

INFERENCIA ESTADÍSTICA: PERSPECTIVA FRECUENTISTA VERSUS BAYESIANA

SAAVEDRA, P.

RESUMEN. Partiendo del concepto clásico de inductivismo, en la primera sección se presenta una breve reseña del concepto de estadística inferencial. En la segunda se define el concepto de estimación frecuentista, ilustrándose éste mediante un estudio de simulación. De este estudio surgen los conceptos de distribución de probabilidad de un estimador, estimación centrada y error estándar de un estimador. En el escenario de la estimación de una tasa o probabilidad, se presenta el método de estimación por máxima verosimilitud. Los elementos de inferencia bayesiana se introducen en la sección tercera utilizando en primer lugar la clásica fórmula de Bayes aplicada a un problema de diagnóstico clínico. Se introducen a continuación los elementos de un problema de estimación bayesiana, a saber: distribución a priori del parámetro de estudio, datos con información del parámetro y distribución de probabilidad a posteriori, la cual combina la información a priori con los datos disponibles. Bajo determinadas condiciones, el estimador bayes resulta ser la media de la distribución de probabilidad a posteriori. Mediante un estudio de simulación se realizan comparaciones entre estimadores frecuentistas y bayesianos.

1. EL PROBLEMA DE LA INFERENCIA ESTADÍSTICA

El *inductivismo* es un método científico que elabora conclusiones generales a partir de enunciados observacionales particulares y por tanto, lleva de lo *particular* a lo *general*. Bertrand Russell fundamenta la inducción en el concepto de *uniformidad de la naturaleza* por el cual, el curso de ésta se mantiene constante, de modo que el futuro ha de parecerse al pasado dado que a causas semejantes siguen efectos semejantes. *Las uniformidades pasadas causan expectativas con respecto al futuro* [1].

Tomamos esta idea como punto de partida para hacer una aproximación al concepto de *inferencia estadística* y lo haremos considerando el problema de estimar un parámetro θ que representa la *tasa respuestas favorables de una enfermedad a un tratamiento* en una cierta población de enfermos. Por tasa de *respuestas favorables entendemos la probabilidad de que un paciente tratado presente una respuesta favorable*.

Ahora bien, ¿cómo podríamos conocer el verdadero valor de θ ? Obviamente no es posible tratar a toda la población potencial de personas con la enfermedad de estudio, pero alternativamente podríamos aplicar el tratamiento a una muestra de pacientes, observando posteriormente en cada uno si se produce o no una respuesta favorable. Podemos intuir que una forma de estimar θ es mediante la *proporción muestral de pacientes que responden favorablemente al tratamiento* (ver 2.4). Esto supone **extrapolar** lo observado en la muestra a toda la población. A este proceso es a lo que llamamos **inferencia estadística**, pues lo particular de una muestra se **induce** o **infiere** a la generalidad de la población.

Una vez estimado θ , los investigadores implementarán este resultado para predecir a futuros pacientes la probabilidad de que respondan al tratamiento. Nos basamos pues en las *uniformidades pasadas* para **predecir** en el futuro la evolución de nuevos pacientes tratados.

Para el proceso inferencial se requiere que la muestra sea una adecuada representación de la población. Las leyes probabilísticas garantizan que esto puede lograrse mediante la selección de la muestra al azar, lo que significa que si acordamos que la muestra tenga un tamaño n , todas las muestras de ese tamaño tendrían que tener la misma probabilidad de ser seleccionadas. Obviamente, diferentes muestras llevarían a diferentes estimaciones de θ . Por tanto, ¿qué valor tienen realmente las estimaciones de los parámetros?

Los métodos de inferencia estadística tienen como finalidad, no sólo el de obtener buenas estimaciones de los parámetros, sino *estimaciones óptimas*. En lo que sigue, presentaremos las perspectivas *frecuentistas* y *bayesiana* de la inferencia estadística.

2. ESTIMACIÓN FRECUENTISTA

2.1. Definición de estimador puntual *frecuentista*. En general, un **estimador puntual *frecuentista*** para un parámetro θ basado en un conjunto de datos \mathcal{X} aleatoriamente seleccionados de una población de estudio, es una *función de \mathcal{X}* (los datos lo determinan plenamente) que representaremos por $\hat{\theta} = \hat{\theta}(\mathcal{X})$ y cuya finalidad es *hacer buenas aproximaciones* al verdadero valor de θ . La naturaleza aleatoria de \mathcal{X} supone que el estimador $\hat{\theta}$ sea una **variable aleatoria**, y de esta forma, su fiabilidad depende de su distribución de probabilidad. Mediante un estudio de simulación, haremos una aproximación heurística a los elementos básicos de un estimador puntual.

