Faculty of Health Sciences

Basal statistik

Den generelle lineære model mv. i R

Lene Theil Skovgaard

19. oktober 2020

Den generelle lineære model mv.

- Ikke-lineære sammenhænge
- Opbygning af modeller
- Sammenligning af modeller
- Endnu et eksempel

E-mail: ltsk@sund.ku.dk

Terminologi

for kvantitativt outcome, f.eks. vitamin D

Regression: Kovariaterne er også kvantitative

- Simpel (lineær) regression:
  kun en enkelt kovariat
- Multipel (lineær) regression:
  to eller flere kovariater

Variansanalyse: Kovariaterne er kategoriske
(grupper, `class`-variable, faktorer)

- Ensidet variansanalyse: kun en enkelt kovariat
- Tosidet variansanalyse: to kovariater

Generel lineær model: Begge typer kovariater i samme model

- Kovariansanalyse:
  Netop en kvantitativ og en kategorisk kovariat

Forklarende variable = Kovariater

Outcome	Dikotom	Kategorisk	Kvantitativ	Kategoriske og kvantitative
Dikotom	2*2-tabeller	χ^2-test	Logistisk regression	
parret	Mc Nemar	svært, mixed models	Mixed models	
Kategorisk	Kontingenstabeller/χ^2-test		Generaliseret logistisk regression	
Ordinale	svært, f.eks. proportional odds modeller			
Kvantitativ	Mann-Whitney	Kruskal-Wallis	Robust multipel	
parret	Wilcoxon signed rank	Friedman	regression	
Normalfordelte	T-test	Variansanalyse	Multipel regression	Kovariansanalyse
residualer	uparret/parret	ensidet/tosidet	**Den generelle lineære model**	
Censureret	Log-rank test		Cox regression	
Korrelerede	Varianskomponent-		Modeller for	
kvantitative	modeller		gentagne målinger	
Nf. residualer	Mixed models			

Den generelle lineære model

Outcome: Kvantitativ variabel Y

Kovariater:

- Kategoriske (`class`):
  Fortolkning af parameter:
  Forskel fra aktuel gruppe til referencegruppe,
  for fastholdt værdi af alle andre kovariater.
- Kvantitative:
  Her antages linearitet
  Fortolkning af parameter:
  1 enheds ændring i X svarer til
  β enheders ændring i Y,
  for fastholdt værdi af alle andre kovariater.

Linearitet

Skal alt så kunne beskrives ved hjælp af linier?

Nej, fordi:

- Man kan transformere en eller flere af de indgående variable
  Eksempel: Biokemisk iltforbrug (s. 7-17)
- Man kan benytte polynomier ved at tilføje kovariater i forskellige potenser (s. 23-26)
  bruges dog mest som modelcheck
- Tilføje en kovariat, der er relateret til den oprindelige kovariat, f.eks. logaritmetransformationen
- Man kan lave stykvise lineære funktioner, kaldet lineære splines
  Eksempel: Væksthormon (s. 27-34)

Biologisk iltforbrug

Iltsvind i lukkede flasker (`boc`, **b**iochemical **o**xygen **c**onsumption), som funktion af antal dage (`days`)

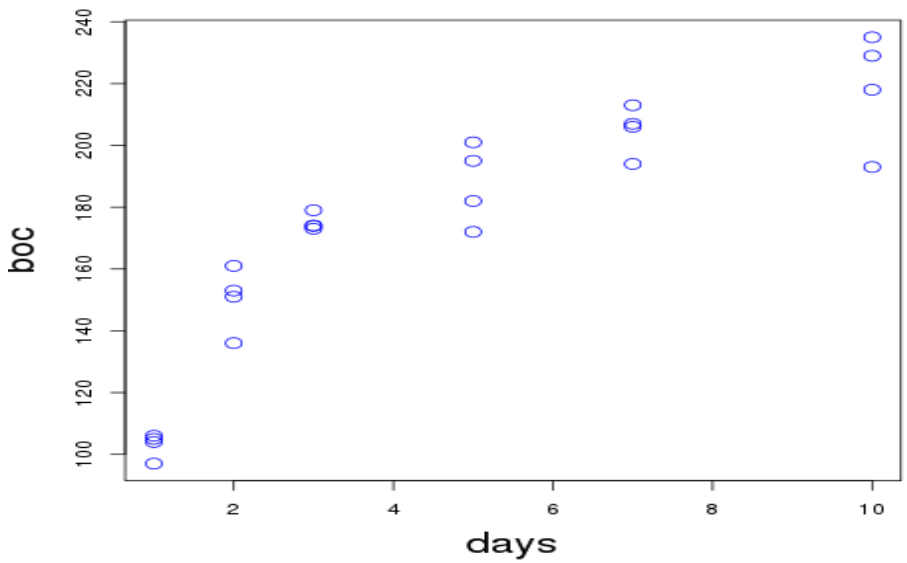
4 flasker til hvert tidspunkt

days				
1	105	97	104	106
2	136	161	151	153
3	173	179	174	174
5	195	182	201	172
7	207	194	206	213
10	218	193	235	229

Kode til omstrukturering af data, samt figur næste side: se s. 87-88

Illustration af iltsvind

Sammenhængen mellem iltsvind (`boc`) og antallet af dage (`days`) ses at være ikke-lineær.



Vi ønsker at bestemme *asymptoten*, dvs. iltsvindet efter *lang* tid, dvs. når tiden går mod uendelig (∞)

Transformation til linearitet

Biologerne hævder at vide, at iltsvindet kan beskrives ved funktionen

$$\texttt{boc} = \gamma \exp(\text{-}\beta/\texttt{days})$$

Denne relation er klart ikke-lineær, men den kan transformeres til linearitet ved brug af den (naturlige) logaritme:

$$\log(\texttt{boc}) = \log(\gamma) \text{ - } \beta/\texttt{days}$$

Vi vil gerne bestemme

$$\texttt{boc}(\infty) = \gamma \quad \exp(0) = \gamma$$

Omparametrisering

Med definitionerne

Outcome: $y = \texttt{logboc} = \log(\texttt{boc})$

Kovariat: $x = \texttt{invdays} = 1/\texttt{days}$

Intercept: $\alpha = \log(\gamma)$

kan vi skrive ligningen som

$$y = \alpha - \beta x$$

altså en **lineær relation**, bare med en negativ hældning ($-\beta$)

Den lineære regression

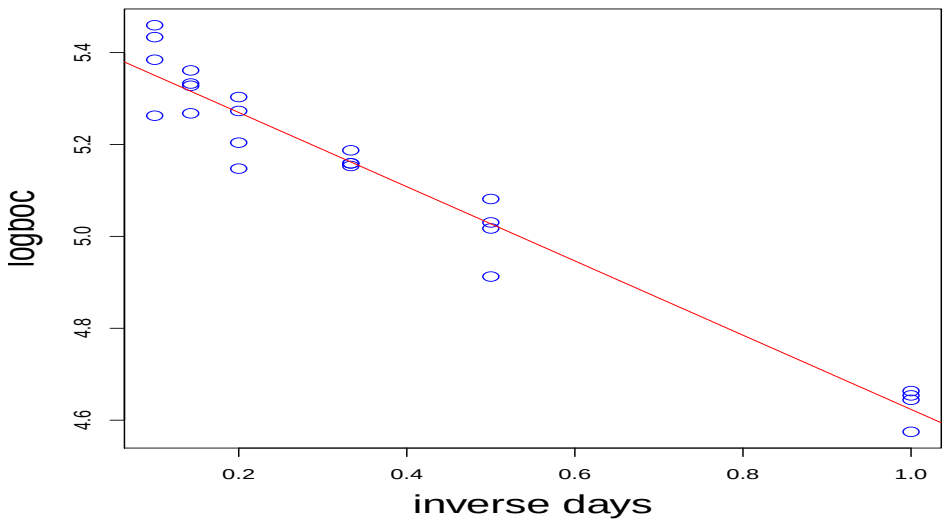
Variabeldefinitioner og analyse ses på kode s. 87
Bemærk, at vi her har benyttet den *naturlige* logaritme til at transformere iltforbruget (dette valg kommenteres s. 19)

Output:

```
> model1 = lm(boc$logboc ~ boc$invdays, na.action=na.exclude)
> summary(model1)

Call:
lm(formula = boc$logboc ~ boc$invdays, na.action = na.exclude)

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  5.43125    0.01894  286.76  < 2e-16 ***
boc$invdays -0.80781    0.03878  -20.83 5.67e-16 ***

Residual standard error: 0.05845 on 22 degrees of freedom

> confint(model1)
                2.5 %     97.5 %
(Intercept)  5.3919739  5.4705321
invdays     -0.8882302 -0.7273996
```

Den transformerede relation

Kode s. 88



Dette plot ser pænt lineært ud, med rimelig varianshomogenitet. Vi finder:

$\texttt{logboc} = 5.431 - 0.808 \times \texttt{invdays}$

Fortolkning af resultaterne

Den lineære regressionsmodel giver os estimaterne (fra s. 11):

$$\begin{aligned} \text{intercept} &: \hat{\alpha} = \log(\hat{\gamma}) = 5.431(0.019) \\ \text{slope} &: \hat{\beta} = -0.808(0.039) \end{aligned}$$

Ved at bemærke, at $\text{boc}(\infty) = \gamma = \exp(\alpha)$,
finder vi estimatet af $\text{boc}(\infty)$ til $\exp(5.431) = 228.38$

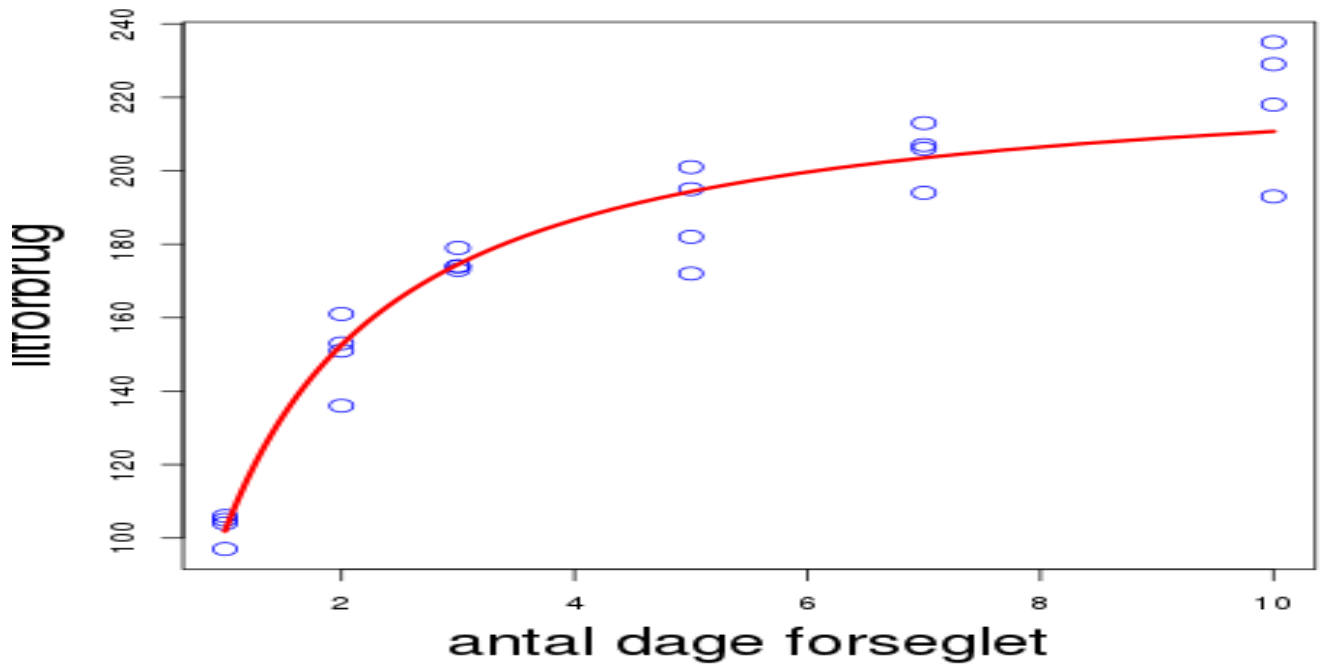
med 95% konfidensinterval
$(\exp(5.392), \exp(5.471)) = (219.6, 237.7)$

*Tilbagetransformeret relation

Her må vi tilbagetransformere den lineære relation
fra analysen s. 11, hvilket er *lidt besværligt*:

```
ny = data.frame(invdays=seq(0.1,1.0,0.01))

ny$pred = exp(predict(model1, ny))
ny$days <- 1/ny$invdays

plot(boc$days, boc$boc, ylab="iltforbrug",
                xlab="antal dage forseglet",
                col="blue",cex=1.5, cex.lab=2, pch=1)
lines(ny$days, ny$pred, type = "l", col="red", lwd=3)
```

Tilbagetransformeret relation, II



Analyse på original skala

kræver *ikke-lineær regression* (mere om dette lidt senere)

```
model2 <- nls(boc ~ gamma*exp(-beta/days), data=boc,
              start=list(gamma=228,beta=0.8))
```

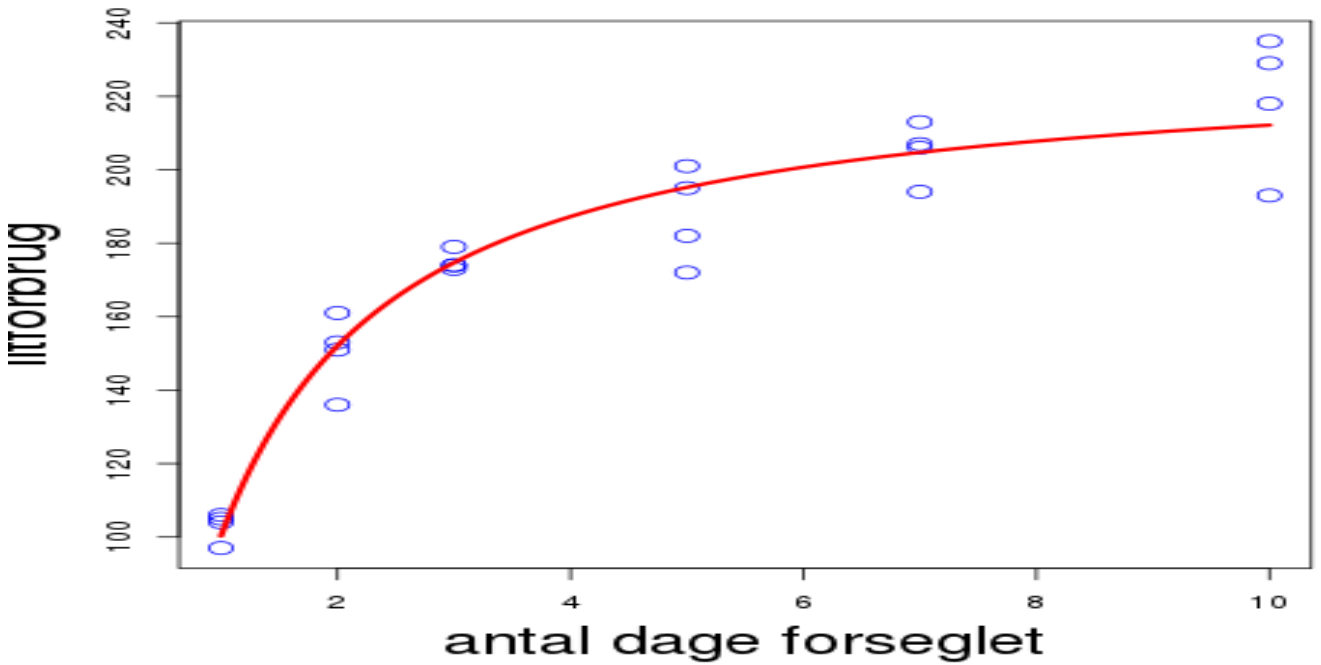
med output:

```
> summary(model2)

Formula: boc ~ gamma * exp(-beta/days)
Parameters:
       Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
gamma 230.58447    4.53844   50.81  < 2e-16 ***
beta    0.83269    0.05757   14.46 1.02e-12 ***

> confint(model2)
             2.5%       97.5%
gamma 221.2597212 240.1996863
beta    0.7153617   0.9567089
```

Bemærk, at resultaterne er *meget* tæt på dem fra før

Fit fra ikke-lineær regression

Se kode s. 89



Bemærk, at der på denne skala *ikke* er varianshomogenitet.

Transformation med logaritmer

– men hvilken logaritme?

Alle logaritmer er proportionale, så resultaterne bliver ens (efter tilbagetransformation), men der er visse fif:

- Hvis den forklarende variabel transformeres, er det i reglen for at opnå linearitet
  - Brug gerne 2-tals logaritmer her, for så kan estimatet fortolkes som effekten af *fordobling* af kovariaten.
  - Man kan også vælge en logaritme med grundtal 1.1, så estimatet fortolkes som effekten af *10% ændring* af kovariaten.

$$\log_{1.1}(x) = \frac{\log_{10}(x)}{\log_{10}(1.1)}$$

Transformation med logaritmer, II

- Hvis outcome transformeres, kan det være
  - for at opnå linearitet
  - for at opnå ens spredninger (varianshomogenitet)
    Her er der en vis fordel ved at bruge den naturlige logaritme (den som tidligere har heddet `ln`, men som altså hedder `log` i computersprog), fordi

$$\text{Spredning}(\log(y)) \approx \frac{\text{Spredning}(y)}{y} = \text{CV}$$

    dvs. en konstant variationskoefficient (CV) på Y betyder konstant spredning på $\log(Y)$,

I dette eksempel ser vi (fra outputtet s. 11), at variationskoefficienten for iltforbruget er 5.8%

Andre transformationer

Selv om logaritmer er langt det hyppigste valg af transformation, bruges af og til andre:

- I eksemplet med biokemisk iltforbrug (`boc`) brugte vi den inverse til kovariaten (`1/dage`),
  fordi vi havde en specifik viden om den biologiske mekanisme,
  og dermed om sammenhængen mellem outcome og kovariat
- Somme tider bruges kvadratrod for at få konstante spredninger (eller evt. normalfordelte residualer),
  hvis man har trompetfacon på den oprindelige skala,
  men omvendt trompet på logaritme skala,
  men det bliver ret svært at fortolke

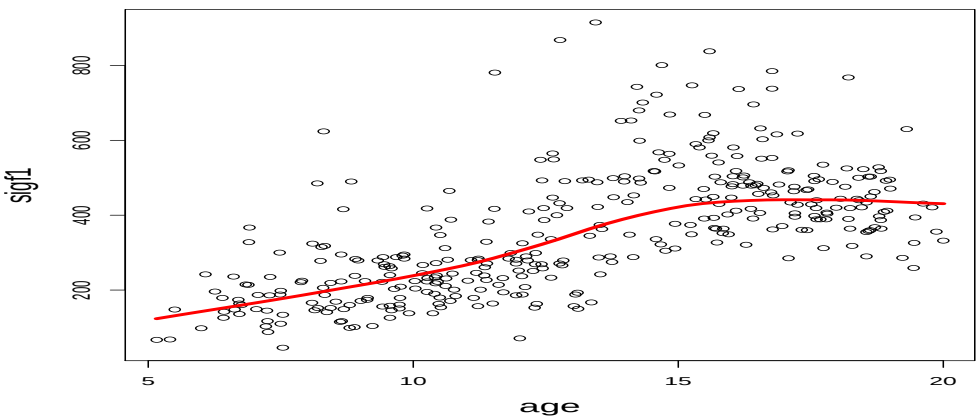
Modeller med logaritmetransformerede data

Modelformel	*Tilbagetransformeret*	**Fortolkning**
$y = \alpha + \beta x$	(*ikke relevant*)	1 enheds tilvækst i x svarer til β enheders tilvækst i y
$\log_2(y) = \alpha + \beta x$	$y = \alpha_* \beta_*^x$ $\alpha_* = 2^\alpha, \beta_* = 2^\beta$	1 enheds tilvækst i x svarer til en faktor 2^β på y
$y = \alpha + \beta \log_2(x)$	(*ikke relevant*)	En faktor 2 på x svarer til β enheders tilvækst i y
$\log_2(y) = \alpha + \beta \log_2(x)$	$y = \alpha_* x^\beta$ $\alpha_* = 2^\alpha$	En faktor 2 på x svarer til en faktor 2^β på y

Eksempel om væksthormon (fra øvelserne i denne uge)

Væksthormon for børn, op til 20-års alderen

```
scatter.smooth(juul.20$age, juul.20$sigf1,
ylab="sigf1", xlab="age", cex.lab=1.5,
lpars = list(col = "red", lwd = 4, lty = 1))
```



Ikke udpræget lineært, men hvad så?

Ingen specifik formel haves....

Polynomier

Et p'te grads polynomium:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2 + \cdots + \beta_p x^p$$

Et første-grads polynomium er en linie:

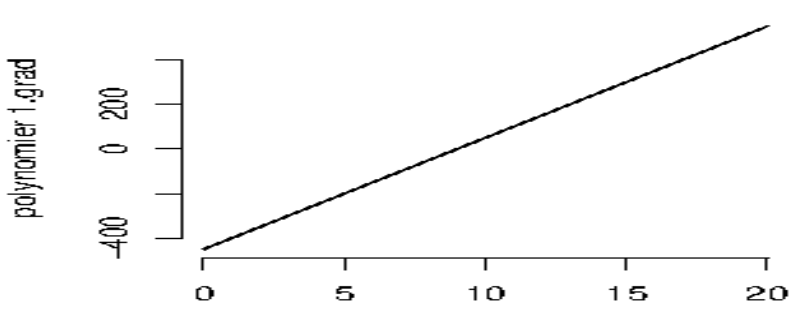
$$y = \beta_0 + \beta_1 x$$

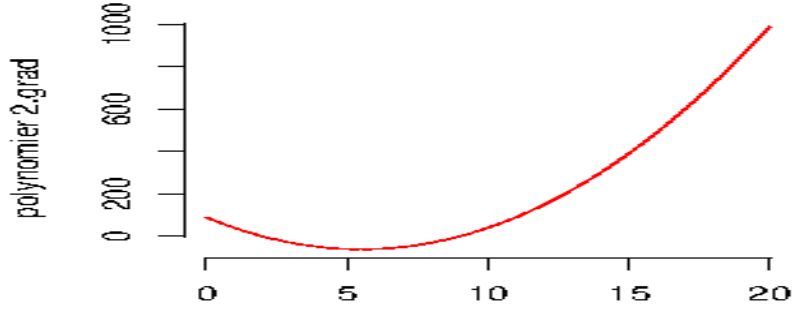
Et anden-grads polynomium er en parabel:

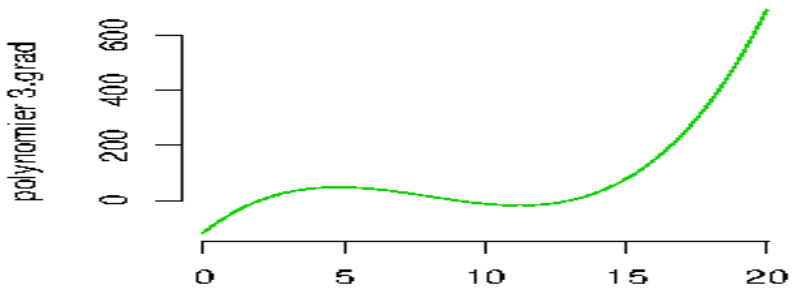
$$y = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2$$

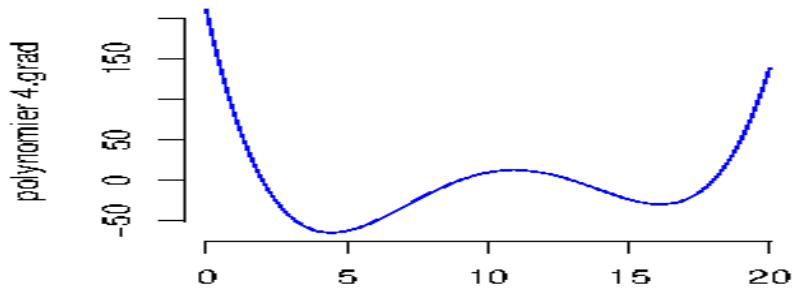
som kan være glad ($\beta_2 > 0$) eller sur ($\beta_2 < 0$)
Ser man lokalt på en parabel, kan den beskrive en afvigelse fra linearitet.

Polynomier af 1.-4. grad









Polynomial regression

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 x_i^2 + \cdots + \beta_p x_i^p + \varepsilon_i$$

Med kovariaterne

$$Z_1 = X, \quad Z_2 = X^2, \quad \cdots, \quad Z_p = X^p$$

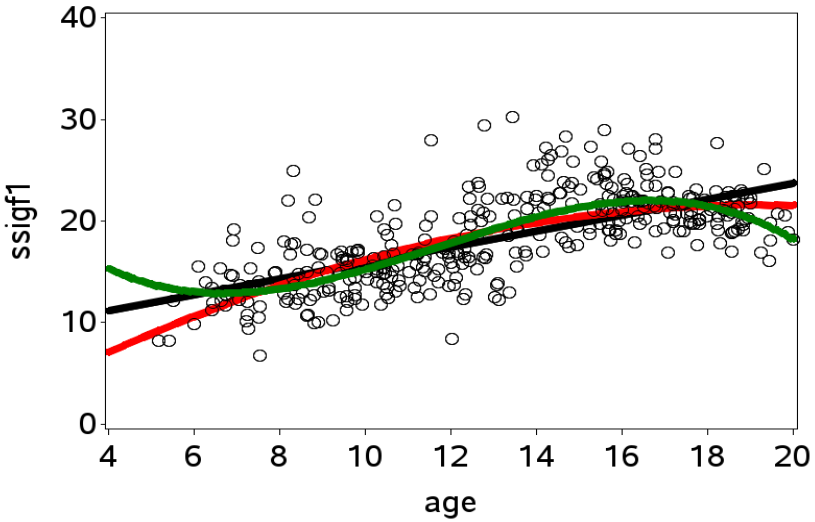
er det bare en sædvanlig **lineær multipel regression**

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 z_{1i} + \beta_2 z_{2i} + \cdots + \beta_p z_{pi} + \varepsilon_i$$

Kovariaterne $Z_1, \cdots, Z_p$ er selvfølgelig korrelerede, men de er ikke *lineært* afhængige.

Polynomier til beskrivelse af Serum IGF-1

Væksthormon (kvadratrodstransformeret), som funktion af alder



med overlejrede polynomier af 1., 2. og 3. grad

Men vi tror ikke rigtigt på disse modeller.....
fordi de svinger for meget

Specielt ude i enderne kan de opføre sig meget underligt.

Splines: Lokale polynomier

Lineære splines:

- Opdel i aldersgrupper, med passende tærskelværdier, f.eks. $a_1 = 10, a_2 = 12, a_3 = 13, a_4 = 15$
- Fit en lineær effekt af alder i hver aldersgruppe
- Sørg for at de "mødes" i tærskelværdierne

Resultatet er en **knækket linie** (men stadig en lineær model)

$$y_i = \alpha + \lambda_0 x + \lambda_1 I(x > a_1)(x - a_1) + \cdots + \lambda_k I(x_i > a_k)(x - a_k) + \varepsilon_i$$

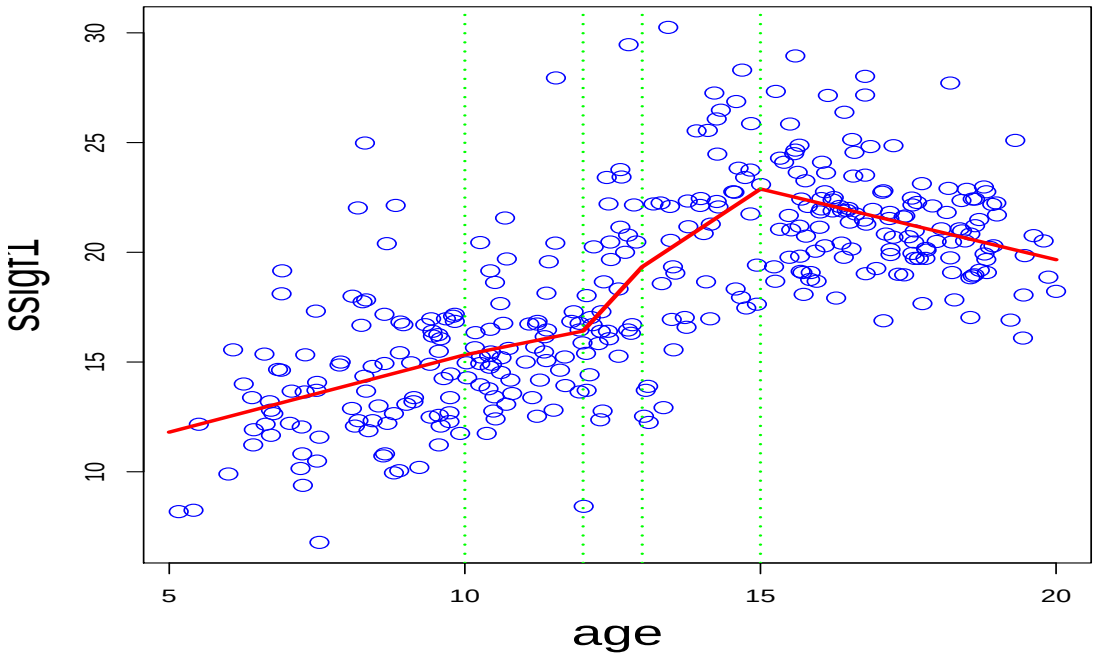
Splines kan også være kvadratiske, kubiske etc.

Fortolkning af parametre

- α: Intercept, forventet outcome ved alder 0
- λ_0: hældning (effekt af aldersøgning med 1 år), frem til alder a_1
- λ_1: knæk i "linien" ved alder a_1
  - $\lambda_1 = 0$: "linien" fortsætter hen over a_1 uden at knække
  - $\lambda_1 > 0$: "linien" knækker, og får større hældning efter a_1
  - $\lambda_1 < 0$: "linien" knækker, og får mindre hældning efter a_1

  Hældning i aldersintervallet (a_1, a_2) er $\lambda_0 + \lambda_1$
- λ_2:
  knæk i "linien" ved alder a_2
  Samme fortolkning som λ_1, blot ved en anden alderstærskel
  Hældning i aldersintervallet (a_2, a_3) er $\lambda_0 + \lambda_1 + \lambda_2$
- osv. osv.

Lineær spline for Serum IGF-1



Estimater:

$\lambda_0 = 0.70, \lambda_1 = -0.16, \lambda_2 = 2.38, \lambda_3 = -1.15, \lambda_4 = -2.42$

(kode s. 91-92)

At fitte lineære splines

Ud over selve kovariaten (her age) skal man tilføje en ekstra kovariat for hver tærskelværdi
For tærsklen ved 13 definerer vi således en variabel:

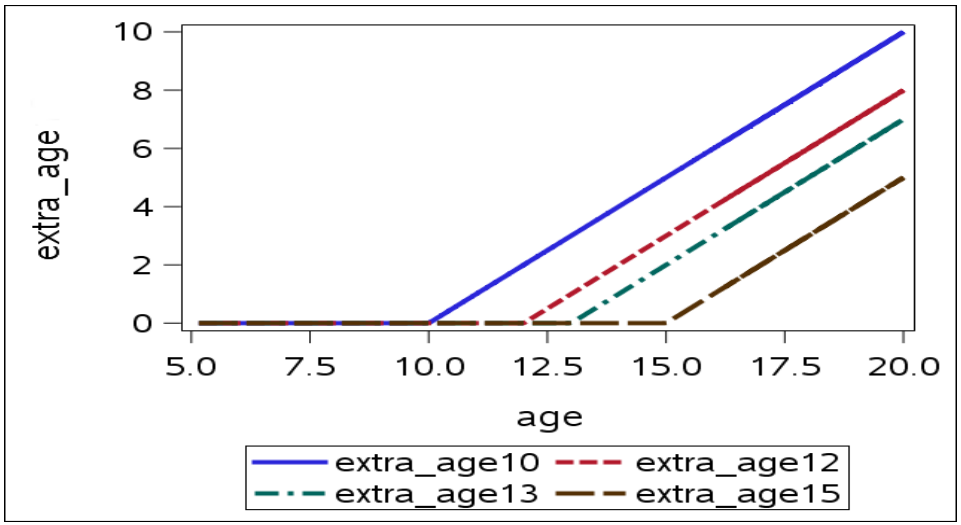
- For personer under 13 år sættes til den 0
- For personer over 13 år, defineres den som alder minus 13, så den f.eks. får værdien 2.4 for en person med alderen 15.4 år

```
juul.20$extra.age10=pmax(juul.20$age-10,0)
juul.20$extra.age12=pmax(juul.20$age-12,0)
juul.20$extra.age13=pmax(juul.20$age-13,0)
juul.20$extra.age15=pmax(juul.20$age-15,0)
```

Udseendet af lineære splines

4 stk, for tærskelværdierne 10, 12, 13 og 15:

- De er alle 0 op til deres respektive tærskel
- Herefter stiger de med 1 år pr. år, så de tæller "*år fra tærskel*"



Output, lineær spline

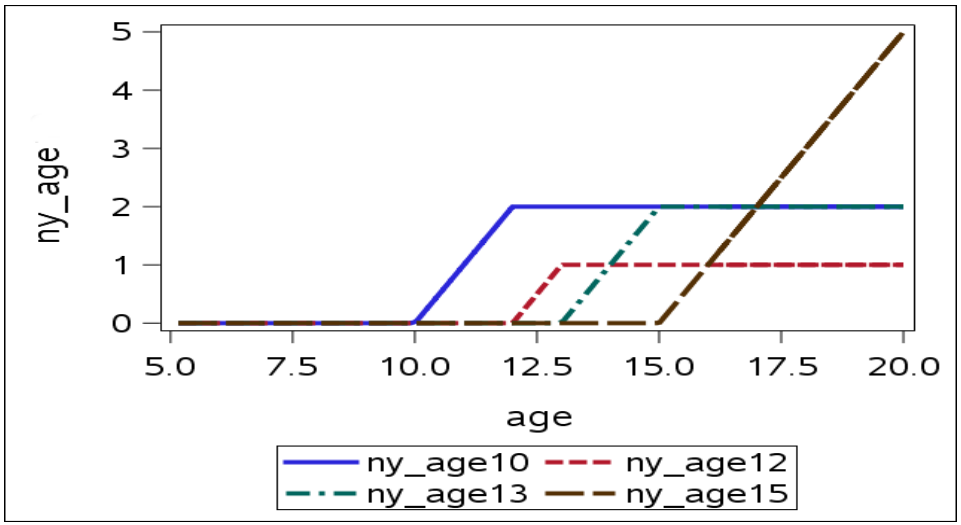
Kode s. 91

```
Call:
lm(formula = ssigf1 ~ age + extra.age10 + extra.age12 + extra.age13 +
    extra.age15, data = juul.20, na.action = na.exclude)

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   8.2828     1.8671   4.436 1.22e-05 ***
age           0.7045     0.2180   3.231  0.00135 **
extra.age10  -0.1625     0.5558  -0.292  0.77018
extra.age12   2.3836     1.2512   1.905  0.05759 .
extra.age13  -1.1516     1.2812  -0.899  0.36935
extra.age15  -2.4184     0.5387  -4.489 9.67e-06 ***
```

Evidens for et knæk omkring 15-års alderen,
og *måske* omkring 12-års alderen...

*Alternativ parametrisering af lineære splines

Hvis man ændrer de nye kovariater til disse
(se kode s. 93)



så får man i stedet estimater for hældningerne i de enkelte aldersintervaller (ret teknisk):

*Output fra alternativ parametrisering

af lineære splines (kode s. 93)

Nu fortolkes estimaterne som
hældningerne i de successive intervaller:
Op til alder 10, mellem 10 og 12, mellem 12 og 13,
mellem 13 og 15, samt over 15 år

```
Coefficients:
             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   8.2828     1.8671   4.436 1.22e-05 ***
ny.age        0.7045     0.2180   3.231 0.001348 **
ny.age10      0.5420     0.4045   1.340 0.181139
ny.age12      2.9255     0.9502   3.079 0.002239 **
ny.age13      1.7740     0.4204   4.220 3.10e-05 ***
ny.age15     -0.6444     0.1751  -3.681 0.000268 ***
```

Kan GLM så klare alt?

Nej

der findes ikke-lineære modeller, der

- ikke kan transformeres til linearitet
- indeholder parametre med meget veldefineret betydning (typisk fysiologi/kinetik), som kun estimeres *pænt* i en ikke-lineær model (f.eks. Michaelis-Menten kinetik)

Eksempel: Model til at kvantificere **RES**-systemet i leveren:

RES-systemet i leveren

Lad Y_i betegner den målte koncentration af en radioaktiv tracer, målt til tiden t_i efter en bolus injektion ved tid 0.

Så siger 1. ordens kinetik,
at sammenhængen bør være

$$y_i = \beta(1 - e^{-\gamma t_i}) + \varepsilon_i,$$

$$\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$$

Her kan ikke transformeres til linearitet!

Mindste kvadraters metode

kræver her

- startværdier (gæt på parametrenes værdier)
  kan være ganske vanskeligt, og der er ingen generelle retningslinier
- iterationer (trinvise forbedrede fit)
  klares heldigvis af programmet

Koden bliver her:

```
model1 <- nls(konc ~ beta*(1-exp(-gamma*tid)), data=kw,
              trace=T,
              start=list(beta=2000,gamma=0.05))
```

*Output fra ikke-lineær regression

Koden ses på s. 37
En del af output vedrører iterationen (`trace=T`):

```
4370990 :  2e+03 5e-02
382995.4 :  1.958555e+03 8.241949e-02
26354.95 :  2.169165e+03 7.692258e-02
25286.74 :  2.174161e+03 7.724681e-02
25286.72 :  2.174048e+03 7.725653e-02
25286.72 :  2.174044e+03 7.725685e-02

Number of iterations to convergence: 5
Achieved convergence tolerance: 9.679e-07
```

Konvergens betyder, at et "*stabilt*" fit er fundet

*Output, fortsat

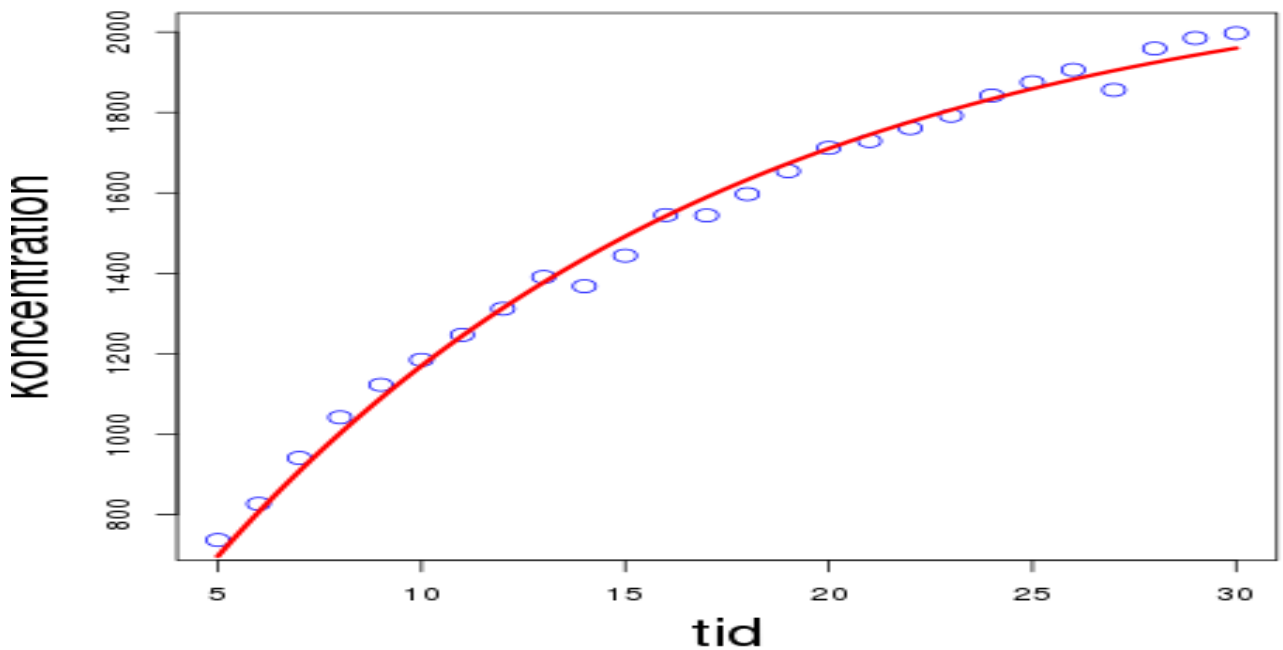
```
> summary(model1)
Formula: konc ~ beta * (1 - exp(-gamma * tid))

Parameters:
       Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
beta  2.174e+03  2.835e+01   76.70   <2e-16 ***
gamma 7.726e-02  2.264e-03   34.12   <2e-16 ***

Residual standard error: 32.46 on 24 degrees of freedom

> confint(model1)

               2.5%        97.5%
beta  2.117204e+03 2.236264e+03
gamma 7.258555e-02 8.209509e-02
```

Fittet svarende til disse parameterestimater fremgår af s. 40

Fittet fra ikke-lineær regression

Estimater:

- $\hat{\beta} = 2174.0(28.3)$, CI=(2115.5, 2232.5)
- $\hat{\gamma} = 0.0773(0.0023)$, CI=(0.0726, 0.0819)



Den generelle lineære model

er et slagkraftigt værktøj,

men altså med visse begrænsninger:

Outcome: kvantitativ variabel Y
(med ca. normalfordelte residualer)

Kovariater:
- Kategoriske (`class`)
- Kvantitative:
  Her antages linearitet
- Interaktioner

Men hvordan vælges modellen?

Opbygning af model

bør følge problemstillingen som beskrevet i protokollen

- Her bør der være specificeret
  - primært outcome
  - de vigtigste hypoteser (videnskabelige spørgsmål)
  - sekundære outcomes og hypoteser
- pludselige indskydelser (evt. baseret på tegninger), samt tests, der ikke var specificeret i protokollen, betegnes som fisketur, og skal bekræftes i en ny (confirmative) analyse, før der kan skabes tillid til resultaterne.

Det betaler sig at gøre forarbejdet ordentligt,
så man ikke bliver berømt på sine fejlkonklusioner

Eksempel: Modelbygning for Vitamin D

Problemformulering i protokol:

- Er der forskel på vitamin D i de forskellige lande?
  – efter korrektion for allerede "*etablerede*" kovariater.
- Hvis ja, så hvorfor?
  Hypoteser:
  - Primær:
    pga forskel i fedme (`bmi`)
    fordi vitamin D er fedtopløseligt
  - pga forskelle i solvaner (`sunexp`)
    fordi solen laver vitamin D i huden
  - pga forskelle i spisevaner (`vitdintake`)
    nogle steder spiser man måske flere (fede) fisk
  - pga aldersforskelle....?
  -
  -

Vitamin D i de 4 lande

Tabel over median værdier:

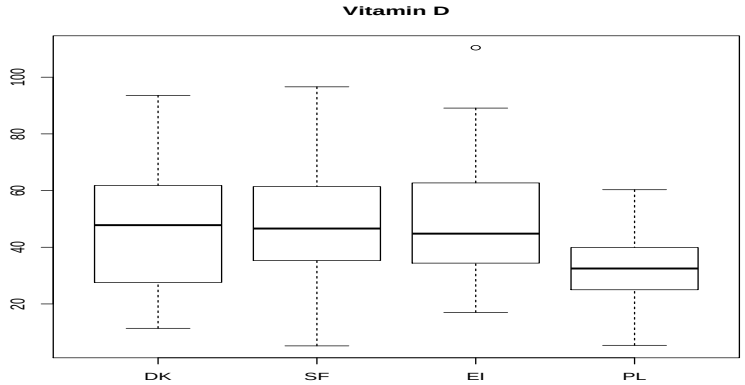
Land	Antal	Vitamin D	Alder	Body Mass Index	Vitamin D Indtag
Denmark	53	47.80	71.51	25.39	8.29
Finland	54	46.60	71.92	27.98	12.41
Ireland	41	44.80	72.05	26.39	5.46
Poland	65	32.50	71.69	29.37	5.16

Polen ligger lavt i vitamin D niveau, og

- højt i body mass index
- lavt i vitamin D indtag

Første skridt

Er der overhovedet signifikant forskel på landene?



Modeldiagram: Country $\rightarrow$ Vitamin D

Uanset om man ser på utransformerede data eller logaritmetransformerede data, finder man en forskel på landene ($P < 0.0001$), idet Polen findes at ligge lavere end de øvrige.

Vi vælger at køre videre på logaritmeskala.

Sammenligning af landene

Outcome Y: kvantitativ, Y=`lvitd`, log2-transformeret

Kovariat X: kategorisk, X=`country`

Derfor:

Ensidet variansanalyse, på log2-skala:

Sammenligning af 4 middelværdier (kode s. 95)

```
summary(model1)

Call:
lm(formula = log2vitd ~ relevel(country, ref = "SF"), data = vitd2,
    na.action = na.exclude)

Coefficients:
                               Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)                    5.447275   0.097605  55.809  < 2e-16 ***
relevel(country, ref = "SF")DK -0.086929   0.138684  -0.627    0.531
relevel(country, ref = "SF")EI  0.009137   0.148574   0.062    0.951
relevel(country, ref = "SF")PL -0.557730   0.132065  -4.223  3.6e-05 ***

Residual standard error: 0.7172 on 209 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.1073, Adjusted R-squared:  0.09452
F-statistic: 8.377 on 3 and 209 DF,  p-value: 2.768e-05
```

Fortolkning af estimater

Den estimerede forskel, f.eks. mellem Finland og Polen er en faktor

$$2^{0.5577} = 1.47$$

altså svarende til 47% større niveau af vitamin D i Finland sammenlignet med Polen. Konfidensintervallet for denne sammenligning udregnes på samme måde ud fra konfidensintervallet (ikke vist ovenfor af pladshensyn) som

$$(2^{0.2974}, 2^{0.8181}) = (1.23, 1.76)$$

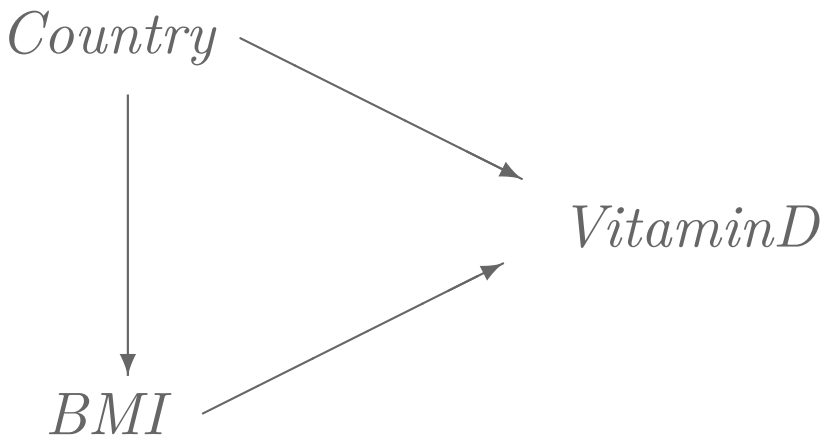
altså fra 23% over til 76% over.

Hvordan forklarer vi forskellen mellem landene?

kan vi f.eks. forklare det ved forskelle i body mass index?

$$\text{Country} \rightarrow \text{BMI} \rightarrow \text{Vitamin D}$$

eller måske bare noget af det?



BMI er en mellemkommende variabel (mediator)

Model med bmi som kovariat

(kode s. 96)

```
> summary(model2)

Call:
lm(formula = log2vitd ~ bmi + relevel(country, ref = "SF"), data = vitd2,
    na.action = na.exclude)

Coefficients:
                               Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)                     6.52605    0.34225  19.068  < 2e-16 ***
bmi                            -0.03808    0.01160  -3.282  0.00121 **
relevel(country, ref = "SF")DK -0.15525    0.13714  -1.132  0.25891
relevel(country, ref = "SF")EI -0.06612    0.14702  -0.450  0.65337
relevel(country, ref = "SF")PL -0.53446    0.12928  -4.134 5.16e-05 ***

Residual standard error: 0.701 on 208 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.1513, Adjusted R-squared:  0.135
F-statistic: 9.269 on 4 and 208 DF,  p-value: 6.526e-07


> confint(model2)
                                    2.5 %      97.5 %
(Intercept)                     5.85133526  7.20076288
bmi                            -0.06095336 -0.01520717
relevel(country, ref = "SF")DK -0.42561572  0.11511010
relevel(country, ref = "SF")EI -0.35595137  0.22371527
relevel(country, ref = "SF")PL -0.78931899 -0.27959825
```

Fortolkning af nye estimater

Den estimerede forskel mellem Finland og Polen, for folk med samme BMI, er en faktor

$$2^{0.5345} = 1.45$$

altså næsten det samme som før (meget lidt confounding). Konfidensintervallet for denne sammenligning bliver

$$(2^{0.2796}, 2^{0.7893}) = (1.21, 1.73)$$

en ubetydelighed lavere end den ujusterede forskel fra s. 47

Kunne bmi forklare forskellen på landene?

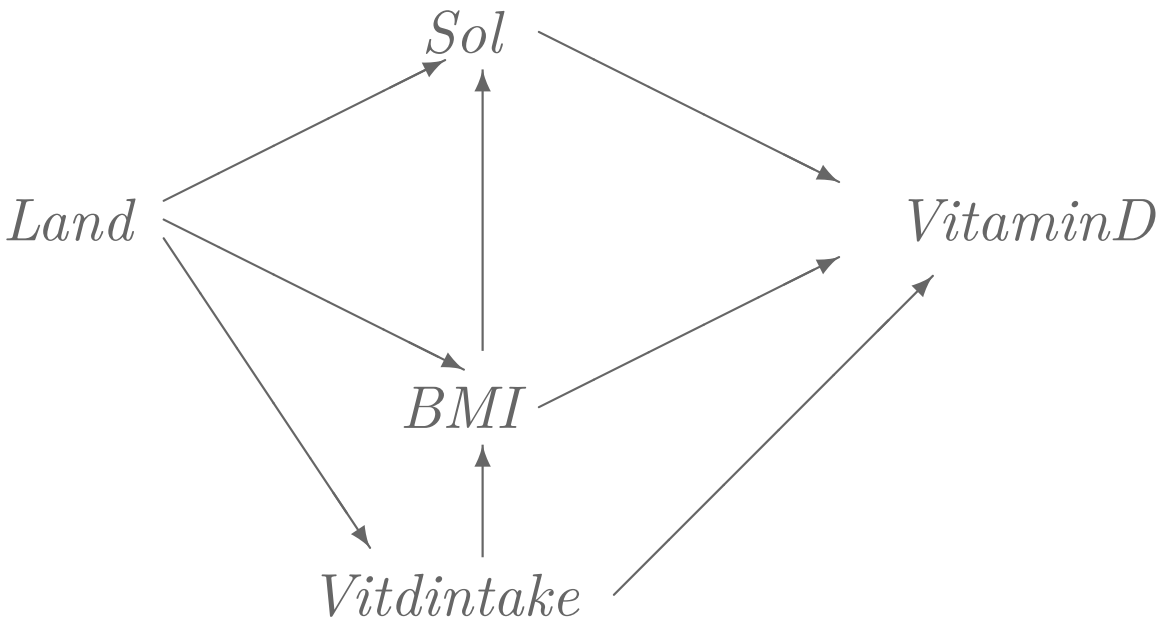
Nej,

- Selv om `bmi` i sig selv er stærkt signifikant (negativ effekt, estimeret til $-0.0381(0.0116), P = 0.0012$), er der stadig stærkt signifikant forskel på landene, når vi har korrigeret for `bmi` ($P = 0.0002$, se nedenfor), så der er masser af plads til andre bud på forklarende variable

  fra protokollen, vel at mærke.

```
> anova(model2)
Analysis of Variance Table

Response: log2vitd
                              Df  Sum Sq Mean Sq F value    Pr(>F)
bmi                            1   8.230  8.2299 16.7457 6.113e-05 ***
relevel(country, ref = "SF")   3   9.992  3.3308  6.7773 0.0002212 ***
Residuals                    208 102.224  0.4915
```

Modeldiagram - med "det hele"



og så er der interaktionerne....

Kan vi så forklare forskellen på landene

ved hjælp af alle de 3 specificerede kovariater samtidig?
(kode s. 97)

```
model3 = lm(log2vitd ~ bmi + relevel(sunexp, ref="Sometimes in sun")
         +lvitdintake + relevel(country, ref="SF"),
         data=vitd2, na.action=na.exclude)

> anova(model3)
Analysis of Variance Table

Response: log2vitd
                                          Df Sum Sq Mean Sq F value    Pr(>F)
bmi                                        1  8.230  8.2299 21.0623 7.741e-06
relevel(sunexp, ref = "Sometimes in sun")  2  3.638  1.8191  4.6554  0.010538
lvitdintake                                1 22.881 22.8809 58.5577 7.588e-13
relevel(country, ref = "SF")               3  5.596  1.8653  4.7738  0.003078
Residuals                                205 80.102  0.3907
```

Næh.....der er stadig signifikant forskel på landene

Output, fortsat

```
Call:
lm(formula = log2vitd ~ bmi + relevel(sunexp, ref = "Sometimes in sun") +
    lvitdintake + relevel(country, ref = "SF"), data = vitd2,
    na.action = na.exclude)

Coefficients:
                                                Estimate Std. Error t value  Pr(>|t|)
(Intercept)                                      5.46183    0.34415  15.870 < 2e-16 ***
bmi                                             -0.03266    0.01048  -3.115  0.0021 **
relevel(sunexp, ref = "Sometimes in sun")Avoid sun  -0.07156    0.09850  -0.726  0.4684
relevel(sunexp, ref = "Sometimes in sun")Prefer sun  0.14441    0.12207   1.183  0.2382
lvitdintake                                      0.25512    0.03571   7.144  1.56e-11 ***
relevel(country, ref = "SF")DK                   0.07045    0.12638   0.558  0.5778
relevel(country, ref = "SF")EI                   0.21105    0.13675   1.543  0.1243
relevel(country, ref = "SF")PL                  -0.24809    0.12281  -2.020  0.0447 *

Residual standard error: 0.6251 on 205 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.335, Adjusted R-squared:  0.3123
F-statistic: 14.75 on 7 and 205 DF,  p-value: 1.581e-15

> confint(model3)
                                                    2.5 %       97.5 %
(Intercept)                                      4.78329302  6.140364671
bmi                                             -0.05333041 -0.011987828
relevel(sunexp, ref = "Sometimes in sun")Avoid sun  -0.26577015  0.122650733
relevel(sunexp, ref = "Sometimes in sun")Prefer sun -0.09626243  0.385081534
lvitdintake                                      0.18470536  0.325526845
relevel(country, ref = "SF")DK                  -0.17870801  0.319618004
relevel(country, ref = "SF")EI                  -0.05856989  0.480668580
relevel(country, ref = "SF")PL                  -0.49022244 -0.005960845
```

Fortolkning af estimater

fra output på forrige side

- 1 enheds stigning i BMI giver en faktor $2^{-0.033} = 0.977$ på vitamin D niveauet, dvs. et fald på 2.3%, med konfidensgrænser $(2^{-0.053}, 2^{-0.012}) = (0.964, 0.992)$, svarende til et fald på mellem 0.8% og 3.6%.
- Solvanerne ser ikke ud til at betyde så meget, men mønstret ser fornuftigt ud, så *måske* ville effekten vise sig i et større materiale.
  Forskellen på soldyrkere og solhadere estimeres her til en faktor $2^{0.144+0.072} = 1.16$, altså svarende til 16% større niveau af vitamin D hos soldyrkere i forhold til solhadere.
  Konfidensgrænser: se side 58-60.

Fortolkning af estimater, fortsat

fra output på forrige side

- En 10% øgning i vitamin D indtag (dvs. en faktor 1.1 på denne), svarer til en faktor $1.1^{0.255} = 1.025$ på vitamin D niveauet, altså kun en stigning på 2.5%
(se s. 21, nederste modelformel).
Konfidensgrænserne er $(1.1^{0.185}, 1.1^{0.326}) = (1.018, 1.032)$, svarende til en stigning på mellem 1.8% og 3.2%.
- Den estimerede forskel mellem Finland og Polen, for folk med samme BMI, solvaner og vitamin D indtag, er en faktor $2^{0.2481} = 1.19$ altså noget mindre end tidligere, svarende til at vi har kunnet forklare en vis del af forskellen mellem de to lande (faktisk er denne forskel kun lige akkurat signifikant).

  Konfidensintervallet for denne sammenligning er $(2^{0.0.0060}, 2^{0.4902}) = (1.004, 1.40)$

Sammenligning mellem andre lande

Den estimerede forskel mellem lande som Irland og Polen fremgår ikke direkte af output, men kan nemt udregnes til faktoren

$$2^{0.211+0.248} = 1.37$$

altså svarende til 37% større niveau af vitamin D i Irland sammenlignet med Polen.

For at få konfidensintervallet for denne sammenligning kan man i R benytte pakken `multcomp`:

```
install.packages("multcomp")
library(multcomp)
```

(se kode s. 58 og output s. 59-60).

Irland vs. Polen, og soldyrkere vs. solhadere

Disse sammenligninger fremkommer ikke automatisk, fordi der ikke er tale om sammenligninger til referencen.

Det kan løses på flere måder, afhængigt af program:

- Omkodning, så vi får en anden reference
- Direkte valg af en bestemt reference-værdi
- Kombination af parameterestimater

(se det i sammenhæng i koden s. 98):

```
e.bmi=confint(summary(glht(model3, linfct=rbind(c(0,1,0,0,0,0,0,0)))))
#soldyrkere vs solhadere
e.sunexp=confint(summary(glht(model3, linfct=rbind(c(0,0,-1,1,0,0,0,0)))))
#10% i vitd intag
e.vitdintake=confint(summary(glht(model3, linfct=rbind(c(0,0,0,0,0.1375,0,0,0))
#Finland vs. Polen
e.SFvsPL=confint(summary(glht(model3, linfct=rbind(c(0,0,0,0,0,0,0,-1)))))
#Irland vs. Polen
e.EIvsPL=confint(summary(glht(model3, linfct=rbind(c(0,0,0,0,0,0,1,-1)))
```

Output fra kode s. 58

```
> e.bmi$confint
     Estimate         lwr         upr
1 -0.03265912 -0.05333041 -0.01198783

> e.sunexp$confint
   Estimate         lwr       upr
1 0.2159693 -0.04026293 0.4722014

> e.vitdintake$confint
    Estimate        lwr        upr
1 0.03507846 0.02539699 0.04475994

> e.SFvsPL$confint
   Estimate         lwr       upr
1 0.2480916 0.005960845 0.4902224

> e.EIvsPL$confint
  Estimate       lwr       upr
1 0.459141 0.2074598 0.7108222
```

Disse skal nu tilbagetransformeres,

men dette kan vi også få gjort automatisk, se næste side

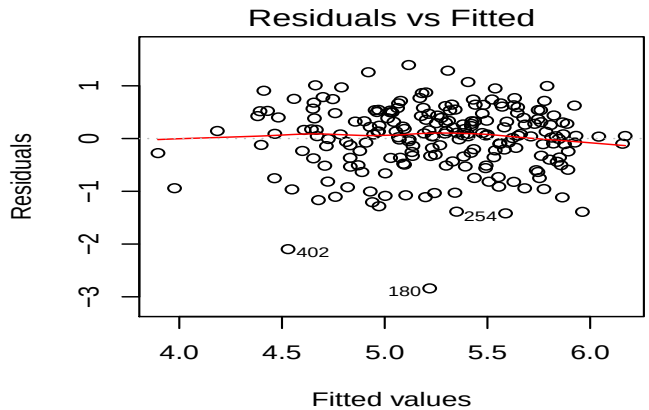
Tilbagetransformerede estimater

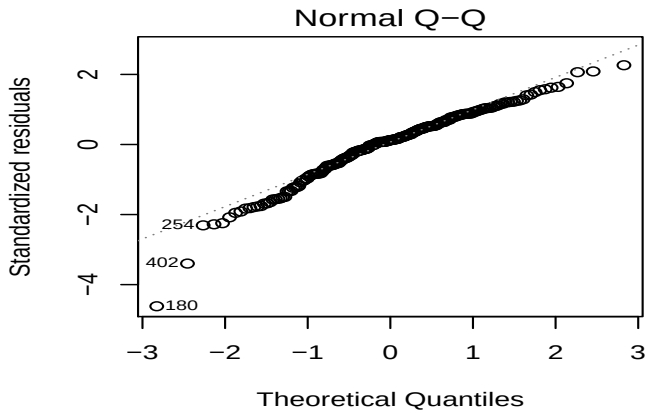
```
> 2^(e.bmi$confint)
   Estimate       lwr       upr
1 0.9776167 0.9637091 0.9917251

> 2^(e.sunexp$confint)
  Estimate       lwr      upr
1 1.161484 0.9724777 1.387225

> 2^(e.vitdintake$confint)
  Estimate     lwr      upr
1 1.024613 1.01776 1.031512

> 2^(e.SFvsPL$confint)
  Estimate     lwr      upr
1 1.187635 1.00414 1.404661

> 2^(e.EIvsPL$confint)
  Estimate      lwr      upr
1 1.374723 1.154653 1.636737
```

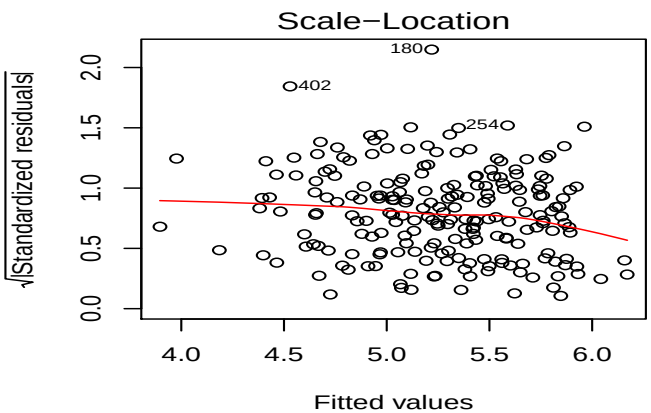
Fortolkning af sammenligningerne s. 58-60

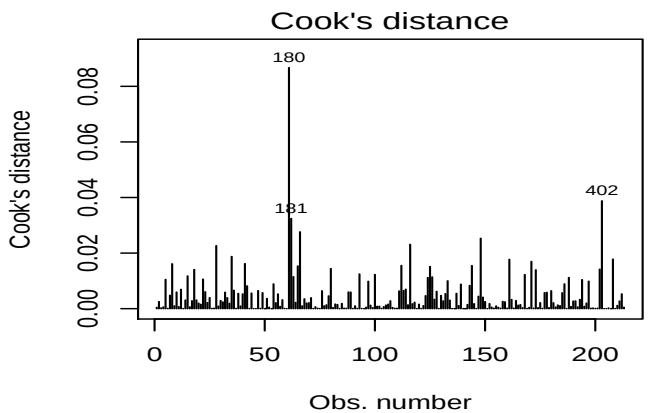
- Forskellen soldyrkere vs. solhadere estimeres til en faktor $2^{0.216} = 1.16$, altså svarende til 16% større niveau af vitamin D hos soldyrkere i forhold til solhadere. Konfidensgrænserne er $(2^{-0.040}, 2^{0.472}) = (0.97, 1.39)$, altså fra 3% under til 39% over.
- Den estimerede forskel Irland vs. Polen er en faktor $2^{0.459} = 1.37$, nu med konfidensgrænser $(2^{0.207}, 2^{0.711}) = (1.15, 1.64)$, altså således at Irland ligger mellem 15% og 64% over Polen.

Husk også modelkontrol (kode s. 99)



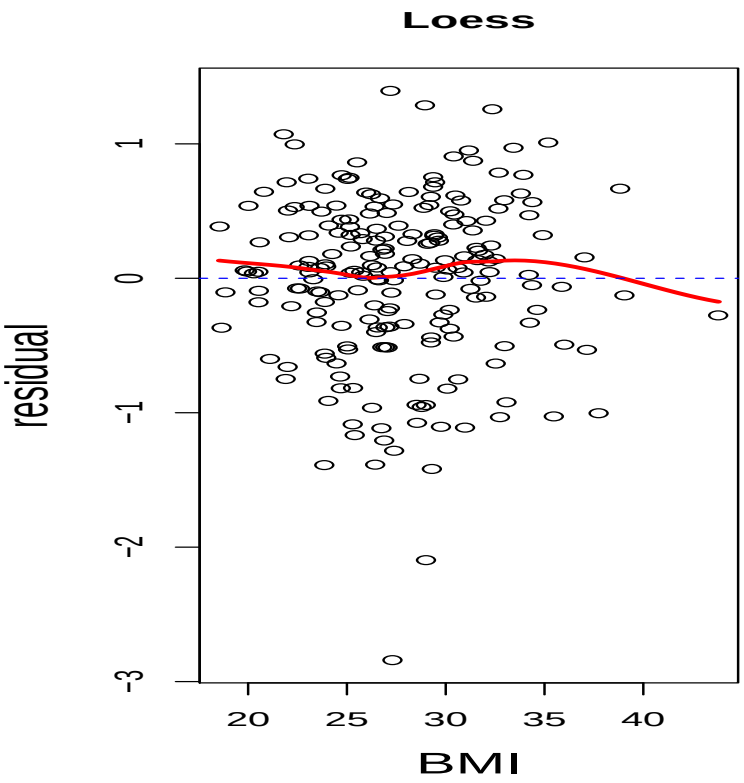


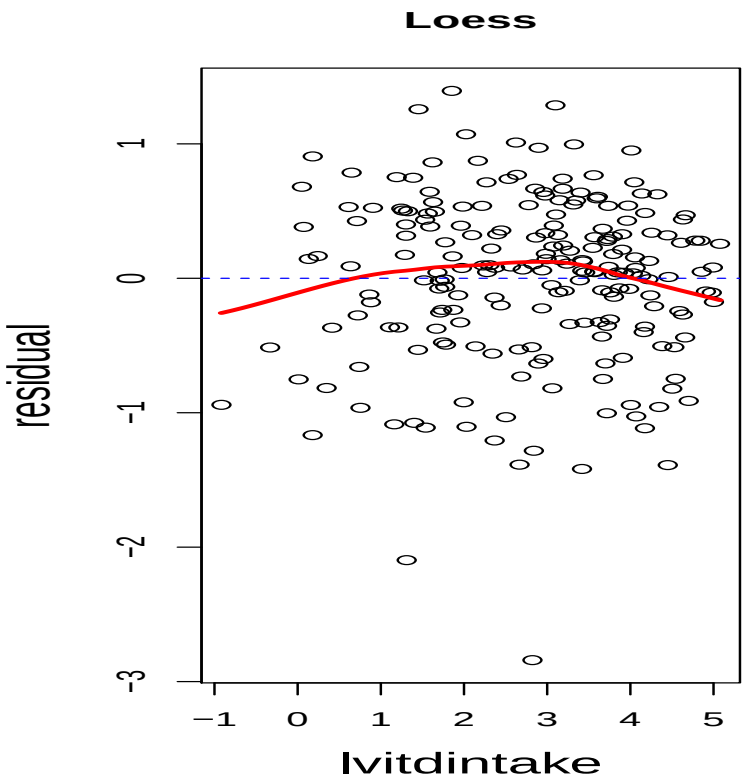




Modelkontrol, II

Kode s. 99





Note om T-test og F-test

Et T-test tester typisk, om en parameter kan være 0

- Forskel på 2 middelværdier, $\mu_1 - \mu_2$
- En hældning β, f.eks. en lineær effekt af `bmi` eller `alder`

Et F-test tester *flere* sådanne på en gang

- Identitet af middelværdier af vitamin D for 4 lande ($\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$, df=3)
- *Samtidig* fjernelse af flere kovariater på en gang, f.eks. 3 kostvariable ($\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = 0$, df=3)

*Modelreduktion - F test

Vi skal sammenligne to modeller:
Den oprindelige med *alle* kovariater (nr. 1)
og den simplere (hypotesen, model nr. 2 uden 3 af kovariaterne)

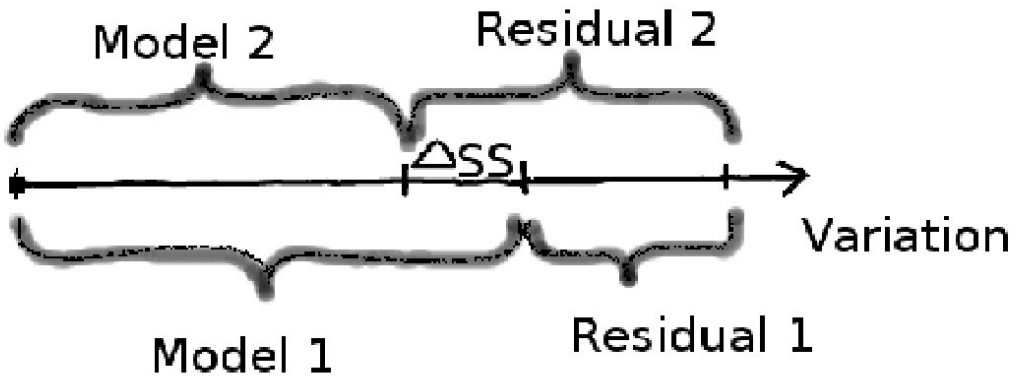
Kan vi forsvare at bruge den simpleste af dem?
Beskriver den data tilstrækkeligt godt?

NB: Modellerne skal være "nestede", dvs. den ene fremkommer af den anden, typisk ved at sætte parametre til nul ("fjerne effekter").

Se på **ændring** i model-kvadratsum:
Hvor meget **mindre** forklares af den simplere model?

$$\Delta_{\text{SS}} = SS_{\text{model1}} - SS_{\text{model2}}$$

Forståelse



Flere parametre kan forklare (lidt) mere variation: $\Delta SS > 0$

Spørgsmålet er: **Hvor meget mere?**

Hvor stor skal ΔSS være, før vi erklærer testet signifikant?

Det er det, F-testet svarer på. Her er vores hypotese (model 2), at fire parametre (svarende til effekten af 3 kovariater) er lig med 0

Udelad flere kovariater på en gang?

I VitaminD-eksemplet har vi p.t. 4 kovariater:

- `bmi` (df=1)
- `sunexp` (df=2)
- `lvitdintake` (df=1)
- `country` (df=3)

Bidrager de 3 øverste med noget forklaringsevne tilsammen?

Det gør de selvfølgelig, fordi 2 af dem selvstændigt gør det, men for *princippets skyld*:

Dette kan testes ved et F-test, der sammenligner 2 modeller:
Den *med* de 3 kovariater og den *uden* disse 3,
Her finder vi $F = 17.54 \sim F(4, 205), \quad P < 0.0001,$
(se kode næste side)

Udelad flere kovariater på en gang, II

Først specificeres model med kun land, samt model med 3 yderligere kovariater:

```
model1 = lm(log2vitd ~ relevel(country, ref="SF"),
         data=vitd2, na.action=na.exclude)
model3 = lm(log2vitd ~ bmi + relevel(sunexp, ref="Sometimes in sun")
         +lvitdintake + relevel(country, ref="SF"),
         data=vitd2, na.action=na.exclude)
```

Herefter sammenligner vi de to modeller

```
> anova(model3, model1)
Analysis of Variance Table

Model 1: log2vitd ~ bmi + relevel(sunexp, ref = "Sometimes in sun") +
    lvitdintake + relevel(country, ref = "SF")
Model 2: log2vitd ~ relevel(country, ref = "SF")
  Res.Df     RSS Df Sum of Sq      F    Pr(>F)
1    205  80.102
2    209 107.519 -4   -27.417 17.542 2.137e-12 ***
```


Hypoteser vedr. interaktioner

Hvilke kunne vi forestille os at se på?

- `sunexp*lvitdintake`:
  måske optages vitamin D fra kosten bedre,
  hvis man samtidig får sol?
  nok lidt spekulativt.....
- `country*sunexp`:
  Pga breddegrad: Solen sydpå er nok lidt mere effektiv
  (det så vi i forelæsningen om ANOVA)
- `country*lvitdintake`:
  næppe...*og dog*
-

Kun præ-specificerede, og fortolkelige interaktioner
bør inkluderes i modellen.

Interaktionen sunexp*lvitdintake

Se det i sammenhæng i koden s. 101

```
> anova(int1)
Analysis of Variance Table

Response: log2vitd
                   Df Sum Sq Mean Sq F value    Pr(>F)
bmi                 1  8.230  8.2299 21.0071 7.987e-06 ***
sunexp              2  3.638  1.8191  4.6432  0.010672 *
lvitdintake         1 22.881 22.8809 58.4042 8.311e-13 ***
country             3  5.596  1.8653  4.7613  0.003135 **
sunexp:lvitdintake  2  0.573  0.2865  0.7314  0.482505
Residuals         203 79.529  0.3918

> cbind(confint(int1est)[8:10,1],
+       int1est$coefficients[8:10], confint(int1est)[8:10,2])
                                          [,1]      [,2]      [,3]
sunexpAvoid sun:lvitdintake        0.17257390 0.2807804 0.3889870
sunexpSometimes in sun:lvitdintake 0.16070085 0.2680997 0.3754986
sunexpPrefer sun:lvitdintake       0.02064539 0.1729908 0.3253362
```

Ikke nogen særlige forskelle på effekten af vitamin D indtag, afhængig af solvaner.

Interaktionen country*sunexp

Se det i sammenhæng i koden s. 102

```
> int2 = lm(log2vitd ~ bmi + sunexp
+           +lvitdintake + country
+           +sunexp:country,
+           data=vitd2, na.action=na.exclude)
> anova(int2)
Analysis of Variance Table

Response: log2vitd
                Df Sum Sq Mean Sq F value    Pr(>F)
bmi              1  8.230  8.2299 21.9539 5.170e-06 ***
sunexp           2  3.638  1.8191  4.8525  0.008757 **
lvitdintake      1 22.881 22.8809 61.0366 3.161e-13 ***
country          3  5.596  1.8653  4.9759  0.002374 **
sunexp:country   6  5.502  0.9171  2.4464  0.026428 *
Residuals      199 74.599  0.3749
```

Her er der en signifikant interaktion.
Vi forsøger at forstå den ved at se på effekten af sunexp
for hvert land separat

Effekt af sol, opdelt efter land

Kode s. 102 (kræver pakken "*phia*")

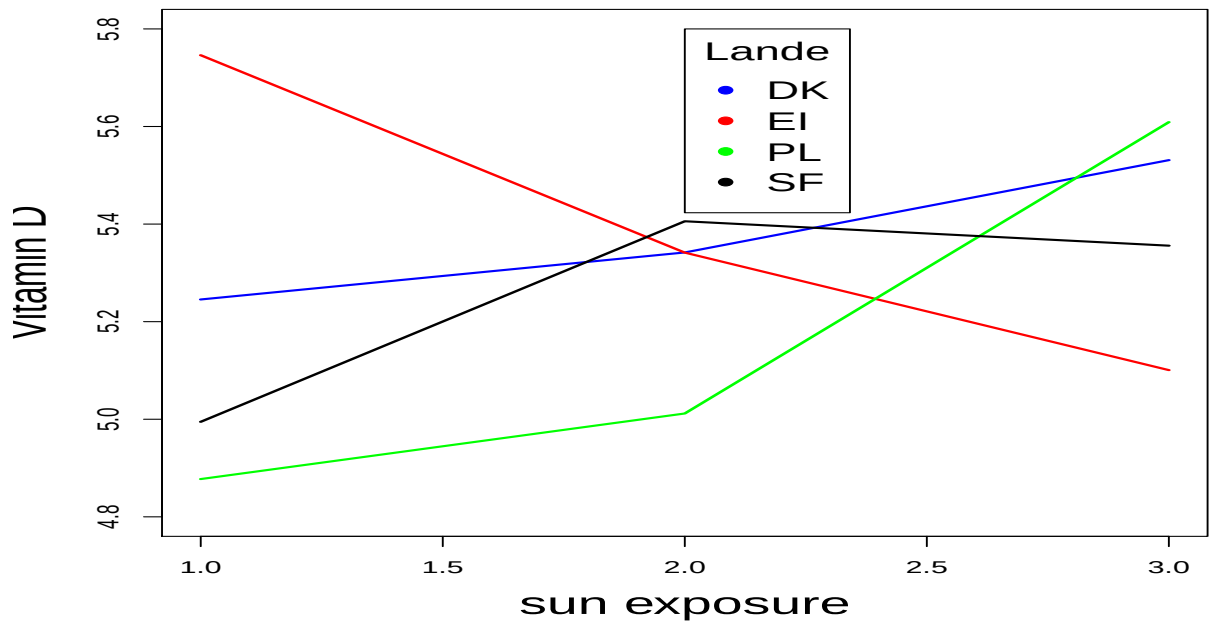
```
> testInteractions(int2, fixed="country", across="sunexp")
F Test:
P-value adjustment method: holm
           sunexp1  sunexp2  Df Sum of Sq      F Pr(>F)
DK        -0.28558 -0.18923   2     0.624 0.8324 0.4365
SF        -0.36102  0.05003   2     1.605 2.1408 0.2405
EI         0.64540  0.24081   2     2.064 2.7523 0.2128
PL        -0.73153 -0.59716   2     2.232 2.9774 0.2128
Residuals                   199    74.599
```

Der ser ud til at være en tendens til effekt af sunexp i Polen og Irland, men ikke i Danmark og Finland.

Men mønsteret for Irland er ret svært at forstå....se figur næste side

Illustration af country*sunexp

Kode s. 103



Hvad sker der for Irland?

Interaktionen country*lvitdintake

Se det i sammenhæng i koden s. 104

```
> cbind(confint(int3est)[8:11,1],
+       int3est$coefficients[8:11], confint(int3est)[8:11,2])
                              [,1]       [,2]      [,3]
countryDK:lvitdintake  0.30744713 0.42988197 0.5523168
countrySF:lvitdintake -0.00655241 0.16555344 0.3376593
countryEI:lvitdintake -0.07370624 0.08570866 0.2451236
countryPL:lvitdintake  0.11561020 0.22837735 0.3411445
```

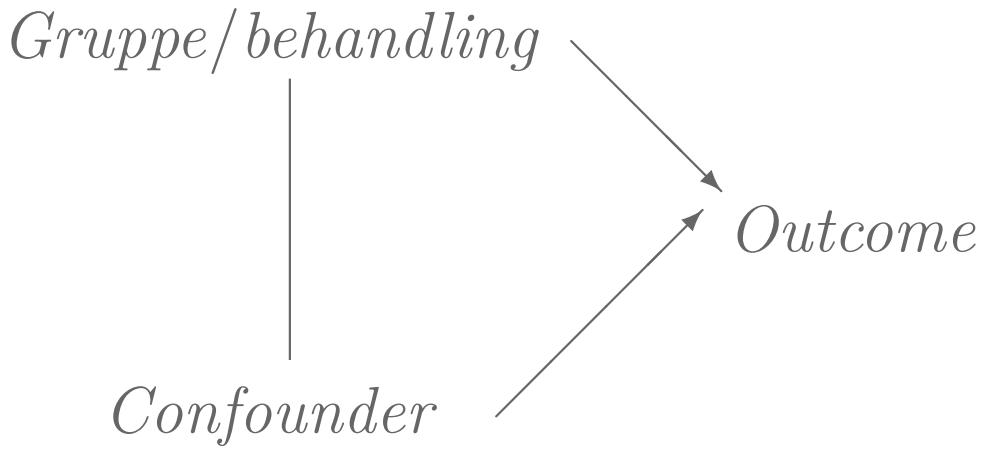
Her ses overraskende nok en signifikant interaktion, mestendels fordi effekten af vitamin D indtaget er langt større i Danmark end i de øvrige lande.

Det har formentlig en ret speciel forklaring.....

Repetition: Sammenligning af to grupper

- som ikke er helt sammenlignelige, pga en confounder, som er:
En variabel, som

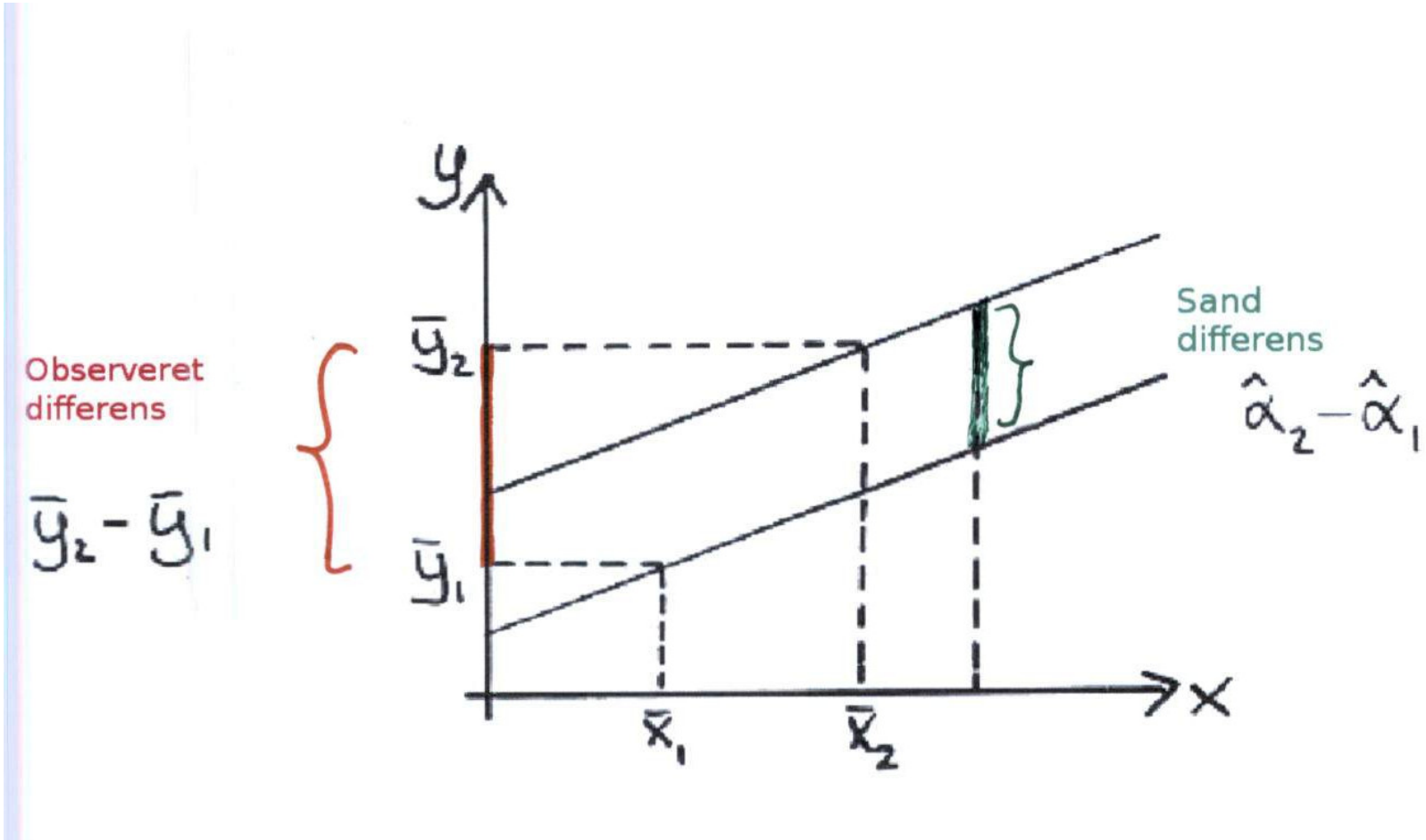
- har en effekt på outcome
- er relateret til gruppen
(der er forskel på værdierne i de to grupper)



Eksempel: Vægt vs. køn og højde

Illustration af confounding og kovariansanalyse

Kovariaten x er her en confounder for gruppeforskellen:



Eksempel om mænds og kvinders vægt

fra forelæsningen om kovariansanalyse:

Vægt vs. køn, Outcome er `log10vaegt`:

Kovariater	Mænd vs. kvinder ratio (CI)	P-værdi
kun kønnet	1.14 (1.07, 1.23)	0.0002
køn og højde	1.04 (0.97, 1.12)	0.28

Den observerede forskel i ($\log_{10}$) vægt mellem mænd og kvinder *kan* altså tilskrives højdeforskellen mellem kønnene.

Alternativt eksempel

Det kan **også** forekomme, at

- Tilsyneladende ens grupper (f.eks. blodtryk hos mænd og kvinder) udviser forskelle, når der bliver korrigeret for inhomogeniteter (f.eks. fedmegrad)

Vi så også dette i eksemplet med P-piller og hormoner i ANCOVA-forelæsningen

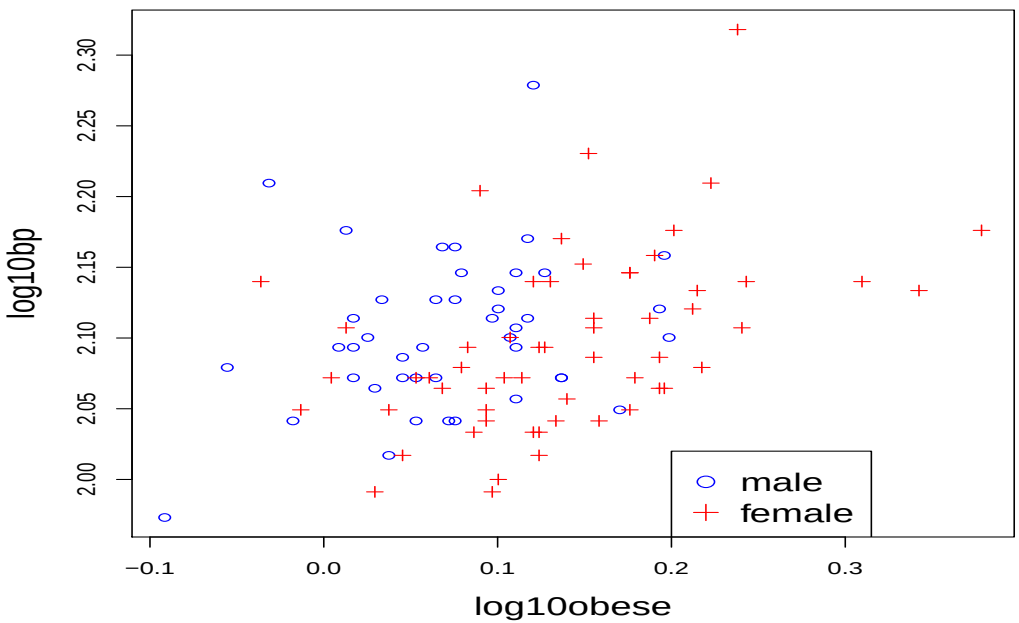
Man skal (på protokolstadiet) nøje overveje, hvilke variable med potentiel betydning for outcome, der skal medtages i modellen!

- ... uden at gå for meget på fisketur!!
- og man skal huske at tænke på, at fortolkningen skifter afhængig af de øvrige kovariater i modellen

Eksempel: Fedmegrad og blodtryk

Systolisk blodtryk (bp) vs. fedmegrad = vægt/idealvægt (obese):

begge på logaritmisk skala



Resultater, Blodtryk vs. køn

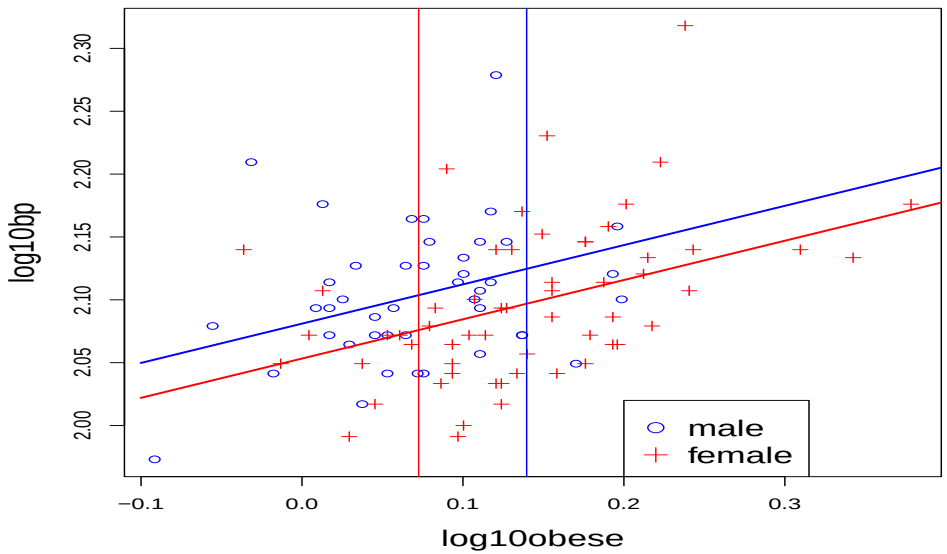
Outcome `log10bp`:

Kovariat	Mænd vs. kvinder ratio (CI)	P-værdi
kun kønnet	1.02 (0.96, 1.07)	0.56
køn og fedmegrad	1.07 (1.01, 1.13)	0.02

Fedmegrad er en confounder for kønnet, idet der er forskel på fedmegrad for mænd og kvinder. Kvinder estimeres til en fedmegrad på 16.7% højere end mænd (CI: 9.3%-24.5%)

Illustration af kovariansanalysen

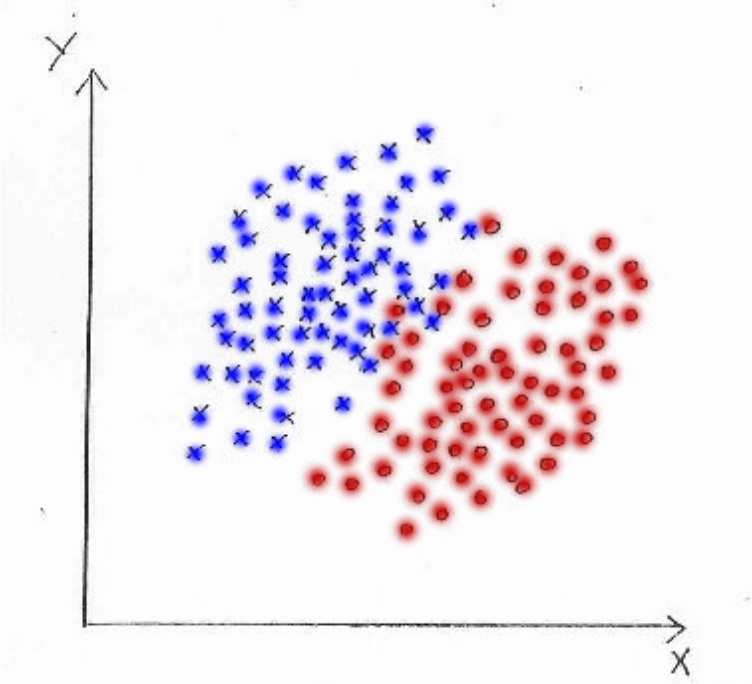
To parallelle linier (kode s. 106)
Samme relation til fedmegrad for de to køn



Forsigtig konklusion:
Kvinder har ligeså højt blodtryk som mænd, fordi de er federe...

Husk også de tidligere eksempler på confounding

Kolesterol vs. chokoladespisning og køn....



Kolesterol og chokoladespisning er

- **positivt** relaterede for hvert køn separat
- **negativt** relaterede for mennesker

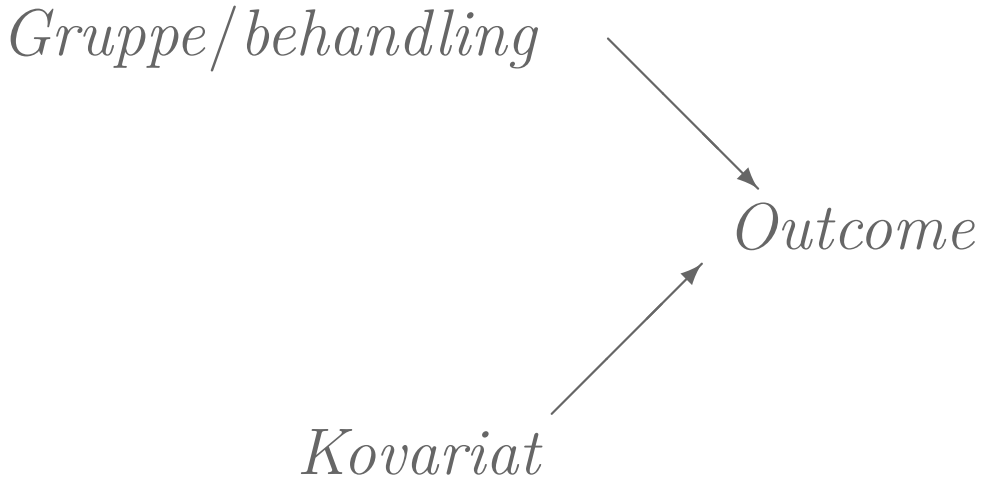
Ingen særlig kønsforskel i kolesterol – og dog...

Vi så det også i eksemplet med hjernevægt hos mus

Men læg mærke til følgende:

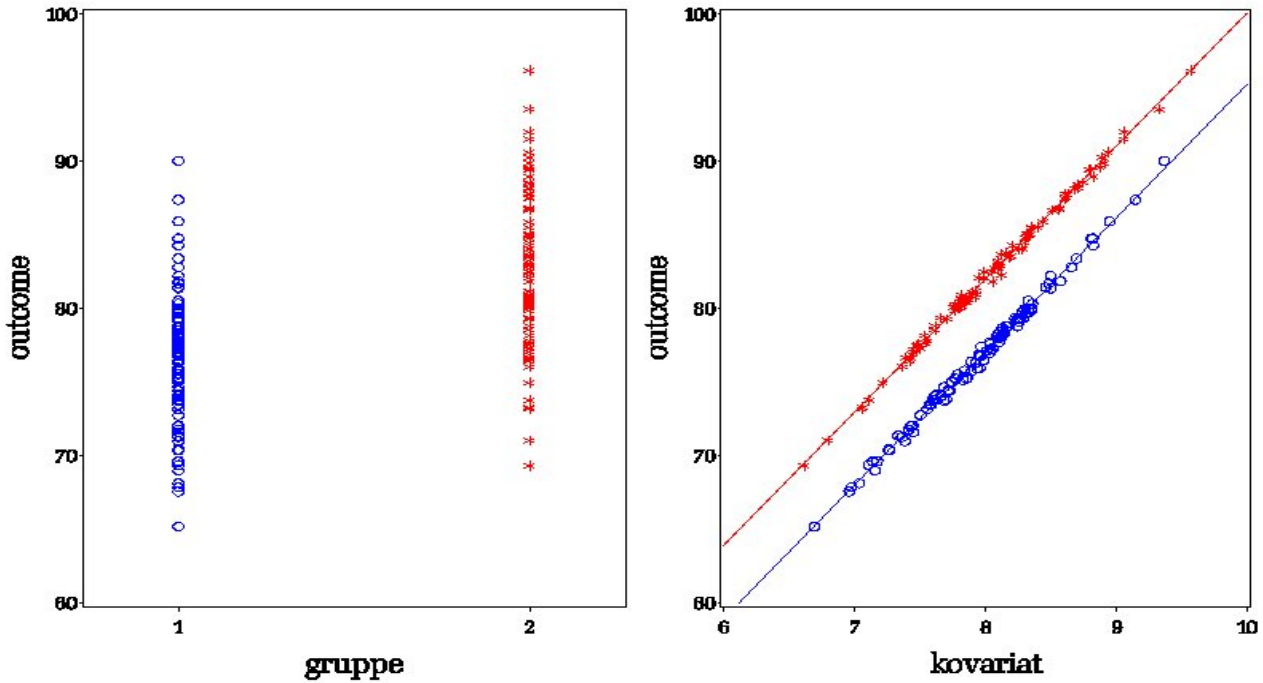
Selv om fordelingen af kovariaten er ens i de to grupper, kan det være af stor betydning at medtage den i analysen.

Det giver **større styrke!**



Men vi svarer samtidig på et andet videnskabeligt spørgsmål!!

Simuleret eksempel



Uden x i modellen: Ingen særlig forskel på grupperne...?

Med x i modellen: Tydelig forskel på grupperne
(her den lodrette afstand mellem linierne)

Effekt af at medtage en ekstra forklarende variabel

- Besvarelse af et andet videnskabeligt spørgsmål
- undgå at maskere forskel, f.eks. en nedsættelse af hormonkoncentrationen ved indtagelse af P-piller (fordi man sammenligner unge P-pille brugere med ældre kvinder)
- nedsættelse af residualvariationen, med deraf følgende lavere standard errors, dvs. større styrke

Hvis kovariaten *ikke* er vigtig, risikerer man

- at *forøge* residualvariationen lidt (fordi man har færre frihedsgrader) og at forøge standard errors meget, hvis kovariaten er korreleret til nogle af dem, der allerede er medtaget (*kollinearitet*) .

Appendix

Programbidder svarende til diverse slides:

- Biokemisk iltforbrug, transformationer, s. 87-89
- Udglatning, s. 90
- Lineære splines, s. 91-93
- Ikke-lineær regression, s. 94
- Vitamin D, GLM, s. 95-100
- Interaktioner, s. 101-104
- Blodtryk og fedme, s. 105-106

Data vedr. biokemisk iltforbrug

Slide 7 og 11

med transformationer og analyse

```
boc <-
read.table("http://publicifsv.sund.ku.dk/~lts/basal/Rdata/boc.txt",
header=T,na.strings=c("."))


boc$logboc <- log(boc$boc)
boc$invdays <- 1/boc$days

model1 = lm(logboc ~ invdays, na.action=na.exclude, data=boc)
summary(model1)
confint(model1)
```

Figurer vedr. biokemisk iltforbrug

Slide 8

```
plot(boc$days, boc$boc,
     ylab="boc", xlab="days",
     cex.lab=1.8, cex=1.5, col="blue")
```

Slide 12

```
boc$logboc <- log(boc$boc)
boc$invdays <- 1/boc$days

model1 = lm(logboc ~ invdays, na.action=na.exclude, data=boc)

plot(boc$invdays, boc$logboc,
     ylab="logboc", xlab="inverse days",
     cex.lab=1.8, cex=1.5, col="blue")
abline(model1,lty=1,col="red")
```

Ikke-lineært fit

Slide 17

```
ny = data.frame(days=seq(1,10,0.1))

ny$pred = predict(model2, ny, se.fit=TRUE)
pred.plim <- predict(model2, ny, interval = "prediction")
pred.clim <- predict(model2, ny, interval = "confidence")

plot(boc$days, boc$boc, ylab="iltforbrug",
               xlab="antal dage forseglet",
               col="blue",cex=1.5, cex.lab=2, pch=1)
lines(ny$days, ny$pred, type = "l", col="red", lwd=3)
```

Udglattet kurve

Slide 22

Den viste figur:

```
scatter.smooth(juul.20$age, juul.20$sigf1,
ylab="sigf1", xlab="age", cex.lab=1.5,
lpars = list(col = "red", lwd = 4, lty = 1))
```

og en såkaldt *Loess*-kurve

```
scatter.smooth(juul.20$age, juul.20$sigf1,
ylab="sigf1", xlab="age", cex.lab=1.5)
loess.smooth(juul.20$age, juul.20$sigf1, span = 2/3, degree = 1,
    family = c("symmetric", "gaussian"), evaluation = 50)
```

Lineære splines

Slide 27-32

Definer de nye variable:

```
juul.20$extra.age10=pmax(juul.20$age-10,0)
juul.20$extra.age12=pmax(juul.20$age-12,0)
juul.20$extra.age13=pmax(juul.20$age-13,0)
juul.20$extra.age15=pmax(juul.20$age-15,0)
```

Fit derefter en model med disse 4 ekstra kovariater:

```
model.spline <- lm(ssigf1 ~ age +
                     extra.age10 + extra.age12
                   + extra.age13 + extra.age15, data=juul.20,
                     na.action=na.exclude)

summary(model.spline)
```

Illustration af fit med lineære splines

Slide 29

```
ny = data.frame(age=seq(5,20,0.5))
ny$extra.age10=pmax(ny$age-10,0)
ny$extra.age12=pmax(ny$age-12,0)
ny$extra.age13=pmax(ny$age-13,0)
ny$extra.age15=pmax(ny$age-15,0)

ny$pred = predict(model.spline, ny)

plot(juul.20$age, juul.20$ssigf1, ylab="ssigf1",
               xlab="age",
               col="blue",cex=1.5, cex.lab=2, pch=1)
lines(ny$age, ny$pred, type = "l", col="red", lwd=3)
abline(v=10,col="green",lty=3,lwd=2)
abline(v=12,col="green",lty=3,lwd=2)
abline(v=13,col="green",lty=3,lwd=2)
abline(v=15,col="green",lty=3,lwd=2)
```

Alternativ parametrisering af lineære splines

Slide 33-34

så man i stedet får estimater for
hældningerne i de enkelte aldersintervaller

```
juul.20$ny.age=pmin(juul.20$age,10)
juul.20$ny.age10=pmin(juul.20$extra.age10,2)
juul.20$ny.age12=pmin(juul.20$extra.age12,1)
juul.20$ny.age13=pmin(juul.20$extra.age13,2)
juul.20$ny.age15=juul.20$extra.age15
```

Fit derefter en model med disse 4 ekstra kovariater:

```
model.spline2 <- lm(ssigf1 ~ ny.age +
                      ny.age10 + ny.age12
                    + ny.age13 + ny.age15, data=juul.20)

summary(model.spline2)
```

Ikke-lineær regression

Slide 37-40

```
kw <-
read.table("http://publicifsv.sund.ku.dk/~lts/basal/Rdata/kw.txt
header=T,na.strings=c("."))

model1 <- nls(konc ~ beta*(1-exp(-gamma*tid)), data=kw,
              trace=T,
              start=list(beta=2000,gamma=0.05))
summary(model1)
confint(model1)
```

ANOVA, sammenligning af D-vitamin i 4 lande

Slide 46

```
vitd <-
read.table("http://publicifsv.sund.ku.dk/~lts/basal/Rdata/VitaminD.txt",
header=T,na.strings=c("."))

vitd$country <- factor(vitd$land, levels=c(1,2,4,6),
  labels=c("DK", "SF", "EI", "PL"))
vitd$sunexp <- factor(vitd$sun, levels=1:3,
  labels=c("Avoid sun", "Sometimes in sun", "Prefer sun"))
vitd$log2vitd <- log2(vitd$VitaminD)

vitd2 <- subset(vitd, category==2,)

model1 = lm(log2vitd ~ relevel(country, ref="SF"),
         data=vitd2, na.action=na.exclude)
summary(model1)
```

Model med bmi som kovariat, ANCOVA

Slide 49

```
model2 = lm(log2vitd ~ bmi + relevel(country, ref="SF"),
         data=vitd2, na.action=na.exclude)

summary(model2)

confint(model2)
```

Model med 4 kovariater

Slide 53-54

```
model3 = lm(log2vitd ~ bmi + relevel(sunexp, ref="Sometimes in sun")
         +lvitdintake + relevel(country, ref="SF"),
         data=vitd2, na.action=na.exclude)

anova(model3)

summary(model3)

confint(model3)

cbind(confint(model3)["bmi",1],
      model3$coefficients["bmi"], confint(model3)["bmi",2])
```

Ekstra sammenligninger

Slide 58-60

```
install.packages("multcomp")
library(multcomp)

#1 enhed bmi
e.bmi=confint(summary(glht(model3, linfct=rbind(c(0,1,0,0,0,0,0,0)))))
#soldyrkere vs solhadere
e.sunexp=confint(summary(glht(model3, linfct=rbind(c(0,0,-1,1,0,0,0,0)))))
#10% i vitd intag
e.vitdintake=confint(summary(glht(model3, linfct=rbind(c(0,0,0,0,0.1375,0,0,0)))))
#Finland vs. Polen
e.SFvsPL=confint(summary(glht(model3, linfct=rbind(c(0,0,0,0,0,0,0,-1)))))
#Irland vs. Polen
e.EIvsPL=confint(summary(glht(model3, linfct=rbind(c(0,0,0,0,0,0,1,-1)))))

e.bmi$confint
e.sunexp$confint
e.vitdintake$confint
e.SFvsPL$confint
e.EIvsPL$confint

2^(e.bmi$confint)
2^(e.sunexp$confint)
2^(e.vitdintake$confint)
2^(e.SFvsPL$confint)
2^(e.EIvsPL$confint)
```

Modelkontrol for model med 4 kovariater

Slide 62-63

```
par(mfrow=c(2,2))
plot(model3,which=1)
plot(model3,which=2)
plot(model3,which=3)
plot(model3,which=4)

par(mfrow=c(1,2))
scatter.smooth(vitd2$bmi, resid(model3), main="Loess",
ylab="residual", xlab="BMI", cex.lab=1.5,
lpars = list(col = "red", lwd = 3, lty = 3))
abline(0,0,col="red",lty=2)

scatter.smooth(vitd2$lvitdintake, resid(model3), main="Loess",
ylab="residual", xlab="lvitdintake", cex.lab=1.5,
lpars = list(col = "red", lwd = 3, lty = 3))
abline(0,0,col="red",lty=2)
```

Udeladelse af flere kovariater samtidig

Slide 67-68

```
model1 = lm(log2vitd ~ relevel(country, ref="SF"),
         data=vitd2, na.action=na.exclude)

model3 = lm(log2vitd ~ bmi + relevel(sunexp, ref="Sometimes in sun")
         +lvitdintake + relevel(country, ref="SF"),
         data=vitd2, na.action=na.exclude)

anova(model3, model1)
```

Interaktionen *sunexp*lvitdintake*

Slide 70

Den testvenlige kode:

```
int1 = lm(log2vitd ~ bmi + sunexp
          +lvitdintake + country
          +sunexp:lvitdintake,
          data=vitd2, na.action=na.exclude)
anova(int1)
```

Den estimations-venlige kode:

```
int1est = lm(log2vitd ~ bmi + sunexp
          + country
          +sunexp:lvitdintake,
          data=vitd2, na.action=na.exclude)

cbind(confint(int1est)[8:10,1],
      int1est$coefficients[8:10], confint(int1est)[8:10,2])
```

Interaktionen *country*sunexp*

Slide 71-72

```
int2 = lm(log2vitd ~ bmi + sunexp
          +lvitdintake + country
          +sunexp:country,
          data=vitd2, na.action=na.exclude)

summary(int2)

anova(int2)

install.packages("phia")
library(phia)
testInteractions(int2, fixed="country", across="sunexp")
```

Illustration af interaktionen *country*sunexp*

Slide 73

```
ny.country=c(rep("SF",3),rep("DK",3),rep("PL",3),rep("EI",3))
ny.sol=rep(c("Avoid sun", "Sometimes in sun", "Prefer sun"),4)
ny.bmi=rep(mean(vitd2$bmi),12)
ny.lvitdintake=rep(mean(vitd2$lvitdintake),12)
ny = data.frame(country=ny.country, sunexp=ny.sol, bmi=ny.bmi,
                lvitdintake=ny.lvitdintake)
pred2 = predict(int2, ny)

plot(1:3,pred2[ny.country=="DK"],
     ylab="Vitamin D", xlab="sun exposure",
     xlim=c(1,3),ylim=c(4.8, 5.8),
     pch=1, col="blue", cex.lab=1.8,
     cex=1.5, type="l", lwd=2)
lines(1:3,pred2[ny.country=="EI"],
     pch=2, col="red", cex=1.5, lwd=2)
lines(1:3,pred2[ny.country=="PL"],
     pch=2, col="green", cex=1.5, lwd=2)
lines(1:3,pred2[ny.country=="SF"],
     pch=2, col="black", cex=1.5, lwd=2)
legend(2, 5.8, legend=c("DK", "EI", "PL", "SF"),
       title="Lande",pch=20,
       col=c("blue", "red", "green","black"), cex=1.5)
```

Interaktionen *country*lvitdintake*

Slide 74

```
int3 = lm(log2vitd ~ bmi + sunexp
          +lvitdintake + country
          +country:lvitdintake,
          data=vitd2, na.action=na.exclude)
anova(int3)

int3est = lm(log2vitd ~ bmi +
          +sunexp + country
          +country:lvitdintake,
          data=vitd2, na.action=na.exclude)
summary(int3est)
confint(int3est)

cbind(confint(int3est)[8:11,1],
      int3est$coefficients[8:11], confint(int3est)[8:11,2])
```

Blodtryk vs. fedme

Sammenligning af mænd og kvinder

Slide 79-80

```
bp <-
read.table("http://publicifsv.sund.ku.dk/~lts/basal/Rdata/bp.txt",
header=T,na.strings=c("."))

bp$sex <- factor(bp$sexnr, levels=c(1,2),
                        labels=c("female", "male"))

bp$log10bp = log10(bp$bp)
bp$log10obese = log10(bp$obese)

ttest = lm(log10bp~sex,data=bp)

ancova = lm(log10bp ~ sex+log10obese ,data=bp)

10^(cbind(-confint(ancova)[2,1],
   -ancova$coefficients[2], -confint(ancova)[2,2]))
```

Blodtryk vs. fedme

Sammenligning af mænd og kvinder, med figur

Kode til figuren, slide 81

```
ny.female = data.frame(log10obese=seq(-0.1,0.4,0.01),sex="female")
pred.female = predict(ancova, ny.female)
ny.male = data.frame(log10obese=seq(-0.1,0.4,0.01),sex="male")
pred.male = predict(ancova, ny.male)

mycolor = c("blue", "red")[bp$sexnr]
mypch = c(1,2)[bp$sexnr]

plot(bp$log10obese, bp$log10bp,
     ylab="log10bp", xlab="log10obese",
     pch=mypch, col=mycolor, cex.lab=1.5)
legend(0.2, 2.02, legend=c("male", "female"), pch=c(1,3),
       col=c("blue", "red"), cex=1.5)
lines(ny.female$log10obese, pred.female, type = "l", lwd=2, col="blue")
lines(ny.male$log10obese, pred.male, type = "l", lwd=2, col="red")
abline(v=0.0725, lty=1,lwd=1,col="red")
abline(v=0.1396, lty=1,lwd=1,col="blue")
```