

Analýza výskytu mnohopočetných zdravotných komplikácií pri ochorení diabetes mellitus 2. typu

Erik Šoltés¹, Patrícia Jánošíková²

Abstrakt

Článok analyzuje výskyt mnohopočetných zdravotných komplikácií pri ochorení diabetes mellitus 2. typu na základe vzorky 821 pacientov. Ide o štatistickú analýzu, ktorá vychádza z analýzy marginálnych stredných hodnôt ako aj z testovania a odhadovania lineárnych kombinácií parametrov binomického logistického regresného modelu prostredníctvom príkazov LSMEANS, CONTRAST a ESTIMATE v procedúrach PROC GENMOD a PROC LOGISTIC v programovacom jazyku SAS. Cieľom článku je identifikovať faktory, ktoré ovplyvňujú výskyt mnohopočetných komplikácií pri uvedenom ochorení a kvantifikovať ich vplyv. Výsledkom výskumu je aj identifikovanie najrizikovejších a najmenej rizikových skupín diabetikov z hľadiska výskytu mnohopočetných komplikácií a odhad pravdepodobnosti výskytu mnohopočetných komplikácií pre tieto skupiny pacientov.

Kľúčové slová

diabetes mellitus 2. typu, mnohopočetné zdravotné komplikácie, logistická regresia, marginálne stredné hodnoty, príkaz CONTRAST, príkaz ESTIMATE

Abstract

The article analyses the incidence of multiple health complications in type 2 diabetes mellitus based on a sample of 821 patients. It is a statistical analysis based on the analysis of least squares means as well as testing and estimating linear combinations of binomial logistic regression model parameters using LSMEANS, CONTRAST and ESTIMATE statements in PROC GENMOD and PROC LOGISTIC in the SAS programming language. The aim of the article is to identify the factors that influence the occurrence of multiple complications of the disease and quantify their impact. The result of the research is also the identification of the groups of diabetics with the highest and the lowest risk in terms of the occurrence of multiple complications and the estimation of the probability of the occurrence of multiple complications for these groups of patients.

Key words

type 2 diabetes mellitus, multiple health complications, logistic regression, marginal means, CONTRAST statement, ESTIMATE statement

JEL classification

C2, C25, I100

1 Úvod

Diabetes mellitus predstavuje celospoločenský problém a označuje sa ako epidémia tretieho tisícročia. Toto ochorenie má v súčasnosti približne pol miliardy ľudí na celom svete a Medzinárodná diabetická federácia (IDF – International Diabetes Federation) odhaduje, že do roku 2045 vzrastie počet pacientov s týmto ochorením na 700 miliónov (IDF, 2019).

¹ Ekonomická univerzita v Bratislave, Fakulta hospodárskej informatiky, Katedra štatistiky, Dolnozemska cesta 1, 852 35 Bratislava, erik.soltes@euba.sk.

² Ekonomická univerzita v Bratislave, Fakulta hospodárskej informatiky, Dolnozemska cesta 1, 852 35 Bratislava, pjanosikova1@student.euba.sk.

Na Slovensku sa v roku 2019 liečilo na cukrovku 370 665 diabetikov, čo predstavuje 6 791,4 prípadov na 100 000 obyvateľov SR, pričom 90,9 % malo diabetes mellitus 2. typu (NCZI, 2021). Počet diabetických pacientov má aj na Slovensku rastúci trend. Zo správy NCZI (2021) vyplýva, že v období rokov 2009-2019 počet dispenzarizovaných pacientov s diabetes mellitus 2. typu prepočítaných na 100 000 obyvateľov priemerne ročne rástol o 1 %. Pozitívnu stránkou je, že v uvedenom období sa podiel tých pacientov s diabetes mellitus, ktorí majú sprievodné ochorenia, znižuje. Podľa NCZI (2021) najvýraznejší percentuálny pokles v roku 2019 oproti roku 2009 na Slovensku evidujeme pri očných komplikáciách (o 33 %), artériovej hypertenzii (o 33%) a obličkových komplikáciách (o 32 %). Medzi najčastejšie komplikácie a sprievodné ochorenia však stále patria poruchy metabolizmu lipidov (v roku 2019 38,1 na 1 000 diabetikov), artériová hypertenzia (35,7 prípadov na 1 000 diabetikov), diabetická neuropatia (19,4 prípadov na 1 000 diabetikov), očné komplikácie (13,3 prípadov na 1 000 diabetikov) a obličkové komplikácie (11,2 na 1 000 diabetikov).

V článku skúmame výskyt mnohopočetných zdravotných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, pričom vychádzame z anonymizovanej databázy, ktorú nám poskytla doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc. z Metabolického centra. V našej analýze sme abstrahovali od pacientov, ktorí majú „len“ nervové komplikácie alebo obličkové komplikácie a analyzovali sme 841 pacientov, ktorí mali mnohopočetné komplikácie (483 pacientov) alebo mali diabetes mellitus 2. typu bez komplikácií (338 pacientov). Cieľom článku je identifikovať faktory, ktoré signifikantne ovplyvňujú výskyt mnohopočetných zdravotných komplikácií pri ochorení diabetes mellitus 2. typu alebo sú signifikantne asociované s týmto výskytom a posúdiť vplyv týchto faktorov. Vplyv identifikovaných faktorov je v článku kvantifikovaný prostredníctvom odhadnutých pomerov šancí a pravdepodobností výskytu mnohopočetných zdravotných komplikácií, a to pre rôzne skupiny pacientov. Na tento účel je v článku využitá logistická regresia a v rámci nej:

- analýza marginálnych stredných hodnôt, tzv. LS-means (least squares means), ktorá je realizovaná v procedúre PROC GENMOD v SAS Enterprise Guide;
- kontrastná analýza, ktorá je realizovaná prostredníctvom príkazu CONTRAST v rámci PROC LOGISTIC v programovacom jazyku SAS;
- predikcia, na ktorú je využitý príkaz ESTIMATE v rámci PROC LOGISTIC.

