

## تعیین عوامل موثر بر قند خون ناشتای بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در طول زمان با به کارگیری توابع مفصل

سمیه مهدیخانی: کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه آمار و ریاضی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. s.mehdikhani65@yahoo.com  
 \* محمودرضا گوهری: دانشیار آمار زیستی، گروه آمار و ریاضی، مرکز تحقیقات مدیریت بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول).  
 m-gohari@tums.ac.ir  
 زهرا بنازاده: متخصص بیماری‌های داخلی، بیمارستان لولاگر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران. banazadez@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۰/۱۱

تاریخ دریافت: ۹۲/۳/۱۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** از ویژگی‌های بارز یک مطالعه طولی این است که آزمودنی‌ها در طول زمان به طور مکرر اندازه‌گیری می‌شوند. در مقابل مطالعات طولی، مطالعات مقطعی قرار می‌گیرند که در آن‌ها برای هر آزمودنی فقط یک مشاهده به دست می‌آید. هدف اصلی این مطالعه، به کار بردن توابع مفصل برای مدل‌بندی وابستگی درون آزمودنی‌ها در طول زمان است.

**روش کار:** در این مطالعه طولی از اطلاعات ثبت شده بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در بیمارستان لولاگر تهران استفاده شد. اطلاعات بیمارانی که حداقل دو مرتبه طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰ به بیمارستان مراجعه داشتند، ثبت شد. عوامل موثر بر قند خون ناشتای بیماران با مدل رگرسیون و بکارگیری توابع مفصل تعیین شد. انتخاب تابع مفصل با استفاده از نمودار  $p-p$  مانده‌های تابع مفصل صورت گرفت. برازش مدل به وسیله نرم افزار R انجام شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه فقط سه متغیر کمکی معنی دار بودند. متغیرهای سیگار کشیدن ( $p < 0/001$ )، پیشینه خانوادگی ( $p < 0/001$ ) و مدت ابتلا به بیماری ( $p < 0/001$ ) اثر معنی دار مثبتی بر میزان قند خون داشتند. متغیر کمکی مدت ابتلا به بیماری با برآورد ضریب  $0/003$ ، نشان دهنده این بود که مقادیر مورد انتظار میزان قند خون ناشتا، به شرط ثابت ماندن سایر متغیرها، با افزایش مدت ابتلا به بیماری در طول زمان افزایش می‌یابد. **نتیجه‌گیری:** علاوه بر تعیین عوامل خطر میزان قند خون ناشتا، نشان داده شد که استفاده از تابع مفصل یک روش مناسب برای تحلیل داده‌های طولی و مدل‌بندی همبستگی بین داده‌ها است.

**کلیدواژه‌ها:** توابع مفصل، قند خون ناشتا، داده‌های طولی

### مقدمه

دیابت قندی اختلال متابولیک شایعی است که ارگان‌های متعددی را درگیر نموده، دارای عوارض مزمن عروقی و غیر عروقی می‌باشد. به علت همین عوارض مزمن و مخرب، ششمین علت مرگ و مهم ترین علت ناتوانی ناشی از بیماری در آمریکا محسوب می‌شود (۱). شیوع دیابت نوع دو در جوامع بشری به سرعت رو به رشد است و بیماری بسیار پرهزینه‌ای محسوب می‌شود (۲). با افزایش شیوع دیابت شیرین در سراسر جهان انتظار می‌رود که این بیماری همچنان یکی از علل اصلی بیماری‌زایی و مرگ و میر باقی بماند (۳).

در حال حاضر دیابت در بیشتر کشورها تبدیل به بیماری اپیدمیک شده است. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، تعداد مبتلایان به این

بیماری در سال ۲۰۰۰، ۱۷۱ میلیون نفر بوده است که در صورت عدم به کارگیری راهبردهای مناسب، پیشگیری و درمان، این میزان در سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون نفر افزایش خواهد یافت (۴). سهم کشور ایران نیز بر اساس نتایج مرحله دوم مطالعه قند و لیپید تهران در سال ۱۳۸۰، ۳/۵ میلیون نفر تخمین زده شد، به طوری که از هر پنج فرد بالای ۳۰ سال، یک نفر مبتلا به دیابت یا دچار اختلال تحمل گلوکز است (۵). دیابت از بیماری‌های پرهزینه بوده و در بسیاری از کشورها در سنین ۲۰-۷۰ سالگی علت اصلی کوری و قطع عضو و نارسایی مزمن کلیه محسوب می‌شود (۶). در اثر این بیماری، امید به زندگی در بیماران میانسال ۵ تا ۱۰ سال کاهش یافته و تعداد بیمارانی که به علت دیابت در بیمارستان بستری

