

Analytisk strategier for persontilpasset medisin og helseovervåkning

Olav M. Kvalheim
Universitetet i Bergen
Høgskulen i Sogn and Fjordane
Helse Førde

Plan for dette foredraget

- Hypotesetesting, p-verdier og styrkeberegninger
- p-verdier når det er mange tester
- Er økt populasjon (N) eller flere variabler (mønster) best for å økt signifikans?
- Lipoproteiner, fettsyrer & hjerte/kar-helse
- Kjønnsforskjeller og effekt av aldring
- Andersens løpstest for barn som surrogatmarkør for lipoprotein-helse

Hypotesetesting og p-verdier

1. Vi ønsker å teste om middelveiden for kvinner og menn er like for en målt variabel f.eks. nivå i blod av HDL (nullhypotese).
2. Ved å utføre en test (f.eks. en t-test når data er normalfordelt både for kvinner og menn) kan vi beregne en sannsynlighet p for at nullhypotesen er korrekt.
3. Dersom p blir mindre enn en valgt grenseverdi, ofte 0.05 eller 0.01, forkastes nullhypotesen, og vi konkluderer med at det er en signifikant forskjell mellom kvinner og menn i HDL-nivå.

Hva bestemmer signifikans (p-verdi)?

Forskjellen i middelvei og spredning (standardavvik) av HDL-nivå for kvinner og menn.

Ved å øke antall observasjoner blir spredningen (standard avvik) mindre og signifikans av testen øker.

=> Signifikans øker med kvadratroten av antall observasjoner, $\sqrt{N}_{\text{kvinner}}$ og \sqrt{N}_{menn} .

Små forskjeller kan bli signifikante (liten p) dersom antall målinger er stort!

Hva om vi har flere variabler som skal testes for signifikans?

Vi ønsker å sammenligne om middelveiden for kvinner og menn er like for nivå i blod av TC, LDL, HDL og TG (nullhypotese).

Siden sannsynligheten for å finne forskjeller øker når antall tester øker, må vi korrigere for **multippel testing**.

Dette kan gjøre på to måter, **Bonferroni** eller «**false discovery rate**», **FDR**.

Korrigerede p-verdier for Bonferroni og FDR

For **Bonferroni** med 4 tester kreves p-verdi mindre eller lik 0.0125 for å forkaste nullhypotesen for hver enkelt variabel svarende til 0.05-nivå for en test.

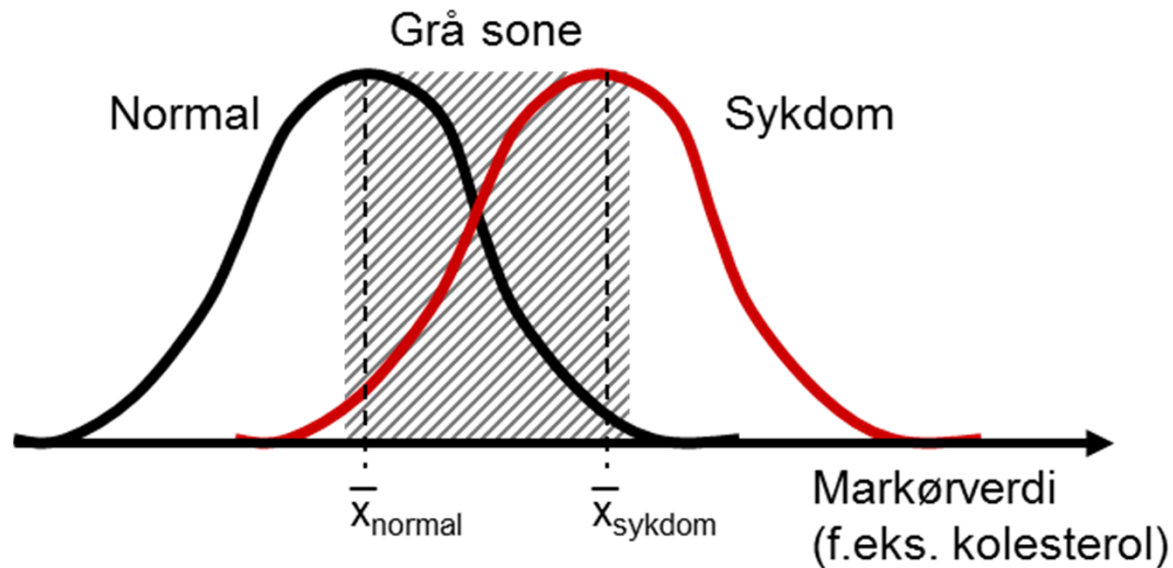
For **FDR** sorteres p-verdiene i stigende rekkefølge. For variabelen med lavest p-verdi må p være mindre eller lik 0.0125 for at noen av variablene skal være signifikant på 0.05-nivå, men hvis første er under så er neste signifikant på 0.05-nivå dersom p er mindre eller lik 0.025 osv.

Hvilke konsekvenser har denne strategien for design av eksperimenter i medisinsk forskning?

Måling av mange variabler => styrkeberegninger viser større N => Kostnad av prøveinnsamling og analyser øker!

Fokuserer på **en variabel om gangen** siden testing av flere variabler krever sterk økning i antall pasienter og kontroller; 2 variabler impliserer 4N, 3 variabler 9N osv. for å opprettholde samme signifikansnivå (p) forutsatt omtrent samme forskjell i middelværdi på de målte variablene.

Tradisjonelt – en variabel om gangen



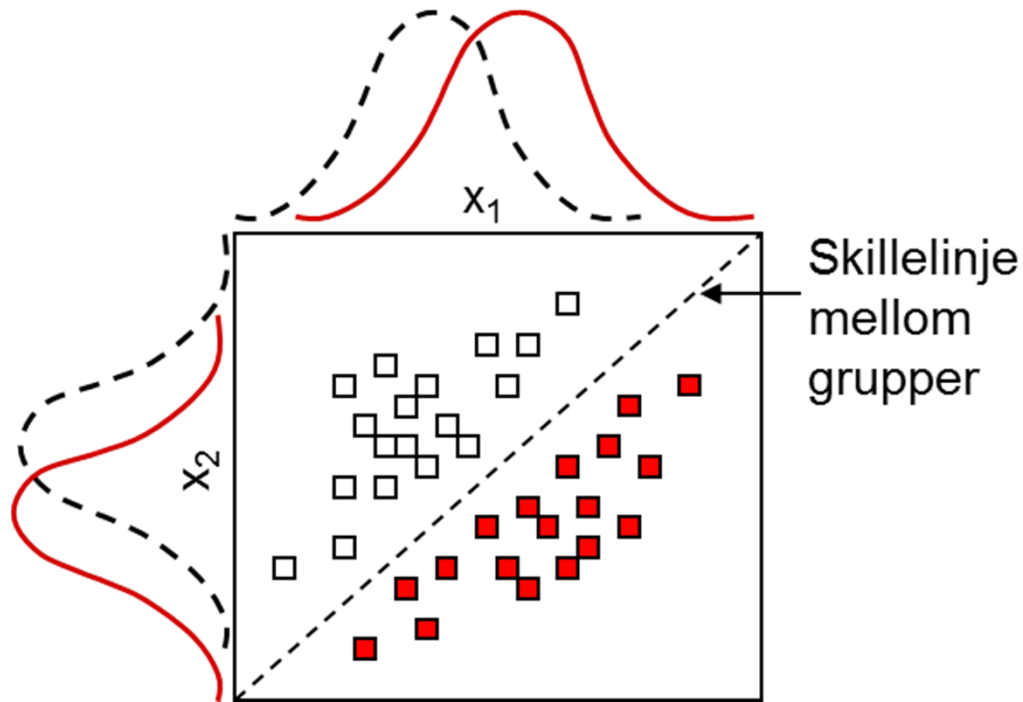
I tradisjonell «univariat» tilnærming brukes verdi på en variabel (markør) for å skille mellom to grupper individer. Grå sone viser område der det kan være vanskelig å si hvilken gruppe en person tilhører.

Finnes det en alternativ strategi?

Måling av mange variabler samtidig med kjemiske analyseinstrumenter => Lav pris sammenlignet med å øke N.

Finnes det en strategi som kan gi høy signifikans med forholdsvis få pasienter og kontroller, men mange variabler?

Bedre alternativ – mønster av flere variabler



I «multivariat» tilnærming brukes flere variabler (markører) sammen for å gi et mønster som hjelper for å se forskjellene mellom de to gruppene av individer.

Bedre alternativ – mønster av flere variabler

Høy korrelasjon mellom variablene betyr
høy signifikans med lav N!

Lipoprotein- og fettsyremønster i friske voksne og implikasjoner for hjerte/karhelse

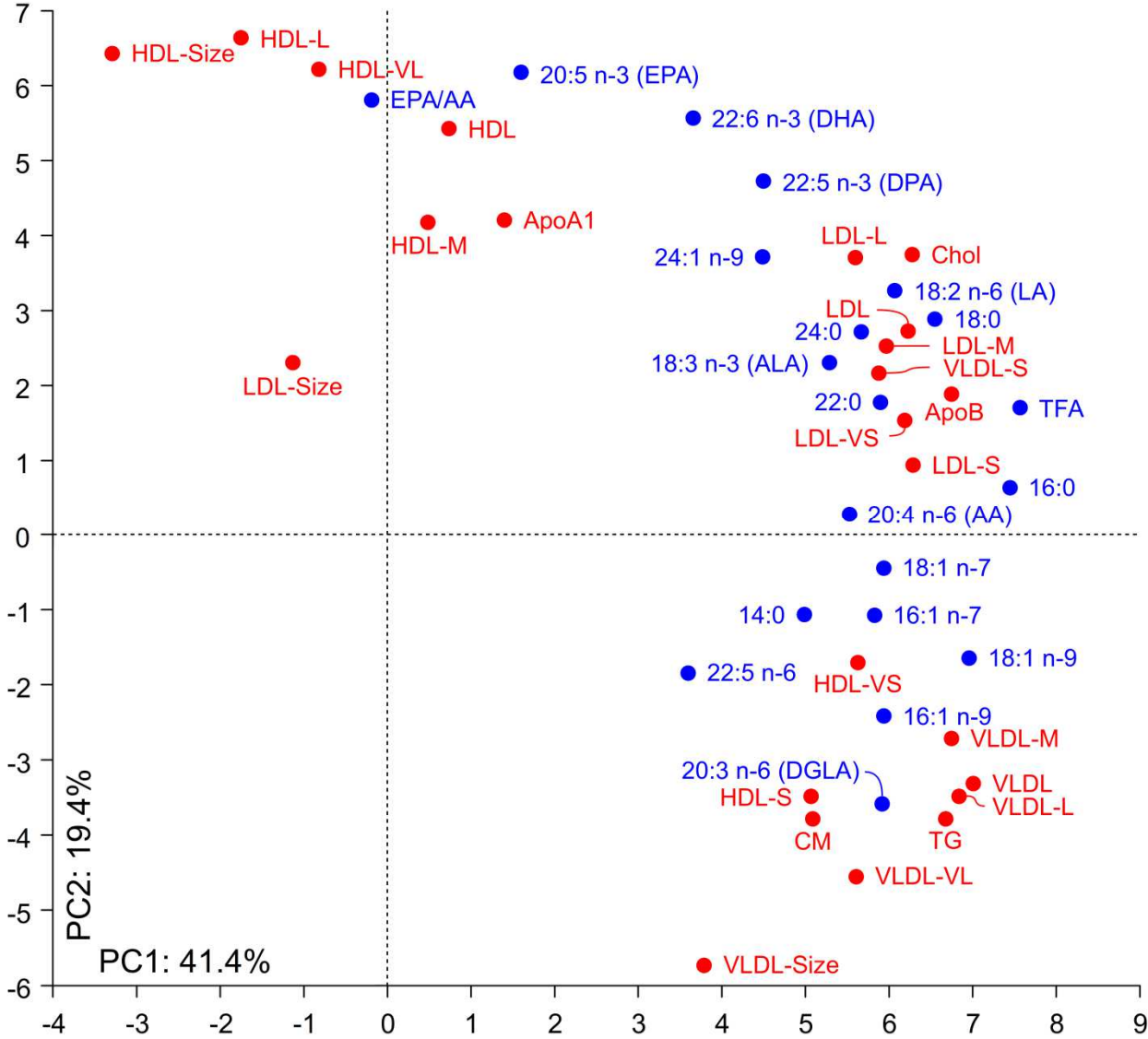
Lin et al. (2016) *Metabolomics*, 12:6.

24 lipoproteinvariabler ved å kombinere TG & Kolesterol & subklasser

- Seks hovedklasser: CM, VLDL, LDL, HDL, TC, TG
- Tretten subklasser: VLDL-VL, VLDL-L, VLDL-M, VLDL-S (IDL), LDL-L, LDL-M, LDL-S, LDL-VS, HDL-VL, HDL-L, HDL-M, HDL-S & HDL-VS
- Gjennomsnittlig partikkelstørrelse: VLDL-Size, LDL-Size & HDL-Size
- Apolipoproteiner: ApoA1 & ApoB

Lin et al. (2016) *Metabolomics*, 12:6

Lipoprotein- og fettsyremønster - kvinder



Modellering

Vi har kvantifisert konsentrasjonene av de fleste biologisk viktige fettsyrene i blod og knyttet disse til lipoproteinene (transportørene) vha matematisk modellering.

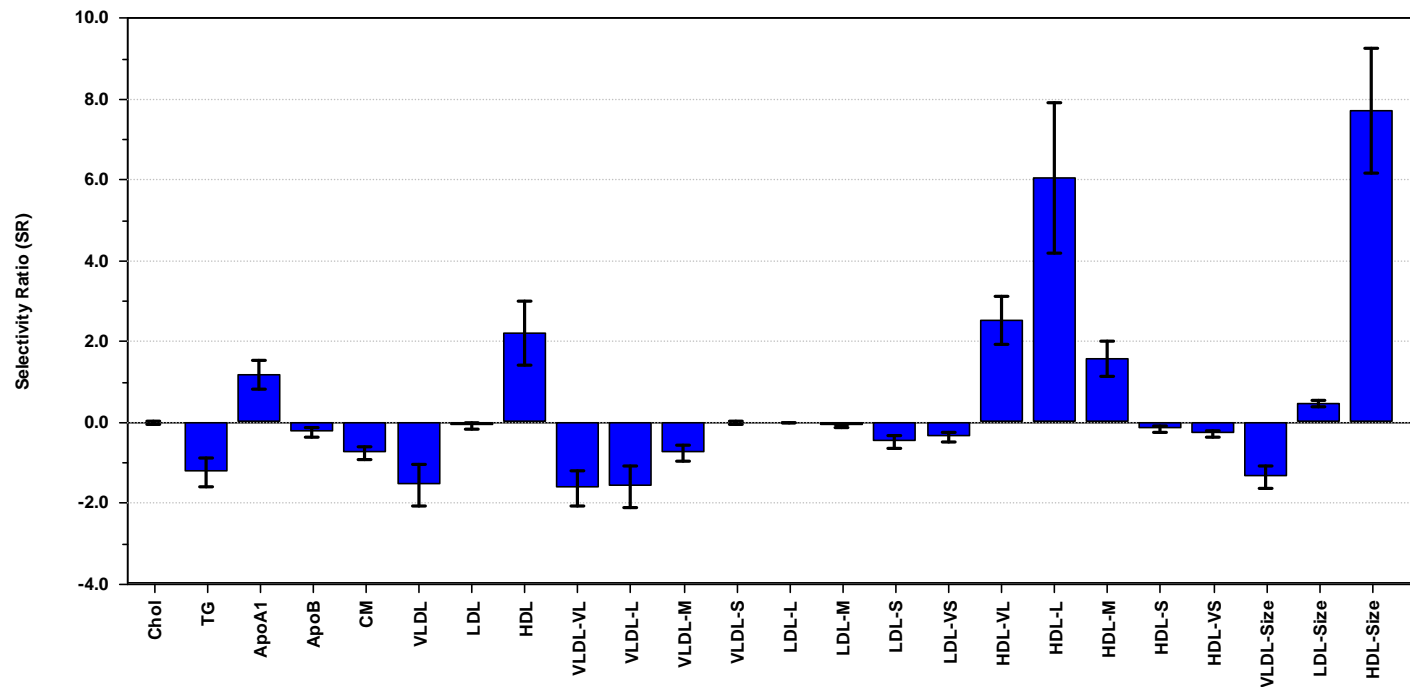
Denne tilnærmingen gir modeller som kan brukes til å undersøke hvordan elementer i diett (f. eks. de marine fettsyrene EPA og DHA) påvirker lipoproteinmønsteret, og, i neste steg, hvordan de påvirker hjerte/kar-risiko.

Kjønnsforskjeller i lipoprotein og fettsyremønster i friske prepubertale barn og voksne

Lin et al. (2016) *Metabolomics*, 12:6.

Rajalahti et al. (2016) *Metabolomics*, 12:51.

