

## پیش‌بینی سکت‌های قلبی با استفاده از مدل‌های بقای شتابی و ایبول: مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت

دکتر کورش سایه میری<sup>۱</sup>، سجاد علیزاده<sup>۲</sup>، دکتر مرتضی متدین<sup>۳</sup>، دکتر فریدون عزیزی<sup>۴</sup>

۱) مرکز تحقیقات پیشگیری از آسیب‌های اجتماعی - روانی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ۲) کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ۳) دانشکده‌ی پزشکی، بیمارستان ولی‌عصر، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، ۴) پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: زنجان، انتهای بلوار مهدوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، دانشکده‌ی پزشکی، گروه قلب و عروق، کد پستی ۷۱۳۴-۶۹۳۹۱، دکتر مرتضی متدین؛  
 e-mail: mor.mot@Gmail.com

### چکیده

**مقدمه:** بیماری‌های قلبی - عروقی اولین علت مرگ و میر در بسیاری از کشورهای دنیا از جمله ایران می‌باشند. تعیین عوامل خطر ساز این بیماری‌ها و اهمیت آن‌ها در بروز سکت‌های قلبی نقش مهمی در برنامه‌ریزی برای کاهش مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها دارد. هدف پژوهش حاضر تعیین عوامل خطر ساز سکت‌های قلبی و نقش آن‌ها در تعیین زمان نسبی سکت‌های قلبی با استفاده از توزیع و ایبول بود. مواد و روش‌ها: در پژوهش کوهورت قند و لپید تهران، ۵۱۸۷ مرد و زن فاقد بیماری قلبی - عروقی و بالای ۳۰ سال مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای سن، جنس، فشار خون سیستولی، دیاستولی، سیگار، قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید و کلسترول - LDL در شروع پژوهش اندازه‌گیری شدند و سکت‌های قلبی در طول ۶/۵ سال پیگیری به عنوان پی‌آمد اصلی در نظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از توزیع و ایبول و مدل خطرات نسبی کاکس آنالیز شدند. یافته‌ها: در طول دوره‌ی پیگیری ۸۳ نفر (۵۳ نفر مرد و ۳۰ نفر زن) دچار انفارکتوس میوکارد شده بودند، میزان چگالی بروز سکت‌های قلبی در نمونه‌ی مورد پژوهش ۰/۰۰۲۵ بود. در مدل چند متغیره رگرسیونی و ایبول، متغیرهای قند خون ناشتا، جنس مرد، فشار خون سیستولی و سیگار به ترتیب مهم‌ترین متغیرهای پیش‌بینی‌کننده‌ی سکت‌های قلبی بودند. مدل رگرسیونی و ایبول، نشان داد افرادی که دارای قند خون ناشتایی بالاتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر می‌باشند، زمان بروز سکت‌های قلبی در آن‌ها ۲/۸۷ برابر زودتر از افراد طبیعی رخ می‌دهد. نتیجه‌گیری: شاخص‌های قند خون ناشتا، جنس، سن، کلسترول، فشار خون سیستولی و دیاستولی، و سیگار مهم‌ترین فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده‌ی حمله‌ی قلبی هستند.

### واژگان کلیدی: پیش‌بینی زمان سکت‌های قلبی، عوامل خطر، توزیع و ایبول

دریافت مقاله: ۹۱/۲/۲ - دریافت اصلاحیه: ۹۱/۶/۱۳ - پذیرش مقاله: ۹۱/۶/۱۸

### مقدمه

پیش‌بینی می‌شود در کل جهان از هر سه نفر یکی به دلیل بیماری‌های قلبی - عروقی فوت نماید.<sup>۲</sup>

اگرچه هنوز هم عمده‌ترین دلیل مرگ و میر در کشورهای صنعتی به ویژه آمریکا و اروپای شرقی مربوط به بیماری‌های قلبی است، اما این کشورها پیک اپیدمی بیماری‌های قلبی - عروقی را گذرانده‌اند و مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها در آن‌ها کاهش یافته، این در حالی است که در جامعه‌ی ایران به علت تغییر روش زندگی سنتی به زندگی

بیماری‌های قلبی - عروقی در صدر علل ایجادکننده‌ی مرگ و میر در بیشتر کشورهای جهان هستند. میزان بروز بیماری‌های قلبی - عروقی در آمریکا حدود ۲/۴۴٪ می‌باشد.<sup>۱</sup> حدود ۳۰ تا ۴۰٪ از کل مرگ‌ها در جمعیت میان‌سال بیشتر کشورهای دنیا، از بیماری‌های است که به صورت حاد و یا مزمن در اثر قطع یا کاهش جریان خون قلب ایجاد می‌گردد.

از جمله مهم‌ترین بررسی‌های انجام شده در این زمینه می‌توان به پژوهش Coutinho M اشاره نمود که رابطه‌ی مسقیم را بین میزان قند خون و بروز مشکلات قلبی - عروقی را مطرح نموده است.<sup>۱۱</sup>

البته در برخی دیگر از پژوهش‌های انجام شده ارتباطی بین میزان قند خون ناشتا و مشکلات قلبی - عروقی یافت نشده و از آن جمله می‌توان به بررسی Lawlor DA اشاره نمود که بیان می‌نماید هیچ رابطه‌ای بین قند خون ناشتا و بیماری‌های قلبی وجود ندارد.<sup>۱۲</sup>

با وجود پژوهش‌های گسترده روی عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی در جهان، تنها تعداد اندکی از روش‌های بقا شتابی (AFT)<sup>۱</sup> برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده کرده‌اند.<sup>۱۵</sup> در پژوهش‌های آینده‌نگر برای بررسی عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی به طور معمول از رگرسیون خطرات نسبی کاکس استفاده می‌شود، زیرا این نوع رگرسیون خطر نسبی (HR) هر یک از عوامل خطر را برآورد می‌نماید که تفسیر و فهم آن برای پزشکان ساده است. مهم‌ترین محدودیت رگرسیون خطرات نسبی کاکس، برقرار نبودن فرض متناسب بودن خطرات نسبی است. اگر این فرض برقرار نباشد تفسیر خطر نسبی با اشکال مواجهه می‌شود. به عنوان نمونه خطر بروز سکته‌ی قلبی در زنان و مردان در تمام گروه‌های سنی مساوی نیست، به طور معمول قبل از ۵۰ سالگی خطر بروز سکته‌ی قلبی در مردان بیشتر از زنان است. در چنین مواردی توصیه می‌شود از مدل‌های بقا شتابی استفاده شود. در مدل‌های بقا شتابی نیازی به فرض متناسب بودن خطرات نسبی نیست، و علاوه بر آن این مدل‌ها شاخص نسبت زمان<sup>ii</sup> (3) را برآورد می‌نمایند که در رگرسیون کاکس و سایر روش‌های ناپارامتری بقا این شاخص قابل محاسبه نیست. شاخص نسبت زمان، بیان می‌نماید وجود یک عامل خطر زمان پی‌آمد (در این پژوهش سکته‌ی قلبی) را چقدر تغییر می‌دهد. واژه‌ی بقا شتابی به این دلیل به کار می‌رود که عوامل خطر ساز سکته‌ی قلبی به زمان سکته‌ی قلبی شتاب می‌دهند و سبب می‌شوند زمان سکته‌ی قلبی در فردی که عامل خطر دارد زودتر رخ دهد.<sup>۱۶</sup>

توزیع وایبول (Weibull) یکی از مهم‌ترین مدل‌های AFT است که هم خاصیت مدل‌های رگرسیونی خطرات نسبی

مردن و کاهش فعالیت بدنی، بیماری‌های قلبی - عروقی به اولین علت فوت در ایران تبدیل شده است.<sup>۲</sup>

برای ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی عوامل خطر ساز گوناگونی مطرح شده که از آن جمله می‌توان به افزایش اختلال تحمل گلوکز و دیابت، فشار خون، افزایش لیپید خون، اعتیاد به سیگار و شرایط استرس اشاره نمود که رابطه‌ی هر یک از این فاکتورها و اثر آن‌ها در بروز حمله‌های قلبی در آینده در پژوهش‌های متعدد مورد بررسی قرار گرفته است.<sup>۳-۸</sup>

از جمله پژوهش‌های انجام گرفته در این زمینه می‌توان به پژوهش Cuckle H.S و همکاران در آلمان اشاره نمود که در آن فشار خون بالا، افزایش قند خون و سیگار سه عامل خطر ساز اصلی در بروز سکته‌ی قلبی مطرح شده بودند. خطر بروز سکته‌ی قلبی در مردانی که هر عامل خطر ساز فاکتور را داشتند ۷ برابر سایرین بود.<sup>۴</sup>

همچنین در پژوهش فرامینگهام میزان بروز مشکلات قلبی - عروقی با فشار خون، کلسترول تام، کلسترول - LDL و کلسترول - HDL رابطه‌ی معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0.001$ ). پژوهش‌گران در این پژوهش دریافتند با اندازه‌گیری فشار خون، کلسترول خون، کلسترول - LDL می‌تواند در پیش‌بینی خطر بروز بیماری‌های کرونری قلبی CHD در افراد میان‌سال موثر باشد و با طبقه‌بندی متغیرهای یاد شده می‌توان به یک الگوریتم ساده برای پیش‌بینی بیماری‌های کرونری قلبی دست یافت.<sup>۵</sup>

در پژوهش دیگری که توسط مارتین و لارسون در دانشگاه بوستون آمریکا برای ارزیابی عوامل خطر ساز بیماری قلبی - عروقی در افراد سالخورده در پژوهش فرامینگهام انجام شد، فشار خون سیستولی، وضعیت سیگار کشیدن، سن و جنس با خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی به طور قوی همبسته بودند.<sup>۶</sup>

در مورد فشار خون بالا نیز اعتقاد کلی بر این است که فشار خون بالا خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی را دو برابر افزایش می‌دهد.<sup>۱۰</sup>

یکی دیگر از عوامل خطر ساز بسیار مهم و مطرح در بروز سکته‌ی قلبی سطح قند خون (به صورت قند خون ناشتا یا راندوم) و رابطه‌ی آن در بروز حمله‌ی قلبی می‌باشد که این ارتباط در برخی پژوهش‌ها به صورت پیوسته و در برخی دیگر نیز به صورت U-shaped معرفی شده است.<sup>۱۱-۱۲</sup>

i - Accelerated failure time models

ii - Time ratio

(PH) دارد و هم خاصیت مدل‌های AFT، علاوه بر آن در توزیع وایبول، برخلاف رگرسیون کاکس که از زمان پی‌آمد به جای رتبه‌ی زمان پی‌آمد استفاده می‌کند، بنابراین به دلیل این‌که مدل پارامتری است دقیق‌تر از رگرسیون کاکس می‌تواند عوامل خطر سکته‌ی قلبی را پیش‌بینی نماید.

در پژوهش حاضر برای اولین بار، از توزیع وایبول برای بررسی عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی سکته‌ی قلبی در مطالعه‌ی قند و لیپید تهران<sup>ii</sup> استفاده شده است. هدف از پژوهش حاضر تعیین میزان خطر هر یک از عوامل خطر ساز در بروز سکته‌ی قلبی، با استفاده از توزیع وایبول بود.

## مواد و روش‌ها

پژوهش کوهورت قند و لیپید تهران از سال ۱۳۷۸ شروع شد و حدود ۱۵۰۰۰ هزار نفر از مردم شرق تهران به پژوهش وارد مطالعه شدند. افرادی که به بیماری‌های مزمن و ناتوان کننده (سرطان، نارسایی کبدی یا کلیوی) مبتلا هستند، به علت آن که بیماری آن‌ها ممکن است شیوه‌ی زندگی و یا اثر عوامل خطر ساز موجود بر بیماری‌های عروقی را دگرگون سازد، از پژوهش خارج شدند. افرادی که سابقه‌ی بیماری‌های عروقی دارند، از مطالعه‌ی حاضر حذف نشده‌اند.

در پژوهش کنونی از تمام افراد بالای ۲۰ سال شرکت کننده در مطالعه‌ی قند و لیپید تهران سرشماری به عمل آمد و تعداد ۵۱۸۷ نفر مورد بررسی قرار گرفتند، و متغیرهای سن، جنس، فشار خون سیستولی، دیاستولی، سیگار، قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید و کسترول - LDL در شروع مطالعه اندازه‌گیری شدند، و سکته‌ی قلبی در طول ۶/۵ سال پیگیری به عنوان پی‌آمد اصلی در نظر گرفته شدند. داده‌ها با استفاده از پرسش‌نامه، آزمایش و معاینه‌ی بالینی جمع‌آوری شدند. جزییات کامل روش تحقیق این طرح در مقاله دکتر عزیزی و همکاران<sup>iv</sup> آورده شده است.

سکته‌ی قلبی بر اساس افزایش سطح مارکرهای بیوشیمیایی قلبی و یکی از شاخص‌های ۱- علایم بالینی دال بر ایسکمی میوکارد ۲- رخداد Q پاتولوژیک یا ۳- تغییرات قطعه‌ی ST، تشخیص داده شد. در پژوهش حاضر اولین سکته‌ی قلبی مد نظر بوده و از احتساب سکته‌های مکرر خودداری شده است. نوار قلب تهیه شده از بیماران توسط

دو پزشک آموزش دیده و بر اساس معیارها و دستورالعمل‌های مینه سوتا اندازه‌گیری و کدگذاری شد.<sup>iv</sup>

نمونه‌های خون وریدی پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی برای اندازه‌گیری چربی‌های خون جمع‌آوری گردید. سطح کلسترول تام و تری‌گلیسرید با استفاده از کیت‌های شرکت پارس - آزمون با دستگاه سلکترا اتوانالیزر ۲ اندازه‌گیری شد.<sup>iv</sup> کلسترول تام بالا به صورت بیشتر یا مساوی ۲۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، تری‌گلیسرید بالا به صورت بیشتر یا مساوی ۲۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، کلسترول - HDL پایین به به ترتیب به صورت کمتر از ۳۵ و ۴۵ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در زنان و مردان تعریف شد.<sup>iv</sup> هم‌چنین، کلسترول - LDL به صورت کمتر از ۱۳۰ و بیشتر از ۱۳۰ و شاخص سیگار به صورت سیگاری و غیر سیگاری تعریف گردید.<sup>iv</sup>

اختلالات قندی بر اساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا تقسیم‌بندی شد. در این تقسیم‌بندی افراد دارای قند خون ناشتای بالای ۱۲۶ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر دیابتی در نظر گرفته شدند.<sup>iii</sup>

فشارخون سیستولی و دیاستولی در حالت نشسته بر اساس دستورالعمل‌های استاندارد دو مرتبه به فاصله‌ی ۵ دقیقه اندازه‌گیری گردید که توسط پزشک آموزش دیده و با فشارسنج جیوه‌ای انجام شد.<sup>iv</sup> بر اساس طبقه‌بندی JNC-VII<sup>iii</sup>، فشار خون بالا به صورت فشار خون سیستولی برابر یا بالاتر از ۱۴۰ یا فشار دیاستولی برابر یا بالاتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه تعریف شد.

متغیرهای کمی مانند قند خون ناشتا، کلسترول، سن، فشار خون سیستولی و دیاستولی به دو صورت کمی پیوسته گروه‌بندی، وارد مدل‌ها گردیدند. به عنوان نمونه فشارخون سیستولی هم به صورت کمی پیوسته و هم به صورت گروه‌بندی (کمتر از ۱۴۰، بیشتر و مساوی ۱۴۰) در نظر گرفته شد، در جدول ۱ این متغیرها به صورت گروه‌بندی شده و در جدول ۲ به صورت کمی پیوسته وارد مدل‌ها شده‌اند. مقایسه‌ی مدل‌های شتابی با استفاده از روش‌های گرافیکی و روش‌های تحلیلی<sup>iv</sup> صورت گرفت.<sup>iv</sup>

iii - Joint national committee report on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure  
iv - Maximum likelihood and akaike information criteria

i - Proportional Hazard  
ii - Tehran lipid and glucose study

پی‌آمد برای تعدادی از افراد به دلیل کوتاه بودن دوره‌ی پی‌گیری رخ ندهد و ممکن است پی‌آمد بعد از دوره‌ی پی‌گیری رخ دهد.<sup>۱۶</sup> سطح معنی‌داری آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA نسخه‌ی ۹ و ۱۰ آنالیز شدند.

مدل‌های پارامتری بقا شتابی مانند لگاریتم زمان بقا را به طور مستقیم با عوامل خطر ساز مدل‌بندی می‌نمایند و نیازی به فرض متناسب بودن خطرات نسبی ندارند، از این‌رو، ابزار مناسبی برای مدل‌بندی عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی با سکنه‌ی قلبی می‌باشد.

مهم‌ترین مدل‌های پارامتری بقا شتابی عبارتند از نمایی، وایبول، لگ نرمال، لگ لجستیک و گاما، خواص این مدل‌ها و شکل تابع توزیع و تابع خطر مدل‌های پارامتری بقا در منابع<sup>۱۹،۲۰</sup> آمده است. با توجه به آماره‌ی بیشینه درست‌نمایی و روش‌های گرافیکی توزیع وایبول برآزش مناسب‌تری به داده‌ها داشت، بنابراین در تعیین رابطه‌ی بین سکنه‌ی قلبی و عوامل خطر از این توزیع استفاده شد. روش‌های مقایسه‌ی مدل‌های شتابی در مقاله<sup>۲۱</sup> آمده است. توزیع وایبول علاوه بر این‌که یک مدل بقا شتابی است دارای خاصیت متناسب بودن خطرات نسبی نیز می‌باشد، بنابراین می‌توان آماره‌های خطر نسبی<sup>۲۱</sup> و نسبت زمان ۳ را در آن بررسی نمود.

### یافته‌ها

از ۵۱۸۷ فرد بالای ۳۰ سال مورد بررسی با میانگین دوره‌ی پی‌گیری ۶/۵ سال، ۸۳ نفر دچار انفارکتوس میوکارد شده بودند. از افرادی‌که دچار انفارکتوس میوکارد شده بودند ۵۳ نفر (۶۵٪) مرد و ۳۰ نفر زن بودند (۳۵٪). چگالی بروز سکنه‌ی قلبی در نمونه‌ی مورد بررسی ۰/۰۰۲۵ بود (در مردان ۰/۰۰۳۹ و در زنان ۰/۰۰۱۵).

با در نظر گرفتن متغیرهای فشار خون سیستولی، قند خون، تری‌گلیسرید، کلسترول - LDL، سن، سیگار و جنس، به صورت دو حالتی، توزیع وایبول چند متغیره نشان داد؛ متغیرهای قند خون ناشتا ( $P=0/000$ ،  $TR=2/87$ ،  $HR=5/68$ )، جنس مرد ( $P=0/001$ ،  $TR=1/82$ ،  $HR=2/7$ )، فشار خون سیستولی ( $P=0/001$ ،  $TR=1/78$ ،  $HR=2/6$ )، سن بیشتر از ۵۵ سال ( $P=0/093$ ،  $TR=1/36$ ،  $HR=1/7$ )، سیگار ( $P=0/037$ ،  $TR=1/53$ ،  $HR=2/1$ )، کلسترول - LDL ( $P=0/058$ ،  $TR=1/39$ ،  $HR=1/7$ )، و تری‌گلیسرید ( $P=0/056$ ،

جدول ۱- رابطه‌ی بین متغیرهای قند، فشار خون سیستولی، کلسترول - LDL، سیگار، تری‌گلیسرید و سن با سکنه‌ی قلبی با استفاده از توزیع وایبول (همه‌ی متغیرهای کمی به صورت دو حالتی در نظر گرفته شده‌اند).

نام متغیر (نقطه‌ی برش)	شیب خط	خطای معیار	نسبت زمان	خطر نسبی	P*
قند خون ناشتا (۱۲۷)	-۱/۰۵	۰/۲	۲/۸۷	۵/۶۸	۰/۰۰۰
فشار خون سیستولی (۱۴۰)	-۰/۵۸	۰/۱۷	۱/۷۸	۲/۶	۰/۰۰۱
کلسترول - LDL (۱۳۰)	-۰/۳۳	۰/۱۸	۱/۳۹	۱/۷	۰/۰۰۵
تری‌گلیسرید (۲۰۰)	-۰/۳۵	۰/۱۸	۱/۴۱	۱/۸	۰/۰۰۵
سیگار (خیر/بله)	-۰/۴۳	۰/۲	۱/۵۳	۲/۱	۰/۰۰۳
جنس (زن/مرد)	-۰/۰۶	۰/۱۸	۱/۸۲	۲/۷	۰/۰۰۱
سن (۵۵)	-۰/۳۱	۰/۱۹	۱/۳۶	۱/۷	۰/۰۰۹
عرض از مبدا	۰/۵۲			۵/۵۸	۰۰۰

\* سطح معنی‌داری بر اساس توزیع وایبول محاسبه شده است و مقدار  $P < 0/05$  از نظر آماری معنی‌دار است.

جدول ۲- رابطه‌ی بین متغیرهای قند، فشار خون سیستولی، کلسترول - LDL، سیگار، تری‌گلیسرید و سن با سکنه‌ی قلبی با استفاده از توزیع وایبول (همه‌ی متغیرهای کمی به صورت کمی پیوسته در نظر گرفته شده‌اند).

نام متغیر	ضریب	خطای معیار	P*
قند خون ناشتا	-۰/۰۰۶	۰/۰۰۱	۰/۰۰۰
فشار خون سیستولی	-۰/۰۰۹۵	۰/۰۰۳۱	۰/۰۰۲
کلسترول - LDL	-۰/۰۰۴	۰/۰۰۱	۰/۰۱۵
تری‌گلیسرید	-۰/۰۰۳	۰/۰۰۱	۰/۰۰۵
سیگار	-۰/۴۳	۰/۲	۰/۰۱۷
جنس	-۰/۵۶	۰/۱۷	۰/۰۰۱
سن	-۰/۰۲۶	۰/۰۰۷	۰/۰۰۰
عرض از مبدا	۵/۵۸	۰/۵۲	۰/۰۰۰

\* سطح معنی‌داری بر اساس توزیع وایبول محاسبه شده است و مقدار  $P < 0/05$  از نظر آماری معنی‌دار است.

مدل وایبول برای سنجش رابطه‌ی بین زمان سکنه‌ی قلبی با سایر متغیرها استفاده می‌گردد. زمان از شروع پژوهش تا سکنه‌ی قلبی به عنوان زمان پیامد تعریف گردید. در افرادی که سکنه کرده بودند، این زمان به صورت سانسور شدن از سمت راست (right censoring) تعریف گردید. اصطلاح سانسور شدن از سمت راست زمانی به کار می‌رود که

مهم‌ترین متغیرهای پیش‌بینی‌کننده‌ی سکتته‌ی قلبی می‌باشند (جدول ۱).  
 $(HR=1/8, TR=1/41)$

شاخص (۳) نسبت زمان در توزیع وایبول نشان داده افرادی که دارای قند خون ناشتایی بالاتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر می‌باشند، زمان بروز سکتته‌ی قلبی در آنها ۲/۸۷ برابر زودتر از افراد طبیعی رخ می‌دهد (با ثابت ماندن اثر سایر متغیرها)، و این متغیر بالاترین تاثیر را در بروز سکتته‌ی قلبی دارد. برای توضیح بیشتر شاخص نسبت زمان می‌توان گفت اگر یک فرد ۶۰ ساله غیردیابتی در ۷۰ سالگی سکتته‌ی قلبی نماید، همین فرد اگر دیابتی باشد انتظار می‌رود در حدود ۶۳/۵ سالگی سکتته کند (با فرض ثابت ماندن سایر شرایط). خطر نسبی برای متغیر قند خون ۵/۶۸ می‌باشد که نشان می‌دهد خطر سکتته قلبی در افرادی که دارای قند خون بالای ۱۲۶ می‌باشند ۵/۶۸ برابر افرادی است که قند خون زیر ۱۲۷ دارند (جدول ۱).

مدل توزیع وایبول چند متغیره به صورت:

$$- \text{ (فشار خون سیستولی) } +0/58 \text{ (قند خون ناشتا) } -1/05 \text{ Log (T) } = 5/58 \text{ : مدل ۱} \\ +Error \text{ (سن) } -0/31 \text{ (جنس) } -0/6 \text{ (سیگار) } -1/43 \text{ (تری‌گلیسرید) } -0/35 \text{ LDL} -0/33$$

برآورد شد که خطای معیار ضرایب و سطح معنی‌داری آنها در جدول ۱ آورده شده است.

در این معادله T، زمان وقوع سکتته است که به صورت ماه در نظر گرفته شده است.

منفی بودن ضرایب هر یک از این متغیرها نشان می‌دهد بالا رفتن هر یک از این متغیرها سبب می‌گردد زمان وقوع سکتته‌ی قلبی زودتر اتفاق بیفتد، به عبارتی زمان وقوع سکتته‌ی قلبی شتاب بگیرد، به همین دلیل این مدل‌ها را مدل‌های بقای شتابی می‌نامند.

در مدل ۱ تمام متغیرهای کمی به صورت دو حالتی در نظر گرفته شده‌اند و وارد مدل شده‌اند.

در مدل ۱ متغیرهای قند خون ناشتا، سن و جنس مرد هرکدام به عنوان یک عامل مستقل می‌تواند سکتته‌ی قلبی را پیش‌بینی نماید.

در حالتی که تمام متغیرهای کمی به صورت کمی پیوسته در نظر گرفته شده‌اند مدل به صورت زیر می‌باشد:

$$- \text{ (فشار خون سیستولی) } -0/095 \text{ (قند خون ناشتا) } -0/06 \text{ Log (T) } = 5/58 \text{ : مدل ۲} \\ +Error \text{ سن } -0/25 \text{ جنس } -0/56 \text{ سیگار } -1/43 \text{ (تری‌گلیسرید) } -0/03 \text{ LDL} -0/04$$

خطای معیار و سایر ویژگی‌های ضرایب متغیرهای مدل ۲ در جدول ۲ آمده است. در مدل رگرسیونی ۲ فقط متغیرهای جنس و سیگار دو حالتی هستند و بقیه‌ی متغیرها به صورت کمی پیوسته وارد مدل شده‌اند. منفی بودن ضریب هر کدام از عوامل خطر ساز سکتته‌ی قلبی، نشان می‌دهد افزایش مقدار مطلق هر کدام از عوامل خطر ساز، سبب افزایش خطر سکتته‌ی قلبی و زودتر رخ دادن سکتته‌ی قلبی می‌گردد، زیرا در مدل‌های ۱ و ۲ وقتی ضریب متغیر منفی است یعنی زمان سکتته‌ی قلبی زودتر رخ می‌دهد، زیرا در مدل‌ها متغیر وابسته‌ی لگاریتم زمان از شروع مطالعه تا سکتته‌ی قلبی یا سانسور شدن است. با توجه به مقادیر P جدول ۲ می‌توان گفت هر کدام از متغیرها یک عامل خطر مستقل برای سکتته‌ی قلبی می‌باشند. با مقایسه‌ی سطح معنی‌داری متغیرها در جدول ۱ و ۲ می‌توان چنین بیان نمود که استفاده از مقدار مطلق متغیرها برای پیش‌بینی خطر سکتته‌ی قلبی مناسب‌تر می‌باشد.

## بحث

هدف پژوهش حاضر پیش‌بینی خطر بروز سکتته‌ی قلبی با استفاده از عوامل خطر ساز شناخته شده‌ی بیماری‌های قلبی - عروقی بود که در آن از توزیع وایبول برای آنالیز داده‌ها استفاده گردید. توزیع وایبول هم خاصیت مدل‌های AFT را دارد و هم خاصیت متناسب بودن خطرات نسبی (PH). در توزیع وایبول، لگاریتم زمان بقا، به طور مستقیم با عوامل خطر ساز مدل‌بندی می‌شود.<sup>۱۹،۲۰</sup> از این‌رو ابزار مناسبی برای مدل‌بندی عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی با سکتته‌ی قلبی هستند.

استفاده از توزیع وایبول در ارزیابی عوامل خطر ساز سکتته‌ی قلبی نادر است. در پژوهشی که توسط Laura Perna در آلمان انجام شد از توزیع وایبول برای تاثیر دیابت و سکتته‌ی قلبی بر طول عمر افراد مرفه و افراد با درآمد پایین‌تر استفاده گردید.<sup>۲۲</sup> در مطالعه‌ای که توسط آندرسون روی آزمودنی‌ها در مطالعه‌ی فرامینگهام انجام شد با دادن نمره به سطح هر عامل خطر ساز و استفاده از توزیع وایبول رابطه‌ی بین نمره‌ی فرد در عوامل خطر ساز سن، کلسترول - HDL، فشارخون سیستولی، سیگار و زمان بروز بیماری‌های قلبی - عروقی بررسی شده بود.<sup>۱۵</sup>

هرچند استفاده از مدل‌های بقا شتابی و انتخاب مدل مناسب ساده نمی‌باشد، اما به دلیل این‌که این مدل‌ها به طور

نقش سه فاکتور (فشار خون سیستولی، وضعیت سیگار کشیدن و سن) هم به صورت جداگانه و هم به صورت ترکیبی با سایر عوامل خطر ساز در هر دو جنس در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی قابل ملاحظه بود. نقش عامل خطر ساز فشار خون در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی در مردان بیشتر از زنان بود.<sup>۷</sup>

در پژوهش حاضر، علاوه بر قند خون ناشتا و فشار خون سیستولی متغیرهای دیگری در بروز حمله‌ی قلبی مطرح شدند که می‌توان به متغیرهای: سن، جنس، کلسترول - LDL، تری‌گلیسرید اشاره نمود (جدول ۱ و ۲). در پژوهش‌های قبلی این عوامل خطر نیز به عنوان عوامل خطر اصلی در بروز حملات قلبی در آینده مطرح شده‌اند.<sup>۴-۸</sup>

با توجه به جدول ۱ با افزایش مقادیر هر یک از متغیرهای مورد مطالعه‌ی زمان وقوع سکنه‌ی قلبی کاهش می‌یابد و فرد زودتر سکنه می‌نماید. بزرگی ضرایب نشان‌دهنده‌ی اهمیت آن‌ها می‌باشد. به طور نمونه قند خون دارای بیشترین اهمیت در پیش‌بینی سکنه‌ی قلبی می‌باشد. جدول ۱ نشان می‌دهد افرادی که دارای قند خون بالای ۱۲۶ بوده‌اند زمان وقوع سکنه‌ی قلبی در آن‌ها ۲/۸۷ برابر زودتر افرادی که قند خون آن‌ها کمتر از ۱۲۶ است، رخ می‌دهد. خطر نسبی برای متغیر قند خون ۵/۶ می‌باشد که نشان می‌دهد خطر سکنه‌ی قلبی در افرادی که دارای قند خون بالای ۱۲۶ می‌باشند، ۵/۶ برابر افرادی است که قند خون زیر ۱۲۶ دارند.

اگر متغیرهای کمی گروه‌بندی نشوند (به صورت کمی پیوسته در نظر گرفته شوند) توان آماری مدل‌ها افزایش می‌یابد و این مدل‌ها، دقیق‌تر می‌توانند زمان وقوع پی آمد را برآورد نمایند (مدل ۲). هرچند مدل جدول ۲ دقیق‌تر می‌باشد ولی تفسیر و استفاده از آن برای پزشکان راحت نیست. به عنوان نمونه اگر فشار خون فردی از ۱۲۳ به ۱۳۰ تغییر نماید برای پزشکان کم اهمیت است و اگر فشار خون از حالت طبیعی به غیر طبیعی تغییر کند این تغییر برای پزشکان دارای اهمیت می‌باشد. در مدل ۱، اگر قند خون یک نفر از ۱۰۰ به ۱۱۰ افزایش یابد، تاثیری در افزایش خطر سکنه‌ی قلبی ندارد ولی در مدل ۲ چنین افزایشی در مقدار قند خون سبب افزایش خطر سکنه‌ی قلبی می‌گردد. در مدل ۱، چهار متغیر قند خون، سیگار، جنس مرد و فشار خون سیستولی به عنوان عوامل خطر مستقل سکنه‌ی قلبی شناخته شدند، در صورتی که در مدل ۲ علاوه بر چهار متغیر یاد شده، متغیرهای سن، کلسترول - LDL و تری‌گلیسرید نیز به

مستقیم رابطه‌ی لگاریتم زمان پی‌آمد را با عوامل خطر ساز بررسی می‌نمایند دقیق‌تر از سایر مدل‌ها می‌توانند عوامل خطر ساز سکنه‌ی قلبی را شناسایی نمایند. هم‌چنین، مدل‌های بقا شتابی شاخص نسبت زمان (3) را برآورد می‌کنند که تفسیر آن بسیار مهم می‌باشد.

در پژوهش حاضر میزان چگالی بروز سکنه‌ی قلبی در مردان ۳/۹۱ در هزار و در زنان ۱/۵۸ در هزار بود. در پژوهشی که به شناسایی (PMI) در جامعه‌ی روستایی ژاپن انجام شد، ۹۴۸ مرد و ۱۳۴۴ زن به مدت ۱۵/۵ سال مورد پیگیری قرار گرفتند. میزان بروز سالیانه‌ی PMI در مردان ۱/۰۱ در هزار و در زنان ۵۹/۵ در هزار بود که نشان می‌دهد میزان بروز سکنه‌ی قلبی در ایران بسیار بالاتر از ژاپن به عنوان یک کشور صنعتی می‌باشد.<sup>۲۳</sup>

در این پژوهش، بالا بودن سطح قند خون ناشتا مهم‌ترین متغیر در پیش‌بینی سکنه‌ی قلبی بود. در پژوهش‌های دیگری نیز این موضوع تایید شده، برای نمونه در بررسی Joohon Sung نشان داده شد با افزایش میزان قند خون ناشتا، خطر ابتلا به حمله‌ی قلبی افزایش پیدا می‌کند. T<sup>۲۴</sup> Nakagami و همکاران نیز در پژوهشی به یافته‌های مشابهی رسیدند.<sup>۲۵</sup>

البته در برخی دیگر از بررسی‌ها نیز بیان شده بین افزایش سطح گلوکز خون و اختلال تحمل گلوکز و بروز سکنه‌ی قلبی در افراد مبتلا رابطه‌ای وجود ندارد، و این موضوع رد شده، مانند پژوهشی Qureshi AI که ارتباطی قوی بین قند خون ناشتا بالا و حمله‌ی قلبی یافت نگردید.<sup>۱۴،۲۶</sup>

در مورد فشار خون سیستولی نیز با توجه به ضریب خطر نسبی به دست آمده ( $P=۰/۰۰۱$ ،  $=۱/۷۸$  نسبت زمان) می‌توان آن را به عنوان یکی از سه عامل خطر ساز اصلی بروز سکنه‌ی قلبی در آینده محسوب نمود. البته در پژوهش‌های بسیاری فشار خون به عنوان یک عامل تعیین کننده در بروز سکنه‌ی قلبی در آینده بیان شده است.<sup>۴-۷، ۹</sup>

کانیتز و همکاران در طول یک دوره‌ی ۷ ساله به صورت گذشته‌نگر بیماران مبتلا را مورد بررسی قرار و نشان دادند فشار خون سیستولی یک عامل خطر سکنه‌ی قلبی می‌باشد.<sup>۲۷</sup>

در پژوهش فرامینگهام نیز بعد از تصحیح برای سایر فاکتورها، ۲۸٪ از مشکلات قلبی در مردها و ۲۹٪ در زنان به دلیل بالا بودن سطح فشار خون (۱۳۰/۸۵) بود.<sup>۹</sup>

برای پیش‌بینی از شاخص‌های یاد شده نیز استفاده گردد. در بیشتر پژوهش‌ها به منظور بررسی عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی از رگرسیون خطرات نسبی کاکس و رگرسیون لجستیک استفاده شده، هر چند تفسیر خطر نسبی برای پزشکان ساده می‌باشد، اما زمانی که فرض متناسب بودن خطرات نسبی برقرار نباشد، نمی‌توان خطر نسبی را تفسیر نمود و یا تفسیر آن ممکن است سبب گمراهی گردد. مدل‌های بقای شتابی نیازی به برقراری فرض متناسب بودن خطرات نسبی ندارد.

از جمله محدودیت‌های احتمالی پژوهش حاضر، تورش افراد ثبت‌نام کننده در مطالعه‌ی قند و لپید تهران است. افراد حاضر در بررسی به احتمال زیاد اهمیت بیشتری برای سلامت خود قایل بوده‌اند و از سوی دیگر، با توجه به رایگان بودن خدمات تشخیصی این احتمال مطرح است که در مراجعه‌کنندگان نسبت افرادی که از وضعیت مالی خوبی برخوردار نیستند بیش از افرادی باشد که از وضعیت مالی مناسبی برخوردار هستند. از محدودیت‌های دیگر این پژوهش کوتاه بودن دوره‌ی پی‌گیری می‌باشد، اگر دوره پی‌گیری طولانی‌تر شود تعداد افرادی که دچار سکته‌ی قلبی می‌شوند نیز افزایش می‌یابد، و اثر عوامل خطر سکته‌ی قلبی دقیق‌تر مشخص می‌گردد.

## References

- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-- 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2-e220.
- Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Saunders; 7th edition 2005: 10-110.
- Mirzaei M, Truswell AS, Arnett K, Page A, Taylor R, Leeder SR. Cerebrovascular disease in 48 countries: secular trends in mortality 1950-2005. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 138-45.
- Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987: 387-402.
- World Health Organization, editor. Reducing risks, promoting healthy life Geneva. Geneva: World Health Organization; 2002.
- Puddu PE, Lanti M, Menotti A, Mancini M, Zanchetti A, Cirillo M, et al. Serum uric acid for short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population Study. *Acta Cardiol* 2001; 56: 243-51.
- Larson MG. Assessment of cardiovascular risk factors in the elderly: the Framingham Heart Study. *Stat Med* 1995; 14: 1745-56.
- Chang CM, Kuo HS, Chang SH, Chang HJ, Liou DM, Laszlo T, et al. Computer-aided disease prediction system: development of application software with SAS component language. *J Eva in Clin Pract* 2005: 139-59.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart Disease using Risk factor categories. *Circulation* 1998: 1837-47.
- Peyman, H, Motedayen M, Sayehmiri K, Azizi F. Comparing the predictability of BMI and WHR, both independently and combined, for Occurrence of MI in males: TLGS. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; 14: 226-33. [Farsi]
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
- Lawes CM, Parag V, Bennett DA, Suh I, Lam TH, Whitlock G, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care* 2004; 27: 2836-42.
- Leviton EB, Song Y, Ford ES Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147-55.
- Lawlor DA, Fraser A, Ebrahim S, Smith GD. Independent associations of fasting insulin, glucose, and glycated haemoglobin with stroke and coronary heart disease in older women. *PLoS Med* 2007; 4: 263.

عنوان عوامل خطر مستقل سکته‌ی قلبی شناخته شدند. با مقایسه برآزش داده‌ها به مدل ۱ و ۲ می‌توان گفت برای سنجش رابطه‌ی بین متغیرها و سکته‌ی قلبی، و همچنین برای پیش‌بینی سکته‌ی قلبی بهتر است متغیرها گروه‌بندی نشوند و به مقدار مطلق متغیر توجه شود.

با توجه به این یافته‌ها می‌توان ۷ عامل خطر ساز قند خون، سیگار، جنس مرد و فشار خون سیستولی، سن، کلسترول - LDL و تری‌گلیسرید را به عنوان عوامل خطر ساز اصلی سکته‌ی قلبی مطرح نمود و در پیش‌بینی حمله‌ی قلبی در آینده می‌توان از آن‌ها استفاده، و بر اساس آن‌ها می‌توان برنامه‌ی درمانی مناسبی برای جلوگیری از حملات قلبی در آینده را طرح نمود.

در پژوهش حاضر برخی عوامل خطر ساز قابل کنترل مانند فشار خون سیستولی، فشار خون دیاستولی، کلسترول تام، کلسترول - HDL، کلسترول - LDL، تری‌گلیسرید، سیگار و چاقی با بروز سکته‌ی قلبی رابطه‌ی معنی‌داری داشتند، که برای کاهش میزان بروز سکته‌ی قلبی باید این عوامل خطر ساز کنترل شوند.

به نظر می‌رسد شاخص تعداد عوامل خطر ساز، یا ترکیب‌های خاصی از عوامل خطر ساز معیار مناسب‌تری برای پیش‌بینی سکته‌ی قلبی باشد بنابراین توصیه می‌شود

15. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62.
16. Klein, John P, Moeschberger LM. Survival analysis techniques for censored and truncated data: Springer \_Verlag 1997.
17. Azizi F, Madjid M, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hadjipour AR. Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS): Rationale and design. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2000; 2: 77-86. [Farsi]
18. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 5-20.
19. Klein John P, Moeschberger, Melvin L. Survival analysis. Second Edition, New York, 2005. p 257-60.
20. Shimozato M, Nakayama T, Yokoyama T, Yoshi-ike N, Yamaguchi M, Data C. A 15.5-year cohort study on risk factors for possible myocardial infarction and sudden death within 24 hours in a rural Japanese community. *J Epidemiol* 1996; 6: 15-22.
21. Sayehmiri K, Eshraghian MR, Mohammad K, Alimoghaddam K, Foroushani AR, Zeraati H, et al. Prognostic factors of survival time after hematopoietic stem cell transplant in acute lymphoblastic leukemia patients: Cox proportional hazard versus accelerated failure time models. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27: 74.
22. Perna L, Thien-Seitz U, Ladwig KH, Meisinger C, Mielck A. Socio-economic differences in life expectancy among persons with diabetes mellitus or myocardial infarction: results from the German MONICA/KORA study. *BMC Public Health* 2010; 10: 135.
23. Heidrich J, Wellmann J, Hense HW, Siebert E, Liese AD, Löwel H, et al. Classical risk factors for myocardial infarction and total mortality in the community--13-year follow-up of the MONICA Augsburg cohort study. *Z Kardiol* 2003; 92: 445-54.
24. Sung J, Song YM, Ebrahim S, Lawlor DA. Fasting blood glucose and the risk of stroke and myocardial infarction. *Journal of American Heart Association*. 2009; 119: 812-9.
25. Nakagami T, DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004; 47: 385-94.
26. Qureshi AI, Giles WH, JB. C. Impaired glucose tolerance and the likelihood of nonfatal stroke and myocardial infarction: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Stroke* 1998; 29: 1329-32.
27. Kanitz MG, Giovannucci SJ, Jones JS, Mott M. Myocardial infarction in young adults: risk factors and clinical features. *J Emerg Med* 1996; 14: 139-45.



## پیوست

## ۱. سانسور شدن (censoring)

زمان رخداد پیشامدها در آنالیز داده‌های بقا از اهمیت زیادی برخوردار است ولی در داده‌های بقا به طور معمول زمان رخداد حادثه برای گروهی از بیماران نامعلوم است که به این داده‌ها داده‌های سانسور شده می‌گوییم. سانسور شدن می‌تواند از سمت راست، چپ یا فاصله‌ای باشد.

اگر ما نتوانیم بیماران را به مدت طولانی پی‌گیری نماییم تا زمان وقوع حادثه را برای آن‌ها تعیین نماییم، زمان وقوع حادثه بعد از اتمام مطالعه رخ می‌دهد، به عبارت دیگر زمان وقوع حادثه برای آن فرد از سمت راست سانسور شده است. به عنوان نمونه در پیوند مغز استخوان در بیماران لوسمی اگر بعد از سه سال مطالعه را متوقف نماییم، بیمارانی که هنوز زنده هستند زمان وقوع مرگ برای آن‌ها از سمت راست سانسور شده است، زیرا ممکن است آن‌ها بعد از سه سال بمیرند و به دلیل اتمام دوره پی‌گیری زمان مرگ آن‌ها مشخص نیست. سانسور شدن از طرف راست ممکن است به دلایل زیر رخ دهد:

## ۱- اتمام مطالعه:

در برخی تحقیقات پی‌گیری طولانی مدت بیماران مقدور نیست و مجبور هستیم که مطالعه را محدود نماییم و ممکن است پی‌آمد بعد از اتمام مطالعه رخ دهد.

## ۲- گم شدن (Loss to follow up)

گاهی اوقات به دلیل مهاجرت، تغییر شغل... بیماران، ممکن است با وجودی که پی‌آمد برای آن‌ها رخ داده باشد، داده‌های مربوط به آن‌ها را از دست بدهیم.

## ۳- رقابت جویی علت‌ها (competing risk)

در رقابت جویی علت‌ها رخ دادن یک علت از رخ دادن سایر پیشامدها جلوگیری می‌کند. به طور نمونه اگر در یک پژوهش پی‌آمد مورد نظر زمان تا سکت قلبی باشد ممکن است فرد به دلیل سرطان یا تصادف قبل از سکت قلبی فوت نماید.

اگر سانسور شدن به دلیل اتمام مطالعه باشد می‌توان فرض کرد که سازوکار سانسور شدن مستقل از سازوکار پیشرفت بیماری است. در موارد ۲ و ۳ باید در مورد فرض استقلال زمان سانسور شدن و پی‌آمد احتیاط نمود. سانسور شدن به دلیل گم شدن با زمان حادثه ممکن است دارای ضریب همبستگی مثبت یا منفی باشد. به عنوان نمونه در یک مطالعه ممکن است افراد شرکت‌کننده‌ای که وضعیت سلامت

بهتری دارند ادامه روش پیشنهادی (درمان، رژیم غذایی...) را ضروری ندانند و از مطالعه خارج شوند که سبب ایجاد ضریب ضریب همبستگی منفی بین زمان سانسور شدن و حادثه می‌شوند و افرادی که وضعیت سلامت بدتری دارند در مطالعه باقی بمانند و احتمال وقوع پی‌آمد بزرگ‌تر از مقدار واقعی برآورد شود. گاهی اوقات زمان سانسور شدن با زمان حادثه دارای همبستگی مثبت است. برای نمونه در لوسمی افرادی که در مرحله‌ی پیشرفته‌ی بیماری قرار دارند ممکن است خانواده‌های آن‌ها امیدی به زنده ماندن آن‌ها نداشته باشند، و آن‌ها را از بیمارستان مرخص نمایند تا مدت کوتاه باقی مانده‌ی عمر را در کنار خانواده باشند. در این مورد سانسور شدن این افراد سبب می‌شود منحنی بقا به سمت بالا حرکت نماید.

اگر حادثه‌ی مورد نظر در یک فاصله‌ی زمانی خاص رخ دهد، می‌گوییم داده‌ها دارای سانسور فاصله‌ای هستند. به عنوان نمونه در یک مطالعه‌ی کوهورت دو آزمایش HIV به فاصله‌ی شش ماه انجام می‌شوند و در آزمایش اول HIV فرد منفی و در آزمایش دوم HIV فرد مثبت باشد، زمان دقیق ابتلا به HIV برای چنین فردی به طور دقیق مشخص نیست، ولی می‌دانیم که ابتلا به HIV در چه فاصله‌ی زمانی رخ داده است.

اگر فرد قبل از ورود به مطالعه به HIV مبتلا باشد، می‌گوییم زمان ابتلا به HIV برای این فرد از سمت چپ سانسور شده است. در این پژوهش فقط داده‌های سانسور شده از سمت راست را داریم.

اگر زمان بقا بیماران (فاصله‌ی زمانی پیوند تا مرگ) را به صورت پیوسته در نظر بگیریم در یک مدل بقا با داده‌های سانسور شده از سمت راست برای هر فرد  $t_i$  زمان پیامد را با  $t_i$  نمایش می‌دهیم، اگر پیامد رخ دهد  $\delta_i = 1$ ، اگر رخ ندهد  $\delta_i = 0$  می‌باشد.

فرض اساسی در داده‌های بقا مستقل بودن زمان پیامد و سانسور شدن می‌باشد، یعنی در هر نقطه‌ی زمانی افرادی که از طرف راست سانسور شده‌اند مانند افرادی هستند که هنوز تحت بررسی می‌باشند.

## ۲ - مدل‌های پارامتری بقا

فرض اساسی استفاده از رگرسیون کاکس متناسب بودن خطرات متغیرهای مستقل است. اگر شرط متناسب بودن خطرات متغیرهای مستقل برقرار نباشد، استفاده از مدل

تعداد پارامترهای کمتری داشته باشد و ساده‌تر باشد در اولویت است.

با توجه به این‌که شکل تابع خطر در توزیع‌های پارامتری اهمیت دارد مهم‌ترین شکل‌های تابع خطر توزیع وایبول که در بررسی‌های بقا بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند را نشان می‌دهیم.

### ۳-توزیع وایبول

در این توزیع تابع خطر به صورت یکنواخت (Monotone) کاهشی یا افزایشی است که این توزیع دارای دو پارامتر  $\sigma, \nu$  می‌باشد و به صورت  $W(\sigma, \nu)$  نمایش داده می‌شود:

$$\lambda_W(t) = \nu \left(\frac{1}{\sigma}\right)^\nu t^{\nu-1} \quad \forall \nu, \sigma > 0$$

در این توزیع  $\nu$  را Shape parameter و  $\sigma$  را Scale پارامتر می‌نامند. اگر  $\nu=1$  باشد توزیع وایبول به نمایی تبدیل می‌شود. اگر  $\nu > 1$  شکل تابع خطر افزایشی و اگر  $\nu < 1$  باشد شکل تابع خطر کاهشی است.

کاکس ممکن است یافته‌های گمراه‌کننده‌ای را ارایه نماید. مدل‌های پارامتری بقای شتابی به چنین فرضی نیاز ندارند و به علاوه این مدل‌ها می‌توانند اثر متغیرهای مستقل را بر زمان بقا اندازه‌گیری نمایند. مدل کاکس نیمه پارامتری است و فقط از رتبه‌ی زمان‌های بقا استفاده می‌نماید و نمی‌توان با آن زمان بقا را پیش‌بینی نمود، در صورتی‌که مدل‌های پارامتری مانند لگاریتم زمان بقا به طور مستقیم با متغیرهای مستقل مدل‌بندی می‌شود و می‌تواند زمان بقا را پیش‌بینی نماید. در مدل‌های پارامتری می‌توان شکل تابع خطر را که از اهمیت زیاد در آنالیز بقا برخوردار است پیدا نمود. در مدل‌های پارامتری فرض بر این است خط پایه (base line hazard) از یک توزیع آماری (نمایی، وایبول، لگ نرمال، گاما...) پیروی می‌کند. گاهی اوقات شکل تابع خطر پیچیده است و ممکن است پیدا نمودن توزیع مناسب برای آن راحت نباشد. در استفاده از مدل‌های پارامتری استفاده از مدلی که

Original Article

# Prediction of Myocardial Infarction Using Weibull Accelerated Failure Time Model: A Population Based Study

Sayehmiri K<sup>1</sup>, Alizadeh S<sup>2</sup>, Motedayen M<sup>3</sup>, Azizi F<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Center for Prevention of Psychosocial Trauma, & <sup>2</sup>Student Research Committee, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, <sup>3</sup>Faculty of Medicine, Vali e Asr Hospital, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, <sup>4</sup>Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Zanzan, I.R. Iran

e-mail: sayehmiri@razi.tums.ac.ir

Received: 21/04/2012 Accepted: 08/09/2012

## Abstract

**Introduction:** Cardiovascular diseases rank first among causes of death in Iran and most other countries. Determination of the risk factors of these diseases and their importance in the incidence of myocardial infarction is very important in formulating preventive programs for these diseases. This study was designed to evaluate the relationship between the risk factors of heart diseases and the time to event for myocardial infarction using the Weibull model. **Materials and Methods:** In the TGLS study, 5183 men and women, aged over 30 years, without cardiovascular disease from the East of Tehran were studied. Data were analyzed using Weibull distribution and Cox proportional hazard models. **Results:** During 6.5 years of follow up, a total of 83 new cases of MI (53 men and 30 women) accrued. Cumulative incidence of MI was 0.0025. The Weibull multivariate regression model, showed significant relationships between FBS, sex, SBP and smoking and MI. Weibull regression models, showed that FBS levels over 126 mg/dl, adjusted for age, sex, LDL, SBP, DBP, HDL and TG, decrease time to MI by 2.87 compared to normal persons. **Conclusion:** Variables of FBS, age, sex, LDL, SBP, DBP, HDL, TG, and smoking are the most important predictive factors of Myocardial Infarction.

**Keywords:** Prediction Time, Myocardial Infarction, Risk Factors, Weibull distribution