille-et-Vilaine study of oesophageal cancer^a)

Valutare con un'opportuna misura di rischio l'associazione tra esposizione ad alcol e al fumo e presenza della malattia



	Casi	Controlli
Alcol (g/giorno)		
0-39	29	386
40-79	75	280
80-119	51	87
120+	45	22

Tabacco (g/giorno)		
0-9	78	447
10-19	58	178
20-29	33	99
30+	31	51

^a Data taken from Tuyns et al. (1977)

Alcol (g/giorno)	Casi	Controlli
0-39	29	386
40-79	75	280
80-119	51	87
120+	45	22

We drink ten pints



Soluzioni:

Associazione tra alcol (0-39 è la categoria di riferimento) e malattia

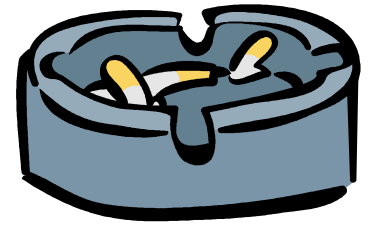
$$OR_{40-79 \text{ vs. } 0-39} = (75 * 386) / (29 * 280) = 3.6$$

$$OR_{80-119 \text{ vs. } 0-39} = (51 * 386) / (29 * 87) = 7.8$$

$$OR_{120+ \text{ vs. } 0-39} = (45 * 386) / (29 * 22) = 27.2$$

Il rischio di tumore all'esofago aumenta con l'aumentare del consumo giornaliero di alcol (relazione dose-risposta).

Tabacco (g/giorno)	Casi	Controlli
0-9	78	447
10-19	58	178
20-29	33	99
30+	31	51



Soluzioni:

Associazione tra tabacco (0-9 è la categoria di riferimento) e malattia

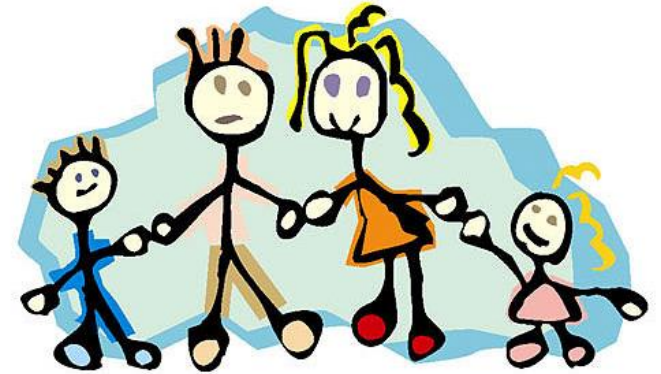
$$OR_{10-19 \text{ vs. } 0-9} = (58 \cdot 447) / (78 \cdot 178) = 1.9$$

$$OR_{20-29 \text{ vs. } 0-9} = (33 \cdot 447) / (78 \cdot 99) = 1.9$$

$$OR_{30+ \text{ vs. } 0-9} = (31 \cdot 447) / (78 \cdot 51) = 3.5$$

Il rischio di tumore all'esofago aumenta con l'aumentare del consumo giornaliero di tabacco.

Misure di impatto sulla salute pubblica



Misure teoriche utili a valutare l'impatto di un programma sanitario sulla salute di una collettività

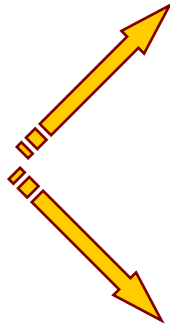
Assumono che l'associazione tra la malattia e l'esposizione sia causale

Basate in genere su misure di incidenza

Non possono essere stimate (direttamente) negli studi caso-controllo

Misure di impatto sulla salute pubblica

Impatto
sugli esposti



AR: rischio attribuibile
(Attributable risk)

AR%: frazione eziologica
(Attributable risk fraction)

AR e AR%

AR: Incidenza della malattia tra gli esposti che può essere attribuita all'esposizione.

$$I_1 - I_0$$

AR%: Proporzione della malattia tra gli esposti che può essere attribuita all'esposizione.

$$\frac{I_1 - I_0}{I_1}$$

$$I_1$$

esempio:

Incidenza di carcinoma al polmone (45–54 anni) tra i fumatori e i non fumatori (x 100.000 p.y⁻¹)

fumo (+)	fumo (-)
67.0	5.8



$$AR = I_1 - I_0 = 67.0 - 5.8 = 61.2 \text{ (x 100.000 p.y}^{-1}\text{)}$$

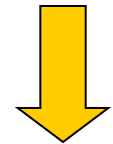
$$AR\% = (I_1 - I_0) / I_1 = (67.0 - 5.8) / 67.0 = \mathbf{91\%}$$

l'effetto del fumo è di produrre tra i fumatori il 91% dei casi di carcinoma al polmone

Relazione tra AR% e RR

Essendo: $I_1 = I_0 * RR$

$$AR\% = \frac{I_0 RR - I_0}{I_0 RR} = \frac{\cancel{I_0} (RR - 1)}{\cancel{I_0} RR} = \boxed{\frac{RR - 1}{RR}}$$



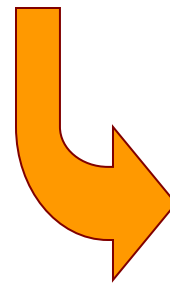
negli studi caso-controllo
AR% può essere stimato
con questa formula,
assumendo che $OR \simeq RR$

I tribunali americani attribuiscono un evento a un esposizione se risulta che l'evento ha almeno una probabilità del 50% di essere dovuto all'esposizione.

Esempio: operaio esposto a cromo esavalente e affetto da cancro al polmone.

Cromo \Rightarrow K polmone : RR=2.1

$$AR\% = \frac{2.1 - 1}{2.1} = 52.3\%$$



Stima della probabilità che K al polmone sia dovuto all'esposizione

The Big Risk Number

You've calculated your **relative risk** and you've made it statistically significant. Is that enough? Can you just write up your results, get them published and start filling out those federal grant applications?

You can, but you haven't yet maximized your chances for success. There's one last thing to do and it's easy as pie. You simply take the innocuous relative risk number and "morph" into a **public health crisis**.

Steven Milloy, *The Risky Business of Public Health Research*,
SCIENCE WITHOUT SENSE

The Big Risk Number

You need to calculate a risk estimate for some population, preferably a large population or, better yet, all 250 million Americans. If you can figure the number of cancer cases or premature deaths associated with your risk, you're sure to get **instant national attention**. But how do you do this? Simple. Tell you statisticians you want to calculate an attributable risk. They know how.

Steven Milloy, *The Risky Business of Public Health Research*,
SCIENCE WITHOUT SENSE

The Big Risk Number

Attributable risk is intended to indicate what percentage of deaths in a population are **caused** by a risk. For example, saying that “16 percent of deaths are due to being overweight” is an attributable risk. You’ve attributed 16 percent of all deaths to obesity. All you need to do then is figure out how many deaths there are annually (about 2.2 million in the U.S., according to 1991 statistics), then multiply the number of annual deaths by the attributable risk (16 percent). *Voila!* A public health crisis is born!

Steven Milloy, *The Risky Business of Public Health Research*,
SCIENCE WITHOUT SENSE

Examples of Attributable Risks

Risk	Annual Deaths Attributable to Risk
Obesity	350.000 from all causes (Source: derived from 1995 Harvard University Study)
Smoking	390.000 from all causes (Source: U.S. Surgeon General)
Radon	40.000 from lung cancer (Source: U.S. EPA)
Chlorinated tap water	10.000 from bladder e rectal cancer (Source: Morris et al 1992)
Environmental tobacco smoke	3.000 from lung cancer (Source: U.S. EPA)

Steven Milloy, *The Risky Business of Public Health Research*,
SCIENCE WITHOUT SENSE

Statistician's warning:

attributable risk may not be scientifically justifiable. It is calculated from **very uncertain statistical associations**. These associations may not reflect true biological cause-and-effect. At best, a statistical association is a representation of what was observed in a particular population studied and is not applicable to other populations not studied.

You, of course, should ignore this warning.



Steven Milloy, *The Risky Business of Public Health Research*,
SCIENCE WITHOUT SENSE