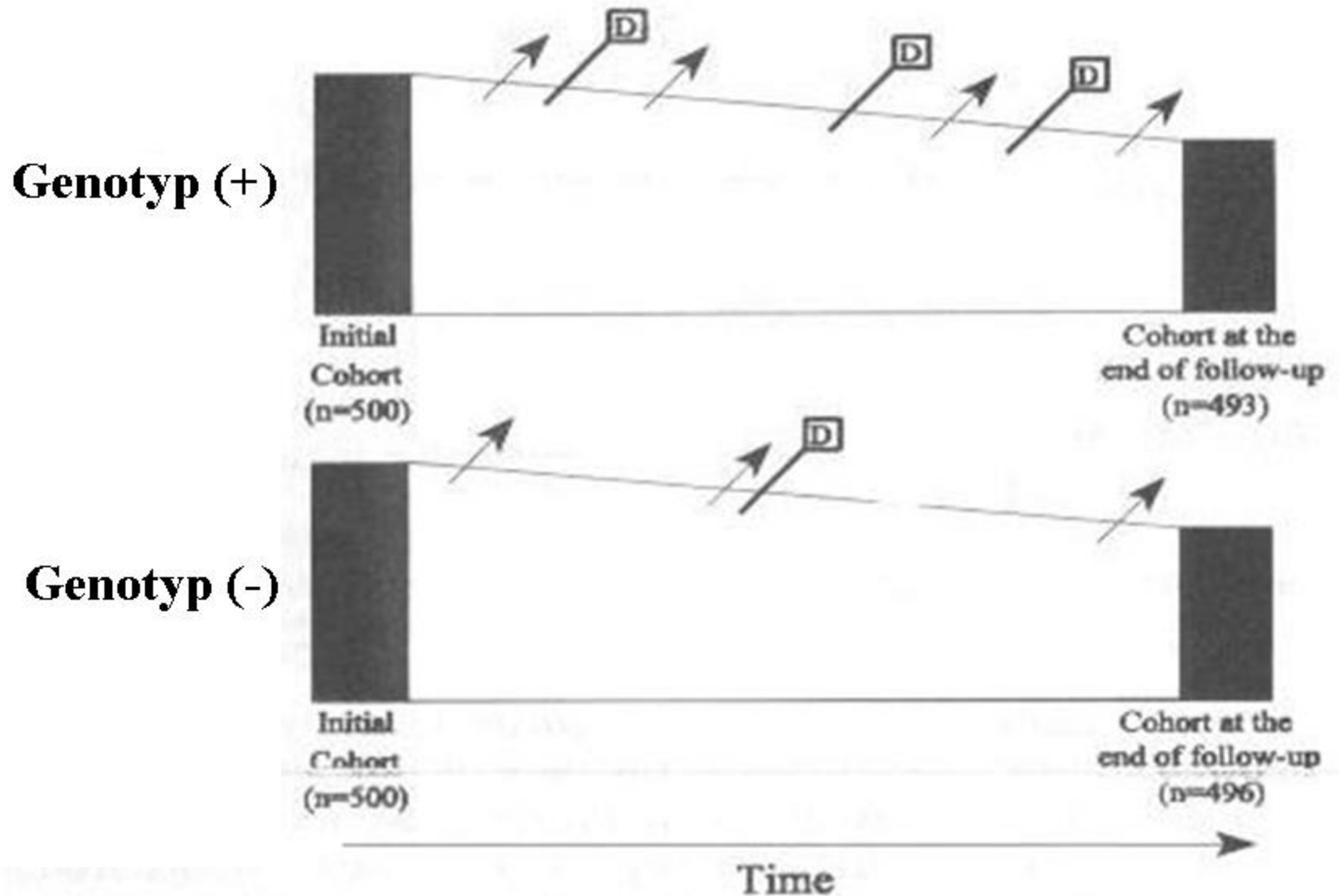


Idealne badanie wpływu genu na występowanie choroby

- W populacji każdy jest typowany i klasyfikowany jako posiadający dany genotyp lub nie
- Występowanie choroby jest monitorowane przez długi czas (najlepiej całe życie)
- Częstość choroby jest porównywana w obu grupach

Idealne badanie - przykład



Porównanie ryzyka (R) wśród osób z danym genotypem i bez niego

- **Różnica**
- **Iloraz (ryzyko względne, RR)**
- Przykład: jeśli choroba wystąpiła u 26% z badanym genotypem, a w pozostałej grupie wśród 15%
 - **Różnica ryzyka** = $26\% - 15\% = 11\%$
 - **Iloraz ryzyka (ryzyko względne, RR)** = $26/15 = 1.7$

Co lepsze: różnica czy iloraz?

