

استفاده از مدل های پارامتری و مدل کاکس در تحلیل عوامل موثر بر تشخیص رتینوپاتی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

محسن عسکری شاهی^۱

فاطمه کشاورزی^۲

محمد افخمی اردکانی^۳

حسین فلاح زاده^۴

چکیده

سابقه و هدف: یکی از عوارض مهم دیابت رتینوپاتی دیابتی است که یک نوع عارضه عروقی بسیار اختصاصی برابیدابت نوع یک و دو محسوب می شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی عوامل موثر بر تشخیص رتینوپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با استفاده از مدل کاکس و مدل های پارامتری نمایی، وایبل، لگ نرمال، لگ لجستیک و مقایسه‌ی کارایی آن‌ها انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش آینده نگر تاریخی، ۴۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و فاقد رتینوپاتی که در سال ۱۳۸۷ در مرکز تحقیقاتی - درمانی دیابت یزد تشکیل پرونده داده بودند، وارد مطالعه گردیدند و تا بهمن ماه ۱۳۹۱ از نظر تشخیص رتینوپاتی پیگیری شدند. متغیرهای معنی دار در مدل تک متغیره، برای بررسی عوامل موثر بر تشخیص رتینوپاتی وارد مدل های چند متغیره کاکس و پارامتری شدند. معیار مقایسه کارایی مدل‌ها، ملاک آکائیکه بود. کلیه محاسبات با نرم افزار R انجام و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین و میانه زمان تشخیص رتینوپاتی به ترتیب ۴۶ و ۵۸ ماه بود. ۳ درصد بیماران در کم تر از یک سال و ۱۶ درصد از بیماران در کم تر از دو سال رتینوپاتی برای آن‌ها تشخیص داده شد.

استنتاج: متغیرهای آنمی، مصرف آسپرین، مدت ابتلا به دیابت، استفاده از انسولین می تواند به عنوان عوامل خطر قوی در تشخیص رتینوپاتی مد نظر قرار گیرد ($p < 0/05$). طبق ملاک آکائیکه، مدل کاکس بهترین برازش را در تعیین عوامل مؤثر بر تشخیص رتینوپاتی دارد.

واژه های کلیدی: دیابت، رتینوپاتی دیابتی، مدل کاکس، مدل های پارامتری، ملاک آکائیکه

مقدمه

دارند (۱). تخمین زده می شود که شیوع آن تا سال ۲۰۳۰ به ۴/۴ درصد برسد. در ایران بنابر آخرین تخمین‌ها شیوع دیابت در بزرگسالان ۶۴-۲۵ ساله ۷/۷ درصد

دیابت (Diabetes) یکی از شایع ترین بیماری های غیر واگیر و مزمن در دنیا است. در سال ۲۰۱۱ تخمین زده شد که ۳۶۶ میلیون نفر در سطح جهان دیابت

E-mail: fateme.keshavarzi90@gmail.com

مؤلف مسئول: فاطمه کشاورزی - یزد: دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، دانشکده بهداشت

۱. استادیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۳. استاد، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۴. دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۷/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۱۰/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۲/۳۰

می‌باشد. یکی از عوارض مهم دیابت رتینوپاتی دیابتی است که نوعی عارضه عروقی بسیار اختصاصی برای دیابت نوع ۱ و ۲ محسوب می‌شود. در صورت تشخیص و درمان زود هنگام آن می‌توان از عوارضی چون کم بینایی و حتی نابینایی جلوگیری نمود. سیر طبیعی رتینوپاتی دیابتی معمولاً از یک الگوی منظم پیروی می‌کند. در دراز مدت میزان بالای قندخون موجب اختلال عروقی اندوتلیال شده که منجر به تخریب سلول‌های اندوتلیال و پری‌سیت‌ها می‌شود. سپس شبکه‌ای دچار آنوریسم‌های کوچک، خون‌ریزی داخل شبکه‌ای و ایسکمی موضعی می‌شود که در این مرحله رتینوپاتی به عنوان رتینوپاتی دیابتی غیر تکثیری (NPDR¹) دسته‌بندی می‌شود (۲). با توجه به اهمیت و شیوع بالای دیابت و رتینوپاتی ناشی از آن مطالعه‌ای برای بررسی بروز رتینوپاتی دیابتی و عوامل موثر بر آن انجام شده است. سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت، قند خون ناشتا، چربی خون، شاخص توده بدنی، فشار خون، از جمله عواملی بودند که در این مطالعه تأثیر آن‌ها در بروز رتینوپاتی مورد بررسی قرار گرفته است (۳). یکی از ابعاد تحلیل بقا مدل سازی برای بررسی عوامل مرتبط با طول عمر بیماران است و از دشوارترین موارد آن تنوع روش‌هاست. از جمله این روش‌ها می‌توان به جدول عمر، آزمون لگ-رتبه، روش کاپلان-مایر و مدل‌های رگرسیونی بقا اشاره کرد (۴). مدل‌های رگرسیونی برای داده‌های بقا شامل مدل مخاطرات متناسب کاکس به عنوان یک روش نیمه پارامتری (۵)، مدل‌های شتاب دار زمان شکست از جمله مدل وایبل، نمایی، لگ نرمال و لگ لجستیک به عنوان روش‌های پارامتری می‌باشند (۶). امروزه به دلیل استفاده روزافزون از تحلیل بقا در مطالعات پزشکی نیاز به مدل کارا و با انعطاف بیش‌تر برای داده‌های بقا بیش از پیش احساس می‌شود. در برخی از تحقیقات پزشکی با هدف بررسی توزیع بقای بیماران سرطانی از رگرسیون کاکس استفاده می‌شود.

