

東京大学SPH 特別講義シリーズ2023
因果推論の統計学的アプローチ

第2回 疫学研究におけるDAGの応用

When in doubt, DAG it Out!

*Associate Professor
Kosuke Inoue, MD, PhD*

*Hakubi Center, Department of Social Epidemiology,
Department of Diabetes, Endocrinology, and Nutrition,
Kyoto University*

Let's Make a Deal



本日のアジェンダ

- Counterfactual (反実仮想)とは？
- DAGを用いて調整変数を整理する。
- 臨床研究にDAGを用いる。

本日のアジェンダ

- **Counterfactual (反実仮想)とは？**
- DAGを用いて調整変数を整理する。
- 臨床研究にDAGを用いる。

もし〇〇していたら...



もし〇〇していたら...

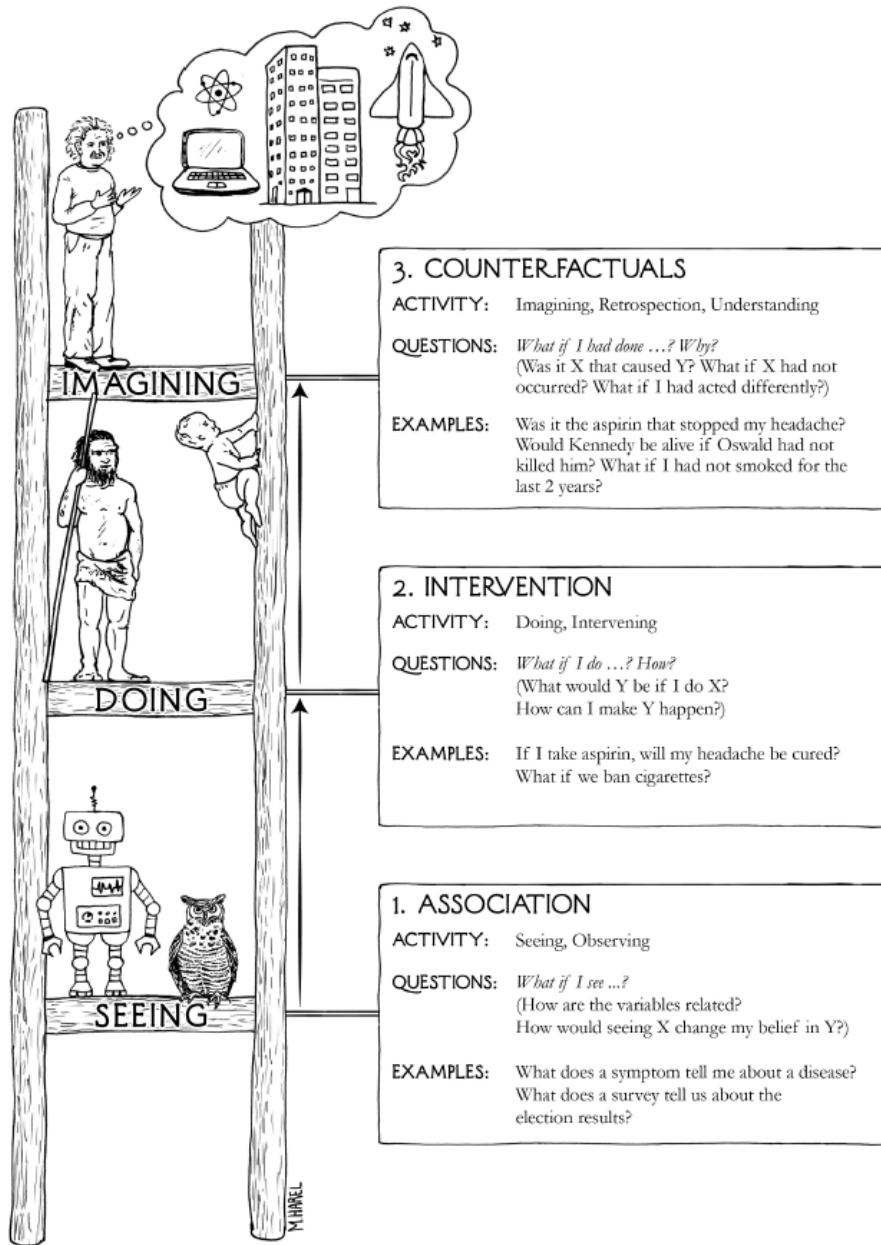
Counterfactual
(反実仮想)



Counterfactualは40,000年前から存在していた！？



The book of Why. Pearl (2018)



Counterfactuals

<Imagination>

-What if I *had done*..?

-Why?

Intervention

<Intervention>

-What if I *do*..?

Association

<Observation>

-What if I *see*..?

The book of Why. Pearl (2018)

Causal Assumptions

仮定の名称	意味*
条件付き交換可能性 (Conditional Exchangeability)	Zで条件付けた際に、X-Y間に未調整交絡因子がなく、全てのバックドア経路が閉じられている。
正值性 (Positivity)	各Zの組み合わせにおいて $P(X)$ が0でない。
一貫性 (Consistency)	Xがある値のときに実際に観測されたYと、Xがその値を取るように仮想的介入がなされたときに観察されるであろうYとが一致する。
個体間の相互作用なし (No interference)	ある個人におけるXの影響は、他の個人のXによって影響を受けない。
正しいモデルの設定 (No model misspecification)	アウトカムとの関連に必要なモデルが正しく設定されている
測定誤差がない (No measurement error)**	モデルに用いる変数は全て正しく測定されている。
選択バイアスがない (No selection bias)**	対象者の(意図的・偶発的)選択によるバイアスがない。

反実仮想を実際に研究でどう用いるのか？

集団全員が曝露した（何らかの介入を受けた）場合としなかった（介入を受けなかった）場合のアウトカムを比較することで平均因果効果を推定する。

①もし集団全員がアスピリン投与を受けていたら

事実	仮想的介入	冠動脈疾患既往あり		冠動脈疾患既往なし	
		冠動脈疾患発生	合計	冠動脈疾患発生	合計
アスピリン投与	アスピリン投与 (実際と同じ)	30	300	2	200
アスピリン非投与	アスピリン投与 (反事実)	? [20]	200	? [23]	2300
合計		30 + [20]	500	2 + [23]	2500

反事実リスク = $\frac{75}{3000} = 0.025$

設定

アスピリン投与による冠動脈疾患発生の減少効果を求める。

(※簡潔な説明のため、交絡は冠動脈疾患既往のみとする)

②もし集団全員がアスピリン投与を受けていなかったら

事実	仮想的介入	冠動脈疾患既往あり		冠動脈疾患既往なし	
		冠動脈疾患発生	合計	冠動脈疾患発生	合計
アスピリン投与	アスピリン非投与 (反事実)	? [90]	300	? [6]	200
アスピリン非投与	アスピリン非投与 (実際と同じ)	60	200	69	2300
合計		[90] + 60	500	[6] + 69	2000

反事実リスク = $\frac{225}{3000} = 0.075$

因果リスク差

$$= 0.025 - 0.075$$

$$= -0.050$$

因果リスク比

$$= 0.025 / 0.075$$

$$= 0.333$$

井上、杉山、後藤
医学界新聞 臨床研究・
疫学研究のための因果推
論レクチャー第4回

本日のアジェンダ

- Counterfactual (反実仮想)とは？
- **DAGを用いて調整変数を整理する。**
- 臨床研究にDAGを用いる。

DAGを用いて調整変数を整理する

❖ 変数同士の関わりを図示する

- DAGとは？
- DAGを扱う際の基本事項
- DAGの例

❖ 調整すべき変数を選択する

- Pretreatment criterion
- Common cause criterion
- (Modified) Disjunctive cause criterion

❖ 実例で考える

- どの変数を調整するべきか？
- 交絡因子－中間因子のジレンマ
- 変化量がアウトカムの際の注意点

DAGとは？

- DAG (Directed acyclic graph : 非巡回有向グラフ) は、変数同士を矢線で結ぶことで、変数間の因果関係に関する仮説を可視化するツール。
 - 巡回した経路 ($A \rightleftarrows Y$ など) を作らないのが DAG のルールで、これにより因果の逆転や循環が起こらないことを仮定する。
 - DAG を用いることで、因果効果を推定する際に、調整すべき変数、調整すべきでない変数について検討しやすくなる。
- ※ DAG そのものが新しい知見を生み出すツールではない。

When in Doubt, DAG It Out

Onyebuchi A. Arah^{a,b,c,d,e}

DAGを扱う際の基本事項



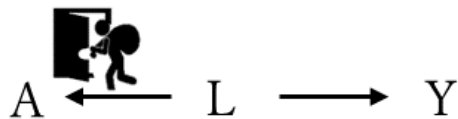
前向きに進み続けられる矢線は、スタート地点の変数 (A) がゴール地点の変数 (Y) に与える**影響**を示す。



通過地点がある場合はそれを**中間因子**と呼び、前向きに進め続けられるため、経路が“**開いている**”、と判断する。



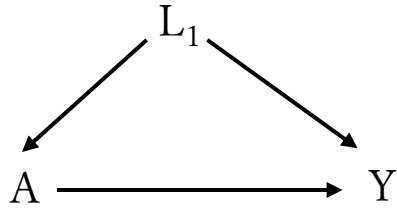
途中で矢線が向き合っている場合はそこを**合流点**と呼び、それ以上前に進めなくなってしまうため、経路が“**閉じている**”、と判断する。



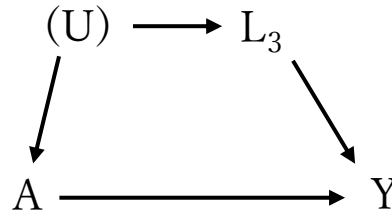
Aに向かう矢線から始まる経路は**バックドア経路**と呼び、その後の経路上の変数で矢線が向き合っていない場合は、経路が“**開いている**”、と判断する。

DAG例

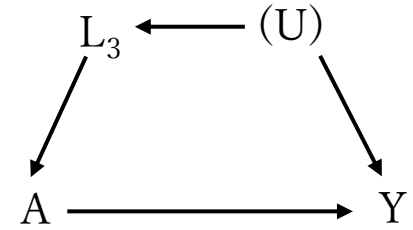
A



B

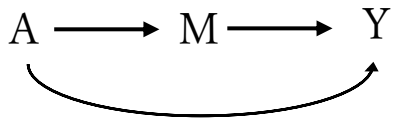


C

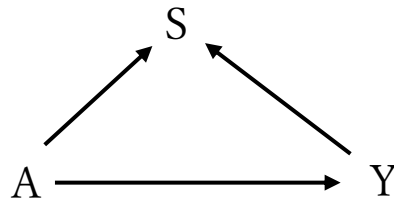


※ (U)は未測定交絡因子

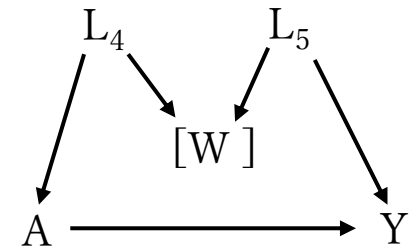
D



E

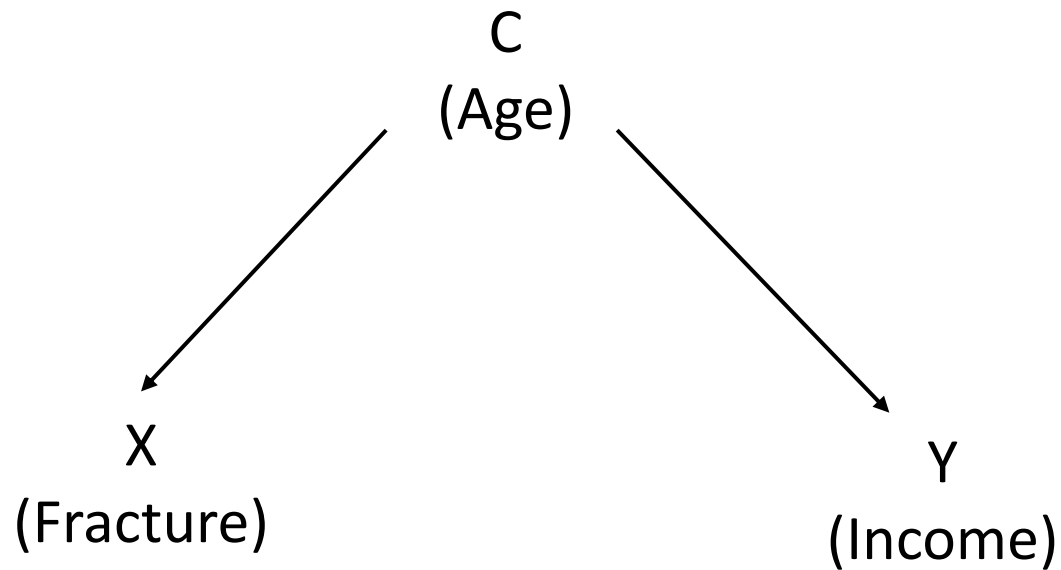


F



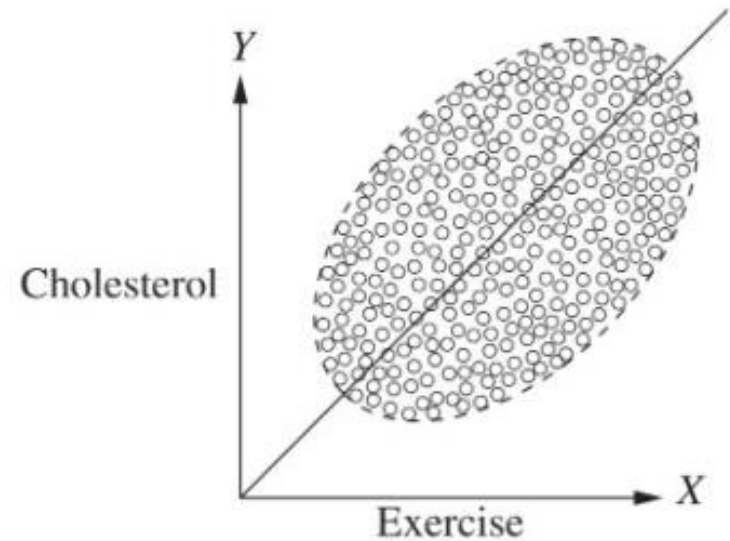
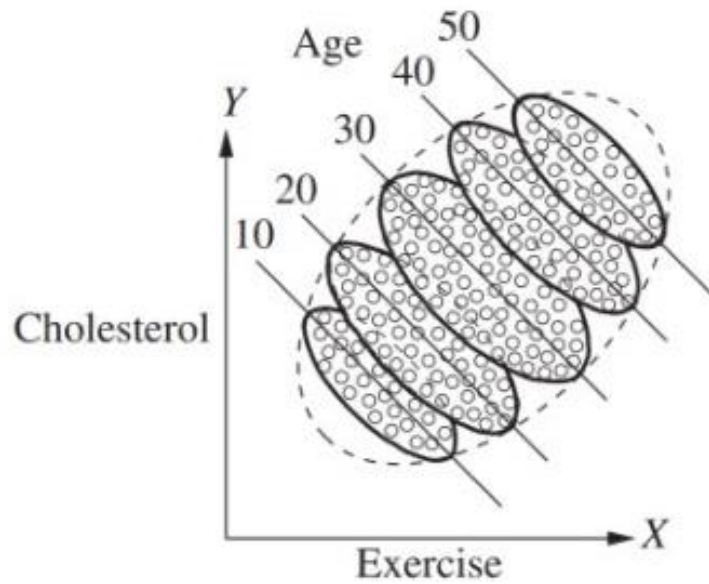
Confounding bias

Fracture seems to be “associated with”
income through age



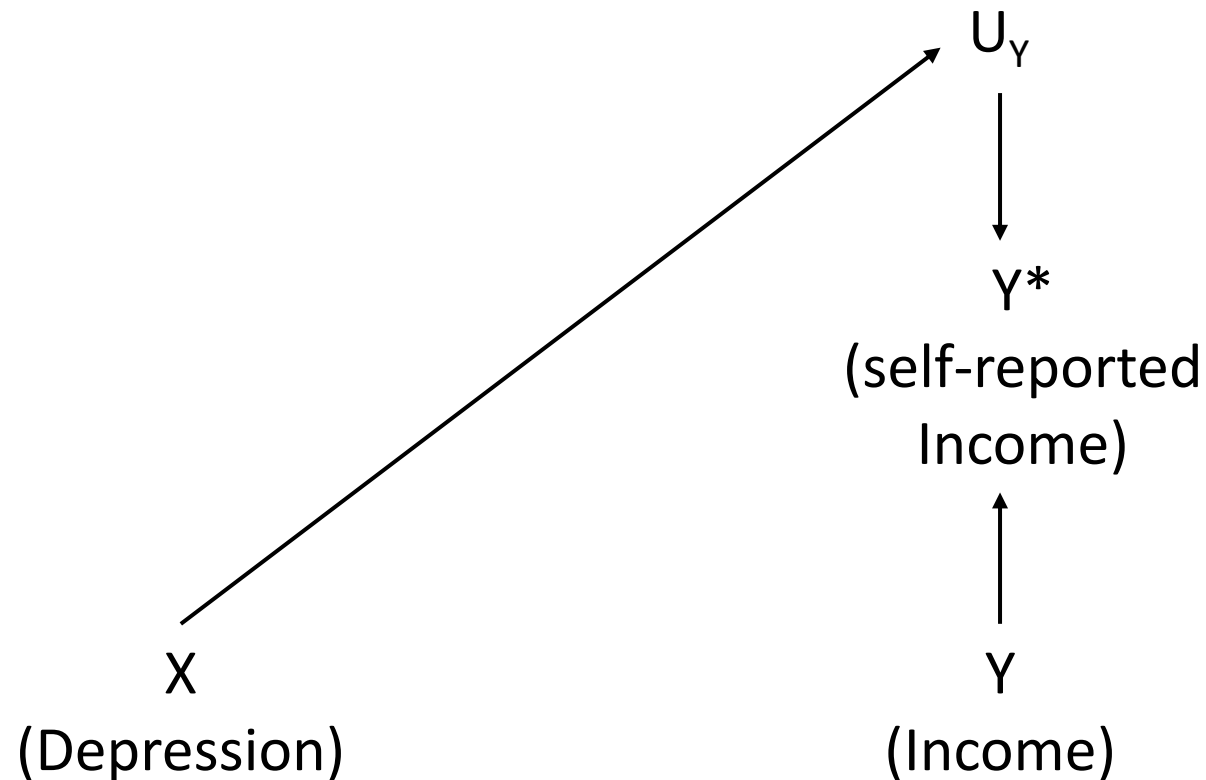
Simpson Paradox

Is exercise good or bad for our cholesterol levels?



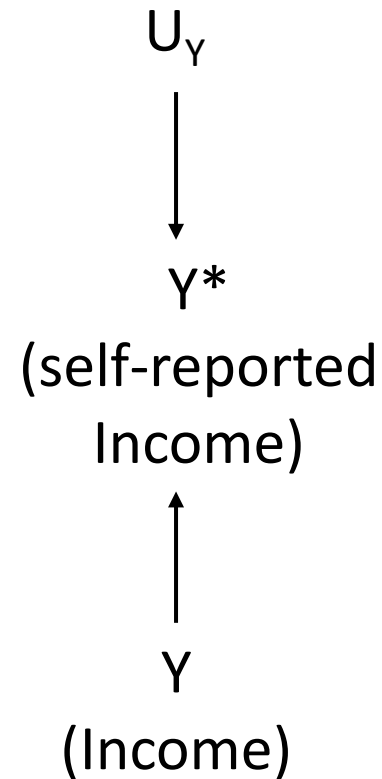
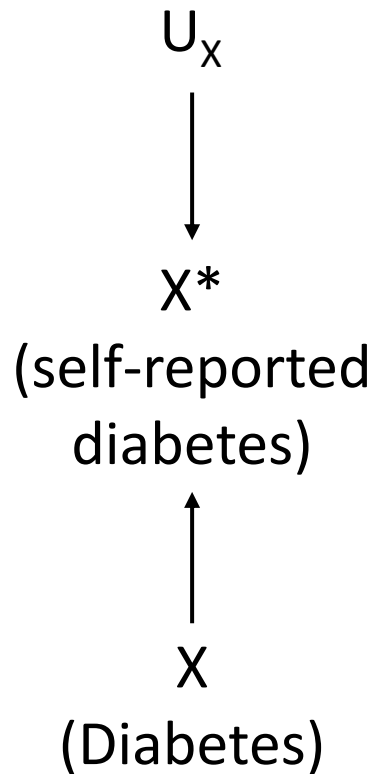
Misclassification bias/Measurement error

Depression seems to be “associated with” self-reported income due to (differential) measurement error



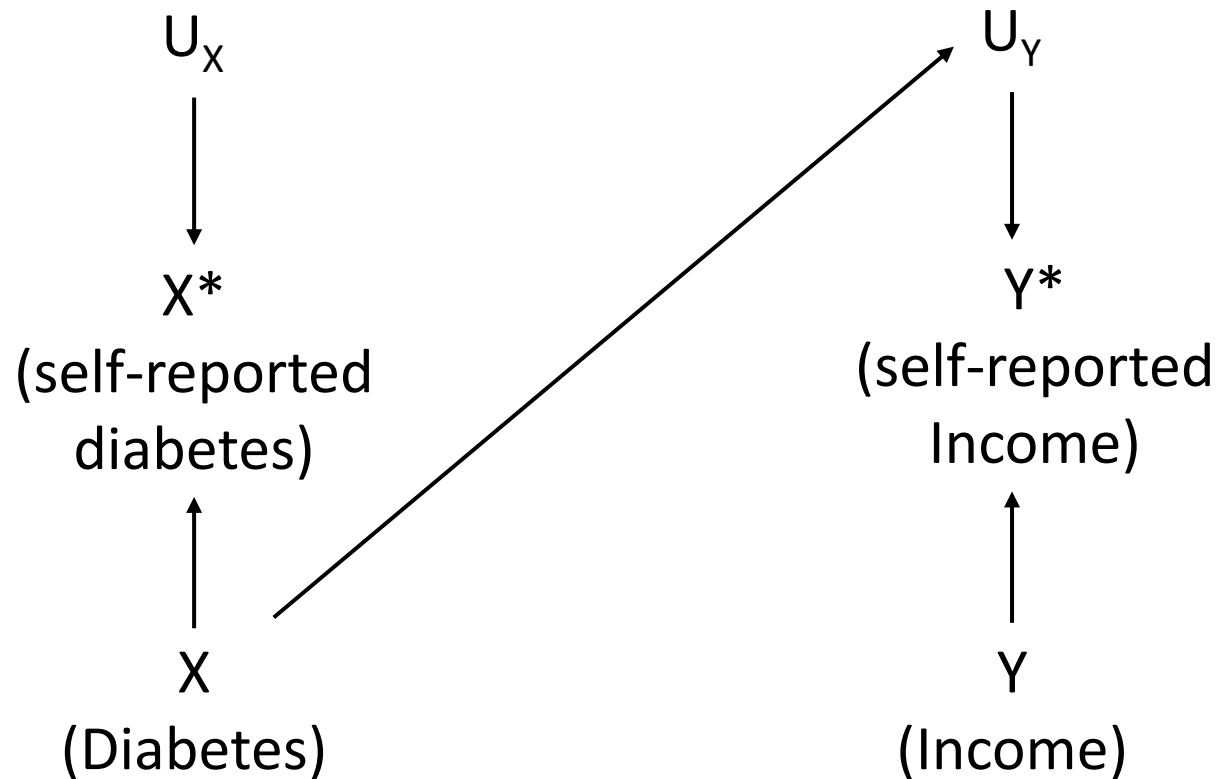
Misclassification bias/Measurement error

(Independent) Nondifferential misclassification



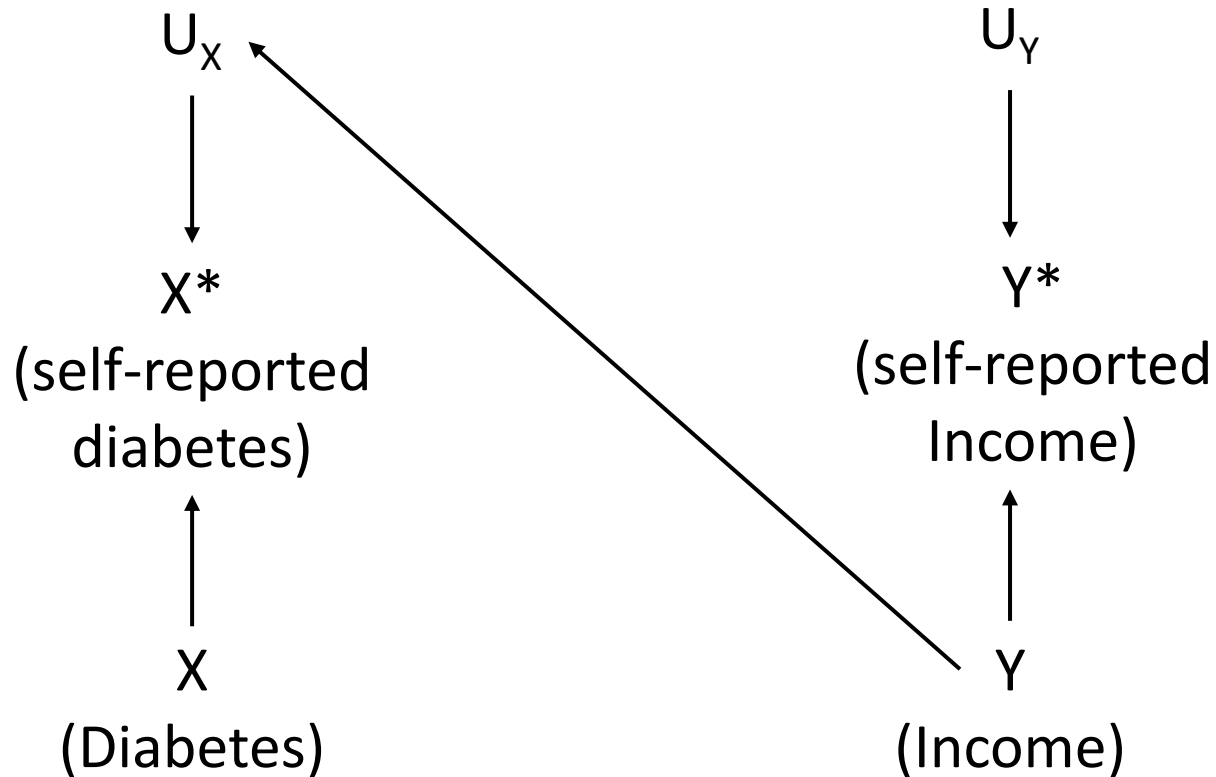
Misclassification bias/Measurement error

(Independent) *Differential* misclassification



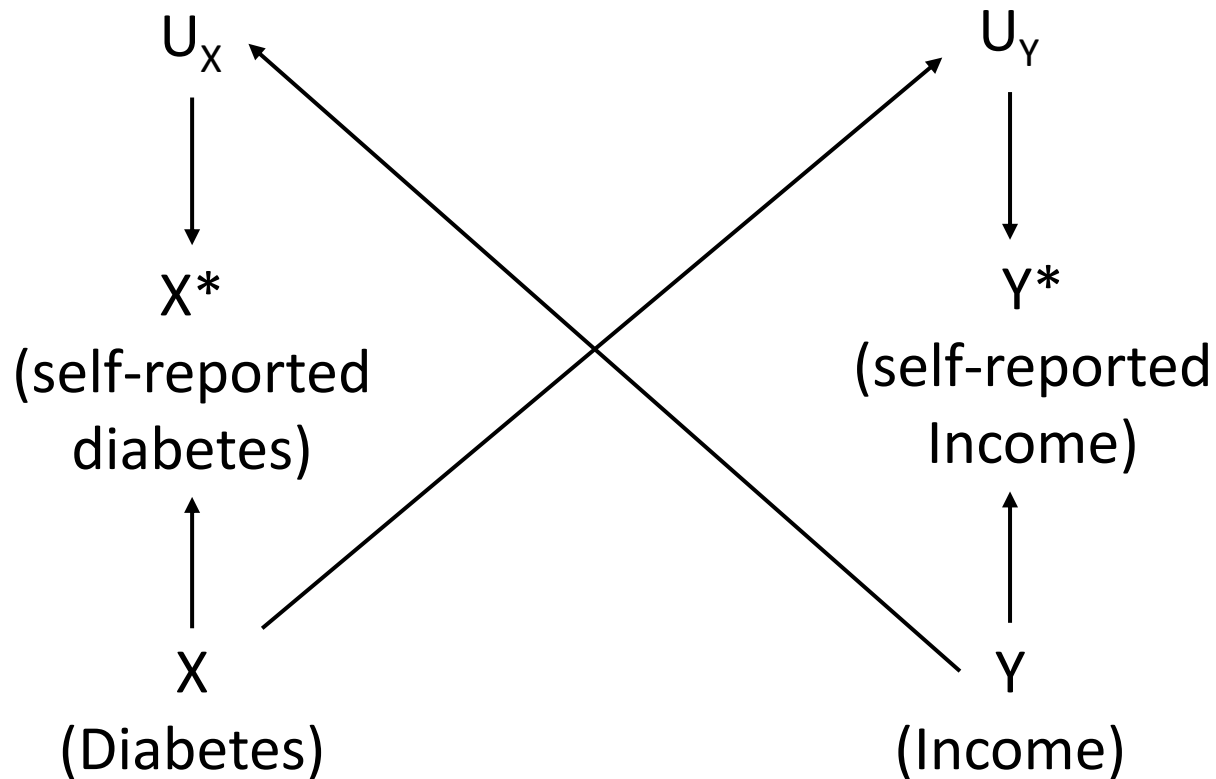
Misclassification bias/Measurement error

(Independent) *Differential* misclassification



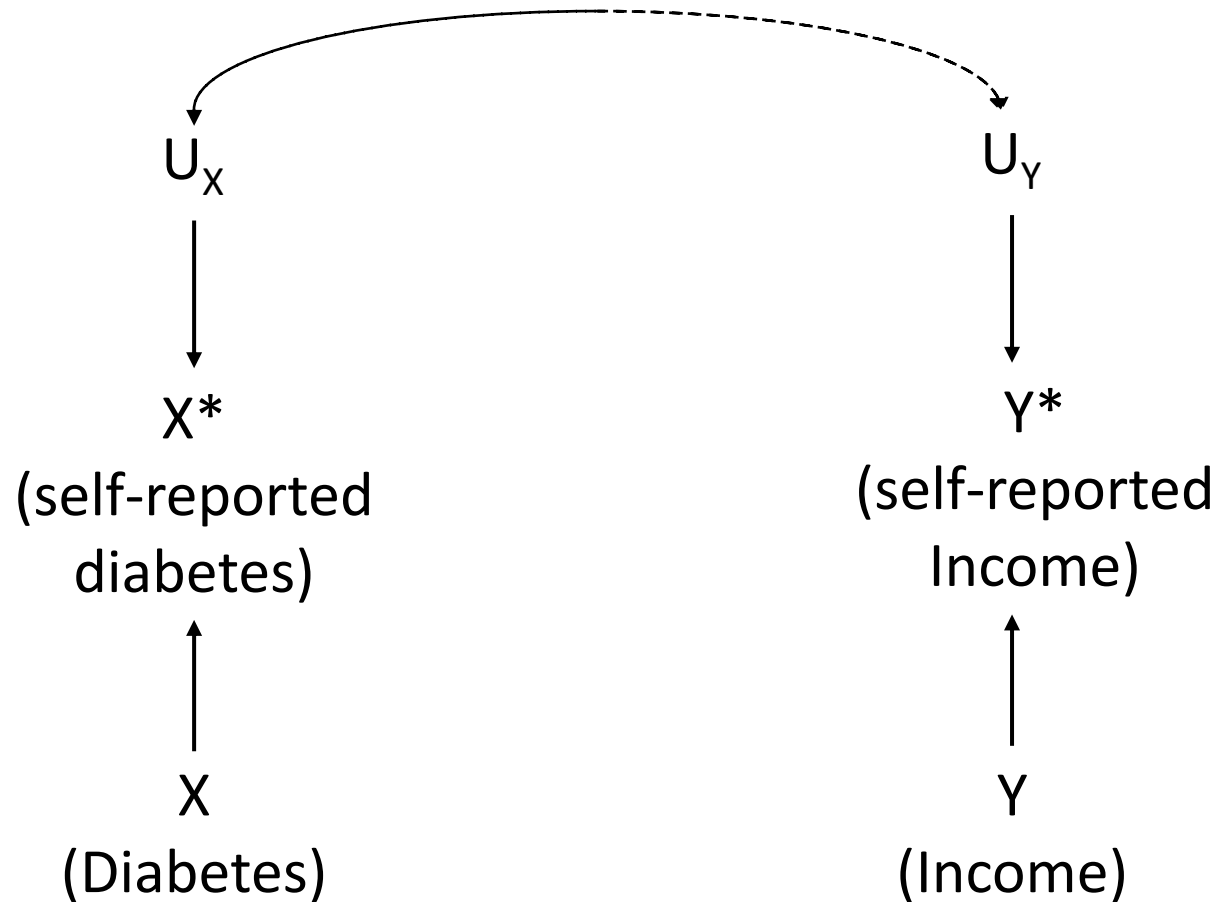
Misclassification bias/Measurement error

(Independent) *Differential* misclassification



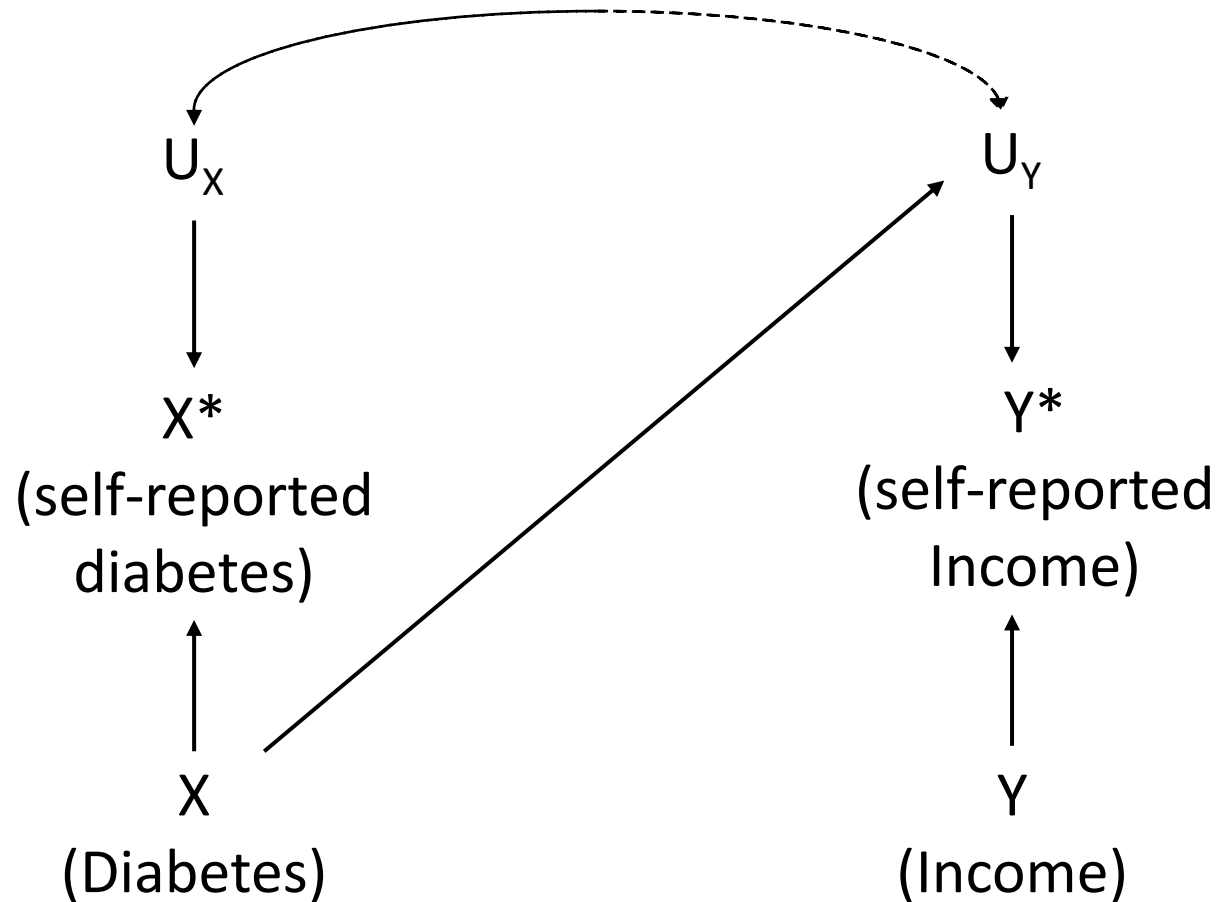
Misclassification bias/Measurement error

(Dependent) Nondifferential misclassification



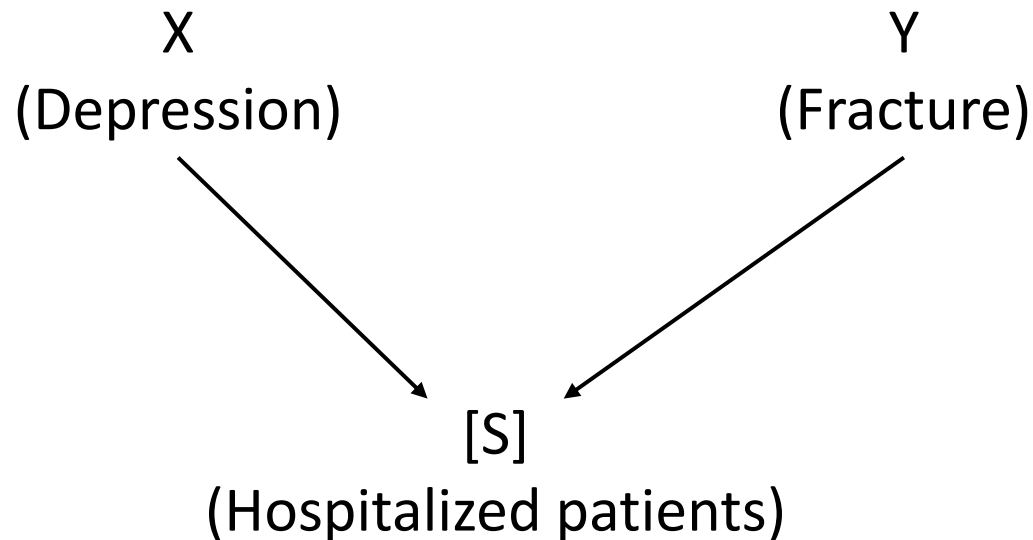
Misclassification bias/Measurement error

(Dependent) Differential misclassification

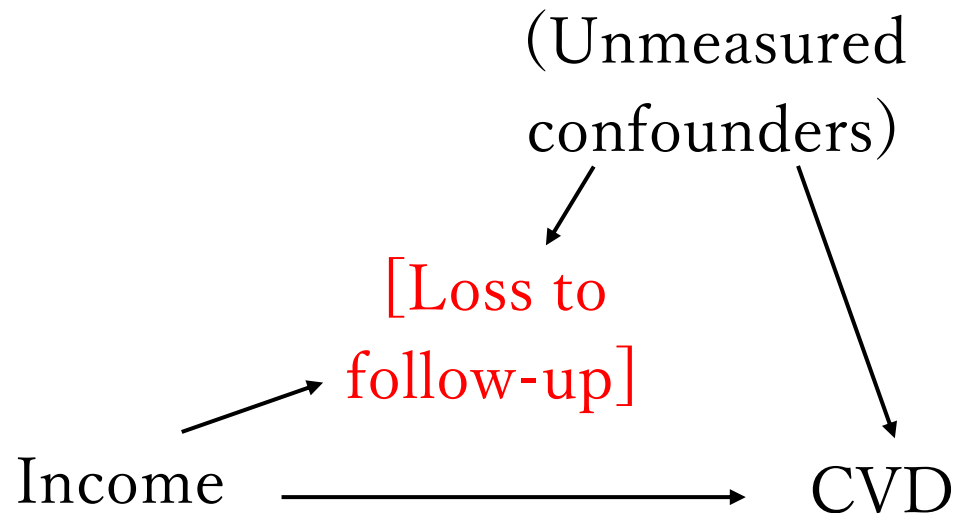
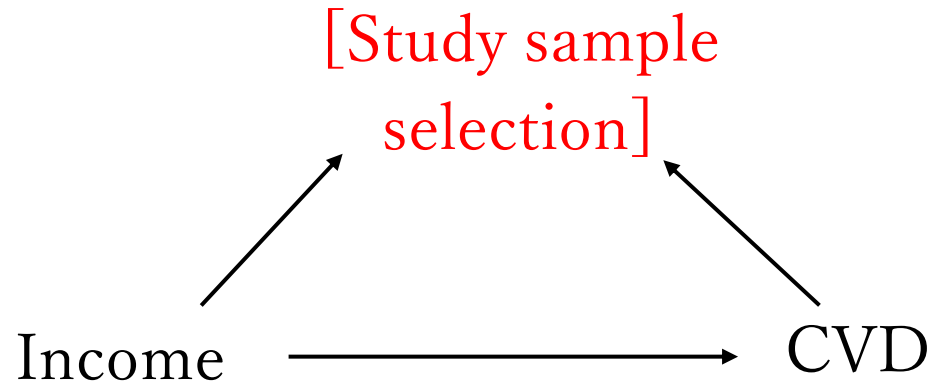


Collider bias/ Selection bias

By restricting the analysis to patients who are hospitalized, depression seems to be associated with fracture due to collider bias.



Collider bias/ Selection bias

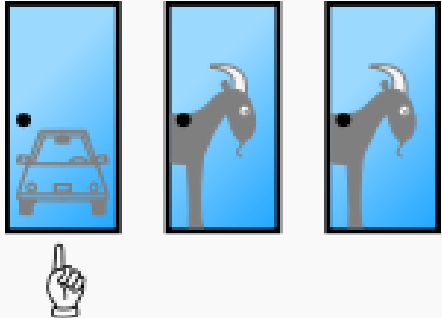
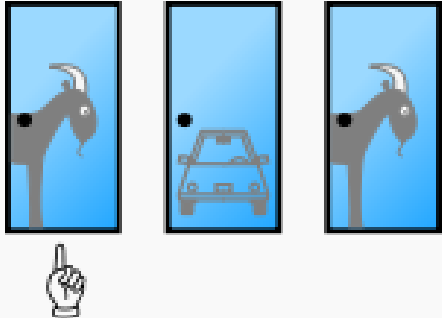
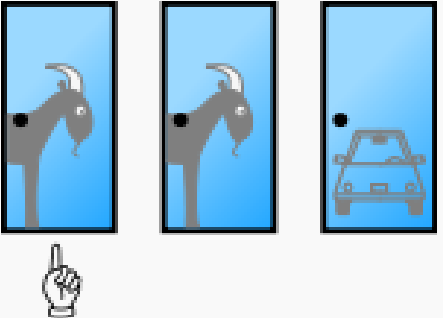
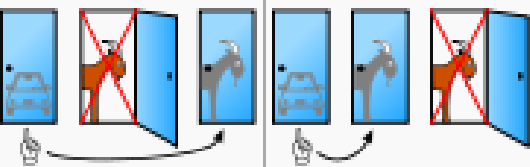
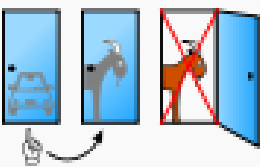
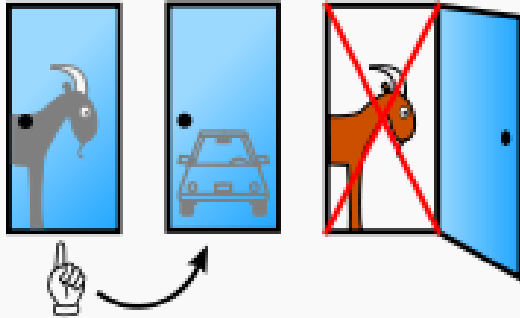
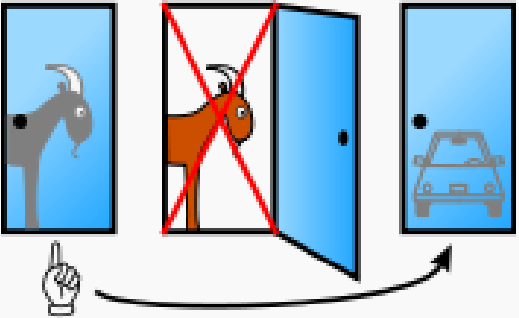


Is healthy worker bias selection bias or confounding bias?

Let's Make a Deal: Revisited

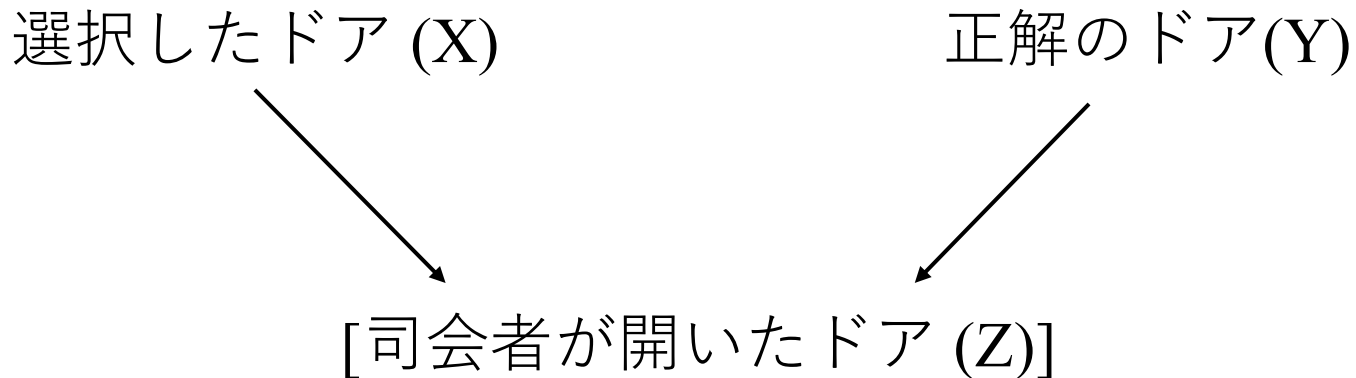


Monty Hall paradox

Car hidden behind Door 1		Car hidden behind Door 2	Car hidden behind Door 3
Player initially picks Door 1			
			
Host randomly opens either goat door		Host must open Door 3	Host must open Door 2
			
Probability 1/6	Probability 1/6	Probability 1/3	Probability 1/3
Switching loses	Switching loses	Switching wins	Switching wins

Monty Hall paradox

データそのものだけでなく、
データがどう作られるか理解することが重要



参考：Mathematical proof by Bayes's rule

$$\begin{aligned} &P(Y=D_3 | X=D_1, Z=D_2) \\ &= P(Y=D_3, X=D_1, Z=D_2) / P(X=D_1, Z=D_2) \\ &= P(Z=D_2 | X=D_1, Y=D_3) P(X=D_1, Y=D_3) / P(X=D_1, Z=D_2) \\ &= 2 \times P(Z=D_2 | X=D_1, Y=D_1) P(X=D_1, Y=D_1) / P(X=D_1, Z=D_2) \\ &= 2 \times P(Y=D_1 | X=D_1, Z=D_2) \end{aligned}$$

DAGを用いて調整変数を整理する

❖ 変数同士の関わりを図示する

- DAGとは？
- DAGを扱う際の基本事項
- DAGの例

❖ 調整すべき変数を選択する

- Pretreatment criterion
- Common cause criterion
- (Modified) Disjunctive cause criterion

❖ 実例で考える

- どの変数を調整すべきか？
- 交絡因子－中間因子のジレンマ
- 変化量がアウトカムの際の注意点

Notation

A: 曝露

Y: アウトカム

L: 交絡変数

(U): 未測定因子

[C]: 脱落、欠測

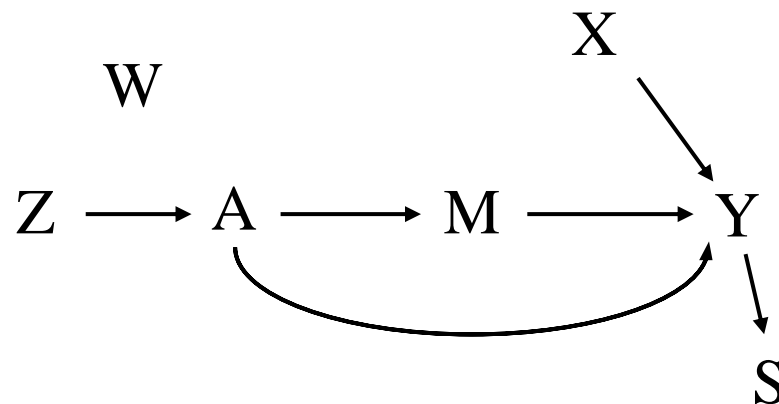
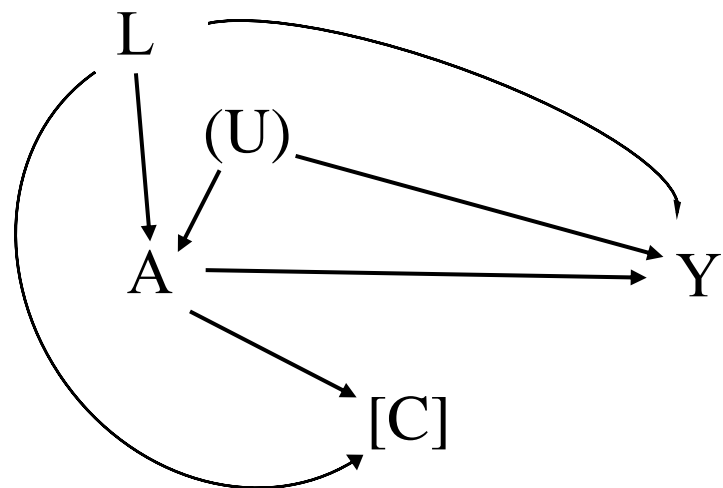
M: 中間変数

Z: 操作変数

X: 予後因子 (リスク因子)

S: アウトカムの子孫

W: その他の変数

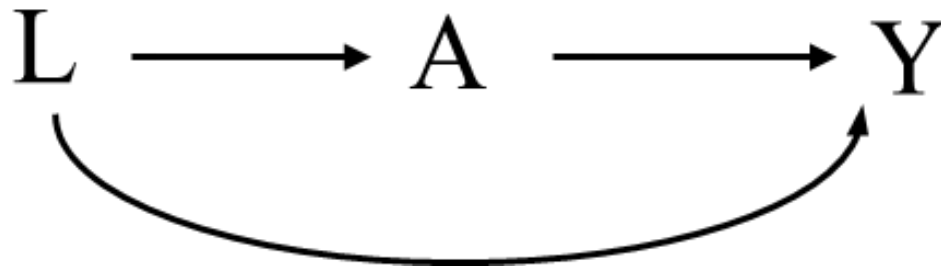


Pretreatment Criterion

★曝露より前に測定されたすべての変数で調整する

調整する変数を曝露の前に測定されたものに制限することで、曝露に影響を受ける(効果の一部を担うような)中間変数が含まれるリスクを避けられる。

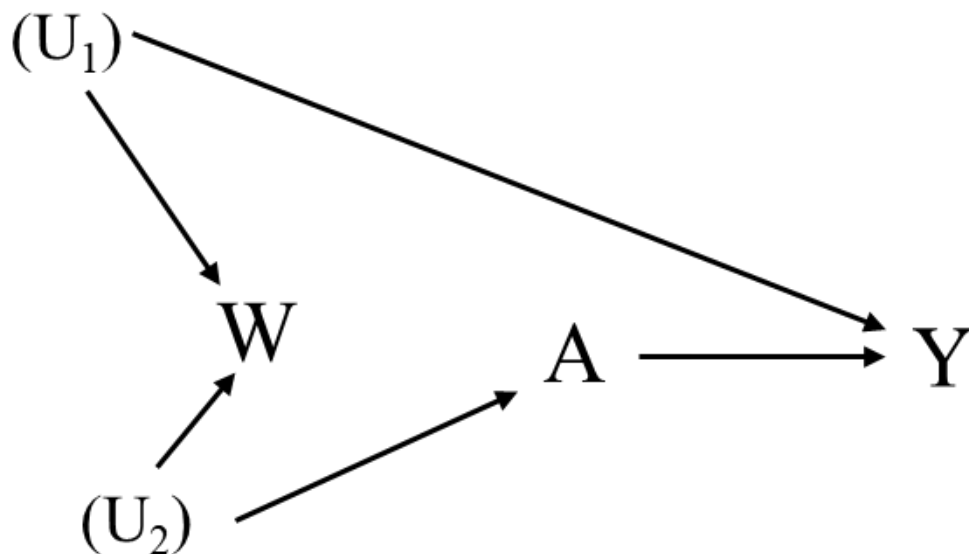
曝露とアウトカムの共通の原因であれば、すべて曝露に先行するはずであるため、この変数選択は理に適っている。



Pretreatment Criterion

しかし、このアプローチではバイアスを生じる変数を含んでしまう可能性がある。

以下の例では、Pretreatment Criterionに従うと、 W が調整すべき変数として選択されるが、 W による調整は合流点バイアスを引き起こしてしまう。

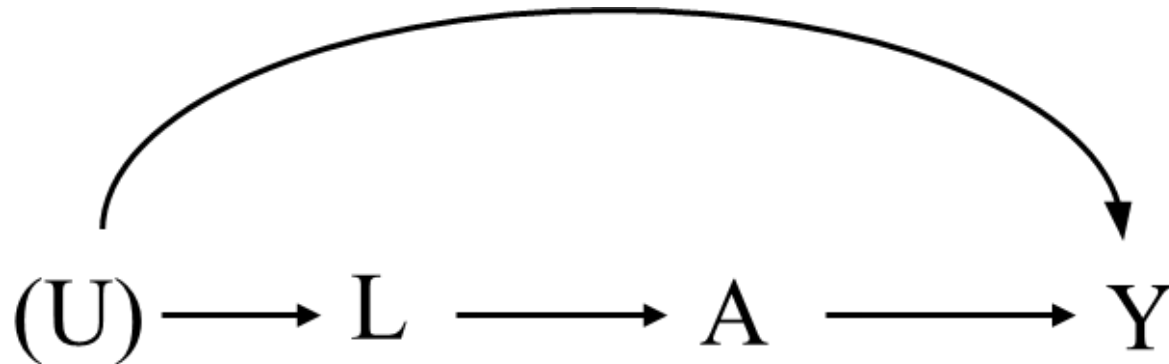


Common Cause Criterion

★曝露とアウトカムの共通の原因をすべて調整する

全ての共通の原因を調整することができれば、交絡は対処可能である。

しかし、共通の原因が未測定の場合はその限りではない。以下の例ではLを調整することで交絡を対処できる一方、Common Cause Criterionでは(アウトカムの原因でない)Lは選択されない。



Disjunctive Cause Criterion

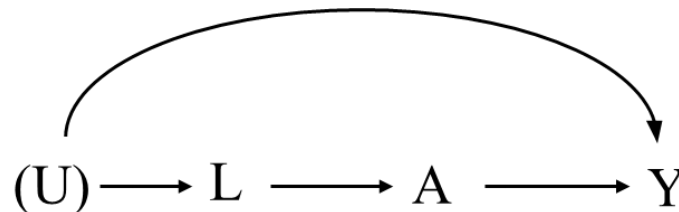
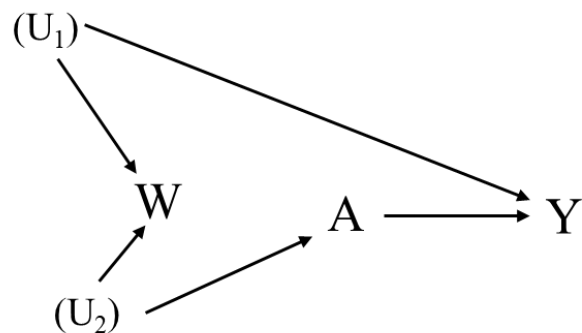
Pretreatment Criterion: 変数を必要以上に選んでしまう。

Common Cause Criterion: 有用な変数を取りこぼしてしまう。

⇒ **Disjunctive Cause Criterion**: 両者を掛け合わせたアプローチ

★曝露より先に測定された変数で、曝露・アウトカムいずれかの原因であれば調整する

このアプローチを用いると、先述の例でも適切に調整変数を選択し、バイアスを回避することができる。

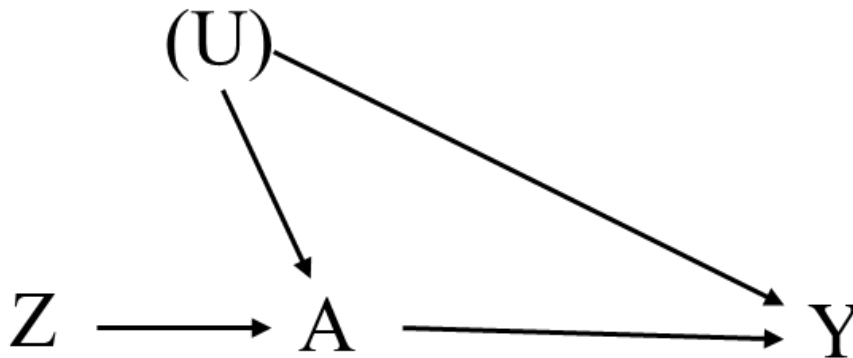


Modified Disjunctive Cause Criterion

Modified Disjunctive Cause Criterion

★曝露より先に測定された変数で、曝露・アウトカムいずれかの原因であれば調整する ＋操作変数を含めない

Disjunctive Cause Criterionだと、操作変数にあたるZが曝露の原因であるため、調整する変数として選択されてしまう。一方で、操作変数Zを調整すると、未測定変数Uによる交絡を増幅することが知られているため、含めるべきではない。

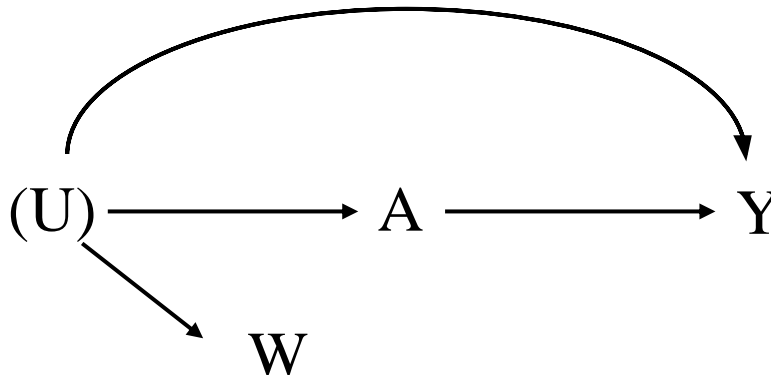


Modified Disjunctive Cause Criterion

Modified Disjunctive Cause Criterion

★曝露より先に測定された変数で、曝露・アウトカムいずれかの原因であれば調整する ＋曝露とアウトカムの共通の原因の proxyを含める

下記のDAGにおいて、未測定交絡因子UのproxyであるWは Disjunctive Cause Criterionでは選択されない。一方でWを調整することで、Uによるバイアスを軽減する可能性がある。



Modified Disjunctive Cause Criterion

- ✓ 曝露より先に測定された変数で、曝露の原因またはアウトカムの原因となる変数を含める(基本ルール)。
- ✓ 操作変数と考えられる変数を除く(追加ルール①)。
- ✓ 曝露とアウトカムの共通の原因のproxyである変数を含める(追加ルール②)。

DAGを用いて調整変数を整理する

❖ 変数同士の関わりを図示する

- DAGとは？
- DAGを扱う際の基本事項
- DAGの例

❖ 調整すべき変数を選択する

- Pretreatment criterion
- Common cause criterion
- (Modified) Disjunctive cause criterion

❖ 実例で考える

- どの変数を調整するべきか？
- 交絡因子－中間因子のジレンマ
- 変化量がアウトカムの際の注意点

どの変数を調整すべきか？

曝露と関連する変数 \neq 調整すべき変数

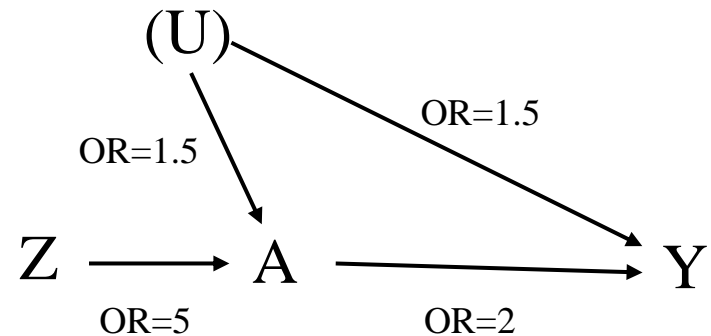
例1. 操作変数を調整すると、未測定交絡因子によるバイアスが**増強される**ことが知られている。

<具体例>

サンプル数 100,000

曝露の頻度 35%

アウトカムの頻度 10%



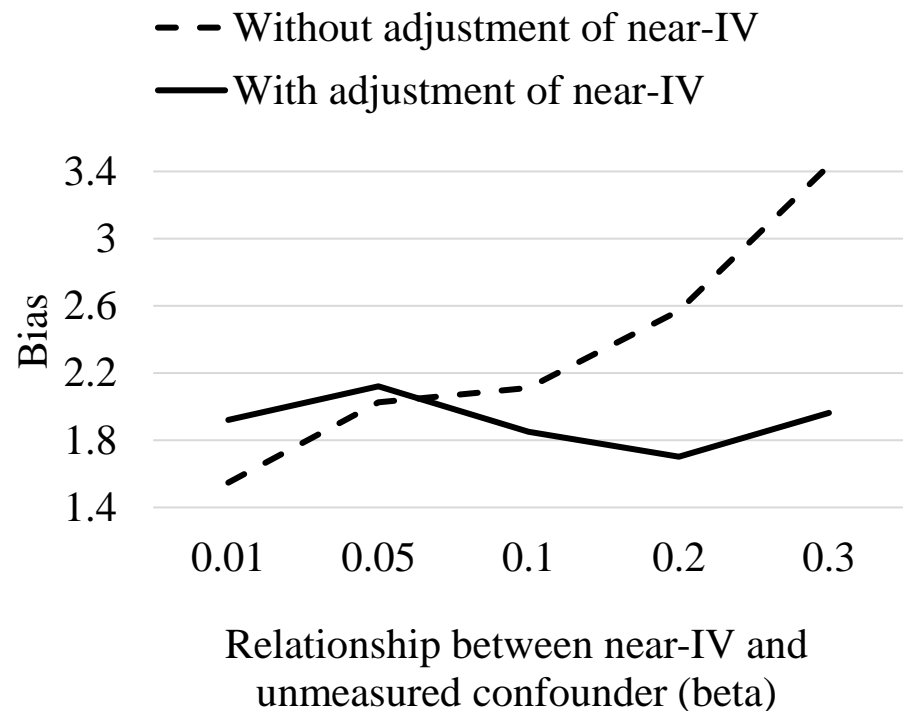
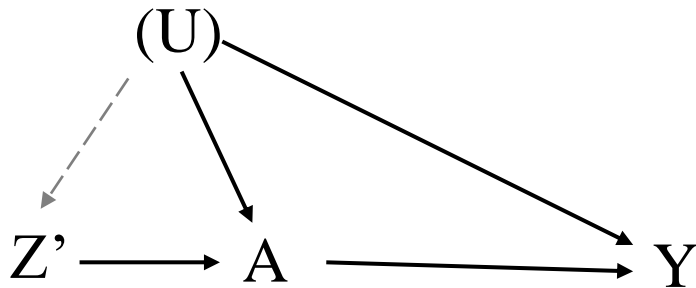
AのYに対する 因果効果	Uで調整 (バイアスなし)	調整なし (バイアスあり)	Zで調整 (バイアスあり)
オッズ比	1.99	2.23	2.31

どの変数を調整するべきか？

曝露と関連する変数 \neq 調整すべき変数

例1. 操作変数を調整すると、未測定交絡因子によるバイアスが**増強される**ことが知られている。

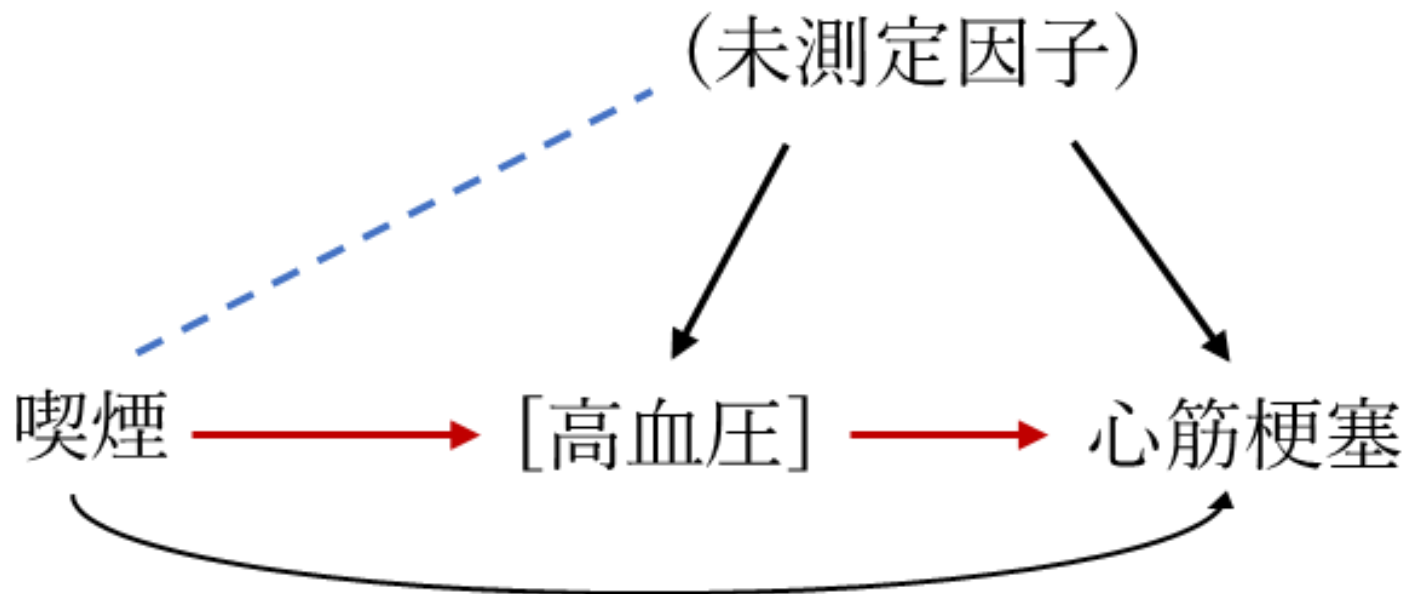
※ただし、ZがUと少しでも関連している場合は、Zを調整してUによるバイアスを軽減する方が、全体のバイアスを小さくすることにつながる。



どの変数を調整すべきか？

曝露と関連する変数 \neq 調整すべき変数

例2. 中間変数を調整すると、①曝露→中間因子→アウトカムの経路を閉じるだけでなく、②新しいバイアスも生じてしまう。



どの変数を調整すべきか？

曝露と関連する変数 \neq 調整すべき変数

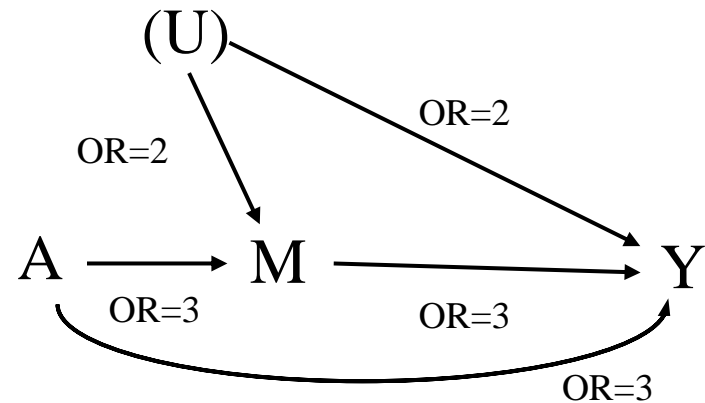
例2. 中間変数を調整すると、①曝露→中間因子→アウトカムの経路を閉じるだけでなく、②新しいバイアスも生じてしまう。

<具体例>

サンプル数 100,000

曝露の頻度 50%

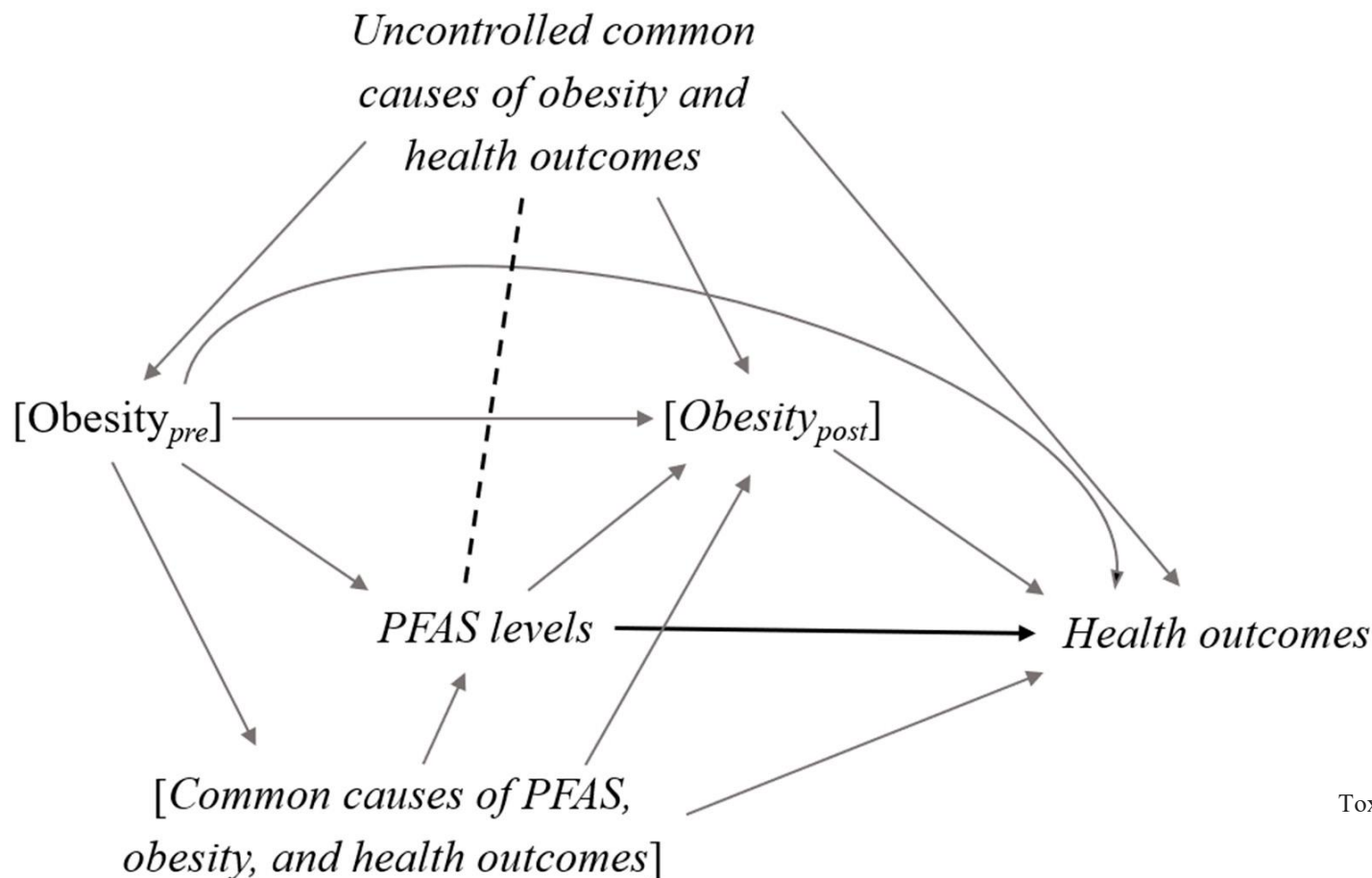
アウトカムの頻度 10%



AのYに対する因果効果	調整なし (バイアスなし)	MとUで調整 (バイアスあり)	Mで調整 (バイアスあり)
オッズ比	3.55	3.00	2.60

交絡因子ー中間因子のジレンマ

曝露と同時点に測定したベースライン変数は**交絡因子**なのか？
それとも**中間因子**なのか？



Toxics. 2020 Dec 20;8(4):125.

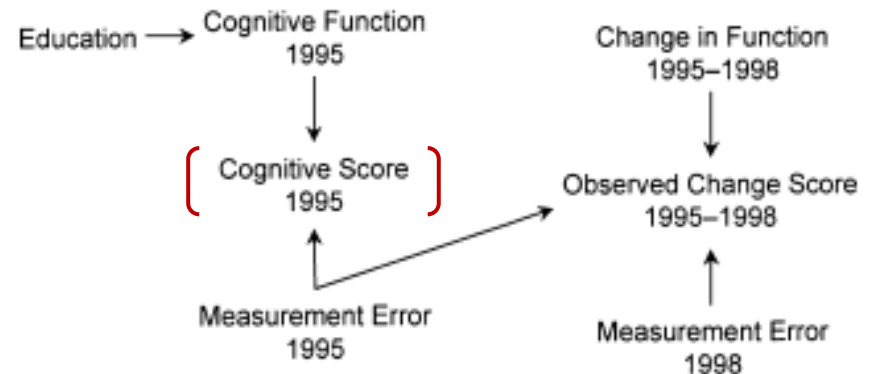
→決めきれなかったら両方示す！

変化量がアウトカムの際の注意点

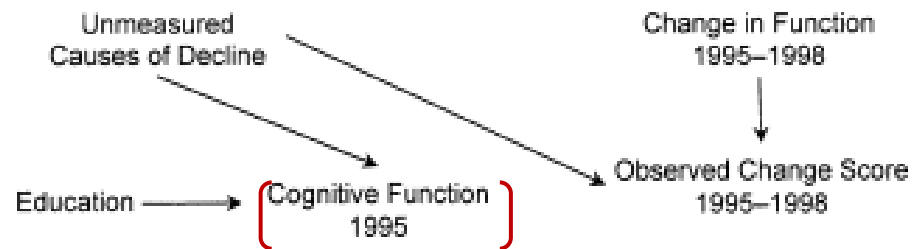
変化量がアウトカムの際、ベースラインの調整には注意する

※興味ある因果効果：教育が認知機能の変化に与える影響※

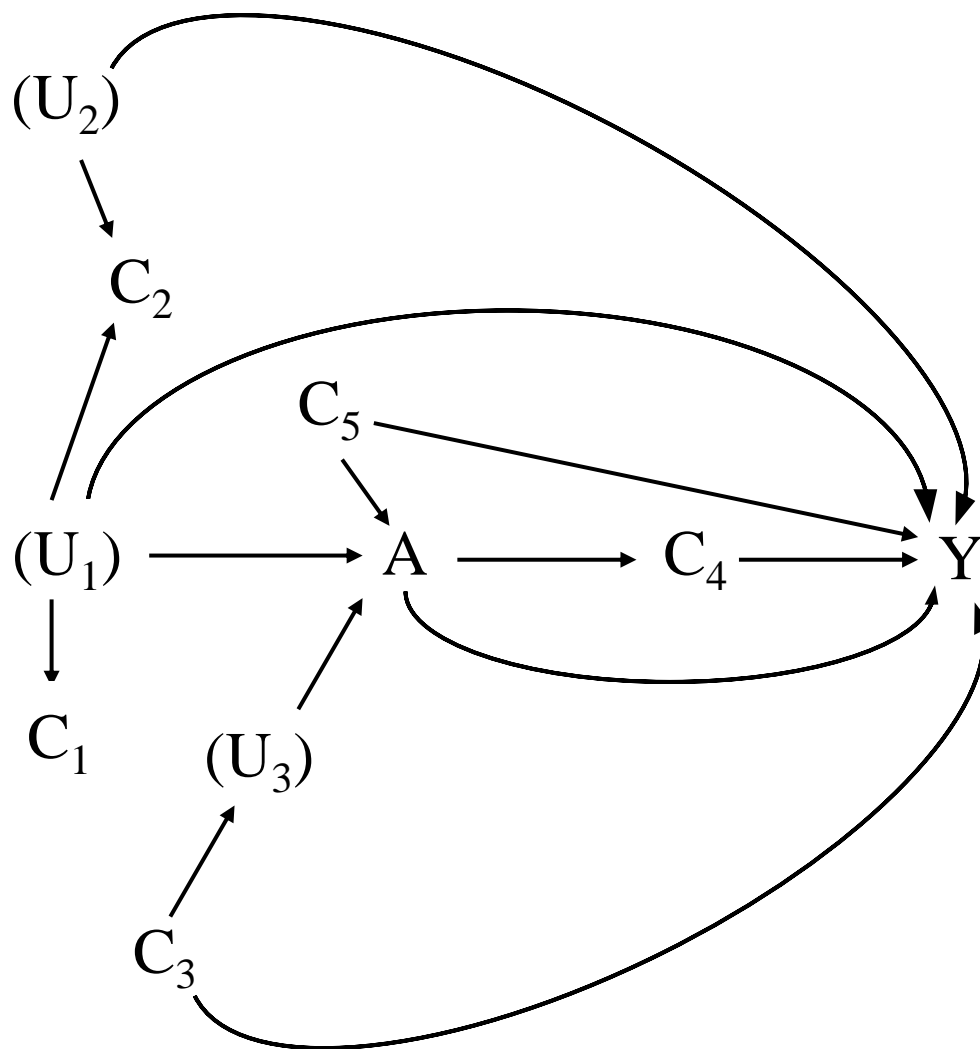
1. 測定誤差がある ベースラインスコアでの調整はバイアスを生じる！



2. 教育（曝露）に影響を受けた ベースラインスコアでの調整はバイアスを生じる！



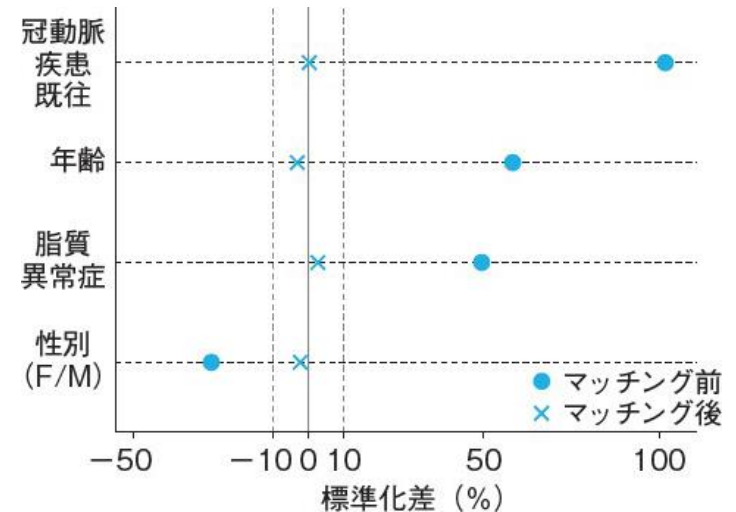
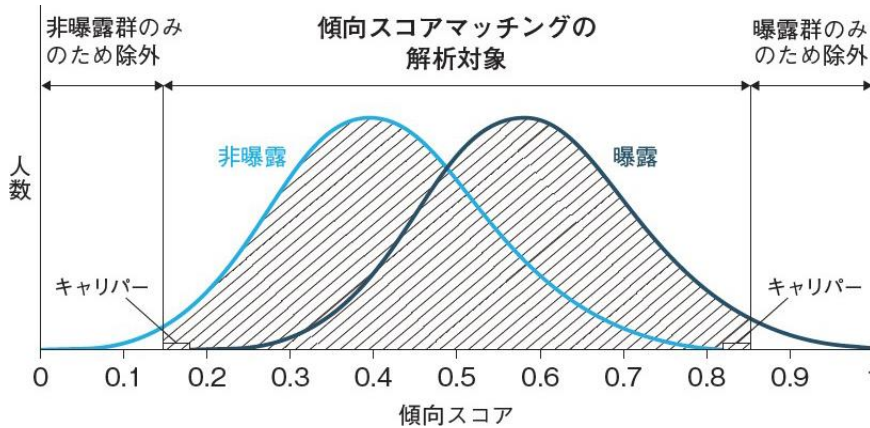
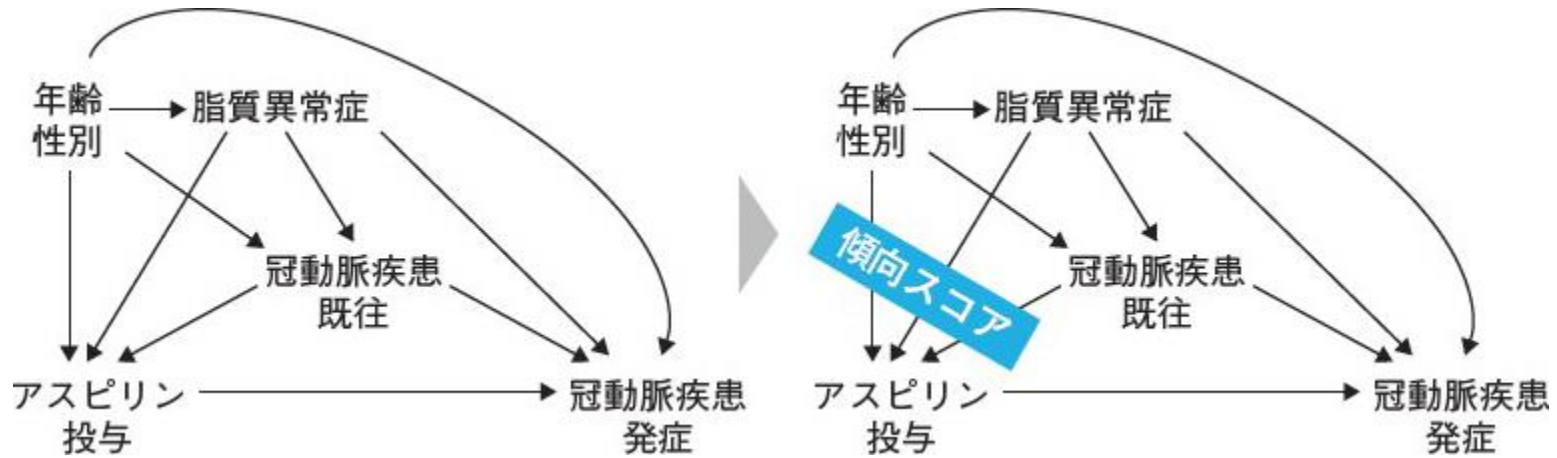
**A→Yの効果を推定するために
調整すべき変数C_xはどれ？**



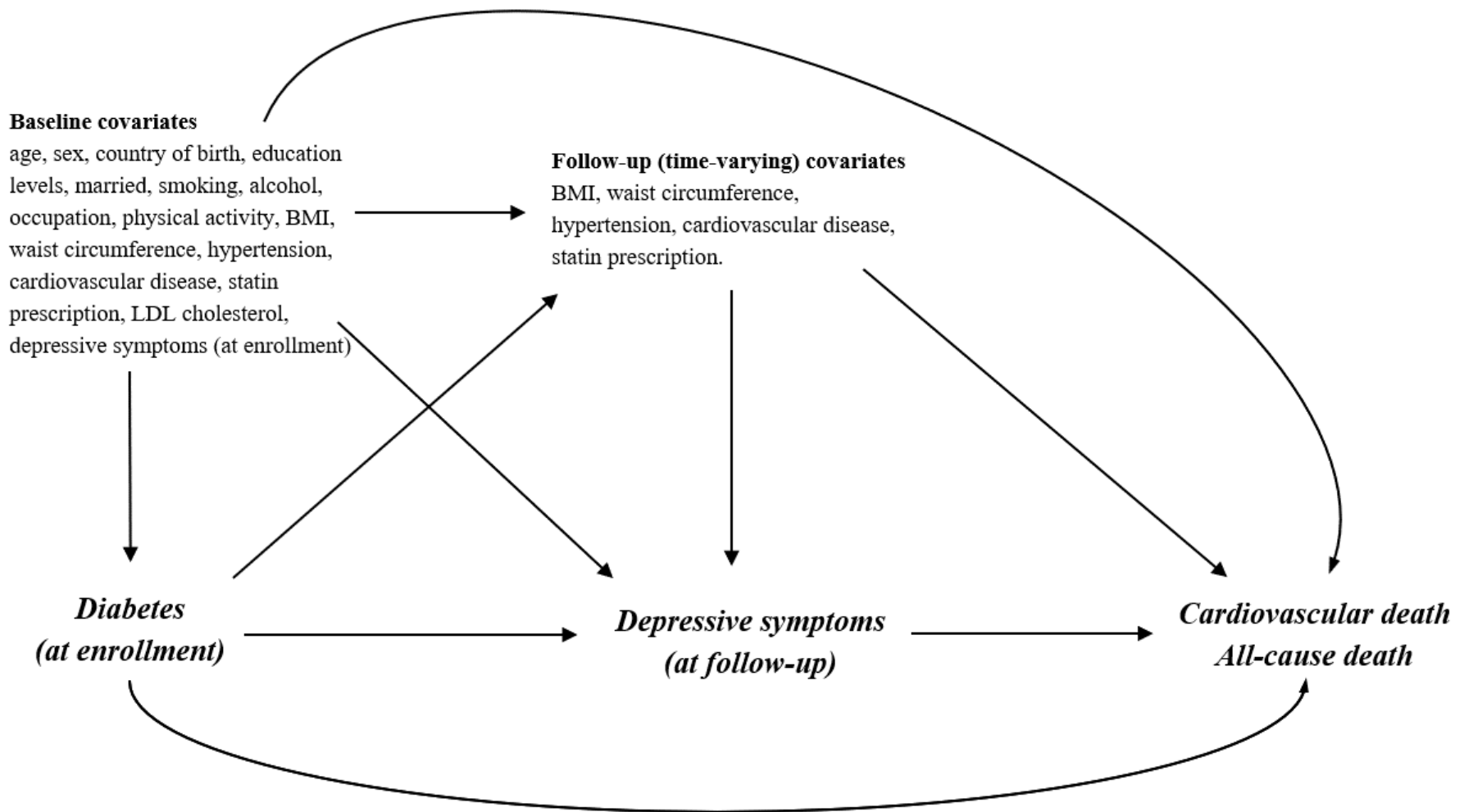
本日のアジェンダ

- Counterfactual (反実仮想)とは？
- DAGを用いて調整変数を整理する。
- **臨床研究にDAGを用いる。**

Propensity Score Methods

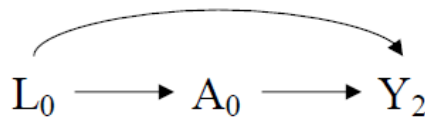


Estimating the joint effect of diabetes and subsequent depressive symptoms on mortality among older Latinos



Estimating the impact of sustained social participation on depressive symptoms in older adults

(A) Analysis of social participation at baseline



Causal Contrast of Interest

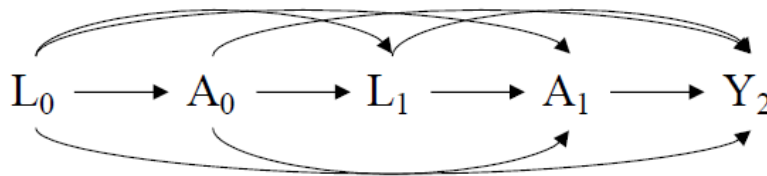
1. Prevalence Difference

$$\Pr[Y_2^{a_0=1} = 1] - \Pr[Y_2^{a_0=0} = 1]$$

2. Prevalence Ratio

$$\frac{\Pr[Y_2^{a_0=1} = 1]}{\Pr[Y_2^{a_0=0} = 1]}$$

(B) Analysis of time-varying social participation from two time points



Causal Contrast of Interest

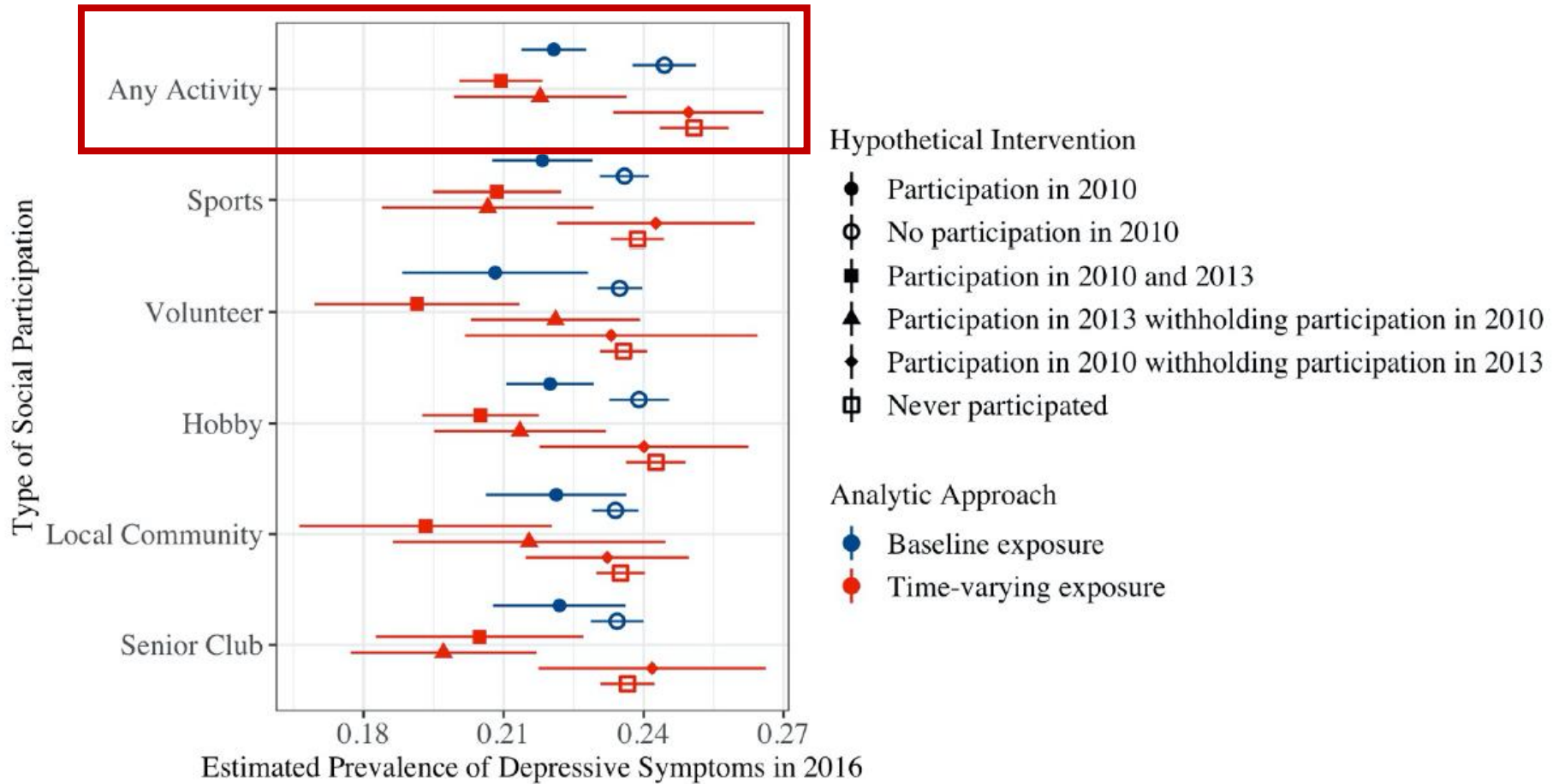
1. Prevalence Difference

$$\Pr[Y_2^{a_0=1, a_1=1} = 1] - \Pr[Y_2^{a_0=0, a_1=0} = 1]$$

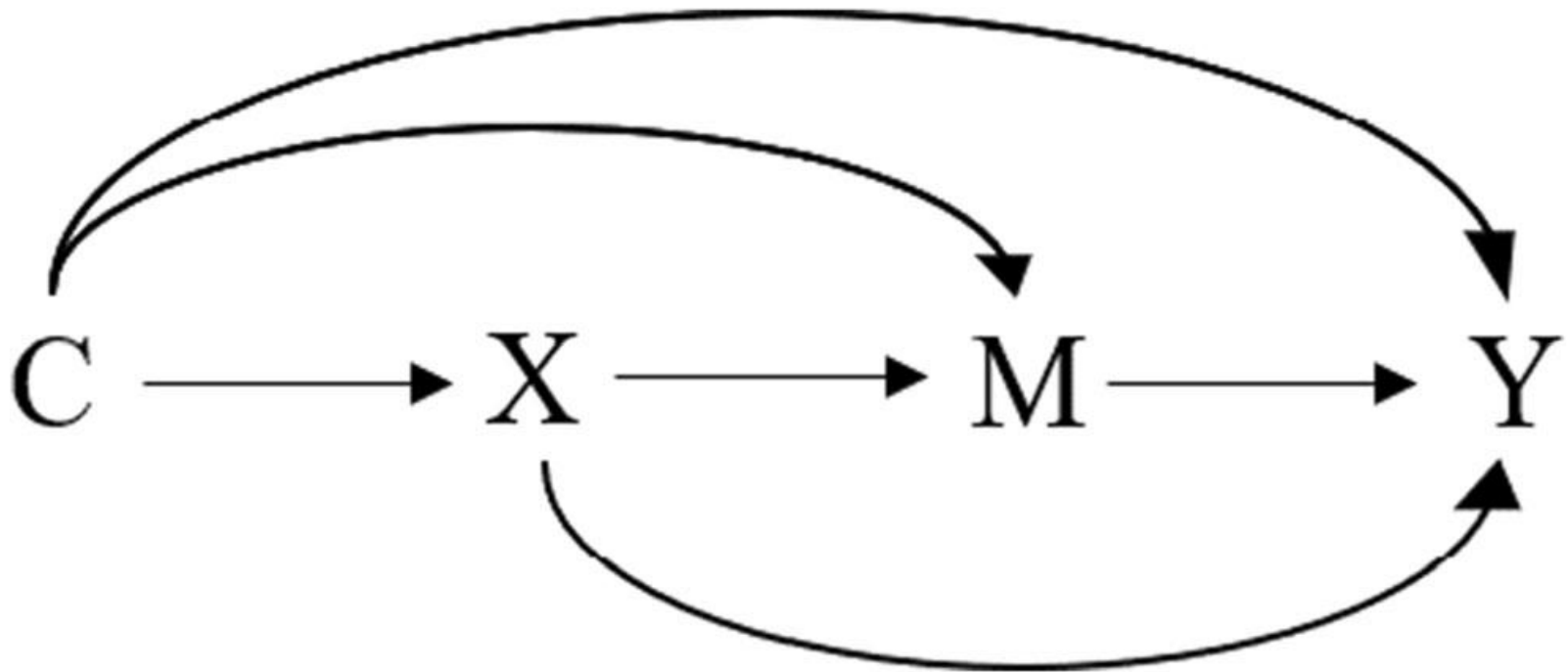
2. Prevalence Ratio

$$\frac{\Pr[Y_2^{a_0=1, a_1=1} = 1]}{\Pr[Y_2^{a_0=0, a_1=0} = 1]}$$

Sustained social participation may be a key for long-term prevention of depressive symptoms among older adults.



Mediation & Interaction

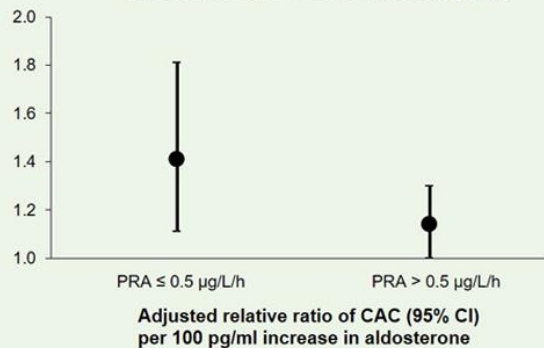
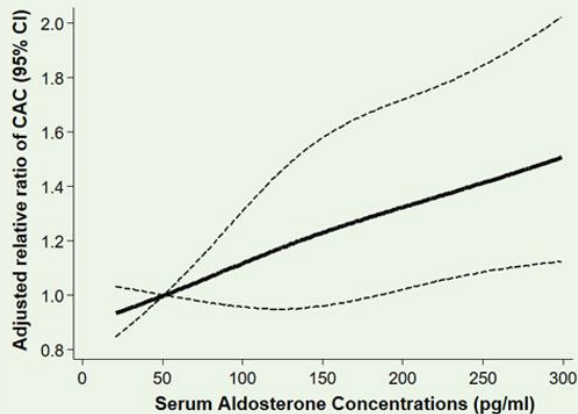


Serum Aldosterone Concentration, Blood Pressure, and Coronary Artery Calcium The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

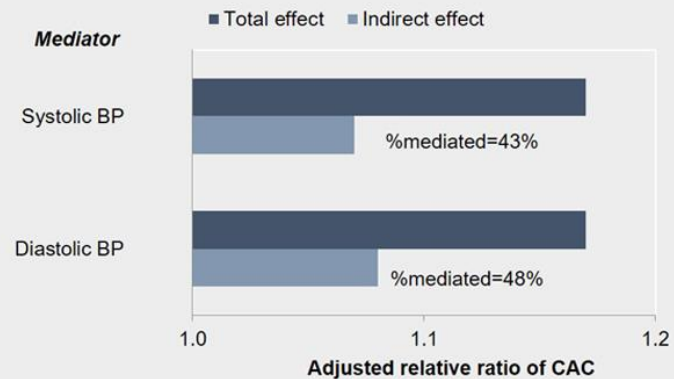
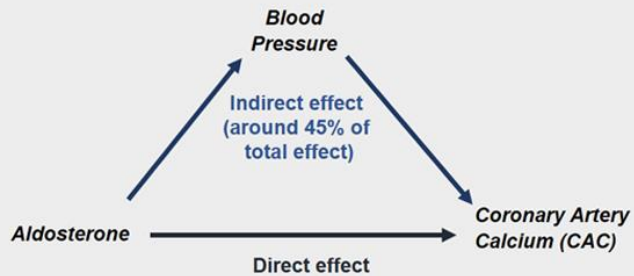
Kosuke Inoue¹, Deena Goldwater, Matthew Allison, Teresa Seeman,
Bryan R. Kestenbaum, Karol E. Watson

Serum Aldosterone Concentration, Blood pressure, and Coronary Artery Calcium: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

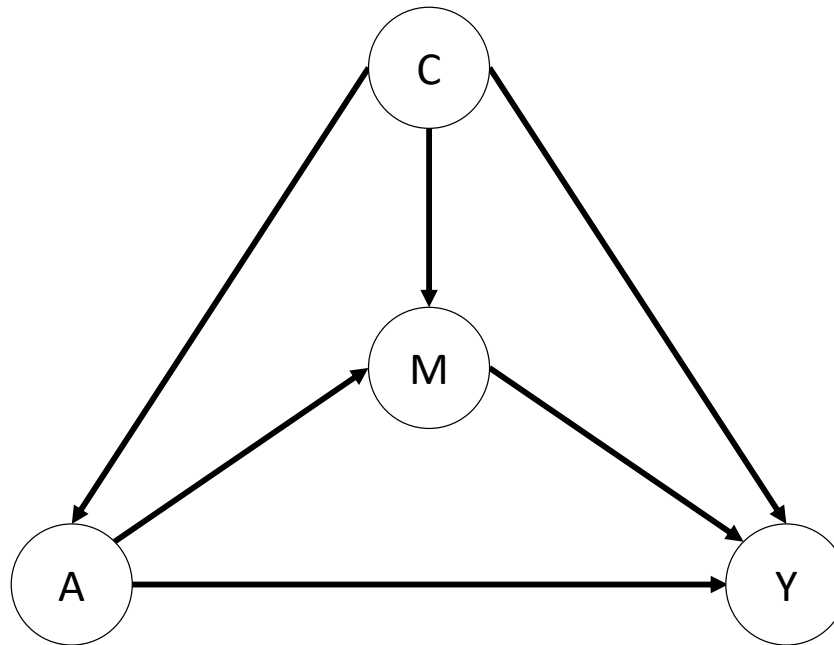
Aldosterone and CAC



Mediation Analysis



Contribution of Vaccinations to Reducing Socioeconomic Disparities in COVID-19 Deaths



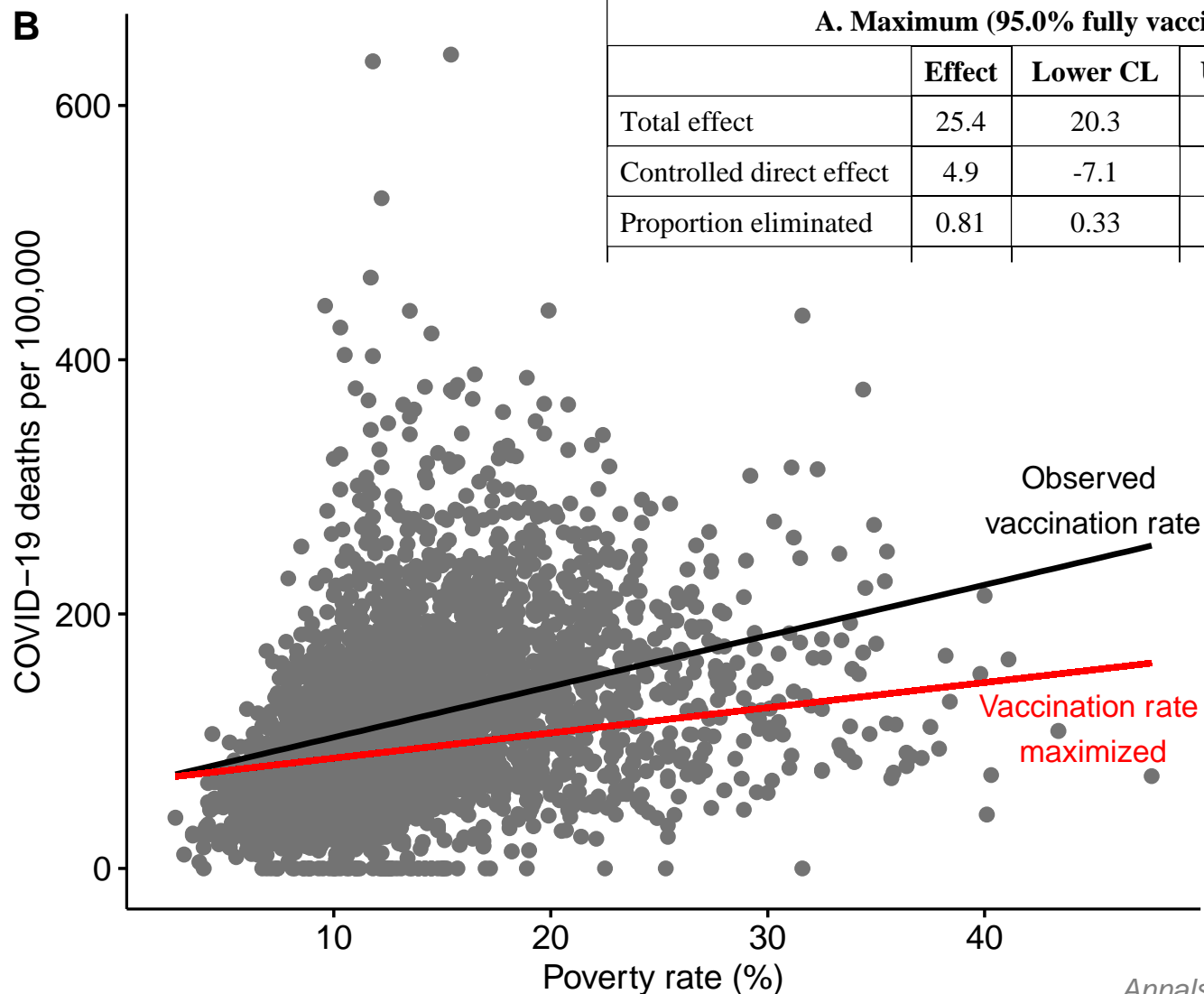
A (exposure): Poverty rate.

M (mediator): Vaccination rate (up to December 31st, 2021).

C (confounders not affected by exposure): proportion of males, proportion aged 65+ years, proportion of individuals by race/ethnicity, proportion of adults without a 4-year college diploma. Additional analyses included proportions of smokers, adults with diabetes, obese adults, adults with chronic obstructive pulmonary disease, adults with high blood pressure, adults with coronary heart disease, and adults with stroke.

Y (outcome): COVID-19 deaths per 100,000 population (April to December 2021).

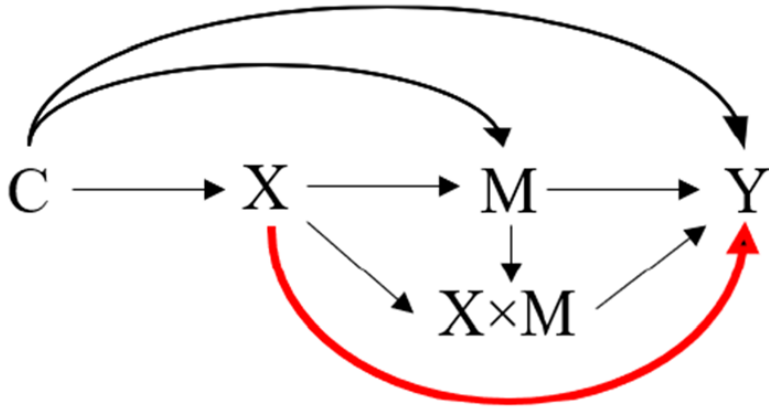
The reductions in COVID-19 death rate and the proportion eliminated of the poverty-COVID-19 death rate association by vaccination rate.



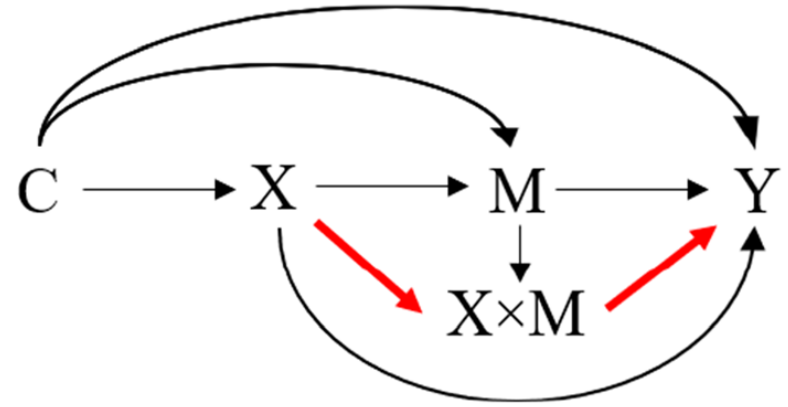
A. Maximum (95.0% fully vaccinated)				
	Effect	Lower CL	Upper CL	P-value
Total effect	25.4	20.3	30.5	<0.001
Controlled direct effect	4.9	-7.1	17.8	0.40
Proportion eliminated	0.81	0.33	1.28	<0.001

Mediation & Interaction

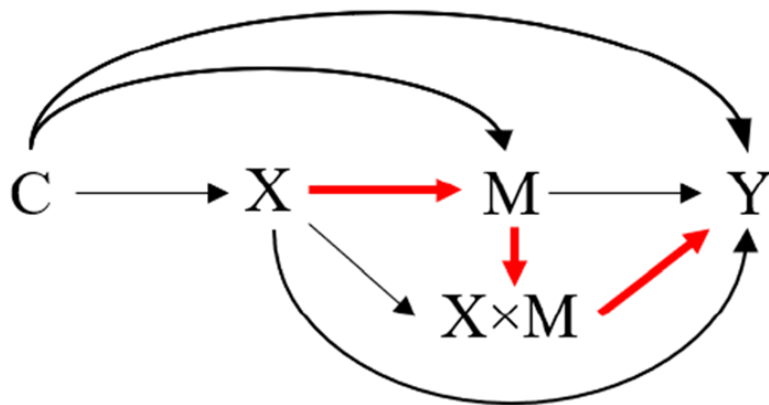
a Controlled direct effect



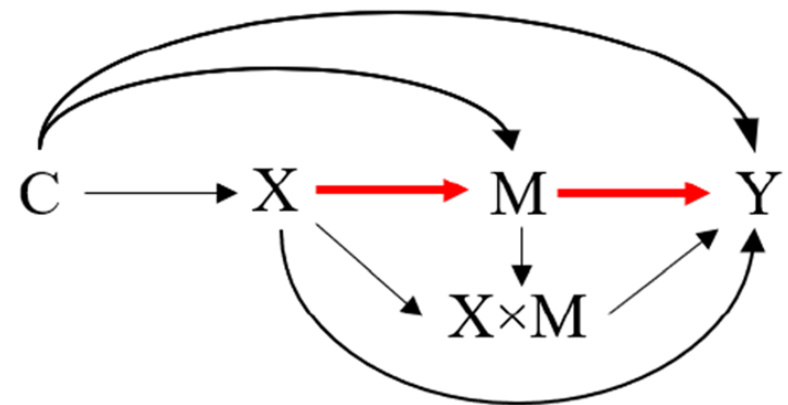
b Reference interaction effect



c Mediated interaction effect

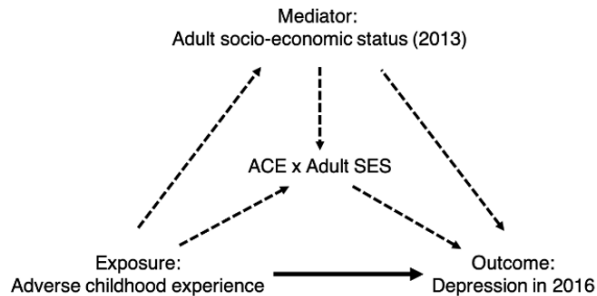


d Pure indirect effect

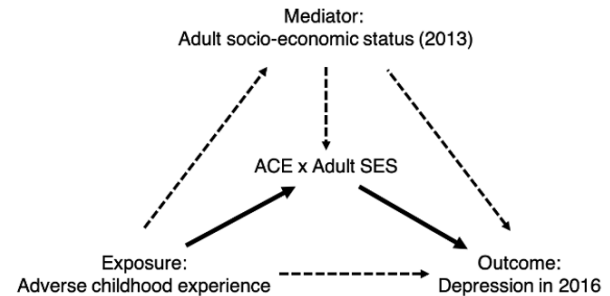


Mediation & Interaction

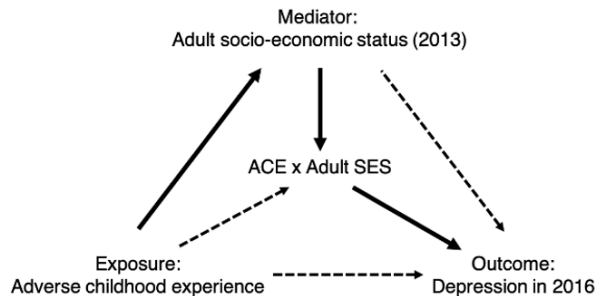
Controlled direct effect (CDE)



Reference interaction effect (INT_{ref})



Mediated interaction effect (INT_{med})



Pure indirect effect (PIE)

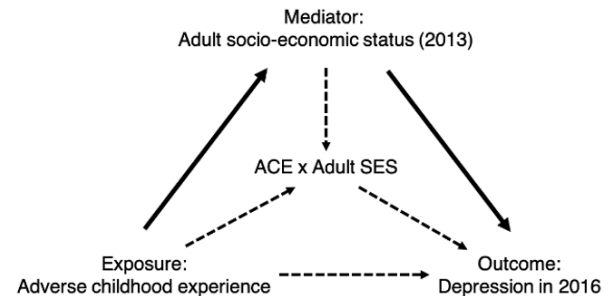


Table 4. Decomposition of the estimated effect of adverse childhood experiences on depressive symptoms mediated by adult socioeconomic status (N = 7,271)

4-way decomposition	Estimated Effect	(95% CI)	Proportion Attributable
Total Effect	0.40	(0.25, 0.59)	NA
CDE	0.28	(0.08, 0.46)	69.1%
INT _{ref}	0.08	(0.01, 0.15)	20.8%
INT _{med}	0.02	(0.00, 0.06)	5.7%
PIE	0.02	(0.01, 0.04)	4.4%

Proportion Attributable to Interaction	26.5%
Proportion Eliminated	30.9%
Proportion Mediated	10.1%

Instrumental Variable Methods



IV assumptions

- Z is not independent of X
- Z is independent of U
- Z is independent of Y conditional on X, U, and C
- Monotonicity or no defier

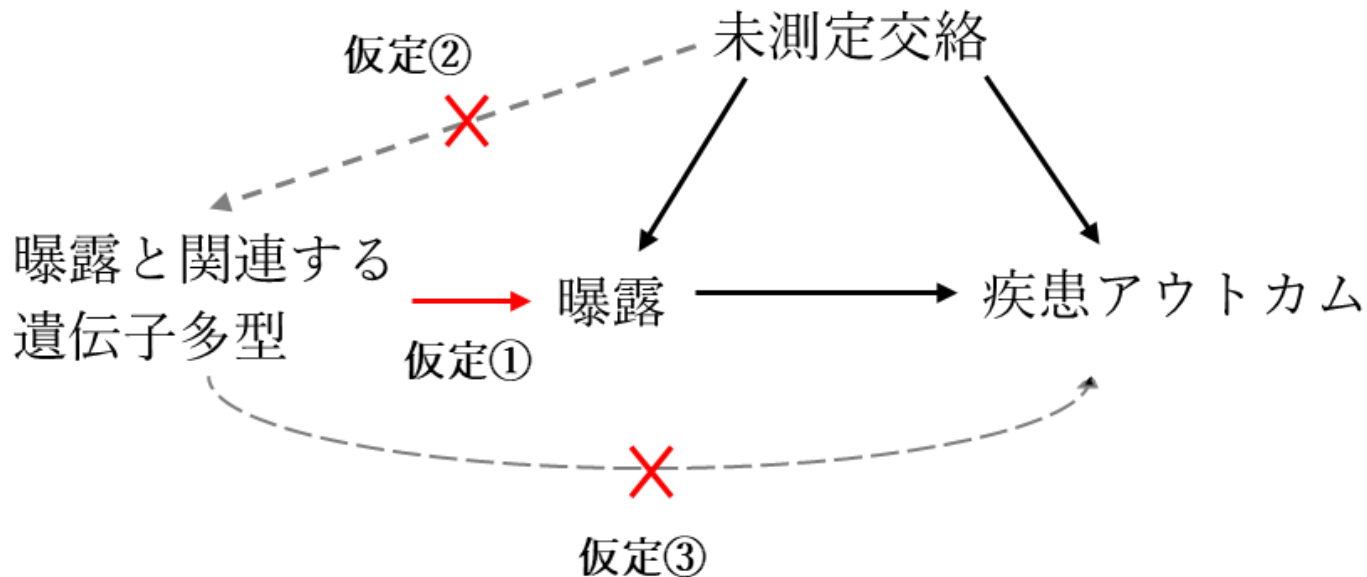
$$\frac{E(y|Z=1) - E(y|Z=0)}{E(X|Z=1) - E(X|Z=0)}$$

Mendelian randomization

仮定①：遺伝子多型が曝露と関連している。

仮定②：遺伝子多型がアウトカムと共通の原因を有していない。

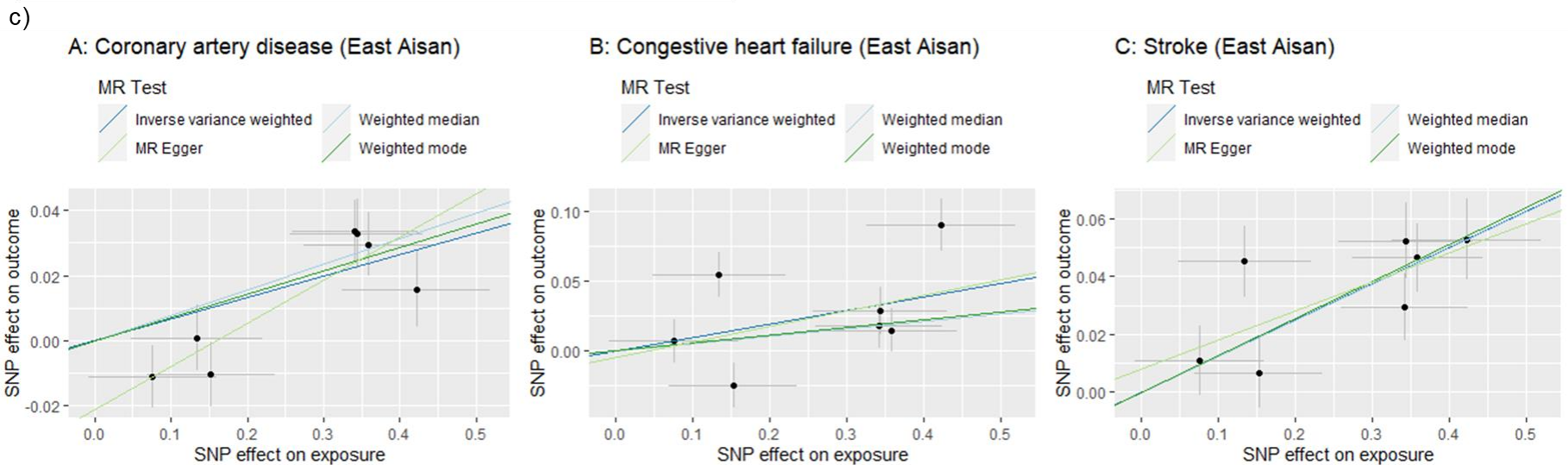
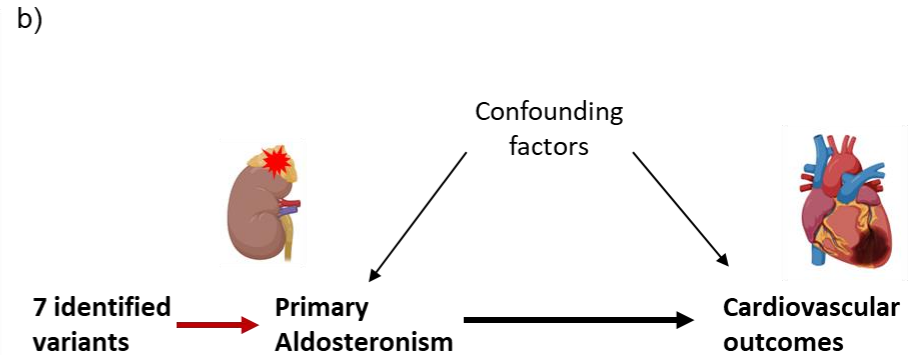
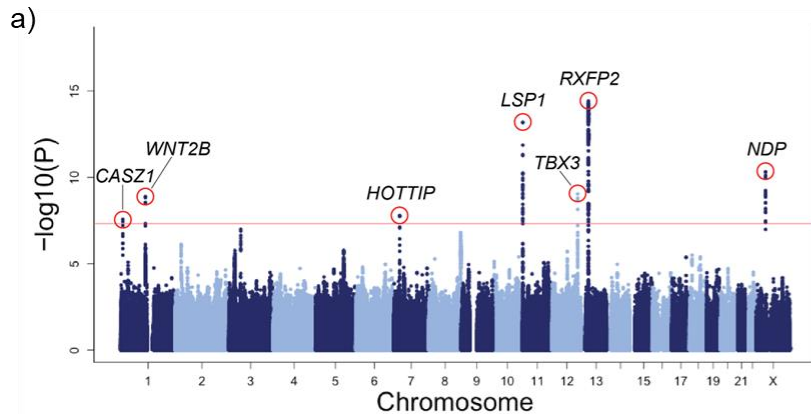
仮定③：遺伝子多型は曝露を介してのみアウトカムに影響を与える。



仮定④-a：曝露のアウトカムに与える影響は個人によらず一定である。

仮定④-b：遺伝子多型と曝露の関連は個人によらず一定の方向である。

Primary Aldosteronism and Risk of Cardiovascular Outcomes: Genome-Wide Association and Mendelian Randomization Study.

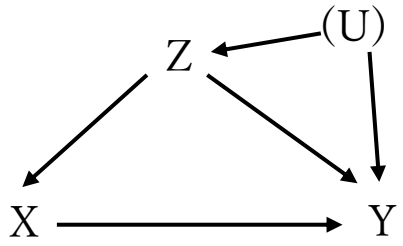


Homework 1

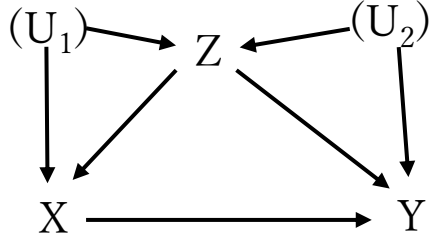
XのYに対する因果効果をバイアスなく求めることができるDAGは次のうちどれ？

※(U)は未測定交絡因子、[S]はSで条件付けされていることを示す

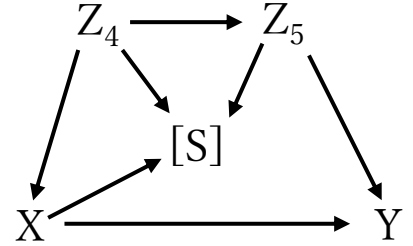
A



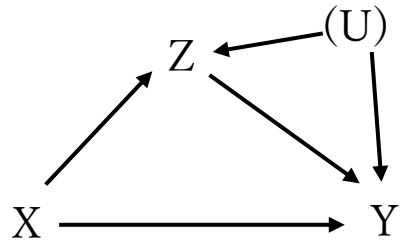
B



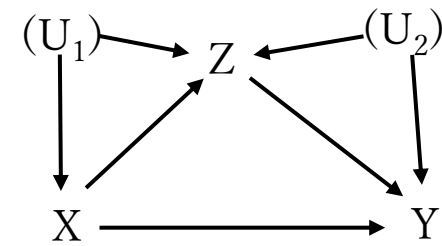
C



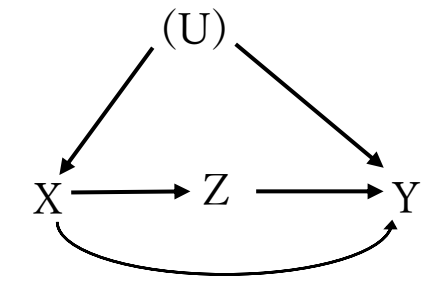
D



E



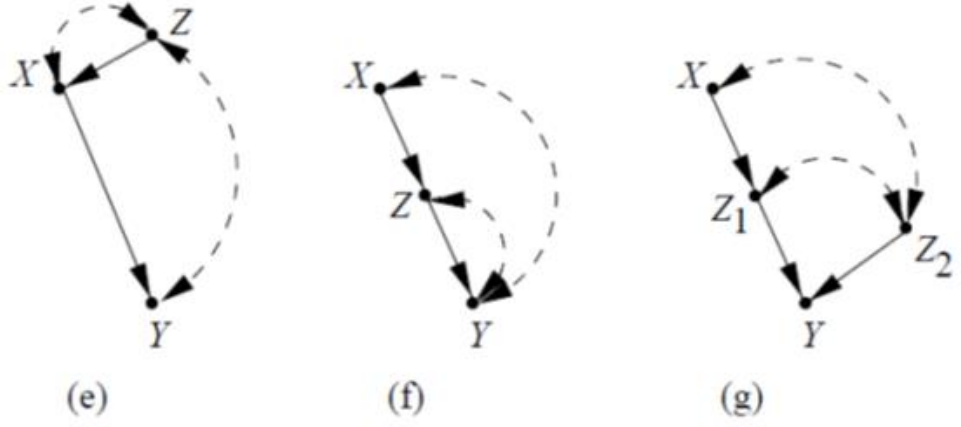
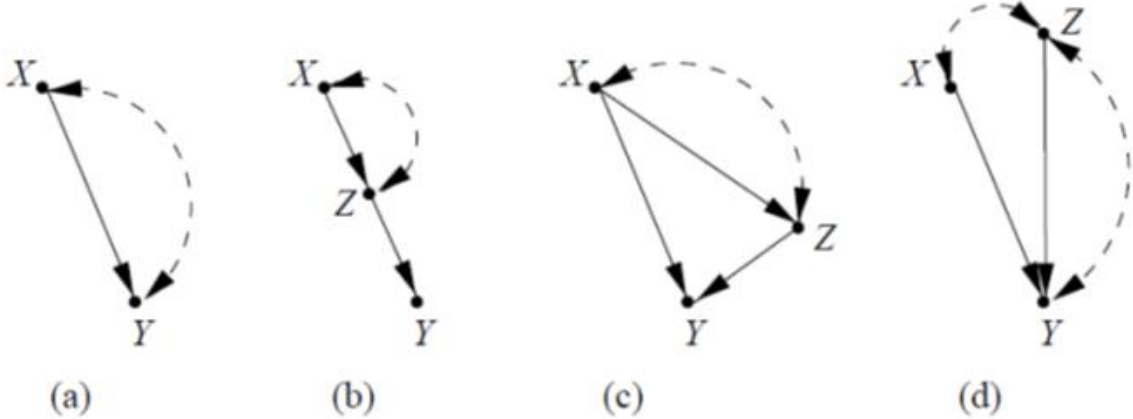
F



Homework 2

XのYに対する因果効果をバイアスなく求めることができるDAGは次のうちどれ？

※<----->は未測定交絡因子の存在をしめす



Homework 3

Option 1. Draw DAG of your own research

Option 2. Draw DAG of the following paper

Abstract

We used marginal structural models to evaluate associations of social support with antepartum depression in late pregnancy, if everyone had had high social support both before pregnancy and during early pregnancy, compared with having low social support at one of the 2 time points or low social support at both time points. In 2012–2014, pregnant Peruvian women ($n = 3,336$) were recruited into a prospective cohort study (at a mean gestational age of 9 weeks). A follow-up interview ($n = 2,279$) was conducted (at 26–28 weeks of gestation). Number of available support providers and satisfaction with social support were measured using Sarason Social Support Questionnaire–6. Depression was measured using the Edinburgh Postnatal Depression Scale. Low number of support providers at both time points was associated with increased risk of depression (odds ratio = 1.62, 95% confidence interval: 1.12, 2.34). The association for low satisfaction at both time points was marginally significant (odds ratio = 1.41, 95% confidence interval: 0.99, 1.99). Depression risk was not significantly higher for women who reported high social support at one of the 2 time points. Our study reinforces the importance of assessing social support before and during pregnancy and underscores the need for future interventions targeted at increasing the number of support providers to prevent antepartum depression.

American journal of epidemiology, 187(9), pp.1871-1879.

*X is a cause of Y if Y listens to X and decides
its value in response to what it hears.*

—Judea Pearl

References

1. 臨床研究・疫学研究のための因果推論レクチャー [第3回] 因果推論にDAGを活用する
2. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology*, 1999;37-48.
3. Digitale JC, Martin JN, Glymour MM. Tutorial on directed acyclic graphs. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2022;142, 264-267.
4. VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. *European journal of epidemiology*, 2019; 34, 211-219.
5. Glymour MM, Weuve J, Berkman LF, Kawachi I, Robins JM. When is baseline adjustment useful in analyses of change? An example with education and cognitive change. *American journal of epidemiology*, 2005;162(3), 267-278.
6. Inoue K, Goto A, Kondo N, Shinozaki T. (2022). Bias amplification in the g-computation algorithm for time-varying treatments: a case study of industry payments and prescription of opioid products. *BMC Medical Research Methodology*; 22(1):120.
7. Inoue K, Tsugawa Y, Mangione CM, Duru OK. (2021). Association Between Industry Payments and Prescriptions of Long-acting Insulin: An Observational Study with Propensity-Score Matching. *PLOS Medicine*: 18(6), e1003645.
8. Inoue K, Yan Q, Arah OA, Paul K, Walker DI, Jones DP, Ritz B. (2020). Air pollution and adverse birth outcomes: Mediation analysis using metabolomic profiles. *Current Environmental Health Reports*; 7(3):231-242
9. Inoue K, Goldwater D, Allison M, Seeman T, Watson K. (2020). Serum Aldosterone Concentration, Coronary Artery Calcium, and Mortality: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 76(1):113-120.
10. Goto R, Kawachi I, Kondo N, Inoue K (2023). Contribution of Vaccinations to Reducing Socioeconomic Disparities in COVID-19 Deaths Across US counties. *Annals of Epidemiology* 86:65-71.e3
11. Shiba K, Torres J, Daoud A, Inoue K, Kanamori S, Tsuji T, Kamada M, Kondo K, Kawachi I. (2021). Estimating the impact of sustained social participation on depressive symptoms in older adults. *Epidemiology*: 32(6), 886-895.
12. Inoue K, Mayeda ER, Nianogo R, Paul K, Yu Y, Haan M, Ritz B. (2021). Estimating the joint effect of diabetes and subsequent depressive symptoms on mortality among older Mexican Americans. *Annals of Epidemiology*: 64, 120-126.