



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ 17^{ου} ΚΥΚΛΟΥ

Σάββατο 24 Φεβρουαρίου 2024

Βασικές αρχές επιδημιολογίας-στατιστικής: Τι πρέπει να γνωρίζει ο ρευματολόγος

Γεώργιος Μπερτσιάς

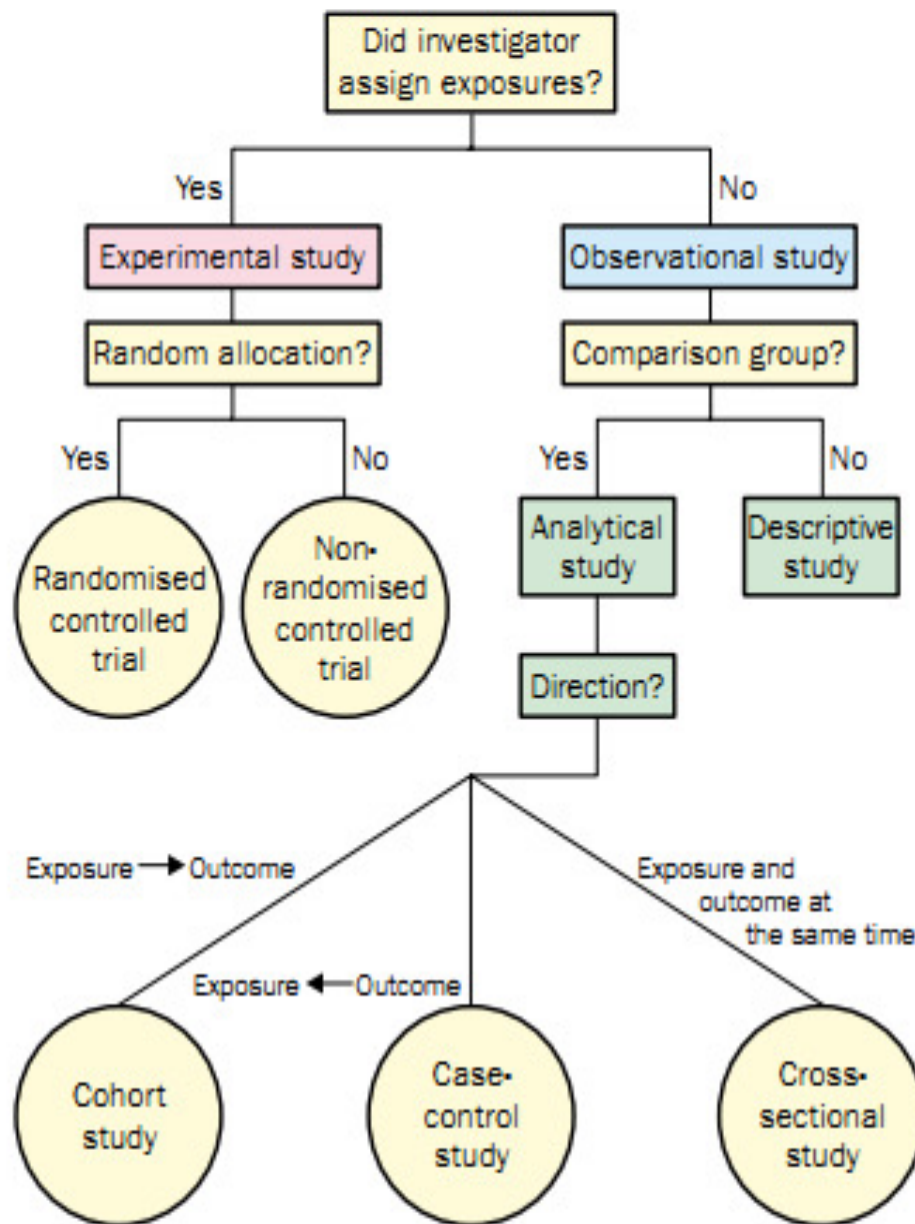
Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας,

Ιατρική Σχολή ΠΚ και ΠΑΓΝΗ

Σημασία της επιδημιολογίας

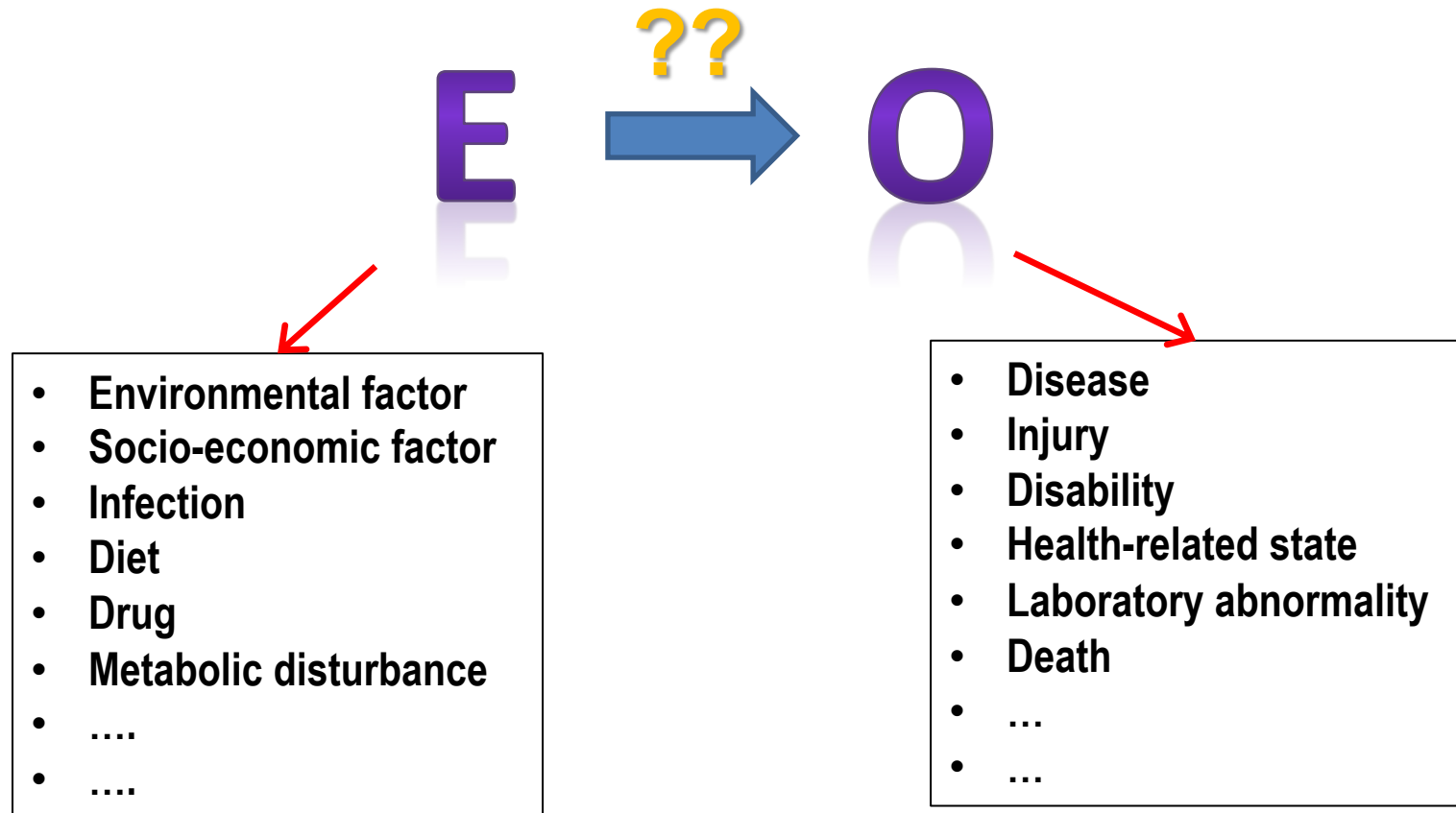
- Η μελέτη της συχνότητας και των παραγόντων/τροποποιητών μιας νόσου (ή κλινικής κατάστασης) σε ένα δεδομένο πληθυσμό και η εφαρμογή της γνώσης αυτής με σκοπό την προαγωγή υγείας
- Βασικές συνιστώσες:
 1. Επιτήρηση: συστηματική παρακολούθηση της συχνότητας και των χαρακτηριστικών μιας νόσου
 2. Επιδημιολογική έρευνα: εξαγωγή ακριβούς πληροφορίας αναφορικά με τις αιτίες, την πρόληψη και θεραπεία μια νόσου

Τύποι μελετών στην επιδημιολογία



Βασικό ερώτημα στην αναλυτική επιδημιολογία

- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της «έκθεσης» (exposure) και της «έκβασης» (outcome);



Πειραματικές μελέτες

- **Πλεονεκτήματα:**

- Προσεγγίζουν τις καλά ελεγχόμενες συνθήκες της εργαστηριακής έρευνας
- Δυνατότητα για τυχαία επιλογή/κατανομή συμμετεχόντων (= μειωμένος κίνδυνος για μεροληψία)
- Το πλέον ισχυρό επίπεδο επιστημονικής τεκμηρίωσης (*highest level of evidence*)

- **Μειονεκτήματα:**

- Όχι πάντα εφικτές. Δυσκολία σε στρατολόγηση συμμετεχόντων
- Ηθικά ζητήματα
- Υψηλό κόστος

Μελέτες παρατήρησης

- **Πλεονεκτήματα:**
 - “Φυσικά” πειράματα. Παρακολούθηση συμμετεχόντων που εκτίθενται σε κάποια έκθεση/παράγοντα κινδύνου (π.χ. έξις ζωής, επάγγελμα, τόπος διαμονής, χρήση φαρμάκων)
 - Δεν υφίστανται (σημαντικά) ηθικά ή πρακτικά ζητήματα
- **Μειονεκτήματα:**
 - Περιορισμοί στην **εγκυρότητα** των αποτελεσμάτων (σχετίζονται με το σχεδιασμό)
 - Προκαταλήψεις και συγχυτικοί παράγοντες

Τύποι επιδημιολογικών μελετών

& επίπεδο επιστημονικής τεκμηρίωσης (evidence base)

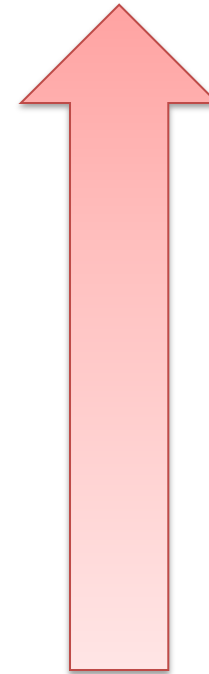
Πειραματικές μελέτες

- Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (τυχαιοποιημένες)

Μελέτες παρατήρησης

1. Μελέτη κοορτής (cohort study)
2. Συγχρονική μελέτη (cross-sectional study)
3. Οικολογικές μελέτες
4. Σειρές ασθενών (case series)
5. Κλινική περίπτωση (case report)

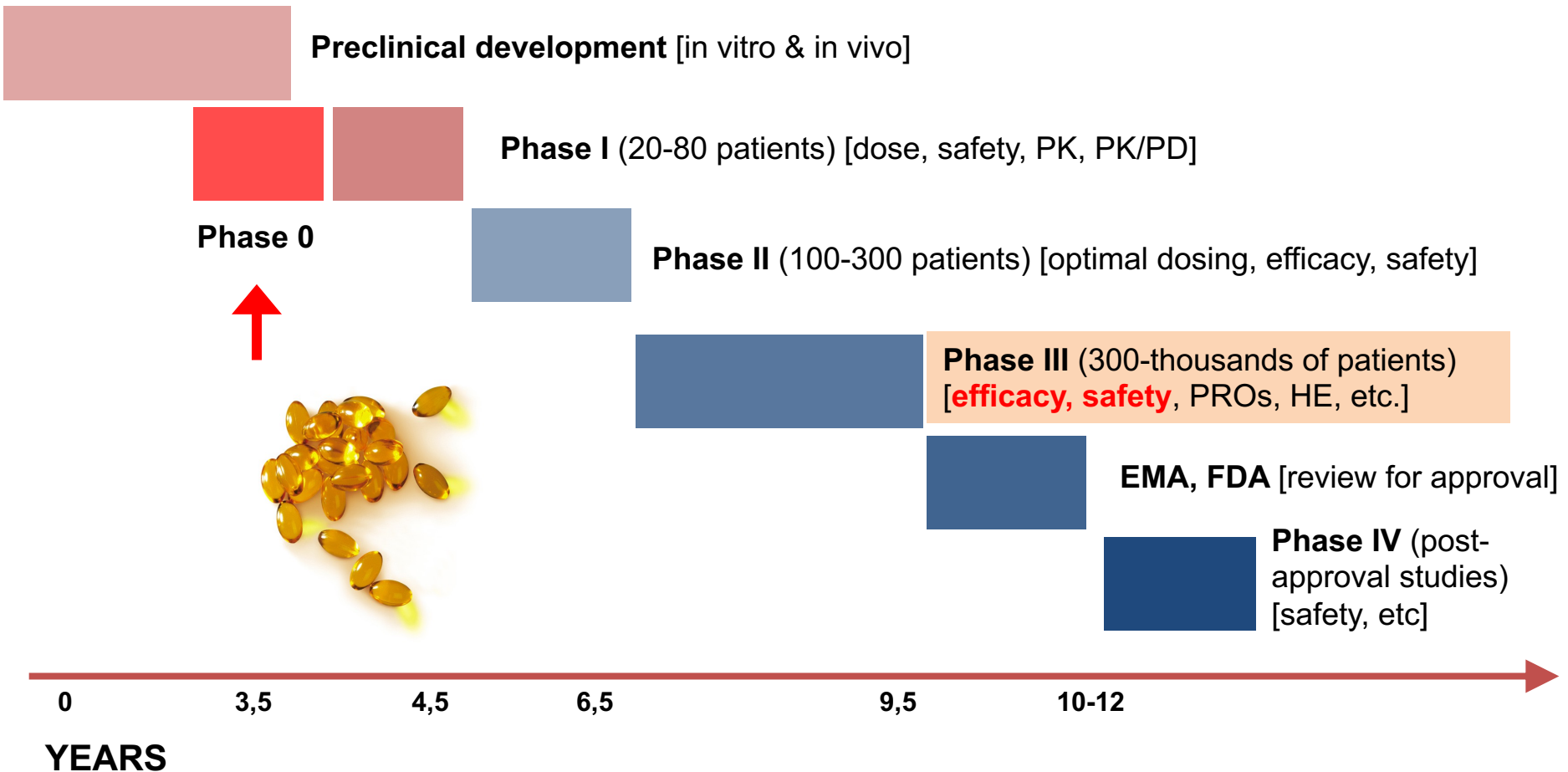
Stronger



Weaker

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (controlled trials)

- Ο ερευνητής παρεμβαίνει στη θεραπεία των ασθενών ή/και στην κατανομή των ασθενών ανά θεραπευτική παρέμβαση



Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές:

τι να προσέχουμε όταν διαβάζουμε τη δημοσίευση

Ποιο είναι το κλινικό ερώτημα;	<ul style="list-style-type: none">• Είναι σαφώς ορισμένο;• Είναι κλινικά σημαντικό;
Ποιος είναι ο πληθυσμός «στόχος»;	<ul style="list-style-type: none">• Π.χ. ασθενείς με PA• Treatment-naïve ή σε έξαρση ή ανθεκτικοί σε θεραπεία• ...

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές:

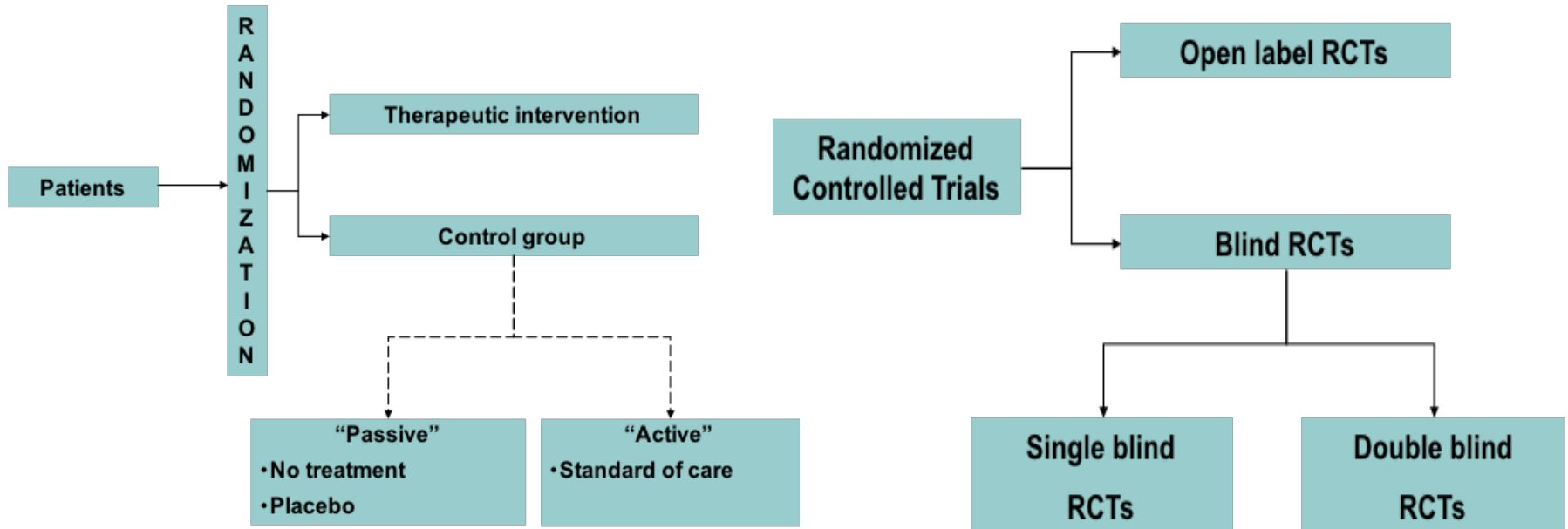
τι να προσέχουμε όταν διαβάζουμε τη δημοσίευση

Ποιο είναι το κλινικό ερώτημα;	<ul style="list-style-type: none">• Είναι σαφώς ορισμένο;• Είναι κλινικά σημαντικό;
Ποιος είναι ο πληθυσμός «στόχος»;	<ul style="list-style-type: none">• Π.χ. ασθενείς με PA• Treatment-naïve ή σε έξαρση ή ανθεκτικοί σε θεραπεία• ...
Κλινικά & δημογραφικά στοιχεία Κριτήρια εισόδου Κριτήρια αποκλεισμού	<ul style="list-style-type: none">• Ηλικία, διάρκεια νόσου, κατανομή ανά φύλο• Φυλή/εθνικότητα• Π.χ. σε δοκιμές στο ΣΕΛ συχνά αποκλείονται ασθενείς με σοβαρό νευρολογικό λύκο• Π.χ. ακτινολογική ιερολαγονίτιδα; ανοσολογικά ενεργός ΣΕΛ;• Αυστηρά επιλεγμένοι ασθενείς \neq ασθενείς της καθ' ημέρας κλινικής πράξης
Ποιο το μέγεθος του δείγματος ασθενών;	<ul style="list-style-type: none">• Έχει η μελέτη τη στατιστική ισχύ (statistical power) να αναδείξει (ή όχι) τυχόν διαφορές μεταξύ ομάδων ή υπο-ομάδων ασθενών;

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές:

- Σημαντικά στοιχεία σχεδιασμού -

Μονο- ή πολυ-κεντρική;	<ul style="list-style-type: none">• Πλεονεκτήματα / μειονεκτήματα
Διάρκεια μελέτης	<ul style="list-style-type: none">• Ποια η διάρκεια της θεραπείας;• Σε ποιο χρονικό σημείο αναλύεται η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής παρέμβασης;• Υπάρχει μακροχρόνια προοπτική παρακολούθηση των ασθενών;
Τυχαιοποιημένη ή όχι;	
«Τυφλή» ή όχι;	
Στρατηγική κατανομής ασθενών	<ul style="list-style-type: none">• Παράλληλες ομάδες• Άλλες μέθοδοι (π.χ. cross-over)



Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές:

- Σημαντικά στοιχεία σχεδιασμού -

Θεραπευτικό πρωτόκολλο

- Λαμβάνουν οι ασθενείς "standard-of-care" και σε τι δόση;
- Η περίπτωση του ΣΕΛ και των υψηλών δόσεων στεροειδών!
- Δόσεις-διάρκεια θεραπείας. Δυνατότητα για τροποποίηση στην πορεία της μελέτης
- Συγχορηγούμενα φάρμακα (ΜΣΑΦ, ACE-inhibitors κλπ)

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές:

- Σημαντικά στοιχεία σχεδιασμού -

Θεραπευτικό πρωτόκολλο

- Λαμβάνουν οι ασθενείς "standard-of-care" και σε τι δόση;
- Η περίπτωση του ΣΕΛ και των υψηλών δόσεων στεροειδών!
- Δόσεις-διάρκεια θεραπείας. Δυνατότητα για τροποποίηση στην πορεία της μελέτης
- Συγχρηγούμενα φάρμακα (ΜΣΑΦ, ACE-inhibitors κλπ)

Non-inferiority vs. Superiority vs. Equivalence trial?

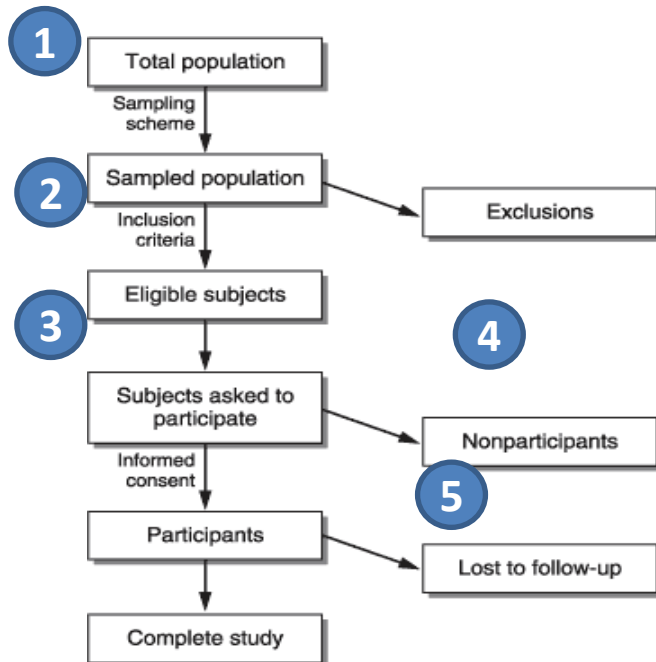
- **Καθορίζει το σχεδιασμό της μελέτης, των αριθμών συμμετεχόντων και τη σωστή ερμηνεία του αποτελέσματος!**
- **Non-inferiority: νέο φάρμακο \geq παλιό φάρμακο**
- **Superiority: νέο φάρμακο $>$ παλιό φάρμακο**
- Equivalence: νέο φάρμακο \approx παλιό φάρμακο

Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές:

- Σημαντικά στοιχεία σχεδιασμού -

Πρωτογενές και δευτερογενή τελικά σημεία έκβασης (study endpoints)

- **1^ο τελικό σημείο:** συνήθως ένα κριτήριο ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. ACR20, DAS28-remission, SRI-4, ASDAS <1.2)
- Σημαντικό για την αποδοχή της θεραπείας από ρυθμιστικές αρχές (EMA, FDA)
- **2^ο τελικά σημεία:** α) άλλα στοιχεία αποτελεσματικότητας (π.χ. εξάρσεις στο ΣΕΛ, μεταβολή σε απόλυτες τιμές DAS28); β) ανεπιθύμητες ενέργειες/ασφάλεια; γ) ποιότητα ζωής (patient-reported outcomes); δ) βιολογικές παράμετροι (π.χ. βιοδείκτες)



➤ Αυξημένος αριθμός ασθενών που αποχώρησαν από τη μελέτη εγείρει υποψίες για κακό σχεδιασμό ή μη-ασφαλή συμπεράσματα!

