

## Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS) - *Diabetologia* (2016) 59:299 – 306

- 1- در این مقاله در پی یک کارآزمایی بالینی اثرات طولانی مدت آترواستاتین روی پیشرفت شاخص های گلیسمیک بررسی شده است.
- 2- توضیح مطالب آماری بخش مواد و روش ها
  - a. تحلیل ها با رویکرد INTENTION TO TREAT انجام شده است به این مفهوم که با توجه به پیگیری بیماران در مقاطع زمانی مختلف حتی در صورت فقط موجود بودن اطلاعات یک مقطع و نداشتن اطلاعات مابقی مقاطع ، اطلاعات همان مقطع در تحلیل ها استفاده شده است.
  - b. با توجه به اینکه یکی از روش های آماری تحلیل داده ها در این مطالعه روش رگرسیون کاکس در حوزه تحلیل بقا (survival analysis) است (این روش برای بررسی عوامل پیش بینی کننده یک پیامد در طول زمان استفاده می شود- در اینجا اثر آترواستاتین بر کنترل شاخص گلیسمیک ( مفهومی تحت عنوان سانسور شدگی مطرح می شود . اگر بیمار قبل از اینکه متغیر اصلی پاسخ در مورد وی مشاهده شود بمیرد یا اصلا دسترسی به او میسر نباشد متغیر پاسخ برای وی سانسور شده از راست در نظر گرفته می شود.
  - c. تحلیل رگرسیون کاکس برای بررسی اثر آترواستاتین بر کنترل گلیسمیک مورد استفاده قرار گرفته است. با توجه به اینکه در این رابطه سنجی عوامل مخدوشگری باید اثرشان تعدیل گردد از جمله وضعیت CVD (تحلیل های طبقه ای در رده های این CVD ها انجام شده است یعنی اثر آترواستاتین بر کنترل a1c در رده های مختلف CVD انجام شده است) همچنین کنترل برای سن و مقادیر اولیه لیپیدها انجام شده است. همچنین با توجه به اینکه جنسیت هم عامل مخدوشگر مهمی بوده است جداگانه برای زنان و مردان هم تحلیل رگرسیون کاکس انجام شده است. در این رابطه سنجی ها با استفاده از مدل خاصی متناسب به فاین و گری اثر ریسک های رقابتی (Competing risk) شامل CVD و مرگ نیز لحاظ گردیده است.
  - d. برای اینکه مشخص شود که کنترل گلیسمیک علاوه بر آترواستاتین تحت تاثیر متغیرهای دیگری بیشتر بوده است اثر متقابل آن متغیرها و مصرف آترواستاتین (INTERACTION) نیز بررسی شده است.
  - e. برای اینکه مشخص شود که اثر مشاهده شده در مورد کنترل گلیسمیک مسقیماً مربوط به تغییرات در ALT،AST،LDL و نسبت آنها است پژوهشگران تغییرات این متغیرها در طول شش ماه پس از شروع مطالعه بررسی کردند و دامنه این تغییرات را به سه بخش (TERTILE) تقسیم کردند و از گروه مصرف کننده آترواستاتین سراغ رده ای که بیشترین (بالاترین ترتایل) تغییر را در متغیرهای یاد شده داشتند رفتند و با گروه کنترل از نظر کنترل گلیسمیک مقایسه کرده اند.
  - f. برای مقایسه تغییرات A1c و BMI در طول زمان بین دو گروه از روش حداکثر درستنمایی (Maximum likelihood) برای اجرای مدل اثرات آمیخته (مدل ارزیابی تغییرات متغیرهای

عددی مثل شاخص تو 10 بدنی و A در طول زمان است و متناظر با روش repeated measure ANOVA است و در پیگیری رویه attention to treat بجای repeated measure ANOVA استفاده می شود) استفاده شده است. در این مقایسه اثر مخدوشگرهایی مثل سن و جنس ، سایر متغیرهای پایه ای ، افزایش میزان دارو های کنترل گلیسمیک و CVD نیز بعنوان مخدوشگر هم تعدیل (Adjust) شده است. در این ارزیابی تغییرات در طول زمان روند خطی یا درجه بودن نوسانات را هم ارزیابی کرده اند.

g. مقدار A1c و BMI در انتهای یکسال هم بین دو گروه مقایسه مصرف آترواستاتین و کنترل مقایسه شده است و چون اثر عوامل مخدوشگر هم کنترل شده است از آنالیز کواریانس (ANCOVA) استفاده شده است.

