Введение в генетическую эпидемиологию

Ю. С. Аульченко

yurii [dot] aulchenko [at] gmail [dot] com

17 октября 2011 г.

Обзор лекции

1. Основные эпидемиологические дизайны
2. Эпидемиологические исследования бинарных признаков
   - Представление данных в виде таблицы
   - Относительный риск
   - Исследования с случайным выбором
   - Исследования типа ”случай-контроль”
3. Статистическая значимость
4. Заключение

Оглавление

Эпидемиологические исследования

- Исследования популяций человека, ставящие целью определить детерминанты здоровья и болезней

Эпидемиологические исследования

- Исследования популяций человека, ставящие целью определить детерминанты здоровья и болезней
- Основным методом исследования является набор и фенотипирование выборок из популяции с последующим статистическим анализом данных с целью выявить факторы риска

Эпидемиологические исследования

- Исследования популяций человека, ставящие целью определить детерминанты здоровья и болезней
- Основным методом исследования является набор и фенотипирование выборок из популяции с последующим статистическим анализом данных с целью выявить факторы риска
- Генетико-эпидемиологические исследования: исследование вариации генома как фактора риска

Классификация эпидемиологических исследований

По временному интервалу исследования

- одномоментные (cross-sectional)
- многомоментные (longitudinal)

По способу выбора группы обследуемых

- случайный по отношению к исследуемому признаку (random ascertainment, population-based)
- на основе исследуемого признака (например, case-control)

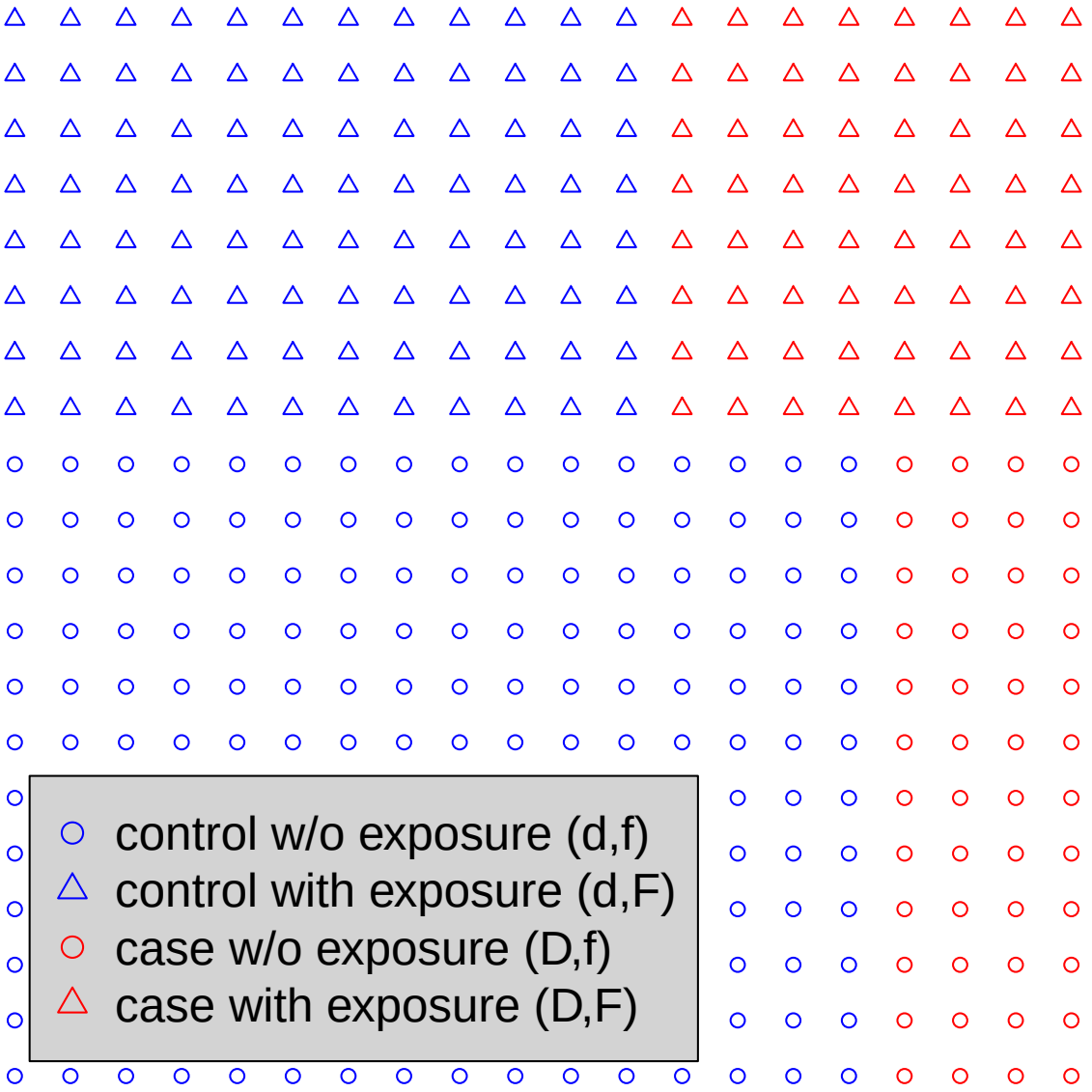
По наличию других объединяющих характеристик (cohort), например год рождения

Распространенные типы эпидемиологических исследований

Название	Классификация	Пример
Случай-контроль (case-control)	Одномоментное с выбором по исследуемому признаку	Выборка N больных диабетом из Новосибирска + равное количество "контролей" без диабета
Популяционное когортное (population-based cohort)	Многомоментное проспективное когортное	Rotterdam Study: случайная выборка 11,000 человек возраста 55+ из пригорода Роттердама; первоначальное обследование в 1990-1993, повторное обследование каждые 2-3 года
Семейная одномоментная когорта (cross-sectional family-based cohort)	Одномоментное популяционное семейное	ERF: обследование 3,000 человек из генетически изолированной популяции; все участники являются потомками 21 семьи, живших в XIX веке и имевших ≥ 6 потомков

Оглавление

Генеральная совокупность



Данные могут быть представлены в виде таблицы 2x2

	Control (d)	Case (D)	
Factor− (f)	192	48	
Factor+ (F)	96	64	

Данные могут быть представлены в виде таблицы 2x2

	Control (d)	Case (D)	Total
Factor− (f)	192	48	240
Factor+ (F)	96	64	160
Total	288	112	400

Данные могут быть представлены в виде таблицы 2x2

	Control (d)	Case (D)	Total
Factor− (f)	$N_{f,d} = 192$	$N_{f,D} = 48$	$N_f = 240$
Factor+ (F)	$N_{F,d} = 96$	$N_{F,D} = 64$	$N_F = 160$
Total	$N_d = 288$	$N_D = 112$	$N = 400$

Из этой таблицы могут быть вычислены

- Риск болезни:

$$P(D) = \frac{N_D}{N} = \frac{N_{f,D} + N_{F,D}}{N} = \frac{48 + 64}{400} = 0.28$$