2.2. Estudio de simulación. Simulamos un estudio en el que se desea estimar un parámetro θ que podría representar *la tasa de respuestas favorables de una enfermedad a un tratamiento*. Para este parámetro se considera el estimador $\hat{\theta}_n = \text{proporción de respuestas favorables en una muestra aleatoria de tamaño } n$. Resumimos el algoritmo de simulación en los siguientes pasos:

1. Consideramos $\theta = 0,70$.
2. Se simula una muestra aleatoria de n elementos de tal forma que la probabilidad de que cada uno tenga la enfermedad sea θ . Se consideran los tamaños muestrales: $n = 100, 384, 1000$ y 3000 .
3. En la muestra observada se determina la proporción $\hat{\theta}_n$ de respuestas favorables.
4. El paso anterior se repite 20,000 veces, lo que supone que se dispone de 20,000 observaciones de $\hat{\theta}_n$.
5. Representamos finalmente las 20,000 observaciones de $\hat{\theta}_n$ mediante un histograma de frecuencias relativas (*densidad*) para cada uno de los tamaños muestrales n referidos.

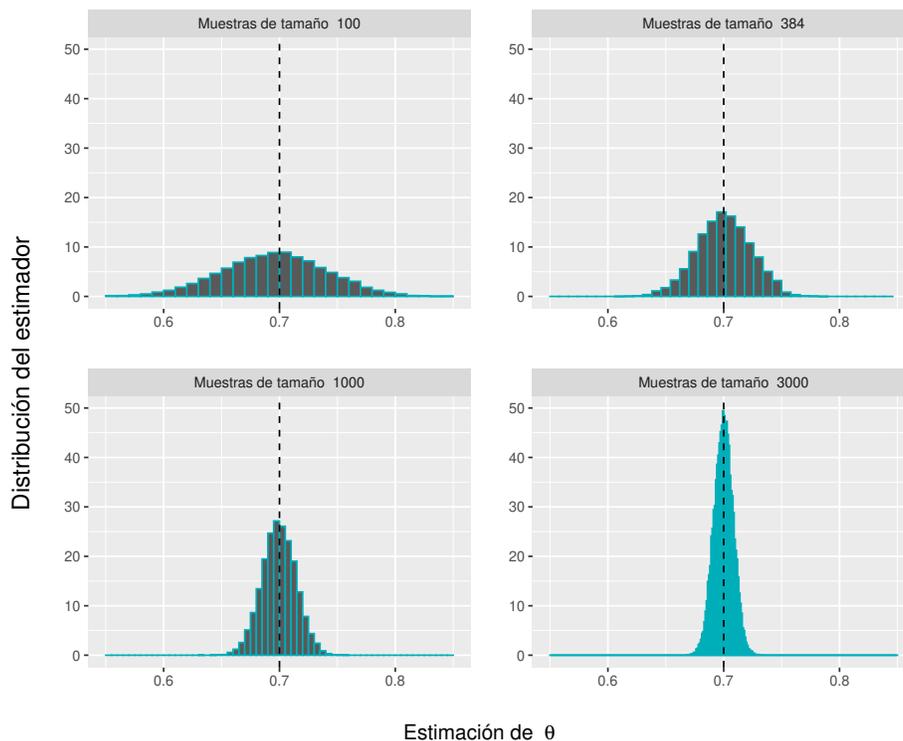


FIGURA 2.1. Esta simulación se basa en el hecho de que el verdadero valor del parámetro es $\theta = 0,70$. Para cada uno de los tamaños muestrales se han simulado 20,000 estimaciones de θ .

2.3. Características generales de los estimadores puntuales. En el estudio de simulación podemos observar los siguientes aspectos:

- La estimación varía con la muestra aleatoriamente seleccionada, lo que lleva a que el estimador sea una *variable aleatoria* cuya distribución de probabilidad (densidad) viene aproximada por los correspondientes histogramas.
- Las distribuciones de los estimadores, las cuales dependen del tamaño muestral n , están centradas alrededor del verdadero valor del parámetro ($\theta = 0,70$). Ello significa que el *estimador es centrado*, lo cual se expresa matemáticamente como: $E[\hat{\theta}_n] = \theta$; esto es, la media o esperanza de todas las posibles estimaciones es el verdadero valor del parámetro.
- Según aumenta el tamaño muestral, la dispersión del estimador tiende a *encongerse* sobre el verdadero valor del parámetro. La medida de dispersión recibe el nombre de error estándar, el cual tiene la forma: $sd(\hat{\theta}_n) = \sqrt{\theta(1-\theta)/n}$. Nótese que al aumentar el tamaño muestral n disminuye $sd(\hat{\theta}_n)$.

