Longitudinal data analysis (modern methods)

Advanced modelling with R

Juan R Gonzalez
juanr.gonzalez@isglobal.org

BRGE -Bioinformatics Research Group in Epidemiology
ISGlobal -Barcelona Institute for Global Health
http://brge.isglobal.org

Modelos modernos para datos longitudinales

- Datos longitudinales recogen observaciones repetidas de la variable respuest a lo largo del tiempo, en un mismo individuo
- El análisis correcto de estos datos contempla que la correlación entre las medidas de cada sujeto es tenida en cuenta
- A parte de las aproximaciones tradicionales (vistas en la clase anterior), también se puede:
  - Utilizar *Ecuaciones de Estimación Generalizadas*: GEE
  - Modelos lineales mixtos

Modelos GEE

- Modelan la esperanza marginal o poblacional incorporando la correlación entre las observaciones correspondientes a un mismo individuo, y se asume independencia de los individuos
- Admiten que la variable respuesta siga una distribución distinta a la Gausiana
- Consideran una ecuación de estimación que se escribe en dos partes: una para modelar los parametros de regresión y la segunda para modelar la correlación
- Son bastante flexibles ya que el modelo sólo necesita explicitar una función “link”, una función de varianza y una estructura de correlación

Modelos GEE

- Funcionan bien cuando:
  - el número de observaciones por sujeto es pequeño y el número de sujetos es grande
  - se tratan estudios longitudinales donde las medidas siempre se toman en el mismo instante de tiempo para todos los sujetos

Modelos GEE: Formulación

- Parte sistemática [lo mismo que un GLM]

$$g(E(Y_{ij})) = g(\mu_{ij}) = \beta' X_{ij}$$

  donde $i = 1, \ldots, n$ y $j = 1, \ldots, n_i$, y n denota el número de individuos, y n_i el número de medidas repetidas para el individuo i-ésimo

- Parte aleatoria

$$V(Y_{ij}) = \nu(\mu_{ij})\phi$$

  donde ν es la función de la varianza y ϕ el parámetro de escala

- Además se tiene que explicitar la estructura de la correlación mediante la *working correlation matrix*, $R(\alpha)$

Modelos GEE

- Independence,

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

- Exchangeable,

$$\begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho \\ \rho & 1 & \rho \\ \rho & \rho & 1 \end{pmatrix}$$

- Autoregressive order 1,

$$\begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho^2 \\ \rho & 1 & \rho \\ \rho^2 & \rho & 1 \end{pmatrix}$$

- Unstructured,

$$\begin{pmatrix} 1 & \rho_{12} & \rho_{13} \\ \rho_{12} & 1 & \rho_{23} \\ \rho_{13} & \rho_{23} & 1 \end{pmatrix}$$

Figure 1: GEE correlation structures

Modelos GEE

- No es necesaria la especificación de un modelo estadístico. Es decir, no es necesario conocer $f(y|\textit{parámetros})$. Así, son flexibles, pero:
  - la estimación de las β's no tiene porqué se la mejor posible
  - la inferencia está basada en resultados asintóticos
  - los métodos de validación son complicados
- La estimación de los parámetros se puede encontrar en muchos sitios (ver por ejemplo Liang y Zeger, Biometrika, 1986 o Zeger et al, Biometrics, 1988)
- Si hay datos faltantes (missing) la estimación sólo es correcta si los missing son MCAR (missing completely at Random)

Modelos GEE: estimación de parámetros

La función `geeglm` from the `geepack` es muy similar a la `glm`

```
geeglm(formula, family=gaussian, data, id, zcor=NULL, constr,
                                    std.err="san.se")
```

`formula`	Symbolic description of the model to be fitted
`family`	Description of the error distribution and link function
`data`	Optional dataframe
`id`	Vector that identifies the clusters
`zcor`	Enter a user defined correlation structure
`constr`	Working correlation structure: `"independence"`, `"exchangeable"`, `"ar1"`, `"unstructured"`, `"userdefined"`
`std.err`	Type of standard error to be calculated. Default `"san.se"` is the robust (sandwich) estimate; use `"jack"` for approximate jackknife variance estimate

Figure 2: geeglm arguments

Modelos GEE: estimación de parámetros

- For a `geeglm` object returned by `geeglm()`, the functions `drop1()`, `confint()` and `step()` do not apply; however `anova()` does apply.
- The function `esticon()` in the `doBy` package computes and test linear functions of the regression parameters for `lm`, `glm` and `geeglm` objects
- Basic syntax,

```
esticon(obj, cm, beta0, joint.test=FALSE)
```

`obj`	Model object
`cm`	Matrix specifying linear functions of the regression parameters (one linear function per row and one column for each parameter)
`beta0`	Vector of numbers
`joint.test`	If `TRUE` joint Wald test of the hypothesis `Lbeta=beta0` is made, default is one test for each row, `(Lbeta).i=beta0.i`

Figure 3:

esticon()

- Let $\hat{\beta} = (\hat{\beta}_1, \ldots, \hat{\beta}_p)$ denote the estimated parameters. Also let $k = (k_1, \ldots, k_p)$ denote a vector of constants; one row of the matrix for the `cm` argument. Then $c = k^T\beta = k_1\beta_1 + \ldots + k_p\beta_p$.
- `esticon()` calculates the linear combinations of the parameter estimates c, the standard error and the confidence interval
- Specify a value for `beta0` to test $H_0 : c =$ `beta0`
- If `joint.test=TRUE` then all of the linear combinations are tested jointly

Figure 4: esticon function

GEE: estimación de parámetros

`ohio` dataset: Health effect of air pollution. Children followed for four years, wheeze status (`resp`: 0-no, 1-yes) recorded annually as well as maternal smoking and age (0 is 9 years old) [**datos en formato largo**]

```
library(geepack)
data(ohio)
head(ohio)
```

```
  resp id age smoke
1    0  0  -2     0
2    0  0  -1     0
3    0  0   0     0
4    0  0   1     0
5    0  1  -2     0
6    0  1  -1     0
```

GEE: estimación de parámetros

El outcome es binario -> binomial

```
fit.exch <- geeglm(resp~age+smoke,
                   family=binomial(link="logit"),
                   data=ohio, id=id,
                   corstr = "exchangeable",
                   std.err="san.se")
fit.unstr <- geeglm(resp~age+smoke,
                    family=binomial(link="logit"),
                    data=ohio, id=id,
                    corstr = "unstructured",
                    std.err="san.se")
```

GEE: estimación de parámetros

```
summary(fit.exch)
```

```
Call:
geeglm(formula = resp ~ age + smoke, family = binomial(link = "logit"),
    data = ohio, id = id, corstr = "exchangeable", std.err = "san.se")

 Coefficients:
            Estimate  Std.err    Wald Pr(>|W|)
(Intercept) -1.88043  0.11389 272.597  < 2e-16 ***
age         -0.11338  0.04386   6.684  0.00973 **
smoke        0.26508  0.17775   2.224  0.13588
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Estimated Scale Parameters:
            Estimate Std.err
(Intercept)   0.9985  0.1116

Correlation: Structure = exchangeable  Link = identity

Estimated Correlation Parameters:
      Estimate Std.err
alpha   0.3543 0.06244
Number of clusters:   537   Maximum cluster size: 4
```

GEE: estimación de parámetros

```r
summary(fit.unstr)
```

```
Call:
geeglm(formula = resp ~ age + smoke, family = binomial(link = "logit"),
    data = ohio, id = id, corstr = "unstructured", std.err = "san.se")

 Coefficients:
            Estimate Std.err   Wald Pr(>|W|)
(Intercept)  -1.8886  0.1140 274.64   <2e-16 ***
age          -0.1149  0.0442   6.75   0.0094 **
smoke         0.2535  0.1782   2.02   0.1548
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Estimated Scale Parameters:
            Estimate Std.err
(Intercept)     1.01   0.115

Correlation: Structure = unstructured  Link = identity

Estimated Correlation Parameters:
          Estimate Std.err
alpha.1:2    0.350  0.0732
alpha.1:3    0.308  0.0711
alpha.1:4    0.303  0.0710
alpha.2:3    0.470  0.0864
alpha.2:4    0.319  0.0736
alpha.3:4    0.376  0.0788
Number of clusters:   537   Maximum cluster size: 4
```

GEE: estimación de parámetros

Edad como categórica

```
fit <- geeglm(resp~factor(age)+smoke, family=binomial(link="logit"),
              data=ohio, id=id, corstr = "exchangeable",
              std.err="san.se")
summary(fit)
```

```
Call:
geeglm(formula = resp ~ factor(age) + smoke, family = binomial(link = "logit"),
    data = ohio, id = id, corstr = "exchangeable", std.err = "san.se")

 Coefficients:
             Estimate Std.err   Wald Pr(>|W|)
(Intercept)   -1.7434  0.1374 161.00   <2e-16 ***
factor(age)-1  0.0540  0.1323   0.17     0.68
factor(age)0  -0.0278  0.1388   0.04     0.84
factor(age)1  -0.3755  0.1467   6.55     0.01 *
smoke          0.2712  0.1781   2.32     0.13
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Estimated Scale Parameters:
            Estimate Std.err
(Intercept)        1   0.115

Correlation: Structure = exchangeable  Link = identity

Estimated Correlation Parameters:
      Estimate Std.err
alpha    0.354  0.0636
Number of clusters:   537   Maximum cluster size: 4
```

GEE: estimación de parámetros

Podemos testar el efecto de una covariable usando un test de razón de verosimilitud

```
fit1 <- geeglm(resp ~ factor(age) + smoke,
               family=binomial(link="logit"),
               data=ohio, id=id, corstr = "exchangeable",
               std.err="san.se")
fit2 <- geeglm(resp ~ factor(age), family=binomial(link="lo
               data=ohio, id=id, corstr = "exchangeable",
               std.err="san.se")
```

GEE: estimación de parámetros

```
anova(fit1, fit2)
```

```
Analysis of 'Wald statistic' Table

Model 1 resp ~ factor(age) + smoke
Model 2 resp ~ factor(age)
  Df   X2 P(>|Chi|)
1  1 2.32      0.13
```

GEE: estimación de parámetros

Podemos hacer un test para un parámetro en particular

```
library(doBy)
est <- esticon(fit, diag(5))
est
```

```
      beta0 Estimate Std.Error X2.value      DF Pr(>|X^2|)    Lower
[1,]   0.0000  -1.7434    0.1374 160.9952  1.0000     0.0000  -2.0127
[2,]   0.0000   0.0540    0.1323   0.1667  1.0000     0.6831  -0.2053
[3,]   0.0000  -0.0278    0.1388   0.0400  1.0000     0.8415  -0.2998
[4,]   0.0000  -0.3755    0.1467   6.5521  1.0000     0.0105  -0.6631
[5,]   0.0000   0.2712    0.1781   2.3191  1.0000     0.1278  -0.0778
     Upper
[1,] -1.47
[2,]  0.31
[3,]  0.24
[4,] -0.09
[5,]  0.62
```

GEE: estimación de parámetros

ORs e IC95%

```
OR.CI <- exp(cbind(est$Estimate, est$Lower, est$Upper))
rownames(OR.CI) <- names(coef(fit))
colnames(OR.CI) <- c("OR", "Lower OR", "Upper OR")
OR.CI
```

```
                    OR Lower OR Upper OR
(Intercept)    0.175     0.134     0.229
factor(age)-1  1.055     0.814     1.368
factor(age)0   0.973     0.741     1.277
factor(age)1   0.687     0.515     0.916
smoke          1.312     0.925     1.859
```