- Встречаемость фактора риска:

$$P(F) = \frac{N_F}{N} = \frac{N_{F,d} + N_{F,d}}{N} = \frac{96 + 64}{400} = 0.4$$

- Риск болезни в присутствии фактора риска:

$$P(D|F) = \frac{N_{F,D}}{N_F} = \frac{64}{160} = 0.4$$

- Риск болезни в отсутствии фактора риска:

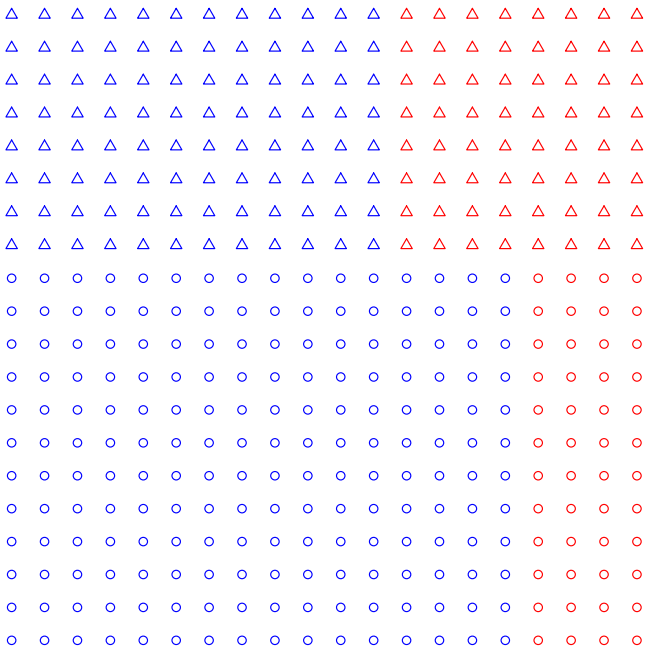
$$P(D|f) = \frac{N_{f,D}}{N_f} = \frac{48}{240} = 0.2$$

Относительный риск (RR)

- Относительный риск (relative risk, RR) является мерой ассоциации между двумя бинарными переменными – например, болезнью (есть/нет) и фактром риска (присутствует/отсутствует)
- RR определяется как отношение вероятности заболевание при наличии фактора риска к вероятности заболевания в отсутствии фактора риска:

$$RR = \frac{P(D|F)}{P(D|f)} = \frac{\pi_{D|F}}{\pi_{D|f}}$$

Относительный риск



	d	D	
f	192	48	240
F	96	64	160
	288	112	400

Относительный риск в выборке

$$RR = \frac{\pi_{D|F}}{\pi_{D|f}} = \frac{64/160}{48/240} = \frac{0.4}{0.2} = 2$$

Характеристики RR как меры ассоциации

- Если фактор не связан с болезнью, ожидается, что $RR = ...$
- Если фактор более представлен в субпопуляции случаев (повышает риск заболевания), $RR...$
- Если фактор более представлен в субпопуляции контролей (является "протективным"), $RR...$

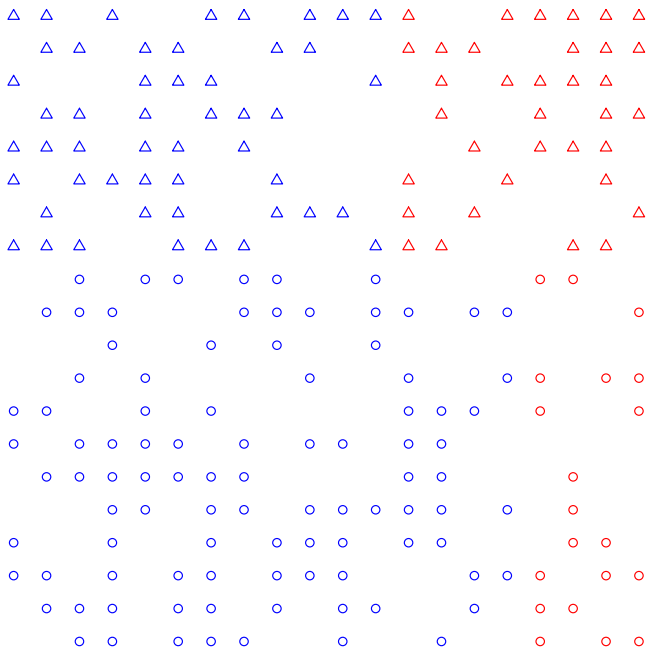
Характеристики RR как меры ассоциации

- Если фактор не связан с болезнью, ожидается, что $RR = 1$
- Если фактор более представлен в субпопуляции случаев (повышает риск заболевания), $RR > 1$
- Если фактор более представлен в субпопуляции контролей (является "протективным"), $RR < 1$

Случайная выборка

- Экспериментатор контролирует общий объем выборки (N)
- Выборка набирается случайным образом из генеральной совокупности
- Вероятность наблюдения определенного класса пропорционально встречаемости этого класса в генеральной совокупности

Случайная выборка (200 человек)



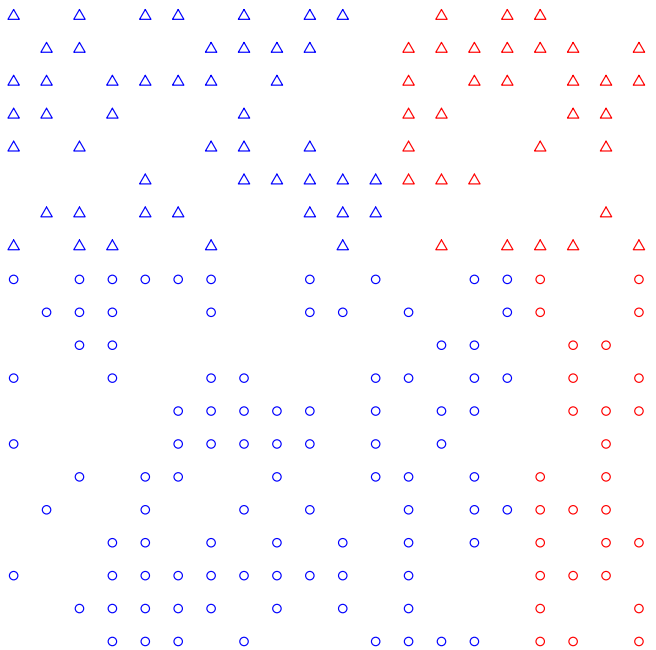
	d	D	
f	95	20	115
F	50	35	85
	145	55	200

Выборочная оценка RR:

$$RR = \frac{\pi_{D|F}}{\pi_{D|f}} = \frac{35/85}{20/115} = \frac{0.412}{0.174} = 2.368$$

(оценка выше реальной)