مفصل‌های بیضوی هستند. مفصل‌های فرانک، گامبل و کلایتون از جمله مفصل‌های ارشمیدسی مهم هستند. مفصل‌های ارشمیدسی شکل بسته‌ای دارند و به راحتی توسط یک تک تابع تعریف می‌شوند. مفصل‌های بیضوی، مفصل‌هایی هستند که از توزیع‌های بیضوی استخراج می‌شوند. مفصل‌های گاوسی و  $t$ -استیودنت از جمله مفصل‌های بیضوی مهم هستند. زمانی که وابستگی بین مشاهدات طولی تابعی از زمان باشد، مفصل‌های بیضوی مناسب‌تر از مفصل‌های ارشمیدسی هستند (۷). مطالعه حاضر برای بررسی عوامل موثر بر میزان قند خون ناشتای بیماران مبتلا به دیابت نوع دوی مراجعه کننده به بیمارستان لولاگر تهران با استفاده از توابع مفصل انجام شد.

### روش کار

به منظور دستیابی به اطلاعات مورد نیاز پژوهش، پرونده تمامی بیماران مبتلا به دیابت که حداقل دو بار طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰ به بیمارستان لولاگر تهران مراجعه داشته‌اند، مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. در فرم ثبت اطلاعات، اطلاعات دموگرافیک شامل مشخصات فردی، جنس، سن، میزان تحصیلات (بی سواد، ابتدایی، دبیرستان، دیپلم، فوق دیپلم، لیسانس، فوق لیسانس، دکترا) و وضعیت تأهل (مجرد، متأهل، همسر فوت شده، جدا شده از همسر) ثبت گردید. همچنین سابقه مصرف سیگار، سابقه خانوادگی ابتلا به دیابت شامل (پدر، مادر، خواهر، برادر و سایر)، نوع بیماری (دیابت نوع یک، دیابت نوع دو، اختلال تحمل گلوکز)، مدت ابتلا به بیماری، سابقه استفاده از انسولین، سابقه مصرف داروی خوراکیو بیماری همزمان با دیابت (شامل بیماری‌های قلبی-عروقی، چربی خون بالا، کلیوی، چشمی، غدد، نوروپاتی، گوارشی، مشکلات در اندام‌ها) ثبت شد. همچنین نتایج حاصل از هر بار آزمایش دوره‌ای، شامل میزان تری گلیسیرید، کلسترل، HDL، LDL، میزان قند خون ناشتا و HbA1c در زمان‌های مختلف ثبت شد. نتایج حاصل از هر بار معاینه پزشکی شامل فشار خون سیستولیک،

می‌شوند نسبت به سایر بیماری‌های مزمن ۲/۴ برابر می‌باشد (۵).

برای بررسی و کنترل وضعیت بیماران دیابتی، قند خون آن‌ها در دوره‌های زمانی مختلف اندازه‌گیری و ثبت می‌شود. به عبارت دیگر قند خون این بیماران به صورت طولی اندازه‌گیری می‌شود. در دو دهه اخیر، توجه بسیاری از آماردانان به تجزیه و تحلیل داده‌های چندمتغیره و همبسته جلب شده است. بدیهی است مشاهدات حاصل از هر فرد یا خوشه که در واقع، اندازه‌های تکراری تشکیل می‌دهند، با یکدیگر همبسته بوده و روش‌های معمول برای تحلیل داده‌های مستقل در مورد آن‌ها کارایی لازم را دارا نخواهد بود (۶). هدف اولیه مطالعات طولی مشخص‌سازی تغییرات پاسخ در طول زمان و همچنین عامل‌های تاثیرگذار بر این تغییرات است (۷و۸). از جمله روش‌های رایج تحلیل داده‌های طولی، می‌توان به مدل‌های حاشیه‌ای (Marginal models)، مدل‌های اثرات تصادفی (Random effects models) و مدل‌های انتقال (Transition models) اشاره نمود.

علاوه بر سه روش فوق، یکی دیگر از روش‌های در نظر گرفتن همبستگی بین مشاهدات، استفاده از توابع مفصل (Copula Functions) است. به طور کلی توابع مفصل ابزاری قوی برای ساخت توابع توزیع چند متغیره بر اساس حاشیه‌های یک بعدی هستند که نوع و چگونگی ارتباط بین متغیرها را نیز نشان می‌دهند. اسکالر برای اولین بار توابع مفصل را در قضیه‌ای مربوط به توابعی که توزیع‌های یک متغیره را به توزیع چند متغیره آن‌ها پیوند می‌دهد، مطرح کرد (۹). مفصل‌ها دارای رده‌های مختلفی هستند که هر رده ویژگی‌ها و خصوصیت‌های مخصوص به خود را دارد.

از آنجا که مفصل‌ها نقش مهمی در ساختن توزیع‌های چندمتغیره ایفا می‌کنند، در عمل وجود خاصیت‌های متفاوت در رده‌های مختلف (مانند چولگی و یا تقارن) که برای مدل‌سازی ضروری به نظر می‌رسند، بسیار مفید است (۱۰). مهم‌ترین رده‌های مفصل، مفصل‌های ارشمیدسی و

نقطه‌ای یا فاصله‌ای را که با استفاده از واریانس‌های پیش بین ساخته می‌شوند، ارائه می‌کنند. این روش برای داده‌هایی که به صورت نرمال توزیع شده‌اند مناسب می‌باشد. اما برای آنکه بتوانیم توصیف کاملی از رفتار متغیر تصادفی داشته باشیم، لازم است برآورد کاملی از توزیع پیشگو ارائه کنیم. داده‌ها در زمان‌های اول تا چهارم برای برآورد پارامترهای مدل مورد استفاده قرار گرفت و مدل به دست آمده برای پیش‌بینی زمان پنجم مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه، تابع مفصل  $t$ -استیوندت برای برازش مدل انتخاب شد و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار R انجام شد.

### یافته‌ها

از ۱۸۰ بیمار مورد بررسی ۲۰ نفر مرد (۱۱/۱٪) و ۱۶۰ نفر زن (۸۸/۹٪) بودند. هشتاد و هفت نفر (۴۸/۳٪) از بیماران سابقه خانوادگی ابتلا به دیابت داشتند، ۱۲/۸٪ از افراد در زمان مراجعه انسولین و ۷۴/۴٪ از آن‌ها داروی خوراکی مصرف می‌کردند. حداقل و حداکثر سن برای بیماران دیابتی مورد مطالعه، ۲۴ و ۸۸ سال با میانگین ۵۶/۹ سال و انحراف معیار ۱۱/۱۵ سال بوده است. میانگین مدت زمان ابتلا به دیابت در آن‌ها ۸/۳ سال با انحراف معیار ۱۳/۵۸ بود. جدول ۱ و ۲ ویژگی‌های بیماران مبتلا به دیابت نوع دو را نشان می‌دهد.

برای انتخاب تابع مفصل مناسب، از نمودار  $p-p$  (Probability-Probability) مانده‌های تابع مفصل استفاده شد. شکل ۱ نمودارهای  $p-p$  مربوط به مانده‌های پنج تابع مفصل پرکاربرد گاوسی،  $t$ ، گامبل، فرانک و کلایتون را نشان می‌دهد. برآورد پارامترهای توابع مفصل با استفاده از روش ماکسیمم درستنمایی انجام شد. به جز تابع مفصل  $t$ ، سایر توابع مفصل انحراف زیادی را از خط ۴۵ درجه نشان می‌دهند.

در جدول ۳ برآورد اثر هر یک از متغیرهای مستقل بر میزان قند خون ناشتای بیماران ارائه شده است. سه متغیر مستقل سیگار کشیدن، پیشینه خانوادگیو مدت ابتلا به بیماری معنادارند. متغیر کمکی مدت ابتلا به بیماری با برآورد ضریب ۰/۰۰۳ به طور مثبت معنی دار است و نشان

دیاستولیک و وزن بیماران ثبت شد. لازم به ذکر است که بیمارانی که فقط یک بار مراجعه به بیمارستان داشته‌اند، بررسی نشدند.