Článok má aplikačný charakter a vzhľadom na obmedzenie rozsahu sa nezaobrá metodikou. Čitateľ nájde potrebné teoretické poznatky k aplikácii binomickej logistickej regresii, ktorá je využitá v tomto článku, napr. v (Allison, 2012) alebo (Vojtková a Stankovičová, 2020). Kým logistická regresia je veľmi často využívaná, analýza marginálnych stredných hodnôt a kontrastná analýza sa v slovenskej odbornej literatúre zameranej na štatistiku aplikuje zriedkavo. Treba však povedať, že analýza marginálnych stredných hodnôt a kontrastná analýza sa pomerne intenzívne využívajú v prírodných vedách, napr. v ekológii a v environmentalistike (Quigley, et al., 2018; Rivers et al., 2017), v botanike (Byrne et al., 2017; Huzar-Novakowski and Dorrance, 2018), v biológii (Colin et al., 2018; Zhao et al., 2019) a v humánnych vedách, napr. v medicíne a v športovej medicíne (Bae et al., 2017; Bergelt et al., 2020) a v psychológii (Olivera-La Rosa et al., 2020).

Kým mnohé vedecké články využívajú analýzu marginálnych stredných hodnôt, aplikácia kontrastnej analýzy je oveľa menej rozšírená, a to aj napriek tomu, že ide o relatívne jednoduchú a efektívnu štatistickú metódu na testovanie rozdielov medzi skupinami stredných hodnôt. Ako uvádza Haans (2018) príčinou zriedkavého využívania tejto metódy (napriek svojim výhodám) je, že v mnohých štatistických softvérových balíkoch sa neimplementuje pohodlným spôsobom. Littell et al. (2010) však poskytujú detailný opis postupov aplikácie analýzy marginálnych stredných hodnôt a kontrastnej analýzy v softvéri SAS, najmä v rámci procedúry PROC GLM. Šoltés, Zelinová a Bilíková (2019) a Košíková a Šoltés (2020) ukazujú, že aplikácia predmetných príkazov LSMEANS, CONTRAST a ESTIMATE je

v programovacom jazyku SAS pomerne jednoduchá. Kým uvedené články využívajú tieto príkazy v rámci všeobecných lineárnych modelov (PROC GLM), tak v tomto článku sa uvedené príkazy aplikujú v rámci procedúry zovšeobecnených lineárnych modelov (PROC GENMOD) a procedúry logistickej regresie (ROC LOGISTIC). V týchto procedúrach sú určité špecifiká, o ktorých sa čitateľ môže dočítať napr. v (SAS Institute Inc., 2015a) alebo (SAS Institute Inc., 2015b).

Poznamenajme, že v našej analýze sme pre kategoriálne faktory (vysvetľujúce premenné) použili referenčné kódovanie, pri ktorom umelá premenná vytvorená pre príslušnú kategóriu toho-ktorého faktora nadobúda hodnotu 1, ak pacient patrí do príslušnej kategórie, a nadobúda hodnotu 0, ak pacient nepatrí do tejto kategórie. Pre referenčnú kategóriu sa nevytvára umelá premenná, pretože tá by bola lineárnou kombináciou umelých premenných vytvorených pre ostatné kategórie príslušného faktora. Ak všetky umelé premenné vytvorené pre príslušný faktor nadobúdajú hodnotu 0, tak ide o pacienta z referenčnej kategórie. Špecifiká iných spôsobov kódovania a príslušných interpretácií poskytuje napr. (Darlington a Hayes, 2016). O referenčnom kódovaní a kódovaní efektu vo vzťahu k zápisu príkazov CONTRAST a ESTIMATE pojednávajú Pasta (2005) a Lemus (2016).

2 Overenie významnosti vplyvu vybraných faktorov na šancu mnohopočetných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a úprava vybraných faktorov

Výsledky prezentované v článku sa vzťahujú na model binomickej logistickej regresie s cieľovou premennou *Diag_Code*, ktorá nadobúda dve obmeny:

- 1 – mnohopočetné zdravotné komplikácie,
- 0 – bez zdravotných komplikácií.

a s vysvetľujúcimi premennými uvedenými v Tab. 1. Keďže početnosti niektorých obmien boli nedostačujúce, pristúpili sme k zlúčeniu niektorých obmien (pozri stĺpec Nové obmeny). Pre každú jednu kategoriálnu premennú sme určili referenčnú kategóriu. Referenčné kategórie sú v Tab. 1 zvýraznené.

Tab. 1: Kategoriálne vysvetľujúce premenné

Názov premennej	Pôvodné obmeny	Nové obmeny
Vek_Int Age_Int	29-44	29-44
	45-54	45-54
	55-64	55-64
	65-74	65-74
	75-84	75-84
	85+	85+
Krvný tlak diastolický Blood_Pressure_Diastolic	Veľmi nízky	low_blood_pressure
	Nízky tlak	
	Nižší normálny	z_normal
	Normálny	
	Prehypertenzia	prehypertension
	Vysoký tlak - stupeň 1.	hypertension123
	Vysoký tlak - stupeň 2.	
	Vysoký tlak - stupeň 3.	
neuveďené	not_specified	

ATC lieky <i>ATC_Drug</i>	A10A – inzulíny a analógy	A10A
	A10BA – biguanidy	z_A10BA
	A10BB – deriváty sulfonylmočoviny	A10BB
	A10BD – biguanidy a sulfónamidy v kombinácii	A10BD
	C10A – liečivá znižujúce cholesterol a triacylglyceroly	C10A
	Iné	Others
BMI index <i>BMI_Code</i>	Podváha	Underweight
	Optimálna váha	z_normal
	Nadváha	Overweight
	Obezita	Obese
	Silná obezita	Extremely_obese
Pohlavie <i>Gender</i>	Muž	M
	Žena	W

Zdroj: Vlastné spracovanie

Model s faktormi uvedenými v Tab. 1 bol štatisticky významný ($p < 0,0001$) a každý z týchto faktorov je na hladine významnosti 0,1 štatisticky významne asociovaný s rizikom mnohopočetných zdravotných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (pozri Tab. 2). Pochopiteľne v prípade faktora *ATC_Drug* (kategória liekov, ktoré pacient užíva) nemôžeme hovoriť o kauzálnej závislosti, ale je to naopak, že pacient užíva dané lieky, pretože má príslušné komplikácie. Táto premenná je v pozícii kontrolnej premennej.

Tab. 2: Test významnosti vplyvu vybraných faktorov na šancu mnohopočetných komplikácií pri ochoreni diabetes mellitus 2. typu

Type 3 Analysis of Effects			
Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
ATC_Drug	5	179.0085	<.0001
Blood_Pressure_Diast	4	37.7415	<.0001
Age_Int	5	30.6170	<.0001
BMI_Code	4	10.8221	0.0286
Gender	1	3.3259	0.0682

Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

Posudzované faktory majú s výnimkou faktora *Gender* signifikantný vplyv aj na hladine významnosti 0,05. Po exponenciálnej transformácii bodového odhadu logitu pomeru šancí (*Estimate* = 0,3424 v Tab. 3) zistíme, že pri fixovaní ostatných faktorov, t. j. za podmienky *ceteris paribus*, majú muži o 40,8 % vyššiu šancu mnohopočetných komplikácií ako ženy. S 90 % pravdepodobnosťou je u mužov táto šanca o minimálne 3,4 % a maximálne o 91,8 % vyššia ako u žien. Na potvrdenie vplyvu pohlavia na výskyt mnohopočetných komplikácií a na presnejšiu kvantifikáciu tohto vplyvu by bolo potrebné náš záver potvrdiť, alebo naopak vyvrátiť, ďalším výskumom. V prípade ostatných faktorov sú závery jednoznačnejšie.

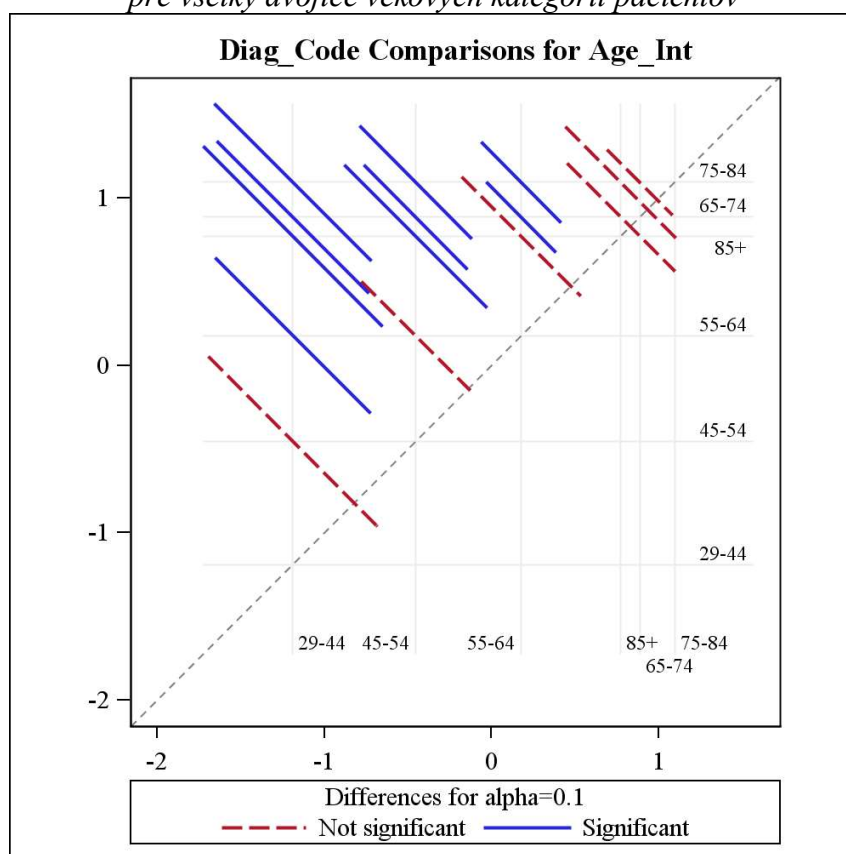
Tab. 3: Overenie zhody marginálnych stredných hodnôt logitu u mužov a žien

Differences of Gender Least Squares Means								
Gender	_Gender	Estimate	Standard Error	z Value	Pr > z	Alpha	Lower	Upper
M	W	0.3424	0.1877	1.82	0.0682	0.1	0.03357	0.6511

Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

Pozrime sa na vplyv veku na výskyt mnohopočetných zdravotných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (Obr. 1).

Obr. 1: Overenie zhody marginálnych stredných hodnôt logitu pre všetky dvojice vekových kategórií pacientov



Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

Na základe porovnania marginálnych stredných hodnôt (LS-means) medzi jednotlivými dvojicami vekových kategórií (Obr. 1) zistíme, že medzi vekovými kategóriami 29-44 a 45-54 nie je signifikantný rozdiel ($p = 0,2331$). V tomto prípade môžeme tieto dve kategórie zlúčiť a vytvoriť novú kategóriu – 29-54-ročných pacientov. Na hladine významnosti 0,1 nie sú štatisticky významné rozdiely ani medzi vekovými kategóriami 45-54 a 55-64 a medzi vekovými kategóriami 55-64 a 85+. Pri týchto dvoch dvojiciach zatiaľ nepristúpime k zlučovaniu, pretože v prvom prípade je výsledok testu veľmi tesný ($p = 0,1096$) a v druhom prípade ($p = 0,1710$) vekové kategórie 55-64 a 85+ na seba nenadväzujú.

Nevýznamné rozdiely vidíme aj medzi všetkými dvojicami vekových kategórií 65-74, 75-84 a 85+ ($p = 0,3849$, $p = 0,4239$ a $p = 0,7706$). Keďže nejde len o dvojicu vekových kategórií, ale ide o tri obmeny, tento výsledok automaticky neznamená, že môžeme predpokladať zhodu marginálnych stredných hodnôt logitu medzi týmito tromi vekovými

kategóriami pacientov. Opodstatnenosť zlúčenia uvedených intervalov veku pacientov, preto overíme využitím príkazu CONTRAST v rámci procedúry PROC LOGISTIC. Na overenie hypotézy o zhode predmetných marginálnych stredných hodnôt

$$H_0 : \mu_4 = \mu_5 = \mu_6$$

použijeme simultánne testovanie dvoch nulových hypotéz. Vyššie uvedenú zhodu 3 stredných hodnôt vieme zapísať rôznou dvojicou jednoduchých nulových hypotéz, napríklad týchto dvoch

$$H_0 : \mu_5 = \mu_6 \quad \text{a} \quad H_0 : \mu_4 = \frac{\mu_5 + \mu_6}{2}$$

Tieto hypotézy prepíšeme v tvare lineárnych kombinácií

$$H_0 : \mu_5 - \mu_6 = 0 \quad \text{a} \quad H_0 : \mu_4 - 0,5\mu_5 - 0,5\mu_6 = 0$$

a koeficienty stojace pri stredných hodnotách v lineárnej kombinácii využijeme v príkaze CONTRAST. Pri simultánnom testovaní sa využije jeden príkaz CONTRAST a zápis čiastkových hypotéz sa oddelí čiarkou. Potom pre náš prípad má príkaz CONTRAST takúto syntax:

CONTRAST '4-5-6' Age_Int 0 0 0 1 -1, Age_Int 0 0 0 1 -0.5 -0.5;

Po spustení príkazu získame výstup v Tab. 4.

Tab. 4: Overenie zhody marginálnych stredných hodnôt logitu pre vekové kategórie pacientov 65-74, 75-84 a 85+

Contrast Test Results			
Contrast	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
4-5-6	2	1.0396	0.5946

Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

Na základe výsledku testu v Tab. 4 ($p = 0,5946$) nulovú hypotézu $H_0 : \mu_4 = \mu_5 = \mu_6$ na hladine významnosti 0,1 nezamietame, a teda nemáme dostatok dôkazov, aby sme mohli predpokladať, že šanca mnohopočetných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu je vo vekových kategóriách 65-74, 75-84 a 85+ rôzna. Uvedené 3 vekové kategórie preto zlúčime.

Pôvodný počet 6 vekových kategórií sme vyššie uvedeným postupom zredukovali na 3 vekové kategórie, a to 29-54, 55-64 a 65+, medzi ktorými sú podľa Tab. 5 signifikantné rozdiely ($p = 0,0183$, $p < 0,0001$, $p = 0,0014$) z pohľadu šance mnohopočetných komplikácií.

Tab. 5: Overenie zhody marginálnych stredných hodnôt logitu pre všetky dvojice nových vekových kategórií pacientov

Differences of Age_Int Least Squares Means					
Age_Int	_Age_Int	Estimate	Standard Error	z Value	Pr > z
29-54	55-64	-0.8405	0.3564	-2.36	0.0183
29-54	65+	-1.6106	0.3300	-4.88	<.0001
55-64	65+	-0.7700	0.2410	-3.20	0.0014

Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

Podľa odhadov logitov pomerov šancí (stĺpec *Estimate*) vieme podobne ako v prípade faktora *Gender* (Tab. 3) jednoducho kvantifikovať pomer šancí medzi jednotlivými dvojicami vekových kategórií. S využitím štandardných odchýlok (stĺpec *Standard Error*) vieme okrem bodových odhadov pomerov šancí vypočítať aj ich intervalové odhady. Z pohľadu mnohopočetných zdravotných komplikácií pri ochorení diabetes mellitus 2. typu je najrizikovejšia skupina pacientov vo veku 65+ a najmenej riziková je skupina pacientov 29 až 54-ročných, pričom pacienti vo veku 65+ majú približne 5-násobne vyššiu šancu mnohopočetných komplikácií ako pacienti vo veku 29 až 54 rokov. Poznamenajme, že uvedená interpretácia platí za podmienky fixovania ostatných faktorov uvedených v Tab. 1.

V prípade ostatných faktorov (*ATC_Drug*, *BMI_Code*, *Blood_Pressure_Diastolic*) sa na hladine významnosti 0,1 medzi niektorými dvojicami kategórií príslušného faktora tiež nepotvrdil štatisticky významný rozdiel, avšak z dôvodu logických súvislostí sme v týchto prípadoch nepristúpili k zlučovaniu kategórií.

3 Odhad modelu binomickej logistickej regresie a odhad pomerov šancí

Odhad parametrov modelu binomickej logistickej regresie získaný metódou maximálnej vierohodnosti a odhad pomerov šancí je uvedený v Tab. 6.

Tab. 6: Odhady parametrov modelu binomickej logistickej regresie a odhady pomerov šancí

Analysis of Maximum Likelihood Estimates			
Parameter	Estimate	Odds Ratio	Pr > ChiSq
Intercept	-0.8899	.	0.0012
ATC_Drug A10A vs z_A10BA	3.8669	47.794	<.0001
ATC_Drug A10BD vs z_A10BA	3.3166	27.566	<.0001
ATC_Drug A10BB vs z_A10BA	2.0694	7.920	<.0001
ATC_Drug C10A vs z_A10BA	1.7584	5.803	<.0001
ATC_Drug Others vs z_A10BA	1.3060	3.692	<.0001
Blood_Pressure hypertension 123 vs z_normal	0.1264	1.135	0.7201
Blood_Pressure prehypertension vs z_normal	0.4200	1.522	0.1226
Blood_Pressure low_blood_pressure vs z_normal	-0.0509	0.950	0.8374
Blood_Pressure not_specified vs z_normal	-1.5443	0.213	<.0001
Age_Int 29-54 vs 65+	-1.6105	0.200	<.0001
Age_Int 55-64 vs 65+	-0.7700	0.463	0.0014
BMI_Code Extremely obese vs z_normal	-1.0559	0.348	0.1152
BMI_Code obese vs z_normal	0.6013	1.825	0.0373
BMI_Code overweight vs z_normal	0.0102	1.010	0.9625
BMI_Code underweight vs z_normal	-0.5171	0.596	0.1030
Gender M vs W	0.3389	1.403	0.0703

Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

Úspešnosť tohto modelu pri predikcii bola na úrovni 85 %. Model budeme interpretovať prostredníctvom bodových odhadov pomerov šancí (stĺpec *Odds Ratio*). Tieto pomery šancí budeme interpretovať za podmienky *ceteris paribus*, t. j. za podmienky, že všetky ostatné vysvetľujúce premenné zaradené do modelu ostávajú na konštantnej úrovni.

Z pohľadu liekov, ktoré pacient užíva, majú najmenšiu šancu mnohopočetných komplikácií pacienti užívajúci lieky klasifikácie A10BA (biguanidy). Naopak, najvyššiu pravdepodobnosť, že pacient s cukrovkou 2. typu bude mať mnohopočetné komplikácie oproti pravdepodobnosti, že nebude mať komplikácie, je u pacientov, ktorí užívajú lieky klasifikácie A10A (inzulíny a analógy), u ktorých je predmetná šanca takmer 48-násobne vyššia ako u pacientov, ktorí majú predpísané lieky klasifikácie A10BA (biguanidy). V porovnaní s referenčnou kategóriou pacientov – pacienti užívajúci lieky klasifikácie A10BA (biguanidy) majú pacienti užívajúci lieky klasifikácie A10BD (biguanidy a sulfónamidy v kombinácii), A10BB (deriváty sulfonylmočoviny), C10A (liečivá znižujúce cholesterol a triacylglyceroly) predmetnú šancu takmer 27,6-násobne, 7,9-násobne, resp. 5,8-násobne vyššiu.

Aj keď naša analýza ukázala, že diastolický krvný tlak je signifikantne asociovaný so šancou výskytu mnohopočetných komplikácií, Tab. 6 ukazuje, že s výnimkou kategórie *not_specified* nemajú žiadne kategórie diastolického krvného tlaku signifikantne odlišnú šancu výskytu mnohopočetných komplikácií od kategórie pacientov s normálnym tlakom. Keďže nemáme žiadne informácie o tom, prečo niektorí pacienti nemali zaznamenaný diastolický krvný tlak, nevieme primerane interpretovať alebo aspoň čiastočne vysvetliť tento výsledok.

Pokiaľ ide o vplyv veku na šancu výskytu mnohopočetných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus, tak výsledky v Tab. 6 korešpondujú s výsledkami uvedenými v Tab. 5, ktoré sme už interpretovali. Podobne je to v prípade vplyvu faktora pohlavie (*Gender*), pričom určité odlišnosti v Tab. 6 od výsledkov, ktoré sú uvedené v Tab. 3, sú spôsobené úpravou premennej *Age_Int* (pôvodný počet 6 vekových kategórií sme redukovali na 3 kategórie).

Z pohľadu telesnej hmotnosti klasifikovanej podľa BMI majú najväčšiu šancu mnohopočetných komplikácií pacienti, ktorí sú obézni. Pravdepodobnosť, že budú mať takéto komplikácie oproti pravdepodobnosti, že budú bez pridružených komplikácií, je o 82,5 % vyššia ako u pacientov, ktorých hmotnosť je podľa BMI klasifikovaná ako optimálna (obmena z *_normal*). U pacientov, ktorí trpia nadváhou, sú extrémne obézni alebo majú podváhu neexistuje štatisticky významný rozdiel predmetnej šance v porovnaní s pacientmi, ktorých hmotnosť je podľa BMI optimálna ($p = 0,9625$, $p = 0,1152$, $p = 0,1030$).

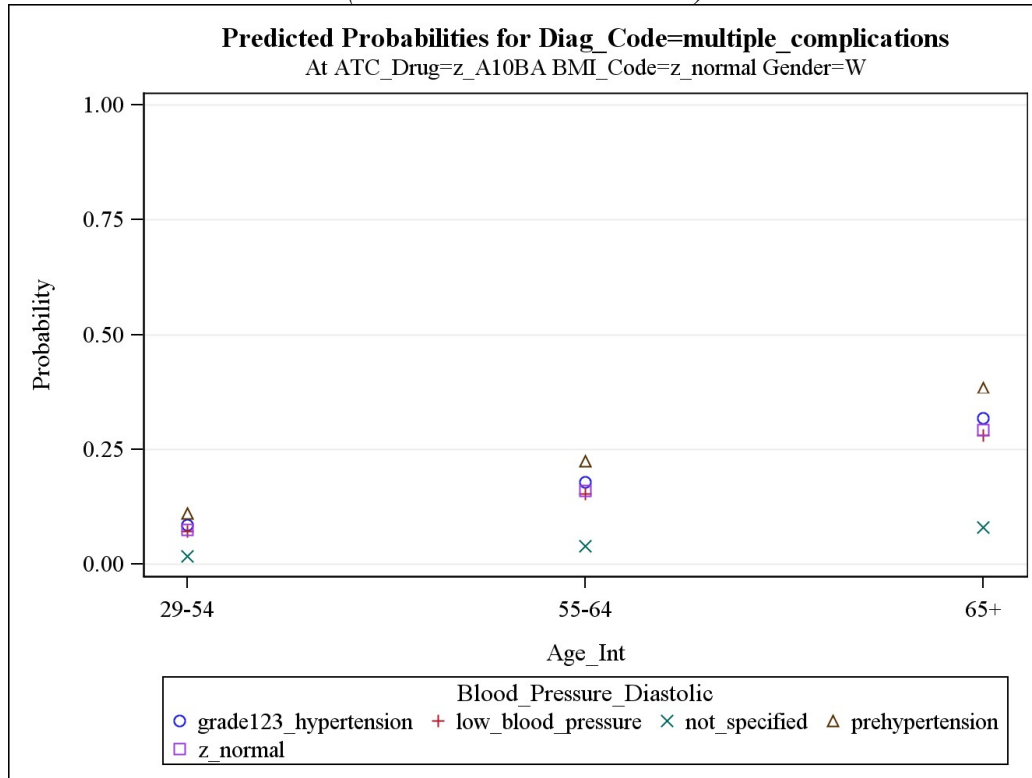
4 Odhad pravdepodobnosti mnohopočetných zdravotných komplikácií u vybraných skupín pacientov s diabetes mellitus 2. typu

V 2. kapitole článku sme zistili, že šanca mnohopočetných zdravotných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu je z posudzovaných faktorov v najtesnejšom vzťahu s liekmi, ktoré pacient užíva, s diastolickým krvným tlakom a vekom. Na základe modelu logistickej regresie, ktorý sme odhadli v 3. kapitole, teraz odhadneme pravdepodobnosti, že pacient s diabetes mellitus bude mať mnohopočetné komplikácie, a to v závislosti od uvedených najzásadnejších faktorov. Bodové odhady týchto pravdepodobností v členení pacientov podľa veku a diastolického tlaku a v členení podľa kategórie užívaných liekov a veku sú znázornené na obr. 2, resp. obr. 3. Tu musíme zdôrazniť, že tieto pravdepodobnosti sa vzťahujú na pacientov z referenčných kategórií ostatných faktorov použitých v modeli, pričom túto skutočnosť potvrdzuje informácia vo vrchnej časti grafov.

Obr. 2 a 3 potvrdzujú, že s nárastom veku pravdepodobnosť výskytu mnohopočetných komplikácií narastá. Podľa obr. 2 vo vekovej kategórii 65+ jedinou kategóriou diastolického tlaku pacientov, v ktorej pravdepodobnosť mnohopočetných komplikácií neprekračuje 25 %, je kategória *not_specified* (pacienti, ktorí nemali záznam o diastolickom krvnom tlaku). Vo vekovej kategórii 55-64 je táto pravdepodobnosť vo všetkých kategóriách diastolického tlaku pod 25 % a vo vekovej kategórii 29-54 je dokonca pod 13 %. Uvedené pravdepodobnosti sa vzťahujú na pacientov, ktorí užívajú lieky z kategórie A10BA a ktorí majú optimálny BMI a sú ženského pohlavia. Preto musíme zdôrazniť, že u pacientov, ktorí užívajú lieky z iných kategórií a napríklad u obéznych pacientov a u pacientov mužského pohlavia sa tieto

pravdepodobnosti zvyšujú, a to v súlade s výsledkami, ktoré sme získali v Tab. 6. Z hľadiska diastolického krvného tlaku majú najväčšiu pravdepodobnosť mnohopočetných komplikácií pacienti, ktorí majú prehypertenziu.

Obr. 2: Odhad pravdepodobnosti výskytu mnohopočetných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu v členení podľa ich veku (Age_Int) a diastolického tlaku (Blood Pressure Diastolic)



Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

Urobíme teraz bodový a intervalový odhad pravdepodobnosti výskytu mnohopočetných komplikácií v najrizikovejšej skupine z hľadiska veku a diastolického krvného tlaku. Ako sme uviedli, najvyššie riziko je pri pacientoch s prehypertenziou vo veku 65+. V rámci PROC LOGISTIC prostredníctvom príkazu ESTIMATE so syntaxou:

```
ESTIMATE 'prehypertension 65+' intercept 1 Blood_Pressure_Diastolic 0 0 0 1
Age_Int 0 0 1 / CL Alpha=0.1 EXP;
```

získame výstup v Tab. 7.

Tab. 7: Odhad logitu a šance výskytu mnohopočetných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí majú prehypertenziu a sú vo veku 65+

Label	Estimate	Standard Error	z Value	Pr > z	Alpha	Lower	Upper
prehypertension 65+	-0.4699	0.2740	-1.71	0.0864	0.1	-0.9207	-0.01914

Label	Exponentiated	Exponentiated Lower	Exponentiated Upper
prehypertension 65+	0.6251	0.3983	0.9810

Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

Hodnota *Estimate* je odhadom logitu, teda logaritmu šance

$$Estimated = \ln \left(\frac{\hat{\pi}_i}{1 - \hat{\pi}_i} \right)$$

a hodnota *Exponentiated* je odhadom šance

$$Exponentiated = e^{Estimated} = \frac{\hat{\pi}_i}{1 - \hat{\pi}_i}$$

Aby sme získali odhad pravdepodobnosti, že pacienti s diagnózou diabetes mellitus s prehypertenziou vo veku 65+ budú mať mnohopočetné komplikácie, je potrebné aplikovať inverznú transformáciu

$$\hat{\pi}_i = \frac{Exponentiated}{1 + Exponentiated}$$

V našom prípade uvedenou transformáciou získame odhad

$$\hat{\pi}_i = \frac{0,6251}{1 + 0,6251} = 0,3847$$

Tento bodový odhad sme pochopiteľne mohli získať aj na základe modelu odhadnutého v Tab. 6

$$\hat{\pi}_i = \frac{1}{1 + e^{-\left[\beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j x_{ij} \right]}} = \frac{1}{1 + e^{-[-0,8899 + 0,4200]}} = 0,3847$$

Na základe výstupu v Tab. 7 však vieme jednoducho vypočítať aj intervalový odhad predmetnej pravdepodobnosti, a to z intervalu spoľahlivosti pre šancu (*Exponentiated*)

