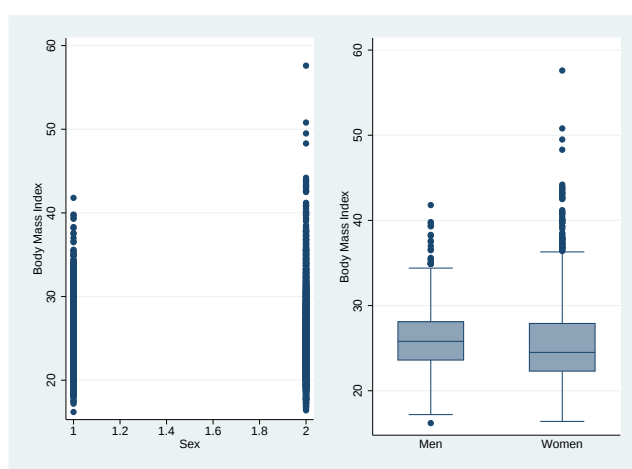


Løsning til eksamensopgaven i Basal Biostatistik (J.nr.: 1050/06)

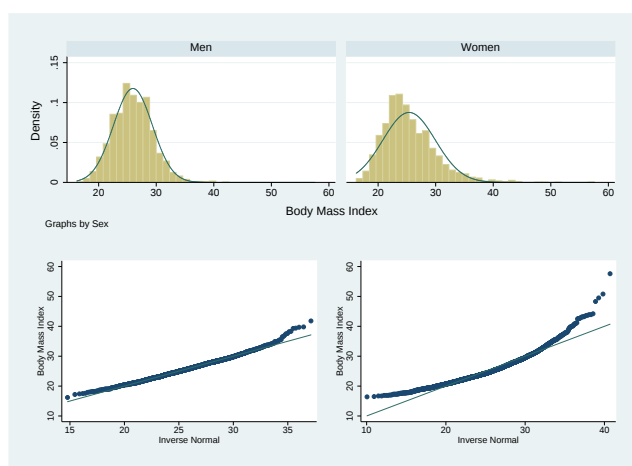
Vi betragter 4699 personer fra *Framingham*-studiet. Der er oplysninger om follow-up tid, hvorvidt personen havde en hjertekarsygdom ved follow-up samt alder, køn og BMI ved inklusion.

1. Vi skal her sammenligne BMI for mænd og kvinder både på original skala og log-skala.

Scatter-plot samt box-plot af data på original skala.

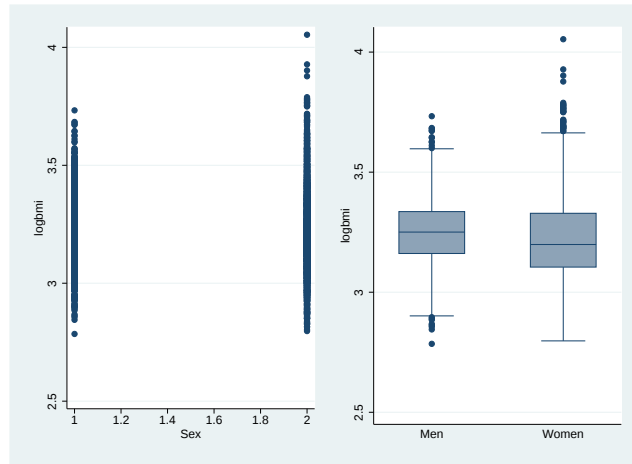


Det mest oplagte er at analysere data ved hjælp af den statistiske model baseret på to uafhængige normalfordelte stikprøver. Histogrammer og QQ-plot af data på original skala.

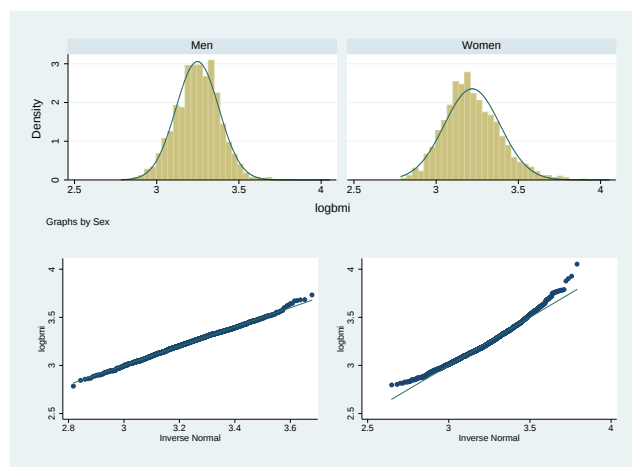


Vi ser en klar afvigelse fra antagelsen om normalfordelte BMI-værdier. Især i gruppen af kvinder ses en klar højreskæv fordeling men dette er også tilfældet for mændene.

Scatter-plot samt box-plot af data på log-skala.



Lad os undersøge om det er mere rimeligt at analysere log-BMI ved hjælp af en statistisk model for to uafhængige normalfordelte stikprøver. Histogrammer samt QQ-plot for data på log-skala.



På log-skala ser normalfordelingsantagelsen rimelig ud for gruppen af mænd mens der stadig er en vis højreskævhed for kvinderne. Der er dog ingen tvivl om at det ser bedre ud på log-skala end på original skala.

Hypotesen om samme variation i de to grupper (på log-skala) kan, med baggrund i modellen baseret på to normalfordelte stikprøver, testes ved hjælp af et F -test, som her giver en p -værdi som er mindre end 0.0001. Der er altså signifikant større variation i gruppen af kvinder end i gruppen af mænd. Hvis vi accepterer at benytte modellen for to uafhængige normale stikprøver, så skal vi altså teste hypotesen om samme forventede log-BMI for mænd og kvinder ved hjælp af et t -test, men hvor der er ikke er antaget samme varians i de to normalfordelinger.

I dette tilfælde får vi en p -værdi som er mindre end 0.0001 og tilsvarende hvis vi anvender et rank sum test. Der er med andre ord klar evidens imod hypotesen om samme forventet log-BMI i de to grupper.

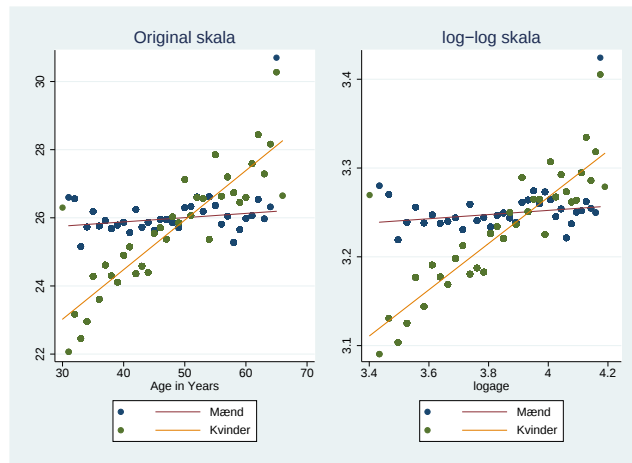
2. Vi skal her formulere konklusionerne af analysen.

Vi fandt altså klar evidens mod hypotesen om samme forventede log-BMI for mænd og kvinder ($p < 0.0001$). Gennemsnittene (på log-skala) kan tilbagetransformeres til estimater for median BMI-værdier ved hjælp af eksponentialfunktionen,

$$\begin{array}{lll} \text{Mænd:} & 25.73 & [25.59, 25.89] \\ \text{Kvinder:} & 25.01 & [24.85, 25.17] \end{array}$$

Differensen på log-skala transformeres tilbage til et forhold, som bliver 1.029 [1.020, 1.038]. Med 95% sikkerhed konkluderer vi at BMI for mænd ligger mellem 2% og 4% højere end BMI for kvinder.

3. For hver kombination af alder og køn skal vi tegne det gennemsnitlige BMI op mod alder med den bedste rette linie. Dette skal også gøre på en log-log skala.

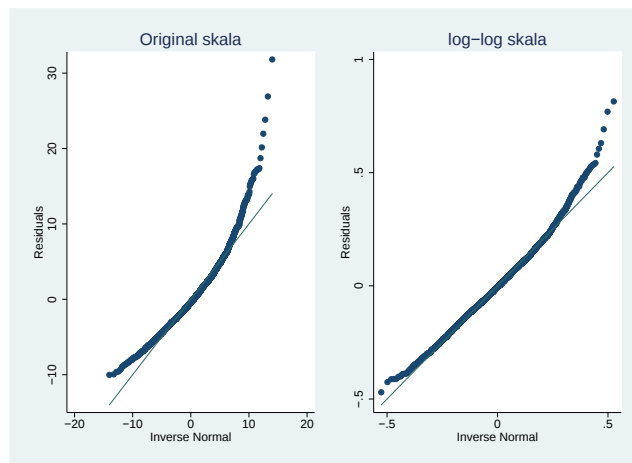


Det ser ud til at man med rimelighed kan beskrive sammenhængen mellem BMI og alder ved en ret linie både på original skala og log-log skala. Umiddelbart ser det heller ikke ud til at det er væsentlig bedre på log-log skala end på original skala. Der er dog en tendens til en krumning for kvinderne vedkommende på original skala som er forsvundet på log-log skalaen.

Mens der for mændenes vedkommende kun ser ud til at være en begrænset sammenhæng mellem BMI og alder, så ser vi et stigende BMI med alderen for kvinderne.

4. Vi skal nu tilpasse en lineær regressionsmodel til data på den skala hvor den lineære sammenhæng ser mest rimelig ud. Dette skal gøres ud fra de oprindelige data og ikke på baggrund af gennemsnittene. Der var ikke en meget stor forskel på tegningerne lavet på original skala og log-log skala, men for at vurdere hvilken der skal benyttes er vi nødt til at se på residualerne efter tilpasningen af en lineær regressionsmodel.

Vi beskriver altså sammenhængen mellem BMI og alder ved en lineær regressionsmodel hvor afskæring og hældning begge kan afhænge af køn. Dette gøres både på original skala og på log-log skala. I begge tilfælde antager vi at fejlene er uafhængige og normalfordelte med samme varians. QQ-plot for residualerne.



Der er ingen tvivl om at antagelserne bag den lineære regressionsmodel er mest rimelige på log-log skalaen. Man kan diskutere om der ikke stadig er afvigelser fra en ret linie i QQ-plottet, men det er slet ikke så markant som på original skala.

Testet for samme hældning for de to køn giver en t -teststørrelse på 9.99 og en p -værdi som er mindre end 0.0001. Der er med andre ord klar evidens i data mod hypotesen om samme hældning (på log-log skala) for mænd og kvinder i den lineære regressionsmodel til beskrivelse af sammenhængen mellem BMI og alder.

5. Vi skal nu teste om der er nogen sammenhæng mellem BMI og alder for mændene og bagefter for kvinderne.

Et test for hypotesen om at hældningen mellem BMI og alder (på log-log skala) er 0 for mændenes vedkommende giver en t -teststørrelse på 1.32 og en p -værdi på 0.187. Vi kan altså ikke afvise at hældningen er 0 for mændene.

Det tilsvarende test for kvinderne giver en klar forkastelse ($p < 0.0001$).

Den lineære regressionsmodel kan altså ikke simplificeres yderligere. Estimeret og 95%-konfidensintervaller for afskæringerne (α_K og α_M) samt hældningen for kvinderne (β) bliver

$$\begin{aligned}\hat{\alpha}_K &= 2.224 \quad [2.107, 2.342] & \hat{\beta} &= 0.2608 \quad [0.2300, 0.2915] \\ \hat{\alpha}_M &= 3.248 \quad [3.241, 3.254]\end{aligned}$$

6. Vi skal nu angive et estimat (og gerne et 95%-konfidensinterval) for forholdet mellem de forventede BMI-værdier for en 60 og en 30 årig kvinde.

Ud fra den lineære regressionsmodel har vi at dette forhold er givet ved

$$\frac{\text{BMI}_{60}}{\text{BMI}_{30}} = 2^\beta$$

som estimeres ved

$$2^{\hat{\beta}} = 1.20 \quad [1.17, 1.22]$$

Vi vil med andre ord forvente at en 60 årig kvinde i denne population har et BMI som er 20% højere end en 30 årig.

Ifølge vores slutmodel vil dette forhold være 1 for mændene. Man kan argumentere for at vi har jo ikke vist at hældningen er 0 for mændene (på log-log skala) og at der derfor vil være knyttet noget usikkerhed til udsagnet om at forholdet er 1 for mændene. Det naturlige i den forbindelse ville være at bruge estimatet for hældningen for mændene på samme måde som vi gjorde for kvinderne med det dertil hørende 95%-konfidensinterval. (Her ville det give os 1.02 [0.99, 1.04]).

7. Vi skal nu beregne risikoen for svær overvægt (BMI over 30 kg/m²) i de to aldersgrupper, defineret ved om man er over 50 år eller ej, samt teste om de er ens.

	Svær overvægt	Ikke svær overvægt	Total
Under 50	330	2822	3152
Over 50	251	1287	1538
Total	581	4109	4690

Estimaterne for sandsynligheden for svær overvægt i de to grupper er givet ved de relative hyppigheder

Under 50:	10.47%	[9.42%, 11.59%]
Over 50:	16.32%	[14.51%, 18.26%]

Et χ^2 -test for hypotesen om samme sandsynlighed for svær overvægt ligegyldig om man er under eller over 50 giver en teststørrelse på 32.60 og en p -værdi som er mindre end 0.0001. Der er med andre ord klar evidens mod hypotesen om samme sandsynlighed for svær overvægt i de to aldersgrupper. Den relative risiko for svær overvægt bliver estimeret ved

$$\widehat{RR} = 1.56 \quad [1.34, 1.82]$$

Med 95% sandsynlighed har vi altså at sandsynligheden for svær overvægt hos en person over 50 er mellem 34% og 82% større end sandsynligheden for svær overvægt hos en person under 50.

8. Vi skal nu beregne den relative risiko for svær overvægt for hvert køn.

Mænd:

	Svær overvægt	Ikke svær overvægt	Total
Under 50	153	1250	1403
Over 50	65	579	644
Total	218	1829	2047

I dette tilfælde bliver den relative risiko estimeret til

$$\widehat{RR}_{\text{Mænd}} = 0.93 \quad [0.70, 1.22]$$

Et χ^2 -test for hypotesen om samme sandsynlighed for svær overvægt i de to aldersgrupper for mænd giver en teststørrelse på 0.31 og en p -værdi på 0.58. Der er altså ikke noget i data som modsiger hypotesen om samme sandsynlighed for svær overvægt for mænd i de to aldersgrupper.

Kvinder:

	Svær overvægt	Ikke svær overvægt	Total
Under 50	177	1572	1749
Over 50	186	708	894
Total	363	2280	2643

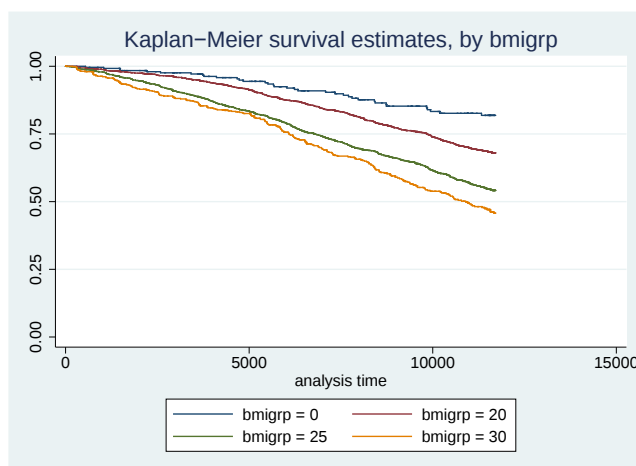
Her bliver den relative risiko estimeret til

$$\widehat{RR}_{\text{Kvinder}} = 2.06 \quad [1.70, 2.48]$$

Et χ^2 -test for hypotesen om samme sandsynlighed for svær overvægt i de to aldersgrupper for kvinder giver en teststørrelse på 57.01 og en p -værdi som er mindre end 0.0001. Der er altså meget klar evidens i data mod hypotesen om samme sandsynlighed for svær overvægt for kvinder i de to aldersgrupper.

Konklusionen er at mens vi ikke kan finde nogen signifikant sammenhæng mellem alder og overvægt for mændene, så er der en klar sammenhæng for kvindernes vedkommende hvor sandsynligheden for svær overvægt er dobbelt så stor for kvinder over 50 som for kvinder under 50. Man skal selvfølgelig passe på med at udtale sig om forskellen på mænd og kvinder, når man ikke har testet om der faktisk er en signifikant forskel, men man kan i hvert fald sige at den overordnede sammenhæng mellem alder og svær overvægt, som vi fandt i spørgsmål 7, skyldes at kvinderne trækker i den retning.

9. Vi skal nu betragte tid indtil hjertekarsygdom i fire BMI grupper (undervægtige, normalvægtige, overvægtige og svært overvægtige). Overlevelsesfunktionen i de fire BMI grupper.



Vi ser at der er forskel på de fire overlevelseskurver på den måde at for et givet tidspunkt, så er der større sandsynlighed for hjertekarsygdom jo mere man vejer. Spørgsmålet er om der er signifikant forskel på grupperne.

Ved en analyse af data ved hjælp af Cox regressionsmodellen antager vi at sygdomsintensiteterne i de fire BMI grupper er proportionale

$$\beta_1 = \frac{h_{\text{normal}}(t)}{h_{\text{under}}(t)}, \quad \beta_2 = \frac{h_{\text{over}}(t)}{h_{\text{under}}(t)}, \quad \beta_3 = \frac{h_{\text{svært}}(t)}{h_{\text{under}}(t)}$$

Estimer for disse intensitetsforhold bliver

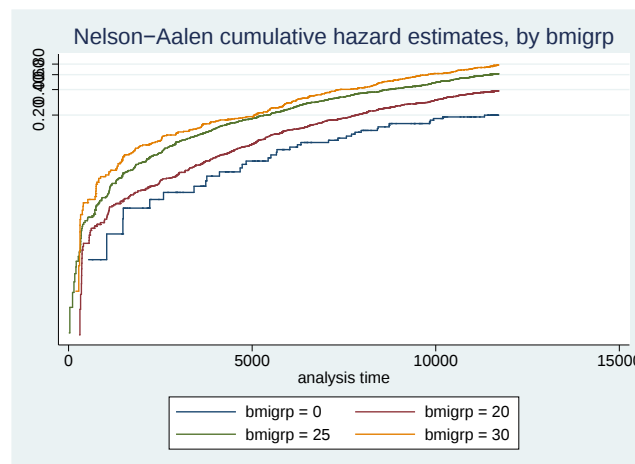
$$\begin{aligned}\hat{\beta}_1 &= 1.84 & [1.31, 2.59] \\ \hat{\beta}_2 &= 3.02 & [2.15, 4.24] \\ \hat{\beta}_3 &= 3.78 & [2.65, 5.38]\end{aligned}$$

Alle disse forhold er signifikant forskellige fra 1 (p -værdierne er alle mindre end 0.001), så gruppen af undervægtige skiller sig altså ud som havende en signifikant lavere sygdomsintensitet. Det kunne dog også være interessant at sammenligne gruppen af normalvægtige med grupperne af overvægtige samt de to grupper af overvægtige indbyrdes. Her får vi

$$\begin{aligned}\text{Overvægtig} - \text{Normalvægtig} : \quad \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1} &= 1.64 & [1.46, 1.84] \\ \text{Svært overvægtig} - \text{Normalvægtig} : \quad \frac{\hat{\beta}_3}{\hat{\beta}_1} &= 2.05 & [1.76, 2.39] \\ \text{Svært overvægtig} - \text{Overvægtig} : \quad \frac{\hat{\beta}_3}{\hat{\beta}_2} &= 1.25 & [1.08, 1.45]\end{aligned}$$

Alle grupperne er altså indbyrdes signifikant forskellige. Det tætteste man kommer på at finde en signifikant forskel i sygdomsintensiteter er ved en sammenligning af de overvægtige med de svært overvægtige, hvor man får en p -værdi på 0.003.

Cox regressionsmodellen bygger jo på antagelsen om proportionale intensiteter. En måde at undersøge rimeligheden af denne antagelse på er ved at se på logaritmen til de kumulerede sygdomsintensiteter.



Hvis Cox regressionsmodellen er rimelig da burde disse kurver være parallelle. Det ser dog ud til at der, især i starten, er markante afvigelser fra parallellitet. Man må derfor være varsom med at stole alt for meget på konklusionerne af analysen baseret på Cox regressionsmodellen.

10. Vi skal nu antage at sygdomsintensiteterne i de fire BMI grupper er konstante (hvad der ikke var videre rimeligt vurderet ud fra tegningerne). Sygdomsraterne estimeres ved antal sygdomstilfælde i forhold til person-tid,

Undervægtig :	6 per 1000 person-år	[4 , 8]
Normalvægtig :	11 per 1000 person-år	[10 , 12]
Overvægtig :	17 per 1000 person-år	[16 , 19]
Svært overvægtig :	21 per 1000 person-år	[19 , 24]

Vi ser altså stigende sygdomsrater med stigende vægt fra 6 per 1000 person-år for undervægtige til 19 per 1000 person-år for svært overvægtige.