Ещё одна случайная выборка



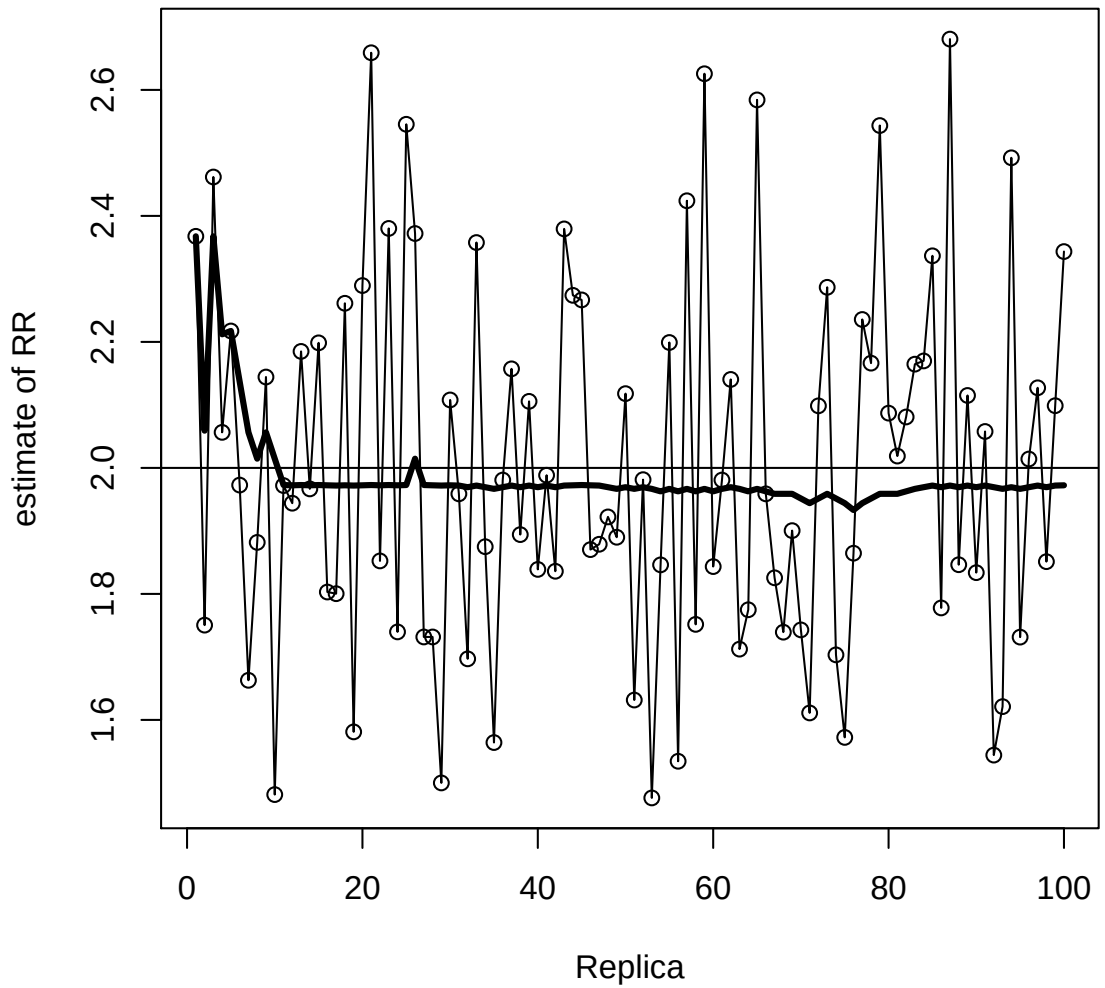
	d	D	
f	93	28	121
F	47	32	79
	140	60	200

Выборочная оценка RR:

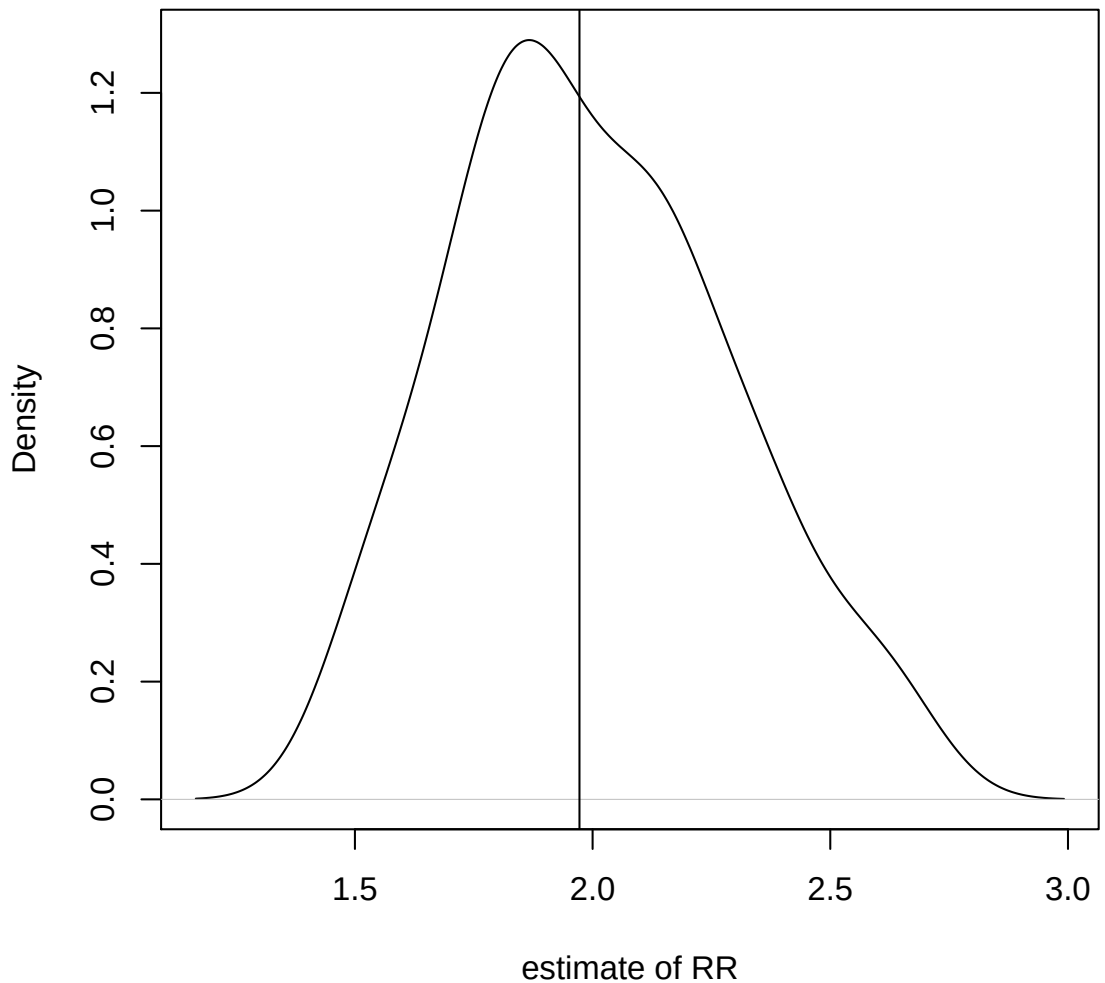
$$RR = \frac{\pi_{D|F}}{\pi_{D|f}} = \frac{32/79}{28/121} = \frac{0.405}{0.231} = 1.75$$

