

# مدل‌های شکنندگی توام برای مدل‌بندی همزمان پیشامدهای بازگشتی و یک رخداد نهایی با استفاده از روش برآوردیابی ماکزیمم درستنمایی تاوانیده و کاربرد آن در داده‌های پزشکی

اکرم یزدانی<sup>۱</sup>، مرجان منصوریان<sup>۲</sup>، مسعود امینی<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** اطلاعات مربوط به پیشامدهای بازگشتی در مطالعات گذشته‌نگر می‌تواند با رها کردن دوره پیگیری، به پایان رسیدن دوره مطالعه و یا رخداد یک پیشامد نهایی مانند مرگ و یا ابتلا به یک بیماری با وضعیت ثابت، به پایان برسد. در این صورت پیشامد نهایی اصلی با پیشامدهای بازگشتی گذشته وابسته می‌شود و فرض سانسور شدن ناآگاهی بخش پیشامدهای بازگشتی بوسیله رخداد نهایی که فرض بسیاری از تحلیل‌های آماری است، نقص می‌شود. مدل‌بندی توام راه حلی است که در چنین وضعیتی به دلیل قابلیت مطالعه هم‌زمان دو فرآیند و دستیابی به برآوردهای ناریب و کافی برای پارامترها، جهت تحلیل بسیاری از مطالعات پیگیری مناسب است.

**روش‌ها:** در این مطالعه مدل شکنندگی توام با روش برآوردیابی ماکزیمم درستنمایی تاوانیده مورد بررسی قرار گرفته و طی یک مثال بالینی کاربرد این نوع مدل‌بندی توأم در بررسی عوامل مؤثر بر تکرار وضعیت پره‌دیابت (پیشامد بازگشتی) و ابتلای نهایی فامیل افراد دیابتی به دیابت نوع دوم (رخداد نهایی) در یک مطالعه هم‌گروهی از بستگان درجه اول بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم اصفهان نشان داده شده است. تحلیل‌ها با بکارگیری نرم افزار R-۲،۱۵،۲ صورت گرفته است.

**یافته‌ها:** خطر بازگشت پره‌دیابت با تعدیل اثر انرژی دریافتی در افراد با مصرف کربوهیدرات بالای ۶۵ درصد انرژی دریافتی ۳/۴۸ برابر بیشتر از مصرف کربوهیدرات کمتر از ۴۰ درصد انرژی می‌باشد. خطر ابتلا به واقعه نهایی دیابت با تعدیل اثر انرژی دریافتی در افراد با مصرف پروتئین بین ۱۲ تا ۱۵ درصد انرژی دریافتی، ۰/۱۹ برابر بیشتر از مصرف پروتئین کمتر از ۱۲ درصد انرژی دریافتی و مصرف پروتئین بالای ۱۵ درصد انرژی دریافتی، ۰/۱۹ برابر بیشتر از مصرف پروتئین کمتر از ۱۲ درصد انرژی دریافتی می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** تغییر روش زندگی بر حسب اصلاح عملکرد تغذیه‌ای و بکارگیری روشی مبنی بر تعدیل شاخص‌های تن‌سنجی می‌تواند به‌عنوان عواملی مؤثر بر کاهش عملکرد ژنتیکی در ابتلا به بیماری دیابت نوع دو مورد استفاده قرار گیرد.

**واژه‌های کلیدی:** مدل‌های شکنندگی توأم، درستنمایی تاوانیده، پیشامدهای بازگشتی، پره‌دیابت، دیابت

**ارجاع:** یزدانی اکرم، منصوریان مرجان، امینی مسعود. مدل‌های شکنندگی توام برای مدل‌بندی همزمان پیشامدهای بازگشتی و

یک رخداد نهایی با استفاده از روش برآوردیابی ماکزیمم درستنمایی تاوانیده و کاربرد آن در داده‌های پزشکی. مجله

تحقیقات نظام سلامت ۱۳۹۴؛ ۱(۱۱۱): ۲۱۶-۲۰۱

تاریخ پذیرش: ۹۴/۰۳/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۱/۱۳

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده بهداشت، گروه آمار و اپیدمیولوژی، اصفهان، ایران

۲. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده بهداشت، گروه آمار و اپیدمیولوژی، اصفهان، ایران (نویسنده مسؤول)

Email: j\_mansourian@hlth.mui.ac.ir

۳. استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

## مقدمه

در بسیاری از مطالعات طولی در پزشکی، هر فرد می‌تواند یک حادثه، مانند عود تومور در قسمت‌های مختلف بدن را، چندین بار تجربه کند. زمان این حوادث بازگشتی (Recurrent event) ذاتاً به یکدیگر وابسته می‌باشند. اغلب بازگشت پیشامدهای مرتبط با بیماری‌های حاد و یا مزمن مانند عود تومورها و یا ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی با افزایش خطر مرگ در ارتباط است. در این صورت فرض سانسور شدن ناآگاهی‌بخش (Non-informative censoring) پیشامد بازگشتی بوسیله مرگ که فرض بسیاری از تحلیل‌های آماری است، نقص می‌شود. اهداف مربوط با آنالیز این‌گونه پیشامدهای بازگشتی می‌تواند شامل توصیف وضعیت فرآیند بازگشتی حادثه در افراد، تغییر نرخ وقوع فرآیند از فردی به فرد دیگر و بررسی رابطه بین متغیرهای مستقل ثابت یا وابسته به زمان، با زمان رخداد توام پیشامدهای بازگشتی و رخداد نهایی باشد. این اهداف از طریق مدل‌های مرتبط با تحلیل پیشامدهای بازگشتی و پیشامد نهایی قابل بررسی است. مدل‌های توام (Joint Models) در تحلیل بقا به دلیل قابلیت بررسی هم‌زمان دو فرآیند پیشامد بازگشتی و رخداد نهایی و دستیابی به برآوردهای ناریب، کافی و کارآ برای پارامترها، مدل‌هایی هستند که برای تحلیل مطالعات پیگیری شامل بررسی هم‌زمان دو واقعه بقا مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱).

ساده‌ترین راه در تحلیل پیشامدهای بازگشتی در نظر گرفتن تنها اولین وقوع برای هر آزمودنی و استفاده از مدل‌های خطرات متناسب کاکس (Cox proportional hazard) برای تنها هر یک از پیشامدها است. این روش مستقیم است و از در نظر گرفتن پیچیدگی‌هایی مانند اثر اولین پیشامد بر خطر وقوع پیشامد بعدی در ادامه مطالعه پرهیز می‌کند. هم‌چنین در نظر گرفتن تنها اولین حادثه برای ارزیابی سابقه طبیعی بیماری و اثرات مداخلات درمانی رضایت‌بخش نیست، علاوه بر آن، این نوع تحلیل از تمام اطلاعات موجود استفاده نمی‌کند و مزایای یک روش درمانی با در نظر گرفتن تنها اولین حادثه، به‌درستی برآورد نمی‌شود. مدل‌های مختلفی

تاکنون برای برآزش به داده‌های حوادث بازگشتی ارائه شده‌اند که در اصل تعمیمی از مدل خطرات متناسب کاکس می‌باشند. علاوه بر این در مطالعاتی که چندین شکست (ابتلای مجدد به وضعیت پره‌دیابت) در مدت زمان پیگیری برای فرد رخ می‌دهد، همواره عوامل فردی به نحوی وجود دارند که موجب همبستگی زمان حوادث در افراد یکسان و نیز علت تفاوت افراد با یکدیگر (پراکندگی بین افراد) می‌باشند. مدل‌های استاندارد بقا همانند مدل خطرات متناسب کاکس اثرات فردی مشاهده نشده را نادیده گرفته و باعث برآورد نادرست پارامترهای مدل می‌شوند. در مطالعات اخیر برای بیان این عوامل ناشناخته و همبستگی بین حوادث ثبت شده از یک فرد، از بکارگیری یک مؤلفه تصادفی (Random effect) استفاده می‌شود. این مؤلفه تصادفی شکنندگی (Frailty) نام دارد. شکنندگی اغلب بیان‌کننده اثر تصادفی، ارتباط و پراکندگی مشاهده نشده در داده‌های بقاست. در همه این مدل‌ها، پیشامد نهایی اصلی که با پیشامدهای بازگشتی گذشته وابسته است سانسور فرض می‌شود و در نتیجه فرض سانسور شدن ناآگاهی‌بخش پیشامدهای بازگشتی به‌وسیله رخداد نهایی که فرض بسیاری از تحلیل‌های آماری است، نقص می‌شود. مدل‌بندی توام برای چنین حالتی به دلیل قابلیت مطالعه هم‌زمان دو فرآیند و دستیابی به برآوردهای ناریب و کافی برای پارامترها جهت تحلیل بسیاری از مطالعات پیگیری مناسب هستند (۱).