GEE: estimación de parámetros

- Podemos preguntarnos . . . ¿cuál es el riesgo de 'wheezing' a los 9 años para un niño cuya madre ha fumado?
- Es decir, estima [smoke+factor(age)0] - [factor(age)-1]

```
val <- esticon(fit, c(0,-1,1,0,1))
exp(val$Estimate)
```

```
[1] 1.21
```

```
val
```

```
      beta0 Estimate Std.Error X2.value     DF Pr(>|X^2|)
[1,]  0.000    0.189     0.215    0.773  1.000       0.379 -
```

Modelos mixtos

- Como vimos en la sesión anterior, se podría usar un modelo lineal, pero:
  - Las observaciones repetidas en cada grupo o cluster, no son necesariamente independientes.
  - Con frecuencia, no solo se quieren tomar decisiones respecto de los grupos o cluster observados, sino que se quiere valorar el efecto de las variables explicativas en una población de la que los grupos son una muestra.
  - Puede ser de interés valorar la variación del efecto de x de un grupo a otro.
  - La estimación del efecto medio de las variables explicativas en cada grupo puede ser muy deficiente si no se recoge la posible variabilidad entre los grupos.

Modelos mixtos

- Modeliza la realación entre la variable dependiente y las covariables
- Estima la correlación intra-individuo (se puede especificar una estructura)
- Se pueden aplicar a muchas situaciones (datos multinivel, ANOVA, datos longitudinales)
- No requieren puntos equidistantes (son covariables -se modeliza el efecto)
- Son robustos ante los missing

Modelos mixtos

Un modelo mixto se puede representar como:

$$y = X\beta + Zu + \epsilon$$

donde

- $[y]$ son las observaciones, con media $E(y) = X\beta$
- $[\beta]$ es un vector de efectos fijos
- $[u]$ is un vector i.i.d de variables aleatorias con media $E(u) = 0$ y matriz de varianza-covarianza $\text{var}(u) = G$
- $[\epsilon]$ es un vector de términos i.i.d. correspondientes al error aleatorio con media $E(\epsilon) = 0$ y varianza $\text{var}(\epsilon) = R$
- $[X$ and $Z]$ son matrices de regresores que relacionan las observaciones y con β y u

Modelos mixtos

- Modelo sencillo para interpretar (modelo lineal mixto con intercept aleatorio)

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 X_{ij} + a_{ij} + \epsilon_{ij}$$
$$a_i \ N(0, \tau_a^2) \ , \tau_a^2 \geq 0$$
$$\epsilon_{ij} \ N(0, \tau^2) \ , \tau^2 > 0$$

- El modelo presenta ahora un intercept aleatorio (centrado en 0) que depende del individuo i-ésimo
- La varianza del efecto aleatorio recoge la variabilidad entre los diferentes individuos
- La varianza del error recoge la variabilidad dentro de cada individuo no explicada por el modelo. NOTA: si la varianza del efecto aleatorio fuese nula, el modelo coincidiría con el modelo de efectos fijos o de regresión lineal.

Modelos mixtos

- librería `nlme` o `lme4`
- **`BodyWeight`**: Rat weight over time for different diets

```
library(nlme)
data("BodyWeight" , package="nlme")
head(BodyWeight)
```

```
Grouped Data: weight ~ Time | Rat
  weight Time Rat Diet
1    240    1   1    1
2    250    8   1    1
3    255   15   1    1
4    260   22   1    1
5    262   29   1    1
6    258   36   1    1
```

Modelos mixtos

Debemos especificar la estructura de los datos mediante la función groupedData

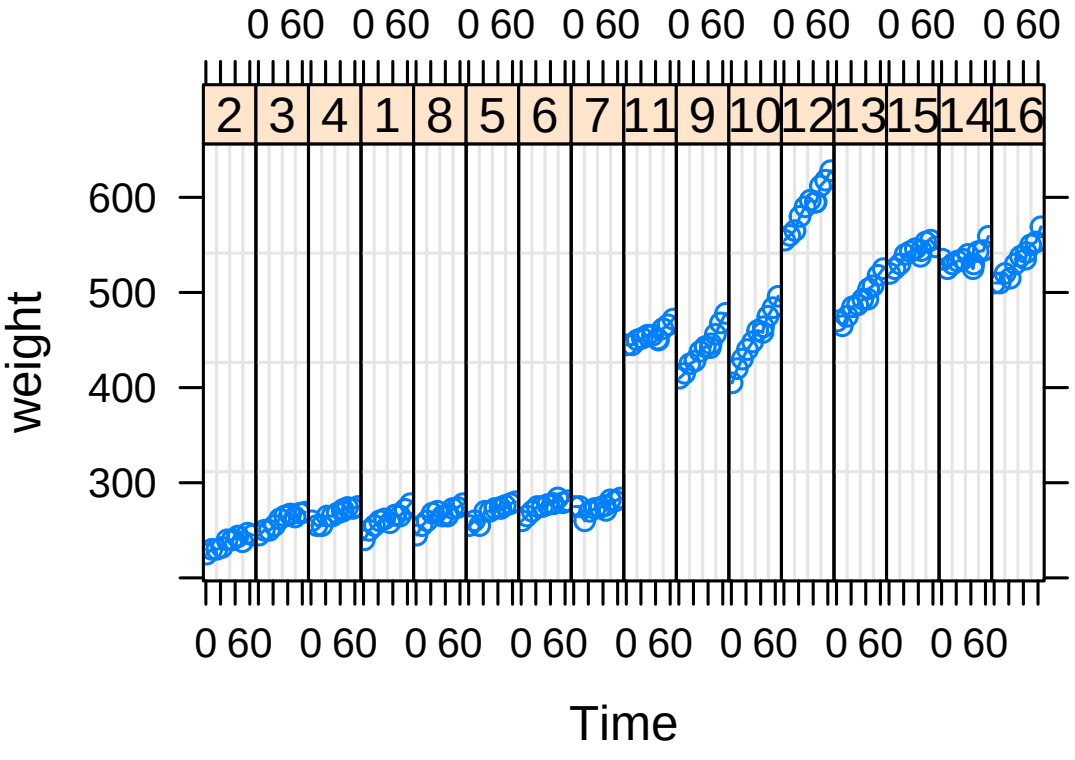
```
datos.s <-groupedData(weight ~ Time | Rat, BodyWeight)
head(datos.s)
```

```
Grouped Data: weight ~ Time | Rat
  weight Time Rat Diet
1    240    1   1    1
2    250    8   1    1
3    255   15   1    1
4    260   22   1    1
5    262   29   1    1
6    258   36   1    1
```

Modelos mixtos

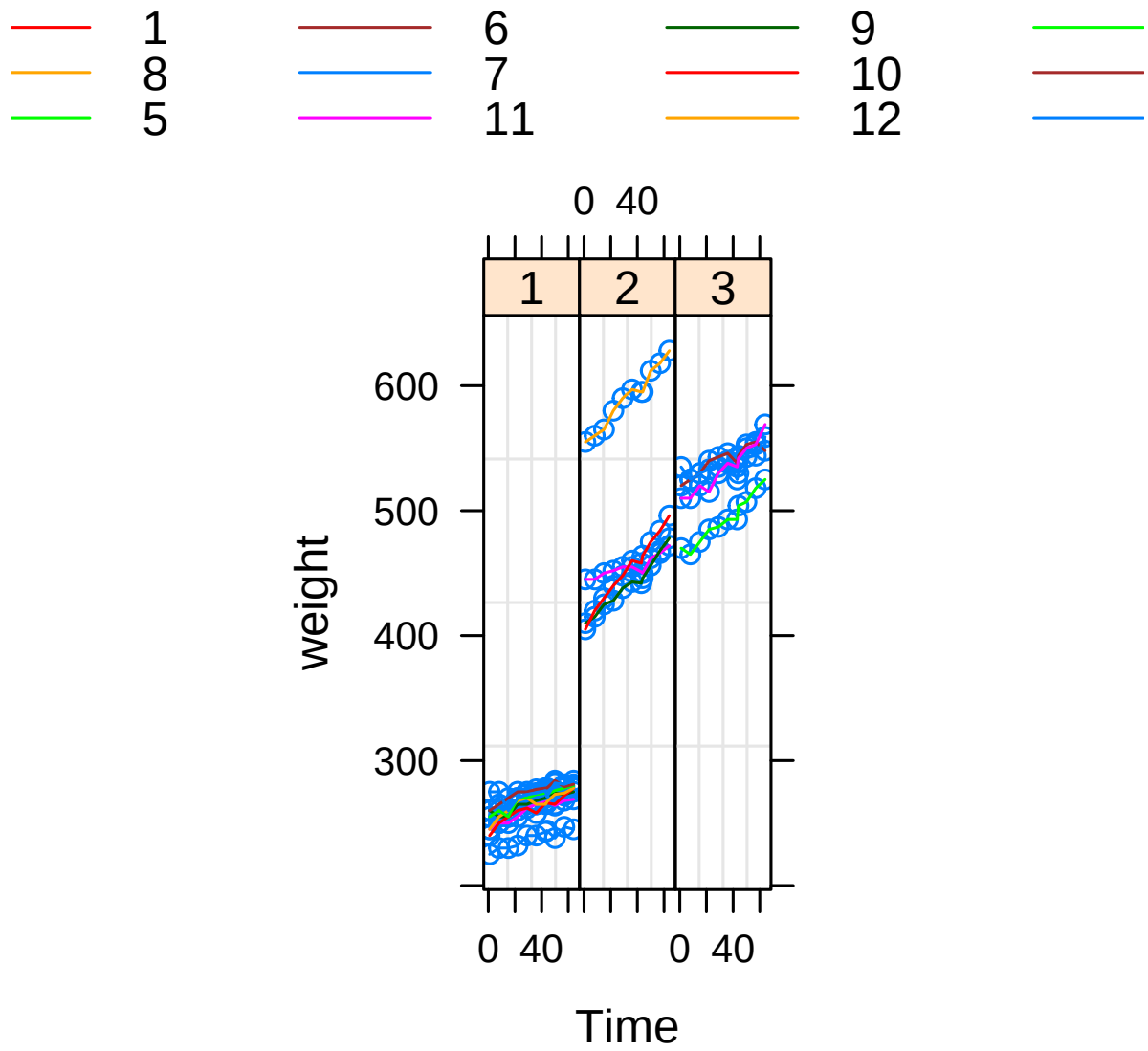
Usa la librería `trellis` para graficar (muy potente)

```
plot(datos.s)
```



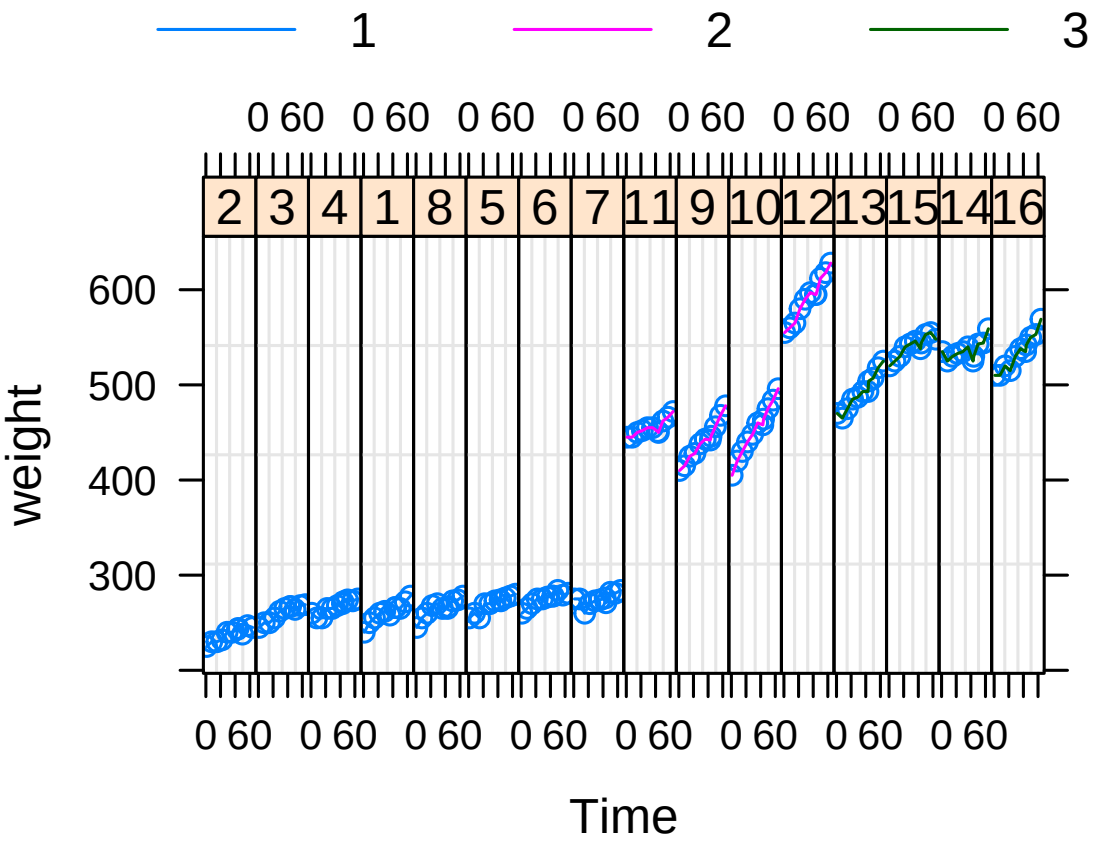
Modelos mixtos

```
plot(datos.s, outer="Diet")
```



Modelos mixtos

```
plot(datos.s, inner="Diet")
```



Modelos mixtos

El modelo de intercept aleatorio puede estimarse con:

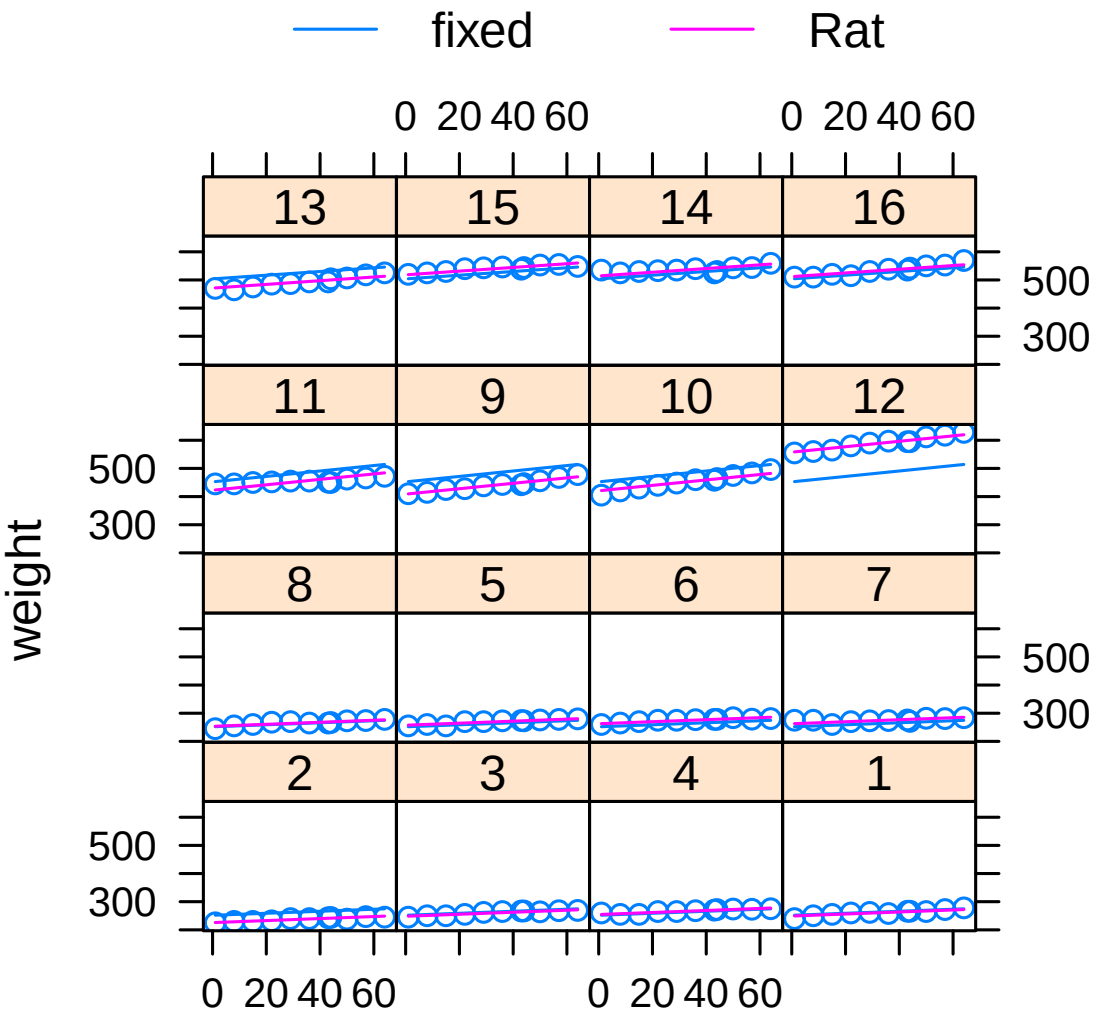
```
mod.lme <-lme(weight ~ Time * Diet, datos.s, random =  ~ 1)
mod.lme
```

```
Linear mixed-effects model fit by REML
  Data: datos.s
  Log-restricted-likelihood: -616
  Fixed: weight ~ Time * Diet
(Intercept)        Time       Diet2       Diet3  Time:Diet2  Time:Diet3
    251.652       0.360     200.665     252.072       0.606       0.298

Random effects:
 Formula: ~1 | Rat
        (Intercept) Residual
StdDev:        36.6      6.4

Number of Observations: 176
Number of Groups: 16
```