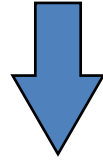
Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές:

- Σημαντικά στοιχεία σχεδιασμού -

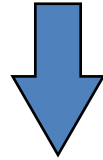
Στατιστική ανάλυση / ερμηνεία αποτελεσμάτων

- Η ανάλυση πρέπει να γίνεται επί του συνόλου των αρχικά επιλεγμένων ασθενών! (“Intention-to-treat”)
- Δείκτες σχετικού κινδύνου / υπεροχής (π.χ. relative risk 1.4 του «Α» φαρμάκου ως προς το «Β» φάρμακο για την επίτευξη του 1^ο τελικού σημείου)
- Δείκτες απόλυτης διαφοράς: π.χ. διαφορά 5% μεταξύ του «Α» και «Β» φαρμάκου (= 19% έναντι 14%)
- **«Στατιστικά σημαντικές» διαφορές δεν είναι κατ' ανάγκη κλινικά σημαντικές ή “cost-effective”!**

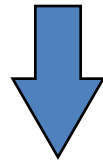
Descriptive Studies
(case reports, case series)



Cross-sectional Studies



Case-control Studies

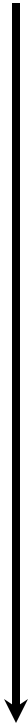


Cohort Studies



Clinical trials

Increasing knowledge of
disease/exposure



Develop hypothesis

*Investigate its relationship to
outcomes*

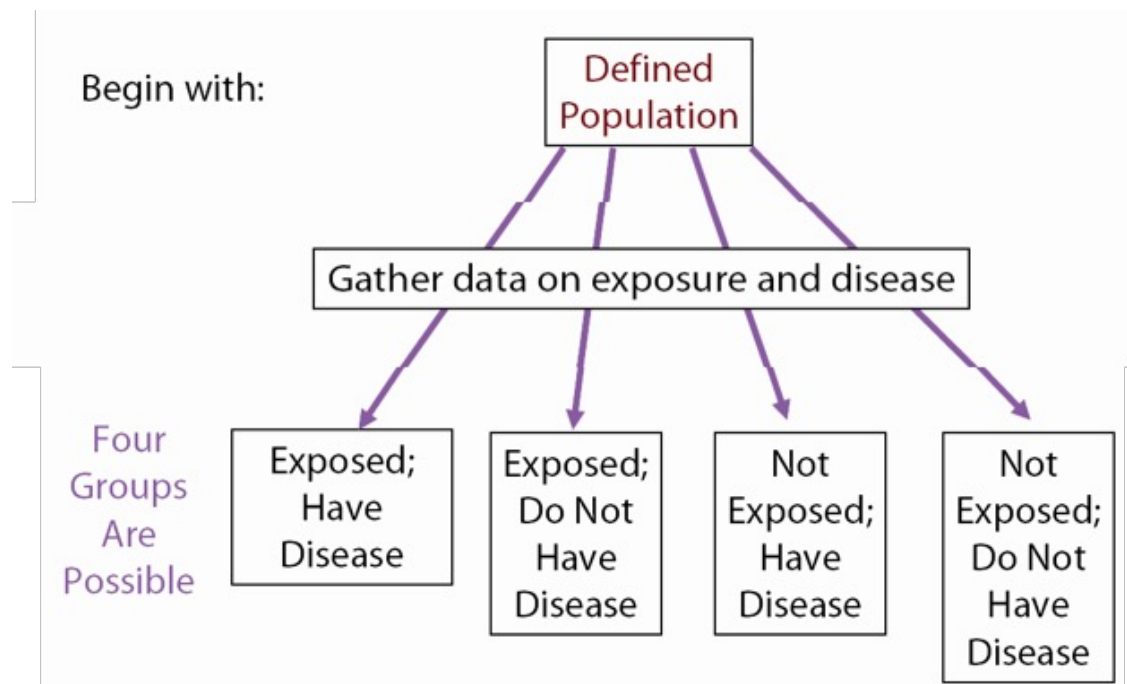
*Define its association with
exposures*

Test link experimentally



Συγχρονικές (cross-sectional) μελέτες

- Μελέτη της συσχέτισης μεταξύ μιας (ή περισσότερων) έκβασης (π.χ. νόσο ή κάποιο χαρακτηριστικό της) και μιας (ή περισσότερων) έκθεσης σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό και σε μια δεδομένη χρονική στιγμή
- Λειτουργεί σαν «φωτογραφία» ενός πληθυσμού σε μια δεδομένη χρονική στιγμή
- Επιτρέπουν την εκτίμηση του επιπολασμού (συχνότητας) τόσο της έκθεσης όσο και της έκβασης



Συγχρονικές (cross-sectional) μελέτες

- Σχετίζεται η αυξημένη ομοκυστεΐνη με την περιφερική αρτηριακή νόσο;
- **Παράδειγμα:** σε πληθυσμό 6,600 ατόμων έχουμε προσδιορίσει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης ορού και παράλληλα την παρουσία ή όχι περιφερική αρτηριακής νόσου

Table 4.1 Association of homocysteine level and peripheral arterial disease

Homocysteine level	Peripheral arterial disease		Total
	Yes	No	
High	100	900	1,000
Normal	175	5,425	5,600
Total	275	6,325	6,600

		Disease (D)	
		yes	no
Exposure (E)	+	a	b
	-	c	d

- a:** exposed & diseased
- b:** exposed, no disease
- c:** non-exposed, diseased
- d:** non-exposed, no disease

Συγχρονικές (cross-sectional) μελέτες

Table 4.1 Association of homocysteine level and peripheral arterial disease

Homocysteine level	Peripheral arterial disease		Total
	Yes	No	
High	100	900	1,000
Normal	175	5,425	5,600
Total	275	6,325	6,600

- Prevalence of peripheral arterial disease among study participants who had high homocysteine levels

$$\text{Prevalence} = \frac{100 \text{ people with disease}}{1,000 \text{ people with high homocysteine}} * 100\% = 10\%$$

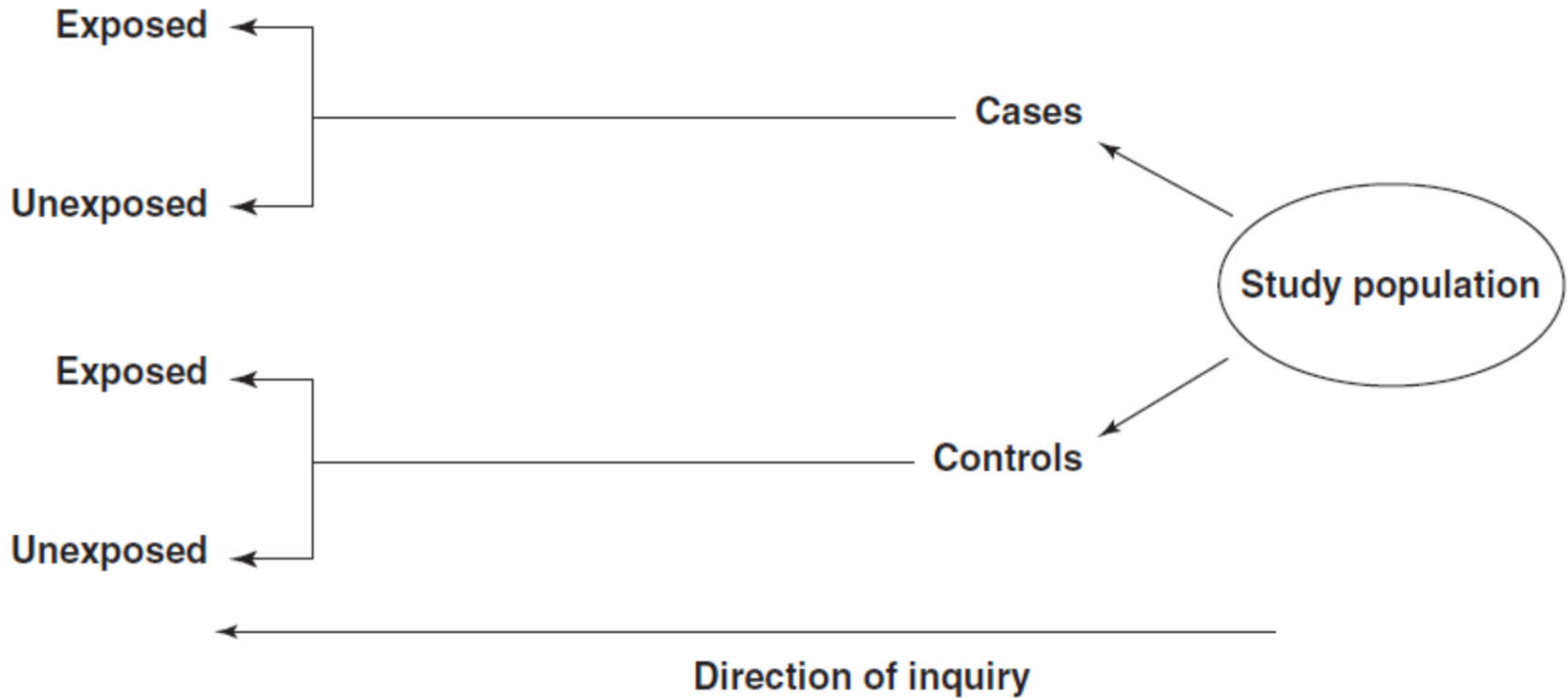
- Prevalence of peripheral arterial disease among study participants who had normal homocysteine levels

$$\text{Prevalence} = \frac{175 \text{ people with disease}}{5,600 \text{ people with normal homocysteine}} * 100\% = 3\%$$

Μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case-control study)

- Εκ των προτέρων ανίχνευση / επιλογή ατόμων που έχουν μια νόσο ή κατάσταση (cases) και μαρτύρων (controls) χωρίς τη νόσο/κατάσταση
- Κατόπιν, μελετούμε (πίσω στο χρόνο) την έκθεση των 2 ομάδων σε κάποια έκθεση (exposure).
- Συγκρίνουμε τη συχνότητα έκθεσης (ναι/όχι) στις 2 ομάδες (cases/controls)

Case-control study



Ιδανικός τύπος μελέτης για μη-συχνά νοσήματα ή εκβάσεις

Analysis of case-control studies

- **Odds ratio = the principal measure of risk in case-control studies**
- “The probability than an event will occur divided by the probability that it will not occur”

	Case	Control
History of Exposure	a	b
No History of	c	d

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}}$$

- among the exposed (**a/b**) compared to the odds of being a case among the non-exposed (c/d)

Ερμηνεία σχετικού κινδύνου (odds ratio)

- **OR = 1.** Η έκθεση ΔΕΝ μεταβάλλει τον κίνδυνο για νόσο
- **OR > 1.** Η έκθεση ΑΥΞΑΝΕΙ τον κίνδυνο για νόσο (επιβαρυντικός παράγοντας)
 - Π.χ. OR 1.34 = η συχνότητα για νόσο είναι κατά 34% αυξημένη σε άτομα με έκθεση σε σχέση με άτομα χωρίς την έκθεση
- **OR < 1.** Η έκθεση ΜΕΙΩΝΕΙ τον κίνδυνο για νόσο (προστατευτικός παράγοντας)
 - Π.χ. OR 0.78 = η συχνότητα για νόσο είναι κατά 22% μειωμένη σε άτομα με έκθεση σε σχέση με άτομα χωρίς την έκθεση

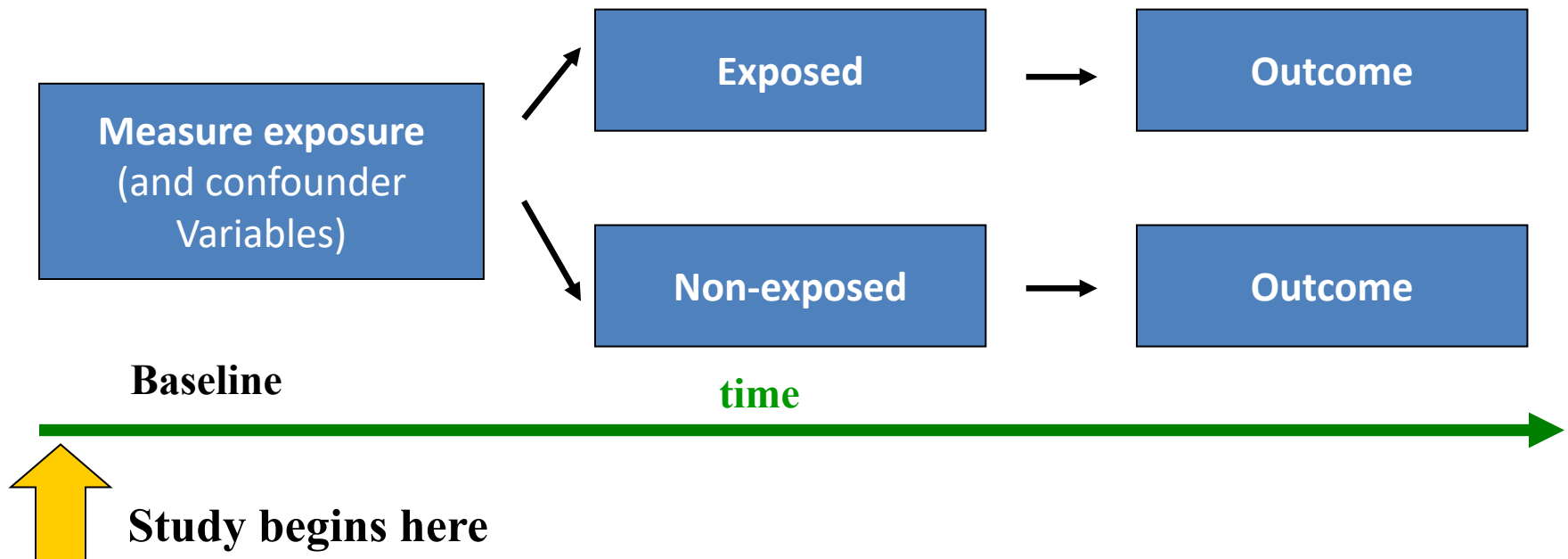
Μελέτη κοορτής (Cohort study)

- **Cohort** = group of people, derived from the study population, who share a common experience or condition and whose outcome is unknown at the beginning of the study.
- **Steps in conduction of cohort studies**
 1. Assemble or identify cohorts of exposed & unexposed individuals who are free of the disease/outcome of interest at the beginning of the study
 2. Observe each cohort over time for the development of the outcome(s) of interest
 3. Compare the risks of outcomes between the cohorts

Timing of the cohort study

Prospective cohort study (προοπτική μελέτη κοορτής):

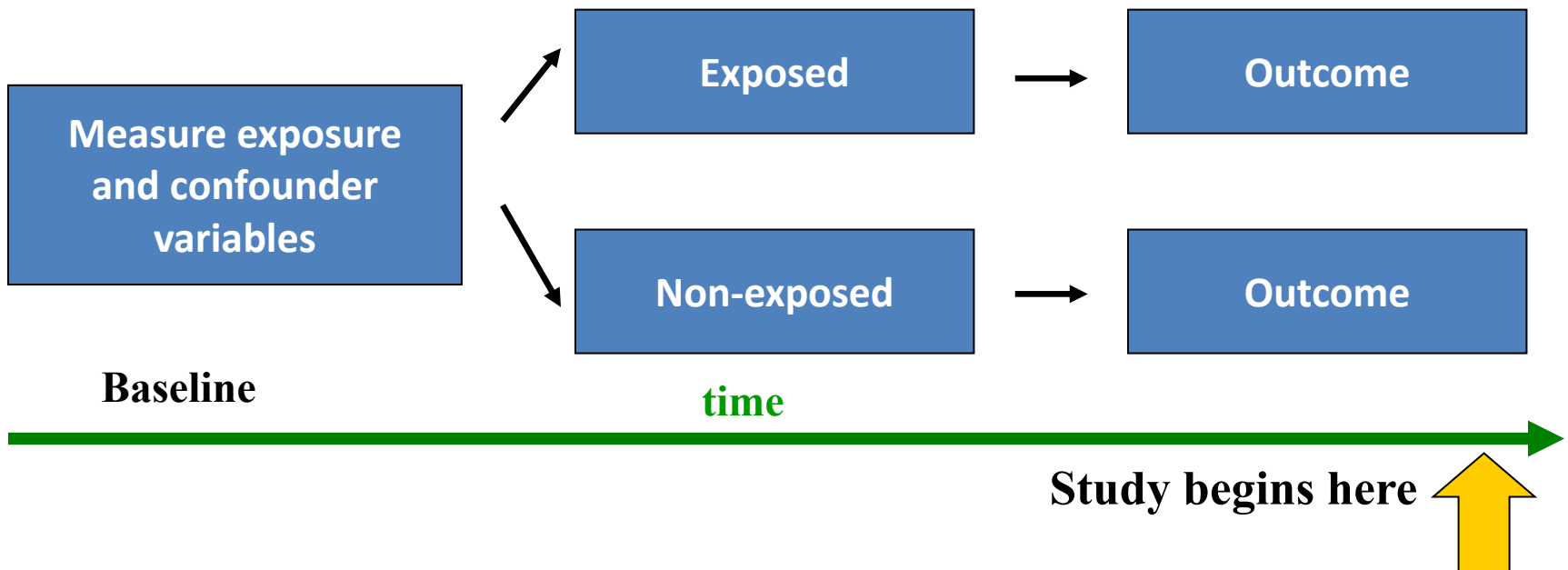
- Participants are grouped on the basis of past or current exposure and are **followed into the future** in order to observe the outcomes of interest.
- When the study commences, **the outcomes have not yet developed** and **the investigator must wait for them to occur!!**



Timing of the cohort study

Retrospective cohort study (αναδρομική μελέτη κοορτής):

- **Both the exposures and outcomes have already occurred when the study begins!**
- The researcher constructs the cohort study by looking back in time and placing data in the appropriate order and sequence. These studies are possible to do with large medical databases



Analysis of cohort studies

Then, follow to see whether

Calculate and compare

First, identify

	Disease develops	Disease does not develop	Totals	Incidence of disease
Exposed	a	b	a + b	$\frac{a}{a + b}$
Not exposed	c	d	c + d	$\frac{c}{c + d}$

$\frac{a}{a + b}$ = Incidence in exposed $\frac{c}{c + d}$ = Incidence in not exposed

$$\text{Relative Risk} = \frac{\frac{a}{a + b}}{\frac{c}{c + d}}$$

*To **relative risk** προκύπτει από προοπτικές μελέτες, ενώ το **odds ratio** από τις case-control / cross-sectional μελέτες!*

Πλεονεκτήματα & μειονεκτήματα κάθε τύπου μελέτης

	Πλεονέκτημα	Μειονέκτημα
Cross-sectional	Χαμηλό κόστος Εφικτές Κατάλληλη για συχνά (χρόνια) νοσήματα / εκθέσεις Παρέχει δεδομένα επιπολασμού	Όχι κατάλληλη για σπάνιες εκθέσεις / νοσήματα Όχι κατάλληλη για σύντομης διάρκειας νοσήματα (π.χ. γρίπη) Bias! (π.χ. αναδρομική εκτίμηση έκθεσης σε κάποιον παράγοντα!)

Πλεονεκτήματα & μειονεκτήματα κάθε τύπου μελέτης

	Πλεονέκτημα	Μειονέκτημα
Cross-sectional	Χαμηλό κόστος Εφικτές Κατάλληλη για συχνά (χρόνια) νοσήματα / εκθέσεις Παρέχει δεδομένα επιπολασμού	Όχι κατάλληλη για σπάνιες εκθέσεις / νοσήματα Όχι κατάλληλη για σύντομης διάρκειας νοσήματα (π.χ. γρίπη) Bias! (π.χ. αναδρομική εκτίμηση έκθεσης σε κάποιον παράγοντα!)
Case-control	Χαμηλό κόστος Ιδανική για σπάνια νοσήματα / καταστάσεις Δυνατότητα εκτίμησης >1 εκθέσεων Στατιστική ισχύ	Κρίσιμη η σωστή επιλογή «μαρτύρων» (υψηλός κίνδυνος για bias!) Δεν παρέχουν εκτίμηση για την ακριβή συχνότητα της νόσου (προ- επιλεγμένες ομάδες)

Πλεονεκτήματα & μειονεκτήματα κάθε τύπου μελέτης

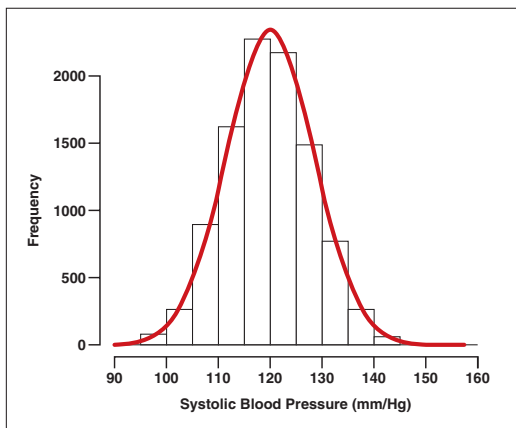
	Πλεονέκτημα	Μειονέκτημα
Cross-sectional	Χαμηλό κόστος Εφικτές Κατάλληλη για συχνά (χρόνια) νοσήματα / εκθέσεις Παρέχει δεδομένα επιπολασμού	Όχι κατάλληλη για σπάνιες εκθέσεις / νοσήματα Όχι κατάλληλη για σύντομης διάρκειας νοσήματα (π.χ. γρίπη) Bias! (π.χ. αναδρομική εκτίμηση έκθεσης σε κάποιον παράγοντα!)
Case-control	Χαμηλό κόστος Ιδανική για σπάνια νοσήματα / καταστάσεις Δυνατότητα εκτίμησης >1 εκθέσεων Στατιστική ισχύ	Κρίσιμη η σωστή επιλογή «μαρτύρων» (υψηλός κίνδυνος για bias!) Δεν παρέχουν εκτίμηση για την ακριβή συχνότητα της νόσου (προ-επιλεγμένες ομάδες)
Cohort	Ισχυρότερος σχεδιασμός Χρονική συσχέτιση = πιθανή αιτιολογική συσχέτιση Δυνατότητα μελέτης >1 εκβάσεων Εκτίμηση της επίπτωσης μιας νόσου	Χρονοβόρες – κόστος! Κρίσιμος ο σωστός σχεδιασμός Όχι κατάλληλη για σπάνιες εκβάσεις (? ανάγκη μελέτης μεγάλου αριθμού ατόμων ή/και για μεγάλη χρονική διάρκεια)

- Βιοστατιστική: τα πολύ βασικά...

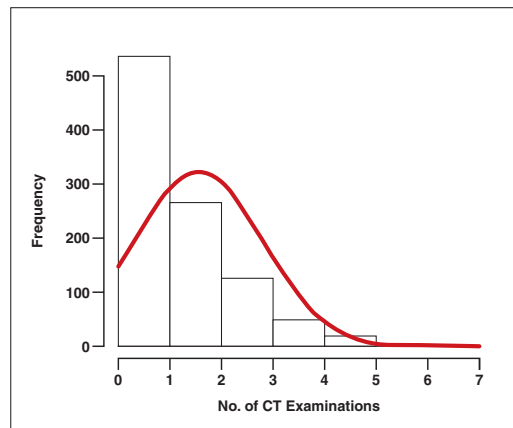
Περιγραφική στατιστική

- **Τύπος δεδομένων**
 - Συνεχή (πχ, DAS28-CRP)
 - Διακριτά (πχ, ISN/RPS class of lupus nephritis)
 - Κατηγορικά (π.χ. φύλο)

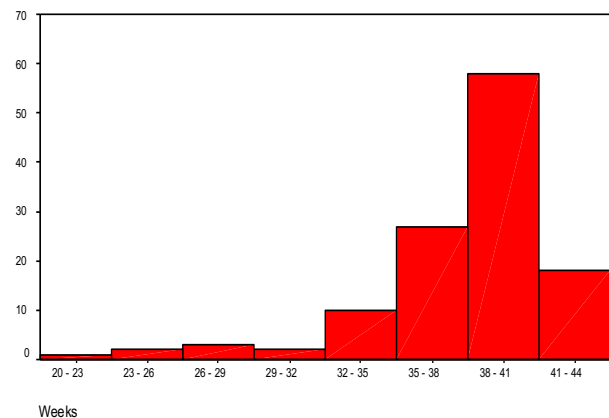
- **Κατανομή αποτελεσμάτων στον πληθυσμό μελέτης**
 - **Κανονική**
 - **Μη-κανονική**



“Positively skewed”



“Negatively skewed”



Περιγραφική στατιστική

- Σύνοψη αποτελεσμάτων (summary)
 - Συχνότητα (σε διακριτά/κατηγορικά δεδομένα)
 - Μέση τιμή (μέσος όρος)
 - Διάμεση τιμή (= 50^η εκατοστιαία θέση)*

Rank the data in increasing order.

If the sample size n is **odd**, the median is the value that has position $(n+1)/2$
e.g. 18,20,22,23,27. Median = 22

If the sample size n is **even**, the median is between the $n/2$ th and $[1+(n/2)]$ th value

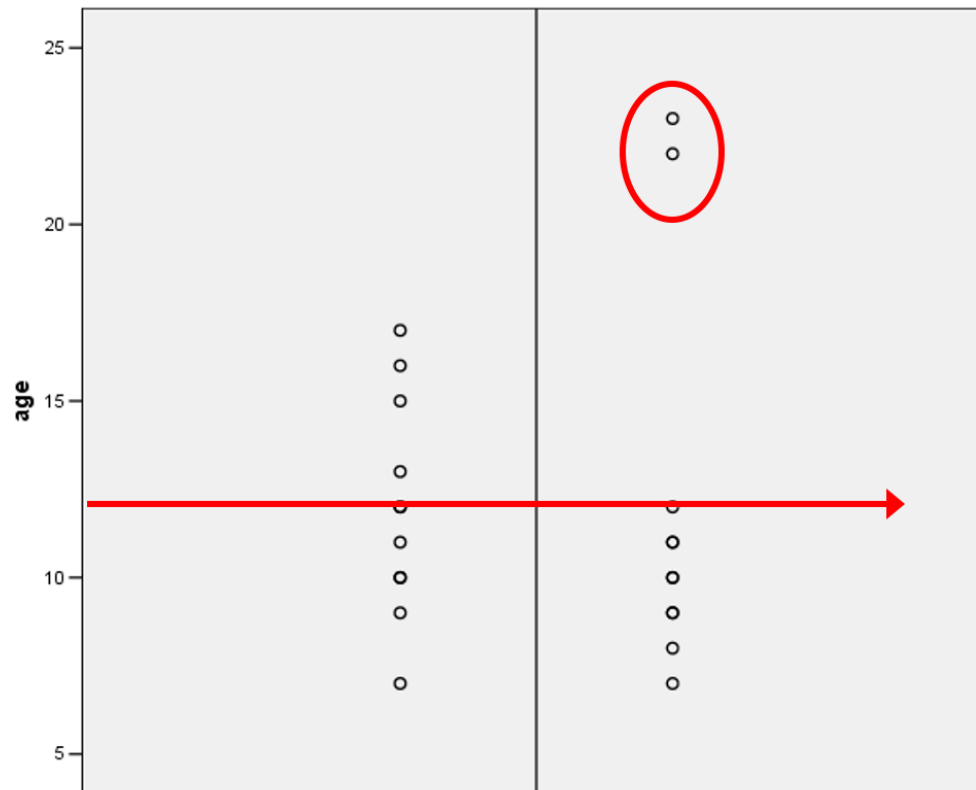
e.g. 10,4,-2, 5,-4,5

In ascending order: -4,-2,4,5,5,10. → the median is $(4+5)/2=4.5$

** Σε μη-κανονικά δεδομένα, η σύνοψη των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται με τη διάμεση τιμή*

Περιγραφική στατιστική

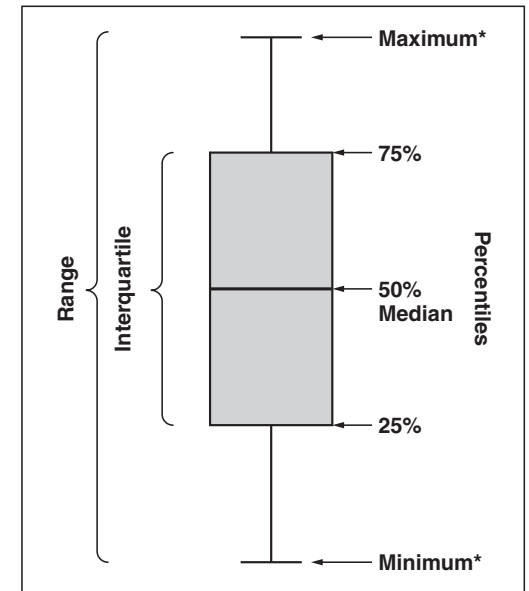
- Σύνοψη αποτελεσμάτων (summary)
 - Μέση τιμή (μέσος όρος)
 - Διάμεση τιμή (= 50^η εκατοστιαία θέση)*



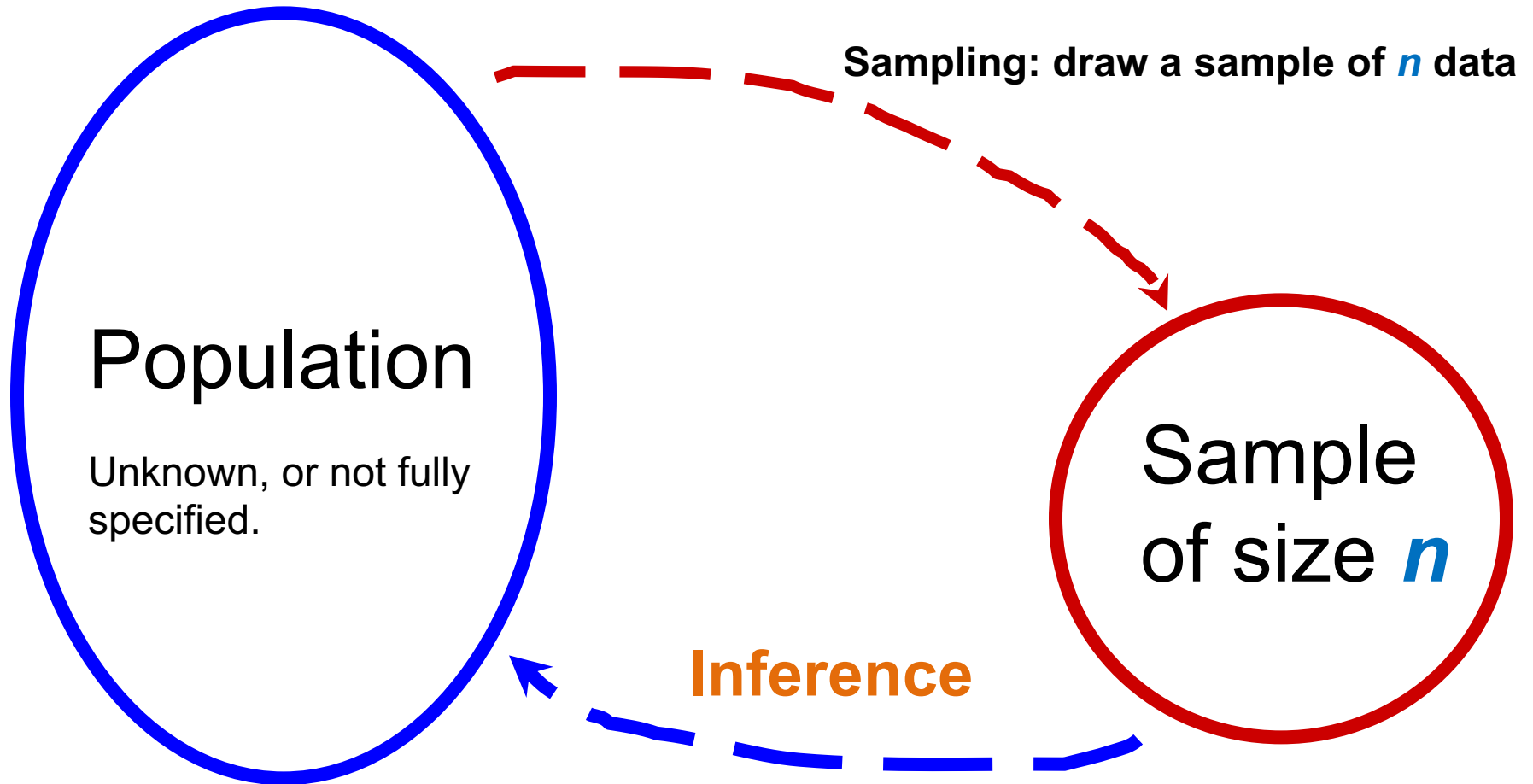
* Σε μη-κανονικά δεδομένα, η σύνοψη των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται με τη διάμεση τιμή

Περιγραφική στατιστική

- **Σύνοψη αποτελεσμάτων (summary)**
 - Μέση τιμή (μέσος όρος)
 - Διάμεση τιμή (= 50^η εκατοστιαία θέση)
 - **Τυπική απόκλιση (standard deviation)**
 - Βασίζεται στην «απόκλιση» της τιμής του καθενός δείγματος του πληθυσμού σε σχέση με τη μέση τιμή
 - Μόνο σε πληθυσμό που παρουσιάζει κανονική κατανομή τιμών
 - **Interquartile range (IQR)**
 - Διαφορά μεταξύ του 3^{ου} (Q3) και του 1^{ου} (Q1) τεταρτημορίου τιμών
 - Αντιστοιχεί στο 50% της διακύμανσης των τιμών



Επαγωγική στατιστική



Παράδειγμα. Ποια η ενεργότητα (π.χ. με βάση το DAS28) σε ασθενείς με PA ηλικίας 30–60 ετών (= **population**);

Αντί του συνόλου των ασθενών, μελετώ ομάδα $n=60$ ασθενών PA ηλικίας 30–60 ετών (= **sample**)

Επαγωγική στατιστική

Πόσο ακριβής είναι η εκτίμηση (= μέση τιμή*) που έχουμε κάνει;

1. **Τυπικό σφάλμα μέσης τιμής** (standard error [SE] of the mean)
2. **Διάστημα εμπιστοσύνης** (confidence interval [CI]) της μέσης τιμής

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

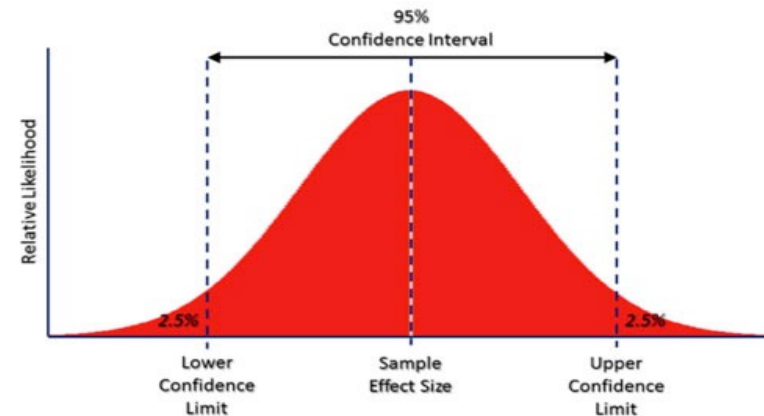
- ✓ Αυξημένο μέγεθος δείγματος = αυξημένη ακρίβεια ως προς τον προσδιορισμό της μέσης τιμής!
- ✓ Αυξημένο τυπικό σφάλμα = αυξημένη πιθανότητα η «πραγματική» μέση τιμή (δηλ. του πληθυσμού) να απέχει από την υπολογιζόμενη με βάση το δείγμα μελέτης που έχουμε

* Εφαρμογή για οποιαδήποτε άλλη περιγραφική στατιστική

Επαγωγική στατιστική

Πόσο ακριβής είναι η εκτίμηση (= μέση τιμή*) που έχουμε κάνει;

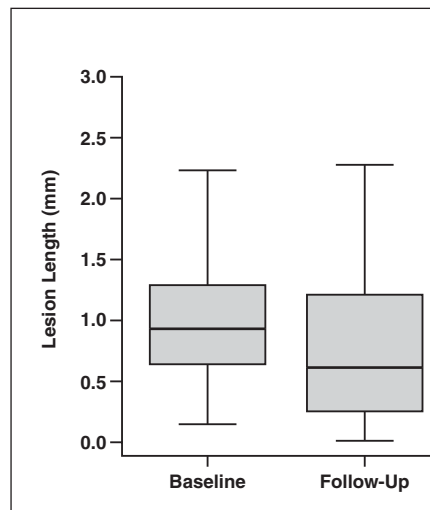
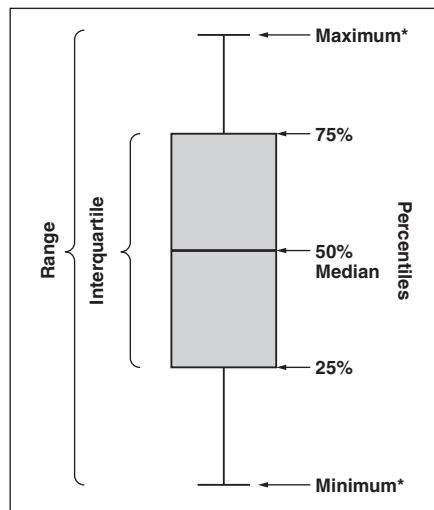
1. **Τυπικό σφάλμα μέσης τιμής** (standard error [SE] of the mean)
 2. **Διάστημα εμπιστοσύνης** (confidence interval [CI]) της μέσης τιμής
- ✓ Διάστημα εμπιστοσύνης = εύρος τιμών που είναι πιθανό να περιέχεται η «πραγματική» (δηλ. του πληθυσμού) μέση τιμή
 - ✓ Συνήθως, 95% ΔΕ
 - ✓ Σε κανονική κατανομή δεδομένων και μέγεθος δείγματος >30, σχεδόν 2 τυπικές αποκλίσεις (2 SDs) προσδίδει το 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης
 - ✓ Αυξημένο μέγεθος δείγματος = πιο «στενό» διάστημα εμπιστοσύνης



* Εφαρμογή για οποιαδήποτε άλλη περιγραφική στατιστική

Περιγραφική στατιστική

- **Ανεξάρτητα δείγματα**
 - Π.χ. ασθενείς/μάρτυρες
- **«Ζευγαρωτά» (εξαρτημένα) δείγματα**
 - Π.χ. οι ίδιοι ασθενείς πριν & μετά από εφαρμογή θεραπείας
 - Π.χ. δύο διαφορετικοί ιστοί (αίμα, δέρμα κλπ) στον ίδιο ασθενή
- **Γραφική απεικόνιση αποτελεσμάτων**



Π.χ. Box-plot

Στατιστικός έλεγχος διαφορών μεταξύ ομάδων

- Hypothesis testing
- Για παράδειγμα, ελέγχουμε εάν διαφέρει η μέση τιμή (π.χ. ύψους) στην **ομάδα A** σε σχέση με την **ομάδα B**
- «Μηδενική υπόθεση» (**null hypothesis** [H_0): $\mu_A = \mu_B$
- Απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης **συνεπάγεται ότι** υπάρχει διαφορά μεταξύ μ_A & μ_B

Στατιστικός έλεγχος διαφορών μεταξύ ομάδων

- Έστω ότι εξετάζουμε την **ομάδα A** (μέγεθος δείγματος n_A) σε σχέση με την **ομάδα B** (μέγεθος δείγματος n_B)
- Εντοπίζουμε μια διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών μ_A & μ_B
- Από την εφαρμογή στατιστικού ελέγχου, θα προκύψει η **πιθανότητα** η συγκεκριμένη διαφορά ($\mu_A - \mu_B$) που βρήκαμε να υφίσταται **υπό την προϋπόθεση ότι ισχύει η μηδενική υπόθεση** ($\mu_A = \mu_B$)
- Η παραπάνω πιθανότητα αποτελεί το «**p value**».
- Εάν η πιθανότητα υπολογιστεί σε **<0.05** (5%) τότε, θεωρούμε ότι η μηδενική υπόθεση μπορεί να απορριφθεί με [σχετική] βεβαιότητα.

Στατιστικός έλεγχος διαφορών μεταξύ ομάδων

Συνεχείς μεταβλητές	
Παραμετρικός στατιστικός έλεγχος (parametric tests)	Μη-παραμετρικός στατιστικός έλεγχος (non-parametric tests)
<ul style="list-style-type: none">• Δεδομένα με κανονική κατανομή• Ικανός αριθμός ασθενών (ιδανικά >20)• Ισάριθμες ομάδες ασθενών• Η σταθερή απόκλιση (SD) να μη διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων	<ul style="list-style-type: none">• Μη-κανονική κατανομή δεδομένων• Μικρός αριθμός δειγμάτων• Μη-ισοσκελισμένες ομάδες ασθενών• Ετερογένεια αποτελεσμάτων
<ul style="list-style-type: none">• Άμεση σύγκριση των μέσων τιμών μεταξύ των δύο ομάδων	<ul style="list-style-type: none">• Έμμεσος έλεγχος μέσω ιεράρχησης των αποτελεσμάτων (1^ο, 2^ο, 3^ο, 4^ο, κλπ)
<ul style="list-style-type: none">• Tests: t-test, ANOVA	<ul style="list-style-type: none">• Tests: Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis

Στατιστικός έλεγχος διαφορών μεταξύ ομάδων

Συνεχείς μεταβλητές	
Παραμετρικός στατιστικός έλεγχος (parametric tests)	Μη-παραμετρικός στατιστικός έλεγχος (non-parametric tests)
<ul style="list-style-type: none">• Δεδομένα με κανονική κατανομή• Ικανός αριθμός ασθενών (ιδανικά >20)• Ισάριθμες ομάδες ασθενών• Η σταθερή απόκλιση (SD) να μη διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων	<ul style="list-style-type: none">• Μη-κανονική κατανομή δεδομένων• Μικρός αριθμός δειγμάτων• Μη-ισοσκελισμένες ομάδες ασθενών• Ετερογένεια αποτελεσμάτων
<ul style="list-style-type: none">• Άμεση σύγκριση των μέσων τιμών μεταξύ των δύο ομάδων	<ul style="list-style-type: none">• Έμμεσος έλεγχος μέσω ιεράρχησης των αποτελεσμάτων (1^ο, 2^ο, 3^ο, 4^ο, κλπ)
<ul style="list-style-type: none">• Tests: t-test, ANOVA	<ul style="list-style-type: none">• Tests: Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis
Κατηγορικές μεταβλητές	
<ul style="list-style-type: none">• Ανάλυση κατά χ^2 (ή παραλλαγές)	

Εκτίμηση στατιστικής σημαντικότητας: p value < 0.05
(= πιθανότητα 5% να είναι «τυχαία» ή «ψευδής» η διαφορά)

Επιλογή κατάλληλου στατιστικού ελέγχου (συνεχή δεδομένα)

2 ομάδες

>2 ομάδες

Ανεξάρτητα δείγματα

«Ζευγαρωτά» δεδομένα
(ίδιοι οι ασθενείς)

Independent
samples t-test

Paired t-test

One-way ANOVA

or

Mann-Whitney test (ή
Wilcoxon rank sum test)

or

Wilcoxon signed rank test

Or

Kruskal Wallis test