



Универзитет 'Св. Кирил и Методиј' Скопје
Медицински факултет Скопје
Универзитетска клиника за ендокринологија,
дијабетес и метаболички нарушувања Скопје



ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**Прецизноста на моделот на United Kingdom Prospective
Diabetes Study во предвидувањето на ризикот од
коронарна артериска болест кај пациенти со дијабетес
мелитус тип 2 од Република Македонија**

Кандидат: д-р Ивица Смоковски, mr.sci.med.

Ментор: проф. д-р Татјана Миленковиќ

Скопје, Декември 2013

Извадок

Вовед:

Мотивот за изведување на оваа студија беше непостоењето екстерна валидација на моделот на United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) во предвидувањето на апсолутниот ризик за коронарна артериска болест (КАБ) кај пациентите со дијабетес мелитус (ДМ) тип 2 од Република Македонија, и покрај Упатството за неговата службена употреба во нашата земја, при проценката на ризикот за КАБ кај пациенти со ДМ тип 2. Ова беше прва студија за одредување на прецизноста, односно предиктивната способност, на UKPDS моделот во проценката на ризикот за КАБ кај пациенти со ДМ тип 2 од Република Македонија.

Цел:

Примарната цел на оваа студија беше да се одреди прецизноста на UKPDS моделот во предвидувањето на ризикот за КАБ кај пациенти со ДМ тип 2 преку квантифицирање на дискриминацијата и калибрацијата на моделот. Секундарната цел беше да се одреди прогностичката вредност на UKPDS моделот при поставување праг за 10-годишен апсолутен ризик за КАБ од 15%, преку одредување на сензитивноста и специфичноста на моделот.

Материјал и методи:

Опсервациска студија со кохорта од 1,404 пациенти од Република Македонија со ДМ тип 2 поставени на инсулинска терапија во периодот од Септември 2002 до

Јануари 2004 година. Критериумите за вклучување во анализата беа возраст од 25 до 65 години во моментот на проценка на ризикот; отсуство на кардиоваскуларно заболување или отсуство на живото-загрозувачко заболување како канцер. Моделот на UKPDS користи девет ризик фактори за проценување на ризикот за КАБ кај пациенти со ДМ тип 2: возраст при дијагноза на дијабетесот, траење на дијабетесот, пол, расна припадност, пушење, систолен крвен притисок, HbA1c, вкупен холестерол и HDL холестерол. Крајните исходи дефинирани во оваа студија беа случаите со КАБ заклучно со 1 Јануари 2012 година. Дискриминацијата беше проценета преку одредување на *c*-статистика (aROC), додека за калибрацијата се користеше Hosmer–Lemeshow χ^2 (HL χ^2) тестот на соодветно совпаѓање (goodness-of-fit). Прогностичката вредност беше одредена и преку графичкиот приказ на децилите на предвидениот и соодветниот опсервиран ризик, како и преку визуелната инспекција на калибрационите графици.

Резултати:

Од студиската кохорта беа идентификувани 835 пациенти (59.5% од кохортата) за анализа кои беа следени средно 9.4 ± 0.5 години. Опсервираниот ризик беше 36.4% (95% CI 33.2-39.8) во споредба со предвидениот ризик за КАБ од 20.8% со UKPDS моделот, односно UKPDS моделот го потцени опсервираниот ризик за 43%. Дискриминацијата одредена преку *c*-статистика изнесуваше 0.59 (95% CI 0.55-0.63), $p < 0.001$, при што моќта за дискриминација на UKPDS моделот во предвидувањето на ризикот за КАБ беше проценета како ниска (0.5-0.7). Калибрацијата одредена преку HL χ^2 тестот изнесуваше 5.74 ($p=0.68$), од каде произлегува дека UKPDS моделот имаше генерално добра калибрација во

проценувањето на ризикот за КАБ. Од графичкиот приказ на децилите на предвидениот и соодветниот опсервиран ризик, како и од калибрационите графици, се забележа поголемо отстапување на опсервираниот од предвидениот ризик кај децилите со помал предвиден ризик, како и зголемување на степенот на совпаѓање кон децилите со повисоки предвидени ризици. Сензитивноста на прогностичката вредност на UKPDS моделот при поставување на праг за 10-годишен апсолутен ризик за КАБ од 15% изнесуваше 71.1% (81.5% кај мажите наспроти 61.4% кај жените). Специфичноста на прогностичката вредност на UKPDS моделот при поставување на праг за апсолутен ризик на КАБ од 15% изнесуваше 40.9% (50.8% кај жените наспроти 25.7% кај мажите).

Дискусија и заклучок:

Во нашата студија, UKPDS моделот беше со поголема предиктивна способност кај пациентите со повисок предвиден ризик во споредба со пациентите со понизок предвиден ризик. Потребна е рекалибрација на UKPDS моделот за зголемување на неговата предиктивна способност кај дијабетичната популација од Република Македонија, за да се земат во предвид карактеристиките на нашата популација, како што е многу високиот ризик за кардиоваскуларен морталитет. Од интерес би било изведување на студија за импактот на рекалибрираниот модел врз кардиоваскуларните исходи кај дијабетичната популација во Република Македонија, споредено со исходите добиени кај пациентите доколку не се користи моделот. Нашата студија за прецизноста на UKPDS моделот во предвидувањето на ризикот од КАБ кај пациентите со ДМ тип 2 од Република Македонија, претставува научен и апликативен придонес за вредноста и местото на UKPDS моделот како

предиктивна алатка, превентивна алатка и алатка што овозможува персонализирање на стратегиите за справување со кардиоваскуларниот ризик кај дијабетичната популација.

Клучни зборови:

Дијабетес тип 2, Дискриминација, Калибрација, Коронарна артериска болест, Прецизност, UKPDS модел.

Abstract

Introduction:

Motive for this study was the lack of external validation of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) model in absolute risk prediction of coronary artery disease (CAD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) from Republic of Macedonia, despite the Guideline on its official use for risk assessment of CAD in type 2 DM patients from our country. This was a first study for evaluation of precision, i.e. predictive ability, of the UKPDS model for risk assessment of CAD in type 2 DM patients from Republic of Macedonia.

Aim:

Primary aim of this study was to evaluate the precision of UKPDS model in predicting the CAD risk in type 2 DM patients by quantifying its discrimination and calibration. Secondary aim was to evaluate the prognostic value of UKPDS model by setting a 10-year CAD absolute risk threshold at 15% by estimation of the model sensitivity and specificity.

Material and methods:

Observational study with a cohort of 1,404 type 2 DM patients from Republic of Macedonia prescribed insulin treatment in the period from September 2002 till January 2004. Inclusion criteria were age of 25 to 65 years at the moment of risk assessment; absence of cardiovascular disease or absence of life-threatening disease such as cancer.

UKPDS model uses nine risk factors for CAD risk assessment in type 2 DM patients: age at diabetes diagnosis, duration of diabetes, gender, race, smoking, systolic blood pressure, HbA1c, total cholesterol and HDL cholesterol. Endpoints defined in this study were cases with CAD by 01 January 2012. Discrimination was examined by using the *c*-statistics (aROC), and calibration by using the Hosmer–Lemeshow χ^2 (HL χ^2) goodness-of-fit test. Prognostic value was evaluated by the graphic presentation of deciles of predicted and the corresponding observed risk, and by the visual inspection of the calibration plots.

Results:

Out of the study cohort, 835 patients (59.5% of the cohort) were identified for analysis followed for a mean of 9.4 ± 0.5 years. Observed risk was 36.4% (95% CI 33.2-39.8) compared to the predicted risk for CAD by UKPDS model of 20.8%, i.e. UKPDS model underestimated the observed risk by 43%. Discrimination evaluated by *c*-statistics was 0.59 (95% CI 0.55-0.63), $p < 0.001$, and the discrimination power of UKPDS model in CAD risk prediction was determined as low (0.5-0.7). Calibration evaluated with the use of HL χ^2 test was 5.74 ($p = 0.68$), resulting in generally good calibration of UKPDS model in CAD risk assessment. Graphic presentation of deciles of predicted and corresponding observed risk, and the calibration plots, demonstrated larger deviation between observed and predicted risk in deciles of lower predicted risk, and increased level of concordance in deciles of higher predicted risks. Sensitivity of UKPDS model prognostic value by setting a 10-year CAD absolute risk threshold at 15% was 71.1% (81.5% in men vs 61.4% in women). Specificity of UKPDS model prognostic value by setting a 10-year CAD absolute risk threshold at 15% was 40.9% (50.8% in women vs 25.7% in men).

Discussion and conclusion:

In our study, UKPDS model demonstrated higher predictive ability in patients with higher predicted risk compared to patients with lower predicted risk. Recalibration of UKPDS model is needed to further improve its predictive ability in diabetic population from Republic of Macedonia, in order to take into consideration the population characteristics, such as very high cardiovascular mortality risk. It would be of interest to initiate an impact study of the recalibrated model on the cardiovascular outcomes in diabetic population from Republic of Macedonia, compared to the outcomes in patients where model was not used. Our study for UKPDS model precision in risk prediction of CAD in patients with type 2 DM from Republic of Macedonia, is a scientific and applicative contribution towards the value and the role of the UKPDS model as predictive tool, preventive tool and tool that enables personalization of cardiovascular risk management strategies in diabetic population.

Key words:

Type 2 diabetes mellitus, Discrimination, Calibration, Coronary artery disease, Precision, UKPDS model.