Ejemplo 1. En lo que sigue, ilustraremos los métodos de estimación propuestos considerando como parámetro de estudio θ la *tasa de prevalencia de una enfermedad en una cierta población*. Las simulaciones de los datos se harán tomando como verdadero valor del parámetro: $\theta = 0,11$ (este parámetro obviamente es desconocido en situaciones reales). La estimación del mismo se basará al menos en una muestra aleatoria de n sujetos de la población. En el i -ésimo sujeto seleccionado se observará la *variable aleatoria* X_i definida como 1 ó 0 según la enfermedad esté o no presente.

Un proceso adecuado de selección aleatoria de los sujetos del estudio garantiza que las variables aleatorias X_1, \dots, X_n sean independientes, obedeciendo todas a la ley de probabilidad:

$$\Pr(X_i = t \mid \theta) = \theta^t (1 - \theta)^{1-t} \quad : t = 1, 0$$

Nótese que los datos se relacionan con el parámetro a través de su distribución de probabilidad. Además, el valor observado de X_i vendría a ser consecuencia del valor de θ y por tanto, expresamos esta relación por: $\theta \rightarrow X_i$ (θ es causa de X_i).

2.4. La función de verosimilitud. Una vez observadas las variables aleatorias X_i descritas en el ejemplo 1 se dispone del conjunto de datos:

$$\mathcal{X} = \{X_1 = t_1, \dots, X_n = t_n\}$$

donde t_i es 1 ó 0 según el i -ésimo sujeto aleatoriamente seleccionada tuviese o no la enfermedad. La *función de verosimilitud* se define entonces como la **probabilidad de que ocurra lo que realmente ocurrió**, siendo su argumento el parámetro desconocido θ ; esto es:

$$L(\theta) = \Pr(X_1 = t_1, \dots, X_n = t_n \mid \theta) = \theta^{\sum_{i=1}^n t_i} (1 - \theta)^{n - \sum_{i=1}^n t_i}$$

Dada la función de verosimilitud $L(\theta)$, el *estimador de máxima verosimilitud* es el valor del parámetro que maximiza la función de verosimilitud (si tal máximo existe); esto es, el que le da *máxima credibilidad* a lo que ocurrió. Para el parámetro θ correspondiente el ejemplo 1, el estimador de máxima verosimilitud es precisamente la proporción muestral de sujetos enfermos en la muestra de tamaño n . Se expresa así:

$$\hat{\theta}_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n t_i$$

2.5. Intervalos de confianza. El verdadero valor del parámetro θ no puede obtenerse con exactitud, pero alternativamente puede determinarse un intervalo cuyos extremos dependen del conjunto de datos \mathcal{X} , de tal forma que haya una probabilidad especificada de que **cubra** (contenga) al verdadero valor de θ .

Más concretamente, sean los estadísticos $\theta_L(\mathcal{X})$ y $\theta_U(\mathcal{X})$ (cantidades dependientes de los datos observados) tales que:

$$\Pr(\theta_L(\mathcal{X}) < \theta < \theta_U(\mathcal{X})) = 1 - \alpha$$

En tales condiciones se dice que $[\theta_L(\mathcal{X}); \theta_U(\mathcal{X})]$ es un intervalo de confianza al nivel $1 - \alpha$ para θ . Los intervalos de confianza habituales se obtienen para $\alpha = 0,05$; esto es, tienen una probabilidad del 95% de **cubrir** al verdadero valor del parámetro. Nótese que el intervalo es aleatorio en el sentido que cambia según la muestra aleatoriamente seleccionada.

En la perspectiva frecuentista el estimador $\hat{\theta}_n$ es óptimo de acuerdo con el criterio de la máxima verosimilitud. Pero, ¿qué hacer si, además de los datos se dispone de información subjetiva a priori del parámetro? En tal caso, podría mejorarse el estimador utilizando los métodos bayesianos que se describen en la siguiente sección.