(оценка ниже реальной)

Однако ассимптотически оценка является несмещенной



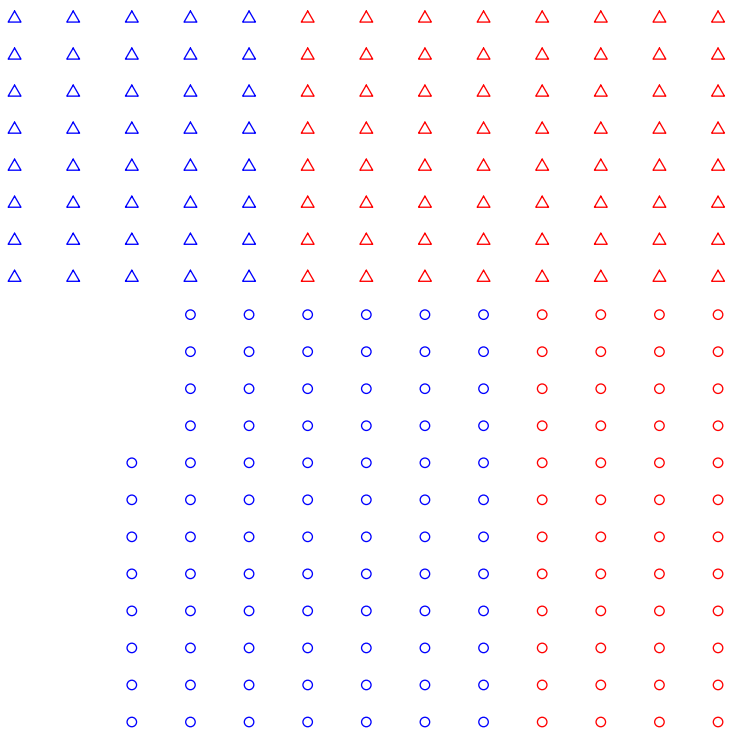
Выборочное распределение оценки RR



Выборка типа "случай-контроль"

- Экспериментатор контролирует как общий объем выборки (N), так и число "случаев" (N_D) и "контролей" (N_d)
- Выборка "случаев" набирается случайным образом из совокупности "случаев"
- Выборка "контролей" набирается случайным образом из совокупности "контролей"
- Такой дизайн позволяет изучать редкие болезни

Однако... Как измерить силу ассоциации?



	d	D	
f	80	48	128
F	40	64	104
	120	112	232

Эта выборка (112:120) сохраняет отношения внутри колонок.

$$(?)RR = \frac{\pi_{D|F}}{\pi_{D|f}} = \frac{64/104}{48/128} = \frac{0.615}{0.375} = 1.641$$

$$(?!)RR = \frac{\pi_{D|F}}{\pi_{D|f}} = \frac{64/(40+64)}{48/(80+48)}$$

Представление выборки случай-контроль

Выборку можно представить с помощью следующей таблицы

	d	D
f	$N_{f,d} = N_d \cdot (1 - \pi_{F\|d})$	$N_{f,D} = N_D \cdot (1 - \pi_{F\|D})$
F	$N_{F,d} = N_d \cdot \pi_{F\|d}$	$N_{F,D} = N_D \cdot \pi_{F\|D}$
	N_d	N_D

- Параметры N_d и N_D находятся под контролем исследователя
- Параметры $\pi_{F|D}$ и $\pi_{F|d}$ (встречаемость фактора риска в суб-популяциях случаев и контролей) являются характеристикой генеральной совокупности

Как измерить ассоциацию в выборке случай-контроль?

Необходима мера ассоциации

- Близкая по характеристикам к относительному риску
- Не зависящая от параметров, контролируемых исследователем (конкретного числа случаев и контролей)

Такой мерой является отношение шансов (OR)

Шансы найти фактор риска

- В субпопуляции случаев: $N_{F,D}/N_{f,D}$
- В контрольной субпопуляции: $N_{F,d}/N_{f,d}$

Отношение шансов (odds ratio, OR) в случаях и контролях:

$$\begin{aligned} OR &= \frac{N_{F,D}/N_{f,D}}{N_{F,d}/N_{f,d}} = \frac{N_{F,D} \cdot N_{f,d}}{N_{f,D} \cdot N_{F,d}} = \\ &= \frac{N_D \cdot \pi_{F|D} \cdot N_d \cdot (1-\pi_{F|d})}{N_D \cdot (1-\pi_{F|D}) \cdot N_d \cdot \pi_{F|d}} = \frac{\pi_{F|D} \cdot (1-\pi_{F|d})}{(1-\pi_{F|D}) \cdot \pi_{F|d}} \end{aligned}$$

не зависит от конкретных N_D и N_d

Характеристики OR как меры ассоциации

- Если ассоциации нет, $OR = 1$
- $OR > 1$ если фактор риска более представлен в субпопуляции случаев
- $OR < 1$ если фактор риска более представлен в субпопуляции контролей

Характеристики OR как меры ассоциации

Можно показать, что

$$OR = RR \cdot \frac{1 - \pi_{D|f}}{1 - \pi_{D|F}}$$

Таким образом, OR аппроксимирует RR если ...

Характеристики OR как меры ассоциации

Можно показать, что

$$OR = RR \cdot \frac{1 - \pi_{D|f}}{1 - \pi_{D|F}}$$

Таким образом, OR аппроксимирует RR если ...

- Риск болезни мал как в присутствии, так и в отсутствии фактора риска ($\pi_{D|f} \to 0$ и $\pi_{D|F} \to 0$)

Характеристики OR как меры ассоциации

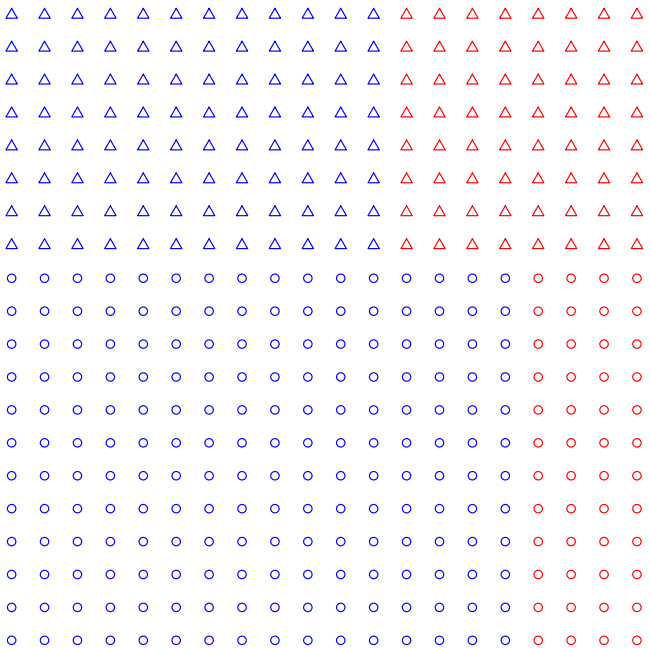
Можно показать, что

$$OR = RR \cdot \frac{1 - \pi_{D|f}}{1 - \pi_{D|F}}$$

Таким образом, OR аппроксимирует RR если ...