## مروری بر روش‌های تحلیلی پیشین:

برای تحلیل این نوع از مطالعات، اولین بار Li QH و Lagakos SW روش حاشیه‌ای معرفی شده توسط وی\_لین\_ویسفلد را مورد بازبینی قرار دارند. در این نوع تحلیل‌ها، آن‌ها پیشامد نهایی را به عنوان پیشامد سانسور شده برای هر پیشامد بازگشتی، در نظر گرفتند با این وجود مدل‌های حاشیه‌ای معرفی شده توسط آنان وابستگی بین پیشامدهای بازگشتی و نهایی را در نظر نمی‌گرفت (۳-۲). لانکاستر و اینتراتور مدل‌بندی پارامتری توام عود مکرر بیماری را از طریق مدل‌بندی فرآیند پواسن در نظر گرفتند.

الگوریتم‌های عددی هستند که در مدل‌هایی با اثرات تصادفی استفاده می‌شوند. الگوریتم EM معمولاً برای برآوردیابی در مدل‌های شکست استفاده می‌شود ولی این روش برآوردگر مجزا از توزیع نتیجه می‌دهد و در نتیجه برآورد مستقیمی از تابع خطر به دست نمی‌آید (۱۱).

در پژوهش حاضر به منظور در نظر گرفتن هم‌زمان دو فرآیند پیشامد بازگشتی و رخداد نهایی و به دست آوردن نتایج دقیق‌تر از مدل شکنندگی توأم برای پیشامدهای بازگشتی و پیشامد نهایی با روش درست‌نمایی توانیده (Penalized Likelihood) ناپارامتری برای برآورد توابع خطر، استفاده گردیده است. این روش با سانسور شدن آگاهی‌بخش برای پیشامد بازگشتی نیز سازگار است و با ارائه برآوردهای هموار (Smoothing) از توابع خطر که نشان دهنده‌ی نرخ بروز رخداد نهایی در اپیدمیولوژی هستند، گسترشی از روش‌های پیشین ارائه شده است.

برای تحلیل پیشامدهای بازگشتی، می‌توان بر روی مدل‌های زمان بین پیشامدها (یعنی فاصله زمان‌ها) و یا زمان تا رخ داد پیشامدها (یعنی زمان‌های تقویم (Gap times) متمرکز شد (۱۲). این دو رویکرد مختلف برای در نظر گرفتن مقیاس زمانی با مدل‌های نیمه مارکف مرتبط هستند که در آن‌ها احتمال تبدیل میان دو واقعه تنها به زمان ورود به مطالعه وابسته است. در این مقاله مدل شکنندگی توأم را بر اساس دو مقیاس زمانی بررسی می‌کنیم.

در بخش‌های بعدی ابتدا مدل شکنندگی توأم و سپس ساختار لگاریتم درست‌نمایی توانیده کامل را مورد بررسی قرار خواهیم داد. در نهایت کاربرد این مدل را بر اساس یک مدل بالینی واقعی نشان خواهیم داد.

### روش‌ها

در این بخش مدل شکنندگی توأم و روش درست‌نمایی جزئی توانیده را معرفی و کاربرد آن را در تحلیل داده‌های حاصل از یک مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر که در مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم اصفهان انجام شده است، نشان می‌دهیم. مطالعه مذکور یک مطالعه پیشگیری از شیوع بالاتر ابتلا به دیابت و در نتیجه کاهش عوارض نامطلوب این

مدل ناشی از همبستگی بین بستری بودن در بیمارستان (به عنوان حادثه بازگشتی) و مرگ (به عنوان یک رخداد نهایی) برای هر فرد در نظر گرفته شد (۴). گوش و لین یک فرمول حاشیه‌ای توأم برای بررسی فرآیند پیشامد بازگشتی و زمان سانسور شدن وابسته به آن پیشنهاد کردند (۵). سینها و مایتی با استفاده از یک روش بیزی از مدل توأم تعمیر یافته برای داده‌های گروه-شمارش (Panel-count) و وابستگی نهایی به آن استفاده کردند (۶). لین ات آل یک مدل نیمه پارامتری توأم برای تابع چگالی پیشامدهای بازگشتی و رخداد نهایی بوسیله مدل شکنندگی گاما مشترک پیشنهاد کرد. در این مدل‌ها اثر شکنندگی روی پیشامدهای بازگشتی و نرخ رخداد نهایی یکسان در نظر گرفته نشده بود (۷). هانگ و راندو مدل‌بندی توأم را برای پیشامد بازگشتی و رخداد نهایی وابسته به آن با یک شکنندگی مشترک پیشنهاد کردند (۸-۹). پس از آن در این حوزه تحقیقات کاربردی منتشر گردید تا اینکه بلیت یک مدل شکنندگی توأم بدون نیاز به اطلاعاتی از علل مرگ با استفاده از مدل خطر مازاد (Excess hazard model) را ارائه نمود (۱۰). مطالعه حاضر سعی دارد با استفاده از مدل شکنندگی توأم با فرض توزیع لگ-نرمال برای شکنندگی به مدل‌بندی پیشامدهای بازگشتی پره‌دیابت و رخداد نهایی دیابت بپردازد.

روش برآورد پارامترها در مدل شکنندگی تقریباً به دو گروه تابع درست‌نمایی و بیزی تقسیم می‌شود. در روش درست‌نمایی، پارامترهای رگرسیون و شکنندگی با ماکزیمم کردن تابع درست‌نمایی حاشیه‌ای مناسب برآورد می‌شوند. برای به دست آوردن تابع درست‌نمایی حاشیه‌ای لازم است که پیش فرض استقلال شرطی زمان حوادث به شرط شکنندگی وجود داشته باشد. معمولاً از الگوریتم‌های عددی برای تقریب زدن تابع درست‌نمایی حاشیه‌ای استفاده می‌شود. الگوریتم (EM یا Expectation-maximization algorithm)، روش (REML یا Restricted maximum likelihood approach)، روش گاوسی درجه دو (Gaussian quadrature)، روش درست‌نمایی جزئی توانیده از جمله

مشاهده شده و  $N_i^{D^*}(t) = I(D_i \leq t)$  نشانگر رخداد نهایی واقعی است. این فرآیند در خطر بودن فرد در زمان  $t$  را نشان می‌دهد این وضعیت با تابع  $Y_i(t) = I(T_i^* \geq t)$  نشان داده می‌شود و تعداد پیشامدهای بازگشتی که در بازه‌های کوچک  $[t, t + dt]$  رخ می‌دهند را با  $dN_i^{R^*}(t) = N_i^{R^*}((t + dt)^-) - N_i^{R^*}(t^-)$  نشان می‌دهیم که در آن  $dN_i^{R^*}(t) = Y_i(t)dN_i^{R^*}(t)$  تعریف می‌کنیم (۹).

را بر اساس داده‌های مشاهده شده و شکنندگی مشاهده نشده  $\omega_{\mathcal{F}_t} = \sigma\{Y_i(u), N_i^R(u), N_i^{D^*}(u), Z_i(u), 0 \leq u \leq t, \omega_i, i = 1, 2, \dots, n\}$

در نظر می‌گیریم. همچنین بر این اساس مفروضاتی را خواهیم داشت: فرض می‌کنیم که پیشامد بازگشتی و رخداد نهایی و فرآیند سانسور شدن پیوسته باشد به طوری که پیشامدهای بازگشتی و رخداد نهایی نتوانند به طور هم‌زمان رخ دهند. مقدار  $N_i^{R^*}(t)$  بعد از زمان  $D_i$  ثابت است ولی بعد از زمان  $C_i$  می‌تواند افزایش یابد. این بدین معنی است که پیشامد رخداد نهایی مانع رخداد پیشامد بازگشتی می‌شود ولی سانسور شدن نمی‌تواند مانع رخداد پیشامد بازگشتی شود.  $Y_i(t)r_i(t)$  را شدت پیشامدهای بازگشتی در زمان  $t$  در محیط تابعی  $(\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}$  به شرط کووریت‌ها، شکنندگی و شرط  $D_i \geq t$  با استفاده از رابطه زیر در نظر می‌گیریم.

$$r_i(t)dt = dR_i(t) = P(dN_i^{R^*}(t) = 1 | Z_i(t), \omega_i, D_i \geq t) \quad (1)$$

برای توضیح نرخ واقعه بازگشتی در میان بیمارانی که اخیراً زنده بوده‌اند (به عنوان یک ویژگی سانسور شدن مستقل) داریم

$$P(dN_i^{R^*}(t) = 1 | \mathcal{F}_t^-) = Y_i(t)dR_i(t) = Y_i(t)r_i(t)dt \quad (2)$$

به طور مشابه شدت مرگ در زمان  $t$ ، به شرط کووریت‌ها، شکنندگی با استفاده از رابطه زیر تعریف می‌شود.

$$\lambda_i(t)dt = d\Lambda_i(t) = P(dN_i^{D^*}(t) = 1 | Z_i(t), \omega_i, D_i \geq t) \quad (2)$$

سانسور شدن مستقل برای مرگ سپس نیازمند  $\cdot P(dN_i^{D^*}(t) = 1 | \mathcal{F}_t^-) = Y_i(t)d\Lambda_i(t) = Y_i(t)\lambda_i(t)dt$  است. همسو با مدل لیو و ولف، مدل توام توابع خطر برای

بیماری مزمن است که برای مدت ۹ سال پیگیری شده و داده‌های مورد مطالعه از اطلاعات ۱۰۱۶ نفر (۸۲۵ زن و ۱۹۱ مرد) از هر یک از افراد ۳۵ تا ۵۵ سال خانواده بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شامل خواهر، برادر و یا پدر و مادر (بستگان درجه اول) که به درمانگاه‌های مرکز غدد و متابولیسم اصفهان مراجعه نموده‌اند، فراهم گشته است.

### مدل‌بندی توأم برای پیشامدهای بازگشتی و پیشامد نهایی

در این مدل‌بندی اگر  $N$  فرد مورد مطالعه قرار گیرند و  $X_{ij}$ ،  $j$ -امین پیشامد بازگشتی برای فرد  $i$  ام باشد به طوری که  $(i = 1, 2, \dots, N)$  و  $(j = 1, \dots, n_i)$  باشد. و زمان سانسور شدن برای پیشامد بازگشتی را با  $C_i$  و زمان مرگ را با  $D_i$  نشان دهیم.

را با  $t$  را با ابتدا  $X_{ij}$  را به عنوان زمان تا رخداد پیشامد و  $T_{ij} = \min(X_{ij}, C_i, D_i)$  را متناسب با هر زمان پیگیری در نظر می‌گیریم.  $\delta_{ij}$  یک نشانگر برای پیشامدهای بازگشتی است که اگر مشاهده سانسور و یا فرد مرده باشد مقدار ۰ و اگر  $X_{ij}$  مشاهده شده باشد مقدار ۱ می‌گیرد  $(\delta_{ij} = I(T_{ij} = X_{ij}))$  که در آن  $I_0$  تابع نشانگر است. به طور مشابه  $T_i^*$  زمان آخرین پیگیری فرد  $i$ -ام برای مشاهده سانسور شده و رخداد نهایی می‌باشد  $(\delta_i^* = I(T_i^* = D_i))$  و  $T_i^* = \min(C_i, D_i)$ . آنچه ما واقعا مشاهده می‌کنیم  $(T_{ij}, \delta_{ij}, \delta_i^*)$  است [۹].

هم‌چنین با استفاده از تئوری فرآیند شمارشی (Counting process) چند متغیره،  $N_i^{R^*}(t)$  را به عنوان تعداد واقعی پیشامدهای بازگشتی در بازه  $(0, t]$  برای هر فرد تعریف می‌کنیم. به دلیل سانسور شدن نمی‌توان مقدار  $N_i^{R^*}(\cdot)$  را مشاهده نمود در واقع  $N_i^{R^*}(t) = N_i^{R^*}(\min(T_i^*, t))$  که تعداد پیشامدهای بازگشتی را می‌شمارد، ممکن است کمتر از  $N_i^{R^*}(t)$  باشد. به طور مشابه،  $N_i^{D^*}(t) = I(T_i^* \leq t, \delta_i^* = 1)$  نشانگر رخداد نهایی

## استنباط در مدل شکنندگی توام

در این بخش تابع لگاریتم درستنمایی کامل را برای زمان‌های تقویمی (یا زمان تا رخ داد پیشامد) و چگونگی تبدیل آن را برای زمان‌های فاصله‌ای (یا زمان بین پیشامدها) را نشان می‌دهیم.

فرض کنید  $\phi = (r(\cdot), \lambda(\cdot), \beta, \alpha, \theta)$  عبارت زیر از لگاریتم درستنمایی حاشیه‌ای کامل در مقیاس زمانی تقویمی به دست می‌آید.

$$l(\phi) = \sum_i \left\{ \sum_j \delta_{ij} \log r_i(T_{ij}) + \delta_i^* \log \lambda_i(T_i^*) - \log \Gamma\left(\frac{1}{\theta}\right) - (1/\theta) \log \theta \right. \\ \left. + \log \int_0^\infty \omega^{(N_i^*(T_i^*) + \alpha \delta_i^* + \frac{1}{\theta} - 1)} \exp\left(-\omega \int_0^{T_i^*} dR_i(t) - \omega^\alpha \int_0^{T_i^*} d\Lambda_i(t)\right) \right. \\ \left. - \frac{\omega}{\theta} d\omega \right\} \quad (6)$$

با  $T_{in_i} = T_i^*$  و  $T_{i \cdot} = \cdot$  برای هر فرد فرض می‌کنیم که آخرین مشاهده زمان سانسور شدن و یا یک زمان مرگ باشد تابع  $\Lambda_i(t) = \int^t \lambda_i(u) du$  (و زمان عود دوباره نباشد)، تابع خطر تجمعی برای مرگ، با  $\Lambda_i(\cdot | \omega) = \omega^\alpha \Lambda_i(\cdot)$   $R_i(t) = \int^t r_i(u) du$  تابع خطر تجمعی برای پیشامدهای بازگشتی با  $R_i(\cdot | \omega) = \omega R_i(\cdot)$  است [۹]. بر اساس مقیاس زمانی فاصله‌ای، عبارت درستنمایی یکسان است به جز اینکه  $T_{ij}$  بوسیله  $S_{ij} = T_{ij} - T_{ij-1}$  جایگزین می‌شود و رابطه (۶) به صورت زیر تغییر می‌یابد:

$$l(\phi) = \sum_i \left\{ \sum_j \delta_{ij} \log r_i(S_{ij}) + \delta_i^* \log \lambda_i(T_i^*) - \log \Gamma\left(\frac{1}{\theta}\right) - (1/\theta) \log \theta \right. \\ \left. + \log \int_0^\infty \omega^{(N_i^*(T_i^*) + \alpha \delta_i^* + \frac{1}{\theta} - 1)} \exp\left(-\omega \sum_{i=1}^{n_i} \int_0^{S_{ij}} dR_i(s) - \omega^\alpha \int_0^{T_i^*} d\Lambda_i(t)\right) \right. \\ \left. - \frac{\omega}{\theta} d\omega \right\} \quad (7)$$

پیشامد بازگشتی  $(r_i(t))$  و مرگ  $(\lambda_i(\cdot))$  به صورت زیر است:

$$\begin{cases} r_i(t | \omega_i) = \omega_i r_i(t) \exp(\beta' Z_i(t)) = \omega_i r_i(t) \\ \lambda_i(t | \omega_i) = \omega_i^\alpha \lambda_i(t) \exp(\beta' Z_i(t)) = \omega_i^\alpha \lambda_i(t) \end{cases} \quad (4)$$

اثر متغیرهای توضیحی برای زمان‌های مرگ و بازگشتی متفاوت فرض می‌شود. پارامترهای  $\beta_r$  و  $\beta_\lambda$  در جملات احتمال پیشامدهای بازگشتی و پیشامد مرگ، قابل تفسیر است به ترتیب، به شرط پیشامد گذشته و زنده ماندن فرد اثر تصادفی  $\omega_i$  (شکنندگی‌ها) مستقل فرض می‌شود. تابع چگالی شکنندگی گاما با میانگین یکتا و واریانس  $\theta$  انتخاب می‌شود. وابستگی بین  $T_{ij}$  و  $T_i^*$  به شرط  $Z_i(t)$  به این دلیل است که  $\omega_i$ ‌های مشاهده نشده زمان‌های بازگشتی و مرگ را تحت تاثیر قرار می‌دهد. پارامتر شکنندگی  $\omega_i$  اثر کووریت‌های مشاهده نشده را در نظر می‌گیرد (۹).

در مدل‌های قدیمی در رابطه (۴)،  $\alpha = \cdot$  فرض می‌شد، که  $\lambda_i(t)$  وابسته به  $\omega_i$  نیست و بنابراین مرگ (یا پیشامد نهایی) برای نرخ پیشامد بازگشتی  $r_i(t)$  حاوی اطلاعاتی نیست، یعنی دو نرخ  $\lambda_i(t)$  و  $r_i(t)$  به شرط کووریت‌ها، مرتبط نیستند. وقتی  $\alpha = 1$  اثر شکنندگی برای پیشامدهای بازگشتی و برای پیشامد نهایی یکسان است. وقتی  $\alpha > 1$  نرخ بازگشتی و نرخ مرگ رابطه مثبت دارند یعنی شکنندگی بالاتر باعث افزایش ریسک بازگشتی و افزایش ریسک مرگ می‌شود (۹).

در فرمول‌ها بر اساس مقیاس زمانی فاصله‌ای،  $T_{ij}$  بوسیله  $S_{ij} = T_{ij} - T_{ij-1}$  یا  $T_{i \cdot} = \cdot$  برای توابع خطر بازگشتی جایگزین می‌شود و مدل توام متناظر با آن به صورت زیر است:

$$\begin{cases} r_i(s | \omega_i) = \omega_i r_i(s) \exp(\beta' Z_i(s)) = \omega_i r_i(s) \\ \lambda_i(t | \omega_i) = \omega_i^\alpha \lambda_i(t) \exp(\beta' Z_i(t)) = \omega_i^\alpha \lambda_i(t) \end{cases} \quad (5)$$

یک ترکیب خطی از چند جمله‌ای مرتبه دوم پله‌ای تقریب زده می‌شود (۱۵).

### داده‌های مورد استفاده جهت ارائه یک کاربرد مدل‌بندی توام وقایع بازگشتی و رخداد نهایی

داده‌های مورد مطالعه حاصل از یک مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر است که در مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم اصفهان انجام شده است. مطالعه مذکور یک مطالعه پیشگیری از شیوع بالاتر ابتلا به دیابت و در نتیجه کاهش عوارض نامطلوب این بیماری مزمین است که برای مدت ۹ سال پیگیری شده و داده‌های مورد مطالعه از اطلاعات ۱۰۱۶ نفر (۸۲۵ زن و ۱۹۱ مرد) از هر یک از افراد ۳۵ تا ۵۵ سال خانواده بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شامل خواهر، برادر و یا پدر و مادر (بستگان درجه اول) که به درمانگاه‌های مرکز غدد و متابولیسم اصفهان مراجعه نموده‌اند، فراهم گشته است.

از تمامی افراد مورد مطالعه، به صورت ناشتا تست تحمل گلوکز خوراکی با ۷۵ گرم گلوکز انجام شده است. سپس نمونه‌های خون در فواصل ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از مصرف محلول گلوکز از آنها گرفته شده است. بر اساس این نتایج و با توجه به معیار ADA افراد مورد مطالعه به دو دسته افراد دارای دیابت و یا پرده‌دیابت تقسیم‌بندی شدند (۱۶). شرکت‌کنندگان در مطالعه، در صورت وجود سابقه مصرف مواد مخدر، سیگار، مشروبات الکلی و استفاده اخیر از داروهای مؤثر بر متابولیسم قند از مطالعه خارج گردیده‌اند. عدم تمایل بیمار برای ثبت اطلاعات، وقوع بیماری ثانویه، و نیاز به درمان‌های مداخله‌گر از معیارهای خروج افراد از مطالعه بوده‌اند. اطلاعات مربوط به سوابق خانوادگی افراد شرکت‌کننده در قالب پرسش‌نامه پرسیده شده است. جمع‌آوری داده‌ها به وسیله کارشناسان تغذیه آموزش دیده از طریق آموزش‌های فردی و گروهی انجام شده و پس از تحویل فرم ثبت غذایی به شرکت‌کنندگان، تکمیل پرسش‌نامه توسط خود افراد صورت گرفته است. این پرسش‌نامه جهت بررسی چگونگی دریافت هر یک از گروه‌های غذایی مورد استفاده قرار گرفته است. در طول مطالعه در صورت ابتلای افراد به دیابت، این افراد از دوره پیگیری خارج شده و درمان‌های مرتبط را دریافت می‌نمایند. بارداری و سایر بیماری‌ها، از دیگر معیارهای خروج افراد از مطالعه می‌باشند.

### روش درست‌نمایی تاوانیده نیمه پارامتری

به منظور برآورد پارامترها در مدل شکنندگی معمولاً از الگوریتم EM استفاده می‌شود ولی این روش برآوردگر مجزا از توزیع نتیجه می‌دهد و در نتیجه برآورد مستقیمی از تابع خطر به دست نمی‌آید. در این مطالعه از روش درست‌نمایی جزئی تاوانیده که با سانسور شدن آگاهی‌بخش برای پیشامد بازگشتی سازگار است و با در نظر گرفتن هم‌زمان دو فرآیند پیشامد بازگشتی و رخداد نهایی، منجر به برآوردهای دقیق‌تری می‌گردد برای برآورد  $\beta, \theta, \alpha$  و تابع خطر پایه  $r \cdot (t)$  برای پیشامدهای بازگشتی و  $\lambda \cdot (t)$  برای زمان‌های مرگ که فرض می‌شود هموار (Smooth) است، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

می‌توان توابع خطر پایه هموار را با توابع خطر پله‌ای که اغلب غیر واقعی هستند برآورد کنیم. تابع درست‌نمایی به‌وسیله یک عبارت که مقادیر بزرگ می‌گیرد، جریمه می‌شود. بنابراین، لگاریتم درست‌نمایی تاوانیده تعریف می‌شود:

$$l(r \cdot (\cdot), \lambda \cdot (\cdot), \beta, \alpha, \theta) = l(\phi) - \kappa_1 \int_0^{\infty} r \cdot^{k_h}(t) dt - \kappa_2 \int_0^{\infty} \lambda \cdot^{k_h}(t) dt \quad (8)$$

در اینجا  $l(\lambda \cdot (\cdot), \beta, \alpha, \eta)$  لگاریتم درست‌نمایی کامل

تعریف شده در (۶) است و  $\kappa \geq 0$  پارامتر هموار مثبت است. ماکزیمم کردن رابطه (۸) برآوردگرهای ماکزیمم درست‌نمایی تاوانیده (MPnLE)،  $\hat{\beta}, \hat{\alpha}, \hat{\lambda} \cdot (t), \hat{r} \cdot (t)$  و  $\hat{\theta}$  را نتیجه

می‌دهد. در اینجا  $\hat{H}^{-1}$  برآوردگر واریانس است (۱۴-۱۳).

برآوردگرهای  $\hat{r} \cdot (t), \hat{\lambda} \cdot (t)$  را نمی‌توان دقیقاً محاسبه نمود ولی با استفاده از روش‌های اسپلاین (Splines) می‌توان تقریبی از آن‌ها ارائه نمود. اسپلاین توابع چندجمله‌ای هستند که به طور خطی ترکیب شده‌اند. ما از توان سوم (M-splines یا Monotone regression splines) استفاده می‌کنیم که نوع دیگری از مکعب (B-splines یا B-splines Basis) است. M-splines غیرمنفی و به سادگی قابل انتگرال‌گیری و مشتق‌گیری است. وقتی از مکعب اسپلاین (یا از مرتبه ۴) استفاده می‌کنیم مشتق دوم  $r$  و  $\lambda$  به‌وسیله

دوباره به حالت پره‌دیابت باز می‌گردد و برخی در نهایت به بیماری دیابت مبتلا می‌شوند که باید تحت درمان‌های مستدل دارویی قرار گیرند. شناخت عوامل مؤثر بر این نوسانات و نهایتاً ابتلا به دیابت دارای اهمیت ویژه‌ای است چرا که شناخت این عوامل موجب می‌گردد تکرار وضعیت نامناسب و یا ابتلا به بیماری مزمن نهایی به نحوی کنترل گردد و از هزینه‌های بیشتر در بخش درمان جلوگیری به عمل آید.

هدف از این مطالعه برآورد یک مدل توأم برای ارزیابی عوامل خطر مرتبط با بازگشت پره‌دیابت و ابتلا به دیابت، با توجه به سانسور شدن آگاهی‌بخش بوسیله ابتلا به دیابت است. اگر زمان‌های ابتلا به دیابت وابسته به زمان‌های بازگشت پره‌دیابت باشد ضروری است که از یک مدل توأم برای استنباط استفاده کنیم. نکته مهم دیگر این است که افرادی که در معرض خطر بالاتر بازگشت پره‌دیابت هستند آیا در معرض خطر بالاتر ابتلا به دیابت هستند یا خیر. این مدل ارتباط بین بازگشت پره‌دیابت و ابتلا به دیابت را ارزیابی می‌کند.

### یافته‌ها

میانگین سنی شرکت‌کنندگان  $43/5 \pm 6/3$  سال می‌باشد.  $72/6$  درصد شرکت‌کنندگان ۳ مرتبه یا بیشتر و  $41/5$  درصد افراد ۴ تا ۹ مرتبه مورد بررسی قرار گرفته‌اند. یک شخص ممکن است چندین پیشامد پره‌دیابت داشته باشند. بر این اساس  $57/5$  درصد ( $584$  نفر) شرکت‌کنندگان یک‌بار،  $12/7$  درصد ( $129$  نفر) دو بار و  $1/8$  درصد ( $18$  نفر) سه بار پیشامد پره‌دیابت را تجربه نموده‌اند و  $8$  درصد ( $285$  نفر) در کل دوره پیگیری به پره‌دیابت مبتلا نشده‌اند. علاوه بر این در بین کل افراد  $84$  نفر به دیابت مبتلا شده‌اند.

مشخصات اولیه دموگرافیک شرکت‌کنندگان در جدول ۱ آمده است. شاخص‌های خونی شرکت‌کنندگان در مطالعه دارای درصد فراوانی به شکل زیر هستند: کلسترول خوب بالا  $34$  درصد، تری‌گلیسیرید نرمال  $53$  درصد، نسبتاً بالا  $20$  درصد، بالا  $26$  درصد و خیلی بالا  $1$  درصد. همچنین درصد فراوانی اجزای عملکرد غذایی شرکت‌کنندگان فامیل درجه اول افراد دیابتی به شکل زیر است:  $54$  درصد افراد مورد مطالعه چربی

افرادی که پیشامد پره‌دیابت را تجربه نکرده‌اند و یا در بازه زمانی مشخص از مطالعه خارج گردیده‌اند، در روند تحلیل‌های آماری، به صورت انواع داده‌های سانسور شده در نظر گرفته شده‌اند. در این پیگیری یک شخص ممکن است چندین پیشامد پره‌دیابت داشته باشد. تکرار پیشامد پره‌دیابت بر اساس تغییر وضعیت از نرمال به پره‌دیابت و برعکس حداقل یک بار در طول دوره پیگیری تعریف می‌شود. در این مطالعه متغیر پاسخ بازگشت پره‌دیابت و ابتلا به دیابت در طی دوره پیگیری و متغیرهای بررسی شده شامل جنس، سن به صورت طبقه‌بندی (کمتر از ۴۰ سال، ۴۰ تا ۵۰ سال و بیشتر از ۵۰ سال) ( $18-17$ )، اضافه وزن (شاخص توده بدنی کمتر از  $25$ ، بین  $25$  تا  $30$  و بیشتر از  $30$  (کیلوگرم بر مترمربع)) ( $19$ )، نسبت دور کمر به دور باسن بالا (بیشتر از  $0/95$  سانتی‌متر برای مردان و بیشتر از  $0/8$  سانتی‌متر برای زنان) ( $20$ )، HDL (پایین: کمتر از  $50$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در زنان و کمتر از  $40$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در مردان و بالا: بیشتر از  $60$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) ( $21$ )، تری‌گلیسیرید (طبیعی: کمتر از  $150$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، نسبتاً بالا: بین  $150$  تا  $199$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و بالا: بین  $200$  تا  $499$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و بسیار بالا: بیشتر از  $500$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) ( $22$ )، پروتئین (کمتر از  $12$ ، بین  $12$  تا  $15$  و بیشتر از  $15$  درصد از کل انرژی دریافتی) ( $22$ )، کربوهیدرات دریافتی از مواد غذایی مصرف شده (کمتر از  $40$ ، بین  $40$  تا  $65$  و بیشتر از  $65$  (درصد از کل انرژی دریافتی)) ( $22$ )، چربی (کمتر از  $25$ ، بین  $25$  تا  $35$  و بیشتر از  $35$  درصد از کل انرژی دریافتی) ( $22$ ) و انرژی دریافتی (کمتر از  $1/7$  کیلوکالری در روز و بیشتر از  $1/7$  کیلوکالری در روز) ( $22$ ) دریافتی می‌باشند. تجزیه و تحلیل داده‌های این مطالعه به‌وسیله بسته‌ی نرم‌افزاری  $R-2,15,2$  و با استفاده از بسته frailty pack صورت گرفته است.

### بازگشت ابتلا به پره‌دیابت و ابتلا به دیابت در فامیل درجه اول مبتلایان به دیابت نوع دو

مشاهدات نشان داده‌اند در بسیاری از موارد وضعیت افراد تحت مطالعه به صورت بازگشتی میان وضعیت پره‌دیابت و سالم در حال تغییر است ( $16$ ). بدین معنا که در یک زمان با رعایت رژیم غذایی و سایر دستورالعمل‌های مناسب، بیمار از پره‌دیابت به سالم تغییر وضعیت داده و بعد از گذشت زمان

کمتر از ۴۰ درصد انرژی دریافتی در فامیل درجه یک مبتلایان به دیابت می‌باشد.

طبق جدول ۲ جنس، شاخص توده‌بدنی و نسبت دور کمر به دور باسن از عوامل خطر ابتلا به واقعه نهایی دیابت می‌باشند. خطر ابتلا به واقعه نهایی دیابت در افراد با مصرف پروتئین بین ۱۲ تا ۱۵ درصد انرژی دریافتی به طور معنی‌داری، ۰/۱۹ برابر (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۶۰-۰/۰۶) بیشتر از مصرف پروتئین کمتر از ۱۲ درصد انرژی دریافتی و مصرف پروتئین بالای ۱۵ درصد انرژی دریافتی به طور معنی‌داری، ۰/۱۹ برابر (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۶۶-۰/۰۶) بیشتر از مصرف پروتئین کمتر از ۱۲ درصد انرژی دریافتی در فامیل درجه یک مبتلایان به دیابت می‌باشد.

مقدار مثبت  $\hat{\alpha} = ۱۲/۱۶$  (درجه ارتباط بین پیشامدهای بازگشتی و پیشامد نهایی) در مدل توأم نشان می‌دهد که بروز پیشامدهای بازگشتی پرهدیابت با ابتلا به دیابت ارتباط مثبت دارد. بیماران با مقدار شکنندگی بالاتر، نرخ بازگشت پرهدیابت و نرخ ابتلا به دیابت بالاتری دارند.  $\theta$  (واریانس شکنندگی) اندازه همگونی بین مشاهدات را نشان می‌دهد.  $\hat{\theta} = ۰/۱۰$

نشان می‌دهد نرخ بازگشت‌ها در بین بیماران دارای تغییرات کمی می‌باشد.

شکل ۱ تابع خطر بازگشت پرهدیابت ابتلا به دیابت را با استفاده از مدل توأم نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که با گذشت زمان خطر ابتلا به دیابت و بازگشت پرهدیابت افزایش می‌یابد.

بین ۲۵ تا ۳۵ گرم و ۴۲ درصد پروتئین بین ۱۵-۱۲ درصد انرژی دریافتی و ۴۵ درصد پروتئین بالای ۱۵ درصد انرژی دریافتی و ۷۵ درصد کربوهیدرات بین ۴۵ تا ۶۵ و ۲۴ درصد کربوهیدرات بالای ۶۵ درصد انرژی دریافتی، مصرف نموده‌اند، ۹۱ درصد میزان انرژی دریافتی پایین‌تر از مقدار استاندارد مورد نیاز دریافت نموده‌اند.

در این مطالعه با توجه به اینکه چندین شکست (ابتلای مجدد به وضعیت پرهدیابت) در مدت زمان پیگیری برای بعضی از افراد رخ می‌دهد و در بیشتر مواقع به دیابت مبتلا می‌شوند، عوامل فردی وجود دارند که باعث همبستگی زمان این حوادث در فرد شده و نیز علت تفاوت افراد از یکدیگر (پراکندگی بین افراد) است. بر این اساس از بین مدل‌های موجود برای تحلیل داده‌های حوادث بازگشتی، مدل شکنندگی که در آن منابع همبستگی از طریق متغیرهای مستقل معلوم بیان نمی‌شود، مورد استفاده قرار گرفته است. با توجه به اینکه بسیاری از افراد بعد از بازگشت پرهدیابت نهایتاً به دیابت مبتلا می‌شوند، از بین مدل‌های مختلف شکنندگی، مدل شکنندگی توأم با روش برآوردیابی تابع درست‌نمایی توان‌آمیده برای تحلیل وضعیت موجود، استفاده گردیده است.

جدول ۲ نتایج مدل توأم تعدیل شده لگ-نرمال را با حذف اثر میزان انرژی دریافتی نشان می‌دهد. طبق جدول ۲ جنس، سن، شاخص توده‌بدنی و نسبت دور کمر به دور باسن از عوامل خطر بازگشت پرهدیابت می‌باشند. خطر بازگشت پرهدیابت در افراد با مصرف کربوهیدرات بالای ۶۵ درصد انرژی دریافتی به طور معنی‌داری، ۳/۴۸ برابر (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۲/۱۷-۱/۰۰) بیشتر از مصرف کربوهیدرات



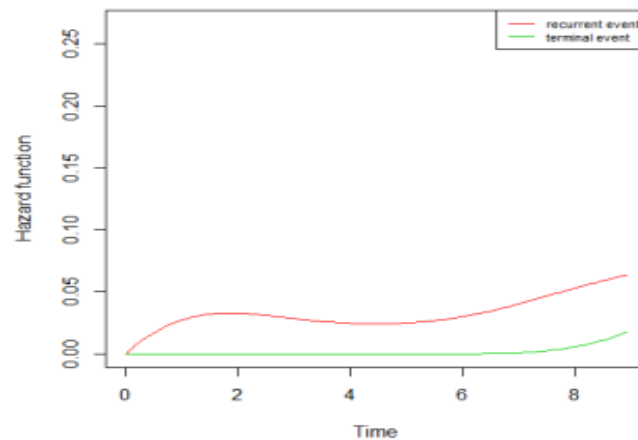
جدول ۱. آماره‌های توصیفی (فراوانی و درصد) ۱۰۱۶ نفر از شرکت‌کنندگان فامیل درجه اول افراد دیابتی

متغیر	فراوانی (درصد)
جنس	زن (۸۱/۲) ۸۲۵
	مرد (۱۸/۸) ۱۹۱
سن	$\leq 40$ (۳۷/۶) ۳۸۲
	۴۰-۵۰ (۴۶/۹) ۴۷۶
	$> 50$ (۱۵/۶) ۱۵۸
توده بدنی (شاخص $\text{kg/m}^2$ )	$\leq 25$ (۱۵) ۱۵۰
	۲۵-۳۰ (۴۶) ۴۷۲
	$> 30$ (۳۹) ۳۹۴
نسبت دور کمر به دور (cm)	بالا (۵۲/۳) ۵۳۱
	پایین (۴۷/۷) ۴۸۵
LHD (mg/dl)	بالا (۳۴) ۳۵۱
	پایین (۶۶) ۶۶۵
تری گلیسیرید (mg/dl)	نرمال (۵۳) ۵۴۴
	نسبتا بالا (۲۰) ۲۰۱
	بالا (۲۶) ۲۶۱
	خیلی بالا (۱) ۱۰
چربی (%)	$\leq 25$ (۲۹/۷) ۳۰۲
	۲۵-۳۵ (۵۴/۶) ۵۵۵
	$> 35$ (۱۵/۶) ۱۵۹
پروتئین (%)	$\leq 12$ (۱۳) ۱۲۹
	۱۲-۱۵ (۴۲) ۴۲۴
	$> 15$ (۴۵) ۴۶۳
کربوهیدرات (%)	$\leq 40$ (۱) ۱۳
	۴۰-۶۵ (۷۵) ۷۶۳
	$> 65$ (۲۴) ۲۴۱
انرژی (kj/d)	بالا (۹) ۸۵
	پایین (۹۱) ۹۳۱

جدول ۲. نتایج مدل‌بندی شکنندگی توام ۱۰۱۶ نفر از شرکت‌کنندگان فامیل درجه اول افراد دیابتی

ابتلا به دیابت			با بازگشت پره دیابت			متغیر	
P-مقدار	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	نسبت خطر	P-مقدار	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	نسبت خطر		
		۱			۱	مرد	جنس
۰/۰۴	۰/۱۴-۰/۹۶	۱/۷	۰/۰۰۹	۰/۶۳-۰/۹۴	۰/۷	زن	
		۱			۱	≤۴۰	سن
۰/۷۱	۰/۵۹-۲/۱۳	۱/۱۲	۰/۱۷	۰/۹۵-۱/۳۰	۱/۱۱	۴۰-۵۰	
۰/۱۱	۰/۸۳-۶/۰۶	۲/۲۴	۰/۰۱	۱/۰۵-۱/۵۹	۱/۲۹	>۵۰	
		۱			۱	≤۲۵	شاخص توده بدنی (kg/m <sup>2</sup> )
۰/۳۰	۰/۶۲-۴/۶۶	۱/۶۹	۰/۰۴	۱/۰۱-۱/۵۶	۱/۲۵	۲۵-۳۰	
۰/۰۲	۱/۱۲-۸/۴۲	۳/۰۷	۰/۰۹	۰/۹۷-۱/۵۲	۱/۲۱	>۳۰	
		۱			۱	پایین	نسبت
۰/۰۲	۱/۱۵-۵/۲۹	۲/۴۶	۰/۰۰۲	۱/۰۸-۱/۴۶	۱/۲۵	بالا	دور (cm) دور کمر به باسن
		۱			۱	بالا	(mg/dl) LHD
۰/۲۵	۰/۷۶-۲/۷۵	۱/۴۴	۰/۵۹	۰/۹۰-۱/۲۱	۱/۰۴	پایین	
		۱			۱	بالا	تری
۰/۳۴	۰/۳۵-۱/۴۵	۰/۷	۰/۲۸	۰/۷۷-۱/۰۸	۰/۹۱	نرمال	گلیسیرید (mg/dl)
۰/۳۵	۰/۲۹-۱/۵۵	۰/۶۷	۰/۵۴	۰/۷۷-۱/۱۵	۰/۹۴	نسبتا بالا	
۰/۱۰	۰/۶۸-۷۲/۹۷	۷/۰۱	۰/۲۵	۰/۷۷-۲/۷۰	۱/۴۳	خیلی بالا	
		۱			۱	≤۲۵	چربی (%)
۰/۳۸	۰/۶۸-۶/۶۰	۲/۱۱	۰/۳۱	۰/۹۱-۱/۴۶	۱/۱۵	۲۵-۳۵	
۰/۱۹	۰/۴۹-۶/۳۴	۱/۷۵	۰/۲۳	۰/۸۷-۱/۵۶	۱/۱۶	>۳۵	
		۱			۱	≤۱۲	پروتئین (%)
۰/۰۰۴	۰/۰۶-۰/۶۰	۰/۱۹	۰/۸۹	۰/۷۸-۱/۲۵	۰/۹۸	۱۲-۱۵	
۰/۰۰۸	۰/۰۶-۰/۶۶	۰/۱۹	۰/۶۱	۰/۸۳-۱/۳۶	۱/۰۶	>۱۵	
		۱			۱	≤۴۰	کربوهیدرات ت (%)
۰/۸۸	۰/۰۴-۱۴/۶۵	۰/۸۰	۰/۰۸	۰/۸۵-۱۰/۱۲	۲/۹۳	۴۰-۶۵	
۰/۹۰	۰/۰۵-۲۶/۹۳	۱/۱۹	۰/۰۴	۱/۰۰-۱۲/۱۷	۳/۴۸	>۶۵	

• با تعدیل اثر میزان انرژی دریافتی (کمتر از ۱/۷ کیلوکالری در روز و بیشتر از ۱/۷ کیلوکالری در روز)



نمودار ۱. تابع خطر بازگشت پره دیابت و ابتلا به دیابت

بقا همانند مدل خطرات متناسب کاکس اثرات فردی مشاهده نشده را نادیده گرفته و باعث برآورد نادرست پارامترهای مدل می‌شوند. در مطالعات اخیر برای کنترل این عوامل ناشناخته و همبستگی بین حوادث ثبت شده از یک فرد، از مدل‌های شکنندگی استفاده می‌کنند. در زمانی که مشاهده پیشامدهای بازگشتی در مطالعه با از دست دادن دوره پیگیری، به پایان رسیدن دوره مطالعه و یا رخداد یک پیشامد نهایی مانند مرگ و یا ابتلا به یک بیماری با وضعیت ثابت، به پایان برسد، پیشامد شکست نهایی با پیشامدهای بازگشتی گذشته وابسته می‌شود و فرض سانسور شدن ناآگاهی بخش پیشامدهای بازگشتی بوسیله رخداد نهایی که فرض بسیاری از تحلیل‌های آماری است، نقص می‌شود. مدل‌های توأم برای فرآیند بقا به دلیل قابلیت مطالعه هم‌زمان دو فرآیند و دستیابی به برآوردهای ناریب و کافی پارامترها برای تحلیل بسیاری از مطالعات پیگیری مناسب هستند معمولاً در مدل‌های توأم از روش برآوردیابی الگوریتم EM برای پیشامدهای بقا استفاده می‌شود. در این مقاله روش برآوردیابی ماکزیمم درستنمایی توانیده در برآورد ناپارامتری توابع خطر پایه در مدل شکنندگی توأم با سانسور از راست و تأخیر در ورود را معرفی کردیم. استنباط درست و سریع از مزایای این روش برآوردیابی است. مزیت اصلی مدل‌های شکنندگی توأم این است که هم‌زمان به

## بحث

در تحلیل پیشامدهای بازگشتی، مدل‌های خطرات متناسب کاکس برای تنها هر یک از پیشامدها برازش داده می‌شوند. که این روش مستقیم است و از نظر گرفتن پیچیدگی‌هایی مانند اثر اولین حادثه بر خطر وقوع حوادث بعدی در ادامه مطالعه پرهیز می‌کند. در نظر گرفتن تنها اولین حادثه برای ارزیابی سابقه طبیعی بیماری و اثرات مداخلات درمانی رضایت‌بخش نیست، علاوه بر آن، این نوع تحلیل از تمام اطلاعات موجود استفاده نمی‌کند و مزایای یک روش درمانی با در نظر گرفتن تنها اولین حادثه، به درستی برآورد نمی‌شود. روش‌های مختلفی مانند مدل‌های حاشیه‌ای، مدل‌های شرطی و مدل اندرسون و گیل برای تحلیل این گونه پیشامدها پیشنهاد شده است. ولی در مطالعاتی که چندین شکست در مدت زمان پیگیری برای فرد رخ می‌دهد، همواره عوامل فردی به نحوی وجود دارند که موجب همبستگی زمان حوادث در افراد یکسان و نیز علت تفاوت افراد با یکدیگر می‌باشند. اگر چه برخی از این عوامل با متغیرهای مستقل اندازه‌گیری شده و به صورت مشخص بیان می‌شوند اما واضح است که در تحقیقات بالینی تمام عوامل به علل مختلف از جمله محدودیت‌های مالی، غیر قابل اندازه‌گیری بودن و یا ناشناخته بودن آن‌ها قابل شناسایی و ثبت نیستند. مدل‌های استاندارد

شدید در خطر ابتلا به دیابت، در بالای صدک ۲۰ ام میزان برخی شاخص‌های تن‌سنجی رخ می‌دهد (۲۷). در مطالعات مختلف که به بررسی اثر درشت‌مغذی‌ها شامل پروتئین، کربوهیدرات و چربی از رژیم غذایی دریافتی در بیماران دیابتی و پره‌دیابتی پرداخته‌اند نتایج متفاوتی مشاهده می‌شود. نتایج مطالعه ما در بررسی ارتباط اثر عملکرد تغذیه‌ای شرکت‌کنندگان و بازگشت پره‌دیابت و دیابت نشان می‌دهد تنها پروتئین بین ۱۵-۱۲ درصد انرژی دریافتی با ابتلا به دیابت و کربوهیدرات بالای ۶۵ درصد انرژی دریافتی با بازگشت پره‌دیابت ارتباط معنی‌دار آماری داشته‌اند. اثر مصرف درشت‌مغذی‌ها برای درمان دیابت بزرگترین سؤال حال حاضر، در تحقیقات علوم تغذیه بر روی ابتلا به دیابت است. اگر چه بررسی اثر درشت‌مغذی‌ها در کنترل دیابت نوع ۲ به دلیل وجود مخدوش‌کننده‌های متعدد، به‌ویژه با در نظر گرفتن اثر وزن و مصرف داروهای دیگر با مشکل تفسیری مواجه است اما برخی مطالعات سعی در بررسی این مطلب داشته‌اند. مطالعات انجام یافته در گذشته نشان داده‌اند اگر چه میزان پروتئین در رژیم غذایی میزان قند خون را افزایش نمی‌دهد، اما می‌تواند موجب تحریک ترشح انسولین شود. اختلال در سوخت و ساز پروتئین، که ممکن است با کمبود انسولین و مقاومت به انسولین ایجاد شود، معمولاً با کنترل خوب قند خون، اصلاح می‌گردد (۲۹-۲۸). معیار تعیین میزان مصرف پروتئین در بیماران پره‌دیابتی با نحوه عملکرد کلیه مرتبط است. در حقیقت در افراد بدون نفروپاتی، هیچ مدرکی برای کاهش مصرف پروتئین وجود ندارد. با این حال، محدودیت مصرف پروتئین ممکن است اثر مثبتی بر دفع آلبومین ادرار و میزان فیلتراسیون گلومرولی در بیماران با مراحل پیشرفته‌تر دیابت داشته باشد (۲۸). در بررسی اثر مصرف کربوهیدرات بر دیابت نوع ۲، ساماها در سال ۲۰۰۳ در مطالعه خود نشان داد که حساسیت به انسولین در افرادی با رژیم غذایی کم کربوهیدرات نسبت به افرادی که رژیم کم چرب مصرف نموده‌اند بهبود بیشتری یافته است (۳۰). در چند کارآزمایی بالینی و یک متآنالیز نیز اثر رژیم غذایی با کربوهیدرات بالا و

تحلیل پیشامدهای بازگشتی و پیشامد نهایی (مرگ) می‌پردازد و وابستگی بین این دو فرآیند را لحاظ می‌کند. در این مطالعه کاربرد این مدل را در داده‌های حاصل از یک مطالعه گذشته‌نگر که به بررسی عوامل موثر بر ابتلا به پره‌دیابت و دیابت در فامیل درجه یک مبتلایان به دیابت نوع دو می‌پردازد بررسی نمودیم. مطالعات مختلفی با استفاده از مدل‌های شکنندگی و کاکس به بررسی عوامل خطر پره‌دیابت و دیابت پرداخته‌اند ولی هیچ مطالعه‌ای به طور هم‌زمان عوامل خطر دیابت و پره‌دیابت را در نظر نگرفته است. با توجه به نتایج حاصل از مطالعه حاضر، خطر بازگشت پره‌دیابت و ابتلا به دیابت به طور معنی‌داری در زنان بالاتر از مردان و علاوه بر این در گروه با سن بالای ۵۰ نیز خطر بازگشت پره‌دیابت، بالاتر است. حصول این نتیجه، شاید به دلیل فعالیت فیزیکی کمتر در زنان ایرانی به دلیل صرف بیشتر وقت آنان در خانه است. البته اخذ این نتیجه مشابه با دیگر مطالعات مبتنی بر جمعیت است، که به بررسی این موضوع پرداخته‌اند. همانند مطالعه‌ای انجام یافته در شمال ایران که به بررسی ارتباط برخی عوامل دموگرافیک و شیوع دیابت نوع دو پرداخته است (۲۳). مطالعه مشابه دیگری در شرق خاورمیانه نیز به نتایج مشابهی در ارتباط بین فاکتورهای جمعیتی و میزان شیوع پره‌دیابت دست یافته است (۲۵-۲۴). از نتایج دیگر مطالعه پیش رو بر روی بستگان درجه اول بیماران دیابتی، وجود یک ارتباط مثبت میان اندازه‌های تن‌سنجی شامل شاخص توده‌بدنی و نسبت دور کمر به دور باسن و خطر بازگشت پره‌دیابت و ابتلا به دیابت است. مطالعات بسیاری در کشورهای مختلف به بررسی ارتباط میان شاخص‌های تن‌سنجی و ابتلا به دیابت نوع دو پرداخته‌اند. یک مطالعه طولی ۵ ساله بر روی مردان آمریکایی نشان می‌دهد که پس از تعدیل اثر شاخص توده‌بدنی، افزایش شاخص نسبت دور کمر به دور باسن توانسته عامل خطر ابتلا به دیابت را در ۵ درصد افراد مورد مطالعه افزایش دهد (۲۶). مطالعه دیگر بر روی زنان سوئدی به مدت ۱۲ سال نشان می‌دهد که افزایش

به دیابت نوع دو نشان داده شد. نتایج مثال بالینی مدل‌بندی هم‌زمان عوامل مؤثر بر پیشامد بازگشت پره‌دیابت و ابتلا به دیابت به عنوان پیشامد نهایی نشان می‌دهد که جنسیت، سن، شاخص توده‌بدنی، نسبت دور کمر به دور باسن و مصرف کربوهیدرات از عوامل مؤثر بر بازگشت پره‌دیابت و جنسیت، شاخص توده‌بدنی، نسبت دور کمر به دور باسن و مصرف پروتئین از عوامل مؤثر بر ابتلا به دیابت در بستگان درجه اول مبتلایان به دیابت نوع دو است.

### تشکر و قدردانی

در پایان، از تمامی بیمارانی که با صبر و همکاری خود اجرای این طرح پژوهشی را ممکن ساختند، و نیز از کارکنان و مدیریت مرکز تحقیقات دیابت که در انجام طرح بالینی مرتبط با داده‌های این تحقیق همکاری داشته‌اند کمال تشکر را داریم.

نرمال بر روی کنترل قند خون در بیماران پره‌دیابتی و دیابتی بررسی شده است که در چهار مطالعه تفاوت معنی‌داری در کنترل قند خون در مقایسه رژیم غذایی پرکربوهیدرات با رژیم غذایی معمولی مشاهده شده (۳۱-۳۲، ۲۸-۲۹) و در دو مطالعه دیگر نیز ارتباط معنی‌داری بین مصرف کربوهیدرات و خطر افزایش قند خون یافت نشده است (۳۳-۳۴).