حال آن که مدل‌های پارامتری مانند وایبل، نمایی، لگ نرمال در برخی شرایط می‌توانند جایگزین مناسبی باشند (۷). به جهت فرضیات کمتر در روش‌های نیمه پارامتری نسبت به روش‌های پارامتری محققین علوم پزشکی اغلب به استفاده از این روش‌ها راغب‌ترند ولی پیشنهاد شده است که تحت شرایط خاص مدل‌های پارامتری تخمین کاراتری از مدل کاکس دارند (۸). تاکنون مطالعات زیادی در رابطه با به کارگیری مدل کاکس انجام شده ولی براساس یک مطالعه سیستماتیک تنها در ۵ درصد آن‌ها فرض متناسب بودن خطرات بررسی شده است (۹). در صورت برقراری فرض تناسب خطرات تفسیر مدل به دست آمده ساده‌تر از مدل‌های پارامتری خواهد بود. مدل خطرهای متناسب کاکس یک مدل نیرومند (استوار) می‌باشد، به طوری که نتایج حاصل از این مدل نزدیک به نتایج حاصل از استفاده از یک مدل صحیح پارامتری می‌باشد. برای مثال اگر مدل پارامتری صحیح، وایبل باشد و ما مدل خطرهای متناسب کاکس را استفاده نماییم، آن‌گاه نتایج به‌دست آمده قابل مقایسه با نتایج حاصل از استفاده از توزیع وایبل می‌باشد. بدیهی است که در صورت اطمینان از توزیع پارامتری، از آن به جای مدل خطرهای متناسب کاکس استفاده می‌نماییم، اما در عمل با این که روش‌های مختلفی جهت نیکویی برازش وجود دارد، ولی در کاربرد به ندرت نسبت به نوع توزیع پارامتری اطمینان داریم (۴). مطالعات محدودی در زمینه مقایسه مدل‌های مختلف بر داده‌های بقا وجود دارد که در برخی به برازش مدل‌های پارامتری و در برخی دیگر به کارایی بالاتر مدل‌های نیمه پارامتری اشاره شده است (۱۰).

در این مطالعه با استفاده از مدل کاکس و مدل‌های پارامتری جایگزین شامل مدل وایبل، نمایی، لگ نرمال و لگ لجستیک به بررسی عوامل مؤثر بر تشخیص رتینوپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی - درمانی دیابت یزد پرداخته و مدل‌ها را به منظور تعیین بهترین مدل مقایسه کردیم.

1. Non-Proliferative Diabetic Retinopathy

مواد و روش‌ها

داده‌های این پژوهش متعلق به یک مطالعه آینده‌نگر تاریخی بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی-درمانی دیابت یزد می‌باشد. تعداد ۴۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ فاقد رتینوپاتی که در سال ۱۳۸۷ در این مرکز تشکیل پرونده داده بودند، وارد مطالعه شدند و تا بهمن ماه ۱۳۹۱ از نظر تشخیص رتینوپاتی پیگیری شدند. توسط یک متخصص چشم پزشک ابتدا دید دو چشم به طور جداگانه اندازه گیری شده و معاینه توسط دستگاه اسلیپ لامپ انجام گردیده است. پیشامد مورد نظر یا همان شکست در این مطالعه تشخیص رتینوپاتی در بیماران می‌باشد. زمان شکست نیز زمان تشکیل پرونده تا تشخیص رتینوپاتی بر حسب ماه است. موارد سانسور شده شامل افرادی که در پایان مطالعه رتینوپاتی برای آن‌ها تشخیص داده نشده و افراد گم شده در پیگیری می‌باشند. از طریق بازخوانی پرونده‌های بیماران و تماس تلفنی اطلاعات مربوط به متغیرهایی از قبیل؛ سن، جنس، مدت زمان ابتلاء به بیماری دیابت، مصرف سیگار، سابقه‌ی خانوادگی دیابت، سابقه فشار خون، قند خون ناشتا، تری گلیسیرید، کلسترول، شاخص توده بدنی، استفاده از انسولین، استفاده از رژیم غذایی، استفاده از قرص خوراکی، استفاده از قرص آسپرینوآمی جمع آوری شد. آنالیز تک متغیره و چند متغیره عوامل مؤثر بر تشخیص رتینوپاتی با استفاده از دو روش (الف) نیمه پارامتری کاکس و (ب) مدل‌های وایبل، نمایی، لگ نرمال و لگ لجستیک (مدل‌های پارامتری) صورت پذیرفت.