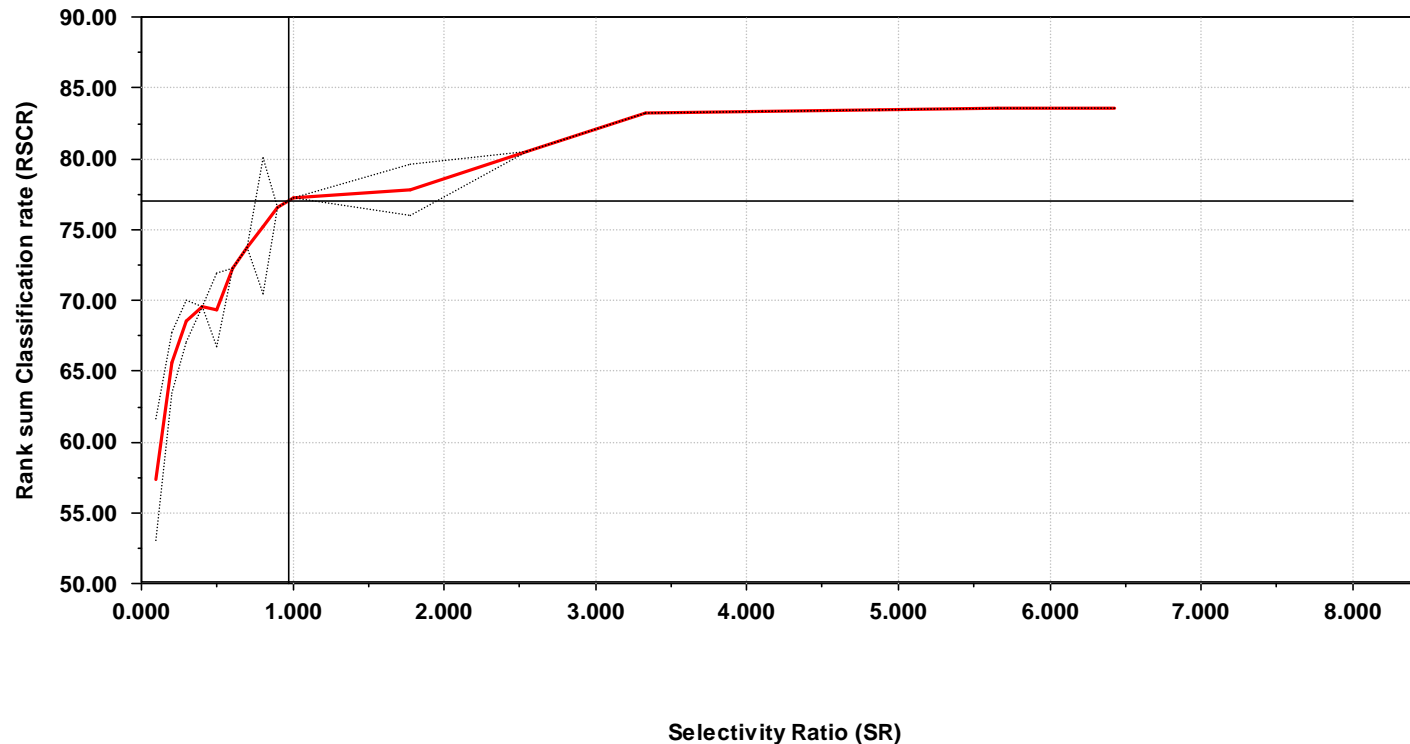
SR plott som viser kjønnsforskjeller i lipoproteinmønster i friske voksne nordmenn



Positive stolper => større i kvinner

Negative stolper => større i menn

Diskriminerende variabel (DIVA) plott for menn og kvinner som viser hvor godt lipoproteinvariablene diskriminerer med økende SR



Bonferroni korrigeret p-verdi er 7×10^{-11} for HDL-Size som har SR=8.0 and 83% korrekt klassifisering av kjønn!

Kjønnsforskjeller i forandringer i lipoproteinmønster fra prepubertet til voksen og ved aldring

Rajalahti et al. (2016), *Metabolomics*, 12:51.

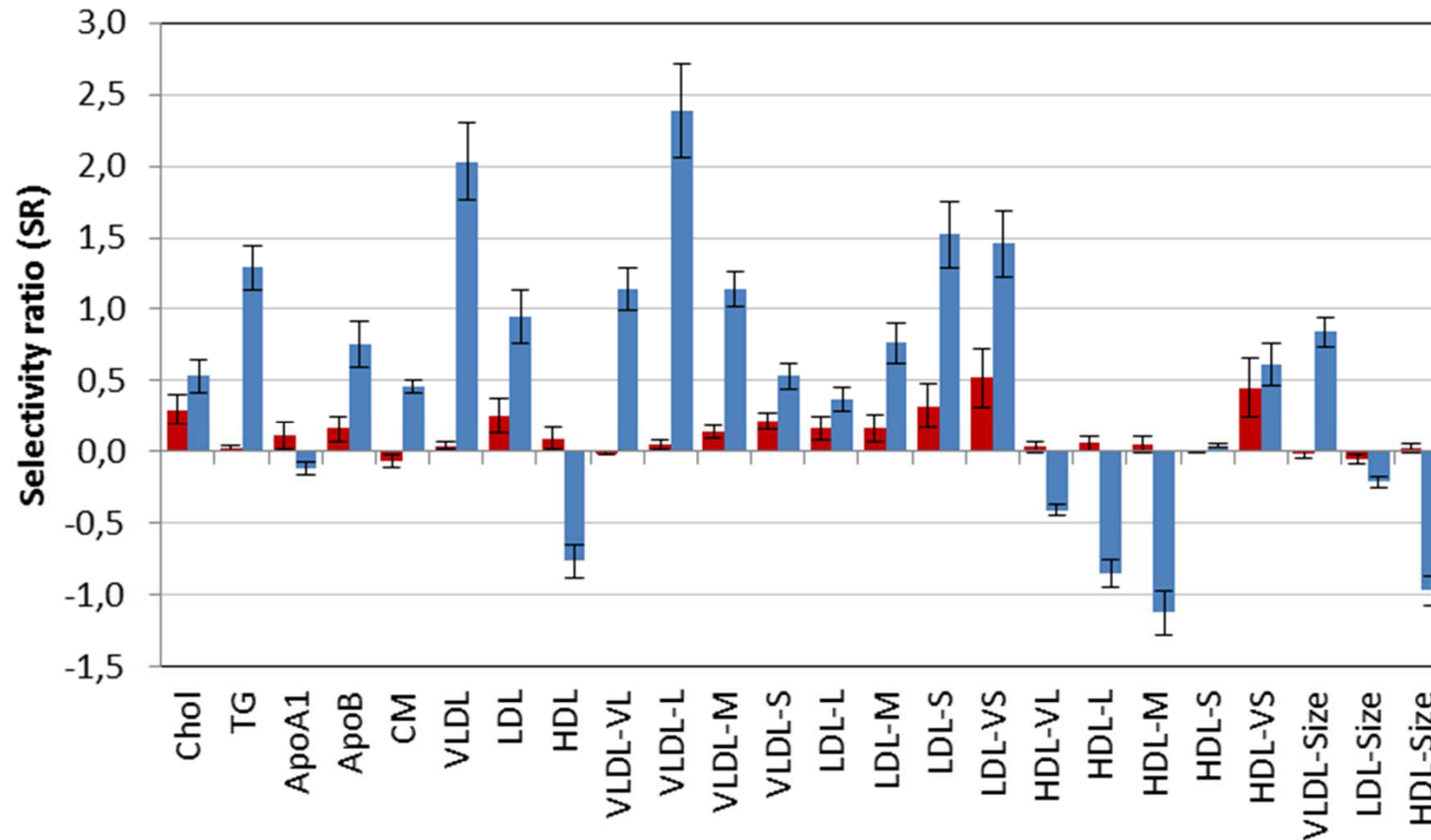
Rajalahti et al. (2016) *Metabolomics*, 12:81.

Lipoprotein- og fettsyremønstre for barn

- Små kjønnsforskjeller
- Gutter har høyere HDL konsentrasjon enn jenter
- Jenter har høyere VLDL (og TG) konsentrasjoner enn gutter

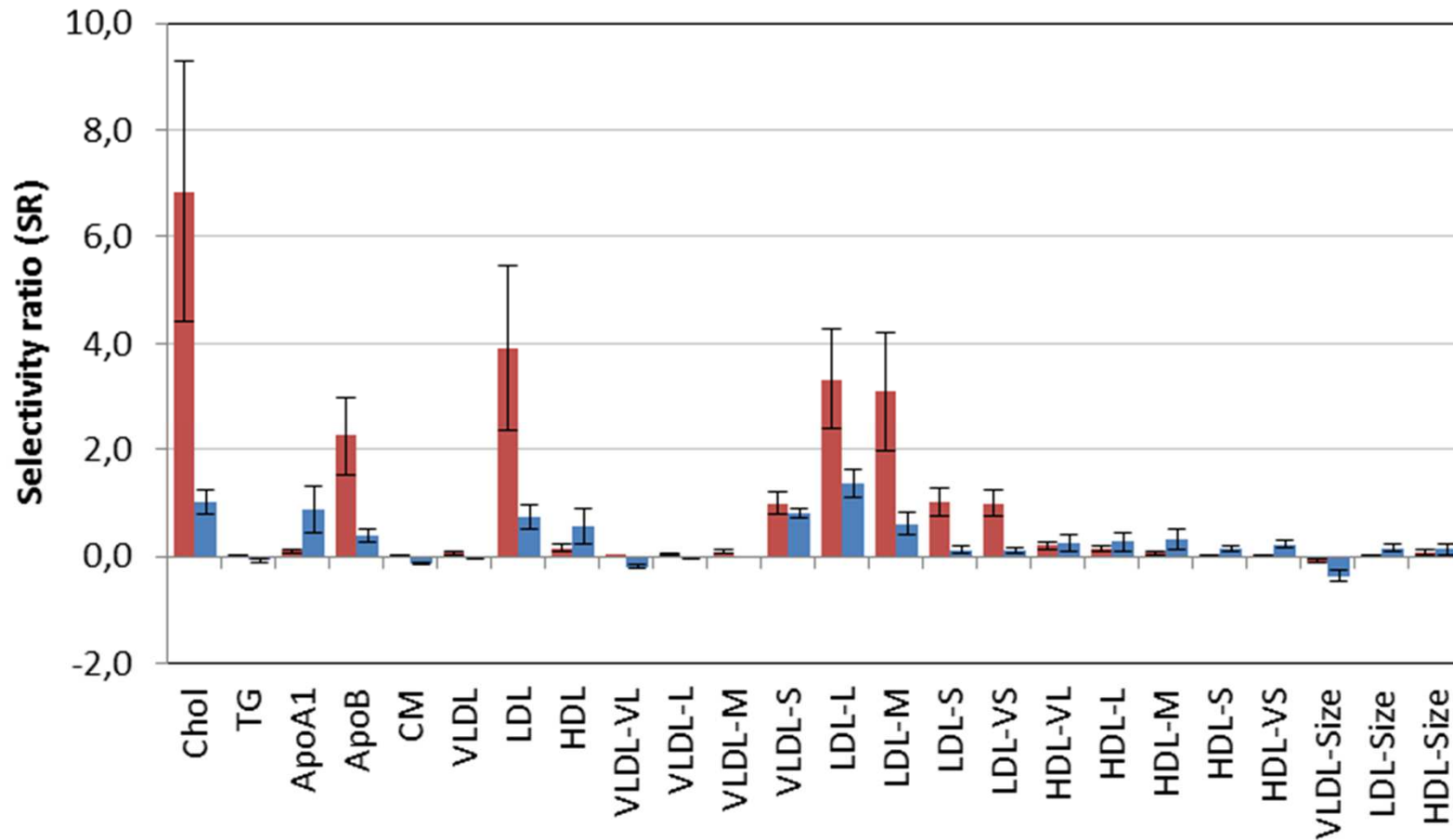
Forklaring: Gutter er mer fysisk aktive enn jenter

Forandring i lipoproteinmønster fra prepubertet til voksen



Blå => menn, rød => kvinner

Forandringer i lipoproteinmønster med aldring

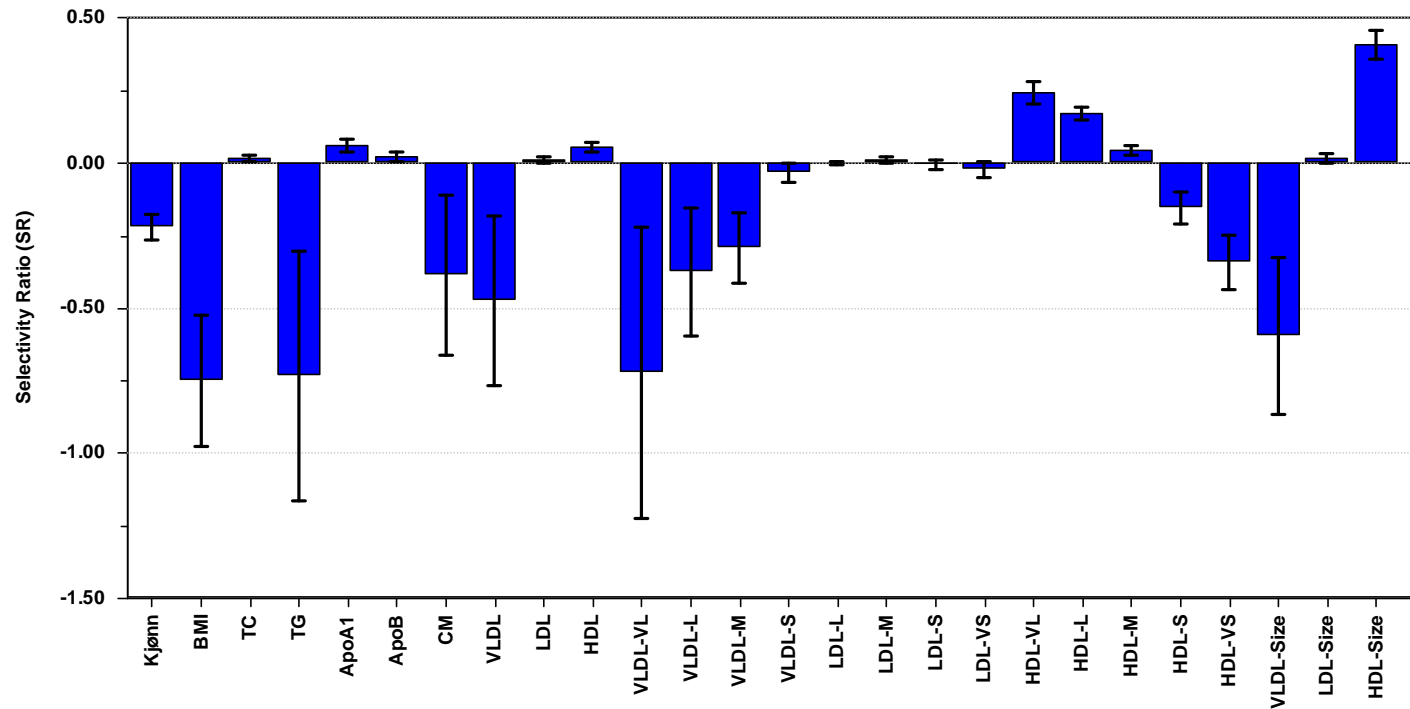


Blå => menn, rød => kvinner

Kardiorespiratorisk form som prediktor av lipoproteinmønster i prepubertale sunne barn

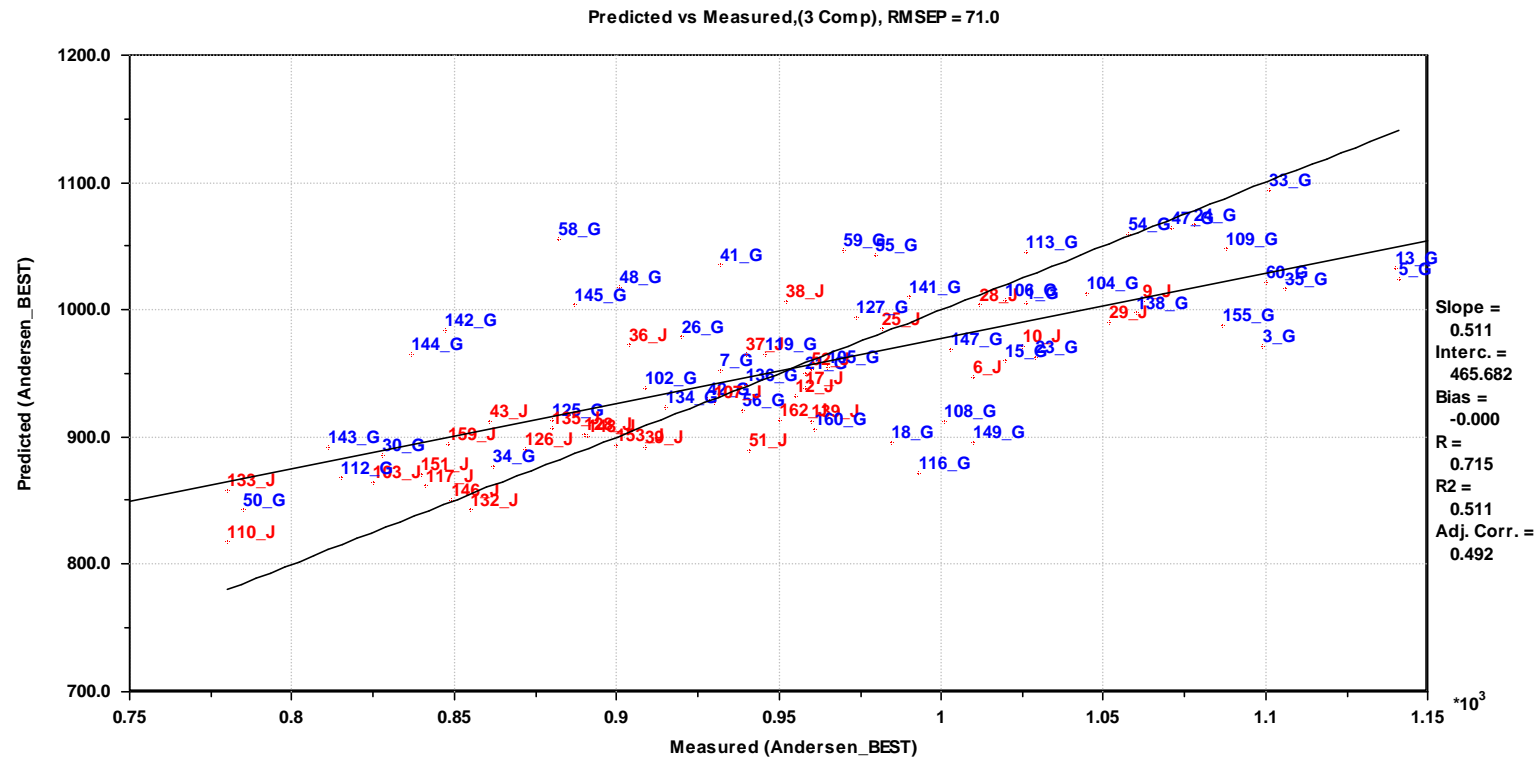
Resaland et al. (2016), in prep.

SR plott som viser lipoproteinmønster relatert til kardiorespiratorisk form (Andersen løpstest)



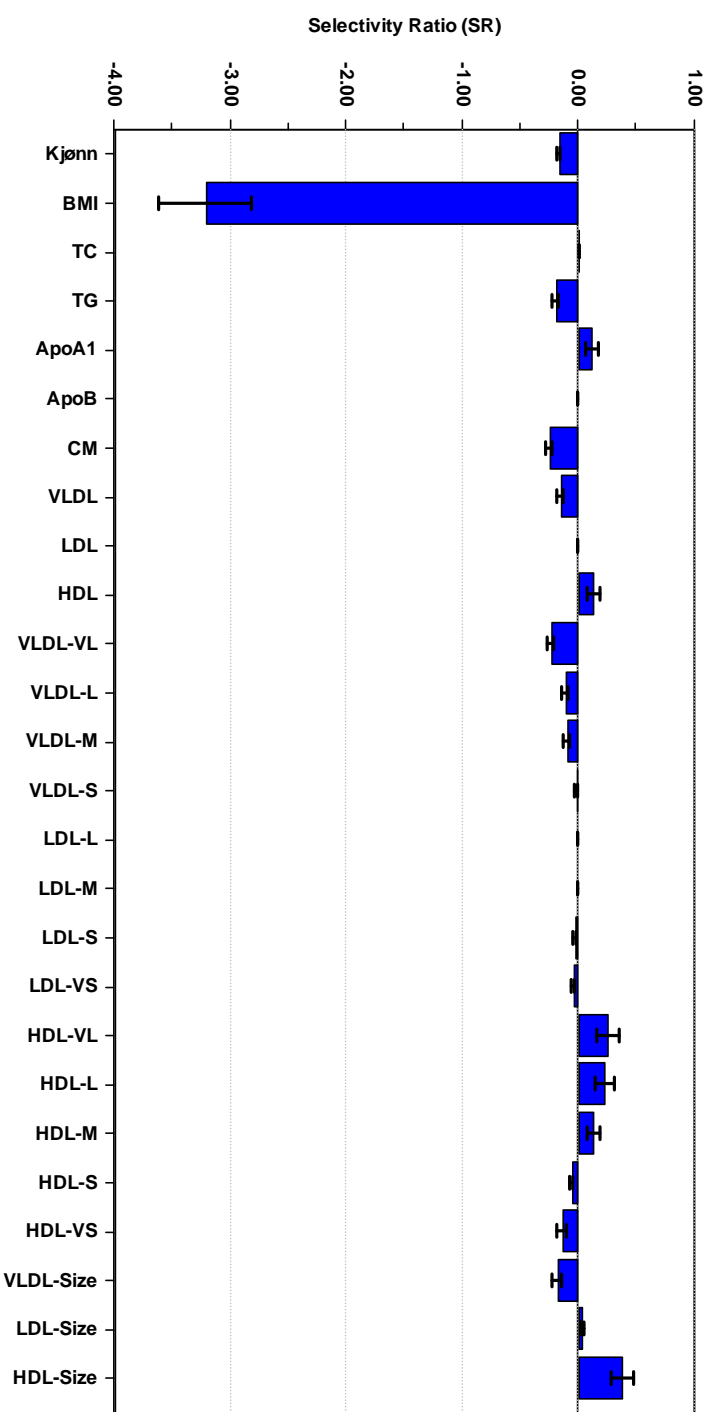
Korrelasjon mellom målt og beregnet meter løpt: $R^2=0.72$

Prediktiv vs målt resultat fra Andersen 10 minutters løpstest – intervall 15 + 15 sekunder

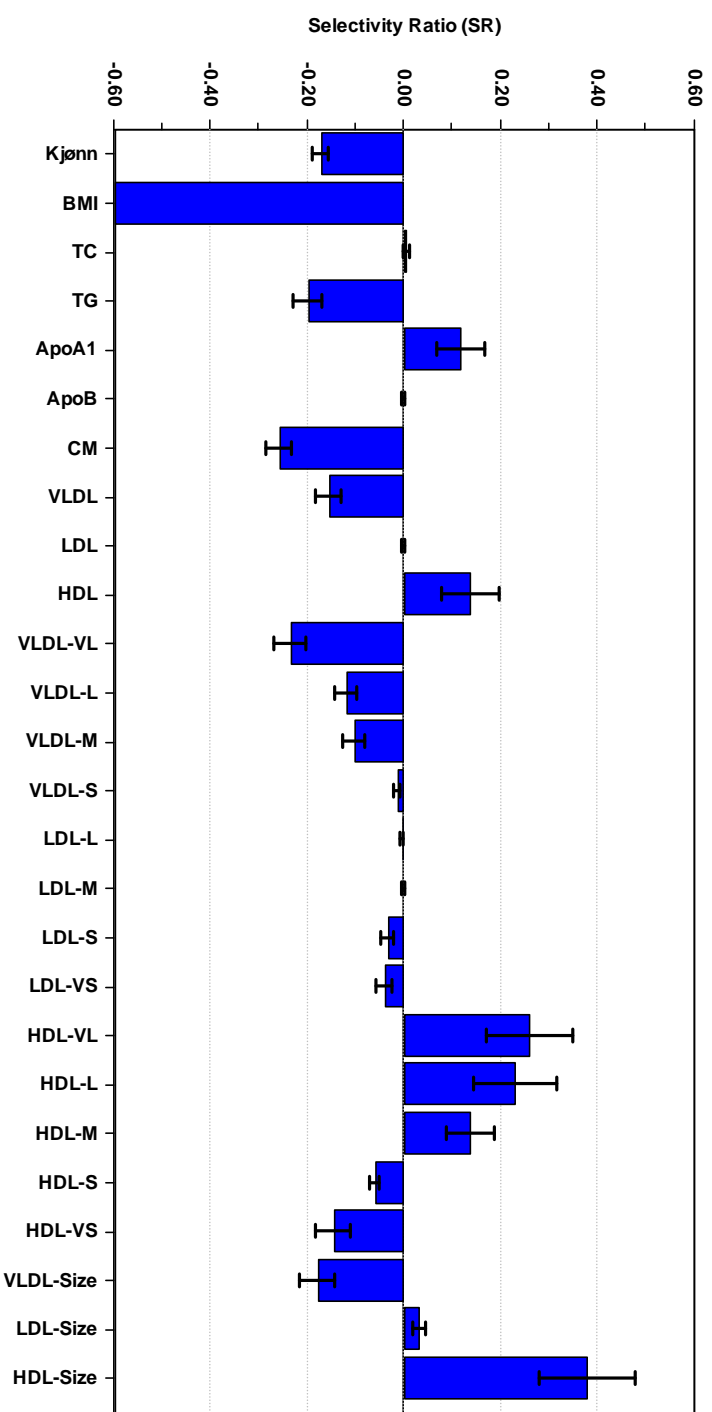


Created: 01/29/16 23:45:14

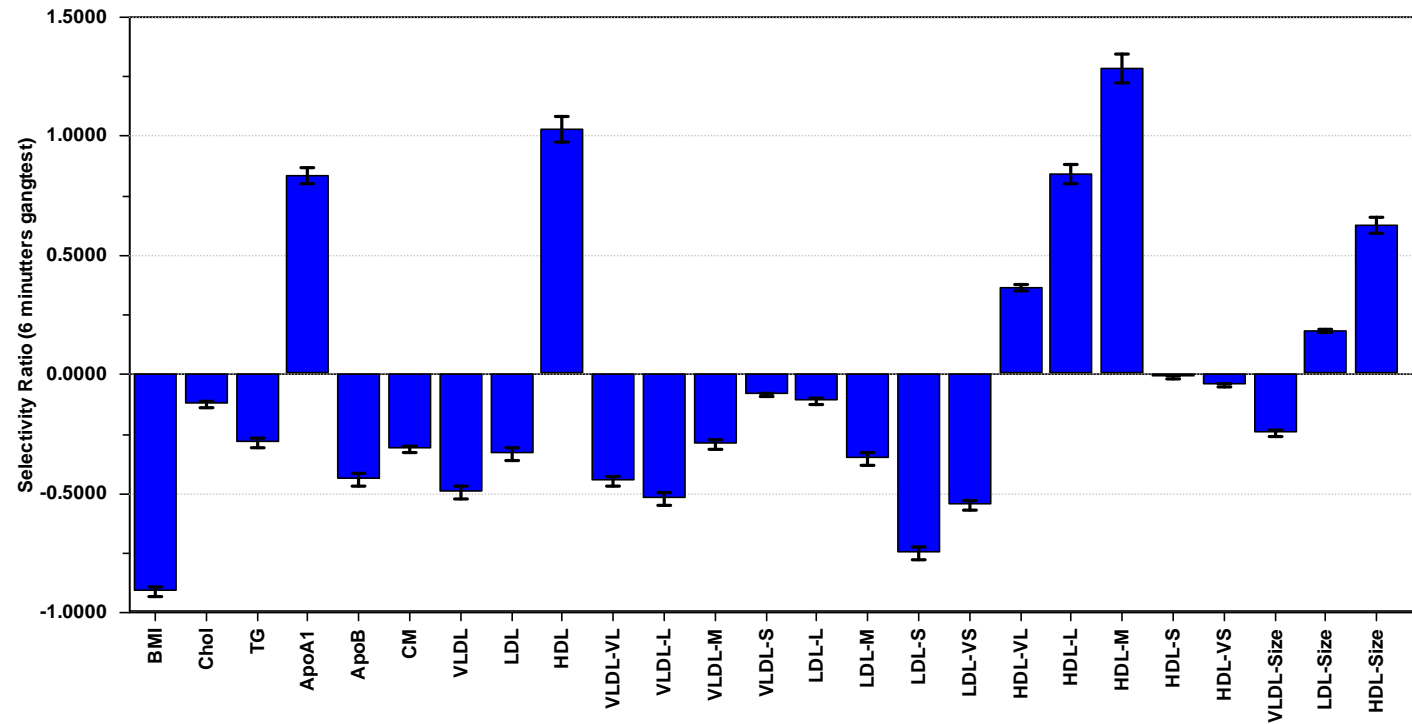
SR plott som viser lipoproteinmønstre relatert til fysisk form(VO_{2max} tredemølletest)



SR plott som viser lipoproteinmønstre relatert til fysisk form (VO_{2max} tredemølletest) - zoomet



SR plott som viser lipoproteinmønster relatert til 6 minutters gangtest, voksne kvinner



Korrelasjon mellom målt og beregnet meter gått: $R^2=0.57$

Samarbeidspartnere

- Tarja Rajalahti (LP)
- Chenchen Lin (FA)
- Svein Are Mjøs (FA)
- Geir Kåre Resaland (PA)
- Eivind Aadland (PA)
- John Roger Andersen (livsstil/fedme)
- Villy Våge (bariatrisk kirurgi)