3. INFERENCIA BAYESIANA

3.1. La fórmula de Bayes. Introducimos las ideas bayesianas mediante la fórmula clásica del teorema de Bayes, la cual ilustramos mediante un problema de diagnóstico clínico.

En el caso más simple, el propósito del diagnóstico clínico es determinar la presencia (D) ó no (D^C) de una enfermedad. Para tal fin, un clínico puede disponer de un test diagnóstico (cribado) que al aplicarlo a un sujeto puede resultar positivo (T) sugiriendo así la presencia de la enfermedad o negativo (T^C).

Cuando se elabora el test diagnóstico debe aportarse su *sensibilidad* $\Pr(T | D)$; esto es, la probabilidad de que el test detecta la enfermedad a un sujeto que realmente lo está y su especificidad $\Pr(T^C | D^C)$; esto es, que descarte la enfermedad en un sujeto realmente sano.

El clínico una vez que realiza la prueba (observa T ó T^C) debe tomar una decisión (puede ser aceptar como definitivo el dato observado o quizás proceder a pruebas diagnósticas más invasivas). El clínico sin embargo podría tener una *impresión subjetiva* acerca de la verdadera situación del sujeto la cual puede modelar en una probabilidad de tener la enfermedad $\Pr(D)$ (*probabilidad a priori*). ¿Cómo combinar entonces la creencia subjetiva ($\Pr(D)$) con el dato observado (supongamos T)? Más concretamente, ¿cuál es la probabilidad de que realmente tenga la enfermedad habiendo observado que ha resultado positivo? Esto es, cual es el valor de la *probabilidad a posteriori* $\Pr(D | T)$. Para ello puede usar la siguiente fórmula de Bayes:

$$\Pr(D | T) = \frac{\Pr(T | D) \Pr(D)}{\Pr(T | D) \Pr(D) + \Pr(T | D^C) \Pr(D^C)}$$

Nótese que la observación del test diagnóstico (dato) modifica la creencia subjetiva a priori sobre la enfermedad $\Pr(D)$ a una probabilidad que utiliza la *experiencia* proporcionada por el test; esto es: $\Pr(D | T)$. Este es el fundamento de los métodos bayesianos que analizaremos ahora en el escenario de la inferencia estadística.

Ejemplo 2. Un comité de expertos propuso en 2009 [2] realizar los diagnósticos de la diabetes mellitus (D) a través de los niveles séricos de HbA1c%. En tal sentido, consideraremos el siguiente test diagnóstico: *un sujeto es positivo para diabetes mellitus si y sólo si HbA1c% $\geq 5,7$ (T)*. Supóngase ahora que un clínico, sin conocer el resultado del test, expresa mediante una probabilidad a priori su creencia de que un cierto paciente sea diabético. Tal creencia subjetiva se fundamentará por lo general en una exploración

del paciente basada en su experiencia clínica. Supóngase que tal probabilidad a priori es del 60 %.

En la tabla 1 se muestran la sensibilidad y especificidad estimadas mediante intervalos de confianza la 95 % utilizando los datos del estudio de Telde. Asimismo, para una probabilidad a priori del 60 %, se muestran los valores predictivo positivo y negativo.

<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	Pr (<i>D</i>)	<i>Predictivo (+)</i>	<i>Predictivo (-)</i>
85.9 [78.7 ; 91.4]	85.7 [83.2 ; 87.9]	60	90.0 [88.3 ; 91.5]	80.2 [72.6 ; 86.2]

CUADRO 1. Todos los parámetros se expresan en porcentajes. La creencia subjetiva de que el paciente tenga la diabetes es del 60 %. Un resultado positivo eleva esa probabilidad al 90 % (IC95 % = 88.3 % ; 91.5 %)

3.2. Elementos de la inferencia estadística bayesiana. Para un parámetro desconocido θ , la *perspectiva bayesiana* de la inferencia estadística asume que se dispone de un conocimiento subjetivo del parámetro, el cual se modeliza mediante una adecuada distribución de probabilidad $g(\theta)$, la cual recibe el nombre de *distribución de probabilidad a priori* (anterior a los datos). Esta creencia subjetiva de los posibles valores del parámetro suponen asumir que éste se comporta como una variable aleatoria, cuya distribución de probabilidad es precisamente $g(\theta)$.

En la perspectiva bayesiana se asume también que se dispone de un conjunto de datos \mathcal{X} con información acerca de θ . De su distribución de probabilidad se obtiene la verosimilitud $p(\mathcal{X} | \theta)$.

