

## مقایسه نتایج عملکرد مطالعه مورد-همگروهی با مطالعه همگروهی در بررسی ارتباط دیابت با بیماری‌های قلبی عروقی در مطالعه قند و لیپید تهران

میلاذ نظرزاده<sup>۱</sup>، داود خلیلی<sup>۲</sup>، بابک عشرتی<sup>۳</sup>، فرزاد حدائق<sup>۴</sup>، فریدون عزیزی<sup>۴</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. دکترای تخصصی اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. دانشیار اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک، اراک، ایران

۴. استاد مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده رابط: بابک عشرتی، نشانی: اراک، بلوار قدس، خیابان گلستان، ساختمان شماره ۲، دانشگاه علوم پزشکی اراک. پست الکترونیک: eshratib@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۱۹؛ پذیرش: ۹۲/۴/۱

**مقدمه و اهداف:** مطالعه مورد-همگروهی جزء مطالعات جوان در اپیدمیولوژی است، به طوری که هنوز روی برخی از جنبه‌های روش شناختی آن بحث وجود دارد. در این پژوهش به مقایسه نتایج مطالعه مورد-همگروهی با مطالعه همگروهی در برآورد نسبت مخاطره، خطای استاندارد و برهم‌کنش‌های مورد نظر در بررسی ارتباط دیابت با بیماری‌های قلبی-عروقی پرداخته شد.

**روش کار:** تعداد ۱۷۰۱ مرد و ۲۲۵۳ زن در سنین ۷۵-۴۰ سال به عنوان هم‌گروه اصلی در نظر گرفته شدند. با استفاده از نمونه‌گیری تصادفی ساده و با کسر نمونه‌گیری ۰/۳، نمونه‌گیری برای زیرهم‌گروه انجام شد. نسبت مخاطره با استفاده از تحلیل رگرسیونی کاکس برای مطالعه همگروهی و سه روش Self-Prentice، Barlow و برای مطالعه مورد-همگروهی محاسبه شد. هم‌چنین محاسبه برهم‌کنش‌های مورد نظر با استفاده از روش‌های رگرسیونی یاد شده صورت گرفت.

**نتایج:** در مواقعی که درصد فراوانی متغیر مواجهه بیش‌تر از ۱۰ درصد باشد؛ نتایج دو مطالعه هم در جمعیت دارای بروز بیش‌تر (هم‌گروه مردان) و هم در جمعیت دارای بروز کم‌تر (هم‌گروه زنان) مشابه بودند. در مواقعی که حجم نمونه هم‌گروه اولیه، کم‌تر از حدود ۱۲۵۰ نفر بود، نتایج مطالعه مورد-همگروهی شباهت خود را به نتایج مطالعه همگروهی از دست می‌داد. روی هم‌رفته مقدار خطای استاندارد در مطالعه مورد-همگروهی بیش‌تر از مطالعات همگروهی بود. از نظر بررسی برهم‌کنش‌ها، نتایج هر دو مطالعه مشابه بودند.

**نتیجه‌گیری:** در صورت داشتن هم‌گروه با حجم نمونه کافی، نتایج مشابه خواهند بود. هم‌چنین بروز پیامد، تأثیر ناچیزی در اختلاف بین نتایج دارد در صورتی که تأثیر درصد فراوانی طبقات مواجهه بر اختلاف نتایج قابل توجه است.

**واژگان کلیدی:** مطالعه مورد-همگروهی، مطالعه همگروهی، برهم‌کنش، مطالعه قند و لیپید تهران

### مقدمه

کنترل عبارتند از نمونه‌ای تصادفی و معرف از کل هم‌گروه دارای شرایط<sup>۱</sup> که از ابتدای مطالعه همگروهی آینده‌نگر<sup>۲</sup> و با احتمال نمونه‌گیری  $\alpha$  انتخاب، که به آن زیرهم‌گروه<sup>۳</sup> گفته می‌شود. نکته مهم در انتخاب گروه کنترل، انتخاب یک نمونه تصادفی معرف از ابتدای مطالعه همگروهی (زمان گذشته) بدون در نظر گرفتن وضعیت بیماری افراد (در زمان آینده) است و در این حالت موردها هم می‌توانند جزء گروه کنترل در نظر گرفته شوند. در واقع یکی از ویژگی‌های منحصر به فرد مطالعات مورد-همگروهی، گروه کنترل آن است که هم موردها و هم افراد سالم را در بر می‌گیرد.

در دهه‌های اخیر، تمرکز محققان بر طراحی مطالعاتی بوده است که بتوانند هزینه‌های سنگین مطالعات همگروهی را کاهش دهند و علاوه بر این بتوانند به اندازه مطالعات همگروهی قدرتمند باشند. اصول تئوری طراحی مطالعه مورد-همگروهی اولین بار توسط پرنیس در سال ۱۹۸۶ معرفی شد (۱). اگرچه مطالعات اپیدمیولوژیک مشابه با این طراحی توسط کوپر (۲) و میتینن (۳) به ترتیب در سال‌های ۱۹۷۵ و ۱۹۸۲ پیشنهاد شده بود. مطالعات مورد-همگروهی هم فواید مطالعه همگروهی و هم کارایی مطالعات مورد-شاهدی را دارد. این طراحی در مواقعی که جمع‌آوری اطلاعات پیگیری، زمان‌بر و پرهزینه است، بسیار کارا می‌باشد، زیرا در طراحی مورد-همگروهی تمامی موردها (یا نمونه‌ای معرف) به عنوان گروه مورد انتخاب می‌شوند و گروه

1 Eligible cohort

2 Baseline

3 Subcohort

شود (۱۲)، اما تاکنون مطالعه‌ای یافت نشد که به بررسی چگونگی کارایی مطالعات مورد-هم‌گروهی در مقایسه با مطالعات هم‌گروهی در بررسی برهم‌کنش مورد نظر بپردازد، و روش‌های مختلف وزن‌دهی را در بررسی این برهم‌کنش‌ها در معرض مقایسه قرار دهد. همچنین به‌ندرت دیده شده است که از طراحی مورد-هم‌گروهی در داخل کشور استفاده شود، و به جز یک‌بار استفاده از آن توسط عشرتی و همکاران (۱۳)، هیچ نوع مقاله چاپ شده با این نوع طراحی کارا که می‌تواند به‌طور مؤثری هزینه سنگین مطالعات هم‌گروهی را کاهش دهد؛ دیده نشده است.

هدف از این پژوهش، مقایسه نتایج حاصل از مطالعه مورد-هم‌گروهی را با نتایج مطالعه هم‌گروهی در برآورد نسبت مخاطره، خطای استاندارد (SE) و هم‌چنین چگونگی کارایی این مطالعات در بررسی برهم‌کنش متغیرهای مورد نظر با دیابت در خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی را در دو هم‌گروه دارای بروز کم و زیاد بیماری قلبی-عروقی (جمعیت زنان و مردان) و در طبقات با درصد فراوانی متفاوت مواجهه (طبقات اختلال قندخون) بود تا نشان داده شود که کارایی مطالعه مورد-هم‌گروهی نسبت به مطالعه هم‌گروهی در یک هم‌گروه با جمعیت ایرانی به چه صورتی می‌باشد. در نتیجه، نتایج یک‌بار توسط طراحی هم‌گروهی و یک‌بار توسط طراحی مورد-هم‌گروهی محاسبه شده و در نهایت پارامترهای مختلف و برهم‌کنش‌های ارزیابی شده در این دو مطالعه با یکدیگر مقایسه شد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میزان پیامد و حجم نمونه هم‌گروه چه تأثیری بر مطالعه مورد-هم‌گروهی دارد و کارایی این مطالعات در بررسی برهم‌کنش نسبت به مطالعه هم‌گروهی به چه صورتی می‌باشد.

## روش کار

### جمعیت مطالعه هم‌گروهی و جمعیت تحت مطالعه

مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) یک مطالعه آینده‌نگر (کوهورت) بر پایه جمعیت، برای مشخص کردن عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیر در میان نمونه‌ای از شهر تهران (منطقه ۱۳ شهر تهران) است که در آن ۱۵۰۰۵ نفر از افراد ۳ سال و بالاتر در فاز مقطعی آن شرکت نموده‌اند (۱۴). هم‌چنین مطالعه به دو گروه، شامل گروه مداخله و گروه کنترل (به صورت کارآزمایی) تقسیم می‌شود که گروه مداخله به منظور تغییر سبک زندگی برای عوامل خطر، آموزش داده می‌شوند (۱۵).

به طور کلی، از ۱۵۰۰۵ نفر جمعیت تحت بررسی در مطالعه TLGS که در فاز مقطعی وارد این مطالعه شده بودند (اسفندماه

این نوع گروه کنترل امکان مقایسه پیامدهای مختلف با یک گروه کنترل را فراهم می‌کند.

این طراحی در سال‌های اخیر، توجهات بسیاری را به خود جلب کرده است (۵و۴) که بخشی از آن به علت افزایش مطالعات هم‌گروهی آینده‌نگر و بخشی دیگر به علت پیشرفت روش‌شناسی و آنالیزهای آماری بوده است. سیر تاریخی مطالعات روش‌شناختی انجام شده روی مطالعات مورد-هم‌گروهی به ترتیب زمانی به صورت زیر است. لنگهولز و همکاران به مقایسه مطالعات مورد-شاهدی لانه‌گزیده و مطالعات مورد-هم‌گروهی پرداختند و نشان دادند در صورت وجود داده‌های از دست رفته<sup>۱</sup> به صورت تصادفی، عملکرد طراحی مورد-هم‌گروهی مناسب‌تر از طراحی مورد-شاهدی لانه‌گزیده است (۴). ویلیام بارلو به شبیه‌سازی در مورد تخمین واریانس و تکنیک‌های برازش مدل در مورد این مطالعات و مقایسه آن با مطالعات مورد-شاهدی لانه‌گزیده پرداخت. در این مطالعه، نمونه‌گیری مورد-هم‌گروهی کارا تر از مطالعه مورد-شاهدی لانه‌گزیده بود (۶). مارک و همکاران به بحث درباره تعدیل آنالیز این مطالعات در مواقعی که موردها، داده‌های از دست رفته دارند؛ پرداختند (۷). پیترسن و همکاران چگونگی عملکرد برآوردگرهای مختلف برای مطالعه مورد-هم‌گروهی را مورد تحقیق قرار دادند و در این مطالعه دیده شد که برآوردگرهای پیشنهاد شده توسط Lawless, Kalbfleisch و Prentice کارایی مناسبی دارند (۸). فیفر و همکاران به بررسی کارایی مطالعات مورد-هم‌گروهی در برابر مطالعات هم‌گروهی پرداختند (۹). مورت و همکاران، روش‌های وزن‌دهی برای تحلیل مطالعات هم‌گروهی را مورد بررسی قرار داده و هم‌چنین بهترین کسر نمونه‌گیری را برای این مطالعات پیشنهاد کردند که این مطالعه نشان داد بهترین روش وزن‌دهی، روش Prentice و مناسب‌ترین حجم مشاهدات برای هم‌گروه، تعداد ۲۰۰۰ نفر می‌باشد (۱۰). پینتله و همکاران روش تحلیل این مطالعات را برای خطر رقیب<sup>۲</sup> تعدیل نمودند (۱۱). در نهایت، آندرا و همکاران به مقایسه کارایی دو طراحی مورد-هم‌گروهی و مورد-شاهدی لانه‌گزیده در مورد چگونگی پیش‌بینی خطر<sup>۳</sup> پرداختند. این مطالعه نشان داد دو طراحی در مواقعی که هدف پیش‌بینی خطر یک مارکر برای پیامد خاصی است می‌تواند به کار رود در حالی که راهکار همسان‌سازی برای طراحی مورد-شاهدی لانه‌گزیده ممکن است منجر به تورش

<sup>1</sup> Missing

<sup>2</sup> Competing risk

<sup>3</sup> Risk prediction

دیاستولیک  $\leq 90$  یا مصرف داروی ضد فشار خون، کلسترول تام بالا: کلسترول تام  $\leq 240$ ، HDL-کلسترول پایین: HDL-کلسترول  $> 40$ ، تری‌گلیسرید بالا: تری‌گلیسرید  $\leq 200$  ≤ سابقه خانوادگی دیابت عبارت بود از حضور دیابت در والدین یا برادر و خواهر. سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری‌های قلبی در سنین کم عبارت بود از تشخیص بیماری‌های قلبی-عروقی در زنان درجه یک فامیل در سن زیر ۶۵ سال و مردان در سنین زیر ۵۵ سال. مصرف سیگار شامل سیگار ترک کرده یا سیگاری فعال و افرادی که گهگاهی هر نوع دخانیاتی مصرف می‌کنند. تحصیلات به صورت متغیر دوحالتی در دو طبقه به صورت کم‌تر از دبیرستان و بیش‌تر از دبیرستان و بالاتر در نظر گرفته شد.

جزئیات پیامدهای قلبی-عروقی در مقالات مختلف منتشر شده است (۱۸). بیماری عروق کرونر قلب (CHD) شامل این موارد در نظر گرفته شدند: انفارکتوس قطعی میوکارد تأیید شده با الکتروکاردیوگرام (ECG) و بیومارکرها، انفارکتوس احتمالی (یافته‌های مثبت ECG به علاوه علائم و شواهد قلبی با وجود فقدان بیومارکرها یا یافته‌های مثبت ECG در حضور بیومارکرها بینابینی و مبهم)، آنژین صدری ناپایدار (نشانه‌های جدید قلبی یا تغییر در الگوی نشانه‌ها و یافته‌های مثبت ECG در حضور بیومارکرها طبیعی)، CHD ثابت شده به وسیله آنژیوگرافی و مرگ ناشی از بیماری کرونری قلبی. بیماری قلبی-عروقی (CVD) به‌طور کلی به هر نوع رخداد ناشی از CHD یا سکته‌های مغزی (اختلال نورولوژیک جدید که بیش از ۲۴ ساعت طول کشیده باشد) یا مرگ ناشی از بیماری‌های عروقی مغز اطلاق می‌شود. شرکت‌کنندگانی که اظهار نموده بودند، دیابت دارند یا داروهای دیابت مصرف می‌کنند؛ به عنوان دیابت شناخته شده (KDM) طبقه‌بندی شدند. بر اساس تعریف انجمن دیابت آمریکا (ADA)<sup>۲</sup> افراد فاقد دیابت شناخته شده به صورت زیر طبقه‌بندی شدند: (۱) قند ناشتای طبیعی و تحمل گلوکز طبیعی:  $FPG < 100 \text{ mg/dl}$  و  $2hPG > 200 \text{ mg/dl}$  (۲) دیابت تازه شناخته شده:  $FPG \geq 126 \text{ mg/dl}$  و یا  $FPG \geq 200 \text{ mg/dl}$  (۳) IFG منفرد با  $100 \text{ mg/dl} < FPG < 126 \text{ mg/dl}$  و  $140 \text{ mg/dl} < 2hPG < 200 \text{ mg/dl}$  (۴) IGT منفرد با  $140 \text{ mg/dl} \leq 2hPG < 200 \text{ mg/dl}$  و  $FPG < 100 \text{ mg/dl}$ . هم‌چنین در بررسی برهم‌کنش‌های عوامل خطر مورد نظر با دیابت، دیابت به عنوان تلفیقی از دو طبقه NDM و KDM (دیابت تازه شناخته شده

۱۳۷۷ تا شهریورماه ۱۳۸۰)، ۵۴۰۶ زن و مرد ۴۰ سال و بالاتر (۲۳۹۸ مرد و ۳۰۰۸ زن) به عنوان هم‌گروه اصلی در نظر گرفته شدند. در ادامه ۴۹۴ شخص مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در فاز پایه، ۴۲۲ شخص دارای داده‌های از دست رفته و ۵۳۶ شخص دارای سن بالای ۷۵ سال از مطالعه کنار گذاشته شدند. در نهایت هم‌گروه دارای شرایط شامل ۳۹۵۴ زن و مرد ۷۵-۴۰ سال (۱۷۰۱ مرد و ۲۲۵۳ زن) و بدون هرگونه ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در فاز پایه برای تحلیل در نظر گرفته شد. از این تعداد، ۱۵۵۴ نفر در گروه مداخله و ۲۴۰۰ نفر در گروه کنترل قرار داشتند. این افراد تا اسفند ۱۳۸۶ با میانه دوره پیگیری ۷/۶ سال و جمع کل پیگیری برابر با ۲۸۳۳۲ شخص-سال پیگیری شدند.

### متغیرها و تعاریف آن‌ها

اختلال قند خون به عنوان عامل اصلی مواجهه در شروع مطالعه و هم‌چنین سایر متغیرها شامل سن، نمایه توده بدن (BMI)، دور کمر (Waist Circumference)، کلسترول تام (Total Cholesterol)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (High Density Lipoprotein-cholesterol (HDL-C))، تری‌گلیسرید (Triglycerides)، فشار خون سیستولی و دیاستولی، مصرف سیگار، سطح سواد، درمان با داروهای پایین آورنده چربی خون، درمان با داروهای پرفشاری خون، سابقه خانوادگی بیماری قلبی-عروقی زودرس، سابقه خانوادگی دیابت و حضور یا عدم حضور در گروه مداخله به عنوان سایر متغیرهای مواجهه در شروع مطالعه و هم‌چنین رخداد بیماری‌های قلبی-عروقی در طول دوره پیگیری به عنوان پیامد مورد نظر، برای هم‌گروه فوق در نظر گرفته شد. جزییات اندازه‌گیری‌های بالینی، آزمایشگاهی و تن‌سنجی در جای دیگر (۱۶) شرح داده شده است.

با توجه به این‌که یکی از اهداف مهم این مطالعه بررسی نتایج برهم‌کنش‌ها و مقایسه آن در بین دو مطالعه بود؛ به منظور سادگی تفسیر برهم‌کنش و داشتن درک درستی از آن، همگی عوامل خطر که در اصل به صورت کمی پیوسته اندازه‌گیری شده بودند؛ طبق تعریف ATP III<sup>۱</sup> (۱۷) به صورت متغیر طبقه‌بندی شده در آمدند. تعاریف بدین شکل بود: چاقی: نمایه توده بدن  $\leq 30$ ، فشار خون بالا: فشارخون سیستولیک  $\leq 140$  یا فشارخون

<sup>2</sup> American Diabetes Association

<sup>1</sup> Adult Treatment Panel III

درست‌نمایی از شخص  $i$  در زمان  $t$  به صورت زیر می‌باشد:

$$\frac{Y_i(t_j) e^{z_i(t_j)\beta}}{Y_i(t_j) W_i(t_j) e^{z_i(t_j)\beta} + \sum_{k \neq i} Y_k(t_j) W_k(t_j) e^{z_k(t_j)\beta}}$$

فرمول ۱.

### تابع درست‌نمایی کاذب

عبارت اول در مخرج کسر سهم موردها می‌باشد که توسط  $W_i$  وزن داده می‌شود. عبارت دوم، جمع زیرهم‌گروه‌های بدون پیامد، اما در معرض خطر در همان زمان (موردهای زیرهم‌گروه قبل از شکست و شاهدهای زیرهم‌گروه) است که با  $W_k$  وزن داده می‌شود. برای روش‌های وزن‌دهی سه روش مختلف به نام روش Prentice، روش Self-Prentice و روش Barlow پیشنهاد شده است. در این مطالعه از هر سه روش برای تحلیل آماری استفاده شد تا میزان نزدیک بودن نتایج آن‌ها با نتایج حاصل از کل مطالعه هم‌گروهی مقایسه شود. در این روش‌ها، اعضای زیرهم‌گروه از نظر این که پیامد مورد نظر برایشان اتفاق افتاده باشد یا خیر (موردها و غیرموردها در زیرهم‌گروه) به روش‌های مختلفی وزن داده می‌شوند. جزئیات چگونگی روش‌های وزن‌دهی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

### مدل‌سازی

برای انتخاب بهترین متغیرها برای ساختن مدل، ابتدا در مطالعه هم‌گروهی با استفاده از رگرسیون کاکس و روش حذف پس‌رو (Backward likelihood) و با معیار ورود  $P < 0.1$  و معیار خروج  $P > 0.2$  بهترین متغیرها انتخاب شدند. مدل رگرسیونی کاکس وزن داده شده برای مطالعه مورد-هم‌گروهی هم با استفاده از همین متغیرهای انتخاب شده اجرا شد. بررسی برهم‌کنش دو به دو بین دیابت و چاقی، فشارخون بالا، کلسترول تام بالا و دخانیات، به صورت مدل‌های جدا برای هر برهم‌کنش و در مردان و زنان به صورت مجزا انجام شد. تمامی تحلیل‌های این مطالعه توسط نرم افزار Stata ۱۱.۲ (Stata Corp LP, Stata version ۱۱.۲ College Station, Texas) انجام گرفت.

### یافته‌ها

میان‌ه دوره پیگیری در این مطالعه ۷/۶ سال و جمع کل پیگیری برابر با ۲۸۳۳۲ شخص-سال محاسبه شد. درصد فراوانی طبقات اختلال قندخون در مردان به ترتیب برای طبقه NDM، IFG/IGT، NDM و KDM شامل ۶۷/۴، ۱۸/۱، ۹/۳ و ۵/۲ درصد و

یا دیابت از قبل تشخیص داده شده) و به صورت یک متغیر دو حالتی در نظر گرفته شد.

### مطالعه مورد-هم‌گروهی و روش‌های آماری در تحلیل این مطالعات

نمونه‌گیری زیرهم‌گروه بدون در نظر گرفتن بیمار بودن یا نبودن افراد (یعنی این که بیماری‌های قلبی-عروقی در آن‌ها اتفاق افتاده یا خیر)، از کل هم‌گروه دارای شرایط در ابتدای مطالعه انتخاب و نمونه‌ای تصادفی ساده به اندازه ۳۰ درصد حجم کل هم‌گروه (۱۰) به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد و فایل داده‌ها توسط دستور "stcasoch" برای نرم‌افزار (۱۱.۲) Stata SE به صورت دیتاست مناسب برای تحلیل مطالعات مورد-هم‌گروهی تبدیل شد. در طراحی مطالعات مورد-هم‌گروهی، فایل داده‌ها باید تغییر داده شود تا برای تحلیل این نوع مطالعات مناسب باشد. در این فایل هر پیامد اتفاق افتاده دارای نقاط پایانی مشخصی است و هم‌چنین افراد سنسور شده و تاریخ سنسور هم مشخص می‌باشد. تصور کنید  $C = \{1, 2, \dots, N\}$  و  $E = \{i \in C: E_i = 1\}$  و  $S = \{i \in C: S_i = 1\}$  و  $O = \{i \in C: O_i = 1\} = S \cup E$  به ترتیب بیان‌گر کل هم‌گروه (C)، زیرهم‌گروه (S)، موردها (E) و مجموعه مورد-هم‌گروهی (O) می‌باشند. آنالیز آماری مخصوصی برای مجموعه S و O نیاز است، زیرا موردهای E بیش نمایان‌گر در مجموعه مورد-هم‌گروهی O هستند (یعنی موردها می‌توانند جزء گروه شاهد نیز باشند) و مدل رگرسیونی کاکس که به طور معمول در مطالعات هم‌گروهی استفاده می‌شود؛ در این جا کاربرد نخواهد داشت. مدل رگرسیونی مخاطره نسبی وزن داده شده<sup>۱</sup> که همان مدل رگرسیونی کاکس است (۱۹)، اما برای مطالعات مورد-هم‌گروهی تطبیق داده شده است می‌تواند در چنین مواقعی برای افرادی که در زمان‌های متفاوت وارد مطالعه شده‌اند (برای موردهای خارج از زیرهم‌گروه) به کار رود. برای آنالیز داده‌های مطالعه مورد-هم‌گروهی، به جای استفاده از تابع درست‌نمایی جزئی<sup>۲</sup> که به طور معمول در آنالیز داده‌های مطالعات هم‌گروهی استفاده می‌شود، از تابع درست‌نمایی کاذب<sup>۳</sup> استفاده شد. این تابع درست‌نمایی کاذب در واقع مدل رگرسیونی مخاطره نسبی وزن داده شده می‌باشد. سهم از یک شکست (failure) به تابع

1 Weighted proportional hazards regression model

2 Partial likelihood

3 Pseudolikelihood

در زنان به ترتیب شامل ۶۱/۲، ۲۰/۲، ۱۰/۳ و ۸/۳ درصد بود. ویژگی‌های پایه افراد انتخاب شده برای مطالعه هم‌گروهی، افراد انتخاب شده در زیرهم‌گروه و هم‌چنین مورد‌های مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. هم‌گروه اصلی در این مطالعه شامل ۳۹۵۴ زن و مرد (۱۷۰۱ مرد و ۲۲۵۳ زن) با سن ۴۰-۷۵ سال بود. زیرهم‌گروه مردان شامل ۴۵۶ فرد سالم و ۵۴ مورد بیماری قلبی-عروقی داخل زیرهم‌گروه و ۱۸۸ مورد خارج زیرهم‌گروه، و زیرهم‌گروه زنان شامل ۶۲۸ فرد سالم و ۴۸ مورد بیماری قلبی-عروقی داخل زیرهم‌گروه و ۱۳۹ مورد خارج زیرهم‌گروه بود. چگونگی طراحی و حجم نمونه هر دو مطالعه در شکل شماره ۱ نمایش داده شده است. به جز متغیر قندخون دوساعته؛ میانگین، انحراف استاندارد و هم‌چنین درصد‌های متغیرهای تحت بررسی در زیرهم‌گروه مطالعه مورد-هم‌گروهی، بسیار نزدیک به کل هم‌گروه بود.

جدول شماره ۳ نشان دهنده برآوردهای نسبت مخاطره و انحراف استاندارد طبقات اختلال قندخون برای بیماری‌های قلبی-عروقی در هر مطالعه به صورت جدا و هم‌چنین با استفاده از سه روش تحلیلی برای مطالعات مورد-هم‌گروهی می‌باشد. بعد از تطبیق چند متغیره، در هر دو جنس طبقه IFG/IGT نسبت به طبقه NGT نسبت مخاطره معنی‌داری را نشان نداد و مقدار نسبت مخاطره و هم‌چنین معنی‌داری آن‌ها در هر دو مطالعه، به طور تقریبی مشابه بودند. در هم‌گروه مردان نسبت مخاطره برای طبقه NDM به طور واضحی معنی‌دار بود، و تنها نسبت مخاطره به‌دست آمده از روش تحلیلی Prentice برای مطالعه مورد-هم‌گروهی این نتیجه را تأیید کرد و نسبت مخاطره تقریباً مشابهی را به‌دست داد، اما نتیجه دو روش self-prentice و Barlow برخلاف نتیجه مطالعه هم‌گروهی نشان‌دهنده نسبت مخاطره معنی‌دار نبودند. از سویی دیگر در جمعیت زنان NDM معنی‌دار بود و نتایج هر سه روش تحلیل مطالعات مورد-هم‌گروهی هم این نتیجه را تأیید کرد، اما روش Prentice نسبتاً نزدیک‌تری به نتایج حاصل از مطالعه هم‌گروهی را نشان داد، اما اختلافات بین نتایج در طبقه KDM که درصد کم‌تری از فراوانی طبقات اختلال قندخون را به خود اختصاص می‌داد؛ وضوح بیشتری داشت. در جمعیت مردان، با وجود این که نسبت مخاطره در مطالعه هم‌گروهی به طور شفاف معنی‌دار بود، اما هیچ‌کدام از روش‌های تحلیلی مطالعات مورد-هم‌گروهی این نتیجه را تأیید نکردند، و هم‌چنین مقدار نسبت

مخاطره در آن‌ها اختلاف قابل توجهی در مقایسه با نسبت مخاطره حاصل از مطالعه هم‌گروهی داشت، اما در جمعیت زنان و در مطالعه هم‌گروهی طبقه KDM معنی‌دار بود، و سه روش تحلیلی مطالعه مورد-هم‌گروهی هم این نتیجه را تأیید کردند، ولی در این طبقه، روش Self-prentice با مقداری تفاوت نسبت به سایر روش‌ها، نسبت مخاطره نزدیک‌تری به مطالعه هم‌گروهی را نشان داد. به طور کلی مقدار خطای استاندارد برآورد شده در مطالعه مورد-هم‌گروهی مقداری بیش‌تر از برآوردهای مطالعه هم‌گروهی بود، و از بین سه روش کم‌ترین انحراف استاندارد را روش Prentice نشان داد.

برآورد نسبت‌های خطر و انحراف استاندارد برای برهم‌کنش‌های مورد نظر بعد از تطبیق چند متغیره و بر اساس مدل خطرات تناسبی کاکس و سه روش مختلف تحلیل مطالعات مورد-هم‌گروهی در مردان و زنان در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. هیچ‌کدام از چهار برهم‌کنش مورد نظر در مطالعه هم‌گروهی و هم‌چنین در بین دو جنس معنی‌دار نشدند، و نتایج در مطالعه مورد-هم‌گروهی هم مشابه مطالعه هم‌گروهی نشان‌دهنده عدم وجود برهم‌کنش معنی‌دار بود، اما بعد از روی هم ریختن جمعیت مردان و زنان و بررسی برهم‌کنش جنسیت و دیابت، مطالعه هم‌گروهی نشان‌دهنده برهم‌کنشی نزدیک به معنی‌داری بود. هم‌چنین مطالعه مورد-هم‌گروهی هم با نسبت خطری تقریباً مشابه با مطالعه هم‌گروهی، برهم‌کنش میان جنسیت و دیابت را معنی‌دار نشان داد.

جدول شماره ۱- چگونگی روش‌های وزندهی در مطالعات مورد-هم‌گروهی به همراه پیامدهای آنها

نوع پیامد و زمان آن	روش Prentice's	روش Prentice's و Self	روش Barlow's
موردهای خارج زیرهم‌گروه قبل از رخداد پیامد	وزن صفر	وزن صفر	وزن صفر
موردهای خارج زیرهم‌گروه در زمان رخداد پیامد	۱	وزن صفر	۱
موردهای داخل زیرهم‌گروه قبل از رخداد پیامد	۱	۱	۱/α
موردهای داخل زیرهم‌گروه در زمان رخداد پیامد	۱	۱	۱
افراد سالم داخل زیر هم‌گروه	۱	۱	۱/α

آلفا (α) در اینجا به معنی کسر نمونه‌گیری زیرهم‌گروه می‌باشد.

جدول شماره ۲- توصیف متغیرهای پایه افراد تحت مطالعه با توجه به کل هم‌گروه و زیرهم‌گروه\*

متغیرهای کمی پیوسته	مردان			زنان		
	موارد CVD Mean±SD	زیرهم‌گروه Mean±SD	هم‌گروه Mean±SD	موارد CVD Mean±SD	زیرهم‌گروه Mean±SD	هم‌گروه Mean±SD
سن (سال)	۵۸/۱ ± ۸/۷	۵۴/۳ ± ۹/۳	۵۴/۳ ± ۹/۷	۵۸/۰ ± ۸/۱	۵۳/۱ ± ۸/۷	۵۲/۵ ± ۸/۸
نمایه توده بدن (kg/m <sup>2</sup> )	۲۷/۱ ± ۴/۰	۲۶/۵ ± ۳/۸	۲۶/۳ ± ۳/۸	۲۹/۵ ± ۴/۴	۲۹/۳ ± ۴/۹	۲۹/۲ ± ۴/۶
دور کمر (Cm)	۹۴/۴ ± ۱۰/۸	۹۱/۶ ± ۱۰/۹	۹۱/۲ ± ۱۰/۶	۹۷/۴ ± ۱۰/۳	۹۴/۱ ± ۱۱/۷	۹۳/۴ ± ۱۱/۴
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۱۳/۵ ± ۴۳/۲	۱۰۴/۶ ± ۳۳/۵	۱۰۱/۴ ± ۳۱/۲	۱۳۶/۷ ± ۷۰/۴	۱۰۹/۵ ± ۴۵/۹	۱۰۵/۲ ± ۴۱/۱
قند خون دوساعته (mg/dl)	۱۶۰/۳ ± ۹۹/۸	۱۳۶/۹ ± ۷۸/۴	۱۲۷/۵ ± ۶۷/۷	۱۶۶/۵ ± ۸۹/۳	۱۴۰/۸ ± ۶۸/۴	۱۳۵/۷ ± ۶۲/۶
کلسترول تام (mg/dl)	۲۲۷/۵ ± ۴۹/۰	۲۱۲/۸ ± ۳۹/۷	۲۱۲/۹ ± ۴۲/۶	۲۵۶/۸ ± ۵۱/۰	۲۳۳/۷ ± ۴۷/۴	۲۳۲/۴ ± ۴۷/۸
HDL-کلسترول (mg/dl)	۳۸/۲ ± ۹/۰	۳۸/۵ ± ۱۰/۳	۳۸/۶ ± ۹/۶	۴۴/۷ ± ۱۱/۳	۴۴/۴ ± ۱۰/۶	۴۴/۸ ± ۱۱/۱
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۲۳۳/۶ ± ۲۰/۵	۲۰۳/۴ ± ۱۳/۲	۱۹۶/۰ ± ۱۴/۱	۲۲۴/۷ ± ۱۰/۹	۱۹۵/۷ ± ۱۱/۴	۱۹۲/۶ ± ۱۱/۵
فشار خون سیستولی (mmHg)	۱۳۷/۵ ± ۲۵/۶	۱۲۶/۵ ± ۱۹/۷	۱۲۵/۵ ± ۲۰/۵	۱۴۱/۹ ± ۲۴/۹	۱۲۸/۳ ± ۲۱/۸	۱۲۷/۴ ± ۲۱/۲
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۸۴/۱ ± ۱۴/۰	۸۴/۱ ± ۱۴/۰	۷۹/۸ ± ۱۱/۸	۸۵/۷ ± ۱۳/۲	۸۱/۱ ± ۱۱/۰	۸۱/۲ ± ۱۱/۰
متغیرهای طبقه‌بندی شده	(%) n	(%) n	(%) n	(%) n	(%) n	(%) n
طبقات اختلال قند خون						
NGT (%)	۸۸(۴۶/۸)	۳۴۶(۶۱/۳)	۱۱۴۷(۶۷/۴)	۴۹(۳۵/۳)	۴۰۷(۵۶/۲)	۱۳۷۸(۶۱/۲)
IFG/IGT (%)	۴۳(۲۲/۹)	۱۱۱(۱۹/۷)	۳۰۸(۱۸/۱)	۲۴(۱۷/۳)	۱۵۱(۲۰/۹)	۴۵۴(۲۰/۲)
NDM (%)	۳۹(۲۰/۷)	۶۷(۱۱/۹)	۱۵۸(۹/۳)	۲۷(۱۹/۴)	۸۸(۱۲/۲)	۲۳۳(۱۰/۳)
KDM (%)	۱۸(۹/۶)	۴۰(۷/۱)	۸۸(۵/۲)	۳۹(۲۸/۱)	۷۸(۱۰/۸)	۱۸۸(۸/۳)
چاقی، نمایه توده بدن $\leq 30$ (%) <sup>†</sup>	۳۵(۱۸/۶)	۸۹(۱۵/۸)	۲۷۵(۱۶/۲)	۶۰(۴۳/۲)	۲۹۵(۴۰/۷)	۹۱۸(۴۰/۷)
فشار خون بالا (%) <sup>‡</sup>	۹۶(۵۱/۱)	۱۷۶(۳۱/۲)	۵۰۷(۲۹/۸)	۹۴(۶۷/۶)	۲۸۹(۳۹/۹)	۸۴۵(۳۷/۵)
کلسترول تام بالا، $\leq 240$ (%) <sup>†</sup>	۷۰(۳۷/۲)	۱۲۰(۲۱/۳)	۴۰۲(۲۳/۶)	۸۲(۵۹/۰)	۲۸۷(۳۹/۶)	۹۱۹(۴۰/۸)
HDL-کلسترول پایین، $> 40$ (%) <sup>†</sup>	۱۲۰(۶۳/۸)	۳۵۶(۶۳/۱)	۱۰۷۰(۶۲/۹)	۵۴(۳۸/۸)	۲۷۴(۳۷/۸)	۸۳۸(۳۷/۲)
تری‌گلیسرید بالا، $\leq 200$ (%) <sup>†</sup>	۸۳(۴۴/۱)	۲۲۱(۳۹/۲)	۶۱۶(۳۶/۲)	۷۴(۵۲/۲)	۲۷۲(۳۷/۶)	۸۱۱(۳۶/۰)
تحصیلات، $\leq$ دبیرستان (%)	۸۵(۴۵/۲)	۳۰۵(۵۴/۱)	۹۶۰(۵۶/۴)	۲۶(۱۸/۷)	۲۴۱(۳۳/۳)	۷۳۰(۳۲/۴)
مصرف دخانیات، گذشته یا حال (%)	۹۷(۵۱/۶)	۲۷۱(۴۸/۰)	۷۸۶(۴۶/۲)	۱۱(۷/۹)	۵۳(۷/۳)	۱۵۹(۷/۱)
سابقه خانوادگی دیابت (%)	۴۸(۲۵/۵)	۱۳۹(۲۴/۶)	۳۹۴(۲۳/۲)	۵۹(۴۲/۴)	۲۳۹(۳۳/۰)	۷۰۱(۳۱/۱)
سابقه خانوادگی بیماری قلبی-عروقی (%)	۲۹(۱۵/۴)	۷۹(۱۴/۰)	۲۲۹(۱۳/۵)	۳۸(۲۷/۳)	۱۴۹(۲۰/۶)	۴۲۲(۱۸/۷)

(NGT) Normal Glucose Tolerance: تحمل گلوکز طبیعی، (IFG/IGT) Impaired Fasting Glucose/Impaired Glucose Tolerance: گلوکز ناشتای مختل یا اختلال تحمل گلوکز، (NDM) Newly Diagnosed Diabetes mellitus: دیابت تازه شناخته شده، (KDM) Known Diagnosed Diabetes Mellitus: دیابت از قبل تشخیص داده شده.

در مطالعه هم‌گروهی ۱۷۰۱ مرد و ۲۲۵۳ زن واقع در سنین ۴۰-۷۵ سال شرکت داشتند. زیرهم‌گروه مردان شامل ۴۵۶ فرد سالم و ۵۴ مورد بیماری قلبی-عروقی، و زیرهم‌گروه زنان شامل ۶۲۸ فرد سالم و ۴۸ مورد بیماری قلبی-عروقی بود.

\* بر اساس نمونه‌گیری تصادفی ساده با کسر نمونه‌گیری ۳۰ درصد از کل هم‌گروه دارای معیارهای ورود.

† بر اساس نقطه برش تعریف شده در (ATP III (Adult treatment Panel III).

‡ فشارخون سیستولیک  $\geq 140$  یا فشارخون دیاستولیک  $\geq 90$  یا مصرف داروی ضد فشار خون

جدول شماره ۳- برآورد نسبت‌های خطر (HRs) و انحراف استاندارد (SE) برای بیماری‌های قلبی-عروقی در گروه‌های اختلال گلوکز بر اساس مدل خطرات متناسب کاکس و سه روش مختلف تحلیل مطالعات مورد-هم‌گروهی در مردان و زنان\*.

مطالعه مورد-هم‌گروهی									مطالعه هم‌گروهی				
روش Barlow			روش Self-prentice			روش Prentice						چگالی بروز	
P	SE	HR	P	SE	HR	P	SE	HR	P	SE	HR		
		۱			۱			۱			۱	۱۱/۹	مردان
۰/۲۶	۰/۱۷	۰/۷۷	۰/۲۶	۰/۱۸	۰/۷۵	۰/۲۸	۰/۱۶	۰/۸۰	۰/۷۷	۰/۱۹	۰/۹۴	۱۵/۳	NGT
۰/۰۸	۰/۳۷	۱/۵۲	۰/۱۵	۰/۴۰	۱/۴۷	۰/۰۲	۰/۳۳	۱/۵۴	۰/۰۰۱	۰/۳۸	۱/۹۴	۳۷/۳	IFG/IGT
۰/۲۱	۰/۴۲	۱/۴۴	۰/۲۳	۰/۴۸	۱/۴۷	۰/۱۹	۰/۳۶	۱/۴۰	۰/۰۰۹	۰/۵۲	۱/۹۹	۳۲/۳	NDM
												۱۵/۷	KDM
													کل
		۱			۱			۱			۱	۴/۸	زنان
۰/۷۴	۰/۳۴	۰/۹۱	۰/۷۱	۰/۲۵	۰/۹۰	۰/۸۱	۰/۲۴	۰/۹۴	۰/۹۹	۰/۲۶	۱/۰۰	۷/۲	NGT
۰/۰۳	۰/۴۸	۱/۷۷	۰/۰۳	۰/۵۱	۱/۸۰	۰/۰۲	۰/۴۲	۱/۷۲	۰/۰۰۳	۰/۲۵	۲/۱۴	۱۶/۲	IFG/IGT
<۰/۰۰۱	۰/۷۶	۳/۰۹	۰/۰۰۱	۰/۸۴	۳/۲۱	<۰/۰۰۱	۰/۶۴	۲/۸۶	<۰/۰۰۱	۰/۲۳	۳/۸۵	۳۱/۵	NDM
												۸/۴۹	KDM
													کل

(NGT) Normal Glucose Tolerance: تحمل گلوکز طبیعی، (IFG/IGT) Impaired Fasting Glucose/Impaired Glucose Tolerance: گلوکز ناشتای مختل یا اختلال تحمل گلوکز، (NMD) Newly Diagnosed Diabetes mellitus: دیابت تازه شناخته شده، (KDM) Known Diagnosed Diabetes Mellitus: دیابت از قبل تشخیص داده شده.

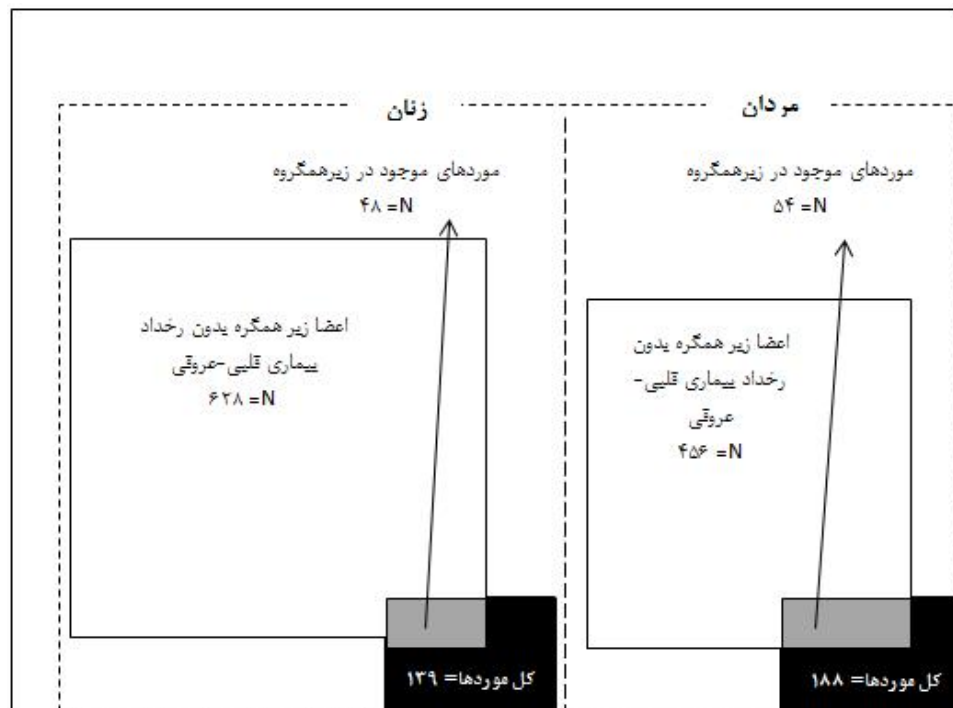
\* برای مدل‌سازی از روش گام به گام حذف پس‌رو (Stepwise-Backward Likelihood Ratio) استفاده شد. HR در مردان تعدیل شده است برای سن، فشارخون بالا، کلسترول تام بالا، مصرف دخانیات و سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی-عروقی. HDL-کلسترول پایین، چاقی، تری‌گلیسرید بالا، سطح تحصیلات، مصرف داروی ضد چربی، سابقه خانوادگی دیابت و شرکت در گروه مداخله به دلیل  $p > 0/10$  در مدل باقی نماندند. HR در زنان تعدیل شده است برای سن، فشارخون بالا، سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی-عروقی، تری‌گلیسرید بالا و شرکت در گروه مداخله. کلسترول تام بالا، مصرف دخانیات، HDL-کلسترول پایین، چاقی، سطح تحصیلات، داروهای ضد چربی خون، و سابقه خانوادگی دیابت به دلیل  $p > 0/10$  در مدل باقی نماندند.

جدول شماره ۴- برآورد نسبت‌های خطر (HRs) و انحراف استاندارد (SE) برای اثرات متقابل مورد نظر بر اساس مدل خطرات متناسب کاکس و سه روش مختلف تحلیل مطالعات مورد-هم‌گروهی در مردان و زنان\*.

مطالعه مورد هم‌گروهی									مطالعه هم‌گروهی			برهم‌کنش‌ها
روش Barlow			روش Self-prentice			روش Prentice						
P	SE	HR	P	SE	HR	P	SE	HR	P	SE	HR	
												مردان
۰/۲۷	۰/۷۰	۱/۶۱	۰/۱۹	۱/۰۳	۱/۹۷	۰/۵۸	۰/۴۷	۱/۲۳	۰/۴۸	۰/۳۰	۰/۷۵	چاقی × دیابت
۰/۷۶	۰/۴۴	۱/۱۲	۰/۸۰	۰/۴۷	۱/۱۱	۰/۷۰	۰/۳۹	۱/۱۴	۰/۹۸	۰/۳۳	۱/۰۰	فشار خون بالا × دیابت
۰/۹۴	۰/۴۱	۱/۰۲	۰/۹۶	۰/۴۶	۱/۰۲	۰/۹۴	۰/۳۶	۱/۰۲	۰/۶۶	۰/۲۸	۰/۸۶	کلسترول تام بالا × دیابت
۰/۹۶	۰/۳۷	۰/۹۸	۰/۸۳	۰/۳۸	۰/۹۱	۰/۸۰	۰/۳۶	۱/۰۸	۰/۹۱	۰/۳۱	۰/۹۶	دخانیات × دیابت
												زنان
۰/۱۸	۰/۲۳	۰/۵۹	۰/۱۷	۰/۲۳	۰/۵۱	۰/۲۲	۰/۲۲	۰/۶۴	۰/۱۴	۰/۲۰	۰/۵۹	چاقی × دیابت
۰/۸۳	۰/۳۹	۰/۹۳	۰/۹۶	۰/۴۲	۰/۹۸	۰/۶۶	۰/۳۳	۰/۸۳	۰/۸۱	۰/۳۴	۰/۹۱	فشار خون بالا × دیابت
۰/۵۰	۰/۲۹	۰/۷۷	۰/۵۷	۰/۳۲	۰/۷۹	۰/۳۷	۰/۲۵	۰/۷۳	۰/۸۷	۰/۳۷	۱/۰۵	کلسترول تام بالا × دیابت
۰/۶۰	۱/۰۸	۱/۴۷	۰/۶۷	۱/۰۶	۱/۳۸	۰/۴۶	۱/۱۱	۱/۶۴	۰/۴۶	۱/۰۵	۱/۶۱	دخانیات × دیابت
												مردان و زنان
۰/۰۴	۰/۵۵	۱/۸۱	۰/۰۴	۰/۵۵	۱/۸۱	۰/۰۴	۰/۵۴	۱/۸۱	۰/۰۸	۰/۳۵	۱/۵۰	جنس × دیابت

HR \* اثرمتقابل برای هردو تحلیل هم‌گروهی و مورد- هم‌گروهی در مردان تطبیق شده است برای سن، فشارخون بالا، کلسترول تام بالا، مصرف دخانیات، سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت و هم‌چنین خود متغیرهایی که بررسی اثرمتقابلشان مورد نظر است (چاقی، فشارخون بالا، کلسترول تام بالا و مصرف دخانیات) در مدل‌های جدا. HR اثرمتقابل برای هردو تحلیل هم‌گروهی و مورد- هم‌گروهی در زنان تطبیق شده است برای سن، فشارخون بالا، سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی- عروقی، تری‌گلیسرید بالا، شرکت در گروه مداخله، دیابت و هم‌چنین خود متغیرهایی که بررسی اثرمتقابلشان مورد نظر است (چاقی، فشارخون بالا، کلسترول تام بالا و مصرف دخانیات) در مدل‌های جدا. HR اثرمتقابل برای هردو تحلیل هم‌گروهی و مورد- هم‌گروهی در آنالیز روی هم‌رفته مردان و زنان تطبیق شده است برای سن، فشارخون بالا، کلسترول تام بالا، مصرف دخانیات، سابقه خانوادگی بیماری قلبی- عروقی، تری‌گلیسرید بالا، داروی ضد چربی خون، گروه مداخله، جنس و دیابت

شکل شماره ۱- تعداد موردها و گروه کنترل در مطالعه مورد- هم‌گروهی نسبت به کل هم‌گروه اصلی. هم‌گروه اصلی در مردان شامل ۱۷۵۲ نفر و در زنان شامل ۲۲۷۳ نفر می‌باشد.



## بحث

تاکنون انجام نشده بود. نتایج این مطالعه نشان داد که با استفاده از نمونه‌گیری تصادفی ساده برای انتخاب گروه کنترل مطالعه مورد- هم‌گروهی، نتایج توصیفی این مطالعه با نتایج توصیفی حاصل از مطالعه هم‌گروهی بسیار مشابه است، اما در صورت وجود داده‌های از دست رفته قابل توجه، نتایج توصیفی ممکن است اختلاف داشته باشند. در مورد مقایسه نسبت‌های خطر و خطای استاندارد در دو مطالعه، مشاهده شد در موقعیت‌هایی که نسبت (درصد) فراوانی متغیر مواجهه از حدود ۱۰ درصد کم‌تر باشد؛ نتایج دو مطالعه رو به اختلاف می‌روند، اما اگر این درصد بیش‌تر از ۱۰ درصد باشد؛ نتایج دو مطالعه هم در جمعیت دارای بروز بیش‌تر (هم‌گروه مردان) و هم در جمعیت دارای بروز کم‌تر (هم‌گروه زنان) مشابه است. مقدار خطای استاندارد در مطالعه مورد- هم‌گروهی بیش‌تر از مطالعات هم‌گروهی بود که این حالت را

این مطالعه به بررسی دقت برآوردهای نتایج حاصل از مطالعه مورد- هم‌گروهی نسبت به مطالعه هم‌گروهی در مطالعه قند و لیپید تهران پرداخت، و هم‌چنین چگونگی شباهت نتایج حاصل از این دو مطالعه در بررسی برهم‌کنش‌های مورد نظر را مورد بررسی قرار داد. در این مطالعه، نسبت مخاطره و خطای استاندارد ابتدا به بیماری‌های قلبی- عروقی برای طبقات اختلال قند خون یک‌بار توسط مطالعه هم‌گروهی و بار دیگر توسط مطالعه مورد- هم‌گروهی محاسبه و مقایسه شدند. هم‌چنین برهم‌کنش‌های برخی از عوامل خطر مورد نظر، با دیابت، روی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی هم توسط هر دو طراحی محاسبه و مقایسه گردید، که این مقایسه در مطالعات روش شناسی قلبی



هم‌گروهی می‌تواند داشته باشد (۱۰). این نتیجه نشان می‌دهد که چرا بارلو و همکاران (۶) اختلاف قابل توجهی در بین سه روش وزن‌دهی مشاهده نمودند و نتایج این مطالعه  $\alpha$  در هم‌گروه مردان، مطالعه بارلو را تأیید می‌کند، اما در هم‌گروه زنان که حجم نمونه بیش از ۲۰۰۰ نفر بود؛ نتیجه بارلو رد می‌شود. بارلو در مطالعه خود از هم‌گروه ۶۷۹ نفری با ۵۶ مورد استفاده کرده بود.

در بررسی برهم‌کنش‌ها، هر چهار برهم‌کنش چاقی، فشارخون، کلسترول تام بالا و دخانیات با دیابت که در ابتدا با مطالعه هم‌گروهی در هم‌گروه مردان و زنان بررسی شدند؛ معنی‌دار نبودند. نتایج مطالعه مورد-هم‌گروهی هم به صورت مشابهی معنی‌دار نبودن برهم‌کنش‌ها را در جمعیت‌های مشابه تأیید کرد، اما برای این‌که هم‌سانی نتایج دو مطالعه در حالتی بررسی شود که برهم‌کنش معنی‌دار است، با روی هم ریختن هم‌گروه مردان و زنان، برهم‌کنش جنس و دیابت که از قبل معنی‌دار بودن آن مشخص بود؛ بررسی شد. برای این‌کار مجدداً از هم‌گروه ترکیب شده نمونه‌گیری ۳۰ درصدی انجام شد، و برهم‌کنش توسط مطالعه مورد-هم‌گروهی بررسی شد. نتایج بین روش‌های مختلف وزن‌دهی کاملاً مشابه بودند، و هم‌چنین نتایج حاصل از بررسی این برهم‌کنش توسط دو مطالعه تقریباً برابر بودند.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به نبود شبیه‌سازی آماری برای مقایسه نتایج حاصل از دو مطالعه با نتایج حاصل از شبیه‌سازی اشاره کرد. هم‌چنین برای مطالعات آینده علاوه بر انجام شبیه‌سازی آماری، پیشنهاد می‌شود که مطالعاتی با هدف بررسی تأثیر داده‌های از دست رفته بر قدرت آماری مطالعات مورد-هم‌گروهی و به علاوه بررسی نقش بروز پیامد بر قدرت آماری این نوع مطالعات انجام شود.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت در مواقعی که حجم هم‌گروه اولیه کوچک باشد؛ ممکن است بین نتایج حاصل از مطالعه هم‌گروهی و مورد-هم‌گروهی اختلاف دیده شود، اما در صورت داشتن هم‌گروه با حجم نمونه کافی نتایج مشابه خواهد بود. هم‌چنین مقدار پیامد (اندازه میزان بروز پیامد)، تأثیر ناچیزی در اختلاف بین نتایج دارد؛ در صورتی که تأثیر درصد فراوانی طبقات مواجهه بر اختلاف نتایج قابل توجه است. از سویی دیگر مطالعات مورد-هم‌گروهی را می‌توان مطالعات کارا و به صرفه‌ای از نظر اقتصادی برای بررسی برهم‌کنش دانست

می‌توان به علت حجم نمونه کم‌تر مطالعه مورد-هم‌گروهی دانست. هم‌چنین مشاهده شد که از بین سه روش وزن‌دهی برای مطالعات مورد-هم‌گروهی، نزدیک‌ترین برآوردها را به نتایج حاصل از مطالعه هم‌گروهی، روش پیشنهاد شده توسط Prentice (۱) دارد، و این نتیجه توسط مطالعات قبلی هم تأیید شده است (۱۰). در مورد بررسی برهم‌کنش‌ها، در مواقعی که مطالعه هم‌گروهی برهم‌کنش معنی‌داری را نشان نمی‌داد، مطالعه مورد-هم‌گروهی هم آن را تأیید می‌کرد، و این حالت هم در جمعیت مردان و هم در جمعیت زنان صحت داشت. هم‌چنین در صورت وجود برهم‌کنش معنی‌دار در مطالعه هم‌گروهی، نتایج بررسی برهم‌کنش در مطالعه مورد-هم‌گروهی هم تقریباً مشابه بود.

نتایج توصیفی (میانگین و درصد متغیرها) حاصل از نمونه‌گیری مورد-هم‌گروهی که توسط نمونه‌گیری تصادفی ساده انتخاب شده بودند؛ با نتایج توصیفی مطالعه هم‌گروهی تقریباً یکسان بودند و عدم شباهت‌های اندک در نتایج توصیفی را می‌توان به علت خطای تصادفی دانست. هم‌چنین با توجه به جدول شماره ۲، دیده می‌شود، که میانگین قندخون دوساعته در مطالعه هم‌گروهی بسیار کم‌تر از میانگین به‌دست آمده از زیرهم‌گروه می‌باشد، که این اختلاف ممکن است به دلیل داده‌های از دست رفته قابل توجه (۷/۲ درصد) در هم‌گروه اصلی باشد، و این نشان می‌دهد که مطالعات مورد-هم‌گروهی به داده‌های از دست رفته بسیار حساس هستند، اما در مورد برآوردهای نسبت خطر و انحراف استاندارد، هر سه روش وزن‌دهی در مطالعات مورد-هم‌گروهی نتایج بسیار مشابهی را در جمعیت زنان نشان دادند، اما در جمعیت مردان و در طبقه NDM، زمانی که مطالعه هم‌گروهی نسبت خطر معنی‌دار و حدود دوبرابر را برای این طبقه نشان داد (نسبت خطر: ۱/۹۴،  $P=۰/۰۰۱$ )، روش self-prentice نسبت خطر ۱/۴۷ و غیر معنی‌دار را نشان داد. این عدم شباهت را بیش‌تر می‌توان به علت تعداد کم‌تر هم‌گروه مردان دانست؛ با وجود این‌که موارد بروز پیامد قلبی-عروقی در هم‌گروه مردان بیش‌تر از زنان بود. هم‌چنین با نگاهی جزئی‌تر به نتایج می‌توان درک کرد که شباهت نتایج در هم‌گروه زنان مقداری بیش‌تر از هم‌گروه مردان است، و با توجه به این‌که موارد بروز بیماری در هم‌گروه زنان کم‌تر از مردان بوده است، تنها راه توجیه این شباهت بیش‌تر، تعداد بیش‌تر هم‌گروه زنان است. در نتیجه با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات پیشین می‌توان نتیجه گرفت که حجم نمونه هم‌گروه اولیه کم‌تر از تقریباً ۱۲۵۰ نفر اثرات قابل توجهی بر قدرت مطالعه مورد-

مطالعه قند و لیپید تهران برای انجام این مطالعه کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. این پژوهش منتج شده از پایان‌نامه کارشناسی ارشد در رشته اپیدمیولوژی می‌باشد.

## تشکر و قدردانی

از پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر در اختیار قرار دادن داده‌های

## منابع

1. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika*. 1986; 73: 1-11.
2. Kupper L, McMichael AJ, Spirtas R. A Hybrid Epidemiologic Study Design Useful in Estimating Relative Risk. *Journal of the American Statistical Association* 1975; 70.
3. Miettinen O. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol*. 1976;103: 226-35.
4. Langholz B, Thomas DC. Nested case-control and case-cohort methods of sampling from a cohort: a critical comparison. *Am J Epidemiol*. 1990 Jan; 131: 169-76.
5. Thomas D. New techniques for the analysis of cohort studies. *Epidemiol Rev*. 1998; 20: 122-34.
6. Barlow WE, Ichikawa L, Rosner D, Izumi S. Analysis of case-cohort designs. *J Clin Epidemiol*. 1999 Dec; 52: 1165-72.
7. Mark SD, Katki H. Influence function based variance estimation and missing data issues in case-cohort studies. *Lifetime Data Anal*. 2001 Dec; 7: 331-44.
8. Petersen L, Sorensen TI, Andersen PK. Comparison of case-cohort estimators based on data on premature death of adult adoptees. *Stat Med*. 2003 Dec 30; 22: 3795-803.
9. Pfeiffer RM, Ryan L, Litonjua A, Pee D. A case-cohort design for assessing covariate effects in longitudinal studies. *Biometrics*. 2005 Dec; 61: 982-91.
10. Onland-Moret NC, van der AD, van der Schouw YT, Buschers W, Elias SG, van Gils CH, et al. Analysis of case-cohort data: a comparison of different methods. *J Clin Epidemiol*. 2007 Apr; 60: 350-5.
11. Pintilie M, Bai Y, Yun L, Hodgson DC. The analysis of case cohort design in the presence of competing risks with application to estimate the risk of delayed cardiac toxicity among Hodgkin lymphoma survivors. *Stat Med*. 2010 Nov 30; 29: 2802-10.
12. Ganna A, Reilly M, de Faire U, Pedersen N, Magnusson P, Ingelsson E. Risk prediction measures for case-cohort and nested case-control designs: an application to cardiovascular disease. *Am J Epidemiol*. 2012 Apr 1; 175: 715-24.
13. Eshtrati B, photohi A, Madjid-zadeh SR, Sarraf-zadegan N, Rahimi A, Mohammad K. The effect of using Kalleh-Pacheh, smoking and diabetes on myocardial infarction in Arak district of Iran. *Arak University of Medical Sciences Journal*. [Case Report]. 2006; 9: 35-45.
14. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Praventivmed*. 2002; 47: 408-26.
15. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials*. 2009;10:5.
16. Hadaegh F, Khalili D, Fahimfar N, Tohidi M, Eskandari F, Azizi F. Glucose intolerance and risk of cardiovascular disease in Iranian men and women: results of the 7.6-year follow-up of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *J Endocrinol Invest*. 2009 Oct; 32: 724-30.
17. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17; 106: 3143-421.
18. Hadaegh F, Harati H, Ghanbarian A, Azizi F. Association of total cholesterol versus other serum lipid parameters with the short-term prediction of cardiovascular outcomes: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006 Aug;13: 571-7.
19. Barlow WE. Robust variance estimation for the case-cohort design. *Biometrics*. 1994 Dec; 50: 1064-72.

# Comparison of the Results of Case-Cohort Study with Cohort Study on Assessing the Relationship between Diabetes and Cardiovascular Diseases: Tehran Lipid and Glucose Study

Nazarzadeh M<sup>1</sup>, Khalili D<sup>2</sup>, Eshrati B<sup>1</sup>, Hadaegh F<sup>2</sup>, Azizi F<sup>2</sup>

1- Department of Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding author:** Eshrati B., eshratib@tums.ac.ir

**Background & Objectives:** The case-cohort study is one of the youngest designs in epidemiology and some methodological aspects of it are still in debate. This study aimed at comparing the estimated hazard ratio, standard error, and interaction hazard ratio between the case-cohort and cohort studies for assessing the relationship between diabetes and cardiovascular diseases.

**Methods:** A total of 1701 men and 2253 women aged between 40 and 75 years were considered as the main cohort. Subcohort sampling was performed using simple random sampling with a sampling fraction of 0.3%. The hazard ratio of the cohort study was calculated using Cox regression model and the 3 methods of Prentice, Self-Prentice, and Barlow were used for calculating the hazard ratio of the case-cohort study. The mentioned regression models were used to assess the interactions.

**Results:** The results of the two studies were similar in populations with higher incidence (cohort of men) and lower incidence (the cohort of women) when frequency percent of exposure variable was greater than 10%. When the sample size of the initial cohort was less than 1250 subjects, discrepancies were observed between the results of the two studies. In addition, the standard error of the case-cohort study was higher than the cohort study. The results of both studies were similar in assessing the considered interactions.

**Conclusion:** The results are similar when the initial cohort sample sizes are sufficient. Meanwhile, unlike the percentage of exposure frequency, the outcome incidence has a negligible impact on the discrepancy between the results while the effect of the relative frequency of the exposure levels on the results discrepancy is noticeable.

**Keywords:** Case-cohort study, Cohort study, Interaction, Tehran Lipid and Glucose Study