## نتایج

- اثر مصرف آترواستاتین بر کنترل گلیسمیک در همه اعضای نمونه 18 درصد بیشتر از گروه کنترل است ( $HR=18/1$  حداقل اثر آترواستاتین 08/ و حداکثر 29/0 است) اما اثر در مردان مصرف کننده آترواستاتین 22 درصد بیشتر از مردان گروه کنترل بوده است ( $HR=22/1$ ). اثر مصرف آترواستاتین در زنان 10 درصد بیشتر از گروه کنترل بوده است در کنترل گلیسمیک. این اثر با تعدیل متغیرهای مخدوشگر دیگر باز هم وجود داشته است یعنی وقتی مقادیر لیپید بیمار ان، مقدار داروی مصرف شده برای کنترل دیابت و... نیز اثرشان تعدیل گردیده است باز هم اثر معنی داری از مصرف آترواستاتین بر کنترل گلیسمیک باقی مانده است.
- در مورد متغیرهای LDL، کراتینین کیناز و AST مشخص شد تفاوتی از نظر کنترل گلیسمیک بین افراد مصرف کننده آترواستاتین و افراد کنترل در ترتایل های آنها قرار دارند وجود ندارد یعنی افراد دو گروه که از نظر تغییرات سطح متغیرهای یاد شده هم به سه گروه تقسیم شده بودند از نظر کنترل کلاسیسمیک نداشتند یعنی کنترل گلیسمیک به تغییرات در متغیرهای یاد شده مربوط نبوده است اما برای متغیر ALT رابطه معنی داری دیده شده است افراد مصرف کننده آترواستاتین که در ترتیل بالایی ALT بودند نسبت به گروه کنترل 39 درصد ( $HR=39/1$  بیشتر کنترل گلیسمیک داشتند در حالیکه آنهایی که در ترتیل اول بودند نسبت به گروه کنترل در همان ترتایل 14 درصد ( $HR=14/1$ ) بیشتر کنترل گلیسمیک داشتند.
- جدول یک درصدهای تجمعی کنترل گلیسمیک را بصورت مقایسه ای در طول دوره پیگیری در دو گروه مداخله و کنترل نشان می دهد. جدول دو نیز گزارش مقادیر و درصد تغییرات در A1c را در مقاطع مختلف در دو گروه بطور کلی و به تفکیک زن مرد گزارش کرده است. داده ها در جدول دو بصورت میانه و دامنه میان چارکی (IQR) (فاصله چارک اول و سوم) نشان داده شده اند.
- اثر مداخله روی کنترل گلیسمیک بصورت ارزیابی تغییرات مقادیر عددی A1c در طول زمان نیز از طریق مدل اثرات آمیخته ارزیابی شده است ، هر چند نوسانات بگونه ای است که گروه مصرف کننده آترواستاتین را بطور مطلق از گروه دارونما ارجحیت ندارد بویژه در زنان و مردان اما در کل نمونه (زنان و مردان با هم) درصد تغییرات در گروه آترواستاتین بطور معنی داری بالاتر است. برای ارزیابی تفاوت تغییرات در طول زمان در دو گروه مدل اثرات آمیخته همان طور که در جدول سه نمایش داده شده است در مدلهای مختلف اثر مخدوشگرهای مختلف تعدیل گردیده است تا بتوان تفاوت را به اثر استاتین منتسب شود.

- تحلیل به روش intention to treat نشان داد که اثر آترواستاتین روی کنترل گلایسیمیک معنی دار است و اثر آن نسبت به تحلیل های عادی برجسته تر بدست آمده است بطوریکه کنترل گلایسیمیک در گروه استاتین 20 در (HR=20/1) بیشتر از گروه کنترل است که این اثر نسبت به تحلیل های قبلی بیشتر بدست آمده است.
- اثر آترواستاتین بر تغییرات شاخص توده بدنی معنی دار نبوده است.
- اثر تغییرات در A1C بر پیامدهای CVD در دو گروه مقایسه شده است ، وضعیت یا مقادیر اولیه A1C رابطه معنی داری با پیامدهای CVD نشان نداد اما مصرف آترواستاتین از طریق تغییر در A1C بعنوان یک عامل محافظتی عمل کرده است و خطر پیامدهای CVD را در مصرف کنندگان بطور معنی داری کاهش داده است؛ برای افرادی که تغییرات در A1C آنها کمتر از میانه این متغیر بود خطر پیامدهای قلبی و عروقی در مصرف کنندگان استاتین 53 درصد (HR=47/0-1) کمتر از گروه کنترل است و چون فاصله اطمینان شامل عدد یک نیست این رابطه معنی دار است. برای افرادی که تغییرات A1C آنها بیشتر از میانه بوده هم خطر پیامدهای قلبی عروقی در مصرف کنندگان آترواستاتین بطور معنی داری از گروه کنترل پایین تر است (HR=63 یعنی 37 درصد پایین تر است)

دکتر آوات فیضی دانشیار آمار زیستی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان