

تحلیل داده‌های بقای سانسوریده با استفاده از روش‌های کاهش بعد بسنده: مطالعه قند و لیپید تهران

اعظم راستین^۱، محمدرضا فریدروحانی^۲، امیرعباس مومنان^۳، فاطمه اسکندری^۴، داود خلیلی^۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۱۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۹/۱

چکیده:

بیماری‌های قلبی-عروقی شایع‌ترین علت مرگ و میر در سراسر جهان است. از سوی دیگر برای تعیین یک مدل بقای مناسب به‌منظور پیشگویی خطر بروز بیماری‌های قلبی و شناسایی عوامل خطر ساز مهم در بروز این بیماری‌ها باید شکل تابعی که زمان بقا و عوامل خطر ساز را به هم مرتبط سازد را مشخص کرد. در این مطالعه یک روش کاهش بعد بسنده با استفاده از یک مدل کلی که مدل‌های بقای متداول را به‌عنوان موارد خاص شامل می‌شود، به‌منظور پیشگویی خطر بروز بیماری‌های قلبی پیشنهاد شده است. روش‌های کاهش بعد بسنده بر مبنای رگرسیون وارون که با مدل خطرهای متناسب کاکس ترکیب شده، در مجموع یک عملکرد پیشگویانه خوبی برای بقای آینده افراد دارد.

واژه‌های کلیدی: بیماری‌های قلبی-عروقی، مدل‌های پیشگو، کاهش بعد بسنده، رگرسیون وارون.

۱ مقدمه

منجر به ارزیابی قابل توجه در نمونه شود. از طرف دیگر انتخاب یک مدل مناسب قبل از تحلیل داده‌ها نیازمند اطلاعاتی است که اغلب ناکافی بوده و هنگامی که تعداد پیشگوها زیاد است، تعیین و تشخیص آن دشوارتر می‌شود. در صورتی که به توان تعداد پیشگوها را به‌گونه‌ای مناسب کاهش داد، تحلیل‌های مفیدتری از مدل‌بندی نهایی می‌توان ارائه کرد [۷]؛ یک شیوه مناسب برای کاهش تعداد متغیرهای کمکی در مدل‌های رگرسیونی روش عمومی موسوم به کاهش بعد بسنده است. کاهش بعد بسنده، به هیچ مدل از پیش تعیین شده‌ای نیاز ندارد [۱۰]؛ این روش اطلاعات کامل رگرسیونی را حفظ کرده و مجموعه کوچکی از ترکیب متغیرها را ارائه می‌کند که فرمول‌بندی مدل و پیش‌بینی بر اساس

با وجود پیشرفت‌های قابل توجهی که در کاهش میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عروق کرونر قلب صورت گرفته است، هنوز این بیماری‌ها مهم‌ترین عامل مرگ و میر در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه به شمار می‌آیند [۴]، در کشورهای در حال توسعه و بخصوص در کشور ما به دلیل پایین بودن فرهنگ عمومی در زمینه آشنایی با عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی-عروقی و عدم رعایت اصول پیشگیری از این بیماری‌ها، میزان مرگ و میر ناشی از آن در حال افزایش است [۲].

در مطالعه داده‌های بقا اغلب با پدیده سانسور مواجه هستیم. هنگام بروز این پدیده، ناکامل بودن داده‌های مشاهده شده ممکن است

^۱ دانش آموخته کارشناسی ارشد آمار، دانشگاه شهید بهشتی تهران، ایران

^۲ هیأت علمی گروه آمار، دانشگاه شهید بهشتی تهران، ایران

^۳ پزشک پژوهشگر ارشد، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۴ پزشک پژوهشگر، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۵ متخصص اپیدمیولوژی مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۶ متخصص اپیدمیولوژی مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۷ متخصص اپیدمیولوژی مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۸ متخصص اپیدمیولوژی مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۹ متخصص اپیدمیولوژی مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^{۱۰} متخصص اپیدمیولوژی مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

بعد پیشگوی p -بعدی $\mathbf{X}$ را به وسیله شناسایی بردار سوهای تصویر p -بعدی $\beta_1, \dots, \beta_k$ ($k < p$) در مدل زیر، کاهش می‌دهد:

$$Y = g(\beta'_1 \mathbf{X}, \beta'_2 \mathbf{X}, \dots, \beta'_k \mathbf{X}, \epsilon) \quad (1)$$

که در آن g یک تابع نامعلوم و ϵ خطای تصادفی نامعلوم و مستقل از $\mathbf{X}$ است. زیرفضای تنیده شده توسط β_j ها را برای رگرسیون Y روی $\mathbf{X}$ به شرط (۱) یک زیرفضای کاهش بعد و هر یک از ترکیبات خطی β_j ها یک سوی کاهش بعد مؤثر^۸ نامیده می‌شوند [۸]. روش رگرسیون وارون مسیر منحنی میانگین وارون $E(\mathbf{X} | Y = y)$ را بررسی می‌کند که به آن منحنی وارون در R^p گویند.

الگوریتم SIR

۱. ابتدا $\mathbf{X}$ را با یک تبدیل $Z_i = \hat{\Sigma}_X^{-\frac{1}{2}}(X_i - \bar{X})$ استاندارد کنید، که در آن $\hat{\Sigma}_X$ و $\bar{X}$ به ترتیب ماتریس کوواریانس نمونه‌ای و میانگین نمونه $\mathbf{X}$ هستند.

۲. برد Y را به H ورقه نامتداخل، $I_1, \dots, I_H$ افزایش کنید. اگر n_h تعداد مشاهدات درون ورقه h -ام H ، $h = 1, \dots, H$ باشد در این صورت داریم:

$$n_h = \sum_{i=1}^n I_h(y_i)$$

که I_h تابع نشانگر ورقه h -ام است.

۳. درون هر ورقه h ، میانگین نمونه‌ای Z_i ها که با $\bar{Z}_h$ نشان داده می‌شود، به صورت زیر محاسبه کنید:

$$\bar{Z}_h = \frac{1}{n_h} \sum_{i=1}^n Z_i I_h(y_i).$$

۴. تحلیل مؤلفه اصلی موزون را برای داده‌های $\bar{Z}_h$ به روش زیر به کار گیرید:

$$\hat{\Sigma}_\eta = \sum_{h=1}^H \frac{n_h}{n} \bar{Z}_h \bar{Z}_h^T \quad \square$$

را تشکیل دهید.

$\square$ ویژه مقدارها و ویژه بردارهای $\hat{\Sigma}_\eta$ را بیابید.

این مجموعه انجام می‌گیرد. از این رو کاهش بعد بسنده اغلب یک مسیر مطلوب برای تحلیل داده‌هایی با پیشگوهای با بعد بالا ارائه می‌کند [۶، ۱۰]. یکی از پرکاربردترین روش‌های کاهش بعد بسنده روش رگرسیون وارون ورقه ورقه^۹ (SIR) است که اولین بار توسط لی در سال ۱۹۹۱ معرفی شد [۸]. ایده این روش، وارون کردن رابطه بین متغیر پاسخ و متغیرهای کمکی یا تبیینی است. مزیت این تغییر نقش در این است که مسئله رگرسیون چندبعدی را به حل مسئله رگرسیون وارون یک‌بعدی تبدیل می‌کند تا نتیجه بهتری حاصل شود. روش SIR برای داده‌های سانسور شده بسط داده شده است [۱۰].

در سال‌های اخیر نیز بسط روش‌های کاهش بعد بسنده برای داده‌های سانسور شده مطرح شده است که به عنوان نمونه، کستلی [۸] همزمان با ورقه کردن زمان بقا، ضمن اختصاص وزن‌های مساوی به مشاهدات سانسور شده، یک ماتریس وزن را تشکیل داد. همچنین کوک [۱۰] با یک روش تبدیل، زمان بقا و زمان سانسور را به یک تک متغیره تبدیل کرد. برای به کارگیری روش SIR در تحلیل بقا، چیرسوهو و دیگران [۹] روش رگرسیون وارون ورقه شده ترکیب شده را مطرح کرد.

در این مقاله نشان داده می‌شود که داده‌های رگرسیونی سانسور شده^۷ (CHD) نیز می‌توانند بدون آن که نیازی به شکل تابعی از پیش مشخص شده‌ای داشته باشند، تحلیل شوند.

۲ روش رگرسیون وارون ورقه ورقه

کاهش بعد، بدون از دست دادن اطلاعات یک موضوع کلیدی در رگرسیون است. اگر بتوان بعد بردار پیشگوی $\mathbf{X}$ را بدون از دست دادن اطلاعات مرتبط با رگرسیون کاهش داد، به پیروی از اصطلاحات آمار کلاسیک، آن را کاهش بعد بسنده می‌نامند. نمونه تصادفی $(Y_1, X_1), \dots, (Y_n, X_n)$ را در نظر بگیرید که در آن Y_i پاسخ یک متغیره و X_i بردار p -بعدی از متغیرهای تبیینی است. فرض کنید Y بردار پاسخ‌های تک متغیره نمونه و $\mathbf{X}$ ماتریس طرح $p \times n$ باشد، روش رگرسیون وارون ورقه ورقه،

^۹ Sliced inverse regression

^۷ Coronary heart disease

^۸ Effective dimension reduction (E. D. R)

۱.۲ اصلاح روش SIR برای داده‌های بقای سانسوریده

در مطالعات بقا و بسیاری از تحقیقات پزشکی، متغیر پاسخ، زمان بقای یک بیمار، T ، در نظر گرفته می‌شود که معمولاً تحت تأثیر برداری متشکل از متغیرهای کمکی، $\mathbf{X}$ ، هستند که اغلب فاکتورهای تشخیص بیماری نامیده می‌شوند. اما در عمل همه زمان‌های بقای $T_1, \dots, T_n$ نمونه تصادفی n تایی مشاهده نمی‌شوند و بعضی از زمان‌های بقا به علت اتمام دوره پیگیری سانسور (راست) شده و بعضی دیگر مفقود می‌شوند.

فرض کنید T را زمان بقای واقعی (غیرقابل مشاهده)، C را زمان سانسور، δ را نشانگر سانسور که $\delta = I(T \leq C)$ است و $Y = \min(T, C)$ زمان بقای مشاهده شده و به صورت Y در نظر گرفته می‌شود. متغیرهای تصادفی پیوسته T و C قابل مشاهده نیستند. به علت سانسور راست، فقط Y_i و δ_i قابل مشاهده هستند. بنا بر این نمونه مشاهده شده شامل سه تایی‌های مستقل و هم توزیع (Y_i, X_i, δ_i) ، $i = 1, \dots, n$ ، از توزیع $(Y, \mathbf{X}, \delta)$ خواهند بود. چگونگی تأثیر سانسور بر SIR به رابطه بین زمان سانسور C و متغیر تبیینی $\mathbf{X}$ بستگی دارد. لای [۸] دو مکانیزم سانسور زیر را مورد بررسی قرار داد:

۱.

$$T \perp C | \mathbf{X} \quad (۲)$$

۲.

$$(T, \mathbf{X}) \perp C \quad (۳)$$

شرط (۲)، فرض استقلال متداول برای شناسایی پذیری تحت سانسور تصادفی است. اگر این شرط برقرار نباشد آنگاه اطلاعات بیشتری در باره مکانیزم سانسور لازم است تا یک مدل مناسب ساخته شود. این مسئله در این جا در نظر گرفته نمی‌شود. تحت شرط (۳)، نظریه عمومی SIR را بدون تغییر می‌توان به کار برد و سوهای برآورد شده همچنان سازگار باقی می‌مانند. بنا بر این با فرض استقلال، سانسور در برآورد گره‌های SIR اریبی ایجاد نمی‌کند. اما SIR تحت مکانیزم‌های دیگر سانسور که شرط (۳) برای آنها برقرار نیست، باید اصلاح گردد.

۵. اگر $\hat{\gamma}_1, \dots, \hat{\gamma}_k$ ویژه بردارهای متناظر با بزرگ‌ترین ویژه مقدارهای $\hat{\Sigma}_n$ باشند آنگاه ویژه بردارهای حاصل را به مقیاس $\mathbf{X}$ تبدیل کنید تا برآورد سوهای تصویر SIR به صورت زیر به دست آیند:

$$\hat{\beta}_j = \Sigma_{\mathbf{X}}^{-1} \hat{\gamma}_j, \quad j = 1, \dots, k$$

تا کنون فرض شده که بعد ساختاری k معلوم است. اما در عمل k نامعلوم است و باید آن را برآورد کرد. استنباط روی k اغلب بر مبنای آزمون فرضیه آماری دنباله‌ای به این صورت است که دنباله فرض‌های $k = m$ در مقابل $k > m$ با آغاز از $m = 0$ آزمون می‌شوند. اگر در هر مرحله فرض صفر رد شود m را یک واحد افزایش داده و آزمون فرضیه آماری جدید انجام می‌شود. این دنباله آزمون‌ها در صورت لزوم تا $p - 1 \leq m$ ادامه می‌یابند. لی [۸] آماره زیر را برای آزمون فرضیه آماری دنباله‌ای فوق پیشنهاد داد:

$$\hat{\Lambda}_m = n \sum_{j=m+1}^p \hat{\lambda}_j$$

که در آن $\hat{\lambda}_j$ ها ویژه مقدارهای غیر صفر $var(E(\mathbf{Z}|\mathbf{Y}))$ هستند. او ثابت کرد هنگامی که $\mathbf{Z}$ نرمال باشد، این آماره دارای توزیع خی دو با $(p - m)(h - m - 1)$ درجه آزادی است.

توجه شود که روش SIR هیچ فرض اضافی روی توزیع $Y|\mathbf{X}$ اعمال نمی‌کند از این رو این روش یک انعطاف پذیری کامل در ساختار بندی مدل‌های بعدی ایجاد می‌کند. روش SIR، به شرط خطی، یک شرط روی توزیع حاشیه‌ای $\mathbf{X}$ که به صورت زیر است، نیاز دارد:

$$E[\mathbf{X} | \beta' \mathbf{X} = u] = \mathbf{A}_0 + \mathbf{A}_1 u$$

که در آن $\mathbf{A}_0 \in R^p$ و $\mathbf{A}_1$ یک ماتریس $p \times k$ بعدی است. هنگامی که $\mathbf{X}$ از توزیع نرمال پیروی می‌کند، شرط خطی برقرار است و چون تصویرهای با بعد پایین حاصل از داده‌های با بعد بالا اغلب از توزیع نرمال پیروی می‌کنند، بنا بر این شرط خطی در روش SIR محدودیت شدیدی محسوب نمی‌شود [۷]. خوانندگان علاقه‌مند، برای اطلاعات بیشتر در مورد روش SIR می‌توانند به [۲۸] مراجعه کنند.

بقا، زمان از ورود به مطالعه تا رخداد اولین CHD یا سانسور شدن بر حسب روز را نشان می‌دهد. از مجموع ۶۱۵۸ نفر تحت پوشش مطالعه قند و لیپید تهران، ۵۴۱۷ نفر دارای اطلاعات کامل بودند که در مطالعه حاضر صرفاً این افراد مورد توجه قرار گرفته‌اند. از این تعداد ۲۳۸۳ نفر (۴۴ درصد) را مردان و ۳۰۳۴ نفر (۵۶ درصد) را زنان تشکیل داده‌اند. از ۵۴۱۷ نفر مورد مطالعه ۳۳۲ نفر در طول این مدت دچار بیماری‌های قلبی شدند که ۲۱۶ نفر آنها مرد و ۱۱۶ نفر زن بودند، البته ۵۰۸۵ نفر همچنان زنده مانده‌اند یا اطلاعات دقیقی از وضعیت بقای آنها موجود نیست و به‌عنوان مشاهدات سانسور شده راست در نظر گرفته شدند که این امر باعث وجود تعداد زیادی داده سانسور شده (بیش از ۹۰ درصد) در مشاهدات شد. با استفاده از برآورد کاپلان-مهیر میانگین بقای در طی میانه ۱۰ سال پیگیری کل افراد ۷۵/۳۹۵۰ روز با انحراف معیار ۷۷/۶ به دست آمد که این میانگین در زنان ۳۹۹۶ و در مردان ۳۸۹۷ روز بود. p -مقدار حاصل از آزمون لگ‌رتبه‌ای برای بررسی وجود تفاوت بین بقای دو گروه نشان می‌دهد که اختلاف معنی داری بین بقای مردان و زنان وجود دارد ($p = ۰/۰۰۱$). به عبارت دقیق‌تر بقای زنان نسبت به بقای مردان بیشتر بوده و مردان بیشتر از زنان تحت تأثیر عوامل مخاطره بیماری‌های قلبی هستند.

به دنبال مراحل شرح داده شده در قبل، روش SIR سانسور شده را روی داده‌های CHD و گروه مردان اجرا می‌شود. با معنی‌دار شدن سه ویژه-مقدار اول از دنباله ویژه-مقدارهای خروجی حاصل از این روش، تصویر داده‌ها در سه سوی تصویرهای $SIR_1 = \beta_1'X$ ، $SIR_2 = \beta_2'X$ و $SIR_3 = \beta_3'X$ در نظر گرفته می‌شود.

برآوردهای پایه β_1 ، β_2 و β_3 در جدول ۱ آمده است. همان‌طور که از جدول مشاهده می‌شود متغیرهای مصرف داروی کاهنده چربی خون و مصرف داروی کاهنده فشار خون، استعمال دخانیات، نمایه توده بدنی در هر سه سو در مقایسه با سایر متغیرها ضرایب بالاتری دارند. در حالی که متغیرهای سن، فشارخون سیستولیک، اندازه دور کمر، HDL سرم خون، در دو سو و متغیرهای فشار خون دیاستولیک، قند خون ناشتا تنها در یک سو ضرایب بالایی را منعکس می‌کنند. در جدول ۱ برآوردهای

در واقع هنگامی که پاسخ‌ها سانسور شده باشند، روش رگرسیون وارون ورقه ورقه را نمی‌توان به کار برد و یا برای استفاده از آنها شرایط محدودکننده‌ای لازم است. لی و دیگران [۱۱] پیشنهاد دادند که Y را می‌توان به ترتیب درون هر زیرنمونه $\delta = ۰$ و $\delta = ۱$ افزایش کرد، آن‌گاه سایر مراحل مانند روش SIR معمولی باقی می‌ماند.

پس از کاهش بعد، بسیاری از روش‌های هموارسازی و نمایش‌های گرافیکی با موفقیت بیشتری انجام خواهند گرفت [۵]. مدل‌های پیشگو نیز می‌توانند بر اساس داده‌های کاهش یافته ساخته شوند. برای مثال مدل‌های بقا مانند مدل مخاطره متناسب کاکس را می‌توان با سوهای تصویر شده به‌عنوان متغیرهای جدید تبیینی برازش داد و از این مدل برازش داده شده برای پیش‌بینی احتمال بقای افراد استفاده کرد. همچنین با استفاده از ویژه مقادیر و نمودارهای با بعد پایین می‌توان مناسب بودن مدل بقای متداول را بررسی کرد. این نمودارها اطلاعات با ارزشی را در باره الگوی کلی سانسور، وجود داده‌های پرت یا دور افتاده ممکن و شکل سطح رگرسیون ارائه می‌کند [۹].

۳ تحلیل داده‌های CHD

مطالعه قند و لیپید تهران مطالعه‌ای است که به‌طور جامع عوامل خطر ساز آترواسکلروز (با توجه ویژه به اختلالات متابولیسم قند و لیپید) در جمعیت شهری تهرانی شناسایی نموده، هدف از آن ارائه راه‌حلی برای تغییر در شیوه زندگی این جمعیت و پیشگیری از بروز دیابت شیرین و دیسلیپیدمی است. این مطالعه از سال ۱۳۷۸ شروع شده است و در آن حدود ۱۵۰۰۰ نفر از مردم شرق تهران مورد بررسی قرار گرفته‌اند. داده‌ها با استفاده از پرسشنامه، آزمایش و معاینه بالینی گردآوری شدند. جزئیات کامل روش تحقیق این طرح در [۲] است.

تحلیل حاضر، به‌منظور بررسی عوامل مؤثر در بروز بیماری‌های عروق کرونر قلب با استفاده از روش‌های کاهش بعد بسنده انجام گرفته است. در این پژوهش همه افراد بالای ۳۰ سال مطالعه قند و لیپید تهران که مبتلا به دیابت نبوده و سابقه بیماری‌های قلبی نیز نداشته‌اند، در نظر گرفته شده‌اند. متغیر زمان

مناسب، مدل خطرهای متناسب کاکس است، این مدل روی متغیرهای کاهش یافته حاصل از روش SIR سانسور شده برازش داده می شود. بر این اساس بهترین مدل های برازش یافته برای مردان و زنان به ترتیب زیر به دست می آیند:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(-3.23SIR_1 - 0.215SIR_2^2)$$

و

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(-9.58SIR_1 - 0.43SIR_2^2).$$

به عبارت دیگر در بهترین مدل باقیمانده از برازش مدل خطرهای متناسب کاکس به سوهای معرفی شده در بخش قبل به دو گروه مردان و زنان اولین سوی متناظر با β_1 در مدل باقی مانده است. به منظور ارزیابی عمومی مجموعه عوامل خطرزا در بیماری های عروق کرونر قلب افراد، امتیازات خطر CHD را محاسبه کرده تا بر این اساس برآوردی از بقای افراد به دست آیند.

حاصل از برازش مدل مخاطره متناسب کاکس نیز آمده است. تحلیل مشابهی را برای زنان انجام داده و با توجه به آزمون بعد این بار تصویر داده ها در دو سوی تصویر $SIR_1 = \beta_1'X$ و $SIR_2 = \beta_2'X$ در نظر گرفته می شود. برآوردهای پایه β_1 و β_2 در جدول ۲ آمده است. از جدول ۲، متغیرهای مصرف داروی کاهنده چربی خون و مصرف داروی کاهنده فشار خون، اندازه دور کمر، نمایه توده بدنی، فشار خون دیاستولیک، سن در هر دو سوی تصویر ضرایب بالاتری دارند، در حالی که متغیرهای فشارخون سیستولیک، HDL سرم خون فقط در یک سوی تصویر ضرایب بالایی را منعکس می کنند که این موضوع با برآوردهای حاصل از رگرسیون کاکس سازگار است.

۱.۳ پیشگویی و اعتبارسنجی

از آنجا که کاهش بعد بسنده هیچ فرض مدلبندی را در مرحله کاهش بعد اعمال نمی کند مدلی را می توان بر مبنای متغیرهای کمکی شناسایی شده برازش داد. با توجه به این که در برازش داده های بقای سانسور شده، یکی از مدل های بسیار مختلف و

جدول ۱. برآورد سوهای تصویر (β_1 ، β_2 و β_3) حاصل از روش رگرسیون وارون ورقه ورقه و برآورد ضریب رگرسیونی (β_0) حاصل از مدل

کاکس برای داده های CHD در گروه مردان

عوامل خطرزا	برآورد مدل کاکس β_0	برآورد پایه اول β_1	برآورد پایه دوم β_2	برآورد پایه سوم β_3
سن	۰/۰۴۸	۰/۰۰۲	-۰/۰۴۵	-۰/۰۱۷
فشارخون سیستولیک	۰/۰۰۸	-۰/۰۰۲	-۰/۰۲۲	۰/۰۳۱
فشارخون دیاستولیک	۰/۰۰۶	۰/۰۰۴	۰/۰۰۵	-۰/۰۸۵
اندازه دور کمر	۰/۰۰۳	۰/۰۰۱	-۰/۰۳۰	-۰/۰۲۷
نمایه توده بدنی	-۰/۰۶۲	-۰/۰۱۰	۰/۰۷۶	۰/۱۸۲
قندخون ناشتا	-۰/۰۰۸	۰/۰۰۱	۰/۰۰۴	-۰/۰۲۹
کلسترول	۰/۰۰۵	۰/۰۰۰	۰/۰۰۴	-۰/۰۰۳
تری گلیسیرید	۰/۰۰۱	۰/۰۰۰	-۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
سرم HDL	-۰/۰۲۱	-۰/۰۰۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۷
قندخون دو ساعته	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۰	۰/۰۰۱	-۰/۰۱۲
استعمال دخانیات	۰/۳۰۱	-۰/۲۲۳	-۰/۲۶۵	-۰/۱۵۸
مصرف داروی کاهنده فشارخون	۰/۴۲۷	-۰/۱۴۶	-۰/۵۸۴	-۰/۸۸۴
مصرف داروی کاهنده چربی خون	-۰/۲۹۶	۰/۸۸۹	۰/۶۹۶	۰/۸۵۶

جدول ۲. برآورد سوهای تصویر ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$) حاصل از روش رگرسیون وارون ورقه ورقه و برآورد ضریب رگرسیونی (β_0) حاصل از مدل

کاکس برای داده‌های CHD در گروه زنان

عوامل خطرزا	برآورد مدل کاکس β_0	برآورد پایه اول β_1	برآورد پایه دوم β_2
سن	۰/۰۶۶	۰/۰۶۸	-۰/۰۲۸
فشارخون سیستولیک	۰/۰۰۲	-۰/۰۰۵	-۰/۰۱۵
فشارخون دیاستولیک	۰/۰۰۶	۰/۰۳۵	۰/۰۱۸
اندازه دور کمر	۰/۰۱۵	-۰/۰۹۸	-۰/۰۲۸
نمایه توده بدنی	۰/۰۱۶	۰/۲۴۷	۰/۰۳۷
قندخون ناشتا	-۰/۰۱۳	۰/۰۰۹	۰/۰۱۱
کلسترول	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	-۰/۰۰۳
تری گلیسیرید	۰/۰۰۰	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۱
سرم HDL	۰/۰۱۱	-۰/۰۲۲	۰/۰۰۳
قندخون دو ساعته	۰/۰۰۶	-۰/۰۰۳	-۰/۰۰۳
استعمال دخانیات	۰/۲۲۸	-۰/۱۸۲	-۰/۰۰۵
مصرف داروی کاهنده فشارخون	۰/۷۱۴	-۰/۸۹۸	-۰/۹۸۹
مصرف داروی کاهنده چربی خون	-۰/۳۰۱	۰/۹۲۱	۰/۵۳۱

این امتیازات که از مدل برازش یافته فوق به دست می‌آیند ($p = ۰/۰۰۰$) میانگین بقا در گروه زنان کم‌مخاطره با تعداد عبارت‌اند از:

۲۶۵۲ نفر برابر ۴۰۲۹ و با انحراف معیار ۱۶/۵ و در گروه زنان پرمخاطره با تعداد ۳۸۲ نفر برابر ۳۷۵۷ و با انحراف معیار ۲۴/۴۰ است که این اختلاف معنی‌دار است ($p = ۰/۰۰۲$).

$$f(SIR) = -۳/۲۳SIR_1 - ۰/۲۱۵SIR_2^2$$

برای مردان و

$$f(SIR) = -۹/۵۸SIR_1 - ۰/۴۳SIR_2^2$$

به‌منظور ارزیابی توان پیشگویی روش پیشنهادی، ۱۰۰ اعتبارسنجی به‌طور جداگانه برای گروه مردان و زنان انجام شده است. در هر اعتبارسنجی به‌طور تصادفی افراد به دو گروه داده‌های آموزشی و آزمایشی (برای مردان به‌ترتیب با اندازه‌های ۱۹۰۷ و ۴۷۶ و برای زنان به‌ترتیب با اندازه‌های ۲۴۲۸ و ۶۰۶) تقسیم‌بندی شدند. از آن‌جا که نتایج یک الگوی کیفی مشابه را نشان می‌دهند نتایج فقط برای مردان گزارش می‌شوند. نتایج اعتبارسنجی برای گروه مردان نشان می‌دهد که صرفاً در ۵ مورد از ۱۰۰ تکرار اعتبارسنجی سوهای تصویر معنی‌دار نشده است ($p > ۰/۰۵$). برای ۹۵ مورد باقیمانده آزمون لگ رتبه انجام شده تا آزمون شود سوهای معنی‌دار چگونه به خوبی می‌توانند نرخ‌های بقا را در دو گروه داده‌های آموزشی و آزمایشی از هم تفکیک کنند. برای داده‌های آموزشی میانه، چندک اول و سوم p -مقدارهای آزمون لگ رتبه $۰/۰۰۰$ به دست آمد. برای

برای زنان که از این طریق خطر CHD با عوامل مخاطره مرتبط می‌شود. اکنون می‌توان گروه‌های مخاطره را بر اساس امتیازاتشان تقسیم‌بندی کرد.

نمودارهای (a) و (b) در شکل (۱) برآوردهای کاپلان-میر بقای دو گروه کم‌مخاطره و پرمخاطره را به‌ترتیب برای مردان و زنان نشان می‌دهد. شایان توجه است که گروه کم‌مخاطره و پرمخاطره با معیار $f(SIR) > m$ یا $f(SIR) < m$ تعریف شده‌اند که در آن m میانه همه امتیازات است به‌عنوان مقدار برینش مناسب انتخاب شده است. میانگین بقا در گروه مردان کم‌مخاطره با تعداد ۱۹۱۰ نفر برابر ۳۹۵۴ و با انحراف معیار ۲/۱۱ و در گروه مردان پرمخاطره با تعداد ۴۷۳ نفر برابر ۳۶۲۳ و با انحراف معیار ۳/۴۲ است که این اختلاف معنی‌دار است

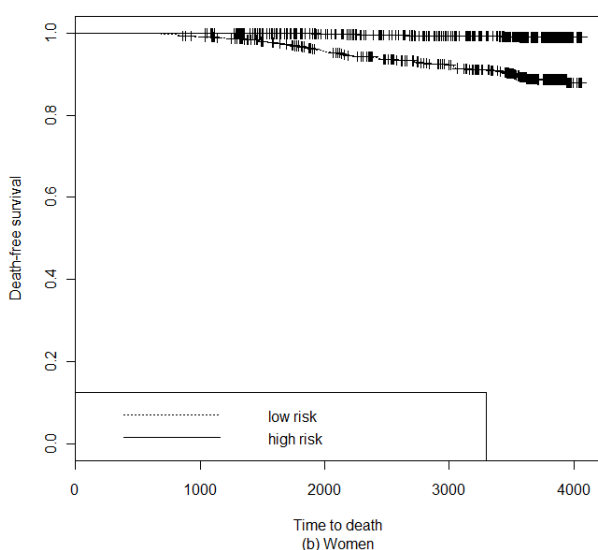
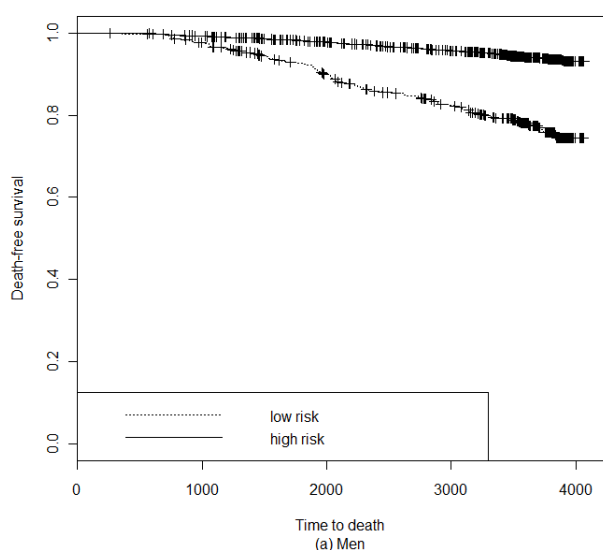
SIR برای داده‌های سانسور شده آن است که اولاً این روش هم اطلاعات زمان بقا و هم اطلاعات عوامل مخاطره را در نظر می‌گیرد. ثانیاً این روش به هیچ شکل تابعی از پیش‌تعیین شده‌ای برای رابطه بین زمان بقا و سوهای تصویر نیاز ندارد. به عبارتی دیگر هیچ فرض پارامتری در روش کاهش بعد بسنده مورد نیاز نیست. به علاوه روش فوق برای بررسی کردن این که آیا یک مدل بقای متداول مناسب است، به وسیله بررسی ویژه مقادارها و نمودارهای با بعد پایین تولید شده به وسیله SIR به کار می‌رود. این نمودارها اطلاعات با ارزشی را در باره الگوی کلی سانسور و وجود داده‌های دورافتاده و شکل سطح رگرسیونی ارائه می‌کنند. یک مجموعه داده از ۵۴۱۷ نفر از مطالعه قند و لیپید تهران با استفاده از روش کاهش بعد بسنده و به ویژه رگرسیون وارون ورقه ورقه سانسور شده تحلیل شد.

این روش که با مدل مخاطره متناسب کاکس ترکیب شد، در مجموع یک عملکرد پیشگویانه خوب برای بقای آینده افراد ارائه کرد. سه سوی تصویر (ترکیب خطی از ۱۳ عامل مخاطره) برای مردان و دو سوی تصویر برای زنان شناسایی شد که به طور معنی‌دار با زمان بقا مربوط بود. مدل پیشگوی ساخته شده بر اساس مجموعه داده‌های آموزشی تفاوت معنی‌داری را بین گروه‌های بقا در داده‌های آزمایشی پیشگویی کرد.

داده‌های آزمایشی میانه، چندک اول و سوم p -مقدارهای آزمون لگ رتبه نیز ۰/۰۰۰ شده است. در میان ۹۵ اعتبار سنجی، ۸۸ مورد از آنها p -مقدارهای آزمایشی کوچک‌تر از ۰/۰۵ شد. بنا بر این در جمع‌بندی کلی، نتیجه گرفته می‌شود که روش پیشنهادی حتی برای چنین نمونه کوچک آموزشی با یک نرخ سانسور بالا، از توان پیشگویی بسیار خوبی برخوردار است.

بحث و نتیجه گیری

در تحلیل رگرسیونی داده‌های بقا، هدف اصلی بسط یک مدل پیشگو از طریق متغیرهای کمکی است. با وجود مدل‌های مختلفی که برای تحلیل داده‌های بقا وجود دارد اما در عمل دستیابی به یک مدل مناسب با تفسیرپذیری مطلوب کار آسانی نیست. در این پژوهش یک روش کاهش بعد بسنده برای تحلیل توأم داده‌های زمان بقا و عوامل مخاطره با استفاده از یک مدل کلی که شامل مدل‌های بقای متداول به عنوان موارد خاص بوده مطرح شد. بسط روش رگرسیون وارون ورقه ورقه (SIR) از روش‌های کاهش بعد بسنده برای داده‌های سانسور شده اجرا شد. اعمال SIR برای داده‌های سانسور شده منجر به کاهش بعد عوامل مخاطره در قالب چند سوی تصویر شده است. امتیازات اصلی



شکل ۱. برآوردهای کاپلان مهیر نرخ‌های بقای افراد در دو گروه کم مخاطره و پرمخاطره: (a) مردان و (b) زنان.

تقدیر و تشکر

را برای انجام این پژوهش در اختیار قرار دادند. همچنین، نویسندگان مقاله از پیشنهادات و نظرات داوران و ویراستار محترم مجله که در بهبود مقاله مؤثر واقع شد، تقدیر و تشکر می‌نمایند.

باتشکر از پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که داده‌های مطالعه قند و لیپید تهران

مراجع

- [۱] راستین، ا. (۱۳۹۲)، کاهش بعد بسنده برای داده‌های بقای سانسوریده، پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه شهید بهشتی، تهران.
- [2] Azizi, F., Rahmani, M., Emami, H. and Madjid, M. (2000). Tehran lipid and glucose study, *Rationale and Design CVD prevention*, **3**, 242-47.
- [3] Castelli, W. P. (1984). Epidemiology of coronary heart disease: The framingham study, *American Journal of Medicine*, **76**, 4-12.
- [4] Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Kokkinos, P., Marinakis, N., Stefanadis, C. and Toutouzias, P. K. (2003). Gender differences on the risk evaluation of acute coronary syndromes: the CARDIO 2000 study, *Journal of Preventive Cardiology*, **6**(2).
- [5] Cook, R. D. (1998). Regression graphics, *Journal of the American Statistical Association*, **91**, 983-992.
- [6] Cook, R. D. and Ni, L. (2005). Sufficient dimension reduction via inverse regression: A minimum discrepancy approach, *Journal of the American Statistical Association*, **86**, 316-342.
- [7] Hall, P. and Li, K.C. (1993). On almost linearity of low dimensional projections from high dimensional data, *Annals of Statistics*, **21**, 867-889.
- [8] Li, K. C. (1991). Sliced inverse regression for dimension reduction, *Journal of the American Statistical Association*, **86**, 316-342.
- [9] Li, L. and Li, H. (2004). Dimension reduction methods for microarrays with application to censored survival data, *Bioinformatics*, **20**, 3406-3412.
- [10] Li, K. C., Wang, J. L. and Chen C. H. (1999). Dimension reduction for censored regression data, *The Annals of Statistics*, **27**, 1-23.
- [11] Lee, E. T. and Wang, J. W. (1975). *Survival Methods for Survival Data Analysis*, John Wiley and Sons, New York.
- [12] Lu, W. and Li, L. (2011). Sufficient dimension reduction for censored regressions, *Journal of the International Biometric society*, **67**, 513-523.

- [13] Shevlyakova, M. and Morgenthaler, S. (2014). Sliced inverse regression for survival data, *Statistical Papers Springer*, **55**, 209-220.
- [14] Yoo, J. K. (2017). Fused sliced inverse regression in survival analysis, *Communications for Statistical Applications and Methods*, **24**, 533-541.
- [15] Yoo, J., Kima, S. J., Seoa, B. S., Shina, H. and Sima, S. A. (2016). Dimension reduction for right-censored survival regression: transformation approach, *Communications for Statistical Applications and Methods*, **23**, 93-103.