- Риск болезни мал как в присутствии, так и в отсутствии фактора риска ($\pi_{D|f} \to 0$ и $\pi_{D|F} \to 0$)
- Если риск болезни практически не зависит от исследуемого фактора ($\pi_{D|f} \approx \pi_{D|F}, RR \to 1$)

Отношение шансов в генеральной совокупности

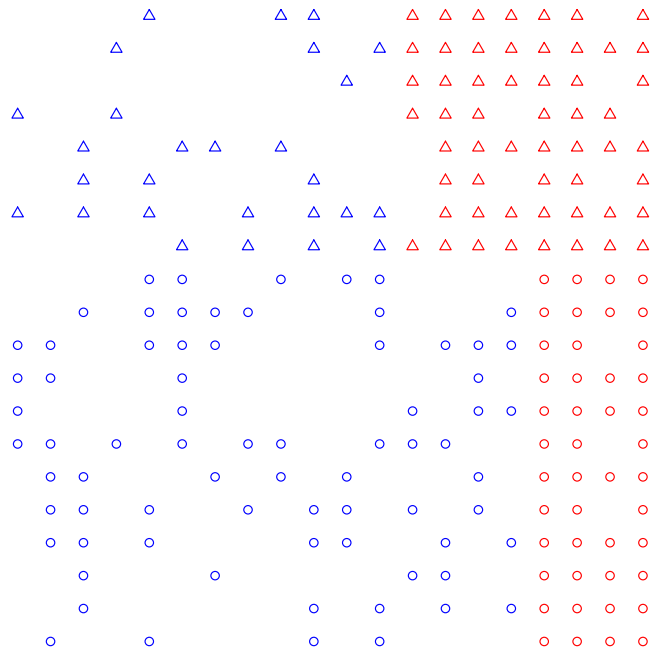


	d	D	
f	192	48	240
F	96	64	160
	288	112	400

Отношение шансов в генеральной совокупности

$$OR = \frac{N_{F,D} \cdot N_{f,d}}{N_{f,D} \cdot N_{F,d}} = \frac{64 \cdot 192}{48 \cdot 96} = 2.667$$

Выборка "случай-контроль" (100:100)



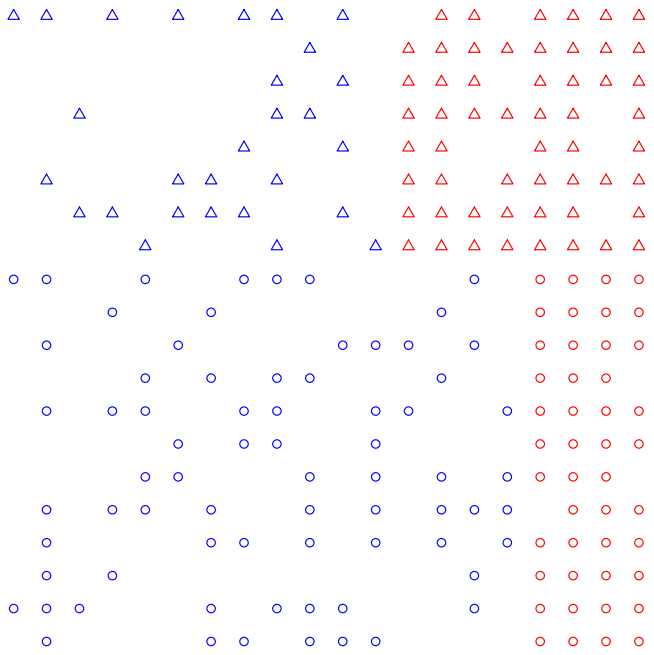
	d	D	
f	73	45	118
F	27	55	82
	100	100	200

Выборочная оценка

$$OR = \frac{N_{F,D} \cdot N_{f,d}}{N_{f,D} \cdot N_{F,d}} = \frac{55 \cdot 73}{45 \cdot 27} = 3.305$$

(оценка выше реальной)

Другая выборка 100:100



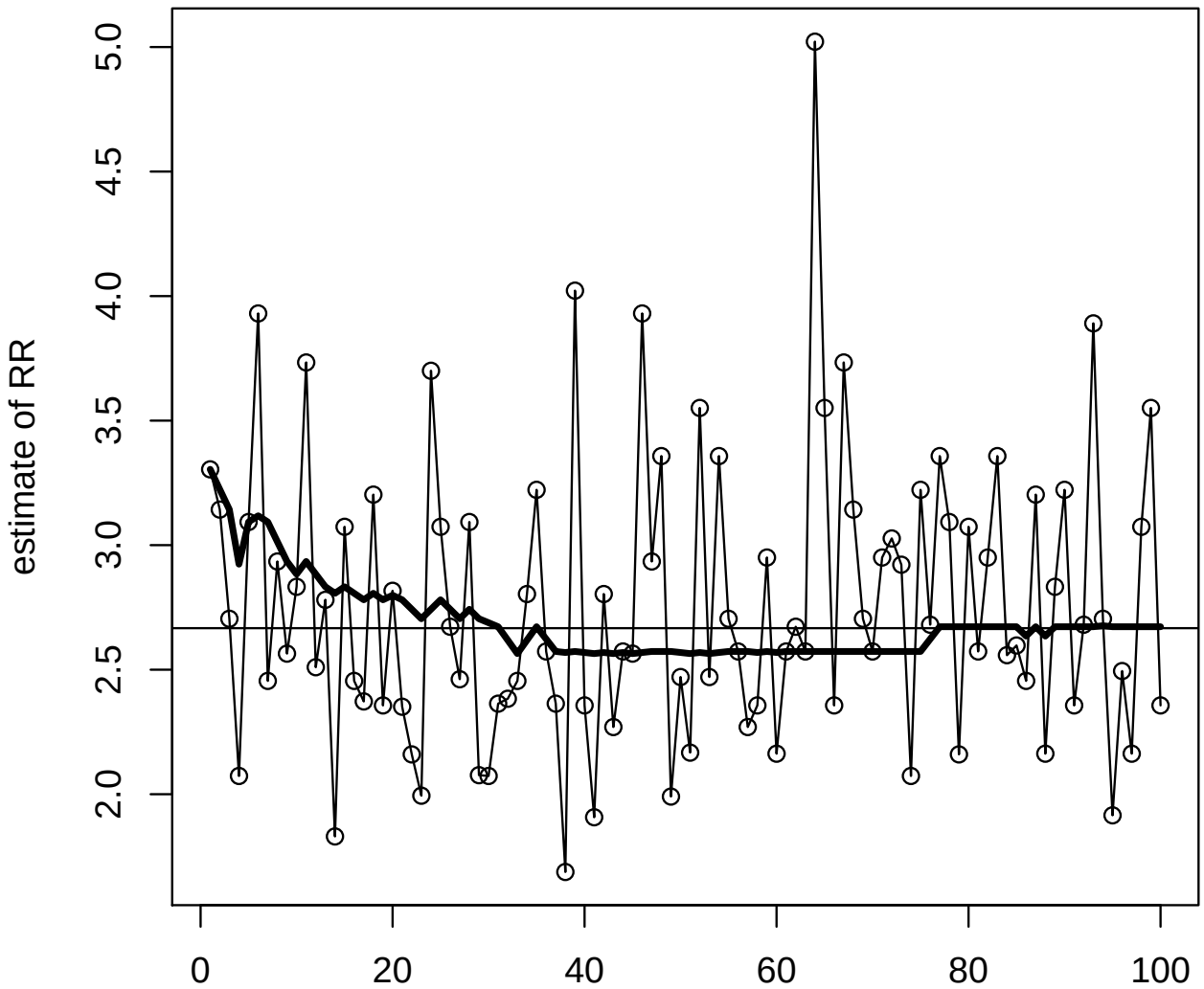
	d	D	
f	72	45	117
F	28	55	83
	100	100	200

Выборочная оценка

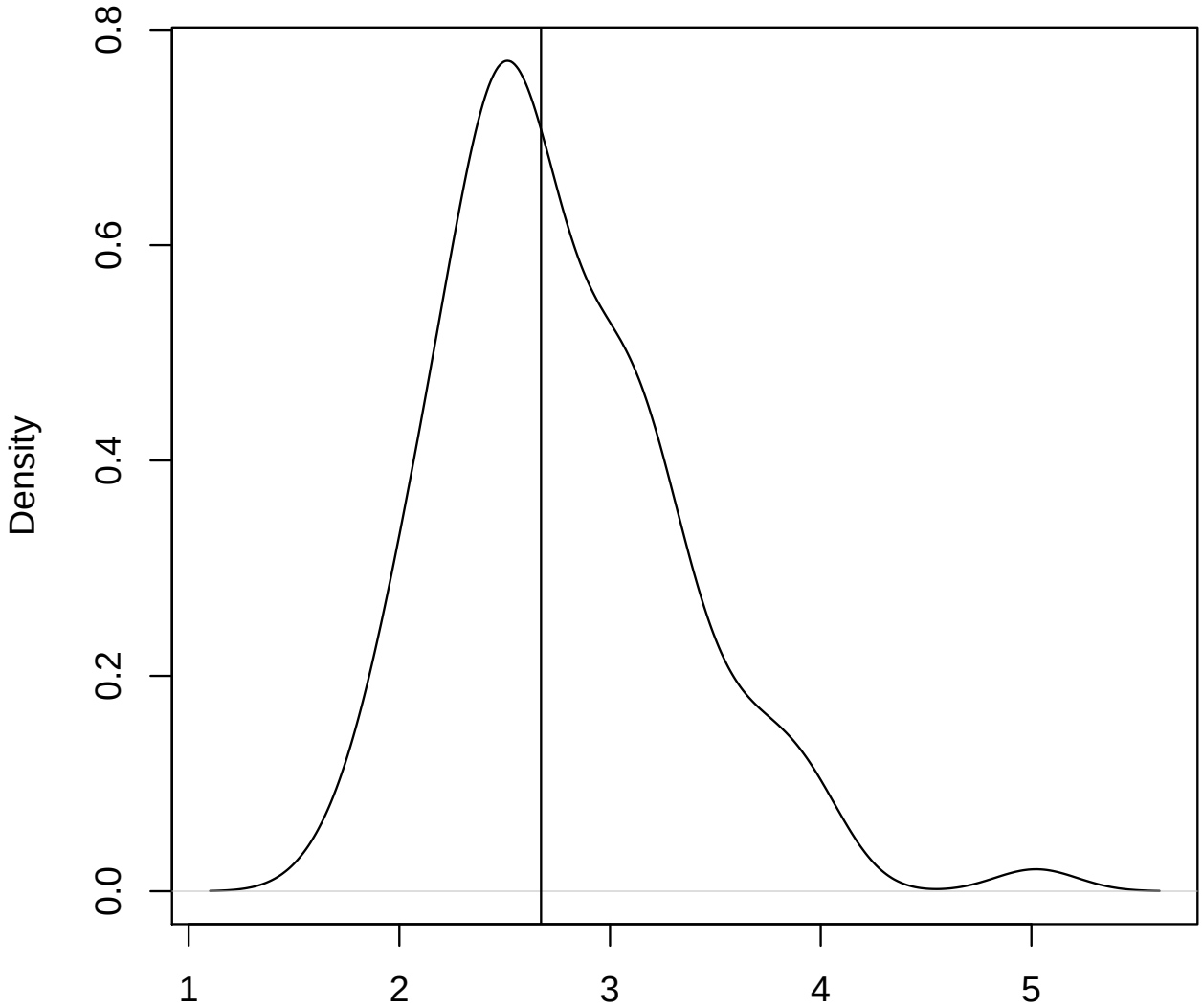
$$OR = \frac{N_{F,D} \cdot N_{f,d}}{N_{f,D} \cdot N_{F,d}} = \frac{55 \cdot 72}{45 \cdot 28} = 3.143$$

(оценка выше реальной)

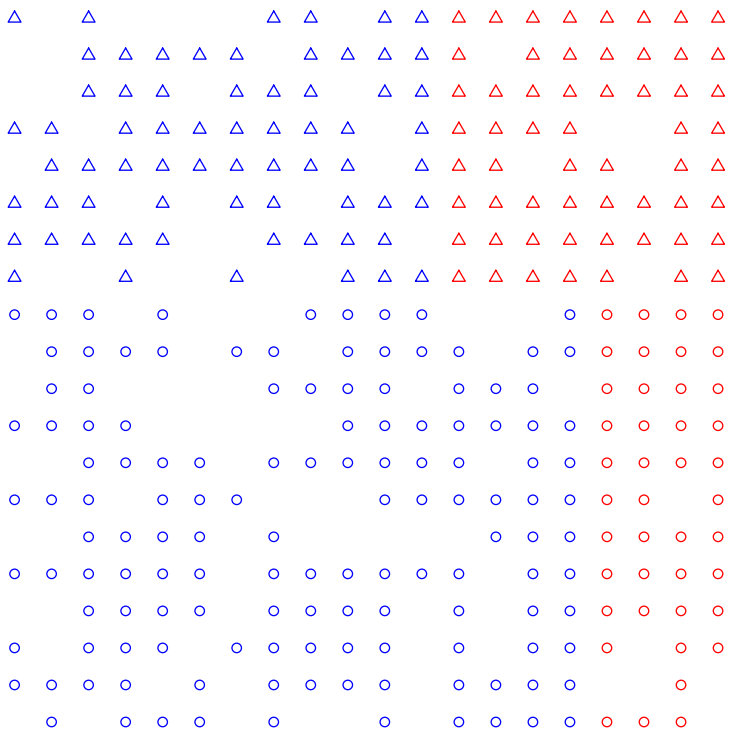
Оценка OR сходится к реальной



Распределение оценки OR



Другая выборка (100:200)



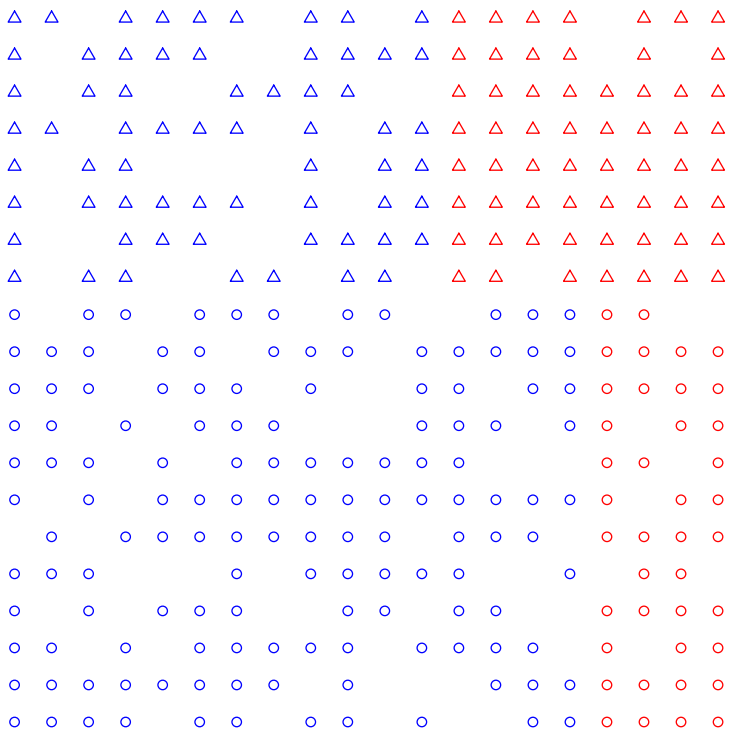
	d	D	
f	133	42	175
F	67	58	125
	200	100	300

Выборочная оценка

$$OR = \frac{N_{F,D} \cdot N_{f,d}}{N_{f,D} \cdot N_{F,d}} = \frac{58 \cdot 133}{42 \cdot 67} = 2.741$$

(оценка выше реальной)

Другая выборка (100:200)



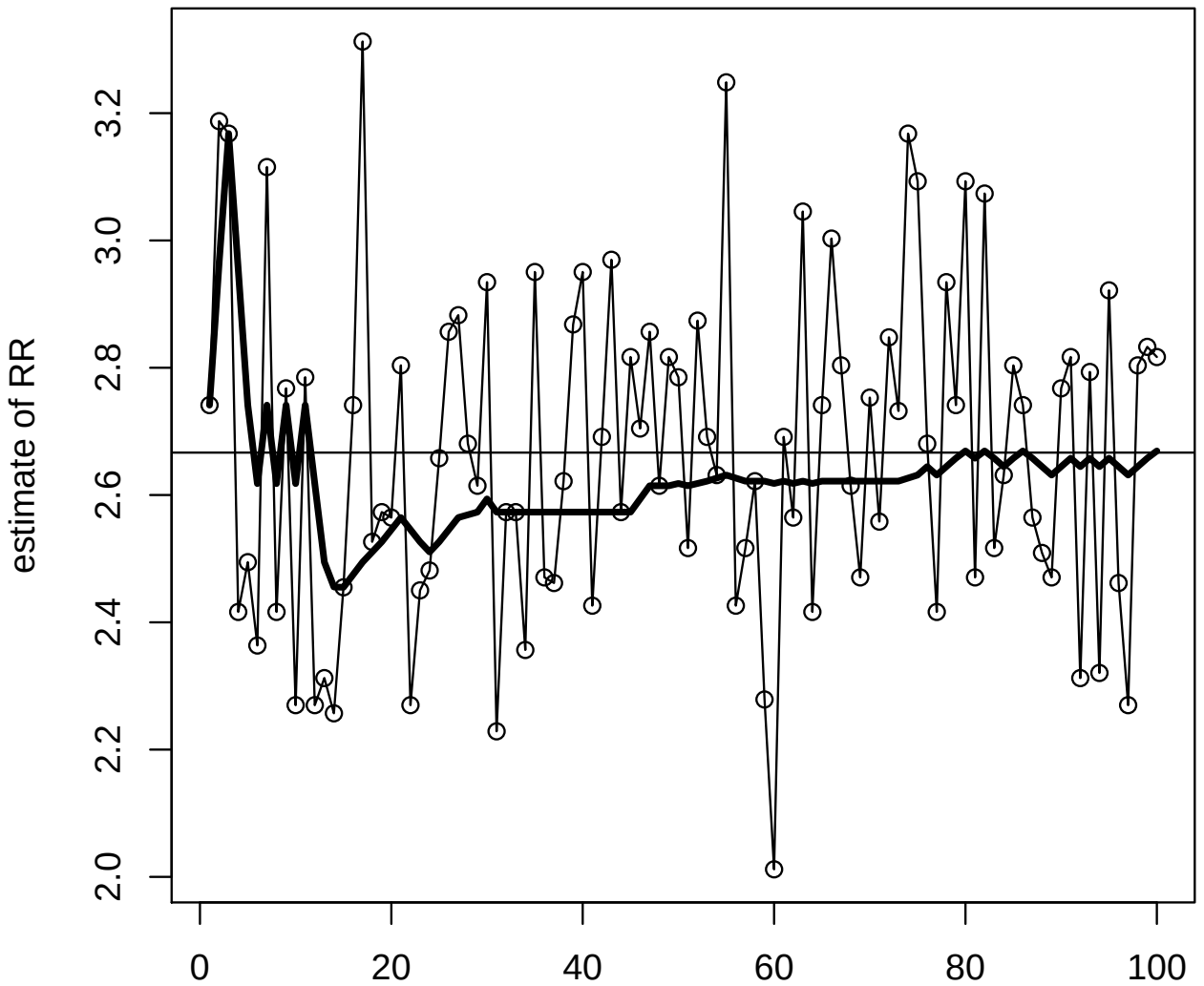
	d	D	
f	136	40	176
F	64	60	124
	200	100	300

Выборочная оценка

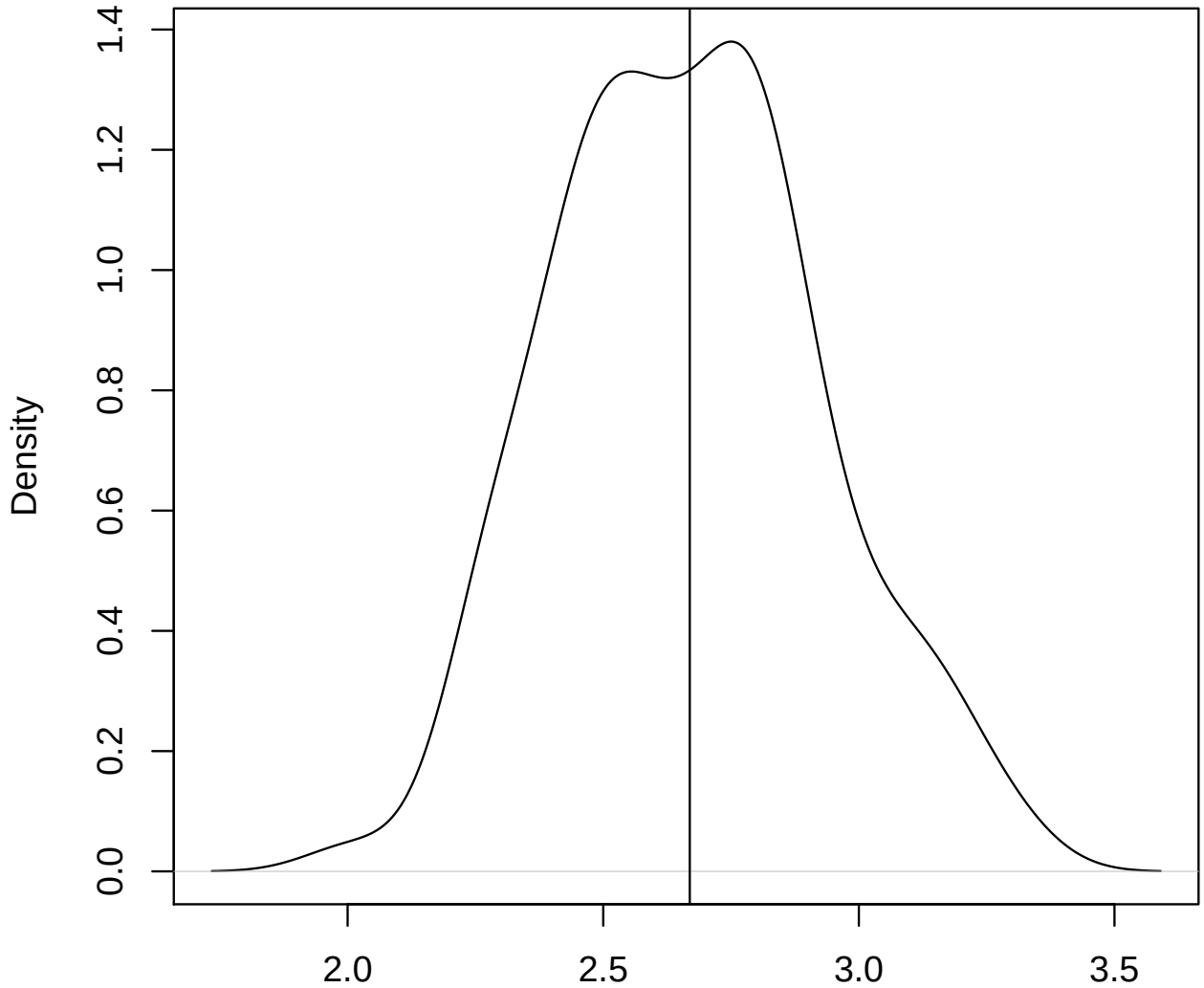
$$OR = \frac{N_{F,D} \cdot N_{f,d}}{N_{f,D} \cdot N_{F,d}} = \frac{60 \cdot 136}{40 \cdot 64} = 3.188$$

(оценка выше реальной)

Оценка OR опять сходится



Распределение выборочной оценки OR



Оглавление

Статистическая значимость ассоциации

Для оценки статистической значимости отклонения RR и OR от единицы можно использовать скор-тест

$$T^2_{x,y} = n \cdot \hat{\rho}^2_{xy} = \frac{n \cdot (Cov(x,y))^2}{Var(x) \cdot Var(y)} = \\ = \frac{n \cdot (\Sigma(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}))^2}{\Sigma(x_i - \bar{x})^2 \cdot \Sigma(y_i - \bar{y})^2}$$

где y равно 1 для "случаев" и 0 для контролей, а x равно 1 (наличие фактора риска) или 0 (отсутствие)

Статистическая значимость ассоциации

Данные для оценки как относительного риска, так и отношения шансов представляются в виде таблицы 2x2

	Control (d)	Case (D)	Total
f	$N_{f,d}$	$N_{f,D}$	N_f
F	$N_{F,d}$	$N_{F,D}$	N_F
Total	N_d	N_D	N

Можно показать, что в данном случае скор-тест эквивалентен статистике χ^2 для таблиц сопряженности:

$$T^2 = \sum_{i=\{f,F\}} \sum_{j=\{d,D\}} \frac{(N_{i,j} - E_{i,j})^2}{E_{i,j}}$$

где $E_{i,j}$ – ожидание численности класса при нулевой гипотезе

Ожидание численностей классов при нулевой гипотезе

Нулевая гипотеза о независимость вероятности болезни от изучаемого фактора, т. е.

$$E_{i,j} = N \cdot P(i,j) = N \cdot P(i) \cdot P(j),$$

то есть:

- $E_{F,D} = ...$

Ожидание численностей классов при нулевой гипотезе

Нулевая гипотеза о независимость вероятности болезни от изучаемого фактора, т. е.

$$E_{i,j} = N \cdot P(i,j) = N \cdot P(i) \cdot P(j),$$

то есть:

- $E_{F,D} = N \cdot P(F) \cdot P(D) = N \cdot (N_F/N) \cdot (N_D/N) = N_F \cdot N_D/N$
- $E_{F,d} = N \cdot P(F) \cdot P(d) = N \cdot (N_F/N) \cdot (N_d/N) = N_F \cdot N_d/N$
- $E_{f,D} = N \cdot P(f) \cdot P(D) = N \cdot (N_f/N) \cdot (N_D/N) = N_f \cdot N_D/N$
- $E_{f,d} = N \cdot P(f) \cdot P(d) = N \cdot (N_f/N) \cdot (N_d/N) = N_f \cdot N_d/N$

Оглавление

Заключение

- В зависимости от дизайна исследования, ассоциация бинарного признака с бинарным фактором риска измеряется с помощью относительного риска (RR) или отношения шансов (OR) [есть и другие меры]
- Значимость ассоциации можно оценить с помощью скор-теста, который эквивалентен статистике χ^2 для таблиц сопряженности