با توجه به اینکه داده‌های مطالعه طولی هستند و شرط استقلال داده‌ها برقرار نمی‌باشد، بنابراین از توابع مفصل جهت بررسی اثر عوامل خطر ساز روی متغیر قند خون ناشتا استفاده شد. توابع مفصل به صورت توزیع‌های چندمتغیره‌ای که دارای توزیع حاشیه‌ای یکنواخت می‌باشند، تعریف می‌شوند. در صورتی که  $X$  و  $Y$ ، متغیرهای تصادفی با تابع توزیع توأم  $H$  و توابع توزیع حاشیه‌ای  $F(x)$  و  $G(y)$  باشند، یک تابع مفصل منحصر بفرد  $C$  به صورت زیر وجود دارد (۷ و ۱۱):

$$H(x,y)=C(F(x),G(y)) \quad \mathbb{R} \text{ در } y \quad x \text{ برای هر } (1)$$

برای انتخاب مفصل مناسب نیز روش‌های مختلفی پیشنهاد شده است که از جمله آن‌ها به کار بردن نمودار مانده‌ها می‌باشد. رسم نمودار مانده‌ها برای تشخیص تابع مفصل مناسب، مشابه رسم آن در تحلیل‌های یک متغیره می‌باشد. ساختار همبستگی به کار رفته در توابع مفصل بیضوی، به علت ثابت در نظر گرفتن فاصله زمانی بین مشاهدات، تبادل پذیر (Exchangeable) در نظر گرفته شده است. در این ساختار همبستگی، همبستگی به زمان وابسته نمی‌باشد. یعنی وابستگی میان تمام مشاهدات ثابت است و به فاصله زمانی میان آن‌ها وابسته نیست. به عبارت دیگر وابستگی میان دو مشاهده  $Y_{ik}$  و  $Y_{ij}$  با فاصله زمانی  $|j-k|$  با رابطه  $\rho_{EX} = \rho$  مشخص می‌شود. با رسم نمودار پراکنش توابع مفصل در برابر توابع مفصل تجربی و مقایسه آن با خط ۴۵ درجه تابع مفصل نظری مناسب انتخاب شد. با تعیین تابع مفصل مناسب، برازش مدل رگرسیون طولی داده‌های مورد نظر انجام شد. مدل رگرسیونی مورد استفاده به صورت مدل خطی می‌باشد که در آن،  $Y_{it}$  نشان دهنده میزان قند خون ناشتای بیمار  $i$  ام در زمان  $t$  می‌باشد.

روش‌های پیشگویی مرسوم، فقط پیشگویی

جدول ۱- ویژگی های بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در بیمارستان لولاگر تهران طی سال های ۱۳۹۰-۱۳۸۵

| متغیر             | تعداد | درصد |
|-------------------|-------|------|
| جنسیت             | ۲۰    | ۱۱/۱ |
|                   | ۱۶۰   | ۸۸/۹ |
| وضعیت تأهل        | ۲     | ۱/۱  |
|                   | ۱۶۱   | ۸۹/۵ |
| همسر فوت شده      | ۱۷    | ۹/۴  |
| سابقه مصرف سیگار  | ۱۲    | ۶/۷  |
|                   | ۱۶۸   | ۹۳/۳ |
| پیشینه خانوادگی   | ۸۷    | ۴۸/۳ |
|                   | ۹۳    | ۵۱/۷ |
| مصرف انسولین      | ۳۳    | ۱۲/۸ |
|                   | ۱۵۷   | ۸۷/۲ |
| مصرف داروی خوراکی | ۱۳۴   | ۷۴/۴ |
|                   | ۴۶    | ۲۵/۶ |
| بیماری همزمان     | ۱۰۵   | ۵۸/۳ |
| چربی خون بالا     | ۱۰۱   | ۵۶/۱ |

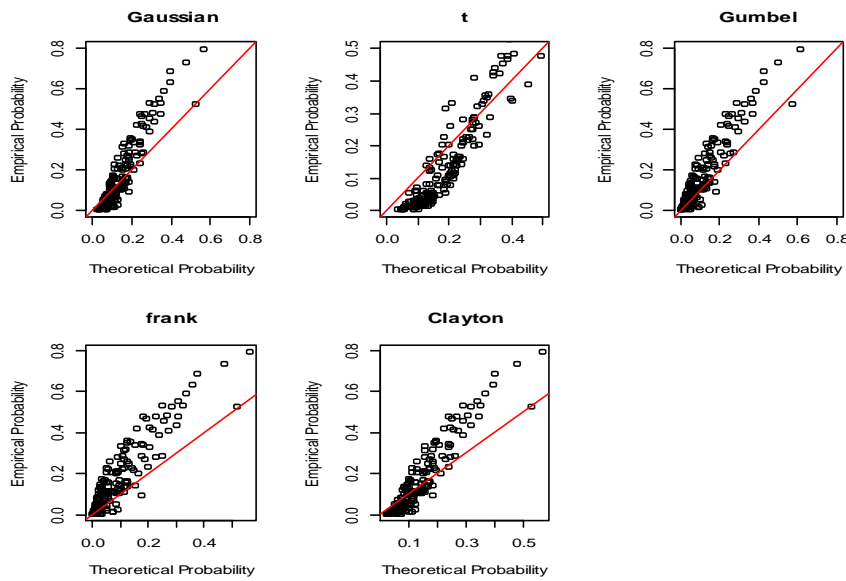
جدول ۲- ویژگی های بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در بیمارستان لولاگر تهران

