

# **PROTOCOLUL DE CERCETARE: STUDIUL DE COHORTĂ**

**SORANA D. BOLBOACĂ**

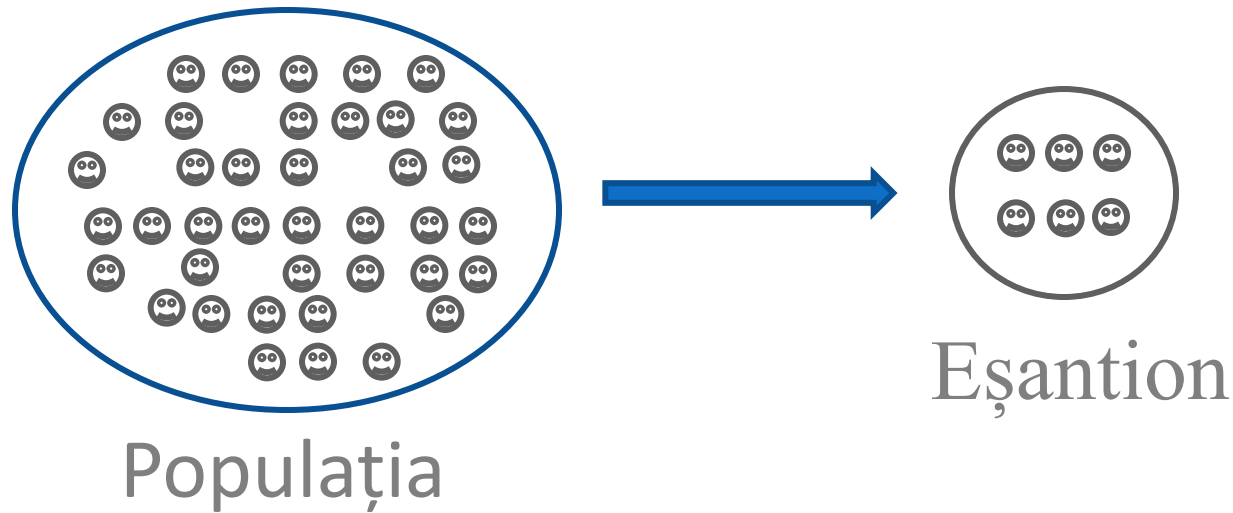
# OUTLINE

- Informațiile cheie ale unui studiu
- Clasificarea studiilor observaționale
- Studiul de tip cohortă

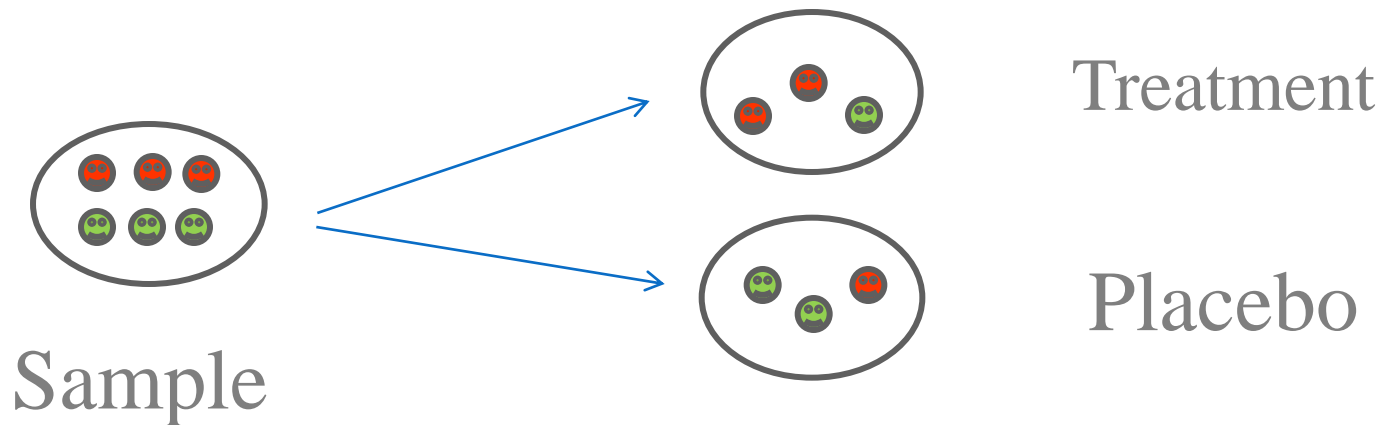
# MOTIVE ALE RESPINGERII PUBLICĂRII

1. Studiul nu abordează un subiect științific de actualitate
2. Studiul nu este original
3. Studiul nu analizează ipoteza autorilor
4. Un design diferit de studiu ar fi trebuit aplicat
5. Dificultăți practice au dus la compromiterea protocolului inițial (ex. recrutare, proceduri, etc.)
6. Eșantionul a fost prea mic
7. Studiul nu a avut un grup control adecvat
8. Analiza statistică a fost incorectă sau neadecvată
9. Concluziile nu sunt susținute de rezultate
10. Conflict semnificativ de interese a autorilor
11. Lucrarea este atât de prost scrisă încât este de neînțeles

- Eșantion randomizat → generalizabilitate



- Asignare aleatorie → cauzalitate



	Asignare aleatorie	Asignare ne-aleatorie	
Eșantion randomizat = DA	Inferență a cauzalității generalizată la nivelul populației	Corelație generalizabilă la nivelul populației	Generalizare = DA
Eșantion randomizat = NU	Cauzalitatea este adevărată la nivelul eșantionului	Corelație adevărată la nivelul eșantionului	Generalizare = NU
	Cauzalitate	Corelație	

# CARACTERISTICILE UNUI SUBIECT BUN

## 1. Realizabil

- Număr adecvat de subiecți
- Expertiză tehnică adecvată
- Realizabil (timp & resurse)

## 2. Interesant

## 3. Nou

- Aduce informații noi
- Confirmă, infirmă sau extinde contribuțiile anterioare
- Concepte inovatoare în practica medicală, sau metodologia cercetării

## 4. Etic

## 5. Important

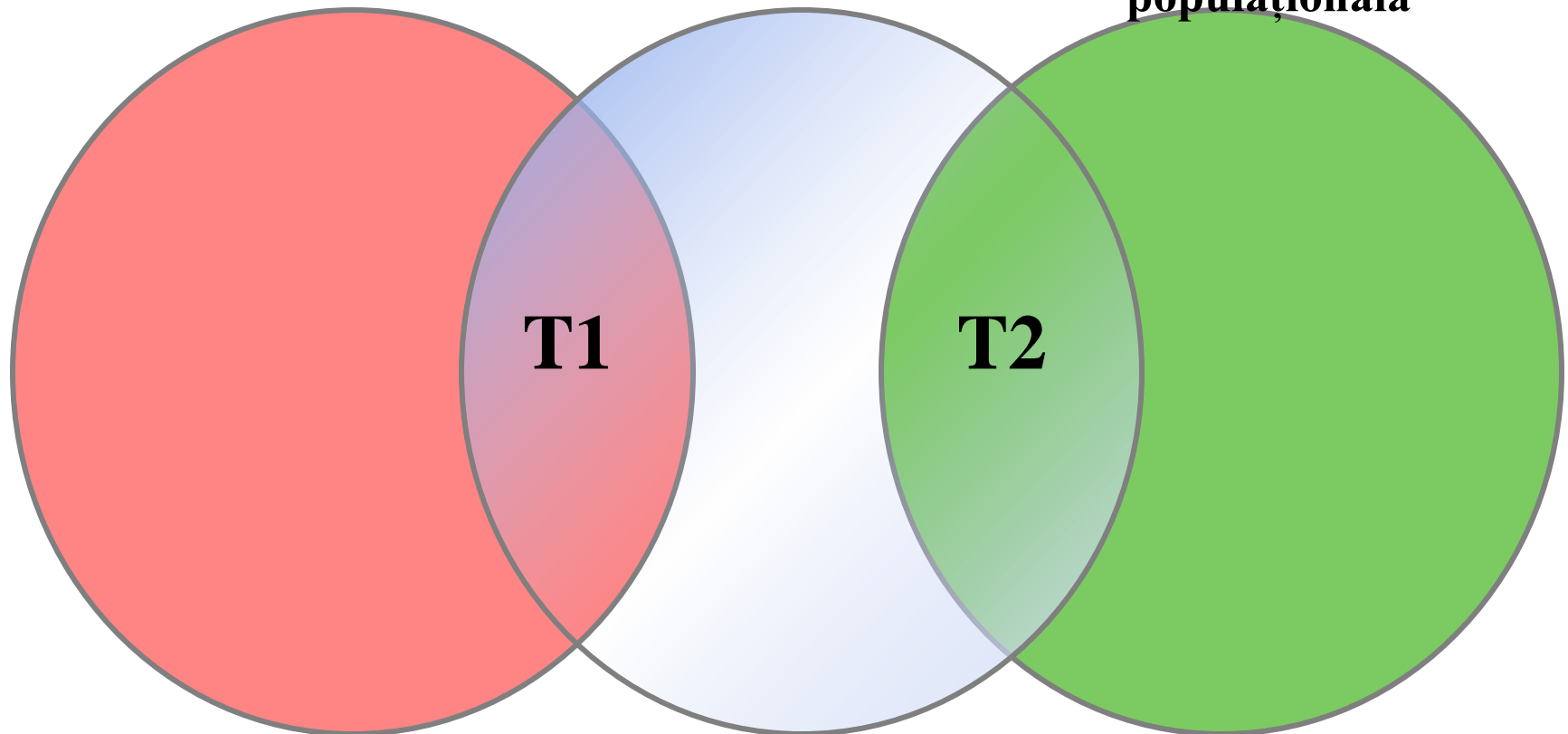
- Impact semnificativ ... cunoaștere, practica clinică, politici de sănătate
- Poate influența direcțiile cercetărilor viitoare

# CERCETARE TRANSLAȚIONALĂ

Cercetare de laborator

Cercetare clinică

Cercetare  
populațională



# TIPURI DE STUDII DESCRIPTIVE

Consumul de pește reduce riscul bolilor cardiace?

Design	Caracterisitci	Exemplu
Cohortă	Un grup de subiecți identificați la începutul studiului și urmăriți o perioadă de timp impusă	Se evaluează cantitatea de pește ingerată la includerea în studiu și respectiv periodic pentru a determina dacă persoanele care mănâncă mai mult pește au risc mai scăzut pentru evenimentele cardio-vasculare
Cross-secțional	Un grup de subiecți este evaluat la un moment dat în timp	Se aplică un chestionar/interviu pe un grup de subiecți pentru a identifica consumul de pește în trecut și prezent și rezultatele se corelează cu istoricul evenimentelor cardiovasculare și respectiv cu scorul de calciu coronarian curent
Caz-martor	Două grupuri selectate pe baza prezenței sau absenței unui eveniment cardiovascular	Grupul subiecților cu evenimentul cardiovascular este comparat cu un grup martor în termeni ai consumului de pește



# **STUDIUL CROSS- SECTIONAL ȘI STUDIUL DE COHORTĂ**

# STUDII DESCRIPTIVE

Intervalul de timp:

- Studiul cross-secțional: toate măsurătorile sunt colectate cu o singură ocazie sau într-o perioadă scurtă de timp
- Studiul de cohortă: măsurătorile într-o perioadă de timp pe un grup de pacienți identificați la începutul studiului (cohorta)

# CROSS-SECȚIONAL VS COHORTĂ

Intervalul de timp:

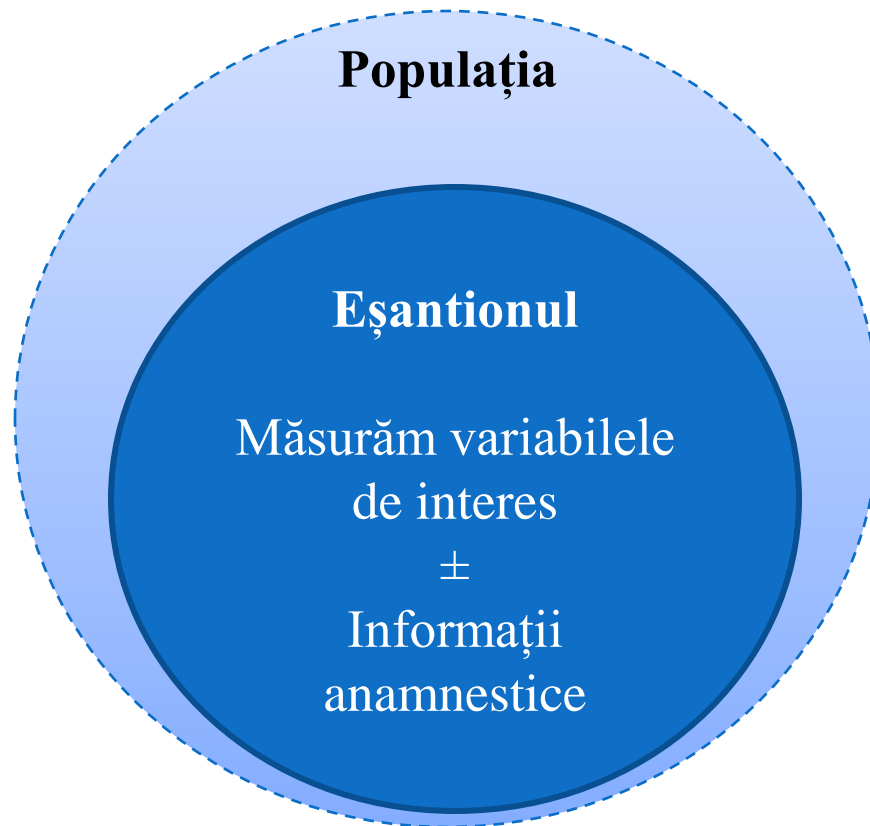
- Studiul cross-secțional: toate măsurătorile sunt colectate cu o singură ocazie sau într-o perioadă scurtă de timp
  - Relația dintre IMC și TA: se măsoară aceste variabile pentru fiecare subiect la o singură vizită și se analizează dacă subiecții cu IMC ↑ sunt mai susceptibili de a avea hipertensiune
- Studiul de cohortă: măsurătorile într-o perioadă de timp pe un grup de pacienți identificați la începutul studiului (cohorta)
  - Grup urmărit longitudinal
  - Relația dintre IMC și TA: se măsoară aceste variabile la includerea în studiu și pe o perioadă de 5 ani pentru a determina relația dintre IMC la includerea în studiu și incidența hipertensiunii arteriale
    - Cohortă prospectivă vs cohortă retrospectivă
    - Design-ul multi-cohortă

# STUDIUL CROSS-SECȚIONAL

Descrierea variabilelor și a modelului acestora

- Definim criteriile de selecție și includere a subiecților în eșantion
- Măsură, valorile curente ale variabilelor predictor și rezultat (clasificarea acestora depinde de ipoteza cauză-efect a cercetătorului)
  - ± informații anamnestice (dacă sunt relevante)
- Permite estimarea doar a **prevalenței** (proporția subiecților care au patologia de interes într-un anumit punct definit în timp)
  - Dacă prevalența e relaționată cu un factor de risc perioada de urmărire trebuie să fie aceeași la cei expuși și respectiv la cei ne-expuși

# STUDIUL CROSS-SECȚIONAL



# STUDIUL CROSS-SECȚIONAL: + / -

- Nu necesită așteptarea apariției evenimentului
  - se poate realiza ușor și fără costuri mari
  - nu există pierduți din vedere
- Primul pas în realizarea unui studiu de cohortă / trial clinic
  
- Este dificil de stabilit relația de cauzalitate
- Nu se pot utiliza în studiul bolilor rare (excepție: eșantionul este extras dintr-o populație de pacienți nu din populația generală)
  
- Prevalență → prudență la inferența de cauzalitate, prognostic, sau istoria naturală a patologiei

# European Practice Assessment of Cardiovascular risk management (EPA Cardio): protocol of an international observational study in primary care

Michel Wensing<sup>1\*</sup>, Sabine Ludt<sup>2</sup>, Stephen Campbell<sup>3</sup>, Jan van Lieshout<sup>1</sup>, Eckhard Volbracht<sup>4</sup>, Richard Grol and on behalf of the EPA Cardio Project Group

## Abstract

### Background

Despite important improvements in available prevention and treatment, cardiovascular diseases (CVD) remain an important cause of morbidity and mortality. Not all high-risk patients and patients with CVD have healthy lifestyles and receive the best possible healthcare. Internationally comparative data are needed to compare cardiovascular risk management in different countries, and to examine the impact of improvement programs and others factors.

### Objectives

This study aims to provide internationally comparative data on cardiovascular risk management provided in primary care and on health-related lifestyles of patients in Europe. The study will also explore the views of doctors and patients on innovative preventive services for CVDs.

### Design and methods

An observational cross-sectional study is planned. In 10 European countries, stratified samples of 36 practices per country will be recruited. In each practice, three samples of 15 patients each will be sampled: patients with coronary heart disease, patients at high risk for CVD, and healthy adult patients. The quality of cardiovascular risk management has been specified in terms of 44 performance indicators that resulted from an international Delphi-procedure with general practitioners. Most indicators are based on medical records, and some on a structured interview with a contact person of the practice. Lifestyle (smoking, physical exercise, diet) will be measured with previously validated questionnaires that are completed by patients. Additional measures include practice characteristics and exposure to programs to improve cardiovascular care.

# STUDIUL DE COHORTĂ



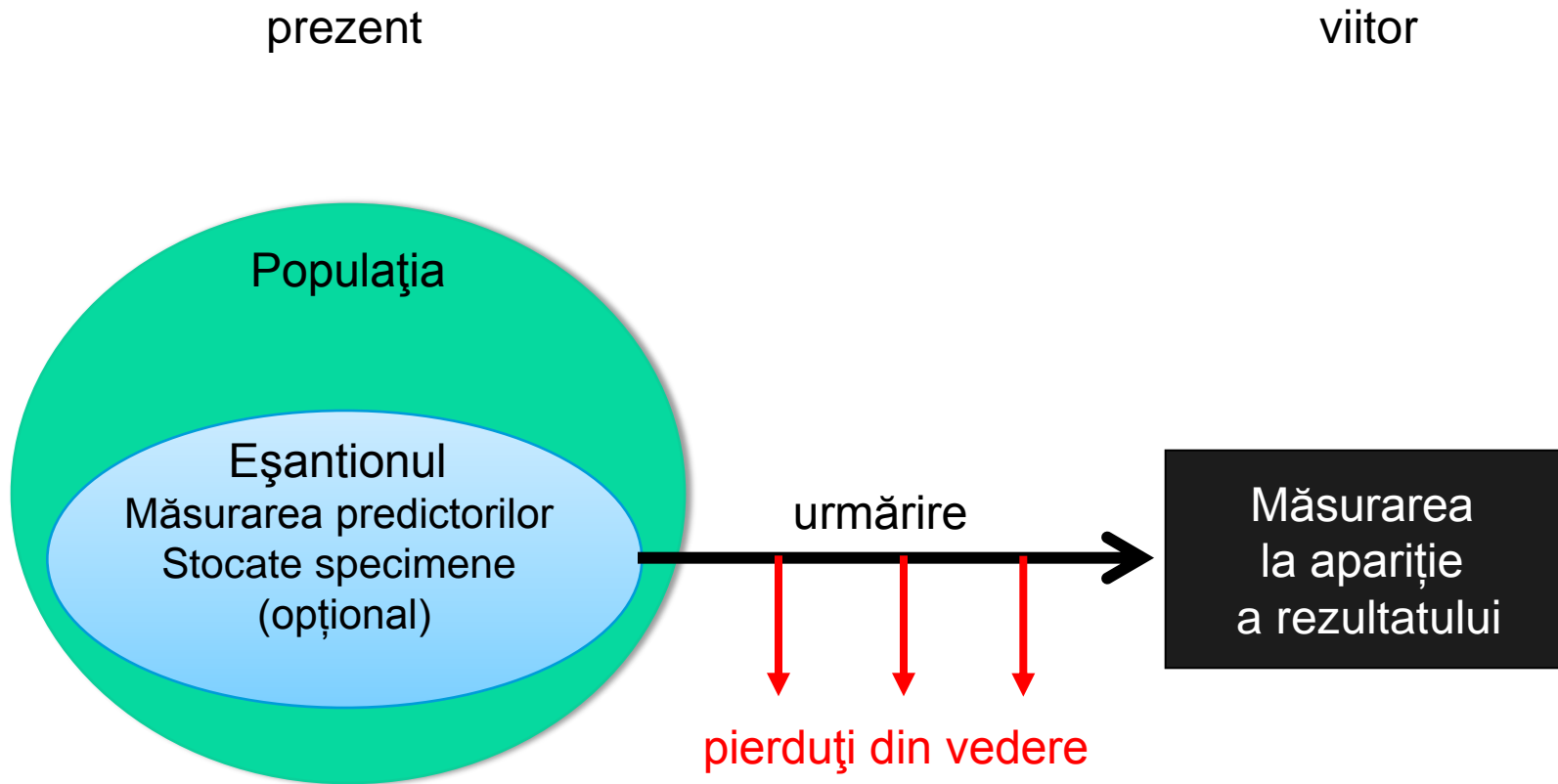
# STUDIUL DE COHORTĂ

- Studiul de cohortă prospectiv
- Studiul de cohortă retrospectiv
- Studii de cohortă multiple și martori externi
- Abordări statistice
- Minimizarea pierduților din vedere

# STUDIUL DE COHORTĂ PROSPECTIV

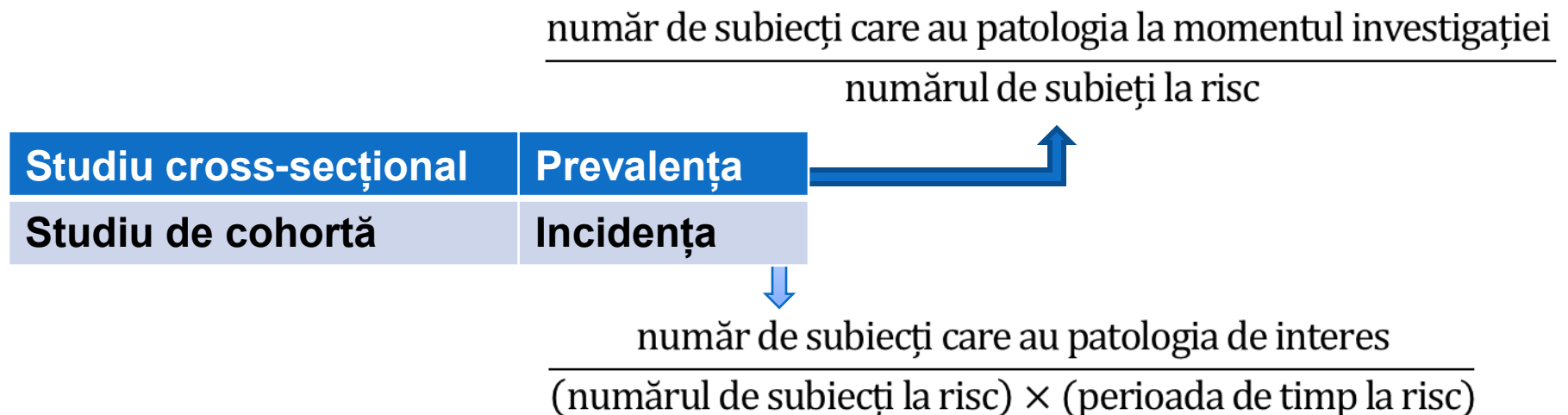
- Definește criteriile de selecție și recrutează din populație subiecții (cohorta)
- Măsoară variabilele de tip predictor și variabila rezultat la includerea în studiu
- Stocheză specimene (țesuturi, probe de sânge, imagini, etc.) pentru utilizarea ulterioară a predictorilor
- Urmărește cohorta și minimizează pierduții din vedere
- Măsoară variabila/variabilele rezultat în timpul urmăririi

# STUDIUL DE COHORTĂ PROSPECTIV



# STUDIUL DE COHORTĂ PROSPECTIV

- Permite calcularea incidenței (numărul de cazuri noi apărute într-o perioadă de timp)
- Măsurarea predictorilor înainte de apariția evenimentului → permite identificarea secvenței de apariție a evenimentelor (predictor / rezultat) → cauzalitate
- Inferența de cauzalitate este o provocare
  - Influența factorilor de confuzie



Cardiovascular medicine

## The coronary CT angiography vision protocol: a prospective observational imaging cohort study in patients undergoing non-cardiac surgery

Tej Sheth<sup>1</sup>, Craig Butler<sup>2</sup>, Benjamin Chow<sup>3</sup>, M T V Chan<sup>4</sup>, Ayesha Mitha<sup>5</sup>, Peter Nagele<sup>6</sup>, Vikas Tandon<sup>1</sup>, Lori Stewart<sup>7</sup>, Michelle Graham<sup>2</sup>, G Y S Choi<sup>4</sup>, T Kisten<sup>8</sup>, P K Woodard<sup>9</sup>, Andrew Crean<sup>10</sup>, Y F Abdul Aziz<sup>11</sup>, G Karthikeyan<sup>12</sup>, C K Chow<sup>13</sup>, W Szczeklik<sup>14</sup>, M Markobrada<sup>15</sup>, T. Mastracci<sup>16</sup>, P J Devereaux<sup>17</sup>, for the CTA VISION Investigators

### Abstract

**Introduction** At present, physicians have a limited ability to predict major cardiovascular complications after non-cardiac surgery and little is known about the anatomy of coronary arteries associated with perioperative myocardial infarction. We have initiated the Coronary CT Angiography (CTA) VISION Study to (1) establish the predictive value of coronary CTA for perioperative myocardial infarction and death and (2) describe the coronary anatomy of patients that have a perioperative myocardial infarction.

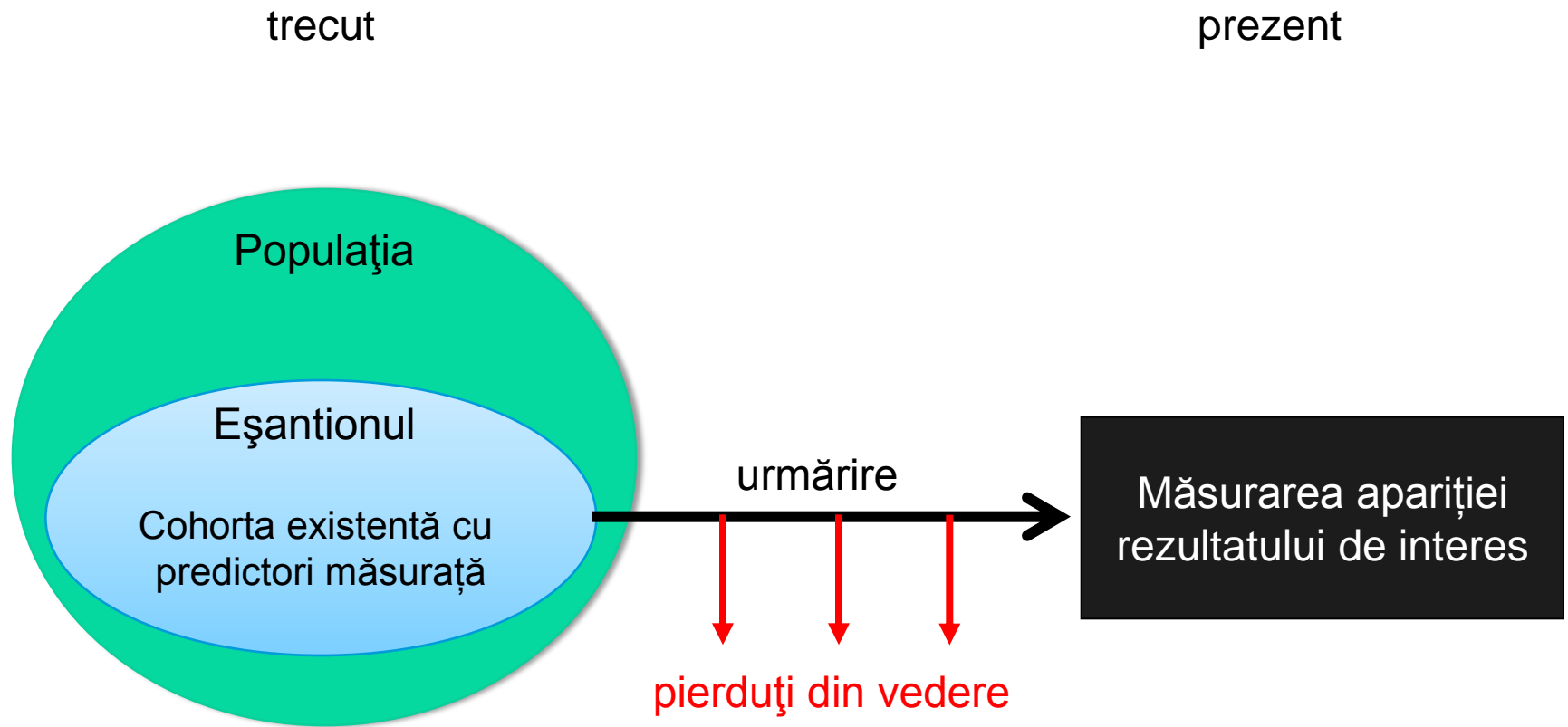
**Methods and analysis** The Coronary CTA VISION Study is prospective observational study. Preoperative coronary CTA will be performed in 1000–1500 patients with a history of vascular disease or at least three cardiovascular risk factors who are undergoing major elective non-cardiac surgery. Serial troponin will be measured 6–12 h after surgery and daily for the first 3 days after surgery. Major vascular outcomes at 30 days and 1 year after surgery will be independently adjudicated.

**Ethics and dissemination** Coronary CTA results in a measurable radiation exposure that is similar to a nuclear perfusion scan (10–12 mSV). Treating physicians will be blinded to the CTA results until 30 days after surgery in order to provide the most unbiased assessment of its prognostic capabilities. The only exception will be the presence of a left main stenosis >50%. This approach is supported by best available current evidence that, excluding left main disease, prophylactic revascularisation prior to non-cardiac surgery does not improve outcomes. An external safety and monitoring committee is overseeing the study and will review outcome data at regular intervals. Publications describing the results of the study will be submitted to major peer-reviewed journals and presented at international medical conferences.

# STUDIUL DE COHORTĂ RETROSPECTIV

- Identifică o cohortă care au deja variabilele predictor colectate
- Evaluează pierduții din vedere
- Măsoară variabila(ele) rezultate care au apărut
- Mai ieftine și mai puțin consumatoare de timp (cohortă prospectivă)
- Subiecții există, măsurătorile bazale au fost deja colectate și perioada de urmărirea a avut deja loc
- Cercetătorul are control limitat asupra:
  - Eșantionării
  - Urmăririi eșantionului
  - Natura și calitatea măsurătorilor la includerea în studiu

# STUDIUL DE COHORTĂ RETROSPECTIV



## Protocol for the China PEACE (Patient-centered Evaluative Assessment of Cardiac Events) retrospective study of coronary catheterisation and percutaneous coronary intervention

Jing Li<sup>1</sup>, Kumar Dharmarajan<sup>2,3</sup>, Xi Li<sup>1</sup>, Zhenqiu Lin<sup>2</sup>, Sharon-Lise T Normand<sup>4,5</sup>,  
Hartan M Krumholz<sup>2,6,7</sup>, Lixin Jiang<sup>1</sup>, for the China PEACE Collaborative Group<sup>1,2</sup>

### Abstract

**Introduction** During the past decade, the volume of percutaneous coronary intervention (PCI) in China has risen by more than 20-fold. Yet little is known about patterns of care and outcomes across hospitals, regions and time during this period of rising cardiovascular disease and dynamic change in the Chinese healthcare system.

**Methods and analysis** Using the China PEACE (Patient-centered Evaluative Assessment of Cardiac Events) research network, the Retrospective Study of Coronary Catheterisation and Percutaneous Coronary Intervention (China PEACE-Retrospective CathPCI Study) will examine a nationally representative sample of 11 900 patients who underwent coronary catheterisation or PCI at 55 Chinese hospitals during 2001, 2006 and 2011. We selected patients and study sites using a two-stage cluster sampling design with simple random sampling stratified within economical-geographical strata. A central coordinating centre will monitor data quality at the stages of case ascertainment, medical record abstraction and data management. We will examine patient characteristics, diagnostic testing patterns, procedural treatments and in-hospital outcomes, including death, complications of treatment and costs of hospitalisation. We will additionally characterise variation in treatments and outcomes by patient characteristics, hospital, region and study year.

**Ethics and dissemination** The China PEACE collaboration is designed to translate research into improved care for patients. The study protocol was approved by the central ethics committee at the China National Center for Cardiovascular Diseases (NCCD) and collaborating hospitals. Findings will be shared with participating hospitals, policymakers and the academic community to promote quality monitoring, quality improvement and the efficient allocation and use of coronary catheterisation and PCI in China.

**Registration details** <http://www.clinicaltrials.gov> (NCT01624896).



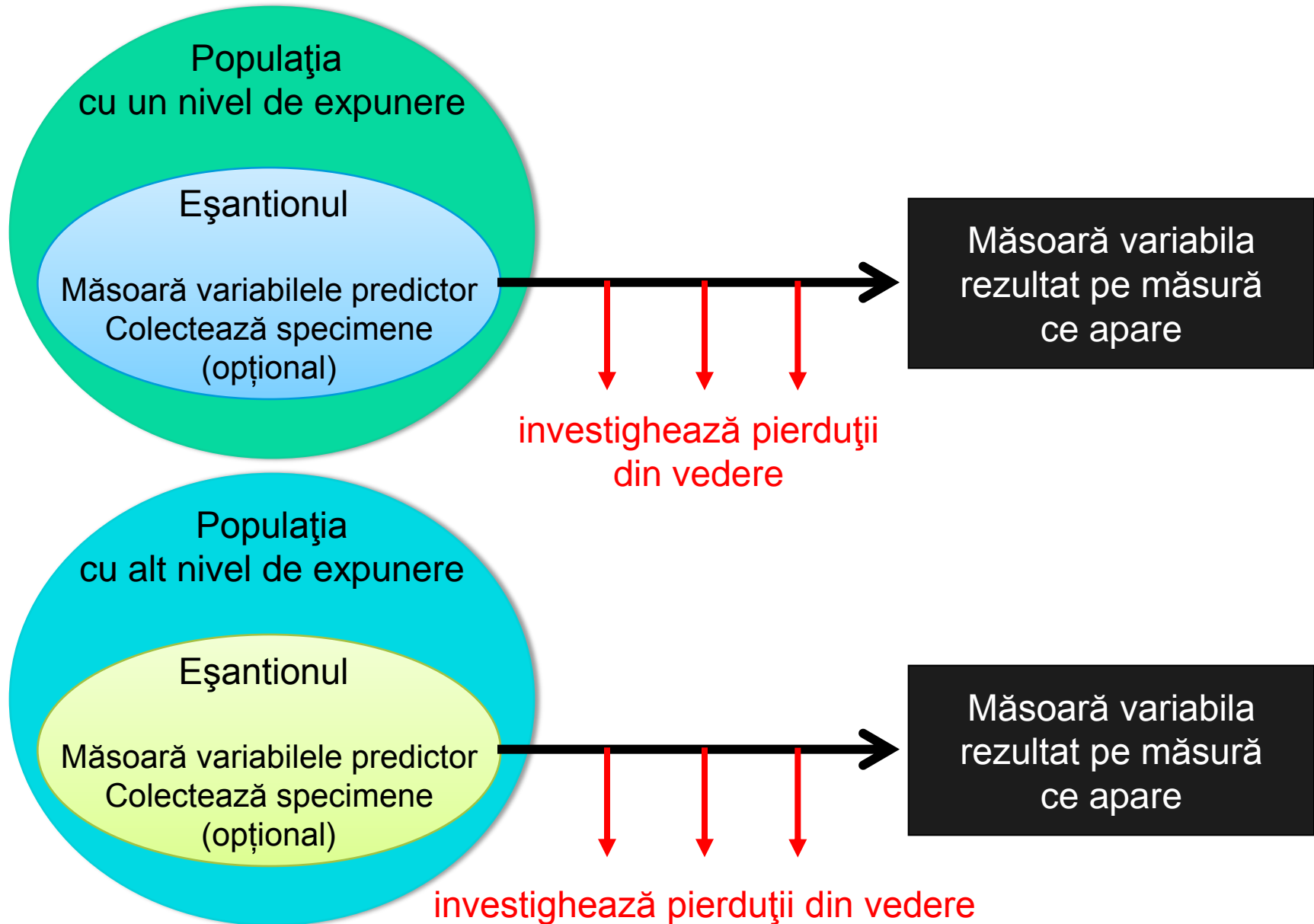
# COHORTE MULTIPLE

- Selectează două sau mai multe cohorte din populație cu nivele de expunere (predictorul principal) diferite:
  - Expus
  - Ne-expus
  - Nivel scăzut de expunere
- Identifică și măsoară alți predictori
- Măsoară în timpul perioadei de urmărire variabila răspuns

# COHORTE MULTIPLE

- Studierea expunerilor rare
- Utilizează eșantionul martor din regiștrii medicali ca și grup extern → studiu bazat pe populație
- Problema factorilor de confuzie e acceptuată în studiile cu cohorte multiple deoarece sunt extrase din populații diferite (care pot fi diferite – vârsta, genul, rasa) → influențează rezultatele

# COHORTE MULTIPLE



# COHORTE MULTIPLE

Huopio et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014, **14**:296  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/296>



## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

# Long-term changes in glucose metabolism after gestational diabetes: a double cohort study

Hanna Huopio<sup>1\*</sup>, Heidi Hakkarainen<sup>2</sup>, Mirja Pääkkönen<sup>3</sup>, Teemu Kuulasmaa<sup>4</sup>, Raimo Voutilainen<sup>1</sup>, Seppo Heinonen<sup>2</sup> and Henna Cederberg<sup>5</sup>

### Abstract

**Background:** Gestational diabetes (GDM) has been associated with an elevated risk of type 2 diabetes in women after the pregnancy. Recognition of the factors differentiating the women at highest risk of progression to overt disease from those who remain normoglycemic after gestational diabetes is of key importance for targeted prevention programmes. To this aim, we investigated the incidence and risk factors of prediabetes and type 2 diabetes with a view to the underlying pathophysiological mechanisms in a long-term follow-up of women with a history of gestational diabetes.

**Methods:** 489 women with GDM and 385 normoglycemic controls attended a follow-up study after pregnancy (mean follow-up time 7.3, SD 5.1 years) in Kuopio, Finland. Glucose tolerance was evaluated with an oral glucose tolerance test, insulin sensitivity by Matsuda insulin sensitivity index (ISI), and insulin secretion by Disposition Index 30 (DI30).

**Results:** GDM increased risk of pre-diabetes and diabetes (HR 3.7, 95% C.I. 2.8-4.7 and HR 40.7, 95% C.I. 5.3-310.1, respectively, after adjustment for confounding factors) and was associated with both increased fasting ( $P < 0.001$ ) and 2-hour plasma glucose ( $P < 0.001$ ) during OGTT at the follow-up study. This effect was attenuated when adjusted for Matsuda ISI but abolished after adjustments with DI30 suggesting insulin secretion is the key defect leading to type 2 diabetes after GDM pregnancy. Increase in waist circumference and weight after pregnancy predicted the development of hyperglycemic conditions in women with a history of GDM ( $P < 0.001$ , and  $P = 0.002$ , respectively).

**Conclusions:** Pre-diabetic stages after GDM pregnancy are frequent and reflect the progressive risk of type 2 diabetes in long-term follow-up. Hyperglycemia after GDM pregnancy results from beta cell failure and inability to compensate the increased insulin resistance by insulin secretion. Importantly, increase in waist circumference and as well as weight gain during the follow-up is associated with progression to prediabetes and type 2 diabetes in women with a history GDM.

# MINIMIZAREA PIERDUȚILOR DIN VEDERE

## În timpul înrolării

1. Excludem subiecții cu probabilitate mare de a-i pierde (doresc să se mute, indeciși dacă să vină sau nu la control, boli terminale care nu au legătură cu studiul curent)
2. Culegerea informațiilor care permit urmărirea ulterioară a subiecților (adresa, numărul de tel., e-mail of the subject ± ale unui prieten apropiat ± a medicului de familie, ID, cod asigurat)

# MINIMIZAREA PIERDUȚILOR DIN VEDERE

## În timpul urmăririi

1. Contactați periodic subiecții pentru a colecta date, a prezenta și a discuta rezultate ale analizelor (telefon – seara ± weekend; poștă ± e-mail, etc.)
2. Pentru subiecții care nu pot fi contactați prin metodele anterioare:
  - Contactează prietenii / familia / medicul de familie
  - ...

# VOLUMUL EȘANTIONULUI

## Sample size for a cohort study

### Input Values

Expected incidence in unexposed:

Assumed relative risk:

Confidence level:

Power:

This utility calculates the sample size required

Inputs are the expected incidence in the unexposed between the two cohorts.

The program outputs the sample size required risks.

## Sample size for a Cohort study

Analysed: Wed Nov 12, 2014 @ 01:13

### Results

*Sample size for specified values*

Expected incidence in unexposed	0.01
Assumed relative risk	2
Confidence level	0.95
Power	0.8
Study type	Cohort study
Sample size per group	2316
Total sample size (both groups):	4632

*Sample size (per group) for range of incidence values and relative risks*

	P = 0.005	P = 0.01	P = 0.02	P = 0.03	P = 0.04	P = 0.05	P = 0.1
RR = 2	4671	2316	1139	746	550	432	197
RR = 3	1551	766	373	243	177	138	59
RR = 4	858	422	204	131	95	73	29
RR = 5	576	282	135	86	61	47	17
RR = 10	204	97	44	26	17	12	1

## Sample size for a cohort study

### Input Values

Expected incidence in unexposed:

Assumed relative risk:

Confidence level:

Power:

This utility calculates the sample size required

Inputs are the expected incidence in the unexposed between the two cohorts.

The program outputs the sample size required risks.

## Sample size for a Cohort study

Analysed: Wed Nov 12, 2014 @ 01:14

### Results

*Sample size for specified values*

Expected incidence in unexposed	0.01
Assumed relative risk	2
Confidence level	0.95
Power	0.9
Study type	Cohort study
Sample size per group	3100
Total sample size (both groups):	6200

*Sample size (per group) for range of incidence values and relative risks*

	P = 0.005	P = 0.01	P = 0.02	P = 0.03	P = 0.04	P = 0.05	P = 0.1
RR = 2	6252	3100	1524	999	736	578	263
RR = 3	2076	1025	500	324	237	184	79
RR = 4	1148	564	273	175	127	97	39
RR = 5	771	377	180	115	82	62	23
RR = 10	273	130	59	35	23	16	2

# VOLUMUL EȘANTIONULUI

## Sample size for a Cohort study

Analysed: Wed Nov 12, 2014 @ 01:13

### Results

#### Sample size for specified values

Expected incidence in unexposed	0.01
Assumed relative risk	2
Confidence level	0.95
Power	0.8
Study type	Cohort study
Sample size per group	2316
Total sample size (both groups):	4632

#### Sample size (per group) for range of incidence values and relative risks

	P = 0.005	P = 0.01	P = 0.02	P = 0.03	P = 0.04	P = 0.05	P = 0.1
RR = 2	4671	2316	1139	746	550	432	197
RR = 3	1551	766	373	243	177	138	59
RR = 4	858	422	204	131	95	73	29
RR = 5	576	282	135	86	61	47	17
RR = 10	204	97	44	26	17	12	1

## Sample size for a Cohort study

Analysed: Wed Nov 12, 2014 @ 01:17

### Results

#### Sample size for specified values

Expected incidence in unexposed	0.1
Assumed relative risk	2
Confidence level	0.95
Power	0.8
Study type	Cohort study
Sample size per group	197
Total sample size (both groups):	394

## Sample size for a Cohort study

Analysed: Wed Nov 12, 2014 @ 01:19

### Results

#### Sample size for specified values

Expected incidence in unexposed	0.15
Assumed relative risk	2
Confidence level	0.95
Power	0.9
Study type	Cohort study
Sample size per group	158
Total sample size (both groups):	316

## Sample size for a Cohort study

Analysed: Wed Nov 12, 2014 @ 01:18

### Results

#### Sample size for specified values

Expected incidence in unexposed	0.15
Assumed relative risk	2
Confidence level	0.95
Power	0.8
Study type	Cohort study
Sample size per group	118
Total sample size (both groups):	236



