

تعیین عوامل مؤثر بر هموگلوبین گلیکوزیله با استفاده از مدل رگرسیون جمعی

حمزه زنگنه^۱ (M.Sc.)، مهدی امیدوی^۲ (Ph.D.)، مرضیه هادوی^۳ (Ph.D.)، حسین صیدخانی^۴ (Ph.D.)، کورش سایه‌میری^۴ (Ph.D.)

۱- دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

۲- گروه آمار و ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

۳- گروه پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

۴- گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۵/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۹/۵

sayhemiri@razi.tums.ac.ir

تلفن: ۰۸۴-۰۰۸۲۲۷۱۲۰۰۰۰۰۰۰۰

چکیده

هدف: دیابت یک بیماری مزمن و غیر واگیر است که سالانه هزینه‌های زیادی صرف درمان آن می‌شود. یکی از روش‌های تعیین این بیماری استفاده از هموگلوبین گلیکوزیله است که در این مطالعه عوامل مؤثر بر آن با استفاده از مدل رگرسیون جمعی بررسی می‌شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۱۳۰ بیمار دیابتی نوع دوم در شهر ایلام با استفاده از روش نمونه‌گیری تصادفی ساده انتخاب شدند. متغیرهای جنسیت، سن، وزن، قد، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، سابقه پرفشاری، مصرف سیگار، سابقه دیابت در خانواده، پیاده‌روی سریع حداقل ۳۰ دقیقه، دور کمر و باسن، مقدار هموگلوبین گلیکوزیله، میزان قند ناشتا و متوسط حجم خون بررسی شدند. داده‌ها بر اساس پرسش‌نامه چک‌لیست دیابت کانادا گردآوری شدند.

یافته‌ها: در مدل رگرسیون خطی ساده متغیرهای دور کمر و دور باسن و در مدل رگرسیون خطی چندگانه متغیرهای دور باسن و شاخص توده بدنی بر مقدار هموگلوبین گلیکوزیله تأثیر معنی‌داری داشتند ($P < 0.05$). در مدل رگرسیون جمعی ساده، متغیرهای دور کمر، دور باسن و قند خون ناشتا و در مدل جمعی چندگانه متغیرهای دور کمر، دور باسن، مقدار قند خون ناشتا و شاخص توده بدنی بر مقدار هموگلوبین گلیکوزیله تأثیر معنی‌داری داشتند ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: مدل رگرسیون جمعی با مقدار R^2 تعدیل‌یافته ۰/۸۷۸ و آکائیک ۶۰۳/۴۶۴ در مقایسه با مدل خطی چندگانه با مقدار R^2 تعدیل‌یافته ۰/۳۸۶ و آکائیک (AIC) ۸۴۴/۷۳ مدل مناسب‌تری در تحلیل داده‌های هموگلوبین گلیکوزیله است.

واژه‌های کلیدی: دیابت شیرین، هموگلوبین گلیکوزیله، شاخص توده بدنی، دور کمر، آنالیز رگرسیون

مقدمه

دیابت شایع‌ترین اختلال متابولیک است که در آن بدن قادر به تولید انسولین به میزان کافی نیست و یا مقاومت به انسولین وجود دارد [۲،۱]. بیماری دیابت حالتی پیش‌رونده دارد و باعث ناتوانی و مرگ‌ومیر زودرس می‌شود [۳]. عوارض مزمن دیابت شامل عوارض میکرو و اسکولار (Microvascular) از قبیل نوروپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی و عوارض ماکرو و اسکولار (Macrovascular) مانند درگیری عروق قلبی، مغزی و عروق محیطی است که در صورت عدم پیشگیری و درمان می‌تواند منجر به کوری، از دست رفتن عملکرد کلیه و دیالیز، قطع عضو، سکته‌های قلبی و مغزی شود [۴]. از مهم‌ترین علائم این بیماری می‌توان پرادراری، پرنوشی، شب‌ادراری و کاهش وزن اشاره نمود [۵]. بر طبق گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت، شیوع جهانی این بیماری ۱۷ درصد می‌باشد [۶]. در ایران به‌طور

متوسط شیوع آن ۵/۸۸ است که از ۱/۳ درصد در اردبیل تا ۱۸/۶ درصد در کرج متفاوت است [۷].

از آن‌جا که دیابت به‌صورت دیابت نوع یک، نوع دو و دیابت بارداری و انواع ثانویه دیابت می‌تواند ظاهر شود در این مطالعه به بررسی دیابت نوع دوم که جمعیت بیشتری از افراد به آن مبتلا می‌شوند پرداخته می‌شود. عوامل خطر متعددی در دیابت نوع دو نقش دارد که مهم‌ترین آن‌ها نژاد، سابقه خانوادگی دیابت، سن بالا، وزن بالا یا چاقی، رژیم غذایی ناسالم، کم‌تحرکی، فشارخون بالا و سیگار کشیدن است که شناسایی و کنترل آن‌ها می‌تواند در پیشگیری و درمان این بیماری نقش اساسی داشته باشد [۸].

با توجه به مزمن بودن و عدم علاج قطعی بیماری دیابت شناخت عوامل مؤثر در بروز آن کمک شایانی در جهت مدیریت این بیماری نموده و می‌تواند در پیشگیری، تشخیص زودهنگام و کاهش رنج ناشی از این عوارض مؤثر باشد. تحلیل رگرسیون

چندگانه به عنوان یکی از روش‌های آماری برای تعیین عوامل اثرگذار بر دیابت استفاده شده است؛ اما در بسیاری از کاربردها تأثیر خطی متغیرهای پیشگو نمی‌تواند اثرگذاری این متغیرها را بر متغیر وابسته تبیین نماید از این رو استفاده از مدل رگرسیون جمعی که در آن توابع هموارگر از متغیرهای پیشگو به کار می‌رود به عنوان مدلی جایگزین توصیه می‌شود. مدل رگرسیون جمعی یک مدل ناپارامتری است و توسط فریدمن و شوتزل پیشنهاد و در سال ۱۹۹۰ توسط هاستی و تیبشیرانی ارائه شد که در آن برخلاف مدل خطی ساده، داده‌ها شکل منحنی پاسخ را تعیین می‌کنند [۹، ۱۰].

یکی از مهم‌ترین معیارها در تشخیص دیابت شاخص هموگلوبین گلیکوزیله Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) است که در مطالعات مورد استفاده قرار می‌گیرد. این معیار بیانگر میزان قند خون افراد در طی دو یا سه ماه اخیر می‌باشد و مقدار بیش‌تر از ۶٫۵ آن معرف دیابتی بودن فرد است. محمدی و همکاران (۱۳۹۰) با استفاده از مدل رگرسیون خطی چندگانه نشان دادند که وزن، فشار خون سیستولیک و فشار خون دیاستولیک تأثیر معنی‌داری بر هموگلوبین گلیکوزیله دارند [۱۱]. اسماعیل‌نسب و همکاران (۱۳۸۸) نشان دادند هموگلوبین گلیکوزیله با جنسیت، سن، تحصیلات، شغل بیماران و نحوه مراجعه رابطه معنی‌داری دارد [۱۲]. در مطالعه‌ی دانایی و همکاران بین سن، جنس، سابقه‌ی فامیلی، نوع درمان و طول مدت ابتلا به دیابت با HbA1c رابطه‌ای وجود نداشته است [۱۳].

مهدوی و همکاران (۱۳۹۶) فاکتورهای قندخون ناشتا، قندخون ۲ ساعته، سابقه خانوادگی، نمایه توده بدنی و مصرف آسپرین را به عنوان عوامل مرتبط با بروز دیابت نوع دو در زنان پیش‌دیابتی با استفاده از مدل متوسط بیزی تعیین کردند [۱۴]. قدیری اناری و همکاران (۱۳۹۸) فاکتورهای خطر برای بیماران دیابتی مبتلا به عوارض دهانی را بر اساس عوامل مصرف سیگار، سن، جنسیت، دندان مصنوعی، طول مدت دیابت، HbA1c و نوع داروی مصرفی بررسی نمودند [۱۵].

این مطالعه به تجزیه و تحلیل ریسک فاکتورهای بیماری دیابت نوع دوم از طریق مقدار هموگلوبین گلیکوزیله می‌پردازد. در این راستا طیف وسیعی از فاکتورهای مهم شناسایی شده و اثر آن‌ها از طریق رابطه غیرخطی با استفاده از مدل رگرسیون جمعی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش مقطعی در سال ۱۳۹۷ بر روی بیماران دیابتی شهر ایلام انجام شد. جامعه آماری بیماران دیابتی شهر ایلام

بودند که جهت مداوا به مطب پزشکان شهر مراجعه کرده‌اند. معیار ورود به مطالعه شامل کسانی است که نتیجه آزمایش بیماری دیابت نوع دو شامل قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله برای آن‌ها مثبت بوده است و معیار خروج نیز منفی بودن نتیجه این دو آزمایش تعیین گردید. هم‌چنین افرادی که دارای بیماری‌های غیر از دیابت شامل انواع سرطان بودند نیز از مطالعه خارج شدند. برای جمع‌آوری داده‌ها از یک پرسش‌نامه‌ی استاندارد شده بر مبنای چک‌لیست کانادا استفاده شد که شامل دو بخش اطلاعات دموگرافیکی با عوامل خطر و معاینات و آزمایشات پزشکی است. در اطلاعات دموگرافیک سن، جنس، شغل، تحصیلات، وضعیت تأهل و در عوامل خطر سابقه فشارخون بالا، مصرف سیگار، سابقه دیابت در خانواده و پیاده‌روی سریع حداقل ۳۰ دقیقه لحاظ شد. در معاینات و آزمایش‌های پزشکی نیز شاخص توده بدنی (BMI)، قند خون ناشتا (FBS)، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، دور کمر، دور باسن، متوسط حجم گلبول قرمز خون (MCV)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) مورد بررسی قرار گرفت. پرسش‌نامه توسط کارشناس متخصص مرتبط با حوزه دیابت از پاسخ‌دهنده‌ها گرفته شد که اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله با روش کروماتوگرافی تعویض یون با استفاده از دستگاه DSS انجام شد. از روش آنزیماتیک CHoD-PAP (شرکت پارس‌آزمون، ایران) برای اندازه‌گیری قند خون ناشتا استفاده شد. برای اندازه‌گیری فشارخون بیمار از دستورالعمل استاندارد فشارخون بیماران استفاده شد که در آن ابتدا شخص مورد نظر به مدت ۱۵ دقیقه در وضعیت نشسته استراحت نمود. در ادامه با دستگاه فشارسنج جیوه‌ای دو بار به فاصله ۵ دقیقه از بازوی راست فشارخون ثبت شد که فشارخون نهایی از متوسط این دو بار اندازه‌گیری به دست آمد. وزن و قد افراد بدون کفش اندازه‌گیری شد که شاخص توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (مترمربع) محاسبه شد. دور کمر و دور باسن با متر نواری غیرقابل ارتجاع بدون تحمیل فشار به بدن فرد اندازه‌گیری شد. MCV میانگین حجم گلبول‌های قرمز (RBC) را نشان می‌دهد و از آزمایشگاه به دست آمد.

حجم نمونه انتخاب شده با توجه به رابطه $n \geq \frac{(2-2\rho^2 + \varepsilon)(K+1)}{\varepsilon}$ [۱۶]، که در آن ρ ضریب هم‌بستگی میان متغیرهای پیشگو است و بر اساس مطالعات قبلی مقدار آن ۰/۷۷ انتخاب شد [۱۷]. ε به صورت ضریبی از ρ^2 تعیین می‌شود که در حالت کلی مقدار آن در بازه ρ^2 تا $\rho^2 + 0.2$ تغییر می‌کند که در این مطالعه $\rho^2 = 0.9/0.2$ انتخاب شده و K نیز با توجه به تعداد متغیرهای اصلی مستقل ۱۵ در نظر گرفته شد. با جای‌گذاری مقادیر تعیین شده در رابطه

نتایج

از ۱۳۰ نمونه مورد مطالعه شده ۹۸ نفر (۷۵/۴ درصد) زن و ۳۲ نفر (۲۵/۶ درصد) مرد بودند که میانگین سنی در گروه مردان ۵۵/۷۵±۹/۷۷ سال و در گروه زنان ۵۱/۳۰±۹/۸۶ سال بود. در این نمونه ۹۱/۵ درصد افراد مورد پژوهش دچار چاقی بودند و میانگین شاخص توده بدنی ۳۰/۰۲±۴/۰۳ است. در جدول‌های ۱ و ۲ به ترتیب اطلاعات توصیفی مرتبط با متغیرهای کیفی و کمی خلاصه شده است که در آن برای متغیرهای کیفی اطلاعات مرتبط با فراوانی و برای متغیرهای کمی میانگین، انحراف معیار و مقدار کمینه و بیشینه آمده است.

جدول ۱: توزیع فراوانی مربوط به سابقه بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم

متغیر	فراوانی (درصد)	
	دارد	ندارد
سابقه مصرف سیگار	۳۴ (۲۶/۱۵)	۹۶ (۷۳/۸۵)
سابقه خانوادگی دیابت	۷۳ (۵۶/۱۵)	۵۷ (۴۳/۸۵)
سابقه پرفشاری خون	۵۹ (۴۵/۳۹)	۷۱ (۵۴/۶۱)
پیاپی‌روی سریع حداقل ۳۰ دقیقه در روز	۶۷ (۵۱/۵۴)	۶۲ (۴۷/۶۹)

با توجه به جدول ۱، ۴۵/۳۹ درصد افراد (۵۹ نفر) دارای سابقه فشارخون بالا، ۲۶/۱۵ درصد افراد (۳۴ نفر) مصرف سیگار، ۵۶/۱۵ درصد افراد (۷۳ نفر) دارای سابقه دیابت در بین افراد خانواده را داشتند.

نتایج جدول ۲ بیان می‌کند که میانگین مقدار هموگلوبین گلیکوزیله در بین بیماران مبتلا به دیابت نوع دو ۸/۱۷±۱/۶ با مقدار کمینه ۴/۶۰ و بیشینه ۱۳/۹۰ به دست آمد. برای بررسی تأثیرگذاری متغیرهای مستقل بر مقدار هموگلوبین گلیکوزیله (HBAIC) ابتدا از مدل‌های رگرسیون خطی و چندگانه استفاده شده است که نتایج برازش این دو مدل در جدول ۳ خلاصه شده است.

در این جدول برای هر متغیر دو ضریب بر اساس مدل رگرسیون خطی ساده و چندگانه و استنباط مرتبط با آن‌ها ارائه شده است. بر اساس مدل رگرسیون خطی ساده متغیرهای دور باسن و دور کمر و بر اساس رگرسیون چندگانه متغیر دور باسن و شاخص توده بدنی با هموگلوبین گلیکوزیله رابطه معنی‌داری داشتند ($P < 0.05$). هم‌چنین در ستون آخر معیار عامل تورم واریانس (VIF) برای بررسی هم‌خطی در رگرسیون چندگانه آمده است. با توجه به این‌که مقادیر VIF بیش‌تر از ۱۰ هم‌خطی را نشان می‌دهد لذا بنابر اعداد گزارش شده بین عوامل تأثیرگذار هم‌خطی وجود ندارد.

فوق حجم نمونه ۱۳۰ نفر برآورد شده است که نمونه‌ها با توجه به همگنی جامعه مورد مطالعه و نبود چارچوب از روش نمونه‌گیری تصادفی انتخاب شدند. به‌منظور جمع‌آوری داده‌ها ابتدا از همه افراد رضایت آگاهانه اخذ شده و پرسش‌نامه محقق‌ساخته در اختیار آن‌ها قرار گرفت. این پرسش‌نامه شامل دو بخش سؤالات اولیه و نتایج آزمایش‌های تشخیصی این بیماری است که در آن از چک‌لیست کانادا (can Risk) استفاده شده است. این مطالعه با کد اخلاق شماره IR.MEDILAM.REC.1398.072 در تاریخ ۱۳۹۸/۰۴/۲۴ در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایلام به تصویب رسید.

در این مطالعه برای تحلیل داده‌ها از مدل رگرسیون جمعی استفاده شده است. در مدل‌های جمعی متغیرهای پیشگو با توجه به توابع هموارگر در مدل ظاهر می‌شوند و در حالت کلی ساختاری به شکل $g(\mu_i) = X_i' \beta + \sum_{j=1}^m f_j(x_{ij})$ دارند که در آن متغیر پاسخ دارای توزیعی از خانواده نمایی، $\mu_i = E(Y_i)$ ، X_i' ، i - امین سطر ماتریس طرح برای مؤلفه‌های اکیداً پارامتری، f_j -ها توابعی هموارگر از متغیرهای کمکی x_{ij} و g یک تابع پیوند معلوم و یک‌نوا است که دارای خاصیت دو بار مشتق‌پذیری است. هدف مدل رگرسیون جمعی حداکثر رساندن کیفیت پیش‌بینی متغیر وابسته، کشف روابط غیرخطی بین متغیر وابسته و مجموعه متغیرهای تبیینی است [۱۹، ۱۸]. تفاوت اساسی مدل‌های جمعی با مدل‌های دیگر استفاده از توابع هموارگر نامعلوم است که این توابع قابلیت جمع‌پذیری دارند. میانگین متحرک، خط متحرک، هموارگرهای هسته و هموارگرهای اسپلاین چند نمونه از هموارگرها هستند که هر یک از آن‌ها به‌صورت ناپارامتری و با توجه به ساختار داده‌ها و نحوه ارتباط متغیر پیشگو با متغیر وابسته تعیین می‌شود. از آن‌جا که مدل جمعی از هموارگرها استفاده می‌کند از این‌رو تنها متغیرهای کمی به‌صورت تابعی از هموارگرها انتخاب شده و متغیرهای کیفی بدون تغییر وارد مدل می‌شوند؛ بنابراین جنسیت، وضعیت مصرف سیگار و سابقه پرفشاری خون بدون تغییر و متغیرهای شاخص توده بدنی، سن فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، دور کمر، دور باسن، قند ناشتا (FBS) (Fasting blood glucose)، شاخص توده بدنی (RBC mean MCV) (corpuscular volume) به‌صورت جمعی و با اعمال هموارگرها در مدل وارد می‌شوند. تحلیل داده‌ها با استفاده از پکیج mgcv نرم‌افزار R نسخه ۳/۶ صورت گرفت و از شاخص‌های میانگین، درصد و انحراف معیار برای تحلیل توصیفی داده‌ها استفاده شد.

همان‌طور که مشاهده می‌شود در هر دو مدل برازش شده هیچکدام از متغیرهای کیفی رابطه معنی‌داری با مقدار هموگلوبین گلیکوزیله نداشتند.

یکی از مسائل مهم در مدل‌های رگرسیون جمعی مشخص کردن نحوه ارتباط میان متغیرهای مستقل با متغیر وابسته از طریق ارتباط خطی یا هموارگرها است. برای این منظور از دو معیار تحلیل نموداری با استفاده از توابع هموارگر و درجه آزادی موثر (effective degrees of freedom (edf) استفاده می‌شود. در تحلیل نموداری نحوه ارتباط میان فاکتورهای موثر بر حسب توابع هموارگر بررسی می‌شود و در آن اگر تابع هموارگر اعمال شده دارای فرم خطی باشد فاکتور مورد بررسی باید به صورت خطی و در غیر این صورت رابطه به صورت غیرخطی بررسی می‌شود. شکل ۱ نشان‌دهنده اعمال تابع هموارگر بر روی متغیرهای کمی شامل فاکتورهای سن، فشارخون سیستولیک، دور کمر، دور باسن، قند ناشتا (FBS)، MCV و شاخص توده بدنی (BMI) است.

در مدل چندگانه مقدار R^2 تعدیل یافته و آکائیک (AIC) (Akaike Information Criterion) به ترتیب برابر ۰/۳۸۶ و ۸۴۴/۷۳ است و بیان می‌کند مدل رگرسیون خطی در حد پایینی تأثیرگذاری متغیرها را بر هموگلوبین گلیکوزیله تبیین نموده است.

از آنجایی که مدل رگرسیون خطی با R^2 پایین نتوانست برازش مناسبی برای تأثیرگذاری فاکتورهای مورد بررسی بر هموگلوبین گلیکوزیله ارائه نماید، از این رو کاربست مدل رگرسیون جمعی مورد بررسی قرار گرفت. در این مدل توابع هموارگر بر روی متغیرهای کمی مورد مطالعه اعمال می‌شود و تأثیر خطی یا غیرخطی این متغیرها مشخص می‌شود. بر اساس این توابع نتایج برازش مدل رگرسیون جمعی در دو جدول برای متغیرهای کیفی و کمی به صورت جداگانه گزارش می‌شود، که نتیجه برازش مدل رگرسیون جمعی ساده و چندگانه در جدول‌های ۴ و ۵ خلاصه شده است.

جدول ۲. توزیع فراوانی مربوط به متغیرهای کمی مورد مطالعه

متغیر	تعداد	میانگین	انحراف معیار	کمینه	بیشینه
وزن (Kg)	۱۳۰	۷۶/۷۱	۱۰/۳۴	۵۶/۱۰	۱۱۲/۶۶
قد (cm)	۱۳۰	۱۶۰/۰۷	۸/۳۹	۱۴۲	۱۸۲
سن (سال)	۱۳۰	۵۲/۴۰	۹/۹۸	۱۹	۷۹
فشارخون سیستولیک (mmHg)	۱۳۰	۱۳/۲۳	۱/۹۳	۹	۲۰
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	۱۳۰	۷/۹۸	۰/۹۸	۶	۱۱
دور کمر (cm)	۱۳۰	۱۰۲/۸۳	۸/۸۶	۸۰	۱۲۷
دور باسن (cm)	۱۳۰	۱۱۰/۸۶	۸/۱۵	۹۸	۱۴۹
FBS	۱۳۰	۱۶۴/۶۹	۵۳/۹۱	۵۰	۳۶۲
MCV	۱۳۰	۸۳/۵۴	۷/۱۸	۶۱	۹۹/۱۰
BMI	۱۳۰	۳۰/۰۲	۴/۰۳	۲۲/۸۵	۴۳/۷۳
HbA1c	۱۳۰	۸/۱۷	۱/۶	۴/۶	۱۳/۹۰

FBS: قند ناشتا، MCV: متوسط حجم خون، BMI: شاخص توده بدنی و HbA1c هموگلوبین گلیکوزیله

جدول ۳. نتایج مدل رگرسیون خطی ساده و چندگانه برای معنی‌دار بودن متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	رگرسیون خطی ساده			رگرسیون چندگانه		
	مقدار B	آماره t	مقدار P	مقدار B	آماره t	مقدار P
مقدار ثابت	۲/۷۱	۰/۶۳۵	۰/۵۲۶	-۱۳/۳۶	-۳/۰۷۴	۰/۰۰۲۶
جنسیت a	-۱/۷۲۴	-۱/۳۰۸	۰/۱۹۳	-۲/۲۹	-۱/۵۰۶	۰/۱۳۴
سن	-۰/۰۴۴	-۰/۷۷۲	۰/۴۴۱	-۰/۰۴۵	-۰/۷۱۱	۰/۴۷۸
فشارخون سیستولیک	۰/۳۵۱	۱/۱۹۱	۰/۲۳۶	۰/۷۱۰	۱/۶۷۷	۰/۰۹۶
فشارخون دیاستولیک	۰/۴۶۱	۰/۷۸۹	۰/۴۳۲	۰/۱۱۱	۰/۱۵۴	۰/۸۷۷
سابقه خانوادگی دیابت	۰/۰۰۸	۱/۲۷۶	۰/۲۰۴	-۰/۰۰۳	-۰/۵۳۰	۰/۵۹۷
مصرف سیگار	-۱/۴۲	-۱/۰۸۶	۰/۲۷۹	-۰/۸۱۰	-۰/۶۴۶	۰/۵۱۹
پرفشاری خون	-۰/۶۶۹	-۰/۵۸۴	۰/۵۶	-۲/۶۷	-۱/۷۹	۰/۰۶۲
پایه‌روی سریع حداقل ۳۰ دقیقه	۰/۵۳۶	۰/۴۶۵	۰/۶۴۳	۰/۲۳۹	۰/۲۰۴	۰/۸۳۸
دور کمر	۰/۱۳۳	۲/۱۲۱	۰/۰۳۵*	۰/۰۹۹	۰/۸۵۴	۰/۳۹۴
دور باسن	۰/۲۵۶	۴/۰۳۴	۰/۰۰۱***	۰/۵۱۲	۴/۲۴۲	۰/۰۰۱*
FBS	-۰/۰۱۰	-۱/۰۴۸	۰/۲۹۷	۰/۰۰۶۱	۰/۵۹۴	۰/۵۳۹
MCV	۰/۰۱۵	۰/۱۹۷	۰/۸۴۴	۰/۰۰۹۶	۰/۱۲۴	۰/۹۰۱
BMI	۰/۱۹۹	۱/۴۱۸	۰/۱۵۹	۰/۸۷۷	۲/۹۱	۰/۰۰۴***

a: گروه مرجع جنسیت زن می باشد. VIF: عامل تورم واریانس، FBS: قند ناشتا، MCV: متوسط حجم خون، BMI: شاخص توده بدنی

جدول ۴. نتایج مدل رگرسیون جمعی ساده و چند گانه برای معنی‌دار بودن متغیرهای مورد مطالعه:

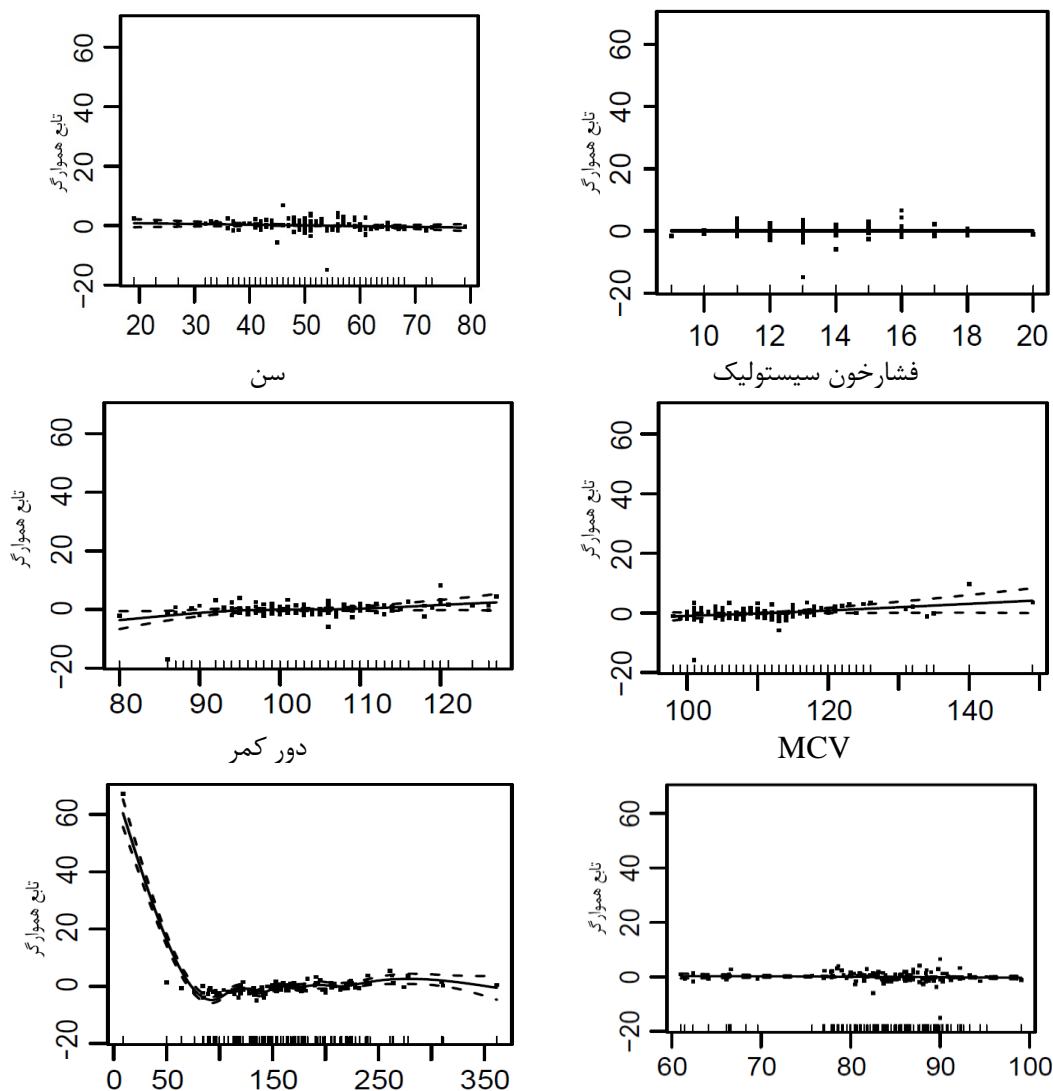
متغیر	رگرسیون جمعی ساده			رگرسیون جمعی چند گانه		
	مقدار B	آماره t	مقدار P	مقدار B	آماره t	مقدار P
مقدار ثابت	۸/۴۵	۱۰/۱۳	۰/۰۰۱>***	۱۲/۵۷	۵/۵۲	۰/۰۰۱>***
جنسیت a	-۱/۷۲۴	-۱/۳۱۸	۰/۱۹۳	-۰/۱۱۵	۰/۱۹۴	۰/۸۴۷
فشارخون دیاستولیک	۰/۴۶۱	۰/۷۸۹	۰/۴۳۲	-۰/۱۳۲	-۰/۵۵۱	۰/۵۸۲
سابقه خانوادگی دیابت	۰/۰۰۸	۱/۲۶	۰/۲۰۴	-۰/۰۰۳۷	-۰/۷۳۳	۰/۴۶۵
مصرف سیگار	-۱/۴۲	-۱/۰۸۶	۰/۲۷۹	-۰/۲۸۵	-۰/۵۷۵	۰/۵۶۶
پرفشاری خون	-۰/۶۶۹	-۰/۵۸۴	۰/۵۶۰	۰/۴۳۶	۰/۸۵۶	۰/۳۹۴
پیاپی‌روی سریع حداقل ۳۰ دقیقه	۰/۵۰۸	۰/۴۴۴	۰/۶۵۷	۰/۲۷۰	-۰/۶۰۷	۰/۵۴۵

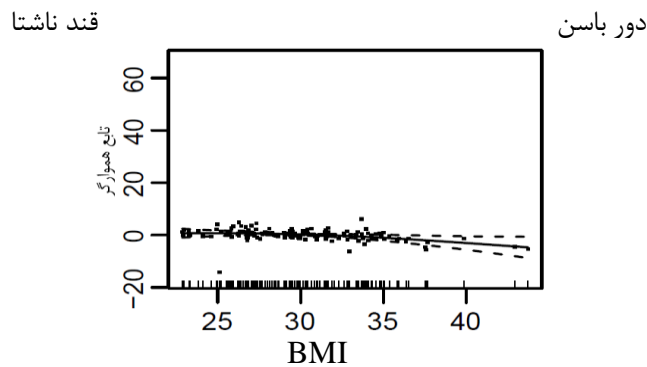
a: گروه مرجع جنسیت زن می باشد. ***: $P < 0.001$, **: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$

جدول ۵. نتایج مدل رگرسیون جمعی برای معنی‌دار بودن متغیرهای کمی مورد مطالعه:

متغیر	رگرسیون جمعی ساده			رگرسیون جمعی چند گانه		
	درجه آزادی (edf)	آماره (F)	مقدار P	درجه آزادی (edf)	آماره (F)	مقدار P
سن	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۴۴۵	۰/۷۶۱	۰/۲۴۲	۰/۰۶۸
فشارخون سیستولیک	۰/۲۶۸	۰/۰۳۹	۰/۲۴۶	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۹۹۷
دور کمر	۷/۸۰	۲/۰۲۸	۰/۰۱۹*	۲/۵۱۲	۰/۶۵۲	۰/۰۴۹*
دور باسن	۶/۸۴	۴/۶۸	۰/۰۰۱>***	۱/۱۶۴	۰/۴۳۶	۰/۰۳۱*
FBS	۸/۶۳	۹۰/۶	۰/۰۰۱>***	۸/۶۹۷	۷۲/۸۵۴	۰/۰۰۱>***
MCV	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۱	۰/۵۷	۰/۱۱۱	۰/۱۶۵
BMI	۵/۴۳	۰/۹۷۳	۰/۱۴۱	۱/۸۹۴	۰/۵۶۰	۰/۰۳۹*

FBS: قند ناشتا، MCV: متوسط حجم خون و BMI: شاخص توده بدنی. ***: $P < 0.001$, **: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$





شکل ۱. نمودار مؤلفه‌های هموارسازی متغیرهای مورد مطالعه و فاصله اطمینان ۹۵٪.

بحث و نتیجه‌گیری

در برازش مدل‌های آماری علاوه بر بررسی روابط میان فاکتورها به دنبال مدل‌هایی هستیم که کیفیت پیش‌بینی (بالا بردن میزان ضریب تعیین و کاهش معیار آکاییک) را افزایش دهند، از این رو در این مطالعه با در نظر گرفتن مدل رگرسیون جمعی مدل مناسب‌تری در تحلیل داده‌های هموگلوبین گلیکوزیله در مقایسه با مدل خطی یافت شد. در برازش مدل رگرسیون خطی ساده دور باسن و دور کمر و در مدل رگرسیون خطی چندگانه متغیرهای دور باسن، شاخص توده بدنی بر مقدار هموگلوبین گلیکوزیله تأثیر معنی‌داری داشتند. در مدل رگرسیون جمعی ساده متغیرهای دور کمر، دور باسن و قند خون به صورت غیر خطی بر مقدار هموگلوبین گلیکوزیله تأثیر معنی‌داری داشتند. در مدل رگرسیون جمعی چندگانه نیز متغیرهای دور کمر و قند خون تأثیر غیرخطی معنی‌داری قوی و متغیرهای دور باسن و شاخص توده بدنی تأثیر غیرخطی معنی‌داری ضعیف بر مقدار هموگلوبین گلیکوزیله داشتند.

بررسی مقاله‌های فارسی مشخص شد که تاکنون مدل رگرسیون جمعی برای بررسی ریسک فاکتورهای بیماری دیابت از طریق مقدار هموگلوبین گلیکوزیله در ایران استفاده نشده است. در برخی مطالعات نیز فاکتورهای محدودی مورد بررسی قرار گرفته است که از جمله آن‌ها می‌توان به خطیر نامی و همکاران (۱۳۹۶) اشاره نمود. در این مطالعه با استفاده از نمونه ۲۱۴ نفری از بیماران دیابتی عوامل سن، سابقه فشارخون بالا، سابقه مصرف سیگار و شاخص توده بدنی بر هموگلوبین گلیکوزیله تأثیر معنی‌داری داشتند [۲۰]. بالیتو (۲۰۱۷) با استفاده از مدل رگرسیون جمعی به تحلیل داده‌های دیابت در شهر سانتیاگو پرداخته است که طیف وسیعی از فاکتورها مانند جنسیت، مصرف سیگار، مصرف الکل، سن، ورزش، میزان گلوکز، BMI و متوسط حجم گلبول قرمز خون (MCV) انتخاب و تأثیر آن‌ها بر HbA1c مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد سن به صورت تابعی خطی و شاخص توده

همان‌طور که مشاهده می‌شود در مدل جمعی ساده متغیرهای دور کمر، دور باسن و قند خون ناشتا به صورت غیرخطی بر مقدار هموگلوبین گلیکوزیله تأثیر معنی‌داری داشتند ($P < 0.05$) و $edf > 2$. از طرفی با توجه به شکل ۱ و نتایج جدول ۵، در مدل جمعی چندگانه متغیرهای دور کمر، دور باسن، قند ناشتا و شاخص توده بدنی بر مقدار هموگلوبین گلیکوزیله تأثیر معنی‌داری دارند ($P < 0.05$).

همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود بر اساس مدل رگرسیون جمعی چندگانه متغیرهای سن، فشارخون سیستولیک، MCV که نمودار تابع هموارگر آن‌ها به صورت خطی است تأثیر خطی آن‌ها و متغیرهای دور کمر، دور باسن، شاخص توده بدنی و قند ناشتا که نمودار هموارگر آن‌ها دارای فرم غیرخطی است بایستی به صورت غیرخطی در مدل وارد شوند. از طرفی بر اساس $edf > 2$ در جدول ۵، دور باسن و شاخص توده بدنی تأثیر معنی‌دار غیرخطی ضعیف و دور کمر و قند خون تأثیر معنادار غیرخطی قوی دارند.

در مدل رگرسیون جمعی مقدار R^2 تعدیل‌یافته و آکائیک (AIC) به ترتیب برابر 0.7878 و $60.3/464$ به دست آمد و بیانگر مناسب بودن مدل رگرسیون جمعی نسبت به مدل رگرسیون خطی است. همچنین مقایسه این مدل با مدل رگرسیون خطی نشان می‌دهد که رگرسیون جمعی به میزان بالایی مدل‌بندی هموگلوبین گلیکوزیله را بهبود می‌بخشد.

نتایج این مطالعه نشان داد که مدل رگرسیون جمعی معنی‌داری متغیرهای بیش‌تری را نسبت به مدل رگرسیون خطی نشان داده و این مدل در مقایسه با مدل خطی چندگانه بهتر می‌تواند تأثیر متغیرهای مورد مطالعه را نشان دهد. از طرفی وجود ارتباط خطی در فاکتورهای شاخص توده بدنی، دور باسن و ارتباط غیرخطی در فاکتورهای قند ناشتا و دور کمر با هموگلوبین گلیکوزیله نشان داد که اصلاح این فاکتورها نسبت به سایر فاکتورهای دخیل در کاهش هموگلوبین گلیکوزیله مؤثر باشد.

[6] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Online International Diabetes Federation. 2015. Available from: URL: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>.

[7] Jafari-Shobeiri M, Ghojzadeh M, Azami-Aghdash S, Naghavi-Behzad M, Piri R, Pourali-Akbar Y, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health* 2015; 44: 1036-1044.

[8] Peters KE, Chubb SA, Davis WA, Davis TM. The relationship between hypomagnesemia, metformin therapy and cardiovascular disease complicating type 2 diabetes: the fremantle diabetes study. *PLoS One* 2013; 8: e74355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074355> PMID:24019966 PMCID:PMC3760872

[9] Friedman JH, Stuetzle W. Projection pursuit regression. *J Am Statist Assoc* 1981; 76: 817-823. <https://doi.org/10.1080/01621459.1981.10477729>

[10] Vazirinasab H, Salehi M, Khoshgam M, Rafati N. Comparison of generalized additive models and generalized linear models for estimating the retinopathy risk factors for diabetic patients in Tehran. *JNKUMS*. 2014; 5: 849-858. (Persian). <https://doi.org/10.29252/jnkums.5.4.849>

[11] Mohammadi B, Hassanzadeh A. Analysis of risk factors for type 2 diabetes mellitus using response surface methodology. *JSSU* 2011; 19: 655-666 (Persian).

[12] Esmailnasab N, Afkhamzadeh A, Ebrahimi A. Effective factors on diabetes control in Sanandaj diabetes center. *IRJE* 2010; 6: 39-45 (Persian).

[13] Danaei N, Tamadon M, Monsan M. Evaluation of diabetes control and some related factors in patients of diabetes clinic of semnan fatemeh hospital. *Koomesh* 2004; 6: 31-36. (Persian).

[14] Mahdavi M, mehrabi Y, khalili D, baghestani A R, bagherzadeh khiabani F, mansoori S. Factors associated with incidence of type II diabetes in pre-diabetic women using Bayesian Model Averaging. *Koomesh* 2017; 19: 591-602: (Persian).

[15] Ghadiri-Anari A, Kheirollahi K, Hazar N, Mohiti Ardekani A, kharazmi S, Namiranian N, et al. Prevalence of risk factors in diabetic patients with oral complications. *Koomesh* 2019; 21: 477-485: (Persian).

[16] Brooks Gordon P, Barcikowski Robert S. The PEAR method for sample sizes in multiple linear regression. *Multiple Linear Regression Viewpoints* 2012; 38.

[17] Mohammadi B, Hassanzadeh A. Analysis of risk factors for type 2 diabetes mellitus using response surface methodology. *JSSU* 2011; 19: 655-666 (Persian).

[18] Hastie TR, Tibshirani. Generalized Additive Model. *Stat Science* 1986; 1: 297-318. <https://doi.org/10.1214/ss/1177013604>

[19] Hastie TR, Tibshirani. Non-parametric logistic and proportional odds regression. *Appl Stat* 1990; 260-276. <https://doi.org/10.2307/2347785>

[20] Khatri namani Z, Bakhschi E, Naghipour A, Hossein Zadeh S. Assessment of hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes in the first three years of care and its related factors. *JHPM* 2017; 6: 34-42 (Persian). <https://doi.org/10.21859/jhpm-07035>

[21] Oscar Lado Baleato, Bivariate copular regression models in diabetes research, Master Thesis, univeside. De Santiago 2016-2017.

بدنی (BMI) به صورت غیرخطی بر HbA1c اثر معنی دار داشته‌اند [۲۱] که اثرگذاری فاکتور BMI در مقاله حاضر به صورت غیرخطی ضعیف تایید شد.

اگر چه در نتایج برازش مدل جمعی به کار گرفته شده در این مقاله نشان داد برای بالا بردن کیفیت پیش‌بینی تاثیر برخی از ریسک فاکتورها دیابت بایستی به صورت غیرخطی باشند اما با توجه به جدید بودن این مدل با محدودیت‌هایی از قبیل نبود نرم‌افزار برای اجرا و کمبود مطالعات انجام گرفته در این زمینه مواجه هستیم.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاصل کار پایان‌نامه دانشجویی کارشناسی ارشد و طرح تحقیقاتی که با کد اخلاق شماره IR.MEDILAM.REC.1398.072 در تاریخ ۱۳۹۸/۰۴/۲۴ در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایلام به تصویب رسید. از کلیه کسانی که در این کار کمال همکاری را داشته قدردانی و تشکر می‌شود. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

[1] Hazavehei MM, Khani Jyhouni A, Hasanzade A, and Rashidi M. The effect of educational program based on BASNEF model on diabetic (Type II) eyes care in Kazemi's clinic, (Shiraz). *Iran J Endocrinol Metab* 2008; 10: 145-154 (Persian).

[2] Trasoff D, Delizo J, Du B, Purnajo C, and Morales J. Diabetes in the Middle East. *EpineX Diagnostics, Inc. Corporate Information Series -4*, 2008. Available from: URL: http://www.epinex.com/pdf/EpineX_Diabetes_MidEast.pdf. [Accessed date: 2009/04/20]

[3] World Health Organization: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Issue 5: What diagnostic tests should be used to define glycaemic status. Geneva World Health Org 2006.

[4] Mohammadi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Colagiuri S, Hamet P, et al. Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 1796-1803. <https://doi.org/10.2337/dc16-1594> <https://doi.org/10.2337/dc16-0588> PMID:27456835

[5] Ghafari M, Rakhshanderou S, Heidarnia A, Rajab A. The effectiveness of educational interventions on metabolic control in diabetic patients referred to Iranian Diabetes Association. *Iran J Diabet Lipid* 2009; 57-64. (Persian).

Predictive factors of glycosylated hemoglobin using additive regression model

Hamzeh Zangeneh (M.Sc)¹, Mehdi Omidi (Ph.D)², Marzieh Hadavi (Ph.D)³, Seidekhani Hossein (Ph.D)⁴, kourosh Sayehmiri (Ph.D)^{*4}

1 - Dept. of Biostatistics, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

2 - Dept. of Statistics and Mathematics, Faculty of Basic Sciences, Ilam University, Ilam, Iran

3- Dept. of Endocrinology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

4- Dept. of Biostatistics, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

* Corresponding author. +98 84 32227120 sayehmiri@razi.tums.ac.ir

Received: 12 Aug 2020; Accepted: 25 Nov 2020

Introduction: Diabetes is a chronic disease, non-epidemic disease that costs a lot of money in each year. One of the diagnostic criteria for diabetes is Glycosylated Hemoglobin (HbA1C), which in this study the effective factors on it examined by additive regression model.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, 130 patients with diabetes type-2 were selected based on simple random sampling in Ilam city (Iran). Several variables were examined such as gender, age, weight, height, systolic and diastolic blood pressure, hypertension, smoking, family history of diabetes, daily walking for at least 30 minutes, waist and hip circumferences, HbA1c, fasting blood sugar (FBS), RBC mean corpuscular volume (MCV) and BMI. The data were collected based on Canadian diabetes checklist questionnaire.

Results: In simple linear regression, waist and hip circumferences and in multiple regression, hip circumference and BMI had a significant effect on HbA1C ($P < 0.05$). Importantly, in simple additive regression waist, hip circumferences and fasting blood Sugar as well as in multiple additive regression waist, hip circumferences, fasting blood sugar and BMI had significant effects on HbA1C ($P < 0.05$).

Conclusion: Additive regression model with 0.878 adjusted R-squared and AIC equal to 603.464 was better model for examining the influential factors on HbA1C compared with the multiple regression model with adjusted R-squared and AIC equal to 0.386 and 844.730, respectively.

Keywords: Diabetes Mellitus, Glycated Hemoglobin A, Body Mass Index, Waist Circumference, Regression Analysis