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه مدل شکنندگی توأم با روش برآوردیابی ماکزیمم درست‌نمایی توان‌یافته مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شد که این مدل‌ها به دلیل قابلیت مطالعه هم‌زمان دو فرآیند و دستیابی به برآوردهای ناریب و کافی برای پارامترها جهت تحلیل بسیاری از مطالعات پیگیری مناسب هستند و طی یک مثال بالینی کاربرد این نوع مدل‌بندی در بررسی هم‌زمان عوامل مؤثر بر پیشامد بازگشت پره‌دیابت و ابتلا به دیابت به عنوان پیشامد نهایی در بستگان درجه اول مبتلایان

### References

1. Cook R J, Lawless JF. Analysis of repeated events. *Statistical Methods in Medical Research* 2002; 11(2): 141-66.
2. Li QH, Lagakos SW. Use of the Wei-Lin-Weissfeld method for the analysis of a recurring and a terminating event. *Statistics in Medicine* 1997; 16: 925-40.
3. Wei LJ, Lin DY, Weissfeld L. Regression analysis of multivariate in-complete failure time data by modeling marginal distributions. *Journal of the American Statistical Association* 1989; 84: 1065-1073.
4. Lancaster T, Intrator O. Panel data with survival: hospitalization of HIV-positive patients. *Journal of the American Statistical Association* 1998; 93: 46-53.
5. Ghosh D, Lin DY. Semiparametric analysis of recurrent events data in the presence of dependent censoring. *Biometrics* 2003; 59: 877-885.
6. Sinha D, Maiti T. A bayesian approach for the analysis of panel-count data with dependent termination. *Biometrics* 2004; 60(1): 34-40.
7. Liu L, Wolfe RA, Huang X. Shared frailty models for recurrent events and a terminal event. *Biometrics* 2004; 60(3): 747-56.
8. Huang CY, Wang MC. Joint modeling and estimation for recurrent event processes and failure time data. *Journal of the American Statistical Association* 2004; 99(468):1153-65.
9. Rondeau V, Mathoulin-Pelissier S, Jacqmin-Gadda H, Brouste V, Soubeyran P. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation : application on cancer events. *Biostatistics* 2007; 8(4): 708-21.
10. Belot A, Rondeau V, Remontet L, Giorgi R. The CENCOR working survival group. A joint frailty model to estimate the recurrence process and the disease-specific mortality process without needing the cause of death. *Statistics in Medicine* 2014; 33(18): 47-66.
11. Rondeau V, Commenges D, Joly P. Maximum penalized likelihood estimation in a gamma-frailty model. *Lifetime data analysis* 2003; 9(2): 139-53.

12. Duchateau L, Janssen P, Kezic I, Fortpied C. Evolution of recurrent asthma event rate over time in frailty models. *Applied statistics* 2003; 52: 355-363.
13. O'Sullivan F. Fast computation of fully automated log-density and log-hazard estimators. *SIAM Journal of Science and Statistical Computation* 1988; 9: 363-379.
14. Joly P, Commenges D, Letenneur L. A penalized likelihood approach for arbitrarily censored and truncated data: application to age-specific incidence of dementia. *Biometrics* 1998; 54: 185-194.
15. Knight K, Xekalaki E. *Mathematical Statistics* 2000; 3(5): Chapman & Hall/CRC.
16. Tabák A.G, et al. Pre-diabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet* 1989; 379(9833): 2279-90.
17. Dheeraj K, Hazel A, Stephanie C, Kevin S. C, Hugh J. Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes Correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 911-7
18. Sebire N J, Jolly M, Harris J P, Wadsworth J, Joffe M, Beard R W, Regan L, Robinson S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287213 pregnancies in London. 2001; 25(8): 1175-1182
19. Amini M, Janghorbani M. Diabetes and impaired glucose regulation in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes in Isfahan, Iran: prevalence and risk factors. *The review of diabetic studies: RDS* 2007; 4(3): 169.
20. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(1):48-53.
21. Azizi F1, Rahmani M, Ghanbarian A, Emami H, Salehi P, Mirmiran P, Sarbazi N. Serum lipid levels in an Iranian adult's population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(4): 9-311.
22. Paula T, Sandra S, Allison A, Mary P. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. 2002; 102(11): 163-1621.
23. Azimi-Nezhad M, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanisation, education, marital status and occupation. *Singapore medical journal* 2008; 49(7): 571.
24. Abdelmoneim I, Al-Homrany M. Health education in the management of diabetes at the primary health care level: is there a gender difference? *Eastern Mediterranean health journal= La revue de sante de la Mediterranee orientale= al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit* 2002; 8(1): 18-23.
25. Rhee M.K, et al. Barriers to diabetes education in urban patient's perceptions, patterns, and associated factors. *The Diabetes Educator* 2005; 31(3):410-417.
26. Chan J.M, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes care* 1994; 17(9): 961-969.
27. Lundgren H, et al. Adiposity and adipose tissue distribution in relation to incidence of diabetes in women: results from a prospective population study in Gothenburg, Sweden. *International journal of obesity* 1988; 13(4):413-423.
28. Simpson R, et al. Macronutrients have different metabolic effects in nondiabetics and diabetics. *The American journal of clinical nutrition* 1985; 42(3): 449-453.
29. Estrich D, et al. Effects of co-ingestion of fat and protein upon carbohydrate-induced hyperglycemia. *Diabetes* 1967; 16(4): 232-237.
30. Samaha F.F, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *New England Journal of Medicine* 2003; 348 (21): 2074-2081.
31. Barnard N.D, et al. A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled 74-wk. clinical trial. *The American journal of clinical nutrition* 2009; 89(5): 1588S-1596S.

32. Rodríguez-Villar C, et al. Comparison of a high-carbohydrate and a high-monounsaturated fat, olive oil-rich diet on the susceptibility of LDL to oxidative modification in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine* 2004; 21(2): 142-149.
33. Saldana T.M, Siega-Riz A.M, Adair L.S. Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *The American journal of clinical nutrition* 2004; 79(3): 479-486.
34. Wheeler M.L, et al. Macronutrients, Food Groups, and Eating Patterns in the Management of Diabetes a systematic review of the literature. *Diabetes care* 2012; 35(2): 434-45.

Archive of SID

## Joint frailty models for over time modeling recurrent events and a final event using penalized likelihood estimation method and its application in medical data

Akram Yazdani <sup>1</sup>, Marjan Mansourian <sup>2</sup>, Masoud Amini <sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Repeated events in cohort studies can be terminated by loss to follow-up, end-of-study, or a major failure event such as death or stable disease. In this regard, the major failure event can be correlated with recurrent events, thus the usual assumption (no-informative censoring of the recurrent event process by death) required by most statistical analyses, can be violated. Joint modeling as an appropriate way of analysis for this kind of data, can investigating two processes, simultaneously and leads to unbiased and efficient parameter estimations.

**Methods:** In the present study, joint frailty model with maximum penalized likelihood method is introduced and used for analyzing real clinical data of cohort study was included first-degree relatives (FDR) of type 2 diabetes patients who attending to Isfahan endocrine and metabolism research center. The R-software (version 2.15.2) was used to fit the models.

**Findings:** The hazard ratios adjusted by energy intake showed that pre-diabetes recurrent rate is 3.48 times higher in Individual with carbohydrate greater than 65 percent energy intake, than Individual with lower than 40 percent energy intake. The hazards for terminal events as diabetes adjusted by energy intake indicated that the rate of diabetes 0.19 times higher in individual with protein 12-15 percent energy intake than individuals with protein lower than 12 percent energy intake and 0.19 times higher in individuals with protein greater than 15 percent energy intake than individual with protein lower than 12 percent energy intake.

**Conclusion:** Adjusting life style through the nutritional status and anthropometric measure adjustments can effect on the prevalence of diabetes between FDRs who have genetics risk factors.

**Key Words:** Diabetes, Joint frailty models, Penalized likelihood, Pre-diabetes, Recurrent events

**Citation:** Yazdani A, Mansourian M, Amini M. **Joint frailty models for over time modeling recurrent events and a final event using penalized likelihood estimation method and its application in medical data.** J Health Syst Res 2015; 11(1):201-216

Received date: 02.04.2015

Accept date: 31.05.2015

1. MSc Student, Department of Biostatistics and Epidemiology, Health School, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. Assistant, Department of Biostatistics and Epidemiology, Health School, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran (Corresponding Author) Email: j\_mansourian@hlth.mui.ac.ir
3. Professor, Isfahan Endocrinology and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran