

TARTU ÜLIKOOL
Loodus- ja täppisteaduste valdkond
Arvutiteaduse instituut
Andmeteaduse õppekava

Karolin Rips

Geneetilise riskiskoori ja vaimse tervise
häirete koosmõju
südame-veresoonkonnahaiguste riskile

Magistritöö (15 EAP)

Juhendajad: Kelli Lehto, PhD
Krista Fischer, PhD

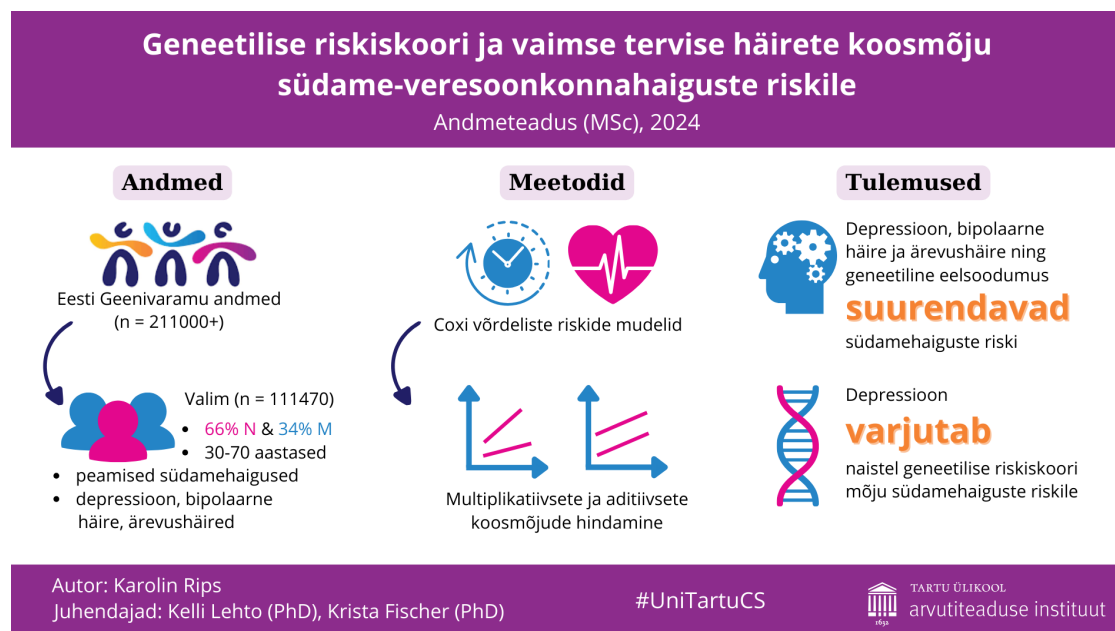
Tartu 2024

Geneetilise riskiskoori ja vaimse tervise häirete koosmõju südame-veresoonkonnahaiguste riskile

Lühikokkuvõte: Südame-veresoonkonnahaigused (SVH) on Eestis peamiseks surmapõhjuseks. Enneaegse suremuse vältimiseks on oluline hinnata haigestumise riski juba enne sümptomite avaldumist. Selleks saab luua riskimudeleid, mis arvestavad SVH riski mõjutavate keskkonnategurite ning geneetiline eelsoodumusega. Samuti on leitud seoseid vaimse tervise häirete ja SVH riski vahel. Magistritöös uuritakse, kas ja kuidas mõjutavad depressioon, bipolaarne häire ja ärevushäired SVH riski ning kas esineb nende haiguste koosmõju südame isheemiatõve polügeense riskiskooriga (PRS). Töös kasutatakse SVH riski hindamiseks Eesti Geenivaramu andmeid ja elukestusanalüüsi meetodeid. Tulemuseks selgus, et nii depressioon, ärevushäire kui ka bipolaarne häire suurendavad SVH riski. Lisaks leiti, et naistel esineb PRS-i ja depressiooni vaheline negatiivne koosmõju SVH riskile – depressioon suurendab SVH riski olulisel määral ja depressiooni esinemisel puudub PRS-i täiendav mõju (võib öelda, et depressioon varjutab PRS-i mõju).

Võtmesõnad: Elukestusanalüüs, polügeenne riskiskoor, südame-veresoonkonnahaigused, vaimse tervise häired, koosmõju

CERCS: P160 Statistika, operatsioonanalüüs, programmeerimine, finants- ja kindlustusmatemaatika

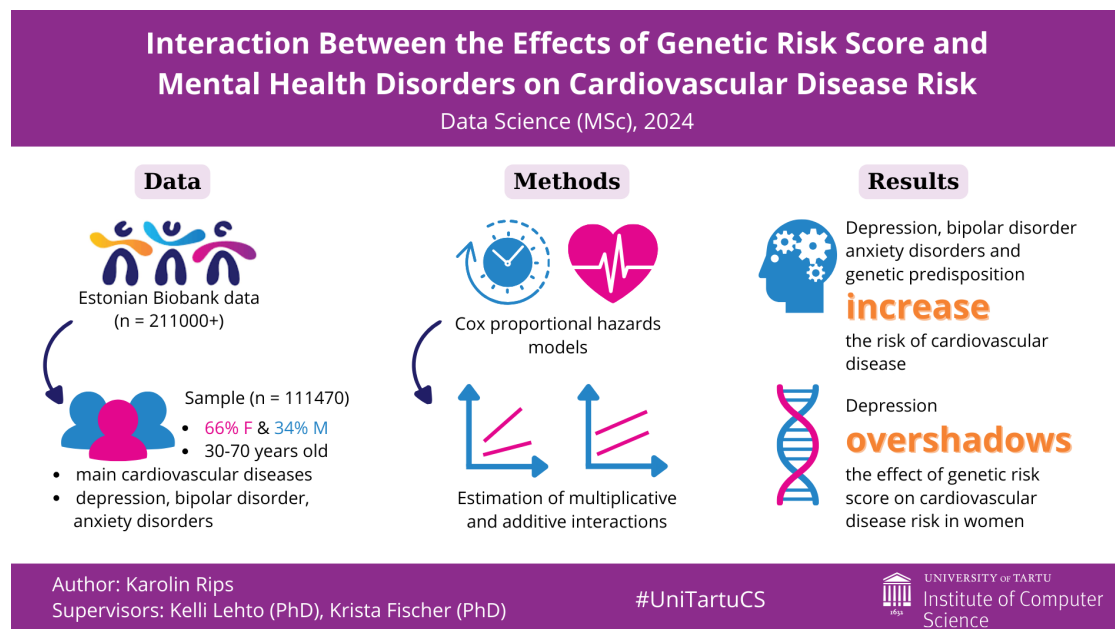


Interaction Between the Effects of Genetic Risk Score and Mental Health Disorders on Cardiovascular Disease Risk

Abstract: Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in Estonia. In order to avoid premature mortality, it is important to assess the risk of disease even before symptoms occur. For this purpose, risk models can be created that take into account the environmental factors influencing the risk of CVD and genetic predisposition. Associations between mental health disorders and CVD risk have also been found. The master's thesis examines whether and how depression, bipolar disorder and anxiety disorders affect the risk of CVD and whether there is an interaction between the effects of these diseases and polygenic risk score (PRS) for coronary heart disease. Data from the Estonian Biobank and survival analysis methods are used to assess CVD risk. As a result, depression, anxiety disorder, and bipolar disorder increase the risk of CVD. Furthermore, a negative interaction between PRS and depression on CVD risk was found in women – depression significantly increases the risk of CVD, and there is no additional effect of PRS in the presence of depression (in other words, depression overshadows the effect of PRS).

Keywords: Survival analysis, polygenic risk score, cardiovascular diseases, mental health disorders, interaction

CERCS: P160 Statistics, operation research, programming, actuarial mathematics



Sisukord

1	Sissejuhatus	5
2	Lühendid	7
3	Teoreetiline taust	8
3.1	Südame-veresoonkonnahaiguste (SVH) riski mõjutavad tegurid	8
3.2	Depressioon, bipolaarne häire ja ärevushäired	10
3.3	Polügeensed riskiskoorid	11
3.4	Koosmõjud statistilistes mudelites	13
4	Kasutatud andmed ja metoodika	17
4.1	Andmestiku ülevaade	17
4.1.1	Tunnused	17
4.1.2	Kirjeldav analüüs	18
4.2	Elukestusanalüüsi meetodid	21
4.2.1	Riski- ja üleelamisfunktsioon	22
4.2.2	Kaplan-Meieri hinnang üleelamisfunktsioonile	22
4.2.3	Coxi võrdeliste riskide mudel	23
4.3	Aditiivsete koosmõjude testid võrdeliste riskide mudelis	25
5	Tulemused	27
5.1	Vaimse tervise häirete mõju SVH riskile	27
5.2	Polügeense riskiskoori mõju SVH riskile	28
5.3	Depressiooni ja polügeense riskiskoori koosmõju SVH riskile	29
5.4	Bipolaarse häire ja polügeense riskiskoori koosmõju SVH riskile	33
5.5	Ärevushäire ja polügeense riskiskoori koosmõju SVH riskile	36
5.6	Depressiooni, ärevushäire ja polügeense riskiskoori mõju SVH riskile	40
6	Arutelu	42
7	Kokkuvõte	44
	Viidatud kirjandus	48
	Lisad	49
	I. Aditiivsete koosmõjude hinnangute usaldusintervallid	53
	II. Mudelite hinnangud südame-veresoonkonnahaiguste riskile	54
	III. Litsents	57

1 Sissejuhatus

Südame-veresoonkonnahaigused (SVH) on Eestis üks sagedasem põhjus, miks inimesed enneaegselt surevad (Tervise Arengu Instituut, 2022). Igal aastal sureb SVH tõttu Eestis ligikaudu 8000 inimest, kellest suurem osa sureb südame isheemiatõve või kõrgvererõhktõve tõttu (Eesti Statistikaamet, 2022). Võrreldes Euroopa Liiduga on Eestis suremus SVH-sse tunduvalt suurem – Euroopa Liidus on SVH-st põhjustatud ligikaudu üks kolmandik aastastest surmadest, kuid Eestis ligikaudu pooled (Eurostat, 2021). Seega kuulub Eesti kõrge SVH riskiga riikide hulka ning enneaegsete surmade ja haigestumise vähendamiseks on oluline mõelda SVH riskiteguritele.

Südame isheemiatõbi kulgeb sageli ilma sümptomiteta ning esimeseks avaldumisvormiks võib olla äkksurm või südamelihase infarkt (Saar *et al.*, 2015). Seega võib haiguse avaldumise hetkeks olla raviga alustamiseks juba liiga hilja. Selleks, et teada saada, millised tegurid mõjutavad haigestumise riski, saab luua riskimudeleid. Riskimudelid võimaldavad välja selgitada, millised tunnused ja tunnuste kombinatsioonid suurendavad ning millised vähendavad SVH riski. Need teadmised aitavad nii inimestel endal kui ka arstidel otsustada, mida saab teha haiguste ennetamiseks.

Südame-veresoonkonnahaiguste riski mõjutavad erinevad keskkonnategurid, elustiil ja geneetika. Geneetilise eelsoodumuse hindamiseks kasutatakse polügeenseid ehk paljudest erinevatest geenivariantidest koosnevaid riskiskoori (*polygenic risk score*, PRS). On teada, et PRS mõjutab oluliselt SVH riski ning viimased avaldatud riskiskoorid on varem kasutatud riskiskooridega võrreldes täpsemad (Patel *et al.*, 2023). Seega aitavad riskimudelid, mis võtavad lisaks mittegeneetilistele teguritele arvesse ka geneetilist riski, kindlaks teha kõrge SVH riskiga inimesed.

Eesti täiskasvanud elanikkonnas on väga levinud ka vaimse tervise häired. 2021. aastal kogutud küsitlusuuringu andmete põhjal oli 28% vastanutest risk depressiooniks, 20% vastanutest risk ärevushäireks, 39% unehäirete risk ning 43% vaimse kurnatuse ilmingud (Akkermann *et al.*, 2023). Varasemate uuringute tulemusena on leitud, et mitmetel vaimse tervise häiretel, nagu näiteks depressioonil, bipolaarsel häirel ja skisofreenial, on SVH riski suurendav mõju (Correll *et al.*, 2017). See tähendab, et vaimse tervise häiretega ei pruugi kaasneda ainult neist otseselt põhjustatud sümptomid, vaid aja jooksul võivad tekkida ka teised rasked haigused.

Magistritöö eesmärgiks on uurida, kas ja kuidas mõjutavad depressioon, bipolaarne häire ja ärevushäired peamiste südamehaiguste riski ning kas esineb ka nende haiguste koosmõju südame isheemiatõve PRS-ga. Statistilistes mudelites esineb kahe tunnuse vahel koosmõju, kui ühe tunnuse mõju uuritavale tunnusele sõltub teise tunnuse väärtusest. Kui nii PRS kui ka vaimse tervise häire eraldi suurendavad SVH riski, võib vaimse tervise häirega inimestel olla PRS-i mõju suurem või väiksem võrreldes nendega, kellel vaimse tervise häiret ei ole. Järelikult aitab koosmõju analüüsimine aru saada, kuidas erinevad

riskitegurid üksteise mõju SVH riskile muudavad.

Töös kasutatakse SVH riski hindamiseks Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu (TÜ EGV) andmeid ning elukestusanalüüsi meetodeid. Kasutatav andmebaas sisaldab üle 212 000 inimese tervise- ja genotüübiandmeid (Ojalo *et al.*, 2024). Geneetilise riskiskoorina kasutatakse TÜ EGV andmetel arvutatud südame isheemiatõve polügeenset riskiskoori. Vaimse tervise häirete mõju uurimiseks kasutatakse TÜ EGV andmestikuga lingitud RHK-10 diagnoosikoodi, millest suurem osa on pärit Tervisekassa andmebaasist.

Magistritöö koosneb seitsmest peatükist. Teises peatükis antakse ülevaade töös kasutatavatest lühenditest. Kolmandas peatükis antakse ülevaade varasemalt teada olevatest südame-veresoonkonna haiguste riskiteguritest, analüüsitavatest vaimse tervise häiretest, polügeensetest riskiskooridest ning koosmõjude statistilisest teooriast. Neljandas peatükis kirjeldatakse töös kasutatavat andmestikku ja elukestusanalüüsi meetodeid. Viiendas peatükis esitatakse töö tulemused ning kuuendas peatükis tõlgendatakse saadud tulemusi ja võrreldakse neid varasemate analüüsidega. Viimases ehk seitsmendas peatükis on magistritöö kokkuvõte. Töö tulemusena valminud riskimudelite parameetrite hinnangud ning aditiivsete koosmõjude hinnangute usaldusintervallide teoreetilised arvutuskäigud on esitatud töö lisades.

Magistritöö praktilise osa läbiviimiseks on kasutatud statistikatarkvara R. Töö on vormistatud tekstitöötlusprogrammi \LaTeX abil. Tulemuste visualiseerimiseks ja teoreetiliste jooniste loomiseks on kasutatud R-i ja graafilise disaini tööriista Canva.

2 Lühendid

AP	riskifaktorile omistatud proportsioon (<i>attributable proportion</i>)
GWAS	genoomiülene assotsatsiooniuuring (<i>genome-wide association study</i>)
HR	riskisuhe (<i>hazard ratio</i>)
KMI	kehamassiindeks
PRS	polügeenne riskiskoor (<i>polygenic risk score</i>)
RHK	rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon
RERI	koosmõjust tingitud suhteline liigrisk (<i>relative excess risk due to interaction</i>)
RR	suhteline risk (<i>risk ratio</i>)
S	sünergiaindeks (<i>synergy index</i>)
SNP	ühenukleotiidiline polümorfism (<i>single nucleotide polymorphism</i>)
SVH	südame-veresoonkonnahaigused
SVR	süstoolne vererõhk
TÜ EGV	Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu
UI	usaldusintervall

3 Teoreetiline taust

3.1 Südame-veresoonkonnahaiguste (SVH) riski mõjutavad tegurid

Südame-veresoonkonnahaigused kuuluvad komplekshaiguste hulka, mis tähendab, et nende riski mõjutavad lisaks paljudele geenidele ka keskkonnategurid ja eluviis (Saar *et al.*, 2015). SVH olulisemad riskitegurid saab jagada kolme kategooriasse: individuaalsed tegurid, elustiil ning biokeemilised ja füsioloogilised tegurid (Viigimaa *et al.*, 2006). Individuaalsete tegurite hulka kuuluvad sugu, vanus, geneetika ning endal ja lähisugulastel esinenud SVH ajalugu. Elustiili kirjeldavad toitumine, füüsiline aktiivsus ja suitsetamine. Biokeemilisteks ja füsioloogilisteks teguriteks on ülekaalulisus, teiste SVH-d mõjutavate haiguste esinemine ning vere keemiline koostis.

Euroopas on SVH riski hindamiseks pikka aega kasutatud 2003. aastal välja töötatud SCORE (*Systematic Coronary Evaluation*) riskimudelit (Conroy *et al.*, 2003). See mudel arvestab riskiteguritena sugu, vanust, suitsetamisharjumust, süstoolset vererõhku (SVR) ja üldkolesterooli või üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli suhet, ning võimaldab prognoosida fataalse SVH riski kümne aasta jooksul. SCORE mudel koosneb soo, vanuse, suitsetamise ja mittesuitsetamise tunnuste järgi koostatud tabelitest, mille lahtrites on erinevate SVR ja kolesterooli väärtuste jaoks värviga tähistatud riskiprotsendid. Need tabelid on loodud eraldi kõrgema ja madalama SVH riskiga Euroopa riikide jaoks ning Eestis kasutatakse kõrgema riskiga piirkondadele vastavaid tabeleid. (Viigimaa *et al.*, 2006)

SCORE mudeli põhjal on haigestumise risk meestel suurem kui naistel ja suitsetajatel suurem kui mittesuitsetajatel, samuti suurendavad riski kõrgem vanus, süstoolne vererõhk ja kolesteroolitase veres (Viigimaa *et al.*, 2006). Kuigi SCORE riskitabelites kasutatakse kas üldkolesterooli või üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli suhet, viitavad suurenenud SVH riskile ka liiga madala hea ehk HDL-kolesterooli või liiga kõrge halva ehk LDL-kolesterooli kontsentratsioon veres. Kõrgenenud SVH riskile viitavad HDL-kolesterooli tase, mis on madalam kui 1 mmol/l (Zemtsovskaja ja Tomberg, 2021), ning LDL-kolesterooli tase, mis on kõrgem kui 3 mmol/l (Zemtsovskaja ja Tomberg, 2019). Üldkolesterool on piiripealne, kui selle sisaldus veres on 5-6,5 mmol/l ning väga kõrge suuremate väärtuste korral (Randmaa, 2023).

Viimastel aastatel on loodud mitmeid uusi algsel SCORE mudelil põhinevaid riskimudeleid. Näiteks 2021. aastal avaldatud SCORE2 mudel võimaldab lisaks fataalse SVH riskile hinnata ka mittefataalse SVH riski ning riskihinnangute leidmisel on kasutatud uuemaid andmeid (SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, 2021). SCORE2 mudeliga sarnase metoodikaga loodi ka SCORE2-OP mudel, mis on mõeldud SVH riski hindamiseks üle 70-aastastel inimestel (SCORE2-OP working

group and ESC Cardiovascular risk collaboration, 2021). Lisaks avaldati 2023. aastal SCORE2-Diabetes riskimudel teist tüüpi diabeediga inimestele, kuna diabeet on üks peamistest SVH riski suurendavatest haigustest (SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, 2023). Kuigi SCORE riskimudeleid arendatakse pidevalt edasi ning need on Euroopas laialdaselt kasutusel, ei võta need arvesse geeninfo. Samas on näidatud, et geneetilise tausta arvestamine võimaldab SVH riski oluliselt täpsemalt hinnata (Viigimaa, 2020).

Lisaks teguritele, mille mõjuga arvestavad erinevad SCORE riskimudelid, mõjutab SVH riski oluliselt ka geneetiline eelsoodumus. Näiteks on hinnatud, et südame isheemiatõve päritavus on 40-60%. Geneetilise eelsoodumuse arvessevõtmiseks luuakse polügeenseid riskiskoore, mille abil kombineeritakse teadaolevate südamehaiguste riski mõjutavate geenivariantide mõjud. PRS võimaldab riski hinnata oluliselt varem kui mittegeneetilised riskitegurid – PRS-i saab kindlaks teha juba peale sünni ning see ei muutu elu jooksul. Seega võimaldab kõrge südamehaiguste riskiga inimeste varajane kindlakstegemine ennetustegevust alustada juba noores eas ning nii on geneetilist riski teiste riskiteguritega kombineerides võimalik haigestumist ja enneaegset suremust vähendada. (Saar *et al.*, 2015)

Üksikud meditsiiniuuringud ei pruugi olla kindlate järelduste tegemiseks piisavalt usaldusväärsed, sest nende tulemused ei ole alati reprodutseeritavad. Tulemuste täpsuse suurendamiseks viiakse läbi meta-analüüse, mille abil kombineeritakse erinevate üksikute sarnaste uuringute tulemused. See võimaldab suurendada tulemuste usaldusväärsust ja statistilist võimsust. Samuti aitab meta-analüüs teha uuringute tulemuste põhjal õigeid järeldusi, kui erinevad uuringud annavad vastuolulisi tulemusi. Meta-analüüse on läbi viidud ka vaimse tervise häirete mõju uurimiseks SVH riskile. (Lee, 2018)

Raskete vaimse tervise häirete ja SVH riski vaheliste seoste uurimiseks läbi viidud ulatusliku meta-analüüsi tulemusena selgus, et depressioon, bipolaarne häire ja skisofreenia mõjutavad SVH riski. Meta-analüüsi kaasati 92 uuringut, millest 65 uuringus analüüsiti, kuidas mõjutavad vaimse tervise häired haigestumiseks kuluvat ajavahemiku pikkust. Neist 29 sisaldas skisofreeniaga patsiente, 22 sisaldas depressiooniga patsiente ja 21 sisaldas bipolaarse häirega patsiente. Meta-analüüsi koondtulemuste põhjal on depressiooni põdevatel inimestel SVH risk 72% suurem ning südame isheemiatõve risk keskmiselt 63% suurem kui neil, kellel depressiooni ei ole. Bipolaarne häire suurendab SVH riski 57% ja SVH tõttu suremust 65%, kuid südame isheemiatõvega ei olnud seos statistiliselt oluline. (Correll *et al.*, 2017)

Ka ärevushäirete ja SVH vaheliste seoste uurimiseks on läbi viidud meta-analüüse. 46 uuringu põhjal tehtud meta-analüüsi tulemusena leiti, et ärevushäire suurendab südamehaigustesse suremuse riski ja südame isheemiatõve riski 41%, insuldi riski 71% ja südamepuudulikkuse riski 35%. Kuna ärevushäirete hulka kuulub palju erinevaid vaimse

tervise häireid, võib ärevushäire mõju SVH riskile sõltuda ärevushäire liigist. (Emdin *et al.*, 2016)

Kuigi on teada, et nii polügeenne riskiskoor kui ka erinevad vaimse tervise häired suurendavad SVH riski, on vaimse tervise häirete koosmõju PRS-iga väga vähe uuritud. Praeguseks on teada, et depressiivse meeleolu sageduse ja südame isheemiatõve PRS-i vahel esineb negatiivne koosmõju südame isheemiatõve riskile, kuid selle tulemuse saamiseks koguti andmeid depressiivse meeleolu kohta küsitluse teel (Honigberg *et al.*, 2022). Käesolevas magistritöös kasutatakse vaimse tervise häirete ja PRS-i koosmõju uurimiseks ametlikes andmebaasides olevaid terviseandmeid, mis võivad anda usaldusväärsemaid tulemusi.

3.2 Depressioon, bipolaarne häire ja ärevushäired

Magistritöös uuritakse depressiooni, bipolaarse häire ja ärevushäirete mõju südame-veresoonkonahaiguste riskile ning nende koosmõju südame isheemiatõve polügeense riskiskooriga. Depressioon ja ärevushäire on ühed levinumad vaimse tervise häired. Nii Eestis kui ka Euroopa Liidus on kroonilise depressiooni aastane levimus üle 15-aastasest elanikkonnas ligikaudu 7% (Eurostat, 2019). Ärevushäirete aastane levimus Euroopas on ligikaudu 14% ehk seda esineb kaks korda rohkem kui depressiooni (Barbato *et al.*, 2016). Bipolaarne häire on võrreldes depressiooni ja ärevushäirega väga vähe levinud – selle aastane levimus on vaid 1% (Barbato *et al.*, 2016).

Depressiooni tegelik levik võib olla tunduvalt suurem kui statistikas kajastub, sest depressiooniga patsiendid ei esita arstidele oma depressioonile viitavaid kaebusi. Depressioon on korduv häire ning iga järgnev episood suurendab selle kordumise riski. Depressiooni põhisümptomid on meeleolu alanemine, huvi kadumine, energiataseme langus ja elurõõmu vähenemine pikema aja vältel. Lisasümptomitena võivad esineda ka tähelepanu- ja keskendumisvõime alanemine, alanenud enesehinnang, süü- ja väärtusetusetunne, unehäired, enesekahjustuse- või suitsiidimõtted ning söögiisu alanemine. Depressiooni ravi sõltub haiguse raskusastmest, mis määratakse sümptomite ning nende esinemise sageduse põhjal. Kerget depressiooni ravitakse kas ravimite või psühhoteraapiaga. Mõõduka ja raske depressiooni ravis võib vajalikuks osutuda ravimite ja psühhoteraapia kombineerimine. (Kleinberg *et al.*, 2011)

Ärevushäirete hulka kuuluvad mitut tüüpi ärevust põhjustavad häired, mida eristatakse tekkepõhjuste põhjal. Nendeks häireteks on näiteks foobiad, paanikahäire, obsessiiv-kompulsiivsed häired, rasked stressreaktsioonid ja kohanemishäired, dissotsiatiiivsed häired ning somatoformsed häired (World Health Organization, 1992a). Erinevate ärevushäirete psüühiliseks sümptomiks on tugev, põhjendamatu hirm mingi situatsiooni või objekti ees. Kehalistest sümptomitest võivad esineda hingeldamine, südamepekslemine, vererõhu tõus, värinad kehas või vappumine, higistamine, lämbumistunne, iiveldus, eba-

meeldiv tunne kõhus, peapööritus, tuimus, kuuma- ja külmahood. Samuti võib tekkida surmahirm, hirm kaotada kontrolli või minna hulluks, reaalsustajuhäire või eemalolekutunne. Ärevushäirete raviks kasutatakse antidepressante, rahusteid ja uinuteid. (Eesti Haigekassa, 2021)

Bipolaarse häirega inimestel esinevad suured meeleolu kõikumised sügavast depressioonist ekstreemse rõõmu ja ülevustundeni. Bipolaarse häire seisunditeks on madaldunud meeleolu ehk depressiivne seisund, mille ajal esinevad depressiooni sümptomid, ning kõrgeenenud meeleolu ehk maniakaalne seisund, mille vältel tunneb inimene ekstreemset rõõmu ja ülevustunnet ning kõrgeenenud energiataset. Sõltuvalt maaniaepisoodide sagedusest ja kestusest eristatakse bipolaarse häire kolme alaliiki: bipolaarne I tüüpi häire, II tüüpi häire ja teisiti täpsustamata bipolaarne häire. Maaniaepisoodi põhisümptomid on ülikõrge enesehinnang, vähenenud unevajadus, suurenenud jutukus, suurenenud aktiivsus või rahutus. Ka bipolaarse häire diagnoosimine on keeruline, sest enam kui pooled patsientidest kogevad depressiooni haiguse esimese episoodina ning ka arsti poole pööratakse depressiivses faasis 2-3 korda sagedamini, mille tõttu diagnoositakse bipolaarse häire asemel unipolaarne depressioon. Bipolaarse häire ravimeetodi valik sõltub haiguse alaliigist. (Jaanson, 2009)

Erinevad vaimse tervise häired on sageli komorbiidsed ehk esinevad koos. Uuringute tulemused on näidanud, et 45,7% inimestel, kellel on elu jooksul olnud depressioon, on olnud ka vähemalt üks ärevushäire (Kalin, 2020). Nii depressiooni kui ka ärevushäirete raviks kasutatakse antidepressante, kuid samas on andmeid ka selle kohta, et teatud depressiooni raviks kasutatavad antidepressandid võivad põhjustada ärevust (Z. Li *et al.*, 2011). Ka bipolaarse häirega kaasneb sageli mõni ärevushäire ning enamikul patsientidel, kellel diagnoositakse lõpuks II tüüpi bipolaarne häire, on varem diagnoositud depressioon (Jaanson, 2009).

3.3 Polügeensed riskiskoorid

Geneetilised haigused jagunevad kahte klassi: monogeensed haigused, mis on seotud ühe geeniga, ja polügeensed haigused, mida mõjutavad paljud geenid. Paljud levinud haigused, nagu näiteks südamehaigused, diabeet ja erinevat liiki vähktõved, on polügeensed. Polügeensete haiguste geneetilist riski mõjutavad tuhanded geenivariandid ehk DNA osad, mis erinevatel inimestel varieeruvad. Neist osad võivad omada kaitsvat ja osad haigust soodustavat efekti. Iga eraldiseisev geenivariant mõjutab haiguse riski väga vähe, kuid koos võib nende mõju haiguse riskile olla suur. See tähendab, et kõigi inimeste DNA sisaldab polügeensete haiguste riski mõjutavaid geenivariante, kuid nendel, kellel on erinevaid haigust soodustavaid geenivariante rohkem, on haigustumise risk kõrgem. (Wray *et al.*, 2021)

Selleks, et teada saada, millised geenivariandid mõjutavad mingi haiguse geneetilist

riski, viiakse läbi genoomiüleseid assotsiatsiooniuuringuid (*genome-wide association study*, GWAS). Need on juhtkontrolluuringud, mille käigus võrreldakse erinevate geeni-variantide esinemissagedusi juhtude ehk haigete ja kontrollide ehk tervete hulgas. Kõige sagedamini on uuritavateks geenivariantideks ühenukleotiidilised polümorfismid (*single nucleotide polymorphism*, SNP) ehk DNA järjestuse variatsioonid, mis on tekkinud ühe nukleotiidi asendumisel teisega. Ühes SNP-s saab tavaliselt esineda kaks erinevat nukleotiidi neljast võimalikust, millest kumbki on päritud ühelt vanemalt. GWAS tulemuseks on SNP-de kogum, mille harvem esineva alleeli ehk geeni esinemisvormi sagedused on juhtude ja kontrollide hulgas statistiliselt oluliselt erinevad. See võimaldab üles leida genoomipiirkonnad, kus paljud SNP-d on haigusega seotud. (Uffelmann *et al.*, 2021)

GWAS-i käigus hinnatakse haiguse esinemise tõenäosust logistilise regressiooni mudeli abil, kus võetakse lisaks SNP-de alleelide esinemissagedustele arvesse mittegeneetiliste tegurite mõju, milleks on näiteks sugu, vanus ja päritolu. Lisaks kaasatakse mudelisse indiviidile vastav juhuslik mõju, mis võimaldab arvestada indiviidide geneetilise sarnasusega ja võib suurendada mudeli statistilist võimsust. Kuna korraga testitakse miljonite geenivariantide seost haigusega, võetakse statistiliselt oluliste seoste väljaselgitamisel valepositiivsete seoste vältimiseks arvesse mitmest testimist. On teada, et inimese genoomis on ligikaudu miljon erinevat geenivarianti. Seetõttu kasutatakse GWAS-is Bonferroni korrektsiooni lävendina arvu $5 \cdot 10^{-8}$. (Uffelmann *et al.*, 2021)

Haiguste geneetilise riski hindamiseks kasutatavad polügeensed riskiskoorid arvutatakse GWAS-i tulemusena leitud geneetiliste riskivariantide kaalutud summana. Seega avaldub polügeenne riskiskoor i -nda indiviidi jaoks k haigusega seotud SNP kaudu järgnevalt:

$$PRS = \sum_{j=1}^k \hat{\beta}_j X_{ij},$$

kus X_{ij} tähistab i -nda indiviidi j -nda SNP harvem esineva alleeli esinemissagedust ja $\hat{\beta}_j$ on hinnang vastava SNP mõjule. (Wray *et al.*, 2021)

Ühe haiguse jaoks saab luua paljusid erinevaid polügeenseid riskiskoore, sest riskiskoori kaasatud SNP-d ja nende kaalud sõltuvad aluseks oleva GWAS-i algandmetest ning statistilisest meetodikast. Geneetilise riski hinnangu täpsuse suurendamiseks kombineeritakse sageli mitmete GWAS-ide tulemused, mille põhjal luuakse uus geneetiline riskiskoor. Ka antud magistritöös kasutatav PRS on loodud mitme GWAS-i tulemuste põhjal.

Töös kasutatava südame isheemiatõve PRS-i loomisel on kasutatud viie erineva GWAS-i tulemusi, mis on saadud erinevatest piirkondadest pärit inimeste genotüübiandmete põhjal ning sisaldavad kokku üle 269000 juhu ja üle 1178000 kontrolli andmeid. Nendeks piirkondadeks on Aafrika, Ida-Aasia, Euroopa, Hispaania ja Lõuna-Aasia. Riskiskoori

loomisel on esmalt viie südame isheemiatõve GWAS-i tulemuse põhjal loodud riskiskoorid kombineeritud logistilise regressiooni mudeli abil, ennustades südame isheemiatõve esinemise tõenäosust Suurbritannia genotüübiandmetel. (Patel *et al.*, 2023)

Järgmise sammuna ennustati samadel andmetel uuesti logistilise regressiooni mudeli abil südame isheemiatõve esinemise tõenäosust, kasutades argumentidena saadud riskiskoori ning teiste südame-veresoonkonnahaiguste ja nende riskitegurite jaoks loodud polügeenseid riskiskoori. Mudelisse kaasatud 11 PRS-i hulgas olid lisaks südame isheemiatõve PRS-ile näiteks isheemilise insuldi, kehamassiindeksi, diabeedi, vererõhu ja kolesteroolinäitajate polügeensed riskiskoorid. Lõplik riskiskoor valideeriti ülejäänud Euroopa, Aafrika, Ida-Aasia, Hispaania ja Lõuna-Aasia genotüübiandmetel. (Patel *et al.*, 2023)

3.4 Koosmõjud statistilistes mudelites

Järgnevas alapeatükis kirjeldatakse kahe tunnuse aditiivse ja multiplikatiivse koosmõju tähendust statistilistes mudelites ning antakse ülevaade erinevatest statistikutest, mille abil saab hinnata aditiivse koosmõju olemasolu ja suunda, kui kasutatav statistiline mudel annab hinnangu multiplikatiivsele koosmõjule. Kuigi magistritöö eesmärgiks on uurida pideva ja binaarse tunnuse koosmõju, kasutatakse lihtsuse huvides koosmõju defineerimisel kahte binaarset tunnust. Samuti kasutatakse järgnevas alapeatükis riskisuhte asemel suhtelist riski. Sellest, kuidas avalduvad samad statistikud pidevate tunnuste ja riskisuhte jaoks, kirjutatakse peatükis 4.3. Järgnev koosmõjude kohta antav ülevaade põhineb allikal (VanderWeele ja Knol, 2014).

Olgu D binaarne uuritav tunnus ning G ja E binaarsed tunnused, mille mõju uuritavale tunnusele tahetakse hinnata. Olgu $p_{ge} = P(D = 1 | G = g, E = e)$ tõenäosus, et uuritava tunnuse väärtus on 1, kui on teada, et G väärtus on g ja E väärtus on e . Loomulik viis tunnuste G ja E koosmõju hindamiseks on mõõta, kui palju ületab kahe riskifaktori koos esinemise mõju suurus mõlema tunnuse individuaalse mõju summat. Sel juhul avaldub koosmõju kujul

$$(p_{11} - p_{00}) - [(p_{10} - p_{00}) + (p_{01} - p_{00})]. \quad (1)$$

Avaldises (1) näitab $(p_{11} - p_{00})$ mõlema riskifaktori koos esinemise mõju uuritavale tunnusele ehk kui palju suurem on tõenäosus, et uuritava tunnuse väärtus on 1, kui G ja E väärtus on 1, võrreldes sellega, kui G ja E väärtus on 0. Avaldised $(p_{10} - p_{00})$ ja $(p_{01} - p_{00})$ tähistavad vastavalt esimese ja teise riskifaktori individuaalset mõju uuritavale tunnusele. Kui (1) väärtus on nullist erinev, esineb tunnuste G ja E koosmõju uuritavale tunnusele. Avaldist (1) nimetatakse kahe tunnuse koosmõjuks aditiivsel skaalal. Selle saab teisendada kujule

$$p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00}. \quad (2)$$

Kui $p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00} > 0$, siis on tegemist positiivse ehk superaditiivse koosmõjuga. Kui $p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00} < 0$, siis on tegemist negatiivse ehk subaditiivse koosmõjuga.

Mõnikord kasutatakse riskifaktorite mõju mõõtmiseks riskide vahe asemel suhtelist riski (*risk ratio*, RR), šansside suhet (*odds ratio*, OR) või riskisuhet (*hazard ratio*, HR). Näiteks suhtelise riski mõju uuritavale tunnusele saab defineerida võrdustega

$$RR_{10} = \frac{p_{10}}{p_{00}}, \quad RR_{01} = \frac{p_{01}}{p_{00}}, \quad RR_{11} = \frac{p_{11}}{p_{00}}.$$

Siis avaldub suhtelise riski jaoks multiplikatiivne koosmõju kujul

$$\frac{RR_{11}}{RR_{10}RR_{01}} = \frac{p_{11}p_{00}}{p_{10}p_{01}}. \quad (3)$$

Multiplikatiivsel skaalal mõõdetud koosmõju näitab, mitu korda ületab kahe riskifaktori koos esinemise mõju mõlema riskifaktori individuaalse mõju korrutist. Kui avaldise (3) väärtus ei võrdu ühega, esineb tunnuste G ja E multiplikatiivne koosmõju uuritavale tunnusele. Multiplikatiivne koosmõju on positiivne, kui $\frac{RR_{11}}{RR_{10}RR_{01}} > 1$, ja negatiivne, kui $\frac{RR_{11}}{RR_{10}RR_{01}} < 1$.

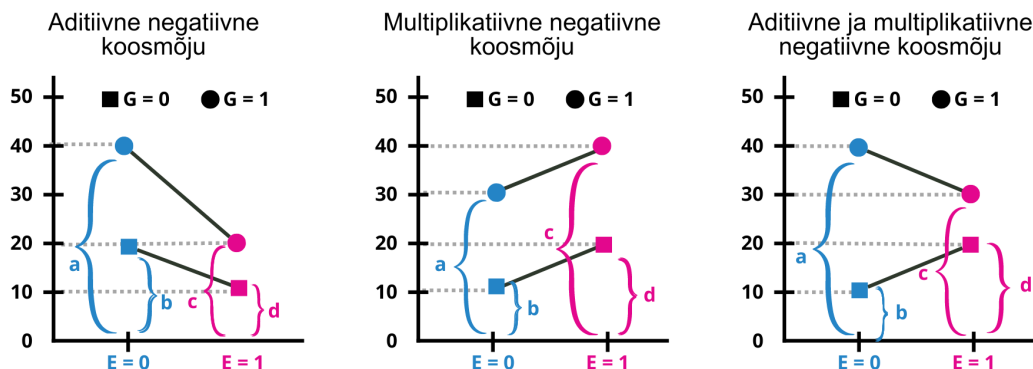
Multiplikatiivse koosmõju võib esitada ka kujul

$$\frac{RR_{11}}{RR_{10}RR_{01}} = \frac{p_{11}}{p_{01}} / \frac{p_{10}}{p_{00}} \quad \text{või} \quad \frac{RR_{11}}{RR_{10}RR_{01}} = \frac{p_{11}}{p_{10}} / \frac{p_{01}}{p_{00}}.$$

Esimesel juhul on see G suhtelise riski, kui $E = 1$, ja G suhtelise riski, kui $E = 0$, suhe. Teisel juhul on see E suhtelise riski, kui $G = 1$, ja E suhtelise riski, kui $G = 0$, suhe.

Kahe tunnuse koosmõju esinemine ja suund sõltub sellest, millisel skaalal koosmõju mõõdetakse. Koosmõju võib olla aditiivsel skaalal positiivne ja multiplikatiivsel skaalal negatiivne või vastupidi. Samuti võib koosmõju ühel skaalal olemas olla, kuid teisel skaalal puududa. Saab näidata, et kui kaks tunnust mõjutavad uuritava tunnuse väärtust, siis aditiivse koosmõju puudumisest järeldub multiplikatiivse koosmõju olemasolu ja multiplikatiivse koosmõju puudumisest järeldub aditiivse koosmõju olemasolu. See tähendab, et kui kaks tunnust mõjutavad uuritava tunnuse väärtust, on neil vähemalt ühel skaalal ka koosmõju.

Joonisel 1 on kujutatud tunnuste E ja G aditiivne negatiivne koosmõju, kui multiplikatiivne koosmõju puudub, multiplikatiivne negatiivne koosmõju, kui aditiivne koosmõju puudub ja negatiivne koosmõju mõlemal skaalal. Tähtedega a , b , c ja d on tähistatud riski hinnangud erinevate E ja G väärtuste kombinatsioonide korral. Ainult aditiivse



Joonis 1. Aditiivne ja multiplikatiivne koosmõju

negatiivse koosmõju korral kehtib $a - b > c - d$ ja $\frac{a}{b} = \frac{c}{d}$. Ainult multiplikatiivse koosmõju korral $a - b = c - d$ ja $\frac{a}{b} > \frac{c}{d}$. Kui koosmõju on mõlemal skaalal negatiivne, siis $a - b > c - d$ ja $\frac{a}{b} > \frac{c}{d}$.

Kuna aditiivsel ja multiplikatiivsel skaalal mõõdetud koosmõjud võivad viia erinevate järeldusteni, on soovituslik analüüsida koosmõjusid mõlemal skaalal. Kui on teada ainult suhtelised riskid ja avaldise (2) väärtust ei ole võimalik otse leida, saab hinnangu aditiivsele koosmõjule jagades avaldise (2) suurusega p_{00} :

$$RERI = RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1.$$

Nii saadud arvu nimetatakse koosmõjust tingitud suhteliseks liigriskiks (*relative excess risk due to interaction*, RERI). Definitsioonist järeldub, et $RERI > 0$ ainult siis, kui $p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00} > 0$, ja $RERI < 0$ ainult siis, kui $p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00} < 0$. Seega saab $RERI$ abil hinnata, kas aditiivne koosmõju on nullist suurem, võrdne nulliga või nullist väiksem. Selleks, et hinnata $RERI$ abil lisaks aditiivse koosmõju suunale ka selle ulatus, on vaja teada p_{00} väärtust.

Lisaks $RERI$ -le on kasutusel ka mitmed teised statistikud, mida saab kasutada suhteliste riskide põhjal aditiivse koosmõju hindamiseks. Üheks selliseks statistikuks on sünergiaindeks (*synergy index*, S):

$$S = \frac{RR_{11} - 1}{(RR_{10} - 1) + (RR_{01} - 1)}.$$

Sünergiaindeks mõõdab, kui palju on mõlema riskifaktori koos esinemisel suhteline risk ühest suurem, ning mitu korda see erineb mõlema riskifaktori individuaalsete suhteliste riskide ja ühe erinevuse summast. Kui S nimetaja on positiivne, siis $S > 1$ korral on $RERI > 0$ ja seega ka $p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00} > 0$. Analoogiliselt on $S < 1$ korral

$RERI < 0$ ja seega ka $p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00} < 0$. Järelikult saab ka sünergiaindeksit kasutada aditiivse koosmõju hindamiseks.

Näiteks kui mõlema riskifaktori koos esinemisel on suhteline risk $RR_{11} = 1,4$ ning suhteline risk vastavalt ainult esimese ja ainult teise riskifaktori esinemisel on $RR_{10} = 1,2$ ja $RR_{01} = 1,2$, võrdub S ühega ehk aditiivne koosmõju puudub. Kui $RR_{10} = 1,6$ ja teised suhtelised riskid ei muutu, on S väärtuseks 0,5 ehk riskifaktorite koos esinemise mõju on aditiivsel skaalal 2 korda väiksem kui riskifaktorite individuaalsete mõjude summa.

Sünergiaindeksi interpreteerimine on keeruline, kui selle nimetaja on negatiivne ehk vähemalt üks tunnustest vähendab riski. Sellisel juhul kodeeritakse tunnused ümber nii, et kumbki nimetajas olevast suhtelisest riskist ei oleks negatiivne.

Aditiivset koosmõju saab hinnata ka riskifaktorile omistatud proportsiooni (*attributable proportion*, AP) abil:

$$AP = \frac{RERI}{RR_{11}} = \frac{RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1}{RR_{11}} = \frac{p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00}}{p_{11}}.$$

Riskifaktorile omistatud proportsioon mõõdab, kui suur osa haiguse riskist on mõlema riskiteguri koosesinemisel selgitatav koosmõju poolt. AP on sisuliselt tuletatud $RERI$ -st: $AP > 0$ ainult siis, kui $RERI > 0$ ja $AP < 0$ ainult siis, kui $RERI < 0$. Lisaks AP -le on kasutusel selle modifitseeritud statistik AP^* , mille nimetajas on mõlema riskifaktori koos esinemise mõju uuritavale tunnusele:

$$AP^* = \frac{RERI}{RR_{11} - 1} = \frac{RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1}{RR_{11} - 1} = \frac{p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00}}{p_{11} - p_{00}}.$$

AP^* mõõdab, kui suur osa riskide erinevusest neil, kellel esinevad mõlemad riskifaktorid, võrreldes nendega, kellel kumbagi riskifaktorit pole, on selgitatav koosmõju poolt.

4 Kasutatud andmed ja metoodika

4.1 Andmestiku ülevaade

Töös kasutatav andmestik on kokku pandud TÜ EGV andmebaasis olevatest erinevatest andmekihtidest ning sisaldab 211739 geenidoonori terviseandmeid. Kõigi geenidoonorite kohta on teada sünniaasta, sugu, geenivaramuga liitumise kuupäev, vanus liitudes ja südamehaiguse esinemine. Suurem osa geenidoonoritest on liitunud aastatel 2003-2004, 2007-2010, 2018-2019 ja 2021. Samuti sisaldab andmestik südame isheemiatõve polügeenset riskiskoori, geenidoonorite haridustaset ning elektroonilistest terviseandmetest ja geenidoonorite enda täidetud küsimustikest saadud südame-veresoonkonnahaiguste riski mõjutavaid tervisenäitajaid ja vaimse tervise häirete diagnoose.

Südame-veresoonkonnahaiguste ja vaimse tervise häirete defineerimiseks on kasutatud RHK-10 koodi. RHK-10 (World Health Organization, 1992b) on rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni kümnes versioon (*International Classification of Diseases, Tenth Revision, ICD-10*), mida kasutatakse meditsiinisüsteemis haiguste diagnoosimisel. Igale diagnoosile vastab kindel kood, mis koosneb ühest tähest ja kahest numbrist, millele võib järgneda punktiga eraldatud alamjaotise number. Elektroonilistesse terviseandmetesse, mille hulka kuuluvad näiteks Tervisekassa ja haiglate andmebaasid, märgitud diagnooside RHK-10 koodid koos diagnoosimise kuupäevadega on lingitud TÜ EGV andmebaasiga. Seega on iga geenidoonori kohta kättesaadav haiguste esinemise ajalugu.

4.1.1 Tunnused

Südame-veresoonkonnahaiguste esinemine on andmestikus defineeritud 2023. aasta 14. märtsi seisuga ning SVH diagnooside andmed on andmestikus olemas alates 2003. aasta lõpust. Sõltuvalt TÜ EGV-ga liitumise kuupäevast ja diagnoositud haigustest on tunnuse väärtuseks kas haigestumine, haigestumine enne TÜ EGV-ga liitumist, haiguse puudumine või surm muul põhjusel. Haigus on puudevaks märgitud geenidoonoritel, kes ei ole enne 2023. aasta 14. märtsi ühtegi haiguse definitsioonis sisalduvat diagnoosi saanud ning muul põhjusel surm tähistab geenidoonoreid, kes surid geenivaramuga liitumise ja jälgimisaja lõpu vahelisel ajal, kuid mitte südamehaigusesse. Haigestunute hulka kuuluvad geenidoonorid, kellel on diagnoositud vähemalt üks järgnevatest haigustest:

- fataalne kõrgvererõhkhaigus (RHK-10 koodid I10-I15)
- fataalne südame isheemiatõbi (RHK-10 koodid I20-I25)
- mittefataalne müokardiinfarkt (RHK-10 koodid I21-I23)
- mittefataalse südame ägeda isheemiatõve muud vormid (RHK-10 kood I24)
- mittefataalne krooniline südame isheemiatõbi (RHK-10 kood I25)
- fataalne südame rütmihäire või südamepuudulikkus (RHK-10 koodid I46-I52, välja arvatud I51.4)

- mittefataalne insult (RHK-10 koodid I60-I69, välja arvatud I60, I62, I67.1, I67.5, I68.2)
- fataalne peaaajuveresoonte haigus (RHK-10 koodid I60-I69, välja arvatud I60, I62, I67.1, I67.5, I68.2)
- fataalne ateroskleroos või kõhugaordi aneurüsm (RHK-10 koodid I70-I73)
- silmapilkne surm ja teisiti seletamata surm sümptomite algusest vähem kui 24 tunni jooksul (RHK-10 koodid R96.0, R96.1)

Südame-veresoonkonnahaiguste geneetilise riski arvestamiseks on andmestikus südame isheemiatõve polügeenne riskiskoor, mille on varasemalt arvutanud TÜ EGV teadlased. Riskiskoori arvutamisel on aluseks võetud polügeensete riskiskooride andmebaasist (Lambert *et al.*, 2021) saadud südame isheemiatõve polügeenne riskiskoor, mille arendamist on kirjeldatud artiklis (Patel *et al.*, 2023). TÜ EGV teadlased valisid selle PRS-i andmebaasis sisaldunud 151 erineva riskiskoori kandidaadi hulgast. Valiku tegemiseks ennustati logistilise regressiooni mudeli abil TÜ EGV-ga liitumisele eelnevat SVH diagnoosi olemasolu, kasutades kirjeldavate tunnustena lisaks PRS-ile sugu ja vanust liitumishetkel. Välja valiti see riskiskoor, mille *z*-skoor oli kõrgeim. Arvutatud PRS-i väärtused skaleeriti kogu TÜ EGV andmetel.

Tervisenäitajatest on andmestikus geenidoonorite kehamassiindeks (kg/m^2), süstoolne vererõhk (mmHg), üldkolesterool (mmol/l), HDL-kolesterool (mmol/l) ja LDL-kolesterool (mmol/l). Samuti on olemas informatsioon suitsetamise (1 - suitsetab, 0 - ei suitseta) ning diabeedi diagnoosi esinemise kohta. Nende tervisenäitajate väärtused on mõõdetud TÜ EGV-ga liitumishetkel.

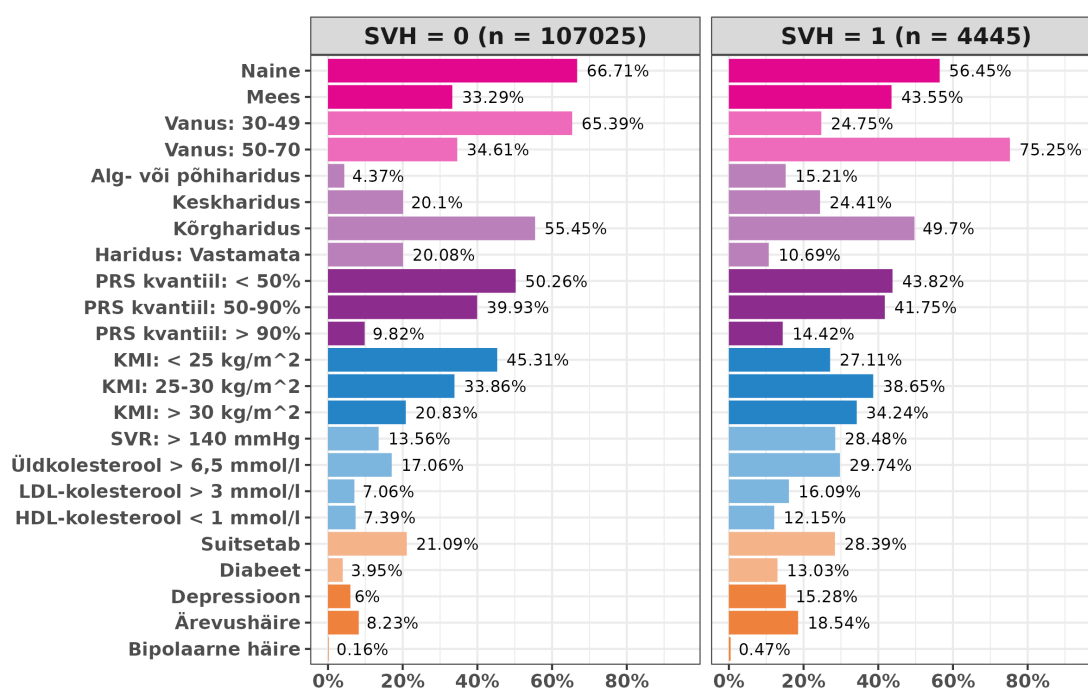
TÜ EGV-s kogutud andmetega on lingitud depressiooni (RHK-10 koodid F32 ja F33), bipolaarse häire (RHK-10 kood F31) ja ärevushäirete (RHK-10 koodid F40-F48) diagnooside andmed koos esimese diagnoosi kuupäevaga, mis on pärit Tervisekassa, Tartu Ülikooli Kliinikumi, Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja E-tervise andmebaasidest ning geenidoonorite enda täidetud terviseküsimustikest. Suurem osa andmetest on saadud Tervisekassa andmebaasist, mis sisaldab terviseandmeid 2003. aasta septembrist kuni 2022. aasta lõpuni. Haiglate andmebaasid ja terviseküsimustikud sisaldavad diagnooside andmeid ka varasemate aastate kohta.

4.1.2 Kirjeldav analüüs

Südame-veresoonkonnahaiguste riski hindamiseks on andmestikust eemaldatud nende geenidoonorite andmed, kes olid TÜ EGV-ga liitudes alla 30 või üle 70-aastased. Kuigi vaimse tervise häireid esineb igas vanuses inimestel, haigestuvad noored SVH-sse harva. Vanematel inimestel on küll SVH-sse haigestumine sagedane, kuid neil võib lisaks olla mitmeid teisi haiguseid, mis võivad nende SVH riski mõjutada. Samuti on eemaldatud

nende geenidoonorite andmed, kellel puudub informatsioon geneetilise riski, kolesterooli, kehamassiindeksi, süstoolse vererõhu või suitsetamise kohta. Kuna töös analüüsitakse TÜ EGV-ga liitumishetkel mõõdetud tervusenäitajate mõju SVH riskile liitumisele järgneva kümne aasta jooksul, on eemaldatud ka need geenidoonorid, kellel oli mõni südamehaigus enne liitumist või kes liitusid peale südamehaiguste info uuendamise kuupäeva.

Saadud valim sisaldab 111470 geenidoonori andmeid, kellest 66% on naised ja 34% on mehed. Geenivaramuga liitumisele järgneva kümne aasta jooksul sai SVH diagnoosi 4445 geenidoonorit ehk ligikaudu 4% valimist. Joonisel 2 on kujutatud andmestikus olevate tunnuste jaotus liitumisele järgneva kümne aasta jooksul haigestunud (SVH = 1) ja mittehaigestunud (SVH = 0) seas. Neid tunnuseid on kasutatud ka edasises analüüsis SVH riski hindamiseks.



Joonis 2. Tunnuste jaotus haigestunute ja mittehaigestunute seas

Kogu valimis, haigestunute seas ja ka mittehaigestunute seas on naisi rohkem kui mehi. Jooniselt 2 on näha, et naiste ja meeste jaotus on mittehaigestunute seas väga sarnane naiste ja meeste jaotusega kogu valimis, kuid SVH diagnoosi saanute hulgas on meeste osakaal suurem. Haigestunute seas on liitudes 50–70-aastaseid kolm korda rohkem kui 30–49-aastaseid, kuid mittehaigestunute seas on 30–49-aastaseid peaaegu kaks korda rohkem. Järelikult võib haigestumise risk vananedes kasvada.

Haridustasemetega järjekorras osakaalude järgi on haigestunute ja mittehaigestunute seas

ühesugune. Mõlemas grupis on ligikaudu pooltel geenidoonoritel kõrgharidus, vähem on keskhariduse ja madalama haridustasemega inimesi. Vastamata haridustasemega gruppi kuuluvad need, kes on enda haridustasemeks märkinud „Ei soovi vastata“ või kelle haridustaseme kohta informatsioon puudub. Jooniselt 2 on näha, et mittehaigestunute seas on vastamata haridustaseme osakaal ligikaudu 10 protsendipunkti suurem kui haigestunute seas, samas alg- või põhihariduse osakaal on haigestunute seas umbes sama palju suurem. Seega võivad vastamata haridustasemega inimeste hulka osaliselt kuuluda alg- või põhiharidusega inimesed, kes ei soovi madala haridustaseme tõttu enda haridust avaldada.

Polügeenne riskiskoor on eelnevalt kogu TÜ EGV andmetel ja ka SVH riski mõjutavate tegurite analüüsimiseks kasutataval valimil skaleeritud nii, et keskmine väärtus oleks võrdne nulliga ning standardhälve võrduks ühega. PRS väärtused on visualiseerimiseks jagatud kolme gruppi: kuni 50% kvantiil ehk alla mediaani, 50-90% kvantiil ja üle 90% kvantiili ehk kõrgeim 10%. Kõrgeima PRS väärtuste grupi osakaal on haigestunute seas 4,6 protsendipunkti võrra suurem, keskmise PRS väärtuste grupi osakaal on haigestunute ja mittehaigestunute seas sarnane ning madalama PRS väärtuste grupi osakaal on suurem mittehaigestunute seas.

Kehamassiindeksi väärtused on valimis 15 kg/m^2 ja 50 kg/m^2 vahel. Visualiseerimiseks on need jagatud kolme gruppi ala- või normaalkaalule, ülekaalule ja rasvumisele vastavate väärtuste vahemike põhjal. Alakaalule viitab KMI, mis on madalam kui $18,5 \text{ kg/m}^2$, normaalkaaluks loetakse KMI vahemikku $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$, $\text{KMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ vastab ülekaalule ning $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ tähendab rasvumist (World Health Organization, 2024). Jooniselt 2 on näha, et mittehaigestunute seas on kõige rohkem 25 kg/m^2 -st madalama KMI-ga inimesi ja kõige väiksem on rasvunute osakaal. Haigestunute seas on kõige rohkem ülekaalulisi ning kõige vähem madalama KMI-ga inimesi.

Süstoolse vererõhu ja kolesterooli kohta on joonisel näidatud, kui suurel osal valimist on nende tunnuste väärtused soovituslikust referentsvahemikust väljaspool. Süstoolset vererõhku peetakse liiga kõrgeks, kui see ületab korduvatel mõõtmistel 140 mmHg piiri (Riivik, 2019). Valimis on haigestunute seas kõrge SVR-iga inimeste osakaal üle kahe korra suurem kui mittehaigestunute seas. Ka liiga kõrge üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli ning liiga madala HDL-kolesterooliga inimeste osakaal on haigestunute seas tunduvalt suurem. Samuti on haigestunute seas rohkem suitsetajaid ja diabeedi diagnoosi saanud inimesi.

Vaimse tervise häirete esimese diagnoosimise kuupäeva põhjal defineeriti depressiooni, ärevushäire ja bipolaarse häire jaoks binaarsed tunnused, mille väärtus on 1, kui geenidoonoril oli vastav haigus esimest korda diagnoositud enne TÜ EGV-ga liitumist, ning 0, kui haigus diagnoositi hiljem või seda ei ole diagnoositud. Depressiooni väärtuseks on 0 ka juhul, kui see diagnoositi esimest korda peale bipolaarse häire diagnoosi saamist, sest

tõenäolisemalt on nende inimeste diagnoosiks siiski bipolaarne häire. Jooniselt 2 on näha, et depressiooni esineb SVH diagnoosi saanutel 2,5 korda rohkem ning ärevushäireid 2,3 korda rohkem. Bipolaarset häiret esineb võrreldes depressiooni ja ärevushäiretega väga vähe.

4.2 Elukestusanalüüsi meetodid

Elukestusanalüüsi meetodite kohta antav ülevaade põhineb allikatel (Collett, 2015) ja (Fischer, 2007).

Elukestusanalüüsi meetodeid kasutatakse selleks, et analüüsida ajavahemiku pikkust kindlaksmääratud algmomendist kuni huvipakkuva sündmuse toimumiseni. Meditsiiniuuringutes on algmomendiks sageli isiku kaasamine uuringusse. Kui huvipakkuvaks sündmuseks on surm, vastab uuritav ajavahemik otseselt elu kestusele, kuid seda ajavahemikku nimetatakse elukestuseks ka juhul, kui lõppmomendiks on mõne teise sündmuse toimumine. Lõppmomendiks võib lisaks surmale olla ka näiteks haigestumine, mingi haigussümptomi esinemine või tervenemine. Valimeid, kus iga vaatlus tähistab teatud protsessi kestust, nimetatakse kestusandmeteks.

Kestusandmete analüüsimiseks ei ole enamasti võimalik kasutada standardseid statistikameetodeid. Üheks põhjuseks on enamike statistiliste meetodite kasutamiseks vajalik normaaljaotuse eeldus. Kestusandmed ei ole peaaegu kunagi sümmeetrilise jaotusega, samuti ei saa ajavahemiku pikkus olla negatiivne. Teiseks ei ole alati kõigi subjektide elukestus teada ehk osade subjektide korral ei ole huvipakkuv sündmus vaadeldud. Sellisel juhul on osad andmed tsenseeritud.

Tsenseerimine tähendab tavaliselt seda, et huvipakkuv sündmus ei ole uuringu lõpphetkeks toimunud. Samuti võib sündmuse toimumise kohta alates mingist hetkest informatsioon puududa, kui subjekt lahkuu uuringust enne uuringu lõppemist. Meditsiiniliste kestusandmete puhul võidakse lugeda vaatlust tsenseerituks ka siis, kui subjekt enne huvipakkuva sündmuse toimumist sureb, kuid sellisel juhul ei tohi surmapõhjus olla seotud uuritava haigusega. Kui on teada vaid viimane ajamoment, mil sündmust toimunud ei olnud, nimetatakse vaatlusi paremalt tsenseerituks.

Tavaliselt ei alustata kõigi subjektide jälgimist samal ajal, vaid neid kaasatakse uuringusse mingi ajaperioodi jooksul. Igat subjekti jälgitakse alates uuringusse kaasamisest kuni surmani või tsenseerimisajani. Seega räägitakse elukestusanalüüsis kahte tüüpi ajast – vaatlusajast ja subjekti ajast. Vaatlusaeg on aeg uuringu algusest kuni viimaste andmete registreerimiseni. Subjekti aeg on aeg indiviidi uuringusse kaasamisest kuni tema vaatluse alt lahkumiseni. Uuringu lõpuks on möödunud kindel aeg vaatluste algusest, kuid subjekti aeg võib olla iga indiviidi jaoks erineva pikkusega. Kestusandmete analüüsis ei pöörata tavaliselt tähelepanu vaatlusajale, vaid analüüsitakse subjekti aega mõjutavaid tegureid, arvestades tsenseeritust.

Elukestuse jaotuse hindamisel on tähtsamateks funktsioonideks riski- ja üleelamisfunktsioon.

4.2.1 Riski- ja üleelamisfunktsioon

Olgu T mittenegatiivne juhuslik suurus, mis kirjeldab subjekti elukestust ehk aega kindlast alghetkest huvipakkuva sündmuse toimumiseni. Selle juhusliku suuruse jaotusfunktsioon on kujul

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(u) du,$$

kus $f(t)$ on T tihedusfunktsioon. Üleelamisfunktsioon $S(t)$ on tõenäosus, et huvipakkuv sündmus ei ole toimunud enne ajamomenti t :

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t).$$

Riskifunktsioon iseloomustab sündmuse toimumise riski ajamomendil $t \geq 0$, kui on teada, et sündmus ei ole toimunud enne ajamomenti t . Pideva aja korral on riskifunktsioon kujul

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}.$$

Saab näidata, et riskifunktsioon avaldub subjekti elukestuse tihedusfunktsiooni ja üleelamisfunktsiooni jagatisena,

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}.$$

4.2.2 Kaplan-Meieri hinnang üleelamisfunktsioonile

Tavaliselt on tsenseeritud kestusandmete analüüsis esimeseks sammuks üleelamisfunktsiooni mitteparameetriline hindamine Kaplan-Meieri hinnangu abil. Kaplan-Meieri hinnangu leidmiseks jagatakse kõigepealt vaatlusaeg intervallideks. Olgu $t_{(0)}$ vaatlusaja alguspunkt ning esimese ajaintervalli lõpp vahetult enne esimest sündmuse toimumise hetke $t_{(1)}$. Järgmine ajaintervall algab hetkel $t_{(1)}$ ning lõppeb vahetult enne teist sündmuse toimumise hetke $t_{(2)}$. Seega ei sisalda esimene ajaintervall ühtegi sündmuse toimumise hetke, kuid iga järgnev intervall algab hetkel, mil toimub huvipakkuv sündmus.

Olgu valimis n indiviidi vaadeldud elukestustega t_1, t_2, \dots, t_n , mille hulgas võib olla paremalt tsenseeritud ja võrdseid elukestuseid. Eeldame, et huvipakkuv sündmus on toimunud r indiviidil, kus $r \leq n$. Nende indiviidide elukestused esitatakse variatsioonireana $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(r)}$. Olgu n_j nende indiviidide arv, kellel ei ole ajahetkeni $t_{(j)}$, $j = 1, 2, \dots, r$, huvipakkuv sündmus toimunud või kellel toimub sündmus või

tsenseerimine sellel ajahetkel. Tähistagu d_j indiviidide arvu, kellel toimub huvipakkuv sündmus ajahetkel $t_{(j)}$, $j = 1, 2, \dots, r$. Kuna ajahetkeni $t_{(j)}$ on vaatluse all n_j indiviidi ja sellel hetkel toimub sündmus d_j indiviidil, on tõenäosus, et indiviidil toimub sündmus ajahetkel $t_{(j)}$, kujul $\frac{d_j}{n_j}$. See tõenäosus on ka riskifunktsiooni hinnang \hat{h}_j vastaval ajahetkel. Seega on üleelamistõenäosus $\frac{n_j - d_j}{n_j}$ ja Kaplan-Meieri hinnang üleelamisfunktsioonile on

$$\hat{S}(t) = \prod_{j=1}^k \frac{n_j - d_j}{n_j} = \prod_{j=1}^k (1 - \hat{h}_j),$$

kus $t_{(k)} \leq t < t_{(k+1)}$, $k = 1, 2, \dots, r$. Kui $t < t_{(1)}$, siis $\hat{S}(t) = 1$ ja kui $t > t_{(r)}$, siis $\hat{S}(t) = 0$.

4.2.3 Coxi võrdeliste riskide mudel

Kestusandmete statistilise modelleerimise eesmärgiks on teada saada, kuidas mõjutavad erinevad tunnused ja nende kombinatsioonid riskifunktsiooni väärtust. Meditsiiniandmete korral võib huvi pakkuda näiteks demograafiliste tunnuste, tervisenäitajate ja elustiili kirjeldavate tunnuste mõju haigestumise riskile. Kõige sagedamini kasutatakse kestusandmete modelleerimiseks Coxi võrdeliste riskide mudelit.

Olgu X_1, X_2, \dots, X_p kirjeldavad tunnused, mille mõju riskifunktsioonile tahetakse uurida, väärtustega x_1, x_2, \dots, x_p , ning $\mathbf{x}_i = (x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{pi})^T$ i -nda indiviidi kirjeldavate tunnuste väärtuste vektor. Olgu $h_0(t)$ baasriskifunktsioon ehk sellise indiviidi riskifunktsioon, kelle kõigi kirjeldavate tunnuste väärtused on võrdsed nulliga. Siis on i -nda indiviidi riskifunktsioon kujul

$$h_i(t) = \psi(\mathbf{x}_i)h_0(t),$$

kus $\psi(\mathbf{x}_i)$ on funktsioon, mis sõltub vektori \mathbf{x}_i elementidest ja peab rahuldama võrdust $\psi(0) = 1$. Seda funktsiooni saab tõlgendada kui i -nda indiviidi suhtelist riski ajahetkel t , võrreldes indiviidiga, kelle kirjeldavate tunnuste vektor on nullvektor. Kuna $\psi(\mathbf{x}_i)$ ei saa olla negatiivne, valitakse tihti $\psi(\mathbf{x}_i) = \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_i)$, kus $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)^T$ on mudelis olevate kirjeldavate tunnuste kordajate vektor. Nii saab Coxi võrdeliste riskide mudeli kujul

$$h_i(t) = \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi})h_0(t). \quad (4)$$

Mudeli (4) saab viia kujule

$$\ln \left(\frac{h_i(t)}{h_0(t)} \right) = \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi},$$

millest on näha, et tegemist on lineaarse mudeliga riskisuhte logaritmile. Coxi võrdeliste riskide mudeli korral kehtib võrdeliste riskide eeldus ehk riskisuhe ei sõltu ajahetkest

t . Kuna mudelis baasriskifunktsiooni $h_0(t)$ ei määrata, vaid hinnatakse parameetreid $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$, on tegemist poolparameetrilise mudeliga.

Coxi võrdeliste riskide mudeliga kahe tunnuse koosmõju hindamiseks lisatakse mudelisse lisaks tunnustele, mille koosmõju tahetakse hinnata, nende korrutis. Näiteks kahe binaarse tunnuse A ja B korral on koosmõju kujul $(\alpha\beta)_{jk}$, kus $j = 0, 1$ ja $k = 0, 1$. Kui $j = 0$ või $k = 0$, siis $(\alpha\beta)_{jk} = 0$. Tähistame $\alpha\beta = \gamma$ ning vaatleme mudelit, mille argumentideks on tunnused A ja B ning nende koosmõju:

$$h(t|A, B) = \exp(\alpha A + \beta B + \gamma AB)h_0(t)$$

Siis sõltub tunnuse A riskisuhe faktori B esinemise korral tunnuste A ja B koosmõjust:

$$HR_1 = \frac{h(t|A=1, B=b)}{h(t|A=0, B=b)} = \exp(\alpha) \exp(\gamma b) = \begin{cases} \exp(\alpha), & \text{kui } b=0, \\ \exp(\alpha + \gamma), & \text{kui } b=1. \end{cases}$$

Mudeli parameetrite hindamiseks kasutatakse osalise tõepära funktsiooni. Olgu valimis n indiviidi, kellest r indiviidil on sündmus toimunud. Nende indiviidide elukestused esitatakse variatsioonreana $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(r)}$. Tähistagu $R(t_{(j)})$ nende indiviidide hulka, kellel ei ole ajahetkeks $t_{(j)}$ sündmus toimunud ning kelle elukestus ei ole tsenseeritud. Seda hulka nimetatakse riskigrupiks. Siis on osalise tõepära funktsioon mudelile (4) kujul

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^r \frac{\psi(\mathbf{x}_{(j)})h_0(t)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \psi(\mathbf{x}_l)h_0(t)} = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\beta^T \mathbf{x}_{(j)})}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\beta^T \mathbf{x}_l)},$$

kus $\mathbf{x}_{(j)}$ on sellise indiviidi kirjeldavate tunnuste vektor, kellel toimub sündmus ajahetkel $t_{(j)}$. Parameetrite β hinnangud saadakse funktsiooni $L(\beta)$ maksimiseerimisel.

Praktikas võib ette tulla olukordi, kus valim on jaotatav gruppidesse mingi faktortunnuse abil, mis võib oluliselt mõjutada üleelamis- ja riskifunktsiooni väärtust. Kui huvi ei paku riskide erinevus selle tunnuse poolt määratud gruppides, vaid teiste riskifaktorite mõju, kasutatakse stratifitseeritud Cox'i mudelit, eriti juhul, kui riskid erinevates gruppides ei ole proportsionaalsed. Siiski peab gruppidesiseselt olema ülejäänud argumenttunnuste mõju ühesugune üle kõigi gruppide. Stratifitseeritud mudel on kujul

$$h_i(t) = \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi})h_{0k}(t), \quad k = 1, 2, \dots, M,$$

kus $h_{0k}(t)$ on baasrisk k -ndas grupis ning M on gruppide arv.

Osalise tõepära funktsiooni saamiseks stratifitseeritud mudelile oletame, et grupis s toimub sündmus d^s erineval ajahetkel $t_{(1)}, t_{(2)}, \dots, t_{(d^s)}$ ning ajahetkel $t_{(js)}$ toimub seal

d_j^s sündmust. Olgu $R(t_{(js)})$ riskigrupp grupis s ajahetkel $t_{(js)}$. Siis on osalise tõepära funktsioon stratifitseeritud modelile kujul

$$L(\beta) = \prod_{s=1}^S \prod_{j=1}^{d^s} \frac{\exp(\sum_{k \in R(t_{(js)})} \mathbf{X}_k \beta)}{[\sum_{k \in R(t_{(js)})} \exp(\mathbf{X}_k \beta)]^{d_j^s}},$$

kus $\mathbf{X}_k = (X_{k1}, X_{k2}, \dots, X_{kp})$.

4.3 Aditiivsete koosmõjude testid võrdeliste riskide mudelis

Coxi võrdeliste riskide mudelis annab kirjeldavate tunnuste korrutise lisamine mudelisse hinnangu multiplikatiivsele koosmõjule. Aditiivset koosmõju saab hinnata statistikute $RERI$, S , AP ja AP^* abil, mis avalduvad analoogilisel kujul nagu suhteliste riskide korral (R. Li ja Chambless, 2007):

$$RERI = HR_{11} - HR_{10} - HR_{01} + 1 = \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - \exp(\hat{\beta}_1) - \exp(\hat{\beta}_2) + 1,$$

$$S = \frac{HR_{11} - 1}{(HR_{10} - 1) + (HR_{01} - 1)} = \frac{\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - 1}{\exp(\hat{\beta}_1) + \exp(\hat{\beta}_2) - 2},$$

$$AP = \frac{HR_{11} - HR_{10} - HR_{01} + 1}{HR_{11}} = \frac{\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - \exp(\hat{\beta}_1) - \exp(\hat{\beta}_2) + 1}{\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3)},$$

$$AP^* = \frac{HR_{11} - HR_{10} - HR_{01} + 1}{HR_{11} - 1} = \frac{\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - \exp(\hat{\beta}_1) - \exp(\hat{\beta}_2) + 1}{\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - 1}.$$

Toodud valemities tähistavad $\hat{\beta}_1$, $\hat{\beta}_2$ ja $\hat{\beta}_3$ vastavalt esimese tunnuse, teise tunnuse ja nende tunnuste koosmõju mõju hinnangut Cox'i võrdeliste riskide mudelis. Need valemid kehtivad juhul, kui kaks tunnust, mille koosmõju uuritavale tunnusele tahetakse hinnata, on binaarsed. Järjestustunnuste või pidevate tunnuste koosmõju hindamiseks tuleb lisaks arvestada nende tunnuste väärtuste üheühikulise muutuse suurusega. Kui tunnuse G väärtus on g_0 ja peale ühe ühiku suurust muutust g_1 , ning tunnuse E väärtus on e_0 ja peale ühe ühiku suurust muutust e_1 , avaldub nende tunnuste $RERI$ hinnang järgnevalt (VanderWeele ja Knol, 2014):

$$\begin{aligned} RERI = & \exp\left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3\right) - \\ & - \exp\left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (g_1 - g_0)e_0\hat{\beta}_3\right) - \exp\left((e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (e_1 - e_0)g_0\hat{\beta}_3\right) + 1. \end{aligned}$$

Analoogiliselt saab leida valemid S , AP ja AP^* jaoks, mida saab kasutada järjestustunnuste ja pidevate tunnuste korral (Katsoulis ja Bamia, 2014). Kuna AP ja AP^* lugejas on $RERI$, on järgnevalt nendes valemities kirjapildi lühendamise eesmärgil viidatud lugejas pideval skaalal $RERI$ -le.

$$S = \frac{\exp\left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3\right) - 1}{\exp\left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (g_1 - g_0)e_0\hat{\beta}_3\right) + \exp\left((e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (e_1 - e_0)g_0\hat{\beta}_3\right) - 2},$$

$$AP = \frac{RERI}{\exp\left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3\right)},$$

$$AP^* = \frac{RERI}{\exp\left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3\right) - 1}.$$

Usaldusintervallide leidmiseks saab $RERI$, S , AP ja AP^* hinnangute dispersiooni leida Delta meetodiga (Hosmer ja Lemeshow, 1992). Delta meetodit kasutatakse statistiku dispersiooni leidmiseks, kui see avaldub hinnatud parameetrite mittelineaarse funktsioonina. Tähistagu $f(\hat{\beta})$ kas $RERI$, S , AP või AP^* avaldist, kus $\hat{\beta} = (\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \hat{\beta}_3)$ on nendes avaldistes kasutatavate hinnatud parameetrite vektor. Siis $f(\hat{\beta})$ dispersiooni hindamiseks saab kasutada Delta meetodit, mis põhineb funktsiooni f Tayloriga real punktis β . Sel juhul on avaldub $f(\hat{\beta})$ dispersiooni hinnang kujul

$$\begin{aligned} \hat{D}[f(\hat{\beta})] = & a_1^2 \cdot \hat{D}\hat{\beta}_1 + a_2^2 \cdot \hat{D}\hat{\beta}_2 + a_3^2 \cdot \hat{D}\hat{\beta}_3 + 2a_1a_2 \cdot \hat{Cov}(\hat{\beta}_1\hat{\beta}_2) + \\ & + 2a_1a_3 \cdot \hat{Cov}(\hat{\beta}_1\hat{\beta}_3) + 2a_2a_3 \cdot \hat{Cov}(\hat{\beta}_2\hat{\beta}_3), \end{aligned} \quad (5)$$

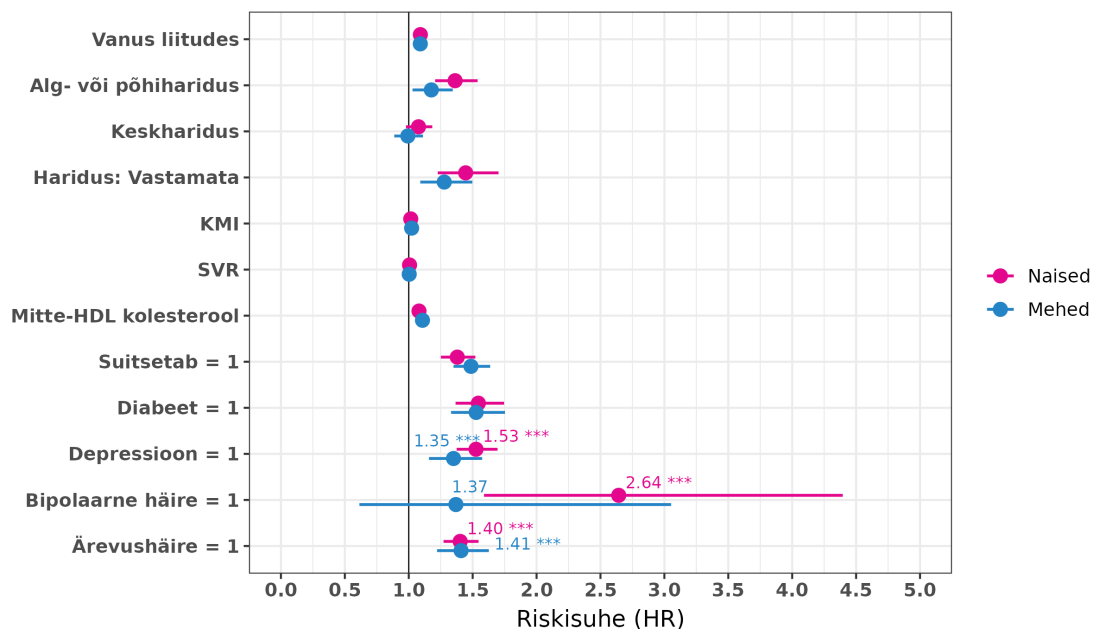
kus a_i , $i = 1, 2, 3$, tähistab funktsiooni f osatuletist β_i järgi punktis $\hat{\beta}_i$. Osatuletiste avaldised binaarsete ning järjestustunnuste või pidevate tunnuste korral on kõigi statistikute jaoks esitatud lisas I.

5 Tulemused

5.1 Vaimse tervise häirete mõju SVH riskile

Vaimse tervise häirete mõju hindamiseks südame-veresoonkonnahaigustele hinnati Coxi võrdeliste riskide mudelid. Kuna on teada, et meestel on SVH risk kõrgem kui naistel ning erinevate riskitegurite mõju meeste ja naiste haigestumisele on erinev, hinnati eraldi mudelid meestele ja naistele. Mudelites võeti lisaks depressiooni, bipolaarse häire ja ärevushäire olemasolule arvesse vanus liitudes, haridustase, kehamassiindeks, süstoolne vererõhk, mitte-HDL kolesterool, suitsetamine ja diabeedi olemasolu enne liitumist. Haridustaseme baastasemeks valiti kõrgharidus ehk mudeli hinnangud haridustasemete kordajatele näitavad, mitu korda erineb vastava haridustaseme mõju riskifunktsioonile kõrghariduse mõjust. Mitte-HDL kolesterooli väärtused leiti üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli vahena.

Coxi võrdeliste riskide mudeli eelduse täidetuse ehk riskide võrdelisuse tagamiseks on mudelitesse lisatud stratifitseeritud tunnusena indikaator, mis näitab, kas geenidoonor on TÜ EGV-ga liitunud enne või pärast 2018. aastat. Varasemad analüüsid on näidanud, et viimastel aastatel liitunud geenidoonorid erinevad varem liitunutest ning seetõttu võib liitumisaeg mõjutada üleelamis- ja riskifunktsiooni väärtust. Liitumisele järgneva 10 aasta jooksul SVH diagnoosi saamise riski kirjeldavate mudelite parameetrite hinnangud koos 95% usaldusintervallide ja olulisuse tõenäosustega on toodud lisas II olevas tabelis 11.



Joonis 3. Riskisuhted vaimse tervise häirete mõju kirjeldavates mudelites

Joonisel 3 on kujutatud hinnatud mudelite põhjal saadud riskisuhted koos 95% usaldusintervallidega naistel ja meestel, mis näitavad, mitu korda suurendab vastavate kirjeldavate tunnuste väärtuste suurenemine ühe ühiku võrra SVH diagnoosi saamise riski või mitu korda on haigestumise risk suurem võrreldes baastasemega. Huvipakkuvate tunnuste ehk depressiooni, bipolaarse häire ja ärevushäire juurde on lisatud ka riskisuhete arvulised väärtused, mille järel olevad kolm täрни näitavad, et vastavate tunnuste mõju olulisuse tõenäosus on väiksem kui 0,001. Tunnused, mille usaldusintervall sisaldab ühte, ei ole olulisuse nivool 0,05 statistiliselt olulised.

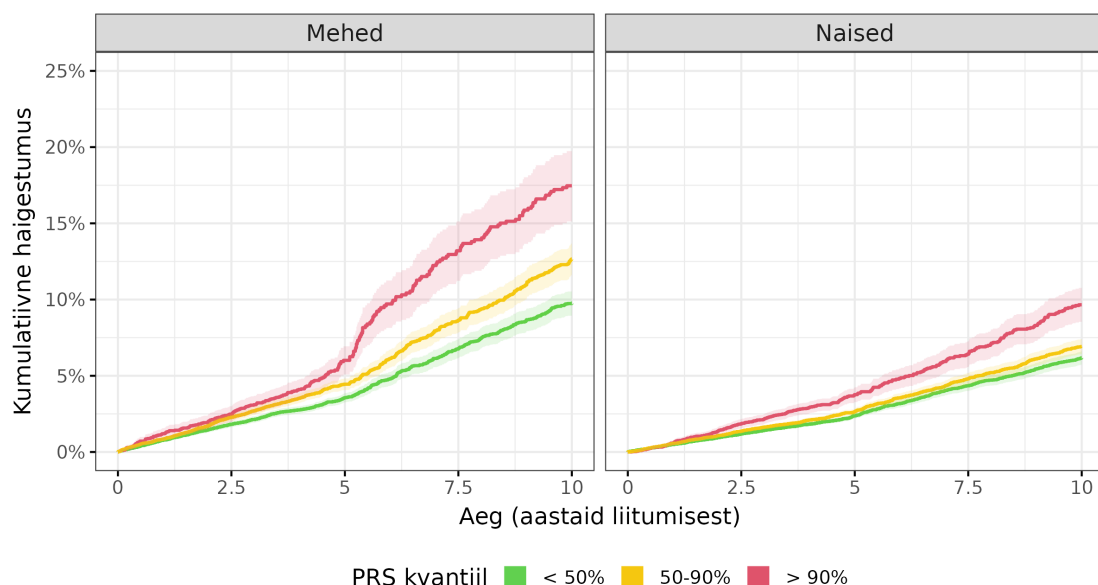
Jooniselt 3 on näha, et depressioon ja ärevushäire mõjutavad mõlemast soost inimestel SVH riski, kuid bipolaarse häire mõju on statistiliselt oluline vaid naistel. Vähese juhtude arvu tõttu ei ole ka piisavalt võimsust selle mõju täpsemaks hindamiseks. Depressiooni mõju haigestumisele on naistel suurem kui meestel ning ärevushäire mõju on naistel ja meestel väga sarnane. Bipolaarse häire mõju hinnang on naistel küll depressiooni ja ärevushäire mõjuga võrreldes suurem, kuid selle hinnangu usaldusintervallid on väikse juhtude arvu tõttu väga laiad (UI 1,59 kuni 4,40). Kuna bipolaarse häire ja SVH seose olulisust meestel ei õnnestunud kasutatava valimiga näidata, analüüsitakse edasises töös bipolaarse häire ja PRS-i koosmõju vaid naistel.

5.2 Polügeense riskiskoori mõju SVH riskile

Geneetilise eelsoodumuse mõju illustreerimiseks südame-veresoonkonnahaiguste riskile leiti Kaplan-Meieri hinnangud üleelamisfunktsioonile, kasutades kirjeldava tunnusena polügeense riskiskoori kvantiilide vahemikke. Hinnangud leiti eraldi meestele ja naistele. Joonisel 4 on kujutatud Kaplan-Meieri hinnangute põhjal saadud hinnangud kumulatiivsele haigestumusele koos 95% usaldusintervallidega kümne aasta jooksul peale TÜ EGV-ga liitumist.

Jooniselt 4 on näha, et polügeenne riskiskoor suurendab mõlemast soost inimestel SVH riski. Kumulatiivne haigestumus on kõige suurem kõrgeima PRS-i detsiili korral ning kõige väiksem mediaanist madalama PRS-i korral. Samuti on näha, et meestel on haigestumise risk tunduvalt kõrgem kui naistel. Meestel on mediaanist madalama PRS-iga vaatlusaja lõpuks ehk 10 aastat peale TÜ EGV-ga liitumist kumulatiivne haigestumus sama kõrge, kui naistel kõrgeima PRS-i detsiili korral.

Seniste tulemuste põhjal suurendavad nii vaimse tervise häired kui ka polügeenne riskiskoor südame-veresoonkonnahaiguste riski. Järgnevalt uuriti iga vaimse tervise häire puhul eraldi PRS-i ja vaimse tervise häire koosmõju ehk kas ja kuidas erineb PRS-i mõju SVH riskile iga vaimse tervise häire esinemise ja mitteesinemise korral.



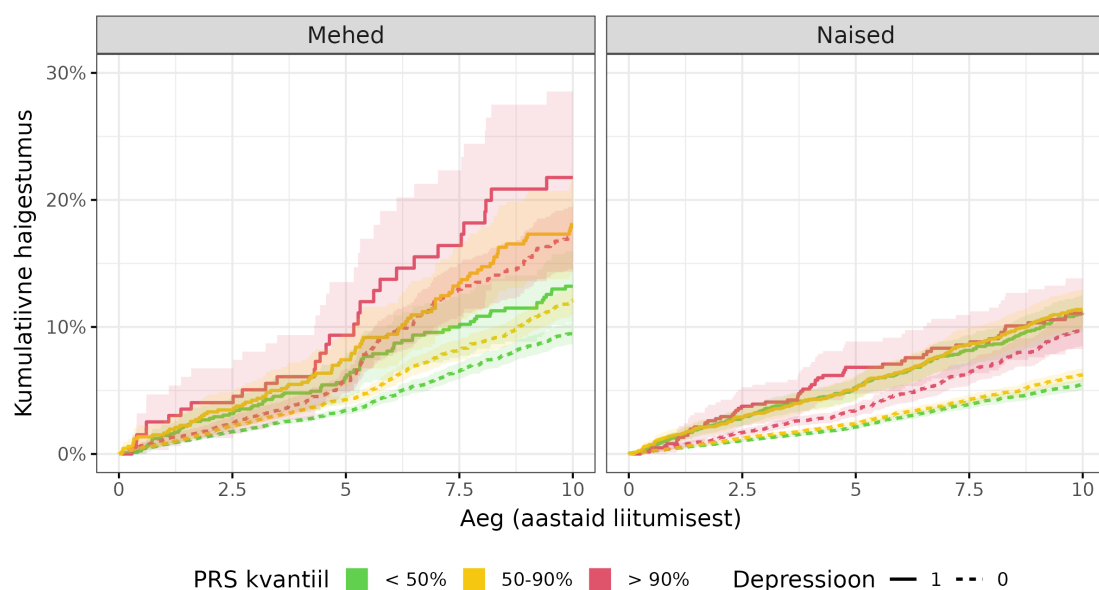
Joonis 4. Kumulatiivne haigestumus erinevate PRS-i kvantiilide vahemike korral

Esimeseks vaimse tervise häireks, mille koosmõju polügeense riskiskooriga uuriti, oli depressioon.

5.3 Depressiooni ja polügeense riskiskoori koosmõju SVH riskile

Depressiooni ja polügeense riskiskoori koosmõju hindamiseks südame-veresoonkonna-haiguste riskile leiti kõigepealt Kaplan-Meieri hinnangud üleelamisfunktsioonile, kasutades kirjeldavate tunnustena depressiooni diagnoosi olemasolu ja polügeense riskiskoori kvantiilide vahemikke. Hinnangud leiti eraldi meestele ja naistele. Joonisel 5 on kujutatud Kaplan-Meieri hinnangute põhjal saadud hinnangud kumulatiivsele haigestumusele koos 95% usaldusintervallidega kümne aasta jooksul peale TÜ EGV-ga liitumist.

Jooniselt 5 on näha, et vaatlusaja lõpuks on kumulatiivne haigestumus meestel ligikaudu kaks korda suurem kui naistel. Kõrgeima haigestumise riskiga naistest on kümne aastaga SVH diagnoosi saanud üle 10%, kuid meestest üle 20%. Mõlemast soost inimestel on depressiooniga haigestumise risk kõrgem kui ilma depressioonita, mis näitab, et depressioon suurendab haigestumise riski. Ilma depressioonita on riski suurendav mõju ka PRS-il – haigestumise risk on madalaim neil, kelle PRS väärtus on alla mediaani ning kõrgeim neil, kelle PRS väärtus on kõrgeima 10% hulgas. Depressiooniga on meestel ja naistel PRS mõju haigestumise riskile erinev.



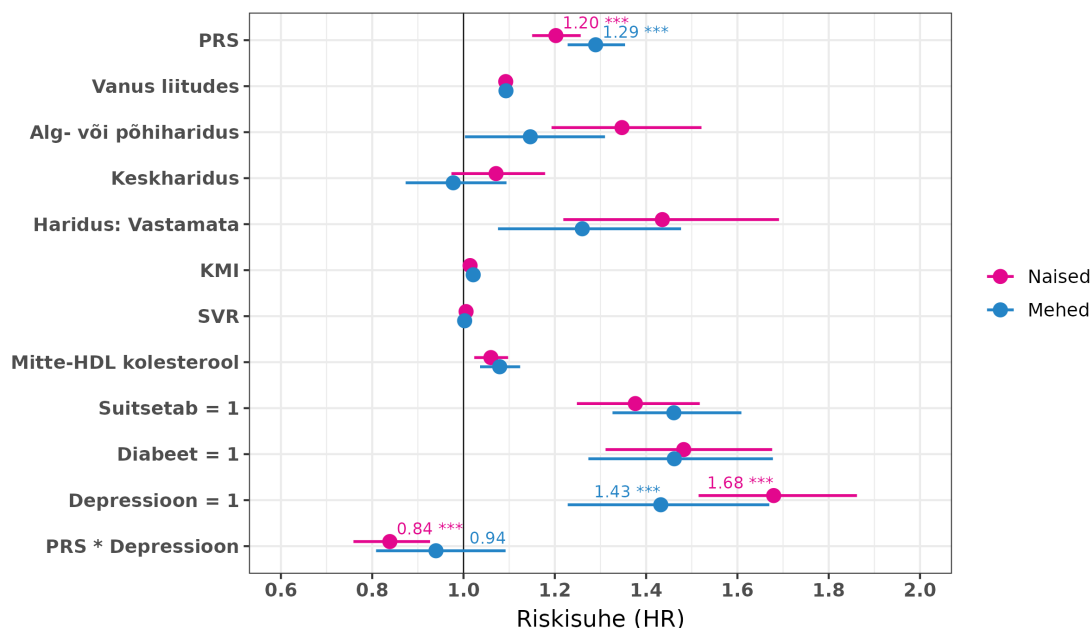
Joonis 5. Kumulatiivne haigestumus erinevate riskiskoori ja depressiooni väärtuste korral

Meestel on haigestumise risk madalaim ilma depressioonita mediaanist madalama PRS väärtuse korral. Riski suuruse poolest on järgmised grupid ilma depressioonita keskmisesse PRS väärtuste gruppi kuuluvad mehed ja depressiooniga madalama PRS väärtusega mehed. Ilma depressioonita kõrgeima riskiskooriga ja depressiooniga keskmise riskiskoori väärtuste vahemikuga on vaatlusaja lõpuks haigestumise risk sarnane, kuid esimese kuue aasta jooksul ning 7,5 ja 10 aasta vahel on depressiooniga keskmise riskiskoori väärtuste vahemikuga haigestumise risk suurem. Kõige kõrgem on risk meestel, kellel on depressioon ja kõrgeim PRS väärtus. Sarnaselt ilma depressioonita meestega on depressiooniga meestel suurema PRS väärtuse korral haigestumise risk kõrgem. Seega suurendavad nii depressioon kui ka PRS haigestumise riski.

Naistel on kõigi PRS väärtuste korral depressiooniga haigestumise risk kõrgem kui ilma depressioonita. Ilma depressioonita on mediaanist madalama ja keskmise PRS väärtuste vahemiku korral haigestumise risk sarnane ning kõrgeima PRS väärtuse korral kõrgem. Depressiooniga naistel on küll 5 aastat peale liitumist SVH risk kõrgeima PRS väärtusega suurem, kuid üldiselt ei suurenda kõrgem PRS haigestumise riski. See viitab depressiooni ja PRS vahelisele negatiivsele koosmõjule – depressioon ja PRS eraldi suurendavad haigestumise riski, kuid depressiooniga naistel on PRS mõju haigestumise riskile väiksem kui ilma depressioonita naistel.

Selleks, et hinnata depressiooni ja PRS-i koosmõju SVH riskile võttes arvesse lisaks PRS-ile ka teisi tunnuseid, mis võivad SVH riski mõjutada, hinnati Coxi võrdeliste riskide mudelid, kus kasutati stratifitseeritud tunnuseid enne 2018. aastat liitumist. Kuna Kaplan-

Meieri hinnangute põhjal on depressiooni ja PRS-i mõju haigestumise riskile naistel ja meestel erinev, hinnati meeste ja naiste eraldi mudelid. Mudelites võeti lisaks depressiooni olemasolule ja pideval skaalal PRS-ile arvesse vanus liitudes, haridustase, kehamassiindeks, süstoolne vererõhk, mitte-HDL kolesterool, suitsetamine ja diabeedi olemasolu enne liitumist. Liitumisele järgneva 10 aasta jooksul SVH diagnoosi saamise riski kirjeldavate mudelite parameetrite hinnangud koos 95% usaldusintervallide ja olulisuse tõenäosustega on toodud lisa II olevas tabelis 12.



Joonis 6. Riskisuhted depressiooni mõju kirjeldavates mudelites

Joonisel 6 on kujutatud hinnatud mudelite põhjal saadud riskisuhted koos 95% usaldusintervallidega naistel ja meestel. PRS-i mõju on meestel suurem kui naistel, depressiooni mõju on naistel suurem kui meestel ning PRS-i ja depressiooni koosmõju on statistiliselt oluline ainult naistel. Meestel suurendab polügeense riskiskoori suurenemine ühe ühiku ehk ühe standardhälbe võrra haigestumise riski 1,29 korda ning depressioon suurendab haigestumise riski 1,43 korda. Seega on meestel depressiooniga haigestumise risk kõrgem kui ilma depressioonita ja PRS väärtuse suurenedes suureneb haigestumise risk nii depressiooniga kui ka ilma depressioonita meestel, mida oli näha ka Kaplan-Meieri hinnangutest.

Naistel suurendab depressioon haigestumise riski 1,68 korda. Kuna PRS-i ja depressiooni koosmõju on negatiivne, suurendab ilma depressioonita naistel PRS-i suurenemine ühe ühiku võrra haigestumise riski 1,20 korda, kuid depressiooniga naistel on PRS-i mõju $\frac{1}{0.84} \approx 1,19$ korda väiksem. Seega on depressiooniga naistel PRS-i mõju kordaja nullilähedane, mis tähendab, et neil haigestumise risk enam PRS-i väärtusest sisuliselt ei

sõltu. Järelikult ei ole ka madala geneetilise riskiga naised haigestumise eest paremini kaitstud kui kõrge geneetilise riskiga naised.

Aditiivsete koosmõjude hindamisel kasutati PRS-i väärtust binaarse ja pidevana. Binaarsel juhul oli PRS-i väärtuseks 1, kui see kuulus kõrgeima 10% hulka, ning 0, kui see oli madalam. Binaarse PRS-i ja depressiooni aditiivse koosmõju hindamiseks hinnati Coxi võrdeliste riskide mudel, kus pideva PRS-i asemel kasutati binaarset, ning kõik ülejäänud tunnused olid samad, mis joonisel 6 kujutatud mudelis. Tabelis 1 on näha selle mudeli abil hinnatud PRS-i, depressiooni ja nende koos esinemise riskisuhete hinnangud meestel ja naistel. Need riskisuhted näitavad, mitu korda on vastavate tunnuste väärtuste kombinatsioonide korral haigestumise risk suurem kui ilma depressioonita madalama PRS-iga inimestel.

Tabel 1. Riskisuhted depressioonile, kõrgeimale PRS detšiilile ($> 90\%$) ja nende koosmõjule

Tunnus	Meestel		Naistel	
	PRS = 0	PRS = 1	PRS = 0	PRS = 1
Depressioon = 0	1	1,66	1	1,56
Depressioon = 1	1,47	2,04	1,72	1,86

Tabelist 1 on näha, et meestel on kõrge PRS-i mõju suurem kui depressiooni mõju ning naistel on depressiooni mõju suurem kui kõrge PRS-i mõju. Multiplikatiivse koosmõju puudumise korral peaks depressiooni ja kõrge PRS-i koos esinemise mõju võrduma nende tunnuste individuaalse mõju korrutisega ehk meestel peaks see olema $1,47 \cdot 1,66 = 2,44$ ja naistel $1,72 \cdot 1,56 = 2,68$. Seega viitavad tabeli 1 vastavates lahtrites olevad arvud negatiivsele multiplikatiivsele koosmõjule, mis on naistel suurem kui meestel. Aditiivse koosmõju hindamiseks leiti nende riskisuhete abil *RERI*, *S*, *AP* ja *AP** hinnangud koos 95% usaldusintervallidega, mis on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Depressiooni ja kõrgeima PRS detšiili ($> 90\%$) aditiivse koosmõju hinnangud

Statistik	Meestel		Naistel	
	Hinnang	95% UI	Hinnang	95% UI
<i>RERI</i>	-0,09	(-0,87; 0,69)	-0,43	(-0,97; 0,11)
<i>S</i>	0,92	(0,44; 1,94)	0,67	(0,37; 1,21)
<i>AP</i>	-0,04	(-0,44; 0,35)	-0,23	(-0,58; 0,12)
<i>AP*</i>	-0,09	(-0,90; 0,72)	-0,50	(-1,39; 0,39)

Nii meestel kui ka naistel ei ole ühegi statistiku põhjal depressiooni ja binaarse PRS-i vaheline aditiivne koosmõju statistiliselt oluline ehk *S*-i usaldusintervallid sisaldavad

ühthe ning teiste statistikute usaldusintervallid sisaldavad nulli. Selleks, et näha, kas aditiivne koosmõju puudub ka depressiooni ja pideva PRS-i vahel, kasutati varem hinnatud Coxi võrdeliste riskide mudelit, mille riskisuhted on kujutatud joonisel 6. Need on esitatud ka tabelis 3, kus on ka depressiooni ja PRS-i koosmõju riskisuhe võrreldes ilma depressioonita madalama PRS-iga inimestega.

Tabel 3. Riskisuhted depressioonile, pidevale PRS-ile ja nende koosmõjule

Tunnus	Meestel		Naistel	
	PRS	PRS + 1	PRS	PRS + 1
Depressioon = 0	1	1,29	1	1,20
Depressioon = 1	1,43	1,74	1,68	1,69

Pideva PRS-i korral tuleb koosmõjude hindamisel arvestada selle üheühikulise muutuse suurusega. Kuna PRS on andmetel skaleeritud, on ühe ühiku suuruseks üks standardhälve, mis on samuti võrdne ühega. Seega tähistab tabelis 3 veerg PRS polügeense riskiskoori pidevat väärtust ning PRS + 1 sellest ühe võrra suuremat väärtust. Aditiivse koosmõju hindamiseks leiti tabelis 3 olevate riskisuhete abil *RERI*, *S*, *AP* ja *AP** hinnangud koos 95% usaldusintervallidega, mis on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Depressiooni ja pideva PRS-i aditiivse koosmõju hinnangud

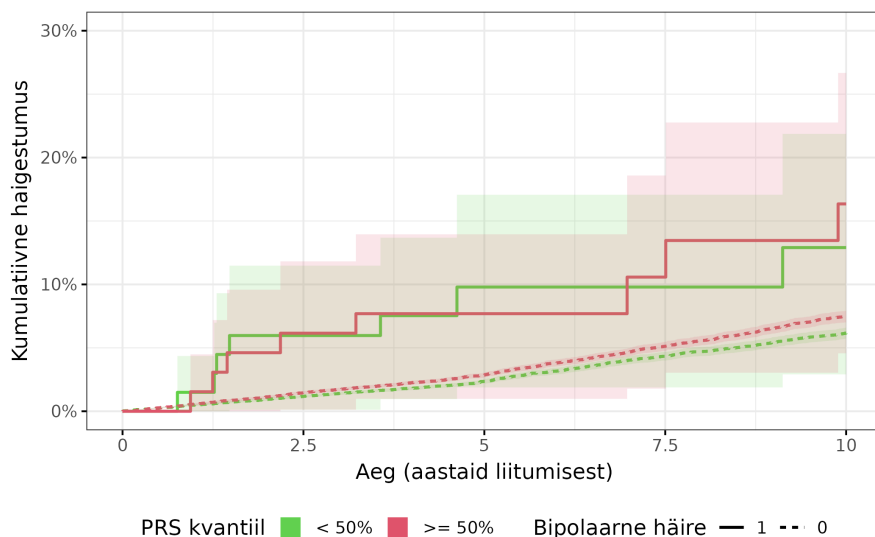
Statistik	Meestel		Naistel	
	Hinnang	95% UI	Hinnang	95% UI
<i>RERI</i>	0,01	(−0,24; 0,26)	−0,19	(−0,35; −0,03)
<i>S</i>	1,02	(0,73; 1,43)	0,79	(0,63; 0,99)
<i>AP</i>	0,01	(−0,13; 0,15)	−0,11	(−0,22; −0,01)
<i>AP*</i>	0,02	(−0,31; 0,35)	−0,27	(−0,56; 0,02)

Tabelist 4 on näha, et meestel ei ole ühegi statistiku põhjal PRS-i ja depressiooni aditiivne koosmõju statistiliselt oluline. Naistel viitavad *RERI*, *S* ja *AP* hinnangud negatiivsele aditiivsele koosmõjule, kuid usaldusintervallide parempoolsed otspunktid on statistilise olulisuse piiridele väga lähedal. Ka hinnangute väärtused on absoluutväärtuse poolest väikesed.

5.4 Bipolaarse häire ja polügeense riskiskoori koosmõju SVH riskile

Bipolaarse häirega geenidoonoreid esineb valimis võrreldes depressiooniga geenidoonoriga väga vähe. Enne TÜ EGV-ga liitumist on bipolaarne häire diagnoositud 194 inimesel, kellest 62 on mehed ja 132 naised. Bipolaarse häire ja PRS-i koosmõju hindamiseks

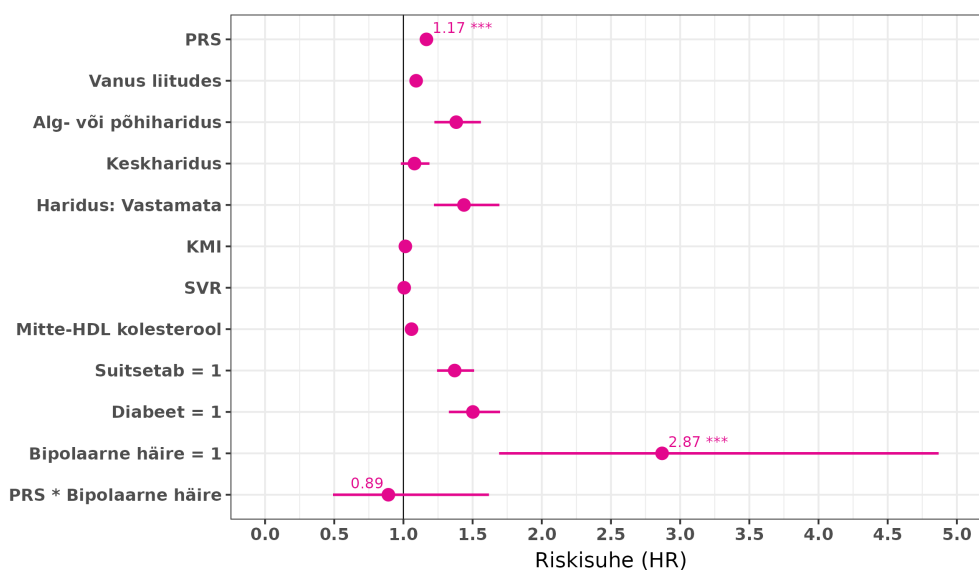
südame-veresoonkonnahaiguste riskile leiti kõigepealt Kaplan-Meieri hinnangud üleelamisfunktsioonile, kuid väikse juhtude arvu tõttu on kirjeldava tunnusena kasutatud lisaks bipolaarse häire diagnoosi olemasolule mediaani põhjal kaheks jagatud PRS-i väärtust. Bipolaarse häirega naiste seas on mediaanist väiksema riskiskoori väärtusega 67 naist ja mediaanist kõrgema riskiskoori väärtusega 65 naist. Joonisel 7 on kujutatud Kaplan-Meieri hinnangute põhjal saadud hinnangud kumulatiivsele haigestumusele naistel koos 95% usaldusintervallidega kümne aasta jooksul peale TÜ EGV-ga liitumist.



Joonis 7. Kumulatiivne haigestumus erinevate riskiskoori ja bipolaarse häire väärtuste korral naistel

Jooniselt 7 on näha, et vaatlusaja lõpuks on kumulatiivne haigestumus ilma bipolaarse häire diagnoosita suurema PRS-i väärtuse korral kõrgem. Bipolaarse häire diagnoosiga paistab küll suurema PRS-i väärtusega haigestumise risk kõrgem, kuid väikse juhtude arvu tõttu on hinnangute 95% usaldusintervallid väga laiad. Kuigi bipolaarse häirega naistel ei ole liitumisele järgneva seitsme aasta jooksul haigestumise risk madalama riskiskoori korral suurem kui kõrgema riskiskooriga, ei ole väikse juhtude arvu tõttu ilmselt ka bipolaarse häire ja PRS-i koosmõju statistiliselt oluline.

Bipolaarse häire ja PRS-i koosmõju hindamiseks SVH riskile hinnati naistele Coxi võrdeliste riskide mudel, kus kasutati stratifitseeritud tunnusena enne 2018. aastat liitumist. Lisaks pidevale PRS-i väärtusele, bipolaarse häire diagnoosi olemasolule ja nende kahe tunnuse koosmõjule võeti mudelites arvesse vanus liitudes, haridustase, kehamassiindeks, süstoolne vererõhk, mitte-HDL kolesterool, suitsetamine ja diabeedi olemasolu enne liitumist. Liitumisele järgneva kümne aasta jooksul SVH diagnoosi saamise riski kirjeldavate mudelite parameetrite hinnangud koos 95% usaldusintervallide ja olulisuse tõenäosustega on toodud lisas II olevas tabelis 13.



Joonis 8. Riskisuhted bipolaarse häire mõju kirjeldavas mudelis naistel

Joonisel 8 on kujutatud hinnatud mudeli põhjal saadud riskisuhted koos 95% usaldusintervallidega. PRS suurendab naistel haigestumise riski 1,17 korda ning bipolaarne häire 2,87 korda. Bipolaarse häire mõju hinnangute usaldusintervallid on väikse juhtude arvu tõttu väga laiad (UI 1,69 kuni 4,87). PRS-i ja bipolaarse häire multiplikatiivne koosmõju ei ole statistiliselt oluline.

Aditiivset koosmõju hinnati naistele hinnatud mudeli põhjal, kasutades binaarset ja pidevat PRS-i väärtust. Binaarsel juhul oli PRS-i väärtuseks 1, kui see oli mediaanist kõrgem, ning 0, kui see oli madalam. Binaarse PRS-i ja bipolaarse häire aditiivse koosmõju hindamiseks hinnati Coxi võrdeliste riskide mudel, kus pideva PRS-i asemel kasutati binaarset, ning kõik ülejäänud tunnused olid samad, mis joonisel 8 kujutatud mudelis. Pideval juhul kasutati mudelit, mille riskisuhted on näha ka joonisel 8. Mõlema mudeli PRS-i, bipolaarse häire ja nende koosmõju riskisuhte hinnangud on näha tabelis 5.

Tabel 5. Riskisuhted bipolaarsele häirele, PRS-ile ja nende koosmõjule naistel

Tunnus	Binaarne PRS		Pidev PRS	
	PRS = 0	PRS = 1	PRS	PRS + 1
Bipolaarne häire = 0	1	1,19	1	1,17
Bipolaarne häire = 1	3,05	3,18	2,87	2,98

Multiplikatiivse koosmõju puudumise korral peaks bipolaarse häire ja PRS-i koos esinemise mõju võrduma nende tunnuste individuaalse mõju korrutisega ehk binaarsel juhul peaks see olema $3,05 \cdot 1,19 = 3,63$ ja pideval juhul $2,87 \cdot 1,17 = 3,36$. Kuigi tabeli 5

vastavates lahtrites olevad arvud on väiksemad, on erinevused väga väikesed, seega pole aditiivne koosmõju tõenäoliselt statistiliselt oluline. Aditiivse koosmõju hindamiseks leiti nende riskisuhete abil *RERI*, *S*, *AP* ja *AP** hinnangud koos 95% usaldusintervallidega, mis on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Bipolaarse häire ja PRS-i aditiivse koosmõju hinnangud naistel

Statistik	Binaarne PRS		Pidev PRS	
	Hinnang	95% UI	Hinnang	95% UI
<i>RERI</i>	−0,05	(−3,22; 3,11)	−0,05	(−1,81; 1,71)
<i>S</i>	0,98	(0,23; 4,07)	0,97	(0,40; 2,36)
<i>AP</i>	−0,02	(−1,02; 0,98)	−0,02	(−0,62; 0,58)
<i>AP*</i>	−0,03	(−1,49; 1,44)	−0,03	(−0,93; 0,88)

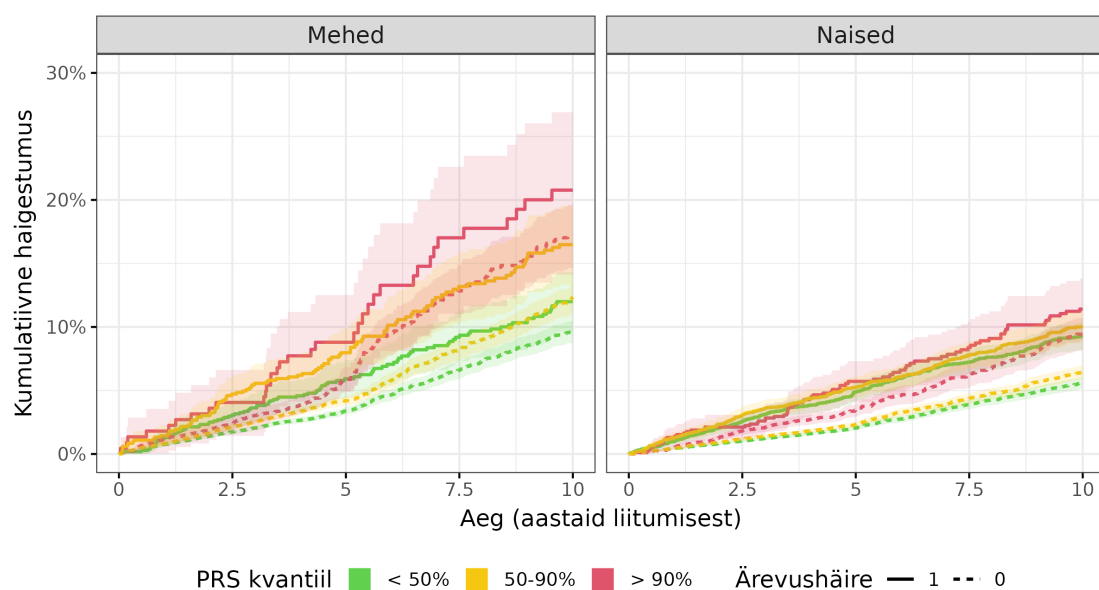
Tabelist 6 on näha, et nii binaarse kui ka pideva PRS-i korral on *S*-i hinnangud ühe lähedal ja teiste statistikute hinnangud nullile lähedal. Oodatavalt ei ole ühegi statistiku põhjal bipolaarse häire ja PRS-i aditiivne koosmõju statistiliselt oluline. Lisaks on näha, et pideva PRS-i korral on hinnangute usaldusintervallid kitsamad, mis tähendab, et pideva tunnuse kasutamine võimaldab saada täpsemad hinnangud.

5.5 Ärevushäire ja polügeense riskiskoori koosmõju SVH riskile

Ärevushäire ja PRS-i koosmõju hindamiseks südame-veresoonkonnahaiguste riskile leiti kõigepealt Kaplan-Meieri hinnangud üleelamisfunktsioonile, kasutades kirjeldavate tunnustena ärevushäire diagnoosi olemasolu ja polügeense riskiskoori kvantiilide vahemikke. Nagu ka depressiooni ja bipolaarse häire korral, leiti hinnangud eraldi meestele ja naistele. Joonisel 9 on kujutatud Kaplan-Meieri hinnangute põhjal saadud hinnangud kumulatiivsele haigestumusele koos 95% usaldusintervallidega kümne aasta jooksul peale TÜ EGV-ga liitumist.

Joonisel 9 olevad ärevushäire olemasolust ja PRS-i väärtusest sõltuvad hinnangud kumulatiivsele haigestumisele on sarnased depressiooni mõju uurimiseks leitud kumulatiivse haigestumise hinnangutega. Vaatlusaja lõpuks on kumulatiivne haigestumus meestel ligikaudu 2 korda suurem kui naistel. Kõrgeima haigestumuse riskiga naistest on 10 aastaga SVH diagnoosi saanud üle 10%, kuid meestest üle 20%. Kuna mõlemast soost inimestel on ärevushäirega SVH risk kõrgem kui ilma ärevushäireta, suurendab ärevushäire olemasolu haigestumise riski. Riski suurendav mõju on ka PRS-il ehk haigestumise risk on madalaim neil, kelle PRS väärtus on alla mediaani ning kõrgeim neil, kelle PRS väärtus on kõrgeima 10% hulgas.

Meestel on haigestumise risk madalaim ilma ärevushäireta mediaanist madalama PRS väärtuse korral. Riski suuruse poolest on järgmised ilma ärevushäireta keskmisesse PRS



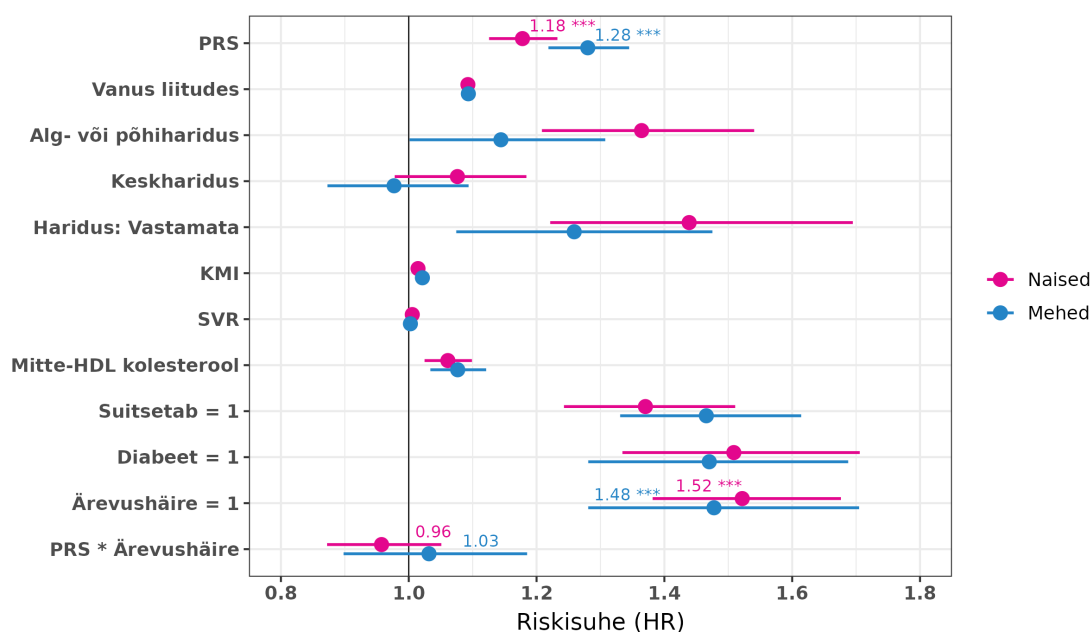
Joonis 9. Kumulatiivne haigestumus erinevate riskiskoori ja ärevushäire väärtuste korral

gruppi kuuluvad mehed ja ärevushäirega madalama PRS väärtusega mehed. Ilma ärevushäireta kõrgeima riskiskooriga ja ärevushäirega keskmise riskiskooriga on vaatlusaja lõpuks haigestumise risk sarnane, kuid liitumisele järgneva esimese kuue aasta jooksul on ärevushäirega keskmisesse riskiskoori gruppi kuuluvatel inimestel haigestumise risk suurem. Kõige kõrgem on risk meestel, kellel on ärevushäire ja väga kõrge PRS väärtus.

Naistel on kõigi PRS väärtuste korral ärevushäirega haigestumise risk kõrgem kui ilma ärevushäireta, kuigi ilma ärevushäireta kõrgeima PRS väärtusega ja ärevushäirega madalama PRS väärtusega on kumulatiivne haigestumus vaatlusaja lõpuks ühesugune. Ilma ärevushäireta on mediaanist madalama ja keskmise PRS väärtuste vahemiku korral haigestumise risk sarnane ning kõrgeima PRS väärtuse korral kõrgem. Ärevushäirega on haigestumise riski erinevus erinevate PRS kvantiilide vahemike vahel väiksem ning liitumisele järgneva nelja aasta jooksul ei ole kõrgema PRS väärtusega haigestumise risk suurem.

Ärevushäire mõju hindamiseks SVH riskile hinnati sarnaselt teiste haigustega meestele ja naistele eraldi Coxi võrdeliste riskide mudelid, kus kasutati stratifitseeritud tunnuseks enne 2018. aastat liitumist. Lisaks pidevale PRS-i väärtusele, ärevushäire diagnoosi olemasolule ja nende kahe tunnuse koosmõjule võeti mudelites arvesse vanus liitudes, haridustase, kehamassiindeks, süstoolne vererõhk, mitte-HDL kolesterool, suitsetamine ja diabeedi olemasolu enne liitumist. Liitumisele järgneva kümne aasta jooksul SVH diagnoosi saamise riski kirjeldavate mudelite parameetrite hinnangud koos 95% usal-

usintervallide ja olulisuse tõenäosustega on toodud lisas II olevas tabelis 14.



Joonis 10. Riskisuhted ärevushäirete mõju kirjeldavates mudelites

Joonisel 10 on kujutatud hinnatud mudelite põhjal saadud riskisuhted koos 95% usaldusintervallidega naistel ja meestel. PRS-i mõju on meestel suurem kui naistel ja ärevushäire mõju on naistel suurem kui meestel. PRS suurendab haigestumise riski naistel 1,18 korda ja meestel 1,28 korda. Ärevushäire suurendab haigestumise riski naistel 1,52 korda ja meestel 1,48 korda. PRS-i ja ärevushäire multiplikatiivne koosmõju ei ole naistel ega meestel statistiliselt oluline.

Aditiivsete koosmõjude hindamisel kasutati PRS-i väärtust binaarse ja pidevana. Binaarsel juhul oli PRS-i väärtus defineeritud samamoodi nagu depressiooni korral – PRS-i väärtuseks oli 1, kui see kuulus kõrgeima 10% hulka, ning 0, kui see oli madalam. Binaarse PRS-i ja ärevushäire aditiivse koosmõju hindamiseks hinnati Coxi võrdeliste riskide mudel, kus pideva PRS-i asemel kasutati binaarset, ning kõik ülejäänud tunnused olid samad, mis joonisel 10 kujutatud mudelis. Tabelis 7 on näha selle mudeli abil hinnatud PRS-i, ärevushäire ja nende koos esinemise riskisuhte hinnangud meestel ja naistel.

Tabelist 7 on näha, et meestel on sarnaselt depressiooniga kõrge PRS-i mõju suurem kui ärevushäire mõju, kuid naistel on kõrge PRS-i ja ärevushäire mõju sarnane. Multiplikatiivse koosmõju puudumise korral peaks depressiooni ja kõrge PRS-i koos esinemise mõju võrduma nende tunnuste individuaalse mõju korrutisega ehk meestel peaks see olema $1,48 \cdot 1,64 = 2,43$ ja naistel $1,55 \cdot 1,53 = 2,37$. Kuna need arvud on väga sarnased tabeli 7 vastavates lahtrites olevate arvudega, ei ole ilmselt ka binaarsel juhul

Tabel 7. Riskisuhted ärevushäirele, kõrgeimale PRS detsiilile ($> 90\%$) ja nende koosmõjule

Tunnus	Meestel		Naistel	
	PRS = 0	PRS = 1	PRS = 0	PRS = 1
Ärevushäire = 0	1	1,64	1	1,53
Ärevushäire = 1	1,48	2,41	1,55	1,93

ärevushäire ja PRS-i multiplikatiivne koosmõju statistiliselt oluline. Aditiivse koosmõju hindamiseks leiti nende riskisuhete abil *RERI*, *S*, *AP* ja *AP** hinnangud koos 95% usaldusintervallidega, mis on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Ärevushäire ja kõrgeima PRS detsiili ($> 90\%$) aditiivse koosmõju hinnangud

Statistik	Meestel		Naistel	
	Hinnang	95% UI	Hinnang	95% UI
<i>RERI</i>	0,29	(−0,56; 1,15)	−0,15	(−0,64; 0,33)
<i>S</i>	1,26	(0,67; 2,36)	0,86	(0,52; 1,42)
<i>AP</i>	0,12	(−0,20; 0,44)	−0,08	(−0,35; 0,19)
<i>AP*</i>	0,21	(−0,29; 0,70)	−0,16	(−0,75; 0,42)

Nii meestel kui ka naistel ei ole ühegi statistiku põhjal ärevushäire ja binaarse PRS-i vaheline aditiivne koosmõju statistiliselt oluline ehk *S*-i usaldusintervallid sisaldavad ühte ning teiste statistikute usaldusintervallid sisaldavad nulli. Selleks, et näha, kas aditiivne koosmõju puudub ka ärevushäire ja pideva PRS-i vahel, kasutati varem hinnatud Coxi võrdeliste riskide mudelit, mille riskisuhted on kujutatud joonisel 10. Need on esitatud ka tabelis 9.

Tabel 9. Riskisuhted ärevushäirele, pidevale PRS-ile ja nende koosmõjule

Tunnus	Meestel		Naistel	
	PRS	PRS + 1	PRS	PRS + 1
Ärevushäire = 0	1	1,28	1	1,18
Ärevushäire = 1	1,48	1,95	1,52	1,72

Jooniselt 10 oli näha, et ärevushäire ja PRS-i vahel ei ole multiplikatiivset koosmõju SVH riskile. Sama järelduse saab teha ka tabelis 9 olevate riskisuhete põhjal. Aditiivse koosmõju hindamiseks leiti nende riskisuhete abil *RERI*, *S*, *AP* ja *AP** hinnangud koos 95% usaldusintervallidega, mis on esitatud tabelis 10.

Tabelist 10 on näha, et meestel ega naistel ei ole ühegi statistiku põhjal PRS-i ja ärevushäire aditiivne koosmõju statistiliselt oluline. Kuigi naistel on hinnangute usaldusintervallid

Tabel 10. Ärevushäire ja pideva PRS-i aditiivse koosmõju hinnangud

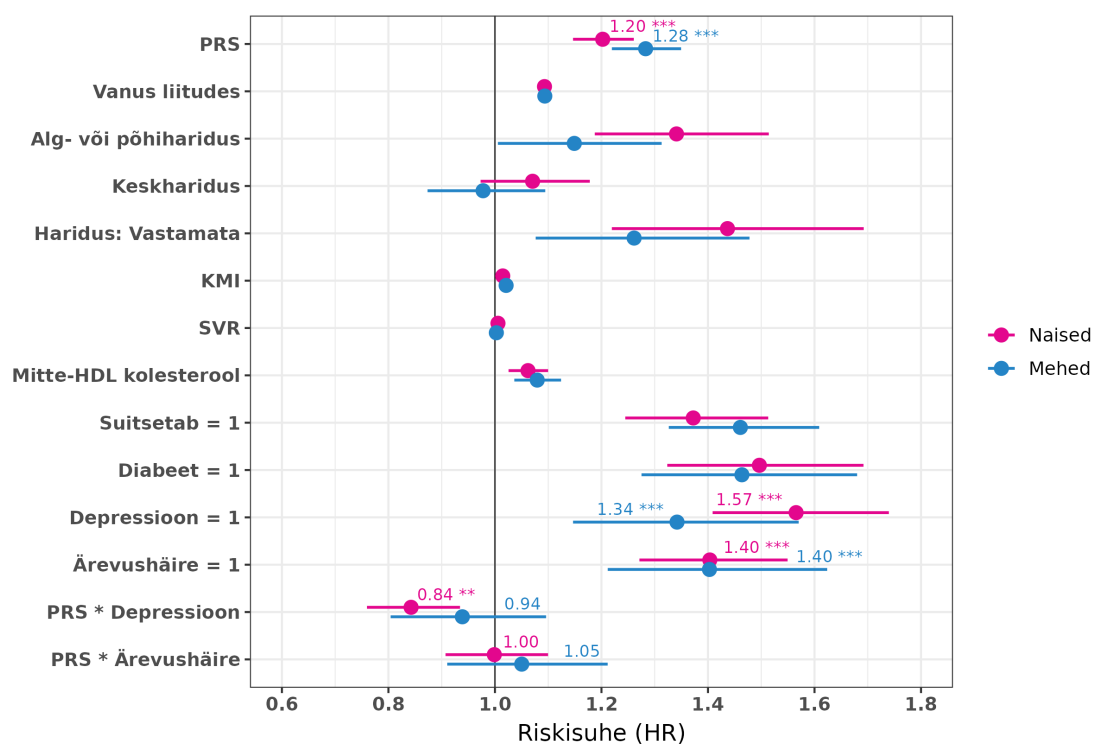
Statistik	Meestel		Naistel	
	Hinnang	95% UI	Hinnang	95% UI
<i>RERI</i>	0,19	(−0,06; 0,45)	0,02	(−0,13; 0,16)
<i>S</i>	1,26	(0,95; 1,66)	1,02	(0,83; 1,26)
<i>AP</i>	0,10	(−0,02; 0,22)	0,01	(−0,08; 0,10)
<i>AP*</i>	0,20	(−0,02; 0,42)	0,02	(−0,18; 0,23)

üsna kitsad, on *S*-i hinnang väga lähedane ühele ja teiste statistikute hinnangud väga lähedased nullile. See tähendab, et tõenäoliselt ei oleks ärevushäire ja PRS-i vahel aditiivset koosmõju ka palju suurema valimi korral.

5.6 Depressiooni, ärevushäire ja polügeense riskiskoori mõju SVH riskile

Erinevad vaimse tervise häired esinevad sageli koos. Töös kasutatavas valimis on 2278 geenidoonorit, kellel on enne TÜ EGV-ga liitumist diagnoositud nii depressioon kui ka ärevushäire. Neist 1812 on naised ja 466 mehed. Selleks, et teada saada, kas depressioon ja ärevushäire suurendavad SVH riski ka siis, kui nende mõlema mõju korraga arvesse võtta, hinnati Coxi võrdeliste riskide mudelid naistele ja meestele, kus kasutati sarnaselt eelmiste mudelitega stratifitseeritud tunnuseks enne 2018. aastat liitumist. Lisaks depressiooni ja ärevushäire diagnoosile ning nende koosmõjule PRS-iga võeti mudelites arvesse vanus liitudes, haridustase, kehamassiindeks, süstoolne vererõhk, mitte-HDL kolesterool, suitsetamine ja diabeedi olemasolu enne liitumist. Liitumisele järgneva kümne aasta jooksul SVH diagnoosi saamise riski kirjeldavate mudelite parameetrite hinnangud koos 95% usaldusintervallide ja olulisuse tõenäosustega on toodud lisas II olevas tabelis 15.

Joonisel 11 on kujutatud hinnatud mudelite põhjal saadud riskisuhted koos 95% usaldusintervallidega naistel ja meestel. Võrreldes depressioonile ja ärevushäirele hinnatud eraldi mudelitega on depressiooni ja ärevushäire mõju väiksem, kuid mõlemad tunnused eraldi suurendavad statistiliselt oluliselt SVH riski. Ka PRS-i ja depressiooni koosmõju on naistel statistiliselt oluline. Joonisel näha olevate riskisuhete abil saab võrrelda depressiooni ja ärevushäire mõju SVH riskile. Naistel on depressiooni mõju väiksem kui ärevushäire mõju, kuid PRS-i ja depressiooni koosmõju vähendab depressiooniga naistel haigestumise riski nii palju, et ärevushäirega naistel on SVH risk suurem kui nendega sama riskiskoori väärtusega depressiooniga naistel.



Joonis 11. Riskisuhted depressiooni ja ärevushäirete mõju kirjeldavates mudelites

Kui vaatluse all on kolm inimest, kellest ühel on depressioon, teisel on ärevushäire ja kolmandal on mõlemad haigused, ning nende kõigi ülejäänud mudelis kasutatavate tunnuste väärtused on samad, on haigestumise risk suurim mõlema haigusega indiviidil. Neist kõige madalam SVH risk on indiviidil, kellel on ainult depressioon.

6 Arutelu

Magistritöös analüüsiti depressiooni, bipolaarse häire ja ärevushäire mõju südame-veresoonkonnahaiguste riskile ning nende koosmõju polügeense riskiskooriga. Saadud tulemused kinnitasid varasemate uuringute tulemusi, et depressioon, bipolaarne häire ja ärevushäired suurendavad SVH riski, kuigi bipolaarse häire mõju oli statistiliselt oluline vaid naistel. Depressiooni ja ärevushäire koos esinemise korral oli SVH risk suurem kui ainult depressiooni või ainult ärevushäirega inimestel. Lisaks leiti, et naistel esineb PRS-i ja depressiooni vaheline negatiivne koosmõju.

Kuigi depressiooni, bipolaarse häire ja ärevushäire riskisuhete hinnangud erinevad veidi varasemate meta-analüüside koondtulemustest, ei ole magistritöö tulemused varasemate uuringutega vastuolus ega vii erinevate järeldusteni. See, mitu korda mingi tunnuse mõju SVH riski suurendab, sõltub lisaks vastavale tunnusele ka analüüsimetoodikast. Antud töös mõjutasid riskisuhete hinnanguid valimi suurus ja koosseis, jälgimisaja pikkus, teised mudelitesse kaasatud tunnused, eraldi mudelite hindamine naistele ja meestele ning see, milliseid RHK-10 koodi oli SVH olemasolu defineerimiseks kasutatud.

Depressiooni ja PRS-i negatiivne koosmõju tähendab, et naistel suurendavad PRS ja depressioon eraldi haigestumise riski, kuid depressiooniga naistel PRS-i mõju sisuliselt puudub – kõrge geneetilise riskiga depressiooniga naistel ei ole haigestumise risk suurem kui madala geneetilise riskiga depressiooniga naistel. Järelikult varjutab depressioon PRS-i mõju SVH riskile. Kaplan-Meieri hinnangutest ja Coxi võrdeliste riskide mudeli parameetrite kordajatest oli näha, et kui naistel on depressioon, on neil haigestumise risk kõrge sõltumata geneetilisest riskist. Aditiivse koosmõju analüüs näitas, et ka aditiivsel skaalal on naistel depressiooni ja PRS-i koosmõju negatiivne. Seega tuleks SVH riski alandamiseks kõigepealt tegeleda depressiooni ravimisega.

Tulevikus saaks uurida, kas ja kuidas mõjutab vaimse tervise häirete ravimine nende mõju SVH riskile ning kas depressiooni ravi mõjutab naistel ka depressiooni koosmõju PRS-iga. Kuigi ravimid peaksid vaimse tervise häirete otseseid sümptomeid leevendama ja lõpuks ka need ära hoidma, võib erinevate ravimite tarvitamisega kaasneda kõrvaltoimeid. Näiteks on näidatud, et depressiooni raviks kasutatavad antidepressandid võivad põhjustada ärevust ja kaalutõusu, mis omakorda suurendavad SVH riski (Z. Li *et al.*, 2011; Blumenthal *et al.*, 2014).

Samuti aitaks depressiooni ja PRS-i negatiivse koosmõju tulemust tõlgendada SVH ja depressiooni geneetiliste seoste uurimine. Kuna südame isheemiatõve PRS-iga arvestamine ei muutnud märgatavalt depressiooniga naistel SVH riski, võib depressiooni geneetiline taust olla sarnane südame isheemiatõve geneetilise taustaga. Lisaks võiks kaaluda depressiooniga naistele eraldi polügeense riskiskoori loomist, mis võimaldaks ka neid geneetilise SVH riski poolest üksteisest eristada ning seeläbi riskimudelite hinnanguid täpsemaks muuta.

Käesoleva magistritöö tugevusteks on suur valim ning pika jälgimisaja kasutamine elukestusanalüüsi meetodite rakendamisel. Vaimse tervise häirete ja PRS-i koosmõju uurimisel saadud tulemused andsid uut informatsiooni selle kohta, kas ja kuidas vaimse tervise häire diagnoosid meestel ja naistel PRS-i mõju SVH riskile muudavad, sest varasemad analüüsid on keskendunud vaimse tervise häirete individuaalse mõju uurimisele. Koosmõjude analüüsi tulemusena on ka näha, et depressioon ja ärevushäire, mis on sageli komorbiidsed ja võivad väljenduda sarnaste sümptomitena, on siiski geneetiliselt erinevad, sest ärevushäire ja PRS-i koosmõju SVH riskile ei olnud multiplikatiivsel ega aditiivsel skaalal statistiliselt oluline.

Töös esines ka mõningaid puudusi. Bipolaarse häire mõju hinnang SVH riskile oli naistel võrreldes depressiooni ja ärevushäire mõju hinnangutega kõrgem, kuid selle 95% usaldusintervallid olid väga laiad. Samuti ei olnud väikse juhtude arvu tõttu näha bipolaarse häire mõju meestel. Kuigi bipolaarne häire ongi vähem levinud, võiks täpsemate hinnangute saamiseks analüüsi korrata mõne suurema riigi valimiga, kus esineb bipolaarset häiret rohkem. Lisaks tuleb ka teiste tulemuste tõlgendamisel arvestada, et analüüsis on kasutatud vaid Eesti inimeste andmeid ning teiste riikide andmeid kasutades võivad tulemused magistritöös esitatud tulemustest erineda. Kindlate järelduste tegemiseks tuleks uuringut korrata ka mõnel teisel valimil.

7 Kokkuvõte

Magistritöö eesmärgiks oli uurida, kas ja kuidas mõjutavad depressioon, bipolaarne häire ja ärevushäired peamiste südame-veresoonkonnahaiguste riski ning kas esineb ka nende haiguste koosmõju südame isheemiatõve polügeense riskiskooriga. Selleks kasutati TÜ EGV andmebaasis olevaid terviseandmeid riiklikest andmebaasidest ning TÜ EGV andmetel arvatud polügeenset riskiskoori. Töös hinnati elukestusanalüüsi meetodite abil TÜ EGV-ga liitumishetkel mõõdetud tervisenäitajate mõju haigestumise riskile kümne aasta jooksul peale liitumist. Lisaks vaimse tervise häiretele võeti arvesse teiste SVH riski mõjutavate tunnuste väärtused. Nendeks tunnusteks olid vanus liitudes, haridustase, kehamassiindeks, süstoolne vererõhk, mitte-HDL kolesterool, suitsetamine ja diabeedi olemasolu enne liitumist.

Töö tulemusena selgus, et depressioon ja ärevushäire suurendavad SVH riski nii meestel kui ka naistel ning bipolaarne häire vaid naistel. Depressiooni ja ärevushäire koos esinemise korral on SVH risk suurem kui ainult depressiooni või ainult ärevushäirega inimestel. Lisaks leiti, et naistel esineb PRS-i ja depressiooni vaheline negatiivne koosmõju, mis on statistiliselt oluline nii multiplikatiivsel kui ka aditiivsel skaalal. See tähendab, et naistel suurendavad PRS ja depressioon eraldi haigestumise riski, kuid depressiooniga naistel PRS-i mõju sisuliselt puudub – kõrge geneetilise riskiga depressiooniga naistel ei ole haigestumise risk suurem kui madala geneetilise riskiga depressiooniga naistel. Järelikult varjutab depressioon PRS-i mõju SVH riskile. Bipolaarse häire ja ärevushäire koosmõju PRS-iga SVH riskile ei suudetud antud andmetes tuvastada.

Saadud tulemused võimaldavad tulevikus luua vaimse tervise häiretega inimeste SVH riski hindamiseks täpsemaid mudeleid, mis võtavad arvesse ka vaimse tervise häirete mõju. Samuti saab tulemustest järeldada, et depressiooniga naiste SVH riski alandamiseks ja haigestumise ärahoidmiseks on oluline tegeleda depressiooni ravimisega. Kuigi depressioon ja ärevushäire esinevad sageli koos ning võivad väljenduda sarnaste sümptomitena, näitasid analüüsid koosmõju statistilist olulisust ainult depressiooni korral. Järelikult tuleb SVH riski hindamisel arvestada, et ka sellised vaimse tervise häired, mis paistavad sarnased, mõjutavad SVH riski erinevalt.

Magistritöö tulemuste edasine analüüs võimaldaks saadud tulemusi veelgi paremini mõista. Näiteks oleks oluline uurida, kas ja kuidas muutub vaimse tervise häirete mõju SVH riskile sõltuvalt erinevate vaimse tervise häirete ravimite tarvitamisest. Depressiooni ja SVH geneetiliste seoste uurimine võiks aidata leida põhjuseid depressiooni ja südame isheemiatõve PRS-i negatiivsele koosmõjule. Kuna magistritöö läbiviimiseks kasutati vaid Eesti inimeste andmeid, tuleks kindlate järelduste tegemiseks uuringut korrata ka mõnel teisel valimil. Bipolaarse häire mõju täpsemaks hindamiseks tuleks edaspidi kasutada suurema juhtude arvuga valimit.

Viidatud kirjandus

- Akkermann, K., R. Reile, K. Lehto, H. Sultson, M. Leinsalu, L. Haring, K. Kõiv, L. Panov ja K. Konstabel (2023). *Vaimse tervise probleemide esinemine Eesti täiskasvanud elanikkonnas*. Tallinn, Eesti Koostöö Kogu, lk. 72–85. DOI: <https://doi.org/10.58009/aere-perennius0043>.
- Barbato, A., M. Vallarino, F. Rapisarda, A. Lora ja J. M. C. de Almeida (2016). „EU compass for action on mental health and well-being“. *Access to mental health care in Europe. Scientific paper. Funded by the European Union in the frame of the 3rd EU Health Programme (2014–2020)*.
- Blumenthal, S. R., V. M. Castro, C. C. Clements, H. R. Rosenfield, S. N. Murphy, M. Fava, J. B. Weilburg, J. L. Erb, S. E. Churchill, I. S. Kohane, J. W. Smoller ja R. H. Perlis (2014). „An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use“. *JAMA psychiatry* 71.8, lk. 889–896. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.414>.
- Collett, D. (2015). *Modelling Survival Data in Medical Research*. New York: Chapman ja Hall/CRC. DOI: <https://doi.org/10.1201/b18041>.
- Conroy, R. M., K. Pyörälä, A. P. Fitzgerald, S. Sans, A. Menotti, G. De Backer, D. De Bacquer, P. Ducimetière, P. Jousilahti, U. Keil, I. Njølstad, R. G. Oganov, T. Thomsen, H. Tunstall-Pedoe, A. Tverdal, H. Wedel, P. Whincup, L. Wilhelmsen ja I. M. Graham (2003). „Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project“. *European heart journal* 24.11, lk. 987–1003. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3).
- Correll, C. U., M. Solmi, N. Veronese, B. Bortolato, S. Rosson, P. Santonastaso, N. Thapa-Chhetri, M. Fornaro, D. Gallicchio, E. Collantoni, G. Pigato, A. Favaro, F. Monaco, C. Kohler, D. Vancampfort, P. B. Ward, F. Gaughran, Carvalho A. F. ja B. Stubbs (2017). „Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls“. *World Psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 16.2, lk. 163–180. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20420>.
- Eesti Haigekassa (2021). „Generaliseerunud ärevushäire ja paanikahäire (agorafobiaga või ilma) käsitlus perearstiabis“. *PJ-F/10.2-2020. Patsiendijuhend*.
- Eesti Statistikaamet (2022). *RV56: SURNUD | Aasta, Surmapõhjus RHK-10 järgi, Sugu ning Vanuserühm*. URL: https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikusundmused__surmad/RV56 (vaadatud 24.04.2024).
- Emdin, C. A., A. Odutayo, C. X. Wong, J. Tran, A. J. Hsiao ja B. H. M. Hunn (2016). „Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease“. *The American journal of cardiology* 118.4, lk. 511–519. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.041>.

- Eurostat (2019). *Persons reporting a chronic disease, by disease, sex, age and educational attainment level*. DOI: https://doi.org/10.2908/hlth_ehis_cd1e. URL: <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/bookmark/2d249b06-f173-48b3-b6ed-e90b57e6f683?lang=en&page=time:2019> (vaadatud 24.04.2024).
- (2021). *Causes of death - deaths by country of residence and occurrence*. DOI: https://doi.org/10.2908/HLTH_CD_AR0. URL: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/hlth_cd_aro/default/table?lang=en (vaadatud 24.04.2024).
- Fischer, K. (2007). *Elukestusanalüüs. Loengukonspekt*. Tartu: Tartu Ülikool, tervishoiu instituut.
- Honigberg, M. C., Y. Ye, L. Dattilo, A. A. Sarma, N. S. Scott, J. W. Smoller, H. Zhao, M. J. Wood ja P. Natarajan (2022). „Low depression frequency is associated with decreased risk of cardiometabolic disease“. *Nature cardiovascular research* 1.2, lk. 125–131. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44161-021-00011-7>.
- Hosmer, D. W. ja S. Lemeshow (1992). „Confidence interval estimation of interaction“. *Epidemiology* 3.5, lk. 452–456. DOI: <https://doi.org/10.1097/00001648-199209000-00012>.
- Jaanson, P. (2009). „Bipolaarse häire diagnostika ja ravi“. *Eesti Arst* 88.3, lk. 188–202.
- Kalin, N. H. (2020). *The critical relationship between anxiety and depression*. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030305>.
- Katsoulis, M. ja C. Bamia (2014). „Additive interaction between continuous risk factors using logistic regression“. *Epidemiology* 25.3, lk. 462–464. DOI: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000083>.
- Kleinberg, A., P. Jaanson, A. Lehtmets, A. Aluoja, V. Vasar, K. Suija ja P. Ööpik (2011). „Depressiooni ravijuhend perearstidele“. *Eesti Arst* 90.9, lk. 431–446. DOI: <https://doi.org/10.1515/ea.v0i0.10859>.
- Lambert, S. A., L. Gil, S. Jupp, S. C. Ritchie, Y. Xu, A. Buniello, A. McMahon, G. Abraham, M. Chapman, H. Parkinson, J. Danesh, J. A. L. MacArthur ja M. Inouye (2021). „The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation“. *Nature Genetics* 53.4, lk. 420–425. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00783-5>.
- Lee, Y. H. (2018). „An overview of meta-analysis for clinicians“. *The Korean Journal of Internal Medicine* 33.2, lk. 277. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.195>.
- Li, R. ja L. Chambless (2007). „Test for additive interaction in proportional hazards models“. *Annals of epidemiology* 17.3, lk. 227–236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2006.10.009>.
- Li, Z., P. N. Pfeiffer, K. J. Hoggatt, K. Zivin, K. Downing, D. Ganoczy ja M. Valenstein (2011). „Emergent anxiety after antidepressant initiation: a retrospective cohort study of Veterans Affairs Health System patients with depression“. *Clinical therapeutics*

- 33.12, lk. 1985–1992. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.11.010>.
- Ojalo, T., E. Haan, K. Kõiv, H. M. Kariis, K. Krebs, H. Uusberg, T. Sedman, U. Võsa, M. Puusepp, S. Lind, I. Hallik, H. Alavere, L. Milani ja K. Lehto (2024). „Cohort Profile Update: Mental Health Online Survey in the Estonian Biobank (EstBB MHoS)“. *International Journal of Epidemiology* 53.2. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyae017>.
- Patel, A. P., M. Wang, Y. Ruan, S. Koyama, S. L. Clarke, X. Yang, C. Tcheandjieu, S. Agrawal, A. C. Fahed, P. T. Ellinor *et al.* (2023). „A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease“. *Nature Medicine* 29.7, lk. 1793–1803. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02429-x>.
- Randmaa, A. (2023). *Mul on kõrge kolesterool - ja siis? Apteeker annab nõu*. URL: <https://www.apotheka.ee/terviseinfo/mul-on-korge-kolesterool-ja-siis-apteeker-annab-nou> (vaadatud 24.04.2024).
- Riivik, K. (2019). *Kõrgvererõhktõbi ehk hüpertoonia*. URL: <https://www.virtuaalkliinik.ee/haigused/2019/02/06/korgvererohktobi-ehk-hupertoonia> (vaadatud 24.04.2024).
- Saar, A., T. Marandi, M. Alver, T. Ainla, K. Fischer ja J. Eha (2015). „Südame isheemiatõve riski ennustamine geneetiliste markerite abil“. *Eesti Arst* 94.9, lk. 522–529. DOI: <https://doi.org/10.15157/ea.v0i0.12342>.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration (2021). „SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe“. *European heart journal* 42.25, lk. 2439–2454. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>.
- SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration (2023). „SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe“. *European Heart Journal* 44.28, lk. 2544–2556. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>.
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration (2021). „SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions“. *European Heart Journal* 42.25, lk. 2455–2467. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>.
- Zemtsovskaja, G. ja K. Tomberg (2019). *LDL-kolesterool*. URL: <https://www.regionaalhaigla.ee/et/ldl-kolesterool> (vaadatud 24.04.2024).
- (2021). *HDL-kolesterool*. URL: <https://www.regionaalhaigla.ee/et/hdl-kolesterool> (vaadatud 24.04.2024).
- Tervise Arengu Instituut (2022). *SD31: 15 levinumat surma põhjust soo ja maakonna järgi. Surma põhjuste register*. URL: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_01Rahvastik_04Surmad/SD31.px (vaadatud 18.12.2023).

- Uffelmann, E., Q. Q. Huang, N. S. Munung, J. De Vries, Y. Okada, A. R. Martin, H. C. Martin, T. Lappalainen ja D. Posthuma (2021). „Genome-wide association studies“. *Nature Reviews Methods Primers* 1.59, lk. 1–21. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>.
- VanderWeele, T. J. ja M. J. Knol (2014). „A tutorial on interaction“. *Epidemiologic methods* 3.1, lk. 33–72. DOI: <https://doi.org/10.1515/em-2013-0005>.
- Viigimaa, M. (2020). *Südame-veresoonkonnahaiguste täppisennetus on tee Eesti inimeste paremale tervisele*. URL: <https://sudamekeskus.ee/sudame-veresoonkonnahaiguste-tappisennetus-tee-eesti-inimeste-paremale-tervisele> (vaadatud 24.04.2024).
- Viigimaa, M., J. Eha, A. Hedman, P. Kampus, A. Liiver, J. Maaros, T. Marandi, A. Mesikepp, P. Muda, T. Ristimäe, M. Roose, L. Suurorg, R. Teesalu, M. Tiik, H. Tupits, R. Vokk ja M. Zemtsovski (2006). „Eesti südame- ja veresoonkonnahaiguste preventsiiooni juhend“. *Eesti Arst* 85.3, lk. 183–216. DOI: <https://doi.org/10.15157/ea.v0i0.10048>.
- World Health Organization (1992a). *RHK-10: Psüühika-ja käitumishäired – kliinilised kirjeldused ja diagnostilised juhised*. World Health Organization.
- (1992b). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- (2024). *Body mass index (BMI)*. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index> (vaadatud 24.04.2024).
- Wray, N. R., T. Lin, J. Austin, J. J. McGrath, I. B. Hickie, G. K. Murray ja P. M. Visscher (2021). „From basic science to clinical application of polygenic risk scores: a primer“. *JAMA psychiatry* 78.1, lk. 101–109. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3049>.

Lisad

I. Aditiivsete koosmõjude hinnangute usaldusintervallid

Osatuletised avaldises (5), kui kahe binaarse tunnuse aditiivset koosmõju hinnatakse $RERI$ abil:

$$a_1 = \left. \frac{\partial(RERI)}{\partial\beta_1} \right|_{\beta_1=\hat{\beta}_1} = \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - \exp(\hat{\beta}_1)$$

$$a_2 = \left. \frac{\partial(RERI)}{\partial\beta_2} \right|_{\beta_2=\hat{\beta}_2} = \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - \exp(\hat{\beta}_2)$$

$$a_3 = \left. \frac{\partial(RERI)}{\partial\beta_3} \right|_{\beta_3=\hat{\beta}_3} = \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3)$$

Osatuletised avaldises (5), kui aditiivset koosmõju hinnatakse $RERI$ abil ning vähemalt üks kahest tunnusest on järjestustunnus või pidev tunnus:

$$a_1 = \left. \frac{\partial(RERI)}{\partial\beta_1} \right|_{\beta_1=\hat{\beta}_1} = (g_1 - g_0) \left(\exp \left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3 \right) - \exp \left((g_1 - g_0)(\hat{\beta}_1 + e_0\hat{\beta}_3) \right) \right)$$

$$a_2 = \left. \frac{\partial(RERI)}{\partial\beta_2} \right|_{\beta_2=\hat{\beta}_2} = (e_1 - e_0) \left(\exp \left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3 \right) - \exp \left((e_1 - e_0)(\hat{\beta}_2 + g_0\hat{\beta}_3) \right) \right)$$

$$a_3 = \left. \frac{\partial(RERI)}{\partial\beta_3} \right|_{\beta_3=\hat{\beta}_3} = (g_1e_1 - g_0e_0) \exp \left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3 \right) - e_0(g_1 - g_0) \exp \left((g_1 - g_0)(\hat{\beta}_1 + e_0\hat{\beta}_3) \right) - g_0(e_1 - e_0) \exp \left((e_1 - e_0)(\hat{\beta}_2 + g_0\hat{\beta}_3) \right)$$

Sünergiaindeksi usaldusintervalli leidmiseks leitakse kõigepealt usaldusintervall selle logaritmile, millest saadakse teisenduse abil usaldusintervall S -le. Kui kahe binaarse tunnuse aditiivset koosmõju hinnatakse S abil, avalduvad $\ln S$ ja avaldises (5) olevad osatuletised järgnevalt:

$$\ln S = \ln \left(\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - 1 \right) - \ln \left(\exp(\hat{\beta}_1) + \exp(\hat{\beta}_2) - 2 \right)$$

$$a_3 = \left. \frac{\partial(\ln S)}{\partial \beta_3} \right|_{\beta_3=\hat{\beta}_3} = \frac{\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3)}{\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - 1}$$

$$a_1 = \left. \frac{\partial(\ln S)}{\partial \beta_1} \right|_{\beta_1=\hat{\beta}_1} = a_3 - \frac{\exp(\hat{\beta}_1)}{\exp(\hat{\beta}_1) + \exp(\hat{\beta}_2) - 2}$$

$$a_2 = \left. \frac{\partial(\ln S)}{\partial \beta_2} \right|_{\beta_2=\hat{\beta}_2} = a_3 - \frac{\exp(\hat{\beta}_2)}{\exp(\hat{\beta}_1) + \exp(\hat{\beta}_2) - 2}$$

Kui aditiivset koosmõju hinnatakse S abil ning vähemalt üks kahest tunnusest on järjestustunnus või pidev tunnus, avalduvad $\ln S$ ja avaldises (5) olevad osatuletised järgnevalt:

$$\begin{aligned} \ln S = & \ln \left(\exp \left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3 \right) - 1 \right) - \\ & - \ln \left(\exp \left((g_1 - g_0)(\hat{\beta}_1 + e_0\hat{\beta}_3) \right) + \exp \left((e_1 - e_0)(\hat{\beta}_2 + g_0\hat{\beta}_3) \right) - 2 \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} a_1 = \left. \frac{\partial(\ln S)}{\partial \beta_1} \right|_{\beta_1=\hat{\beta}_1} = & \frac{(g_1 - g_0) \exp \left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 \right)}{\exp \left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3 \right) - 1} - \\ & - \frac{(g_1 - g_0) \exp \left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 \right)}{\exp \left((g_1 - g_0)(\hat{\beta}_1 + e_0\hat{\beta}_3) \right) + \exp \left((e_1 - e_0)(\hat{\beta}_2 + g_0\hat{\beta}_3) \right) - 2} \end{aligned}$$

$$a_2 = \frac{\partial(\ln S)}{\partial\beta_2} \Big|_{\beta_2=\hat{\beta}_2} = \frac{(e_1 - e_0) \exp\left((e_1 - e_0)\hat{\beta}_2\right)}{\exp\left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1 e_1 - g_0 e_0)\hat{\beta}_3\right) - 1} -$$

$$- \frac{(e_1 - e_0) \exp\left((e_1 - e_0)\hat{\beta}_2\right)}{\exp\left((g_1 - g_0)(\hat{\beta}_1 + e_0\hat{\beta}_3)\right) + \exp\left((e_1 - e_0)(\hat{\beta}_2 + g_0\hat{\beta}_3)\right) - 2}$$

$$a_3 = \frac{\partial(\ln S)}{\partial\beta_3} \Big|_{\beta_3=\hat{\beta}_3} = \frac{(g_1 e_1 - g_0 e_0) \exp\left((g_1 e_1 - g_0 e_0)\hat{\beta}_3\right)}{\exp\left((e_1 - e_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1 e_1 - g_0 e_0)\hat{\beta}_3\right) - 1} -$$

$$- \frac{(g_1 e_1 - g_0 e_0) \exp\left((g_1 e_1 - g_0 e_0)\hat{\beta}_3\right)}{\exp\left((g_1 - g_0)(\hat{\beta}_1 + e_0\hat{\beta}_3)\right) + \exp\left((e_1 - e_0)(\hat{\beta}_2 + g_0\hat{\beta}_3)\right) - 2}$$

Osatuletised avaldises (5), kui kahe binaarse tunnuse aditiivset koosmõju hinnatakse AP abil:

$$a_1 = \frac{\partial(AP)}{\partial\beta_1} \Big|_{\beta_1=\hat{\beta}_1} = \frac{\exp(\hat{\beta}_2) - 1}{\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3)}$$

$$a_2 = \frac{\partial(AP)}{\partial\beta_2} \Big|_{\beta_2=\hat{\beta}_2} = \frac{\exp(\hat{\beta}_1) - 1}{\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3)}$$

$$a_3 = \frac{\partial(AP)}{\partial\beta_3} \Big|_{\beta_3=\hat{\beta}_3} = \frac{\exp(\hat{\beta}_1) + \exp(\hat{\beta}_2) - 1}{\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3)}$$

Kui aditiivset koosmõju hinnatakse AP abil ning vähemalt üks kahest tunnusest on järjestustunnus või pidev tunnus, teisendatakse AP osatuletiste leidmise lihtsustamiseks järgnevale kujule:

$$AP = \frac{RERI}{\exp\left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1 e_1 - g_0 e_0)\hat{\beta}_3\right)} =$$

$$= 1 - \exp\left(-\hat{\beta}_2(e_1 - e_0) - \hat{\beta}_3 g_1(e_1 - e_0)\right) - \exp\left(-\hat{\beta}_1(g_1 - g_0) - \hat{\beta}_3 e_1(g_1 - g_0)\right) +$$

$$+ \exp\left(-\hat{\beta}_1(g_1 - g_0) - \hat{\beta}_2(e_1 - e_0) - \hat{\beta}_3(g_1 e_1 - g_0 e_0)\right)$$

Siis avalduvad osatuletised avaldises (5) järgnevalt:

$$\begin{aligned}
a_1 &= \left. \frac{\partial(AP)}{\partial\beta_1} \right|_{\beta_1=\hat{\beta}_1} = (g_1 - g_0) \exp\left(-\hat{\beta}_1(g_1 - g_0)\right) \left(\exp\left(-\hat{\beta}_3 e_1(g_1 - g_0)\right) - \right. \\
&\quad \left. - \exp\left(-\hat{\beta}_2(e_1 - e_0) - \hat{\beta}_3(g_1 e_1 - g_0 e_0)\right) \right) \\
a_2 &= \left. \frac{\partial(AP)}{\partial\beta_2} \right|_{\beta_2=\hat{\beta}_2} = (e_1 - e_0) \exp\left(-\hat{\beta}_2(e_1 - e_0)\right) \left(\exp\left(-\hat{\beta}_3 g_1(e_1 - e_0)\right) - \right. \\
&\quad \left. - \exp\left(-\hat{\beta}_1(g_1 - g_0) - \hat{\beta}_3(g_1 e_1 - g_0 e_0)\right) \right) \\
a_3 &= \left. \frac{\partial(AP)}{\partial\beta_3} \right|_{\beta_3=\hat{\beta}_3} = g_1(e_1 - e_0) \exp\left(-(e_1 - e_0)(\hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3 g_1)\right) + \\
&\quad + e_1(g_1 - g_0) \exp\left(-(g_1 - g_0)(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_3 e_1)\right) - \\
&\quad - (g_1 e_1 - g_0 e_0) \exp\left(-\hat{\beta}_1(g_1 - g_0) - \hat{\beta}_2(e_1 - e_0) - \hat{\beta}_3(g_1 e_1 - g_0 e_0)\right)
\end{aligned}$$

Osatuletised avaldises (5), kui kahe binaarse tunnuse aditiivset koosmõju hinnatakse AP^* abil:

$$\begin{aligned}
a_1 &= \left. \frac{\partial(AP^*)}{\partial\beta_1} \right|_{\beta_1=\hat{\beta}_1} = \frac{\exp(\hat{\beta}_1) + \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) \left(\exp(\hat{\beta}_2) - 2 \right)}{\left(\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - 1 \right)^2} \\
a_2 &= \left. \frac{\partial(AP^*)}{\partial\beta_2} \right|_{\beta_2=\hat{\beta}_2} = \frac{\exp(\hat{\beta}_2) + \exp(\hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) \left(\exp(\hat{\beta}_1) - 2 \right)}{\left(\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - 1 \right)^2} \\
a_3 &= \left. \frac{\partial(AP^*)}{\partial\beta_3} \right|_{\beta_3=\hat{\beta}_3} = \frac{\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) \left(\exp(\hat{\beta}_1) + \exp(\hat{\beta}_2) - 2 \right)}{\left(\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) - 1 \right)^2}
\end{aligned}$$

Kui aditiivset koosmõju hinnatakse AP^* abil ning vähemalt üks kahest tunnusest on järjestustunnus või pidev tunnus, tähitame tuletiste esitamise lihtsustamiseks nimetaja uue muutujaga:

$$AP^* = \frac{RERI}{AP_2^*}, \text{ kus } AP_2^* = \exp \left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3 \right) - 1$$

Siis avalduvad osatuletised avaldises (5) järgnevalt:

$$\left. \frac{\partial(AP_2^*)}{\partial\beta_1} \right|_{\beta_1=\hat{\beta}_1} = (g_1 - g_0) \exp \left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3 \right)$$

$$\left. \frac{\partial(AP_2^*)}{\partial\beta_2} \right|_{\beta_2=\hat{\beta}_2} = (e_1 - e_0) \exp \left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3 \right)$$

$$\left. \frac{\partial(AP_2^*)}{\partial\beta_3} \right|_{\beta_3=\hat{\beta}_3} = (g_1e_1 - g_0e_0) \exp \left((g_1 - g_0)\hat{\beta}_1 + (e_1 - e_0)\hat{\beta}_2 + (g_1e_1 - g_0e_0)\hat{\beta}_3 \right)$$

$$\left. \frac{\partial(AP^*)}{\partial\beta_1} \right|_{\beta_1=\hat{\beta}_1} = \frac{\frac{\partial(RERI)}{\partial\beta_1} AP_2^* - RERI \frac{\partial(AP_2^*)}{\partial\beta_1}}{(AP_2^*)^2}$$

$$\left. \frac{\partial(AP^*)}{\partial\beta_2} \right|_{\beta_2=\hat{\beta}_2} = \frac{\frac{\partial(RERI)}{\partial\beta_2} AP_2^* - RERI \frac{\partial(AP_2^*)}{\partial\beta_2}}{(AP_2^*)^2}$$

$$\left. \frac{\partial(AP^*)}{\partial\beta_3} \right|_{\beta_3=\hat{\beta}_3} = \frac{\frac{\partial(RERI)}{\partial\beta_3} AP_2^* - RERI \frac{\partial(AP_2^*)}{\partial\beta_3}}{(AP_2^*)^2}$$

II. Mudelite hinnangud südame-veresoonkonnahaiguste riskile

Tabel 11. Vaimse tervise häirete mõju kirjeldavate mudelite parameetrite hinnangud

Tunnus	Meestel		Naistel	
	$\hat{\beta}$ (SE)	p-väärtus	$\hat{\beta}$ (SE)	p-väärtus
Vanus liitudes	0,087 (0,002)	< 0,0001	0,087 (0,002)	< 0,0001
Alg- või põhiharidus	0,163 (0,068)	0,0167	0,310 (0,062)	< 0,0001
Keskharidus	−0,007 (0,056)	0,9016	0,074 (0,049)	0,1313
Haridus: Vastamata	0,245 (0,081)	0,0025	0,368 (0,084)	< 0,0001
KMI	0,022 (0,005)	< 0,0001	0,016 (0,004)	< 0,0001
SVR	0,004 (0,001)	0,0116	0,006 (0,001)	< 0,0001
Mitte-HDL kolesterool	0,102 (0,020)	< 0,0001	0,077 (0,018)	< 0,0001
Suitsetab = 1	0,397 (0,049)	< 0,0001	0,322 (0,050)	< 0,0001
Diabeet = 1	0,424 (0,070)	< 0,0001	0,435 (0,063)	< 0,0001
Depressioon = 1	0,300 (0,078)	0,0001	0,423 (0,053)	< 0,0001
Bipolaarne häire = 1	0,314 (0,409)	0,4428	0,972 (0,260)	0,0002
Ärevushäire = 1	0,343 (0,073)	< 0,0001	0,338 (0,050)	< 0,0001

Tabel 12. Depressiooni ja polügeense riskiskoori koosmõju kirjeldavate mudelite parameetrite hinnangud

Tunnus	Meestel		Naistel	
	$\hat{\beta}$ (SE)	p-väärtus	$\hat{\beta}$ (SE)	p-väärtus
PRS	0,254 (0,025)	< 0,0001	0,184 (0,024)	< 0,0001
Vanus liitudes	0,089 (0,002)	< 0,0001	0,088 (0,002)	< 0,0001
Alg- või põhiharidus	0,137 (0,068)	0,0448	0,298 (0,062)	< 0,0001
Keskharidus	-0,023 (0,058)	0,6923	0,069 (0,049)	0,1584
Haridus: Vastamata	0,231 (0,081)	0,0042	0,362 (0,084)	< 0,0001
KMI	0,021 (0,005)	< 0,0001	0,014 (0,004)	0,0002
SVR	0,002 (0,001)	0,0865	0,006 (0,001)	< 0,0001
Mitte-HDL kolesterool	0,076 (0,021)	0,0002	0,058 (0,018)	0,0011
Suitsetab = 1	0,379 (0,049)	< 0,0001	0,319 (0,050)	< 0,0001
Diabeet = 1	0,380 (0,070)	< 0,0001	0,394 (0,063)	< 0,0001
Depressioon = 1	0,359 (0,078)	< 0,0001	0,518 (0,053)	< 0,0001
PRS * Depressioon	-0,062 (0,077)	0,4173	-0,176 (0,051)	0,0006

Tabel 13. Bipolaarse häire ja polügeense riskiskoori koosmõju kirjeldavate mudelite parameetrite hinnangud naistel

Tunnus	$\hat{\beta}$ (SE)	p-väärtus
PRS	0,154 (0,020)	< 0,0001
Vanus liitudes	0,088 (0,002)	< 0,0001
Alg- või põhiharidus	0,323 (0,062)	< 0,0001
Keskharidus	0,077 (0,049)	0,1154
Haridus: Vastamata	0,363 (0,084)	< 0,0001
KMI	0,014 (0,004)	0,0003
SVR	0,006 (0,001)	< 0,0001
Mitte-HDL kolesterool	0,057 (0,018)	0,0014
Suitsetab = 1	0,315 (0,050)	< 0,0001
Diabeet = 1	0,407 (0,063)	< 0,0001
Bipolaarne häire = 1	1,054 (0,270)	< 0,0001
PRS * Bipolaarne häire	-0,115 (0,304)	0,7054

Tabel 14. Ärevushäire ja polügeense riskiskoori koosmõju kirjeldavate mudelite parameetrite hinnangud

Tunnus	Meestel		Naistel	
	$\hat{\beta}$ (SE)	p-väärtus	$\hat{\beta}$ (SE)	p-väärtus
PRS	0,247 (0,025)	< 0,0001	0,164 (0,023)	< 0,0001
Vanus liitudes	0,089 (0,002)	< 0,0001	0,089 (0,002)	< 0,0001
Alg- või põhiharidus	0,135 (0,068)	0,0478	0,311 (0,062)	< 0,0001
Keskharidus	-0,023 (0,058)	0,6863	0,073 (0,049)	0,1325
Haridus: Vastamata	0,230 (0,081)	0,0044	0,364 (0,084)	< 0,0001
KMI	0,021 (0,005)	< 0,0001	0,014 (0,004)	0,0002
SVR	0,003 (0,001)	0,0700	0,006 (0,001)	< 0,0001
Mitte-HDL kolesterool	0,074 (0,021)	0,0004	0,059 (0,018)	0,0009
Suitsetab = 1	0,382 (0,049)	< 0,0001	0,315 (0,050)	< 0,0001
Diabeet = 1	0,385 (0,070)	< 0,0001	0,411 (0,063)	< 0,0001
Ärevushäire = 1	0,390 (0,073)	< 0,0001	0,420 (0,049)	< 0,0001
PRS * Ärevushäire	0,031 (0,071)	0,6593	-0,043 (0,048)	0,3606

Tabel 15. Depressiooni, ärevushäire ja polügeense riskiskoori mõju kirjeldavate mudelite parameetrite hinnangud

Tunnus	Meestel		Naistel	
	$\hat{\beta}$ (SE)	p-väärtus	$\hat{\beta}$ (SE)	p-väärtus
PRS	0,249 (0,026)	< 0,0001	0,184 (0,024)	< 0,0001
Vanus liitudes	0,089 (0,002)	< 0,0001	0,089 (0,002)	< 0,0001
Alg- või põhiharidus	0,139 (0,068)	0,0413	0,293 (0,062)	< 0,0001
Keskharidus	-0,023 (0,058)	0,6953	0,068 (0,049)	0,1617
Haridus: Vastamata	0,232 (0,081)	0,0041	0,362 (0,084)	< 0,0001
KMI	0,021 (0,005)	< 0,0001	0,015 (0,004)	0,0002
SVR	0,003 (0,001)	0,0700	0,006 (0,001)	< 0,0001
Mitte-HDL kolesterool	0,076 (0,021)	0,0002	0,060 (0,018)	0,0007
Suitsetab = 1	0,379 (0,049)	< 0,0001	0,317 (0,050)	< 0,0001
Diabeet = 1	0,381 (0,070)	< 0,0001	0,403 (0,063)	< 0,0001
Depressioon = 1	0,294 (0,080)	0,0002	0,448 (0,054)	< 0,0001
Ärevushäire = 1	0,338 (0,075)	< 0,0001	0,339 (0,050)	< 0,0001
PRS * Depressioon	-0,063 (0,079)	0,4241	-0,171 (0,053)	0,0012
PRS * Ärevushäire	0,049 (0,073)	0,5011	-0,001 (0,049)	0,9808

III. Litsents

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, **Karolin Rips**,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose

**Geneetilise riskiskoori ja vaimse tervise häirete koosmõju
südame-veresoonkonnahaiguste riskile,**

mille juhendajad on Kelli Lehto ja Krista Fischer,

reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Karolin Rips

15.05.2024