| متغیر               | میانگین | انحراف معیار |
|---------------------|---------|--------------|
| سن                  | ۵۶/۹    | ۱۱/۱۵        |
| مدت ابتلا به بیماری | ۸/۳     | ۱۳/۵۸        |
| میزان قند خون ناشتا | ۱۷۹/۷   | ۶۳/۷۸        |
| میزان تری گلیسیرید  | ۱۹۰/۸   | ۹۴/۳۴        |
| میزان کلسترل        | ۱۹۹/۳   | ۵۱/۸۸        |
| فشار خون سیستولیک   | ۱۳۰/۹   | ۲۷/۶۳        |
| فشار خون دیاستولیک  | ۷۹/۴    | ۱۱/۵۰        |
| HbA1c               | ۱۰/۱    | ۲۵/۰۴        |

استبرای آنکه برآورد کاملی از توزیع پیشگو ارائه دهیم، از میان تمامی بیمارانی در هر پنج نقطه زمانی مشاهداتی داشته‌اند یا به عبارت دیگر پنج بار مراجعه کامل به بیمارستان داشته‌اند، به تصادف دو بیمار را انتخاب کردیم. نمودار توزیع پیشگوی میزان قند خون ناشتای بیماران شماره ۱۲ و ۴۰ با استفاده از مفصل t-استیودنت و ساختار همبستگی تبادلی پذیر در شکل ۳ نشان داده شده است. این نمودار چوله به راست بودن توزیع میزان قند خون ناشتا را در هر دو بیمار نشان می‌دهد.

دهنده این است که مقادیر مورد انتظار میزان قند خون ناشتا، به شرط ثابت ماندن سایر متغیرها، در طول زمان افزایش می‌یابد. متغیر سیگار کشیدن با برآورد اثر (۰/۲۲) و ( $p < ۰/۰۰۱$ ) به طور مثبت معنی دار است. متغیر پیشینه خانوادگی با برآورد اثر (۰/۰۵) و ( $p < ۰/۰۰۱$ ) به طور مثبت معنی دار است.

شکل ۲، نمودار چندک‌های مانده‌های میزان قند خون ناشتا را تحت مفصل منتخب با ساختار همبستگی تبادلی پذیر نشان می‌دهد. این نمودار برای اطمینان از صحت انتخاب تابع مفصل به کار می‌رود. الگوی خطی در این نمودار نشان دهنده این است که مفصل t-استیودنت انتخاب مناسبی



شکل ۱- نمودار P-P مربوط به مانده‌های توابع مفصل گاوسی، t، گامبل، فرانک و کلایتون

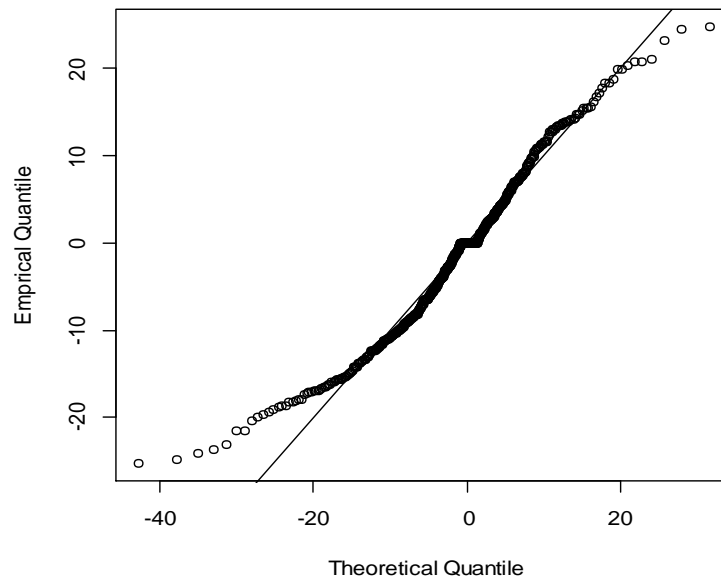
بیماران مبتلا به دیابت نوع دو پرداخته شد. در این مطالعه طول مدت ابتلا به بیماری به عنوان عامل موثر بر میزان قند خون شناخته شد که توسط مطالعات دیگر از جمله مطالعه رحیمی و همکاران مورد تایید قرار می‌گیرد (۱). همچنین پیشینه خانوادگی به عنوان عامل موثر بر قند خون به دست آمد که توسط مطالعات دیگران تأیید می‌شود (۱۲ و ۱۳). مونت گمری و همکاران نیز، در یک مطالعه کوهورت به بررسی طولی رابطه بین سیگار کشیدن در دوران بارداری و دیابت در بریتانیا پرداختند. مطالعه آن‌ها نیز نشان داد که سیگار کشیدن، عامل خطر ساز مهمی برای ابتلا به دیابت می‌باشد که نتیجه حاصل از مطالعه حاضر را

### بحث و نتیجه گیری

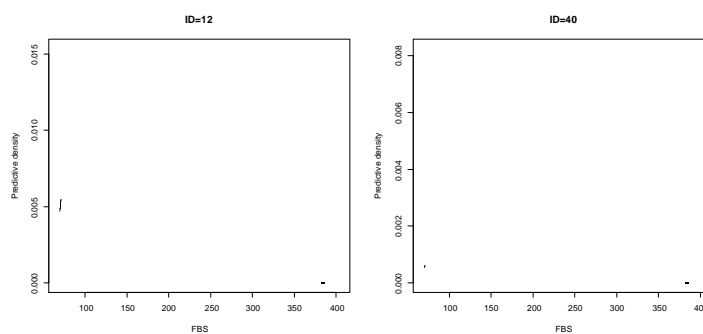
گام اساسی برای بررسی سیر بیماری و تأثیر روش‌های درمانی در مطالعات پزشکی استفاده مناسب از مدل‌بندی آماری و به دنبال آن تصمیم‌گیری‌های آماری در جهت تصمیم‌گیری‌های پزشکی است. با توجه به اینکه نمی‌توان رگرسیون معمولی و در همین راستا روش‌های آنالیز واریانس اندازه‌گیری مکرر را به دلیل وجود همبستگی مشاهدات و امکان نرمال نبودن متغیر پاسخ در این نوع داده‌ها به کار برد، تحلیل آماری داده‌های طولی را در مطالعات پزشکی ضرورت دانستیم. در مطالعه حاضر با استفاده از توابع مفصل به بررسی رابطه عوامل خطر ساز و میزان قند خون ناشای

جدول ۳- برآوردهای ماکسیمم درست‌نمایی با استفاده از تابع مفصل t و ساختار همبستگی تبادل پذیر

| متغیرهای کمکی       | برآورد | خطای معیار | مقدار احتمال |
|---------------------|--------|------------|--------------|
| عرض از مبدأ         | ۵/۶۹   | ۰/۱۱       | <۰/۰۰۱       |
| سن                  | -۰/۰۰۲ | ۰/۰۰۰۷     | ۰/۴۴۱        |
| جنسیت               | ۰/۰۱۲  | ۰/۰۳       | ۰/۷۴۱        |
| وضعیت تأهل          | ۰/۰۰۳  | ۰/۰۲       | ۰/۹۱۲        |
| سیگار کشیدن         | ۰/۲۲   | ۰/۰۳       | <۰/۰۰۱       |
| پیشینه خانوادگی     | ۰/۰۵   | ۰/۰۱       | <۰/۰۰۱       |
| مدت ابتلا به بیماری | ۰/۰۰۳  | ۰/۰۰۰۳     | <۰/۰۰۱       |
| بیماری قلبی-عروقی   | -۰/۰۶  | ۰/۰۲       | ۰/۱۳۰        |
| چربی خون بالا       | ۰/۰۳   | ۰/۰۲       | ۰/۱۵۱        |