En un modo similar a la fórmula de Bayes, puede obtenerse una distribución de probabilidad *a posteriori* (*probabilidad inversa*) $g(\theta | \mathcal{X})$ para θ a partir de $g(\theta)$ y $p(\mathcal{X} | \theta)$ en la forma (probabilidad inversa):

$$g(\theta | \mathcal{X}) = \frac{p(\mathcal{X} | \theta) g(\theta)}{\int p(\mathcal{X} | t) g(t) dt}$$

El lector puede obviar esta expresión matemática, pero puede advertir su similitud con la fórmula Bayes dada en 3.1.

Ejemplo 3. En el escenario del ejemplo 1, consideraremos como distribución a priori para θ la densidad:

$$g(\theta) = \frac{1}{B(\alpha, \beta)} \theta^{\alpha-1} (1 - \theta)^{\beta-1} \quad : 0 < \theta < 1$$

donde $B(\alpha, \beta) = \Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)/\Gamma(\alpha + \beta)$ (función beta). Nótese que θ es una probabilidad, y de ahí, su valor debe estar comprendido entre cero y uno.

La esperanza y desviación estándar tienen la forma:

- $E[\theta] = \alpha / (\alpha + \beta)$
- $sd(\theta) = \sqrt{\alpha\beta / \{(\alpha + \beta + 1)(\alpha + \beta)^2\}}$

Si nuestra creencia a priori es que la prevalencia es un valor alrededor de 0.10, deberíamos elegir α y β de tal forma que $\alpha / (\alpha + \beta) = 0,10$. En la tabla 1 se muestran diferentes opciones para estos parámetros y las correspondientes desviaciones estándar (SD) para θ .

α	β	$\sqrt{\alpha\beta / \{(\alpha + \beta + 1)(\alpha + \beta)^2\}}$
2	18	0,0655
6	54	0,0384
16	144	0,0236

CUADRO 2. Los parámetros α y β son tales que $E[\theta] = 1$

Nótese que una SD muy pequeña significa que el investigador tendrá una fuerte creencia (*tal vez próxima al fanatismo*) en que el verdadero valor de θ es 0.10, mientras que un alto valor de la SD significa una creencia vaga en que tal valor sea 0.10.

Cabe añadir finalmente, que la selección de la distribución a priori no puede basarse en los datos observados.

La distribución de probabilidad a priori $g(\theta)$, en combinación con la verosimilitud dada en la sección anterior, lleva a la distribución a posteriori:

$$g(\theta | X_1, \dots, X_n) = \frac{\theta^{\alpha + \sum_{i=1}^n X_i - 1} (1 - \theta)^{n + \beta - \sum_{i=1}^n X_i - 1}}{B(\alpha + \sum_{i=1}^n X_i, \beta + n - \sum_{i=1}^n X_i)}$$

Ejemplo 4. Se ha simulado una muestra aleatoria X_1, \dots, X_n de tamaño $n = 40$ de la distribución de probabilidad:

$$\Pr(X_i = 1 | \theta) = \theta^t (1 - \theta)^{1-t} \quad : \quad t = 0, 1$$

con $\theta = 0,11$. Se ha tomado como distribución a priori la función con $\alpha = 16$ y $\beta = 144$ (la más informativa). En la figura 3.2 se muestran conjuntamente la distribución a priori

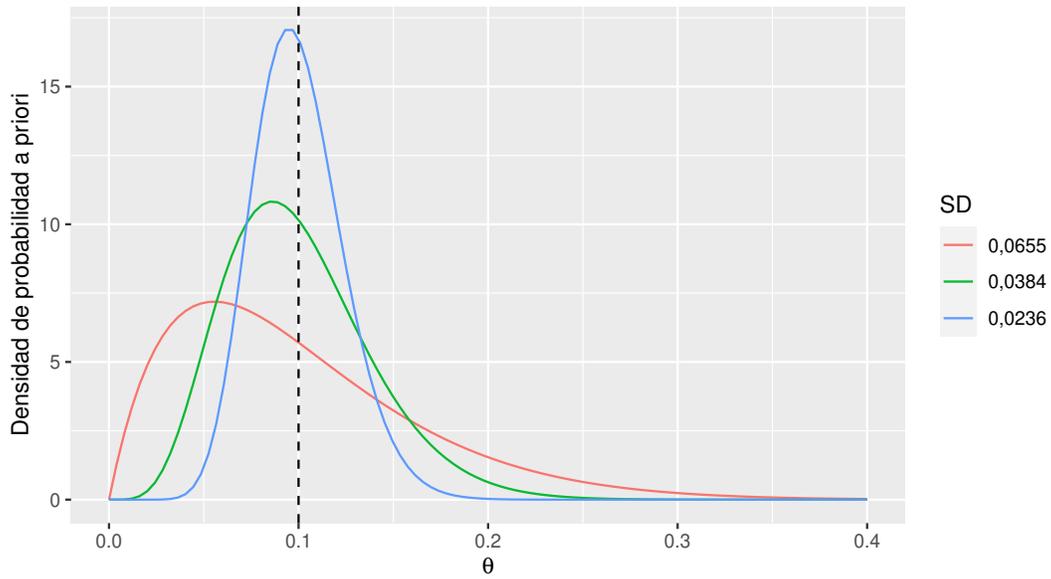


FIGURA 3.1. Distribuciones a priori para la prevalencia θ

$g(\theta)$ y la correspondiente distribución a posteriori $g(\theta | X_1, \dots, X_n)$. Nótese como los datos han modificado la creencia subjetiva acerca de θ .

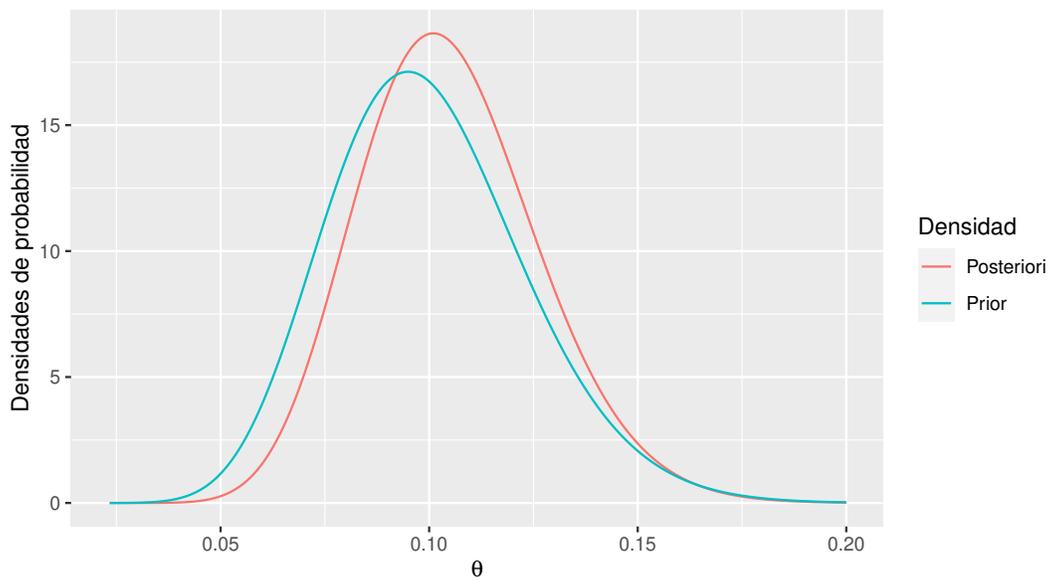


FIGURA 3.2. Representación de las distribuciones de probabilidad a priori $g(\theta)$ y Distribución a posteriori para $g(\theta | X_1, \dots, X_n)$. Los datos se han simulado tomando $\theta = 0,11$.

3.3. Intervalos de credibilidad. De la distribución a posteriori $g(\theta | \mathcal{X})$ podemos obtener los cuantiles 0.025 ($q_{0,025}$) y 0.975 ($q_{0,975}$). Entonces se tiene:

$$\Pr(q_{0,025} < \theta \leq q_{0,975} | \mathcal{X}) = 0,95$$

Se dice entonces que el intervalo $[q_{0,025} ; q_{0,975}]$ es un intervalo de credibilidad para θ .

3.4. Estimador Bayes. Bajo el llamado criterio Bayes que se da en el apéndice, el estimador Bayes resulta ser la la esperanza de la distribución a posteriori del parámetro.

Ejemplo 5. En el escenario descrito en el ejemplo 4, el estimador Bayes tiene la expresión:

$$\hat{\theta}_{Bayes,n} = E[\theta | X_1, \dots, X_n] = \frac{\alpha + \sum_{i=1}^n X_i}{\alpha + \beta + n}$$

Estudio de simulación.