برای ارزیابی مقایسه مدل‌های به کار رفته از ملاک اکائیکه (AIC) (Akaike Information criterion) که به وسیله آکائیکه در سال ۱۹۷۴ پیشنهاد شد، استفاده گردید (۱۱). معیار AIC برای اندازه گیری نیکویی برازش مدل به کار می‌رود که از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$AIC = -2 \times \log(\text{like lihood}) + 2(a + c)$$

a: تعداد پارامترهای موجود در مدل است و c

ضریب ثابتی است که وابسته به نوع مدل به کار رفته می‌باشد. برای مدل‌های نمایی مقدار آن برابر ۱ و برای مدل‌های وایبل، لگ نرمال و لگ لجستیک مقدار آن برابر ۲ خواهد بود و برای مدل کاکس مقدار آن ۸۳/۰ در نظر گرفته شده است (۱۲). AIC کم‌تر به معنی برازش بهتر مدل خواهد بود. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار R ویراست ۱، ۱۵، ۲ استفاده شده است و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۴۰۰ بیمار، ۱۳۹ مرد (۷۵/۳۴ درصد) و ۲۶۱ نفر زن (۶۵/۲۵ درصد) بودند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه $54 \pm 8/6$ سال تعیین شد. میانگین و میانه‌ی زمان تشخیص رتینوپاتی به ترتیب ۴۶ و ۵۸ ماه بود. ۳ درصد بیماران در کم‌تر از یک سال و ۱۶ درصد از بیماران در کم‌تر از دو سال و ۲۲ درصد از بیماران در کم‌تر از سه سال رتینوپاتی برای آن‌ها تشخیص داده شد. از ۴۰۰ بیمار تحت بررسی ۱۵۲ بیمار (۳۸ درصد) مبتلا به رتینوپاتی شدند و ۲۴۸ بیمار (۶۲ درصد) به عنوان مشاهدات سانسور شده از راست در نظر گرفته شدند. (رتینوپاتی برای آن‌ها تشخیص داده نشده یا گم شده در مطالعه). جداول شماره ۱ و ۲ نتایج حاصل از تحلیل تک متغیری و چند متغیری برای مدل کاکس و مدل‌های پارامتری را بر اساس خطر نسبی برای تک تک متغیرها را نشان می‌دهد. در حالت آنالیز تک متغیره مدل مخاطره‌ی متناسب کاکس، نمایی، وایبل، لگ نرمال و لگ لجستیک همان طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود، متغیرهای آنمی، مصرف آسپرین، فشارخون، مصرف انسولین، مدت زمان ابتلا به دیابت از عوامل مؤثر بر تشخیص رتینوپاتی می‌باشند ($p < 0/05$). هم چنین متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، کلسترول، سابقه خانوادگی دیابت، جنس، قندخون ناشتا، قرص خوراکی، تری گلیسیرید، رژیم غذایی و استفاده از سیگار تأثیری بر تشخیص رتینوپاتی ندارند ($p > 0/05$). متغیرهای

خطر تجمعی تشخیص رتینوپاتی را در بیماران به تفکیک این چهار فاکتور خطر نشان می‌دهد. خطر تشخیص رتینوپاتی در بیماران دارای آنمی بیش‌تر از افراد فاقد آنمی می‌باشد. داشتن آنمی موجب تشخیص زودتر رتینوپاتی در این افراد می‌شود. مصرف انسولین خطر تشخیص رتینوپاتی را کاهش می‌دهد. بیمارانی که قرص آسپرین مصرف می‌کنند، خطر تشخیص رتینوپاتی در آن‌ها بیش‌تر است. با افزایش مدت زمان ابتلا به دیابت خطر تشخیص رتینوپاتی بیش‌تر می‌شود.

بحث

اگر پیش‌فرض خطرات متناسب برقرار نباشد، نتایجی که از مدل کاکس به دست می‌آید، قابل اعتماد نخواهد بود. در چنین وضعیتی مدل‌های پارامتریک مانند وایبل، نمایی، لگ نرمال و لگ لجستیک انتخاب‌های مناسب‌تری می‌توانند باشند. این مدل‌ها با فرض وجود یک توزیع خاص برای متغیر زمان بقا و بدون نیاز به فرض خطرات متناسب، مدل را برازش می‌نمایند (۱۳). در این مطالعه ابتدا فرض متناسب بودن خطرات برای مدل نیمه پارامتریک کاکس بررسی و سپس کارایی مدل‌های پارامتریک نمایی، وایبل، لگ نرمال و لگ

معنی‌دار در مدل تک متغیره، برای مقایسه مدل‌ها و بررسی عوامل مؤثر بر تشخیص رتینوپاتی وارد مدل‌های چند متغیره کاکس و پارامتری شامل: نمایی، وایبل، لگ نرمال و لگ لجستیک شدند. جدول شماره ۲، متغیرهای باقی مانده در مدل نهایی مربوط به مدل مخاطره متناسب کاکس و مدل‌های نمایی، وایبل، لگ نرمال و لگ لجستیک را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود در تمامی مدل‌ها متغیرهای یکسانی در مدل نهایی قرار گرفته‌اند و نسبت‌های مخاطره‌ی برآورد شده نیز تقریباً مشابه می‌باشند. اما بر اساس معیار آکائیکه مدل مخاطره متناسب کاکس با مقدار $AIC=1504/55$ در مقایسه با سایر مدل‌ها مقدار کم‌تر و برازش بهتری را دارا می‌باشد. به منظور بررسی مفروضه متناسب بودن خطرات مدل کاکس از روش نیکویی برازش استفاده شد. نتایج آزمون نیکویی برازش (جدول شماره ۳) نشان داد فرض متناسب بودن خطرات برای همه متغیرهای معنی‌دار در مدل نهایی کاکس برقرار است. با توجه به مدل نهایی مخاطره متناسب کاکس (جدول شماره ۲) در تحلیل چند متغیره، متغیرهای آنمی، مصرف آسپرین، مدت فرضیه متناسب خطرات برای همه متغیرهای مورد بررسی برقرار است. زمان ابتلا به دیابت و استفاده از انسولین تأثیرگذار بر تشخیص رتینوپاتی به دست آمدند. نمودار شماره ۱،

جدول شماره ۱: نتایج مدل کاکس و مدل‌های پارامتری در آنالیز تک متغیری تشخیص رتینوپاتی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

مشخصه	کاکس		نمایی		وایبل		لگ نرمال		لگ لجستیک	
	HR	p ¹	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)
سن (سال)	۰.۲۳/۱	۰.۵۵/۰	۰.۲۲/۱	(۰.۰۹۷/۰.۶۶۰/۱)	۰.۱۷/۱	(۰.۰۳۶/۰.۹۸۰/۱)	۰.۱۷/۱	(۰.۰۳۶/۰.۹۸۰/۱)	۰.۱۷/۱	(۰.۰۳۶/۰.۹۸۰/۱)
آنمی (خیر=بلی=۱)	۳۳/۲	۰	۳۱۵/۲	(۰.۹۹۶/۳۶۷/۱/۲)	۹۱/۱/۱	(۰.۶۶۶/۱.۱۷/۲)	۸۴۵/۱	(۰.۵۷۹/۱۱۱۱/۲)	۹۳۸/۱	(۰.۶۷۶/۲۰۳۰/۱/۲)
مصرف آسپرین (خیر=بلی=۱)	۳۰۳/۲	۰	۲۸۳/۲	(۰.۹۶/۰.۳۰/۱/۲)	۸۹۹/۱	(۰.۶۶۷/۱.۱۵۲/۲)	۸۵۷/۱	(۰.۵۹۲/۱۲۲۸/۲)	۹۴۰/۱	(۰.۶۷۶/۲۰۴۰/۱/۲)
فشار خون (خیر=بلی=۱)	۴۱۵/۱	۰.۲۹۶/۰*	۴۲۱/۱	(۰.۱۰۷۴۰/۱/۱)	۳۱۷/۱	(۰.۰۷۲/۰.۵۶۲/۱/۱)	۲۹۹/۱	(۰.۲۵/۰.۵۶۲/۱/۱)	۳۳۴/۱	(۰.۶/۰.۵۸۹/۱/۱)
شاخص توده بدنی	۹۷۶/۰	۳۴/۰	۹۷۷/۰	(۰.۹۳۰/۲۵۰/۱)	۹۸۲/۰	(۰.۹۴۶/۰.۱۸۰/۱)	۹۸۰/۰	(۰.۹۴۲/۰.۱۷۰/۱)	۹۷۹/۰	(۰.۹۴۱/۰.۱۷۰/۱)
کلسترول	۹۹۹/۰	۷۹۷/۰	۹۹۹/۰	(۰.۹۹۵/۰.۰۳۰/۱)	۹۹۹/۰	(۰.۹۹۶/۰.۰۰۲/۱)	۹۹۹/۰	(۰.۹۹۶/۰.۰۰۲/۱)	۹۹۹/۰	(۰.۹۹۶/۰.۰۰۲/۱)
مدت زمان ابتلا به دیابت	۰.۸۸/۱	۰	۰.۶۹/۱	(۰.۵۸/۰.۸۹/۱/۱)	۰.۵۸/۱	(۰.۴۶/۰.۷۱/۱/۱)	۰.۵۶/۱	(۰.۴۶/۱.۰۸/۱)	۰.۵۵/۱	(۰.۴۶/۱.۱۱/۱/۱)
سابقه خانوادگی دیابت (بلی=بلی=۱)	۸۸۷/۰	۶۲۲/۰	۸۸۵/۰	(۰.۵۶/۰.۲۱۱/۱)	۹۰۷/۰	(۰.۶۵۸/۰.۱۵۵/۱)	۹۱۱/۰	(۰.۶۴۵/۰.۱۷۶/۱)	۸۹۹/۰	(۰.۶۳۱/۱۶۶/۱/۱)
جنسیت (مرد=۱، زن=۰)	۰.۱۷/۱	۸۷۷/۰	۰.۳/۱	(۰.۶۹۷/۳۳۰/۱)	۰.۲/۱	(۰.۷۶۷/۲۷۴/۱)	۸۷/۰	(۰.۷۵/۰.۲۵۳/۱)	۹۹۲/۰	(۰.۷۱۸/۲۶۶/۱/۱)
قند خون ناشتا	۰.۰۳/۱	۰.۸۷/۰	۰.۰۲/۱	(۰.۹۹۹/۰.۰۵۰/۱)	۰.۰۱/۱	(۰.۹۹۹/۰.۰۰۴/۱)	۰.۰۱/۱	(۰.۹۹۹/۰.۰۰۴/۱)	۰.۰۲/۱	(۰.۹۹۹/۰.۰۰۴/۱)
قرص خوراکی (خیر=بلی=۱)	۰.۱۴/۱	۰.۸۳۷	۰.۲۹/۱	(۰.۷۴۶/۴۳۰/۱)	۰.۱۶/۱	(۰.۷۸۲/۰.۲۳۰/۱)	۰.۱۶/۱	(۰.۶۸۲/۰.۲۳۰/۱)	۰.۱۶/۱	(۰.۷۱۱/۲۶۶/۱/۱)
تری گلیسرید	۹۹۹/۰	۹۹۸/۰	۹۹۹/۰	(۰.۹۹۸/۰.۰۰۰/۱)	۹۹۹/۰	(۰.۹۹۸/۰.۰۰۰/۱)	۹۹۹/۰	(۰.۹۹۸/۰.۰۰۰/۱)	۹۹۹/۰	(۰.۹۹۸/۰.۰۰۰/۱)
رژیم غذایی (خیر=بلی=۱)	۰.۲۴/۱	۰.۸۳۶	۰.۴/۱	(۰.۷۲/۰.۳۵۹/۱)	۰.۲۸/۱	(۰.۷۵۸/۰.۳۷۲/۱)	۰.۲۷/۱	(۰.۷۱/۰.۳۳۶/۱)	۰.۲۷/۱	(۰.۷۳/۰.۳۵۷/۱)
استفاده از انسولین (خیر=بلی=۱)	۸۶/۱	۰.۰۰۱/۰*	۸۵/۱	(۰.۵۳۱/۷۸۱/۱/۲)	۶۳۳/۱	(۰.۳۷۵/۱.۸۷۱/۱)	۵۲۲/۱	(۰.۳۰۶/۱.۸۳۸/۱)	۶۳۳/۱	(۰.۳۶۸/۱.۸۸۸/۱/۱)
استفاده از سیگار (خیر=بلی=۱)	۱۹/۱	۰.۵۶۳/۰	۱۹۹/۱	(۰.۶۰۹/۷۸۹/۱)	۱۵۴/۱	(۰.۷۰۲/۰.۶۰۵/۱)	۰.۷۹/۱	(۰.۵۹۹/۰.۵۹۰/۱)	۱۲۰/۱	(۰.۶۴۶/۱۶۰/۱)

I¹p: آزمون آماری، آماره والد، معنی دار در سطح ۰/۰۵، HR: میزان مخاطره،

p*: آزمون کای دو، معنی دار در سطح ۰/۰۵، RR: خطر نسبی

جدول شماره ۲: نتایج مدل‌های پارامتری در آنالیز چند متغیری

تشخیص رتیئوپاتی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

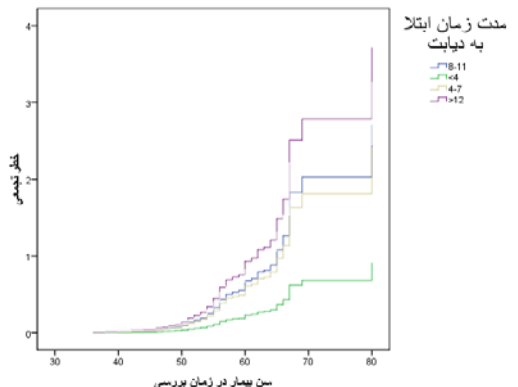
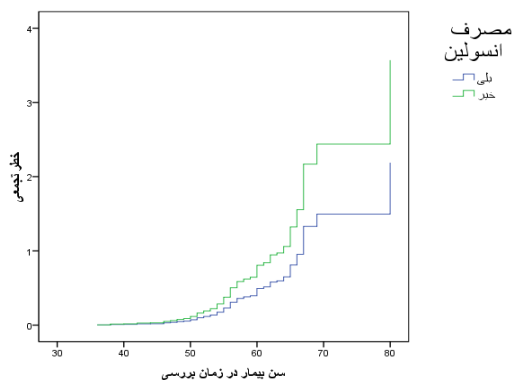
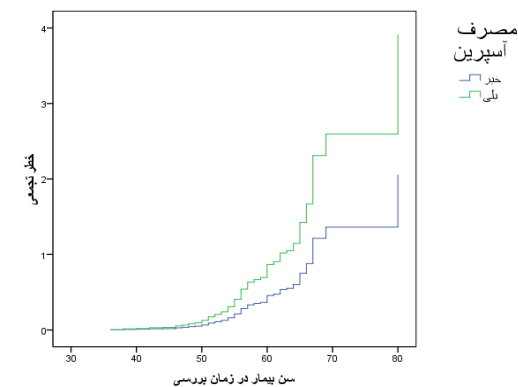
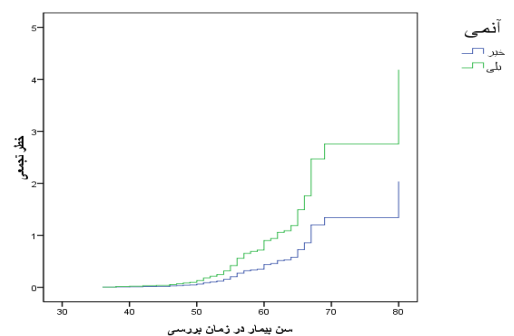
متغیر			
AIC	P*	(95%CI)	RR
۰۰۸۰۰	۰	(۸۱۶/۹۳۰/۱/۳)	۵۰۵/۲
۰۰۲۰۰	۰	(۳۹۸/۵۸۰/۱/۲)	۹۸۹/۱
۲۰۴۰۰	۰	(۱۵۰/۲۹۰/۱)	۷۰۰/۱۰
۷۹۸/۱۵۴۸	۰	(۰۶۳/۹۷۷/۱/۱)	۰۸۰/۱
۰۰۴۰۰	۰	(-۰۳۳/۲۹۴/۰/۱)	۴۱۰/۳۰
وایل			
AIC	P*	(95%CI)	RR
۰۰۸۰۰	۰	(۴۱۴/۳۵۵/۱/۳)	۸۵/۱
۰۰۱۰۰	۰	(۲۳۲/۰۷۸/۱/۲)	۶۲۵/۱
۱۷۶۰۰	۰	(۴۱۷/۱۴۰/۱)	۷۷۹/۰
۱۴۶/۱۵۲۶	۰	(-۰۴۹/۷۴/۱/۱)	۰۶۱/۱
۰۰۴۰۰	۰	(-۰۳۰/۱۳۲/۰/۱)	۵۵۵/۰
لگ نرمال			
AIC	P*	(95%CI)	RR
۰۰۱۴۰	۰	(۳۵۸/۳۳۲/۱/۲)	۸۵/۱
۰۰۳۰۰	۰	(۱۸۲/۰۷۴/۱/۲)	۶۲۸/۱
۱۶۲۰۰	۰	(۲۷۶/۱۷۴/۰/۱)	۷۲۵/۰
۶۵۱/۱۵۱۲	۰	(۰۶۲/۱۰۴/۱/۱)	۰۸۳/۱
۰۰۶۴۷۰	۰	(-۲۱۷/۲۲۸/۰/۱)	۵۰۵/۰
لگ لجستیک			
AIC	P*	(95%CI)	RR
۰۰۲۹۰	۰	(۵۹۰/۶۳۴/۱/۲)	۱۱۲/۲
۰۱۳۰۰	۰	(۳۲۸/۲۴۲/۱/۲)	۷۵۵/۱
۱۴۵۰۰	۰	(۲۷۴/۱۶۲/۰/۱)	۷۱۸۰
۲۱۴/۱۵۱۵	۰	(۰۶۱/۱۰۹/۱/۱)	۰۸۵/۱
۰۰۲۵۴۰	۰	(-۴۰۵/۲۰۴/۰/۱)	۳۹۹/۰
کاکس			
AIC	p*	(95%CI)	HR
۰۰۹۷۰۰	۰	(۲۴۵/۹۶۶/۱/۴)	۴۸۷/۲
۰۱۹۶۰۰	۰	(۱۱۷/۵۹۷/۱/۳)	۰۰۵/۲
۲۰۸۰۰	۰	(۴۱۱/۲۱۳/۰/۱)	۷۰۶۹/۰
۵۵۳/۱۵۰۴	۰	(۰۷۴/۱۱۶/۱/۱)	۰۹۵/۱
۰۴۶۰۰	۰	(۱۷۱/۸۹۶/۰/۰)	۴۱۱/۰

* p: آزمون کای دو، معنی دار در سطح ۰/۰۵، RR: خطر نسبی، AIC: ملاک آکائیکه
HR: میزان مخاطره، * p: آزمون آماری، آماره والد، معنی دار در سطح ۰/۰۵

جدول شماره ۳: نتایج آزمون نیکویی برازش برای بررسی مفروضه

متناسب بودن متغیرهای کمکی در مدل کاکس

متغیر	Chi-square	Rho	سطح معنی داری
آنمی	۸۹۳/۰	۰۰۷۳/۰	۳۴۵/۰
مصرف آسپرین	۱۶۰/۰	۰۳۸۱/۰	۶۸۹/۰
فشارخون	۴۹۸/۰	-۰۷۳۱/۰	۴۸۰/۰
مدت ابتلا به بیماری دیابت	۵۳۳/۱	۱۴۰۵/۰	۲۱۶/۰
استفاده از انسولین	۰۲۴۸/۰	۰۱۴۹/۰	۸۷۵/۰



نمودار شماره ۱: تابع خطر تجمعی تشخیص رتیئوپاتی به تفکیک

آنمی، مصرف آسپرین، مصرف انسولین، مدت زمان ابتلا به دیابت

لجستیک بر روی داده‌های تشخیص رتیئوپاتی با استفاده از ملاک آکائیکه مورد بررسی قرار گرفته گرفتند.

مدل‌های پارامتری برازش داده نیز هم جهت با مدل کاکس بودند که با ویژگی پایایی مدل کاکس مطابقت دارد. در مدل‌های متغیرهای آنمی، مصرف آسپرین، مدت زمان ابتلا به دیابت، استفاده از انسولین از جمله متغیرهای مهم و تأثیرگذار بر تشخیص رتیئوپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. در جمعیت مورد

مدل‌ها خطر تشخیص رتینوپاتی را افزایش می‌دهد. در مطالعه ما خطر زمان تشخیص رتینوپاتی در بیمارانی که انسولین مصرف کرده‌اند، در مقایسه با بیمارانی که از انسولین استفاده نکرده‌اند کم‌تر است. به عبارت دیگر مصرف انسولین باعث تأخیر در تشخیص رتینوپاتی می‌گردد و زمان تشخیص آن را طولانی‌تر می‌کند. در پژوهش Askarishahi خطر ابتلا به رتینوپاتی در افرادی که برای کنترل قند خون خود از انسولین استفاده می‌کنند در مقایسه با افرادی که از داروی خوراکی استفاده می‌کنند ۸/۰ برابر است (۲). که با نتایج این مطالعه هم‌خوانی ندارد.

مفروضه متناسب بودن خطرات کاکس با استفاده از روش نیکویی برازش نشان داد که این فرضیه برای همه متغیرها برقرار است. در این مطالعه طبق ملاک AIC مدل کاکس از کارایی بهتری نسبت به سایر مدل‌ها برخوردار است. مطالعات دیگری نیز در زمینه استفاده از مدل‌های پارامتری و نیمه پارامتری در تجزیه و تحلیل داده‌های بقا وجود دارد.

رجایی فرد و همکاران کاربرد مدل‌های پارامتری تحلیل بقا را در سرطان معده بررسی کردند. نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از مدل کاکس و مدل‌های پارامتری تقریباً مشابه بود. براساس معیار آکائیکه، مدل‌های وایبل و نمایی به ترتیب با مقادیر ۸۴۸ و ۸۵۰ بهترین برازش را به داده‌های بقا داشتند (۱۰).

در مطالعه Grover و همکاران تحت عنوان روش پارامتری تخمین زمان بقای نفروپاتی دیابتی با داده‌های سانسور شده، زمان بقا (زمان تشخیص دیابت تا شروع نفروپاتی) دارای توزیع پارامتری وایبل بود (۱۷). Bradburn و همکاران کفایت انواع مدل‌های پارامتری و خطرات متناسب کاکس را از طریق مانده‌ها و ملاک آکائیکه بررسی کردند. در این مطالعه که بر روی سرطان ریه و تخمدان انجام شد، مدل گامای تعمیم یافته به عنوان کاراترین مدل معرفی شد (۱۸). در مطالعه ما این وضعیت برای مدل کاکس برقرار بود. Orbe در

بررسی خطر تشخیص رتینوپاتی در مردان ۲ درصد بیش‌تر از زنان است. اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است و هم‌چنین در مطالعات مشابه جنسیت به عنوان یک فاکتور پیش‌بینی‌کننده موثر در ابتلا به رتینوپاتی معرفی نشده است (۲). در این مطالعه شاخص توده بدنی به عنوان عامل خطر ابتلا به رتینوپاتی شناخته نشد. در مطالعه Manaviat که بر روی ۱۲۰ بیمار دیابت نوع ۲ در شهر یزد انجام شده رابطه معنی‌داری بین شاخص توده بدنی و رتینوپاتی ملاحظه نشده است (۳). در مطالعه ما مدت زمان ابتلا به دیابت در آنالیز تک متغیره به عنوان یک عامل خطر در ابتلا به رتینوپاتی شناخته شد و هم‌چنین در مدل نهایی چند متغیره نیز به عنوان عامل خطر ابتلا به رتینوپاتی به دست آمد. پر فشاری خون در آنالیز تک متغیره به عنوان یک عامل خطر برای تشخیص رتینوپاتی مشخص شد، ولی در آنالیز چند متغیره ارتباط معنی‌داری بین سابقه پر فشاری خون و تشخیص رتینوپاتی پیدا نشد. مطالعاتی در زمینه ارتباط فشار خون با رتینوپاتی انجام شده است. برخی از این مطالعات ارتباطی را بین این دو عامل پیدا نکرده‌اند (۱۴). تشخیص آنمی و درمان آن در مدیریت رتینوپاتی دیابتی بسیار مهم است. Rani (۲۰۱۰) در مطالعه‌ای راجع به آنمی و رتینوپاتی دیابتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دریافتند که وجود آنمی خطر تشخیص رتینوپاتی دیابتی را در مقایسه با افرادی که آنمی نداشته‌اند، ۸۰ درصد افزایش داده است (۱۵). در مطالعه حاضر خطر تشخیص رتینوپاتی دیابتی در افرادی که آنمی داشته‌اند، ۴/۱ برابر افرادی است که فاقد این عامل خطر بوده‌اند.

NingCheung و همکاران در مطالعه‌ی مقطعی روی ۳۲۰۷ سرخپوست با سن ۴۰ سال و بالاتر ساکن سنگاپور ارتباط بین مصرف آسپرین و ادم ماکولا را بررسی کردند. آن‌ها دریافتند، آسپرین با $HR=5/1$ ، خطر ابتلا به ادم ماکولا را تا ۵/۰ برابر افزایش می‌دهد (۱۶). در این پژوهش مصرف آسپرین در تمامی

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که نتایج هر چهار مدل بر تأثیر مستقل چهار متغیر آنمی، مصرف آسپرین، مدت زمان ابتلا به بیماری دیابت، استفاده از انسولین، بر تشخیص رتینوپاتی حکایت دارد. طبق ملاک آکائیکه، مدل کاکس بهترین برازش را در تعیین عوامل مؤثر بر تشخیص رتینوپاتی دارد.

سپاسگزاری

از مسئولین و پرسنل مرکز تحقیقات دیابت یزد که در جمع‌آوری داده‌ها به ما کمک نموده‌اند تشکر و سپاسگزاری می‌شود. لازم به ذکر است که این مقاله مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی دانشگاه شهید صدوقی یزد می‌باشد.

مطالعه‌ای به بررسی برازش مدل‌های پارامتری و نیمه پارامتری در سرطان معده پرداخت. نتایج نشان داد که مدل پارامتری لگک نرمال بهترین برازش را داشته است. همچنین یافته‌ها نشان داد فرض تناسب خطرات جهت به‌کارگیری مدل کاکس در این بررسی برقرار نبوده است (۱۹). در مطالعه حاضر فرض تناسب خطرات برای مدل کاکس برقرار بود و مدل کاکس کاراترین مدل شناخته شد. یکی از محدودیت‌های این مطالعه بالا بودن در صد سانسور راست بود. برای برازش مدل‌های پارامتریک بهتر است درصد سانسور راست از ۴۰ الی ۵۰ درصد افزایش نیابد (۲۰). در این پژوهش با مشکلاتی مواجه بودیم که از آن جمله می‌توان به نقص در پرونده‌های پزشکی بیماران و تغییر شماره‌های تلفن آن‌ها اشاره نمود.

References

1. Ruta LM, Magliano DJ, LeMesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med* 2013; 30: 387-398.
2. Askarishahi M, Hajizadeh E, Afkhami-Ardekani M. Factors affecting retinopathy in patients with type 2 diabetes by analyzing the current status data. *Tehran University Medical Journal* 2011; 68(11): 674-680 (Persian).
3. Manaviat M, Afkhami-Ardekani M, Rashidi M. Assessment four-year incidence of retinopathy and its risk factors in type II diabetes. *Journal of Shaeed Sdoughi University of Medical Sciences Yazd* 2006; 14(3): 11-19 (Persian).
4. Maroufizadeh S, Hadizadeh E, Baghestani A, Fatemi SR. Prognostic factor for patients with gastric cancer using the Aalen's additive hazards model. *Koomesh* 2011; 13(1): 120-126 (Persian).
5. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 1972; B34: 187-220.
6. Klein JP, Moeschberger ML. survival Analysis techniques for censored and truncated data. New York: Springer-Verlag; 1997.
7. Kleinbum DG, Klein M. A self- Learning Text. New York: Springer-Verlag; 2005.
8. Ngandu NH. An empirical comparison of statistical tests for assessing the proportional Hazards Assumption of cox's Model. *statistics in Medicine* 1997; 16: 611-626.
9. Oakes D. comparison of models for survival data. *statistics in medicine* 1983; 2: 305-311.
10. Rajaeefard A, Dehkordi B, Tabatabaee H, Zeighami B. Applying parametric models for survival analysis of gastric cancer. *KAUMS Journal (FEYZ)* 2009; 13(2): 83-88 (Persian).
11. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automatic control*

- 1974; 19: 716-723.
12. Klein J, Moeschberger M. Survival Analysis: Techniques for censored and Truncated Data. New York: Springer-Verlag; 1997.
 13. Hougaard P. Analysis of multivariate survival data. 2nd ed. New York: Springer-Verlag Press; 2000.
 14. Janghorbani M, Jones RB, Murray KJ, Allison SP. Incidence of and risk factors for diabetic retinopathy in diabetic clinic attenders. Ophthalmic Epidemiol 2001; 8(5): 309-325.
 15. Rani PK, Raman R, Rachepalli SR, Pal SS, Satagopan U, Sharma T, et al. Anemia and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. JAPI 2010; 58: 91-94.
 16. Cheung N, Tay WT, Cheung G, Wang JJ, Mitchell P, et al. Is aspirin intake associated with early age-related macular degeneration? The Singapore Indian Eye Study, *bjophthalmol*- 2012.
 17. Grover G, Sabharwal A. A Parametric Approach to Estimate Survival time of diabetic nephropaty with left truncated and right censored data. *Intrenational Journal of Statistic and Probability* 2012; 128-137.
 18. Radburn M, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part III: Multivariate data analysis-choosing a model and assessing its adequacy and fit. *British Journal of Cancer* 2003; 89: 605-611.
 19. Orbe J, Ferreira E, Nunez-Anton V. Comparing proportional hazards and accelerated failure time models for survival analysis. *Stat Med* 2002; 21(22): 3493-510.
 20. Nardi A, Schemper M. comparing cox and parametric models in clinical studies. *Statist Med* 2003; 22(3): 597-610.

Archive of SID

Using Parametric and Cox Models in Analysis of Factors Influencing the Diagnosis of Retinopathy in Type II Diabetes

Mohsen Askarishahi¹,
Fatemeh Keshavarzi²,
Mohammad Afkhami- Ardakani³,
Hossein Falahzadeh⁴

¹ Assistant Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

² MSc Student in Biostatistics, Faculty of Health, Yazd Diabetes Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

³ Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

(Received October 13, 2013 ; Accepted May 20, 2014)

Abstract

Background and purpose: One of the major complications of diabetes is retinopathy which is a highly specific vascular complication of type I and II diabetes. This study aimed at investigating the factors influencing the diagnosis of retinopathy in patients with type II diabetes using Cox, parametric, exponential, weibull, Log normal, and Log-logistic models and comparing their functions

Material and Methods: This prospective cohort study included 400 patients with type II diabetes without retinopathy who were registered at Yazd Diabetes Research Center in 2008. They were followed up for diagnosis of retinopathy until February 2013. Significant variables in the univariate model for investigating the effective factors on diagnosis of retinopathy were entered in Cox multivariate and parametric models. The criterion to compare the performance of models was Akaike information criterion. Data was then analyzed in R software and 0.05 was considered as the significance level.

Results: The mean and median periods to diagnose retinopathy were 46 and 58 months. Among the patients 3% were diagnosed with retinopathy in less than one year and in 16% the diagnosis was made in less than two years

Conclusion: Some variables including anemia, taking aspirin, duration of diabetes, and using insulin were amongst the main risk factors for diagnosis of retinopathy ($P < 0.05$). According to Akaike information criterion we found that Cox model best fits for determining factors influencing the diagnosis of retinopathy.

Keywords: Diabetes, diabetic retinopathy, Cox model, parametric model, Akaike information criterion