Modelos mixtos

Y podemos estimar la parte fija y aleatoria con

```
plot(augPred(mod.lme, level = 0:1, length.out = 2))
```



Modelos mixtos

```
summary(mod.lme)
```

```
Linear mixed-effects model fit by REML
 Data: datos.s
   AIC  BIC logLik
  1248 1273   -616

Random effects:
 Formula: ~1 | Rat
        (Intercept) Residual
StdDev:        36.6      6.4

Fixed effects: weight ~ Time * Diet
             Value Std.Error  DF t-value p-value
(Intercept) 251.7     13.01 157   19.34       0
Time          0.4      0.04 157   10.25       0
Diet2       200.7     22.54  13    8.90       0
Diet3       252.1     22.54  13   11.18       0
```

Modelos mixtos

Comparamos con un modelo lineal

```
mod.lm <-lm(weight ~ Time * Diet, BodyWeight)
summary(mod.lm)
```

```
Call:
lm(formula = weight ~ Time * Diet, data = BodyWeight)

Residuals:
   Min     1Q Median     3Q    Max
-51.83 -24.22   0.66  10.44 113.89

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  251.652      7.263   34.65   <2e-16 ***
Time           0.360      0.187    1.92    0.057 .
Diet2        200.665     12.581   15.95   <2e-16 ***
Diet3        252.072     12.581   20.04   <2e-16 ***
Time:Diet2     0.606      0.324    1.87    0.064 .
Time:Diet3     0.298      0.324    0.92    0.359
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 34.2 on 170 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.93,  Adjusted R-squared:  0.928
F-statistic:  450 on 5 and 170 DF,  p-value: <2e-16
```

Modelos mixtos

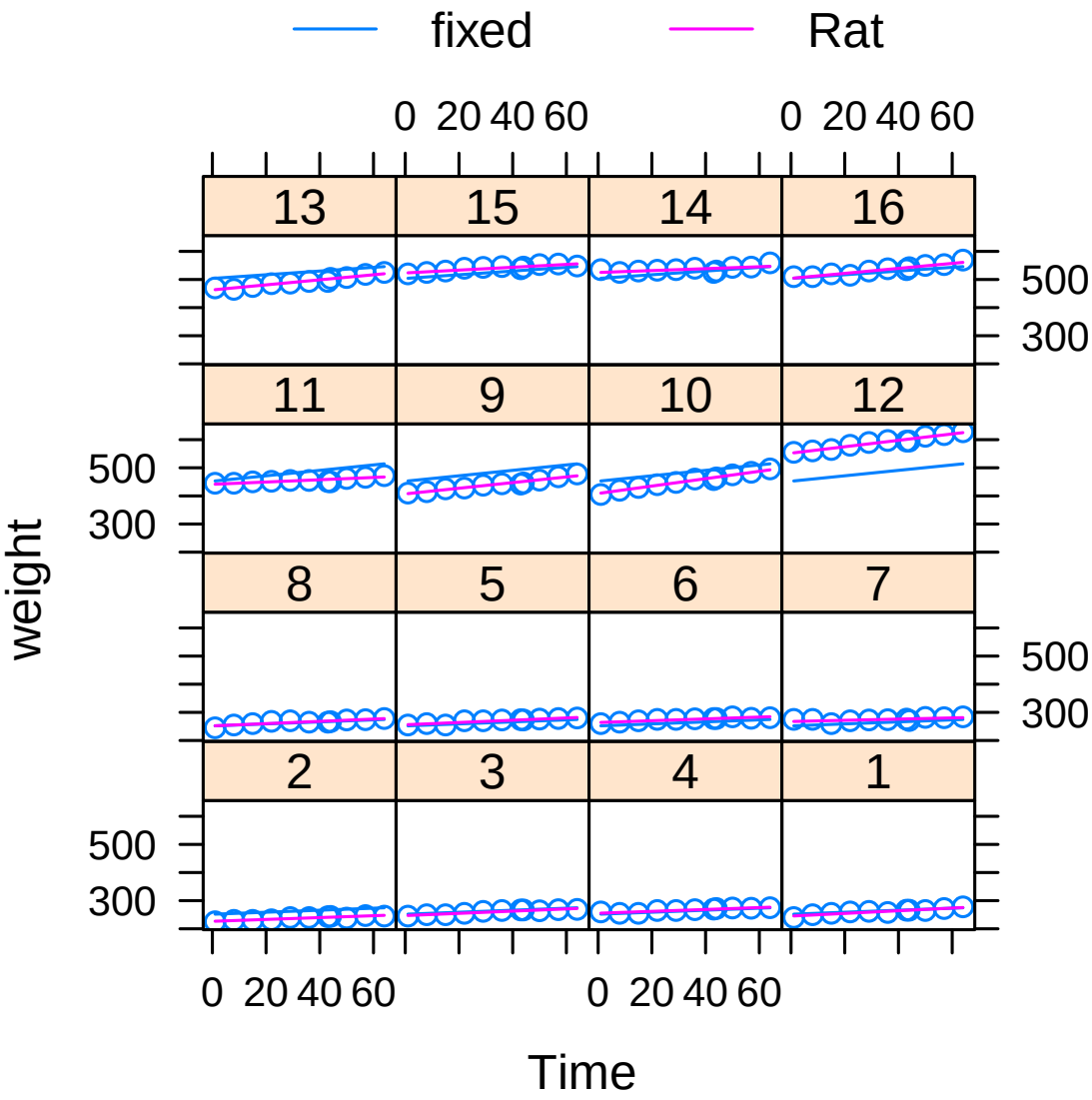
El modelo con intercept y pendiente aleatoria puede estimarse con:

```
mod.lme2 <-lme(weight ~ Time * Diet, random = ~ Time,
               datos.s)
summary(mod.lme2)
```

```
Linear mixed-effects model fit by REML
 Data: datos.s
      AIC      BIC    logLik
  1171.72 1203.078 -575.8599

Random effects:
 Formula: ~Time | Rat
 Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
            StdDev     Corr
(Intercept) 36.9390723 (Intr)
Time         0.2484113 -0.149
Residual     4.4436052

Fixed effects: weight ~ Time * Diet
                Value Std.Error  DF   t-value p-value
(Intercept) 251.65165 13.094025 157 19.218816  0.0000
Time          0.35964  0.091140 157  3.946019  0.0001
Diet2       200.66549 22.679516  13  8.847873  0.0000
Diet3       252.07168 22.679516  13 11.114509  0.0000
Time:Diet2    0.60584  0.157859 157  3.837858  0.0002
Time:Diet3    0.29834  0.157859 157  1.889903  0.0606
 Correlation:
           (Intr) Time   Diet2  Diet3  Tm:Dt2
Time       -0.160
Diet2      -0.577  0.092
Diet3      -0.577  0.092  0.333
Time:Diet2  0.092 -0.577 -0.160 -0.053
Time:Diet3  0.092 -0.577 -0.053 -0.160  0.333
```

Modelos mixtos

```
plot(augPred(mod.lme2, level = 0:1, length.out = 2))
```



Modelos mixtos

¿cuál es necesario?

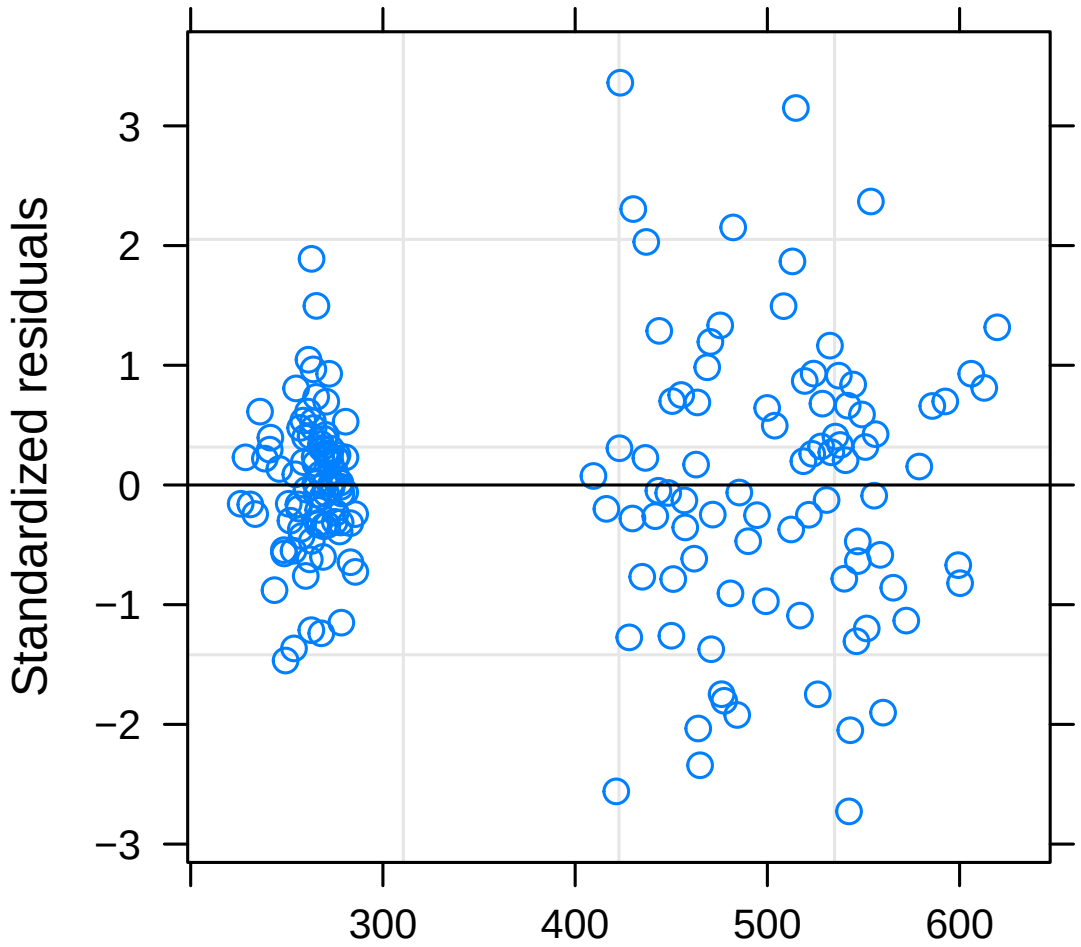
```
anova(mod.lme, mod.lme2)
```

```
         Model df      AIC      BIC    logLik   Test  L.Ratio p-value
mod.lme      1  8 1248.245 1273.332 -616.1226
mod.lme2     2 10 1171.720 1203.078 -575.8599 1 vs 2 80.52543  <.0001
```

Modelos mixtos

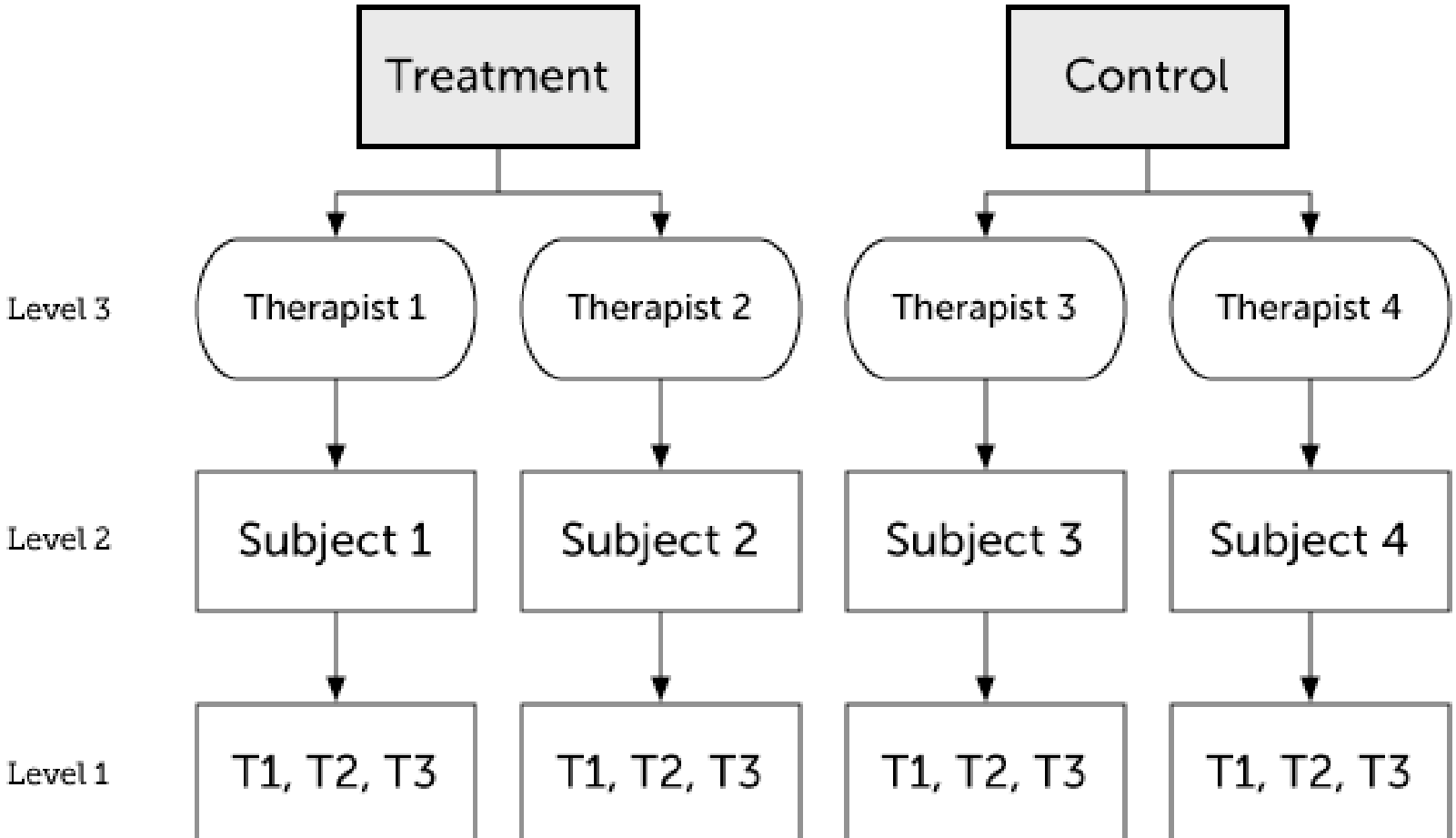
Model checking

```
plot(mod.lme)
```



Modelos anidados

Los **efectos anidados**, el factor aparece SÓLO dentro de un nivel particular de otro factor (cada ojo es de un individuo); para los **efectos cruzados** un factor puede aparecer en más de un nivel de otro factor



Modelos anidados

```
mod.nested <- lme(y ~ time*covar,
                  random = ~ time | teraphist/subject,
                  data = df)
```

Exercises

1. Analiza de nuevo los datos `agudezavisual.txt` usando un modelo mixto (ojo dentro de individuo) [NOTA: diferente al modelo tradicional que agregaría los datos]. ¿Hay un efecto tiempo?
2. El dataset `Milk` estudia el contenido de proteina en la leche de vaca (variable `protein`). Se dispone de datos desde el parto (variable `Time`) para distintas vacas (variable `Cow`). Estamos interesados en saber qué dieta (variable `Diet`) produce una leche con un mayor contenido de proeínas. Contesta a esta pregunta analizando los datos que puedes cargar con

```
data("Milk", package="nlme")
```

3. Investigadores están interesados en saber si la distancia entre dientes (variable `distance`) en niños y niñas (variable `Sex`) que llevan ortodocia evoluciona de la misma manera a lo largo del tiempo (variable age). Contesta a esta pregunta científica analizando los datos que puedes cargar en R con:

```
data("Orthodont", package="nlme")
```