شکل ۲- نمودار چندک‌های مانده‌ها با ساختار همبستگی تبادلی پذیر



شکل ۳- نمودار توزیع پیشگوی میزان قند خون ناشتای بیماران با استفاده از مفصل  $t$ -استیودنت و ساختار همبستگی تبادلی پذیر

در مطالعه حاضر تعداد زنان خیلی بیشتر از مردان بود. علت را می‌توان این‌گونه توضیح داد که اکثر مراجعه‌کنندگان به بیمارستان لولاگر تهران را زنان، تشکیل می‌دادند و مردان کمتری مراجعات مکرر و پیوسته داشتند. با این وجود رابطه معنی‌داری بین جنسیت و میزان قند خون بیماران دیده نشد. بر طبق مطالعات دیگران هر گاه هر دو والدین مبتلا به دیابت باشند، احتمال بروز دیابت در فرزندان بالاتر است. در اکثر مطالعات دیده شد که انتقال بیماری در مواردی که مادر مبتلا باشد، بیشتر از مواردی است که پدر درگیر باشد (۱۳). در مطالعه حاضر نیز بیان شد که در میان افراد مبتلا به دیابت که پیشینه خانوادگی داشتند، ۲۱٪

تأیید می‌کند (۱۴). خوانین زاده و همکاران نیز در مقاله خود، شایع‌ترین عارضه در بیماران دیابتی را مشکلات قلبی و تغییرات فشار خون بیان کردند. همچنین آن‌ها دریافتند که این عوارض به‌طور واضحی با کنترل قند خون پیش از عمل کاهش می‌یابند (۱۵).

در مطالعات زیادی گزارش شده است که شیوع دیابت در زنان اندکی بیشتر از مردان است. در مطالعه‌ی نسبت زنان به مردان دیابت ۱/۴ بود. در حالی که نسبت زنان به مردان در آن جامعه مورد بررسی برابر بوده است (۱۳). در مطالعه رامچندران تغییر مشخصی در مردان و زنان دیابتی دیده نشد؛ ۳۰۱ در مقابل ۳۰۷ فرد دیابتی ( $p < 0/66$ ) (۱۶).

Mohammad K, Nakhjavani M, Ghofrani F. Effect of a health education program on behavior, HbA1c and health-related quality of life in diabetic patients. *Acta Medica Iranica*. 2004;43(2):89-94. [Persian].

5. Heidari SH, Noori M, Shirazi F, Sanjari M, Shoghi M, Salemi S. Relationship of family support and glucose control in patients with type 2 diabetes. *IJDLJOURNAL*. 2009;8(2):93-102. [Persian].

6. Zayeri F, Kazem Nejad A, Babaei GhR, Ganjali M, Kharazi Fard MJ. Analyzing correlated ordinal medical data using generalized estimating equations. *DaneshvarJOURNAL*. 2005;54(12):50-9. [Persian].

7. Sun J, Frees EW, Rosenberg MA. Heavy-tailed longitudinal data modeling using copulas. *Insurance: Mathematics and Economics Insurance Math Ecoom JOURNAL*. 2008;42(2):817-30.

8. Diggle P, Heagerty P, Liang KY, Zeger SL. *Analysis of Longitudinal Data*. 2nd ed. New York: Clarendon Press.

9. Omidi M, Mohammadzadeh M. Likelihood and empirical bayes modeling for drought via copula. *JSTMU JOURNAL*. 2011;10(1):643-54.

10. Jun Y. Enjoy the joy of copulas with a package copula. *JSTATSOFTJOURNAL*. 2007; 21(4):1-21.

11. Jose J, Quesada M. What are copulas? *Monografias del Semin*. 2003;27:499-506.

12. Harrison TA, Hindorff LA, Kim H, Wines RC, Bowen DJ, McGrath BB, et al. Family history of diabetes as a potential public health tool. *Am J Prev Med*. 2003;24(2):152-9.

13. LEE S.C, Chow CCYeung VT, Ko GT, So WY, Li JK, List upto 6 authors and then use et al.. Diabetes in Hong Kong Chinese: evidence for familial clustering. *Diabetes CareJOURNAL*. 2000; 23:1365-7.

14. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetess Care JOURNAL*. 1999; 22(12):1956-60.

15. Khavaninzadeh M, Modarress Enshae L. Determining the Relationship between Blood Glucose Level in Patients with Diabetes Mellitus and Cholecystectomy Complications During and After Cholecystectomy. *RJMSJOURNAL*. 2004; 11(41):401-9. [Persian].

16. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Cosegregation of obesity with familial aggregation of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2000;2(3):149-54.

17. Azimi-Nezhad M, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh MR, Safarian M, Esmaeili H, Parizadeh SM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanisation, education, marital status and occupation. *Singapore Med J*. 2008;49(7):571-6. [Persian].

آن‌ها پدر مبتلا به بیماری و در ۴۳٪ آن‌ها مادر مبتلا به بیماری بودند.

عظیم نژاد و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی شیوع دیابت نوع دو قندی در ایران و رابطه آن با جنسیت، شهرنشینی، میزان تحصیلات، وضعیت تأهل و شغل پرداختند که بین جنسیت و دیابت قندی رابطه معنی‌داری مشاهده نشد ( $p=0/36$ ).

همچنین آن‌ها دریافتند که بیشترین شیوع دیابت در میان افراد با سنین بالاتر (بیشتر از ۶۰ سال، ۱۰/۹٪)، افراد بازنشسته (۱۴/۴٪) و بی‌سواد (۶/۱٪) بوده است. در این مطالعه بین بی‌سوادی و دیابت قندی رابطه وجود داشت. همچنین وضعیت تأهل و دیابت قندی نیز رابطه معنی‌داری نداشتند ( $p=0/09$ ). تفاوت معناری در افراد با شغل‌های مختلف دیده شد ( $p<0.001$ ) (۱۷٪). در مطالعه حاضر نیز بین وضعیت تأهل و جنسیت با قند خون بیماران مبتلا به دیابت رابطه معنی‌داری مشاهده نشد که مطابق با مطالعه عظیم نژاد و همکاران می‌باشد.

### تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان " کاربرد توابع مفصل در مدل‌سازی داده‌های طولی چوله" در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۱ و کد TUMS/SHMIS\_1391/687 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

### منابع

1. Rahimi M, Niroomand E, Rezaei M. The relationship between fasting and postprandial blood glucose with HbA1C in type 2 Diabetes. *ZUMS Journal*. 2009;17(69):45-53. [Persian].

2. Hadaegh F, Harati H, Azizi F. Effect of impaired fasting blood sugar and glucose intolerance in predicting risk of type 2 diabetes. *IJEMJOURNAL*. 2005;7(4):293-300. [Persian].

3. Sharifirad GH R, Kamran A, Entezari MH. The effect of diabetic diet education on FBS and BMI of patients with type II Diabetes mellitus. *JARUMSJOURNAL (JAUMS)*. 2007;4(26):375-80. [Persian].

4. Aghamollaie T, Eftekhar H, Shojaeizadeh D,





## Determining factors affecting fasting blood sugar in patients with type 2 diabetes using Copula functions

**Somaye Mehdikhani**, MSc. Biostatistics, Department of Statistics and Mathematics, School of Health Management and Information Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
s.mehdikhani65@yahoo.com

**\*Mahmood Reza Gohari**, PhD. Associate Professor of Biostatistics, Department of Statistics and Mathematics, Hospital Management Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (\*Corresponding author). m-gohari@tums.ac.ir

**Zahra Banazade**, MD. Internist, Lolagar Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. banazadez@yahoo.com

### Abstract

**Background:** The defining characteristic of a longitudinal study is that subjects are measured repeatedly through time. Longitudinal studies are in contrast to cross-sectional studies, in which a single outcome is measured for each individual. The primary objective of this study is to use copulas to model the within-subject dependencies over time.

**Methods:** In this longitudinal study, we used the hospital records of patients with type 2 diabetes in Lolagar hospital, Tehran. Information of patients who visited the hospital at least twice during the years 2006-11 were recorded. Factors affecting fasting blood sugar were determined by regression model and the use of copula functions. We used the Residuals pp plot of copula function for selecting copula. Fitting model was done with R software.

**Results:** In this study, only three explanatory variables were statistically significant. Smoking ( $p < 0.001$ ), family history ( $p < 0.001$ ), and duration of illness ( $p < 0.001$ ) were the positively significant variables. The coefficient estimate of duration of illness was 0.003, meaning that other variables remained the same, as duration of illness increases by one unit, the expected value of fasting blood sugar will increase.

**Conclusion:** In addition to identifying risk factors of fasting blood sugar, it was shown that use of copula function is an appropriate method for longitudinal data analysis and modeling correlations between data.

**Keywords:** Copula functions, Fasting blood sugar, Longitudinal data.