- Różnica - bezwzględna miara znaczenia genotypu w patogenezie choroby
 - Jest to przydatne w ocenie np. liczby osób, które chorują ‘z powodu’ genotypu, może być istotne w planowaniu działań zapobiegawczych
- Iloraz – względna miara roli genotypu w patogenezie choroby
 - Lepiej oddaje siłę efektu genotypu na rozwój choroby, bardziej przydatna w badaniach podstawowych nt. etiopatogenezy

- Jeśli choroba jest rzadka różnica ryzyka (miara bezwzględna) może być mała ale iloraz (RR, miara względna) może być duży
- **Prykład:**
Wśród osób z genotypem ryzyko = 0.3%,
wśród pozostałych = 1.5%
 - Iloraz (RR) = $1.5/0.3 = 5.0$
 - Różnica = $1.5 - 0.3 = 1.2\%$

Tabela podsumowująca powiązanie genotypu i choroby

Genotyp (+) (a + b) $\xrightarrow{\text{obserwacja}}$	Chorzy a	Zdrowi b
Genotyp (-) (c + d) $\xrightarrow{\text{obserwacja}}$	Chorzy c	Zdrowi d

Względne ryzyko =

proporcja częstości choroby wśród osób z genotypem
do częstości choroby wśród osób bez genotypu

Względne ryzyko (RR) wśród osób z genotypem
(względem osób bez genotypu)

		Choroba	
		Tak	Nie
Genotyp	Tak	a	b
	Nie	c	d

$$\mathbf{RR} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Szanse (odds)

Szanse (Odds) szczególny
przypadek ilorazu
prawdopodobieństw (*Likelihood
ratio*) bardzo popularnego w
genetyce i statystyce

Prawdopodobieństwo vs. szanse

- Prawdopodobieństwo (P) liczba z przedziału 0-1 określająca częstość pewnego zdarzenia przy nieskończonej liczbie powtórzeń
- Szanse (Odds) – opisują prawdopodobieństwo jako iloraz: **Szanse = $p / (1 - p)$**
 - Szanse są zawsze $>P$ (P dzieli się przez liczbę <1)
- Na przykład, jeśli **prawdopodobieństwo** zachorowania wynosi $1/5$ to **szanse** zachorowania wynoszą: $1/5 / 4/5 = 1/4$

Iloraz szans (OR, odds ratio) dla wystąpienia choroby w obecności danego genotypu

- Szanse = $p / 1 - p$, zatem:
- szanse choroby wśród osób z genotypem to: częstość choroby wśród osób z genotypem / $1 -$ częstość choroby wśród osób z genotypem
- Podobnie, szanse choroby wśród osób bez genotypu to: częstość choroby wśród osób bez genotypu / $1 -$ częstość choroby wśród osób bez genotypu
- Iloraz tych szans to tzw. **iloraz szans (odds ratio, OR)**

Iloraz szans (OR) dla choroby wśród osób z genotypem względem osób bez genotypu

		Choroba	
		Tak	Nie
Genotyp	Tak	a	b
	Nie	c	d

$$\text{OR} = \frac{\frac{a}{a+b}}{1 - \frac{a}{a+b}} \div \frac{\frac{c}{c+d}}{1 - \frac{c}{c+d}}$$

Jeśli choroba jest rzadka zarówno wśród osób z genotypem jak i wśród osób bez genotypu, RR i OR są bardzo podobne

Przykład:

występowanie rzs wśród osób z HLA-DR4 - 0.018, a wśród pozostałych -0.003

$$RR = 0.018/0.003 = 6.0$$

$$OR = 0.01833/0.00301 = 6.09$$

'Rzadka' w praktyce oznacza ok. <10%

Jeśli choroba jest względnie częsta RR i OR są różne

Przykład: ryzyko przy obecności genotypu- 0.6
i ryzyko przy braku genotypu -0.1 :

$$RR = 0.6/0.1 = 6.0$$

$$OR = 0.6/0.4 / 0.1/0.9 = 13.5$$

‘Rzadka’ w praktyce oznacza <10%

‘Częsta’ w praktyce oznacza >10%

Formalnie

$$OR = RR \times (1 - \text{incid.}_{gen(-)}) / (1 - \text{incid.}_{gen(+)}))$$

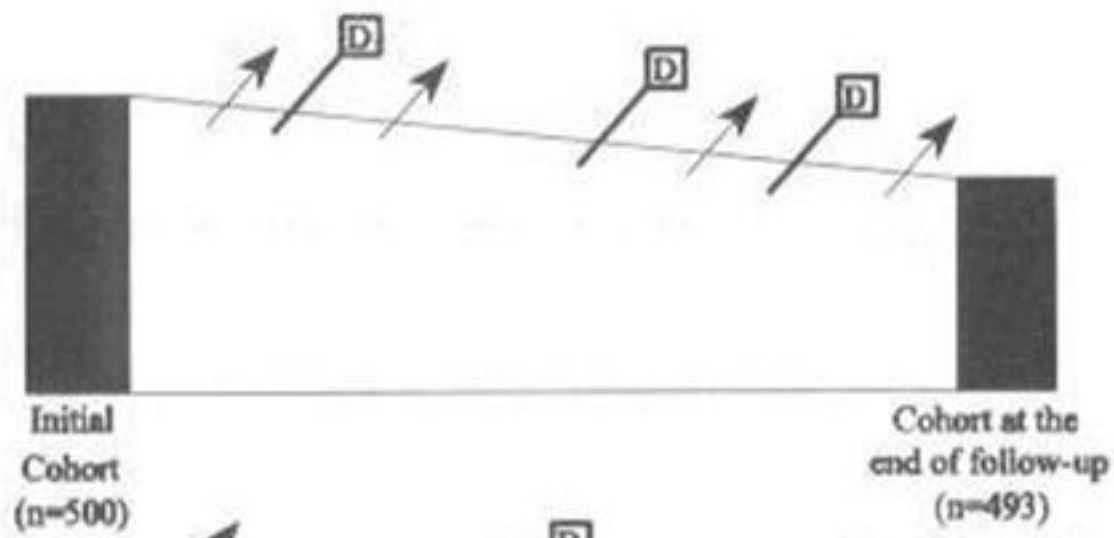
Jeśli $\text{incid.}_{gen(-)}$ i $\text{incid.}_{gen(+)}$ $\ll 1$,

ich iloraz :

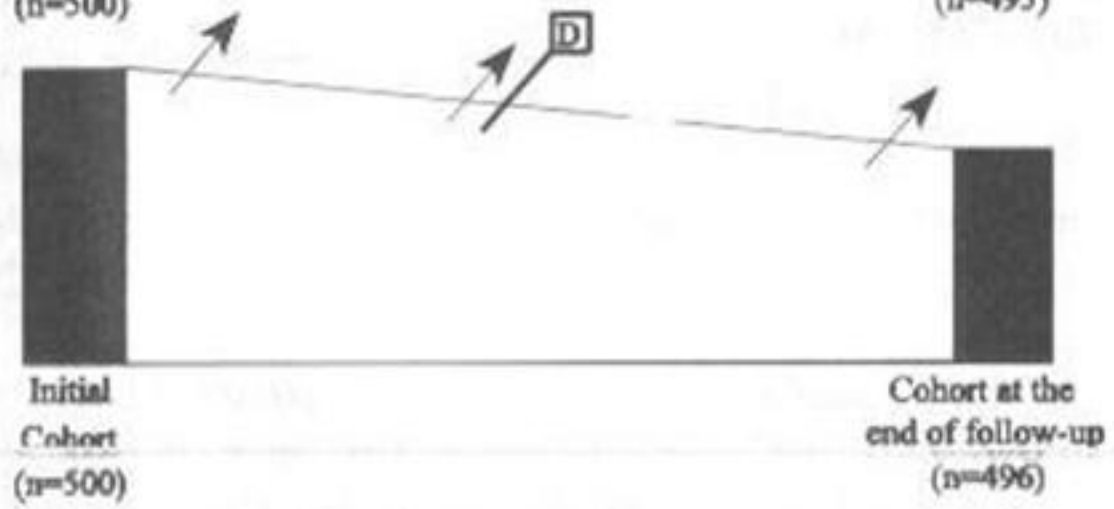
$$\sim 1/1=1$$

W praktyce za wartość graniczną przyjmuje się 10%

Genotyp (+)



Genotyp (-)



Time

Choroba

Genotyp

	7	493
	4	496

Na przykładzie poniżej dla oceny RR choroby kluczowa jest proporcja 7/4 (*obarczona znacznym błędem*)

$$RR = \frac{7/500}{4/500}$$

$$RR = 7/4$$

		Choroba	
		+	-
Genotyp	+	7	493
	-	4	496

W praktyce błąd można zmniejszyć
zwiększając grupę chorych

		Choroba				Choroba				Choroba	
		+	-			+	-			+	-
Genotyp	+	7	493	+	Genotyp	+	700	=	+	707	493
	-	4	496			-	400			-	404

RR=1,76
OR=1,75

RR=1,31
OR=1,75

RR zmienia się istotnie

ale

OR pozostaje bez zmian

!

Ustalenie OR jest zwykle
łatwiejsze

Ogólnie:

OR dla choroby = OR dla genotypu

Iloraz szans (OR) obliczony dla występowania choroby wśród osób z i bez genotypu

$$\mathbf{OR}_{\text{chor.}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{1 - \frac{a}{a+b}} \div \frac{\frac{c}{c+d}}{1 - \frac{c}{c+d}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{b}{a+b}} \div \frac{\frac{c}{c+d}}{\frac{d}{c+d}} = \frac{a}{b} \div \frac{c}{d} = \frac{\mathbf{ad}}{\mathbf{bc}}$$

Iloraz szans (OR) obliczony dla występowania genotypu wśród chorych i zdrowych

		Choroba	
		Tak	Nie
Genotyp	Tak	a	b
	Nie	c	d

$$\mathbf{OR}_{\text{gen.}} = \frac{\frac{a}{a+c}}{1 - \frac{a}{a+c}} \div \frac{\frac{b}{b+d}}{1 - \frac{b}{b+d}}$$

Iloraz szans (OR) obliczony dla występowania genotypu wśród chorych i zdrowych c. d.

$$\mathbf{OR_{gen.}} = \frac{\frac{\frac{a}{a+c}}{1 - \frac{a}{a+c}}}{\frac{\frac{b}{b+d}}{1 - \frac{b}{b+d}}} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{a+c}} = \frac{a}{c} = \frac{\mathbf{ad}}{\mathbf{bc}}$$

Podsumowanie

- Względne ryzyko (RR) jest preferowaną miarą siły powiązania genotypu i choroby istotną w ocenie ryzyka u pacjenta
- W praktyce łatwiej jest ustalić iloraz szans (OR)
- Iloraz szans (OR) stanowi dobre przybliżenie względnego ryzyka jeśli choroba występuje stosunkowo rzadko ($<10\%$) zarówno u osób z genotypem jak i bez.

Dziękuję za uwagę !

Co ważne !

$$\mathbf{OR}_{\text{gen.}} = \frac{\frac{\frac{a}{a+c}}{1 - \frac{a}{a+c}}}{\frac{\frac{b}{b+d}}{1 - \frac{b}{b+d}}} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{a+c}} = \frac{a}{c} = \frac{\mathbf{ad}}{\mathbf{bc}}$$

OR dla choroby = OR dla genotypu

Iloraz szans (OR) dla choroby wśród osób z genotypem
względem osób bez genotypu cd.

$$\mathbf{OR}_{\text{chor.}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{1 - \frac{a}{a+b}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{b}{a+b}} = \frac{a}{b} = \frac{\frac{a}{c+d}}{1 - \frac{c}{c+d}} = \frac{\frac{a}{c+d}}{\frac{d}{c+d}} = \frac{ad}{bc}$$