

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ
SPECIAL ARTICLE

**Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης
στην πρόγνωση της εξέλιξης
του εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM)
μέσω των δεικτών TnI, CRP, AST**

Μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) υπάρχει περίπτωση να ακολουθήσουν επιπλοκές, όπως ένα δεύτερο έμφραγμα, χρόνιες αρρυθμίες ή περικαρδίτιδα. Για τον παραπάνω λόγο παρουσιάζει ενδιαφέρον η δυνατότητα πρόβλεψης της εξέλιξης ενός καρδιακού επεισοδίου. Στην παρούσα μελέτη γίνεται προσπάθεια δημιουργίας στατιστικών μοντέλων πρόβλεψης, χρησιμοποιώντας τρεις βιοχημικούς δείκτες CRP, TnI, AST, καθώς και εντοπισμού πιθανών συσχετίσεων ή διαφοροποιήσεων μεταξύ των δύο φύλων. Χρησιμοποιήθηκε δείγμα 268 ασθενών (152 γυναίκες και 116 άνδρες) στους οποίους διαγνώστηκε OEM, νοσηλεύτηκαν σε καρδιολογική μονάδα ελληνικού γενικού νοσοκομείου και εξετάστηκαν στους παραπάνω δείκτες. Δεν εντοπίστηκε σημαντική διαφοροποίηση ανάμεσα στα δύο φύλα. Βρέθηκε ικανοποιητικό μοντέλο πρόβλεψης της εξέλιξης της πρωτεΐνης TnI ($R\text{-square}=0,767$). Δεδομένου ότι η TnI απαντάται μόνο σε κύτταρα του μυοκαρδίου, η πρόβλεψη των επιπέδων της στον ορό του αίματος δίνει τη δυνατότητα να παραχθεί μια αντιπροσωπευτική εικόνα της έκτασης της βλάβης που προκαλεί το OEM.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(1):92-95
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(1):92-95

Κ. Πουλάκης,¹
Μ. Χουζούρης,²
Α. Κωνσταντόπουλος,³
Κ. Δασκαλοπούλου,⁴
Π. Ξένος,³
Ν. Πολύζος⁵

¹Department of Computer and Information Science, Linköping University, Linköping, Σουηδία

²Barcelona Graduate School of Economics (GSE), Barcelona, Ισπανία

³Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης, Πανεπιστήμιο Πειραιάς, Πειραιάς

⁴Τμήμα Μικροβιολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Η Ελπίς», Αθήνα

⁵Τμήμα Κοινωνικής Διοίκησης, Πανεπιστήμιο Θράκης, Κομοτηνή

Linear regression models in predicting acute myocardial infarction progression from serum levels of TnI, CRP and AST

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

AST
CRP
Έμφραγμα μυοκαρδίου
Πρόγνωση
TnI

Υποβλήθηκε 5.7.2014
Εγκρίθηκε 22.7.2014

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η κυριότερη αιτία θανάτου παγκόσμια. Υπολογίζεται ότι από τα 17,3 εκατομμύρια θανάτων που προέρχονται από καρδιαγγειακές παθήσεις, τα 7,3 εκατομμύρια οφείλονται σε εμφράγματα του μυοκαρδίου (OEM).¹ Σημαντικό ρόλο στη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου διαδραματίζει ο εργαστηριακός δείκτης φλεγμονής CRP (C-reactive protein), η οποία είναι μια παθολογική πρωτεΐνη που εμφανίζεται στο

αίμα κατά τη διάρκεια κάθε φλεγμονώδους διεργασίας, το καρδιακό ένζυμο TnI (troponin I), καθώς και το ένζυμο AST (aspartate aminotransferase).^{2,3}

Η έγκαιρη και αξιόπιστη αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς με OEM βοηθά στην άμεση λήψη αποφάσεων κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο.⁴ Η αξία ορισμένων βιοχημικών δεικτών, όπως η TnI, έχει ανακύψει πρόσφατα λόγω της σύντομης απόκρισής της κατά την εμφάνιση άλγους στο στήθος.⁵⁻⁷ Συνδυάζοντας τα παραπάνω, και βάσει

δείγματος που προέρχεται από ελληνικό νοσοκομείο, έγινε προσπάθεια δημιουργίας ενός αλγοριθμικού εργαλείου πρόβλεψης της εξέλιξης του OEM κατά το πρώτο 24ωρο νοσηλείας, εφαρμόζοντας το στατιστικό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης. Μέσω αυτού είναι εφικτή η πρόβλεψη με σχετικά μεγάλη ακρίβεια των τιμών της TnI, με σημείο αλλά και διάστημα, ώστε να είναι γνωστή κατά την εισαγωγή η τιμή του ενζύμου μετά από 24 ώρες. Η εκτίμηση της εξέλιξης της κατάστασης του μυοκαρδίου σχετικά νωρίς επιτρέπει στους θεράποντες ιατρούς να σχηματίσουν μια περισσότερο αντιπροσωπευτική εικόνα της γενικότερης κατάστασης του ασθενούς.

2. ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ

Στη διεθνή βιβλιογραφία, πολλές εργασίες έχουν διεξαχθεί με σκοπό τη διερεύνηση της TnI. Οι περισσότερες αναδεικνύουν τους δείκτες της μυοκαρδιακής νέκρωσης TnI και CRP ως δύο πολύ αξιόπιστα μεγέθη για την ανίχνευση του OEM. Σύμφωνα με τους Keller et al,⁸ η TnI συμβάλλει καταλυτικά στην έγκαιρη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ανεξάρτητα από το χρόνο εκδήλωσης άλγους στο στήθος, αλλά και στην ασφαλή εκτίμηση της ύπαρξης στεφανιαίας αιτίας λόγω του συγκεκριμένου άλγους. Οι Thygesen et al⁹ συμπεριέλαβαν την TnI ως καρδιοειδικό δείκτη στον ορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου και επισήμαναν τη σημασία της αύξησης των επιπέδων της στη διάγνωση OEM και άλλων καρδιακών νοσημάτων, όπως η μυοκαρδίτιδα. Όπως έδειξαν οι Antman et al,¹⁰ η γνώση των επιπέδων TnI βοηθά άμεσα στη διάγνωση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Η σημασία αυτής της δυνατότητας που παρουσιάζει η TnI αξιοποιείται με τη δημιουργία κατάλληλων αλγοριθμικών διαδικασιών, οι οποίες θα ενσωματώνουν την πληροφορία που μας δίνουν τα επίπεδα της TnI και θα είναι κρίσιμης σημασίας για την πρόβλεψη της νοσοκομειακής θνησιμότητας που οφείλεται σε OEM, αλλά και την έγκαιρη αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο θανάτου.

3. ΑΛΓΟΡΙΘΜΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

3.1. Μονάδα παρατήρησης

Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 268 άτομα, 152 γυναίκες και 116 άνδρες, ηλικίας 65 ± 15 ετών. Τα δεδομένα προέρχονταν από το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Η Ελπίς» κατά τη χρονική περίοδο 2010–2011. Εξαιρέθηκαν ασθενείς που έπασχαν από διαβήτη, ηπατικές νόσους,

χρόνια νοσήματα και νοσήματα των νεφρών. Ο λόγος της εξαίρεσης είναι ότι οι παραπάνω νόσοι επηρεάζουν τους υπό εξέταση δείκτες, ακόμη και σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις καρδιοπάθειας.^{11–14} Οι ασθενείς μετρήθηκαν κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο (1η μέτρηση) και ύστερα από 24 ώρες (2η μέτρηση). Οι μετρήσεις περιλάμβαναν τις τιμές των παρακάτω δεικτών: CRP, TnI, AST (SGOT).

3.2. Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση εφαρμόστηκαν οι έλεγχοι Mann-Whitney-Wilcoxon για να διερευνηθούν πιθανές διαφορές στην κατανομή των μετρήσεων μεταξύ ανδρών και γυναικών, Wilcoxon Signed Ranks για την ύπαρξη διαφοροποιήσεων μεταξύ πρώτης και δεύτερης μέτρησης, έλεγχοι κανονικότητας Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk, καθώς επίσης και μοντέλα απλής γραμμικής παλινδρόμησης.

Όπου χρησιμοποιείται το test του Levene, το δείγμα χωρίζεται σε δύο ομάδες με βάση τη διάμεσο παρατήρηση. Όλοι οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας 5% και το στατιστικό πρόγραμμα που εφαρμόστηκε για την επεξεργασία των δεδομένων ήταν το Statistical Package for Social Sciences "IBM SPSS Statistics 20".

4. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

Εντοπίστηκαν διαφορές μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης μέτρησης στους τρεις δείκτες: CRP ($p \leq 0,001$), AST ($p \leq 0,001$) και TnI ($p = 0,008$). Έχοντας υπολογίσει την ακριβή διαφορά της δεύτερης από την πρώτη μέτρηση και για τις τρεις μεταβλητές (δηλαδή, αν οι υπό εξέταση βιοχημικοί δείκτες παρουσιάζουν αύξηση ή μείωση 24 ώρες μετά από την εισαγωγή στο νοσηλευτικό ίδρυμα), παρουσίασε ενδιαφέρον το πρόσημο της μεταβολής, καθώς και το μέγεθός της (πίν. 1). Το πρόσημο παρατηρήθηκε αρνητικό και στις τρεις μεταβλητές (ένζυμα) και αυτό οφείλεται στη σταθεροποίηση αλλά και στη βελτίωση της υγείας του ασθενούς με την πάροδο του 24ώρου.¹⁵

Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την κατανομή του φύλου στους εν λόγω δείκτες, CRP ($p = 0,604$), AST ($p = 0,099$), TnI ($p = 0,540$) κατά την πρώτη μέτρησή τους, αλλά ούτε και κατά τη δεύτερη, CRP ($p = 0,230$), AST ($p = 0,248$), TnI ($p = 0,074$). Ακόμη, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στην κατανομή της διαφοράς των δύο μετρήσεων ανά φύλο (πίν. 2).

Στη συνέχεια, έγινε προσπάθεια εύρεσης ικανοποιητικού μοντέλου πρόβλεψης της δεύτερης μέτρησης μέσω της

Πίνακας 1. Διαφορά 2ης από 1η μέτρηση.

	n	Min	Max	Mean	SD	Variance	Τιμή p
CRP	268	-19,09	12,37	-0,9417	3,25141	10,572	≤0,001
Tnl	268	-100,09	24,13	-2,7182	10,79681	116,571	0,008
AST	268	-910,00	504,00	-18,5672	109,66192	12025,737	≤0,001

SD: Σταθερή απόκλιση (standard deviation)

Πίνακας 2. Διαφορά 2ης από 1η μέτρηση ανά φύλο.

	Φύλο	n	Min	Max	Mean	SD	Variance	Τιμή p
CRP	Άνδρες	116	-12,7	8,55	-0,849	3,09	9,56	0,712
	Γυναίκες	152	-19,09	12,37	-1,01	3,38	11,34	
Tnl	Άνδρες	116	-45,6	24,13	-2,3	8,73	72,26	0,274
	Γυναίκες	152	-100,09	18,61	-3,03	12,16	147,81	
AST	Άνδρες	116	-844	428	-16,73	101,77	10357,62	0,641
	Γυναίκες	152	-910	504	-19,97	115,63	13371,24	

SD: Σταθερή απόκλιση (standard deviation)

πρώτης. Η παρακάτω διαδικασία ακολουθήθηκε και για τις τρεις μεταβλητές (CRP, Tnl, AST).

Αρχικά, δοκιμάστηκαν μοντέλα απλής γραμμικής παλινδρόμησης, τα οποία κρίθηκαν μη ικανοποιητικά επειδή παραβίαζαν την υπόθεση της κανονικότητας των σφαλμάτων [CRP ($p \leq 0,001$), Tnl ($p \leq 0,001$), AST ($p \leq 0,001$)], καθώς και την υπόθεση της ομοσκεδαστικότητας των σφαλμάτων [CRP ($p = 0,004$), Tnl ($p = 0,044$), AST ($p = 0,033$)] (ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε με το test του Levene για την ισότητα των διακυμάνσεων).

Για να αντιμετωπιστούν οι παραβιάσεις των υποθέσεων του γραμμικού μοντέλου παλινδρόμησης δοκιμάστηκαν γνωστοί μετασχηματισμοί των μεταβλητών (τετραγωνική ρίζα, κυβική ρίζα, δυνάμεις, λογάριθμοι). Επιλέχθηκε ο λογάριθμος, καθώς με τη χρήση του εξυπηρετούνται οι προϋποθέσεις. Οι μετασχηματισμοί έδωσαν ένα αποδεκτό μοντέλο για την Tnl. Το μαθηματικό μοντέλο είναι το εξής:

$$\ln Y = 0,415 + 0,683 * \ln X$$

όπου Y είναι η δεύτερη μέτρηση της Tnl και X η πρώτη μέτρηση της Tnl.

Τα κατάλοιπα που παράχθηκαν φάνηκαν οριακά ομοσκεδαστικά και ως εκ τούτου δεν ήταν εφικτός ο έλεγχος οπτικά. Αφού τα κατάλοιπα διαχωρίστηκαν σε δύο τμήματα, με βάση τη διάμεσο, εφαρμόστηκε ο έλεγχος του Levene ώστε να ελεγχθεί η ισότητα των διακυμάνσεων των δύο υποομάδων των καταλοίπων. Δεν απορρίφθηκε η υπό-

θεση της ισότητας ($p = 0,743$). Τελικά, το μοντέλο κρίθηκε ικανοποιητικό ($R\text{-square} = 0,767$).

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη κατέδειξε ότι υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση των μετρήσεων κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσηλευτικό ίδρυμα και ένα 24ωρο μετά. Το ενδιαφέρον εστιάζεται στην Tnl, η οποία, λόγω της αποκλειστικής συγκέντρωσής της στο μυοκάρδιο, θεωρείται καρδιο-ειδικός δείκτης και άρα έχει καθοριστική σημασία για την εξέλιξη του OEM. Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών ως προς την εξέλιξη των βιοχημικών δεικτών τους κατά την πρόοδο του OEM.

Η γνώση των επιπέδων Tnl βοηθά άμεσα στη διάγνωση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Επίσης, η δημιουργία κατάλληλων αλγοριθμικών διαδικασιών, οι οποίες θα ενσωματώνουν την πληροφορία που δίνουν τα επίπεδα της Tnl, είναι κρίσιμης σημασίας για την πρόβλεψη της νοσοκομειακής θνησιμότητας της οφειλόμενης σε OEM. Η θνησιμότητα συμπεριλαμβάνεται ως ποιοτικός δείκτης αποδοτικότητας των νοσοκομείων σε σύγχρονες μελέτες.¹⁶⁻¹⁸

Προτείνονται προς μελλοντική διερεύνηση η επέκταση του μοντέλου, περιλαμβάνοντας περισσότερους παράγοντες (διαβήτης, ηπατικά νοσήματα),¹⁹ καθώς και η δυναμική εξέταση του φαινομένου (χρονική εξέλιξη).

ABSTRACT

Linear regression models in predicting acute myocardial infarction progression from serum levels of TNI, CRP and AST

K. POULAKIS,¹ M. CHOUZOURIS,² A. KONSTANTOPOULOS,³ K. DASKALOPOULOU,⁴ P. XENOS,³ N. POLYZOS⁵
¹Department of Computer and Information Science, Linköping University, Linköping, Sweden, ²Barcelona Graduate School of Economics (GSE), Barcelona, Spain, ³Department of Statistics and Insurance Science, University of Pireus, Pireus, ⁴Department of Microbiology, "Elpis" General Hospital of Athens, Athens, ⁵Department of Social Management, University of Thrace, Komotini, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(1):92–95

Acute myocardial infarction (AMI) is often followed by complications, such as a second infarction, chronic arrhythmia or heart failure. The ability to predict the progression of an AMI is therefore of importance. An attempt was made to create statistical models using the serum levels of C-reactive protein (CRP), troponin I (TnI) and aspartate aminotransferase (AST), and to explore the contribution of the sex of the patient. A sample of 268 patients diagnosed with AMI in the Cardiology Clinic of the Athens General Hospital "Elpis" (152 women and 116 men) were tested on admission and again after 24 hours. No significant correlation was demonstrated between serum levels of CRP, TnI and AST and sex. A transmitted linear regression model for TnI was shown to be an acceptable predictor of AMI progression (R-square=0.767). Bearing in mind the significance of TnI as a cardiac-specific factor, the ability to predict its serum levels offers a rough estimate of the damage caused by the AMI.

Key words: AST, CRP, Forecasting, Myocardial infarction, TnI

Βιβλιογραφία

- MENDIS S, PUSKA P, NORRVING B (eds). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization, Geneva, 2011
- JAMES SK, ARMSTRONG P, BARNATHAN E, CALIFF R, LINDAHL B, SIEGBAHN A ET AL. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:916–924
- ULVENSTAM G, ABERG A, PENNERT K, VEDIN A, WEDEL H, WILHELMSEN L ET AL. Recurrent myocardial infarction. 2. Possibilities of prediction. *Eur Heart J* 1985, 6:303–311
- ΦΕΣΣΑΣ Φ. *Αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων στην εσωτερική Παθολογία. Α΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1984
- ΑΡΣΕΝΗ Α, ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗ Β, ΖΕΡΑΡ Ζ. *Ιατρική Βιοχημεία*. Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1991
- SPEICHER CE. *Η κατάλληλη διαγνωστική διαδικασία: Οδηγός εργαστηριακής Ιατρικής*. Ιατρικές Εκδόσεις Χ. Ζεβελεκάκη, Αθήνα, 1995
- WYER PC, ALLEN TY, CORRALL CJ. How to find evidence when you need it; part 4: Matching clinical questions to appropriate databases. *Ann Emerg Med* 2003, 42:136–149
- KELLER T, ZELLER T, PEETZ D, TZIKAS S, ROTH A, CZYZ E ET AL. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009, 361:868–877
- THYGESEN K, ALPERT JS, WHITE HD; JOINT ESC/ACCF/AHA/WHF TASK FORCE FOR THE REDEFINITION OF MYOCARDIAL INFARCTION, JAFFE AS, APPLE FS ET AL. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007, 116:2634–2653
- ANTMAN EM, TANASIJEVIC MJ, THOMPSON B, SCHAFFMAN M, McCABE CH, CANNON CP ET AL. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996, 335:1342–1349
- APPLE FS, SMITH SW, PEARCE LA, LER R, MURAKAMI MM. Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2008, 54:723–728
- COURTNEY D, CONWAY R, KAVANAGH J, O'RIORDAN D, SILKE B. High-sensitivity troponin as an outcome predictor in acute medical admissions. *Postgrad Med J* 2014, 90:311–316
- PATERON D, BEYNE P, LAPERCHE T, LOGEARD D, LEFILLIATRE P, SOGNI P ET AL. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999, 29:640–643
- SINGER DE, MOULTON AW, NATHAN DM. Diabetic myocardial infarction: Interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. *Diabetes* 1989, 38:350–357
- MCLAURIN MD, APPLE FS, VOSS EM, HERZOG CA, SHARKEY SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: Evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997, 43:976–982
- Measuring efficiency: The association of hospital costs and quality of care. *Health Aff (Millwood)* 2009, 28:897–906
- HOLLINGSWORTH B. The measurement of efficiency and productivity of health care delivery. *Health Econ* 2008, 17:1107–1128
- WEN E, SANDOVAL C, ZELMER J, WEBSTER G. Understanding and using the hospital standardized mortality ratio in Canada: Challenges and opportunities. *Healthc Pap* 2008, 8:26–36
- SHLIPAK MG, FRIED LF, CUSHMAN M, MANOLIOTA, PETERSON D, STEHMAN-BREEN C ET AL. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: Comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005, 293:1737–1745

Corresponding author:

K. Poulakis, 25 Peramou street, GR-115 22 Athens, Greece
 e-mail: kostaspoulakis@hotmail.com