

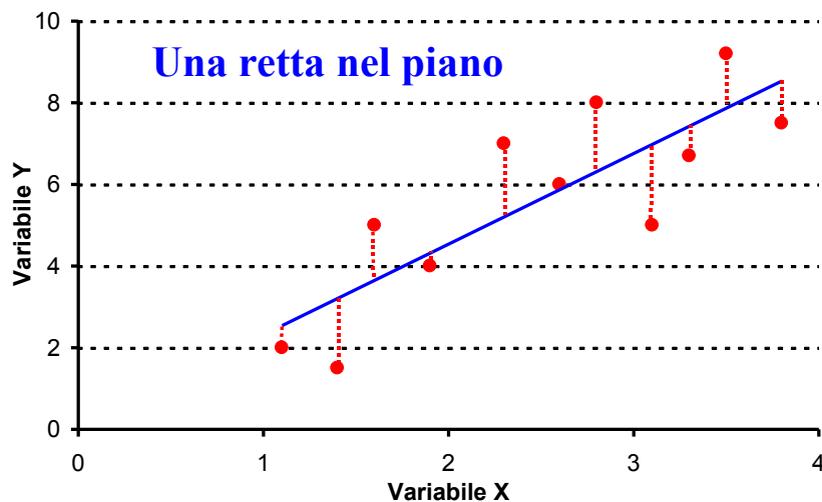
# La regressione lineare multipla

- Prof. Giuseppe Verlato
- Sezione di Epidemiologia e Statistica Medica, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona

## Regressione lineare semplice

$$y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon$$

Una retta nel piano

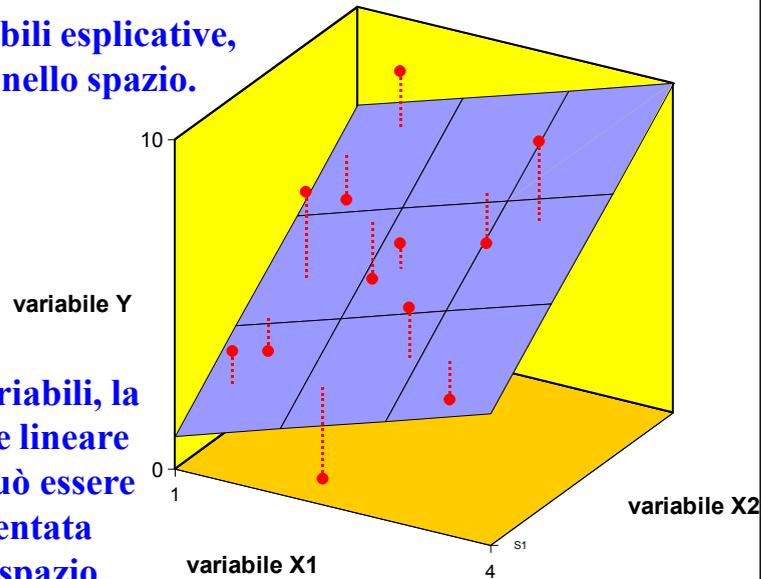


## Regressione lineare multipla

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \varepsilon$$

Con 2 variabili esplicative,  
un piano nello spazio.

Con più variabili, la  
regressione lineare  
multipla può essere  
rappresentata  
nell'iperspazio



## Regressione lineare multipla

Intercetta (corner, grand mean)

Variabile di risposta (dipendente, response variable)

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 + \varepsilon$$

Termine di errore

Effetto principale

Termine di interazione

Coefficienti di regressione parziali, parametri ignoti del modello stimati sulla base dei dati disponibili

Variabili esplicative (predittive, covariate, indipendenti, explanatory)

## APPLICAZIONI della REGRESSIONE LINEARE MULTIPLA -1

1) Valutare simultaneamente l'influenza su una variabile di risposta di molte variabili esplicative

variabile di risposta      variabili in studio

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \varepsilon$$

FEV<sub>1</sub>      pacchetti -anno      anni in miniera

2) Valutare l'influenza di una variabile (esplicativa) su un'altra variabile (di risposta) controllando per possibili **confondenti**

variabile di risposta      variabile in studio      confondente

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \varepsilon$$

FEV<sub>1</sub>      pacchetti -anno      età

## APPLICAZIONI della REGRESSIONE LINEARE MULTIPLA -2

3) Valutare se l'effetto di una variabile esplicativa viene modificato da un'altra variabile (**modificatore d'effetto**)

variabile di risposta      variabili in studio      termine d'interazione

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_{12} x_1 x_2 + \varepsilon$$

frequenza cardiaca      tono vagale      tono simpatico      interazione vago-simpatica

4) Fare delle predizioni: in base al sesso, all'età e alla statura di una determinata persona posso stabilire qual è il suo FEV<sub>1</sub> teorico

variabile di risposta      variabili predittive

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \varepsilon$$

FEV<sub>1</sub>      età      statura

Il peso (Y) dipende dalla statura (X<sub>1</sub>), dall'età (X<sub>2</sub>), dall'introito calorico (X<sub>3</sub>)

$$E(y) = \hat{y} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3$$

E(y) = valore atteso (media) del peso degli individui che hanno quella determinata statura, età, introito calorico

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 + \varepsilon$$

y = peso di un determinato individuo, che dipende dalla statura, età, introito calorico (parte sistematica del modello), ma anche da altre caratteristiche individuali ( $\varepsilon$ , parte probabilistica)

## Regressione lineare multipla

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 + \varepsilon$$

Variabile di risposta  
(dipendente)



Predittore lineare,  
parte deterministica del modello,  
senza variabilità casuale

Termine di errore,  
parte probabilistica



L'errore, e quindi la variabile di risposta, si distribuisce **NORMALMENTE**

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 + \varepsilon$$

**La funzione legame (link-function), che unisce la variabile dipendente al predittore lineare, è l'identità**

I MODELLI LINEARI GENERALIZZATI si differenziano per la **distribuzione dell'errore (error function)** e per la **funzione legame (link function)**

### REGRESSIONE LINEARE MULTIPLA

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 + \varepsilon$$

La funzione legame (link-function) è l'**'IDENTITA'**

L'errore segue la distribuzione **NORMALE**

### MODELLO DI REGRESSIONE LOGISTICA

$$\text{Log} [y/(1-y)] = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 + \varepsilon$$

La funzione legame (link-function) è il **LOGIT [LOG(ODDS)]**

L'errore segue la distribuzione **BINOMIALE**

### MODELLO LOG-LINEARE

$$\text{Log}(y) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 + \varepsilon$$

La funzione legame (link-function) è il **LOGARITMO**

L'errore segue la distribuzione di **POISSON**

#### 1) Regressione lineare semplice

$y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon$ , in cui  $X$  ed  $Y$  sono variabili quantitative

#### 2) Regressione lineare multipla

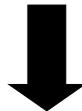
$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \varepsilon$ , in cui  $X$  ed  $Y$  sono variabili quantitative

#### 3) Analisi della varianza (ANOVA)

$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \varepsilon$ , in cui  $Y$  quantitativa,  $X$  qualitative

#### 4) Analisi della covarianza (ANCOVA)

$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \varepsilon$ , in cui  $Y$  quantitativa,  $X$  qualitative e quantitative



Sono tutti riconducibili ad un unico modello lineare generalizzato, in cui:

la **funzione legame (link-function)** è l'**'IDENTITA'**

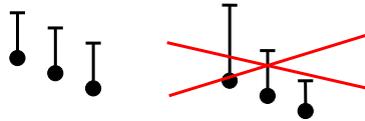
l'errore segue la distribuzione **NORMALE**

## Regressione lineare multipla

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 + \varepsilon$$

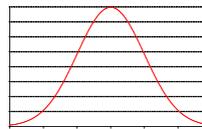
### ASSUNZIONI

- 1) Il valore atteso degli errori  $E(\varepsilon)$  deve essere pari a ZERO
- 2) **OMOSCEDASTICITA'** (La varianza degli errori rimane costante)



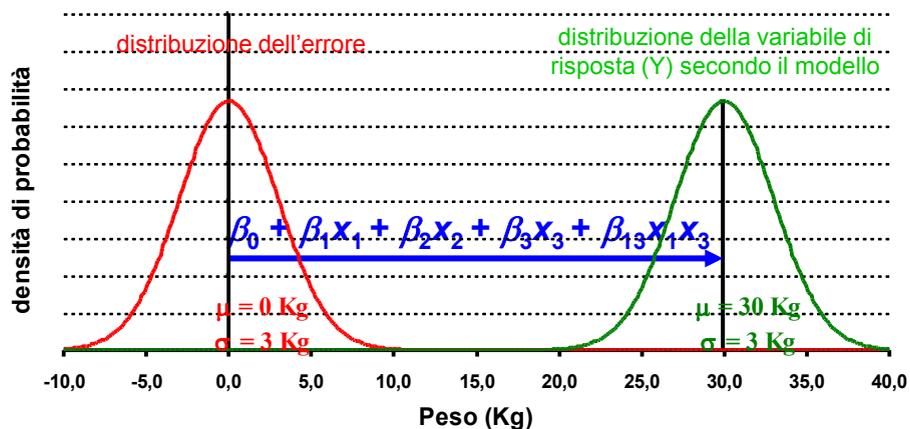
- 3) **INDIPENDENZA** degli errori  
se le provette tra un esame e l'altro non vengono lavate adeguatamente, una determinazione risente della determinazione precedente

- 4) **Distribuzione NORMALE** degli errori



## Regressione lineare multipla: ASSUNZIONI

- 1) Il valore atteso degli errori  $E(\varepsilon)$  deve essere pari a ZERO
- 4) Gli errori si distribuiscono normalmente



## Regressione lineare multipla

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 + \varepsilon$$

### ASSUNZIONI

2) OMOSCEDASTICITA'

3) INDIPENDENZA degli errori

4) Distribuzione NORMALE degli errori



Metodo dei minimi quadrati



per fare inferenza

## Metodi di ottimizzazione

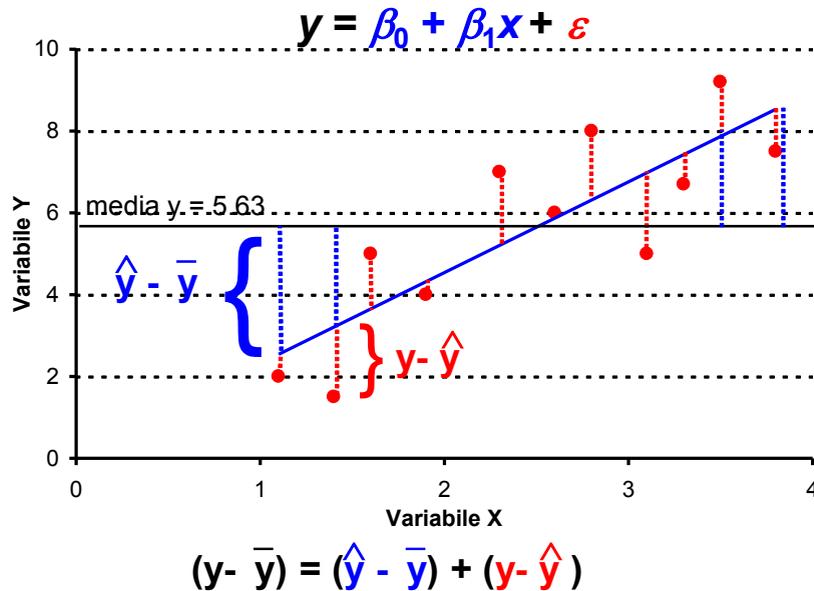
per trovare il modello che meglio si adatta ai dati

### Metodo dei minimi quadrati (least-square method)

Necessita dell'omoscedasticità.

Viene utilizzato per i modelli lineari generalizzati in cui la funzione legame (link function) è l'identità: Regressione lineare semplice, Regressione lineare multipla, Analisi della varianza, Analisi della covarianza

## SCOMPOSIZIONE DELLA DEVIANZA nella Regressione lineare semplice - 1



## SCOMPOSIZIONE DELLA DEVIANZA nella Regressione lineare semplice - 2

Variabilità totale

$(y - \bar{y}) = (\hat{y} - \bar{y}) + (y - \hat{y})$

Variabilità spiegata dalla regressione

Variabilità residua

Si può dimostrare che:

Devianza totale, SST

$\Sigma (y - \bar{y})^2 = \Sigma (\hat{y} - \bar{y})^2 + \Sigma (y - \hat{y})^2$

Devianza spiegata dalla regressione, SSR

Devianza residua, SSE

## Regressione lineare multipla

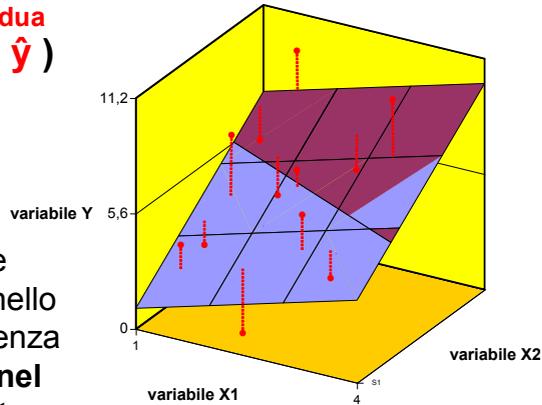
$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \varepsilon$$

Variabilità totale  
 $(y - \bar{y}) = (\hat{y} - \bar{y}) + (y - \hat{y})$

Variabilità residua

Variabilità spiegata dalla regressione

La scomposizione delle devianza viene effettuata nello stesso modo: l'unica differenza è che **y atteso ( $\hat{y}$ )** giace nel piano e non su una retta



## Metodo dei Minimi Quadrati

- Criterio dei minimi quadrati:

$$\min \sum (y_i - \hat{y}_i)^2$$

dove :

$y_i$  = valore osservato della variabile dipendente per la  $i$ -esima osservazione

$\hat{y}_i$  = valore stimato della variabile dipendente per la  $i$ -esima osservazione.

## Esempio sulla REGRESSIONE LINEARE MULTIPLA-1

Il peso alla nascita dipende da (regressione) ed è correlato con (correlazione) l'età gestazionale e la statura del neonato?

Modello ipotizzato:  $\text{Peso} = \beta_0 + \beta_1 \text{ Statura} + \beta_2 \text{ Età gest.} + \varepsilon$

### ANALISI GLOBALE DEL MODELLO, basata sulla SCOMPOSIZIONE DELLA DEVIANZA

**IPOTESI NULLA: Tutte le variabili predittive sono irrilevanti.**

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = 0$$

## Esempio sulla REGRESSIONE LINEARE MULTIPLA-2

### SCOMPOSIZIONE DELLA DEVIANZA

Fonte di variabilità	Gradi di libertà	Devianza	Varianza	Statistica-test
Regressione	p-1	$SSR = \sum(\hat{y} - \bar{y})^2$	$MSR = SSR/(p-1)$	F = MSR/MSE con (p-1) e (n-p) gradi di libertà
Residua	n-p	$SSE = \sum(y - \hat{y})^2$	$MSE = SSE/(n-p)$	
TOTALE	n-1	$SST = \sum(y - \bar{y})^2$		
Regressione	2	11 073 128	5 536 564	44,81
Residua	60-2-1 = 57	7 042 277	123 549	con 2 e 57 g.l.
TOTALE	60 - 1 = 59	18 115 405		P<0,001

p = parametri del modello ( $\beta_0, \beta_1, \beta_2$ )

SSR, SSE, SST = Somma di quadrati (Sum of Squares) spiegata dalla regressione, residua e totale

MSR, MSE = Varianza (Mean Square) spiegata dalla regressione o residua - MSE = Errore quadratico medio

### Esempio sulla REGRESSIONE LINEARE MULTIPLA-3

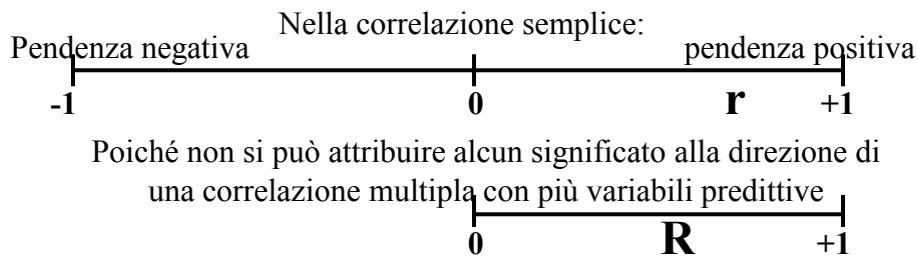
#### ANALISI GLOBALE DEL MODELLO, basata sulla SCOMPOSIZIONE DELLA DEVIANZA

Coefficiente di determinazione

$$R^2 = SSR / SST = 11\,073\,128 / 18\,115\,405 = 0,611$$

Il 61,1% della variabilità nel peso neonatale è spiegata dalla correlazione con l'età gestazionale e con la statura.

$$R \text{ (coefficiente di correlazione multipla)} = \sqrt{R^2} = 0,782$$



### Esempio sulla REGRESSIONE LINEARE MULTIPLA-4

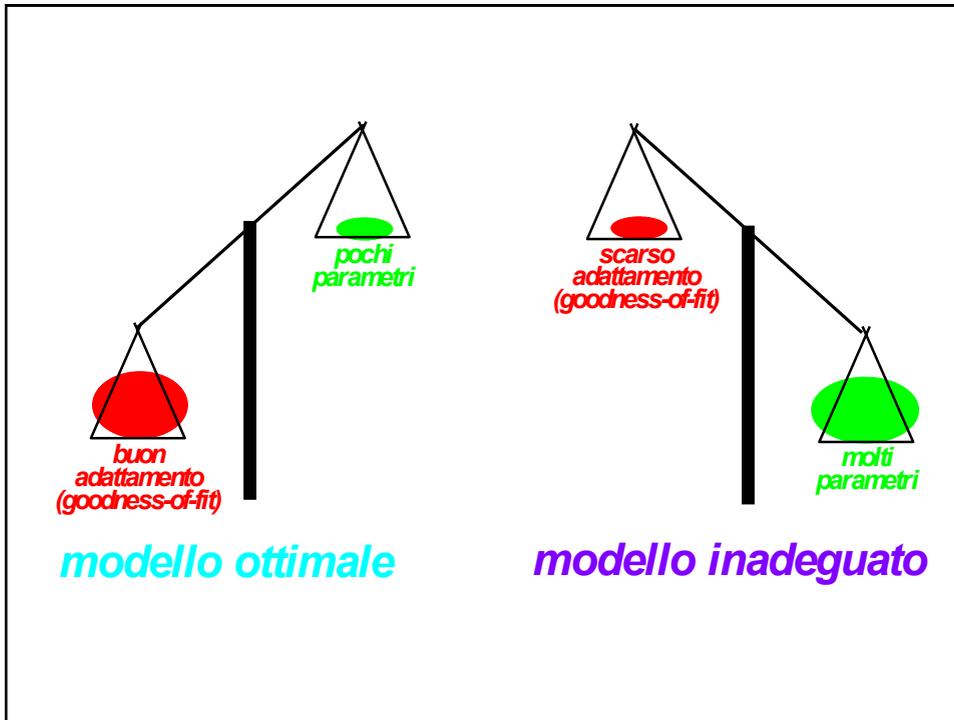
La significatività di  $R^2$  ( $SSR / SST$ ) si valuta con il test F ( $MSR/MSE$ ) descritto in precedenza.

$R^2$  in genere aumenta quando nel modello si introducono nuove variabili, non può essere utilizzato per confrontare modelli con un numero diverso di variabili.

Il valore assunto da  $R^2$  può essere corretto per tener conto del probabile contributo di ogni variabile inclusa, sottraendo il valore atteso in assenza di correlazione.

$$\begin{aligned} R^2_a &= R^2 - (1 - R^2) (p-1) / (n-p) = \\ &= 0,611 - (1-0,611) 2 / 57 = 0,611 - 0,013 = 0,598 \end{aligned}$$

Anche con questo aggiustamento,  $R^2$  non misura in modo soddisfacente la bontà dell'adattamento della regressione interpolata.



### Esempio sulla REGRESSIONE LINEARE MULTIPLA-5

#### ANALISI dei SINGOLI PARAMETRI del MODELLO

Le singole variabili esplicative esercitano un'influenza significativa sulla variabile di risposta?

**Test d'ipotesi:**  $H_0: \beta_i = 0$   
 $H_1: \beta_i \neq 0$

$b_i$  = statistica campionaria  
 $\beta_i$  = parametro ignoto

$t = \frac{b_i}{ES_b}$  Sotto  $H_0$ , la statistica test segue la distribuzione t di Student con i gradi di libertà della varianza residua (N-p)

	Coefficiente $b = \hat{\beta}$	$ES_b$	Test $t = b/ES_b$	Significatività
Intercetta	-4010,8	643,8		
Statura	44,3	9,0	4,909	$P < 0,001$
Età gestazionale	118,3	19,2	6,152	$P < 0,001$



## Correlazione parziale - 2

$$r_{12.3} = \frac{r_{12} - r_{13} * r_{23}}{\sqrt{(1 - r_{13}^2) (1 - r_{23}^2)}}$$

**Test d'ipotesi:**  $H_0: \rho_{12.3} = 0$        $r_{12.3}$  = statistica campionaria  
 $H_1: \rho_{12.3} \neq 0$        $\rho_{12.3}$  = parametro ignoto

$$t = \frac{r_{12.3}}{\sqrt{1 - r_{12.3}^2}} * \sqrt{n-3}$$

Sotto  $H_0$ , la statistica test segue la distribuzione t di Student con n-3 gradi di libertà (i gradi di libertà della varianza residua).

Misura di variabilità	Formula	Gradi libertà
devianza	$\Sigma(y - \bar{y})^2$	n-1
codevianza	$\Sigma(x - \bar{x})(y - \bar{y})$	n-2
SSE (regr.lineare semplice)	$\Sigma(y - \hat{y})^2 = \Sigma(y - b_0 - b_1x)^2$	n-2
SSE (regr.lineare multipla)	$\Sigma(y - \hat{y})^2 = \Sigma(y - b_0 - b_1x - b_2x)^2$	n-3

I gradi di libertà sono sempre pari ad n meno il **numero di parametri stimati.**

SSE = devianza residua

## SELEZIONE DELLE VARIABILI in un MODELLO MULTIVARIATO

### 1) Procedure automatiche (fishing)

*good for prediction, not for explanation*

*a) procedura step-up (ingresso progressivo)*

*b) procedura step-down (eliminazione regressiva)*

*c) procedura stepwise*

*d) selezione del miglior sottoinsieme*

### 2) Scelta basata su quesiti scientifici

*il computer (una "sausage machine") non può sostituire il cervello umano*

David Clayton, Michael Hills: Statistical methods in epidemiology. Oxford Science Publication; Oxford '94

## Procedure automatiche (fishing)

### 1) Procedura ad ingresso progressivo (Step-up, forward, bottom-up, modello marginale)

- a) Il computer calcola tutte le regressioni con una sola variabile predittiva e sceglie quella con la maggiore devianza spiegata dalla regressione (SSR).
- b) Alla prima variabile introdotta nel modello vengono affiancate ad una ad una tutte le altre variabili e vengono calcolate le regressioni corrispondenti. Viene scelta come seconda variabile del modello quella che incrementa maggiormente la devianza spiegata (SSR).
- c) La procedura ciclica prosegue, mantenendo allo stadio successivo tutte le variabili selezionate allo stadio precedente.
- d) Quando l'incremento della SSR diventa modesto, la procedura si arresta.

## Procedure automatiche (fishing)

### 2) Procedura ad eliminazione regressiva (step-down, backward, top-down, modello condizionale)

- a) Il computer calcola la regressione su tutte le  $p$  variabili predittive e scarta la meno significativa.
- b) Il computer ricalcola la regressione sulle  $p-1$  variabili rimanenti.
- c) La procedura si arresta quando tutti i coefficienti di regressione rimasti sono significativi.

## Procedure automatiche (fishing)

### 3) Stepwise

E' un compromesso tra i due metodi precedenti, le variabili vengono sia introdotte nel modello, sia rimosse.

- a) Le variabili più significative vengono introdotte nel modello secondo la procedura step-up.
- b) Tuttavia dopo l'inclusione di una nuova variabile, si rivaluta il contributo di ogni variabile, e se la variabile meno significativa fornisce un contributo insufficiente sulla base di un criterio prestabilito, essa viene eliminata.
- c) Pertanto può succedere che una variabile venga dapprima inclusa nel modello e successivamente eliminata, perché altre variabili, introdotte in un secondo momento, l'hanno resa superflua.
- d) In genere il criterio di inclusione è più rigido, più conservativo rispetto al criterio di esclusione. Ad esempio, una variabile può essere inclusa soltanto se il suo coefficiente di regressione parziale è significativo al livello 5% ed eliminata se non risulta più significativo al livello 10%.

## Procedure automatiche (fishing)

Le procedure step-up, step-down e stepwise possono portare a risultati diversi, a scegliere variabili diverse. Inoltre, possono non selezionare la migliore regressione possibile sulla base dell'  $R^2_a$  ( $R^2$  corretto).

### 3) Selezione del miglior sottoinsieme

Un algoritmo computerizzato include nel modello il 'migliore' sottoinsieme di variabili sulla base dell'  $R^2_a$ , che tiene conto sia della bontà di adattamento (rapporto tra devianza spiegata e devianza totale) che della parsimonia del modello (numero di parametri).

## Scelta basata su quesiti scientifici

*Il computer (una "sausage machine") non può sostituire il cervello del ricercatore esperto in un settore*

### 1) Usare il rasoio di Occam (Occam's razor)

A parità di ogni altra condizione, adottare sempre il modello più semplice

### 2) Non inserire troppe variabili nel modello

dovrebbero esserci almeno 10 osservazioni per ogni variabile esplicativa; anche con molte osservazioni non si dovrebbero introdurre nel modello più di 2-3 variabili esplicative (explanatory) e 5-6 variabili di confondimento (confounders)

### 3) Non inserire nel modello variabili correlate fra loro

ad esempio, la pressione diastolica e la pressione sistolica sono collineari

### 4) Non fidarsi solo della significatività statistica

significatività statistica  $\neq$  significatività clinica

### 5) Non inserire il termine di interazione senza i corrispondenti effetti principali

### 6) Usare le procedure automatiche solo se non ci sono informazioni disponibili su un determinato problema

Le seguenti diapositive non fanno parte del programma d'esame

## Regressione lineare multipla

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 + \varepsilon$$

### ASSUNZIONI

2) OMOSCEDASTICITA' (La varianza degli errori rimane costante)

3) INDIPENDENZA degli errori

La matrice di varianza-covarianza (varianza di un vettore) del vettore degli errori ha le varianze ( $\sigma^2$ ) uguali e le covarianze pari a zero

$\sigma^2$	0	0	0	0
0	$\sigma^2$	0	0	0
0	0	$\sigma^2$	0	0
0	0	0	$\sigma^2$	0
0	0	0	0	$\sigma^2$

## NOTAZIONE MATRICIALE DI UNA REGRESSIONE LINEARE MULTIPLA-1

$$\begin{aligned}
 \text{Soggetto 1} \quad y_1 &= \beta_0 + \beta_1 x_{11} + \beta_2 x_{21} + \beta_3 x_{31} + \beta_{13} x_{11} x_{31} + \varepsilon_1 \\
 \text{Soggetto 2} \quad y_2 &= \beta_0 + \beta_1 x_{12} + \beta_2 x_{22} + \beta_3 x_{32} + \beta_{13} x_{12} x_{32} + \varepsilon_2 \\
 \text{Soggetto 3} \quad y_3 &= \beta_0 + \beta_1 x_{13} + \beta_2 x_{23} + \beta_3 x_{33} + \beta_{13} x_{13} x_{33} + \varepsilon_3 \\
 \text{Soggetto 4} \quad y_4 &= \beta_0 + \beta_1 x_{14} + \beta_2 x_{24} + \beta_3 x_{34} + \beta_{13} x_{14} x_{34} + \varepsilon_4 \\
 \text{Soggetto 5} \quad y_5 &= \beta_0 + \beta_1 x_{15} + \beta_2 x_{25} + \beta_3 x_{35} + \beta_{13} x_{15} x_{35} + \varepsilon_5 \\
 \text{Soggetto 6} \quad y_6 &= \beta_0 + \beta_1 x_{16} + \beta_2 x_{26} + \beta_3 x_{36} + \beta_{13} x_{16} x_{36} + \varepsilon_6 \\
 \text{Soggetto 7} \quad y_7 &= \beta_0 + \beta_1 x_{17} + \beta_2 x_{27} + \beta_3 x_{37} + \beta_{13} x_{17} x_{37} + \varepsilon_7 \\
 \text{Soggetto 8} \quad y_8 &= \beta_0 + \beta_1 x_{18} + \beta_2 x_{28} + \beta_3 x_{38} + \beta_{13} x_{18} x_{38} + \varepsilon_8
 \end{aligned}$$

.....

## NOTAZIONE MATRICIALE DI UNA REGRESSIONE LINEARE MULTIPLA- 2

$$\begin{array}{ccccccccc}
 y_1 & & 1 & x_{11} & x_{21} & x_{31} & x_{11}x_{31} & & \varepsilon_1 \\
 y_2 & & 1 & x_{12} & x_{22} & x_{32} & x_{12}x_{32} & & \varepsilon_2 \\
 y_3 & & 1 & x_{13} & x_{23} & x_{33} & x_{13}x_{33} & & \varepsilon_3 \\
 y_4 & & 1 & x_{14} & x_{24} & x_{34} & x_{14}x_{34} & & \varepsilon_4 \\
 y_5 & = & 1 & x_{15} & x_{25} & x_{35} & x_{15}x_{35} & * & \varepsilon_5 \\
 y_6 & & 1 & x_{16} & x_{26} & x_{36} & x_{16}x_{36} & & \varepsilon_6 \\
 y_7 & & 1 & x_{17} & x_{27} & x_{37} & x_{17}x_{37} & & \varepsilon_7 \\
 y_8 & & 1 & x_{18} & x_{28} & x_{38} & x_{18}x_{38} & & \varepsilon_8 \\
 \dots & & & & & & & & \dots
 \end{array}$$

$$\underline{y} = \underline{X} * \underline{\beta} + \underline{\varepsilon}$$

**N.B.** Per moltiplicare una matrice per un'altra matrice, si moltiplica ogni riga della I matrice per ogni colonna della II matrice.

## PRODOTTO DI UNA MATRICE PER UN VETTORE

**Esempio:** Calcolo della capacità vitale attesa nei maschi

$$\text{Capacità vitale (I)} = -4,34 + \text{altezza(m)} * 5,76 - \text{età(anni)} * 0,026$$

Matrice dei dati \*  $\begin{matrix} \text{Vettore} \\ \text{delle} \\ \text{costanti} \end{matrix}$  = risultato

	<i>m</i>	<i>anni</i>		
<i>Tony</i>	1	1,80	24	$1*(-4,34) + 1,80*5,76 + 24*(-0,026)$
<i>Bepi</i>	1	1,82	46	$1*(-4,34) + 1,82*5,76 + 46*(-0,026)$
<i>Gigi</i>	1	1,60	43	$1*(-4,34) + 1,60*5,76 + 43*(-0,026)$
<i>Piero</i>	1	1,70	32	$1*(-4,34) + 1,70*5,76 + 32*(-0,026)$
<i>Fabio</i>	1	1,75	57	$1*(-4,34) + 1,75*5,76 + 57*(-0,026)$
.....	.....	.....	.....	.....

$$\underline{E(y)} \equiv \hat{y} = \underline{X} * \underline{\beta}$$

**N.B.** Per moltiplicare una matrice per un'altra matrice, si moltiplica ogni riga della I matrice per ogni colonna della II matrice.