- Supóngase que la tasa de prevalencia (en la práctica desconocida) de una enfermedad es $\theta = 0,11$ (tal vez la de la diabetes mellitus en la población adulta de Fuerteventura).
- Para su estimación se consideran muestras aleatorias de tamaño n (40, 250, 1500).
- Los datos son el resultado de observar variables aleatorias X_i con valores 1 ó 0 según el i -ésimo sujeto seleccionado tenga o no la enfermedad de estudio. Nótese que: $\Pr(X_i = t | \theta) = \theta^t (1 - \theta)^{1-t} : t = 0, 1$.
- El estimador frecuentista es: $\hat{\theta}_n = (1/n) \sum_{i=1}^n X_i$; esto es, la proporción de enfermos en la muestra de tamaño n .
- Antes de realizar el estudio, el **investigador expresa su creencia a priori de que el verdadero valor del parámetro es una valor próximo al 10 %** ($\theta = 0,10$). Considera entonces como distribución a priori la que se muestra en la figura 3.1 cuya esperanza es 0.10 y con desviación estándar $SD = 0,0236$. El investigador tiene una fuerte creencia de que el verdadero valor de θ está muy próximo a 0,10.
- Combinando la información a priori con los datos, obtiene un estimador Bayes $\hat{\theta}_{Bayes,n}$
- Supóngase ahora que el proceso se repite 20,000 veces. De esta forma, se dispone de 20,000 estimaciones frecuentistas $\hat{\theta}_n$ y 20,000 estimaciones Bayes $\hat{\theta}_{Bayes,n}$

- En la figura 3.3 se muestran las densidades de cada uno de los estimadores. Nótese la evidente superioridad del estimador Bayes

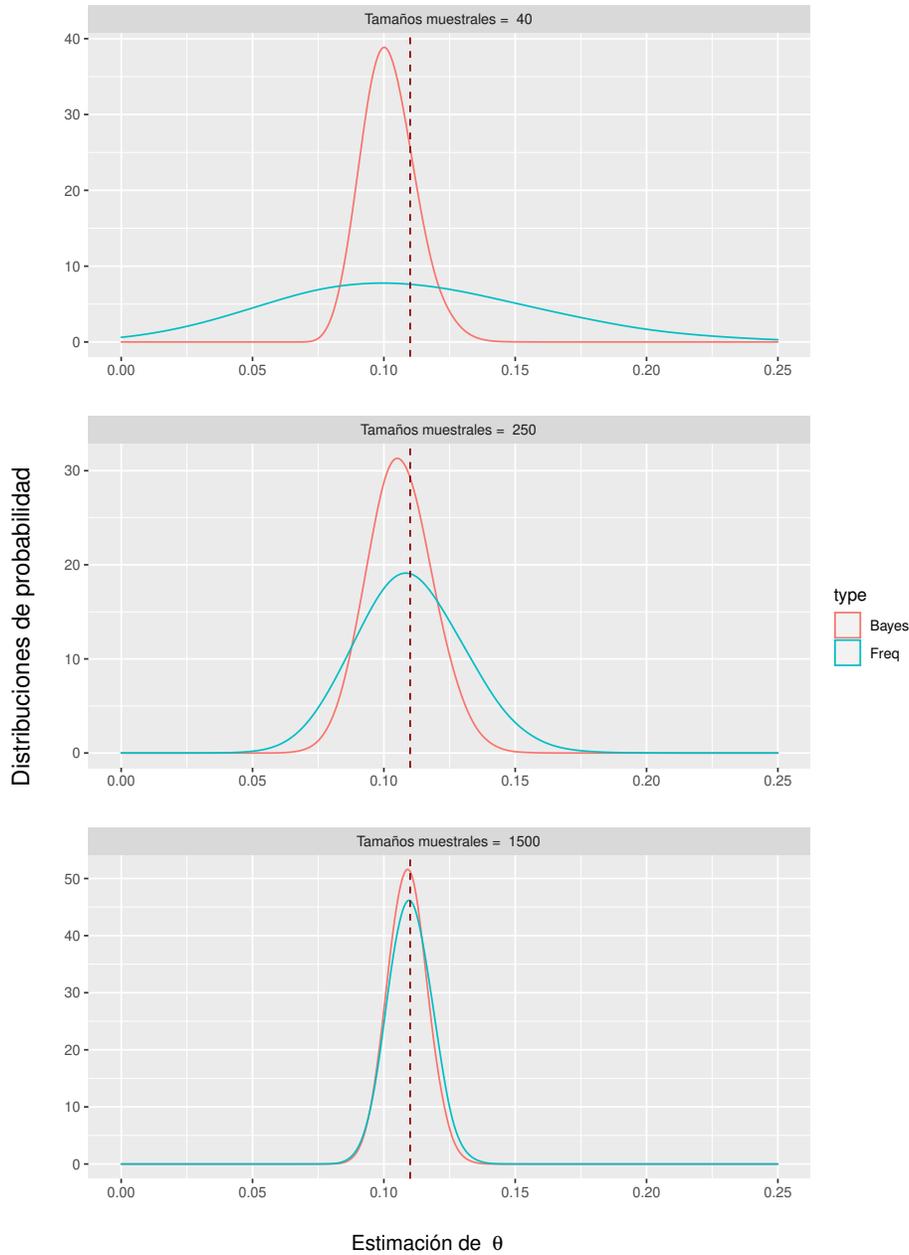


FIGURA 3.3. Distribución de los estimadores frecuentista y bayesiano según diferentes tamaños muestrales

Nótese que:

1. Para un tamaño muestral de $n = 40$, el estimador frecuentista es excesivamente impreciso (elevado error estándar), pues las estimaciones se mueven en un rango

aproximado comprendido entre 0 y 0.25 aunque se centran en el verdadero valor del parámetro ($\theta = 0,11$). El estimador bayes es mucho más preciso, pues se mueve en un rango de 0.075 a 0.125 aunque tiene un evidente sesgo hacia 0.10 (que era la presunción del investigador). En cualquier caso, el estimador bayes parece claramente preferible al frecuentista.

2. Para $n = 250$, el estimador frecuentista ha mejorado sensiblemente en cuanto a dispersión, pues ahora se mueve en un rango que va de 0.05 a 0.17 (nótese que el verdadero valor del parámetro $\theta = 0,11$ está centrado entre estos dos valores). El estimador bayes sigue siendo más preciso y ha reducido notablemente el sesgo.
3. Para $n = 1500$ ambos estimadores parecen ser equivalentes. La fuerte información suministrada por el elevado tamaño muestral ha reducido el impacto de la creencia subjetiva a priori.

Podemos concluir que, a medida que ha aumentando el tamaño muestral, el estimador frecuentista ha ganado en precisión (menor dispersión) y el bayes en exactitud (reducción del sesgo).

APÉNDICE

En este apéndice daremos algunos detalles matemáticos de los estimadores de una tasa, tanto frecuentista como bayesiano.

Modelo beta-binomial. Considérese el modelo $X_i \sim b(1, \theta)$, $i = 1, \dots, n$ y asumamos para el parámetro θ la distribución a priori $\theta \sim Beta(\alpha, \beta)$. La función de verosimilitud tiene la forma:

$$L(\theta) = p(X_1, \dots, X_n | \theta) = \theta^{\sum_{i=1}^n X_i} (1 - \theta)^{n - \sum_{i=1}^n X_i}$$

Resulta sencillo probar que $L(\theta)$ se minimiza para: $\hat{\theta}_n = (1/n) \sum_{i=1}^n X_i$, lo que supone que el estimador de máxima verosimilitud es la proporción muestral.

La distribución incondicional de los datos tiene entonces la forma:

$$p(X_1, \dots, X_n) = \int_0^1 p(X_1, \dots, X_n | t) g(t) dt = \frac{B(\alpha + \sum_{i=1}^n X_i, \beta - \sum_{i=1}^n X_i + n)}{B(\alpha + \beta)}$$

Entonces, la distribución a posteriori es (fórmula de Bayes):

$$g(\theta | X_1, \dots, X_n) = \frac{p(X_1, \dots, X_n | \theta) g(\theta)}{p(X_1, \dots, X_n)} =$$

$$\frac{\theta^{\alpha + \sum_{i=1}^n X_i} (1 - \theta)^{\beta - \sum_{i=1}^n X_i + n}}{B(\alpha + \sum_{i=1}^n X_i, \beta - \sum_{i=1}^n X_i + n)}$$

REFERENCIAS

- [1] Russell, Bertrand, Joaquín Xirau, and Emilio Lledó Iñigo. Los problemas de la filosofía. Labor, 1973.
- [2] International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1327-34. doi: 10.2337/dc09-9033. Epub 2009 Jun 5. PMID: 19502545; PMCID: PMC2699715.