$$P \left(0,3983 < \frac{\pi_i}{1 - \pi_i} < 0,9810 \right) = 0,90$$

Odkiaľ jednoducho získame

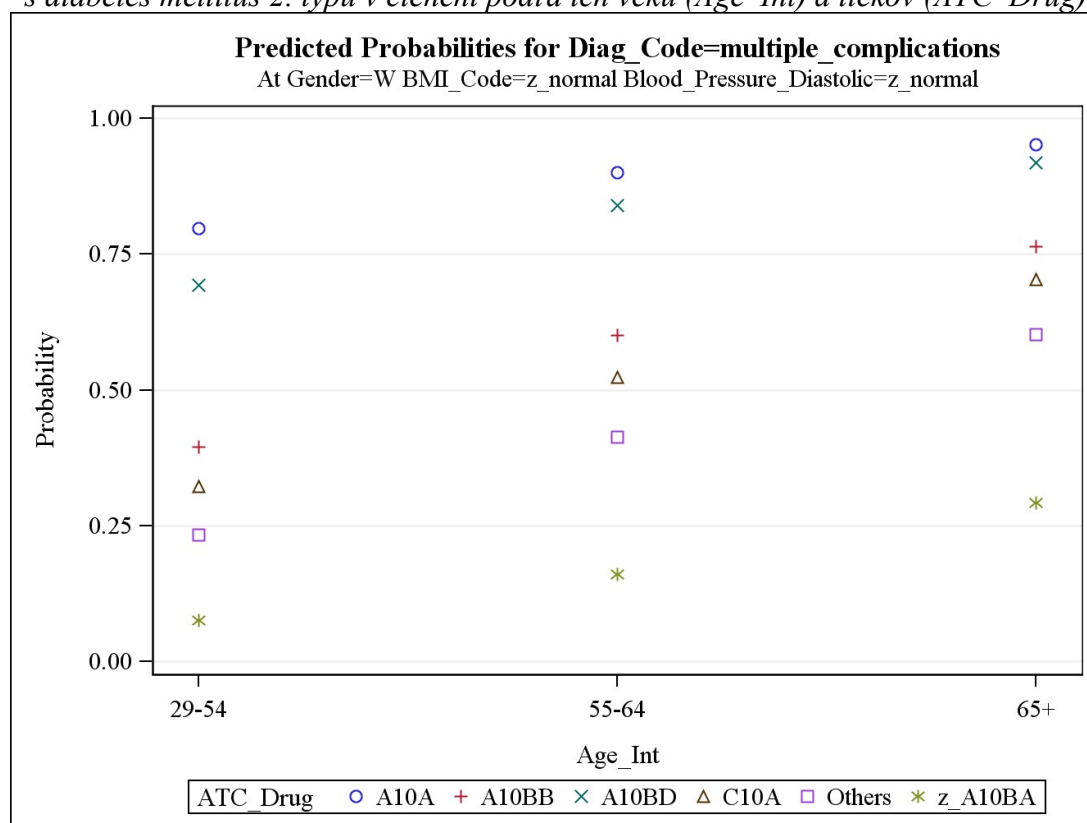
$$P(0,2848 < \pi_i < 0,4952) = 0,90$$

Pacienti s perhypertenziou vo veku 65+, ktorí užívajú lieky z kategórie A10BA a ktorí majú optimálny BMI a zároveň sú ženského pohlavia, majú teda s 90 % spoľahlivosťou pravdepodobnosť mnohopočetných zdravotných komplikácií vyššiu ako 28,48 % a súčasne nižšiu ako 49,52 %.

Podobne sme sa pozreli na závislosť pravdepodobnosti výskytu mnohopočetných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu od liekov, ktoré pacient užíva a od jeho veku, presnejšie od vekovej kategórie, do ktorej patrí. Tieto pravdepodobnosti znázorňuje obr. 3, pričom opäť musíme zdôrazniť, že ide o pravdepodobnosti pre pacientov, ktorí patria do referenčných kategórií ostatných faktorov (ženy; optimálny BMI a normálny diastolický krvný tlak).

U pacientov užívajúcich lieky klasifikácie A10A (inzulíny a analógy) je pravdepodobnosť mnohopočetných zdravotných komplikácií pri každej vekovej kategórii nad 75 %. Pravdepodobnosť výskytu mnohopočetných komplikácií nad 75 % sme odhadli aj pre pacientov, ktorí užívajú lieky A10BD (Biguanidy a sulfónamidy v kombinácii) a súčasne sú vo vekovej kategórii 55-64 alebo 65+ a pre pacientov, ktorí užívajú lieky klasifikácie A10BB (Deriváty sulfonylmočoviny) a súčasne sú vo veku 65+.

Obr. 3: Odhad pravdepodobnosti výskytu mnohopočetných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu v členení podľa ich veku (Age_Int) a liekov (ATC_Drug)



Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

Prostredníctvom príkazu ESTIMATE odhadneme pravdepodobnosť mnohopočetných komplikácií pacientov s diagnózou diabetes mellitus 2. typu pre najzraniteľnejšiu skupinu z hľadiska veku a liekov, ktoré pacient užíva. V tomto prípade ide o pacientov vo veku 65+, ktorí užívajú lieky klasifikácie A10A. Pre túto skupinu získame odhad predmetnej pravdepodobnosti z výstupu, ktorý je uvedený v Tab. 8 a ktorý bol získaný v rámci PROC LOGISTIC po spustení príkazu ESTIMATE v tvare:

```
ESTIMATE 'A10A 65+' intercept 1 Age_Int 0 0 1 ATC_Drug 1 / CL Alpha=0.1 EXP;
```

Tab. 8: Odhad logitu a šance výskytu mnohopočetných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí užívajú lieky klasifikácie A10A a sú vo veku 65+

Label	Estimate	Standard Error	z Value	Pr > z	Alpha	Lower	Upper
A10A 65+	2.9770	0.4303	6.92	<.0001	0.1	2.2693	3.6847

Label	Exponentiated	Exponentiated Lower	Exponentiated Upper
A10A 65+	19.6290	9.6724	39.8345

Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

Odhad pravdepodobnosti výskytu mnohopočetných komplikácií pri pacientoch, ktorí užívajú lieky klasifikácie A10A a sú vo veku 65+ je na úrovni až

$$\hat{\pi}_i = \frac{19,6290}{1+19,6290} \cdot (100\%) = 95,15\%$$

čo znázorňuje aj obr. 3. Z Tab. 8 však navyše získavame aj 90 %-ný intervalový odhad tejto pravdepodobnosti

$$P(0,9063 < \pi_i < 0,9755) = 0,90$$

So spoľahlivosťou 0,9 odhadujeme, že táto pravdepodobnosť je vyššia ako 90,63 % a súčasne nižšia ako 97,55 %.

Pochopiteľne, prostredníctvom príkazu ESTIMATE je možné vypočítať odhad pravdepodobnosti mnohopočetných komplikácií pre ľubovoľnú skupinu pacientov, presnejšie pre ľubovoľnú kombináciu kategórií faktorov zahrnutých v modeli. Aby sme ukázali ako veľmi môže táto pravdepodobnosť variovať, vypočítame ju pre najrizikovejšiu a najmenej rizikovú skupinu. Podľa predchádzajúcich zistení v najrizikovejšej skupine sú pacienti, ktorí užívajú lieky klasifikácie A10A (inzulíny a analógy), majú prehypertenziu a obezitu a sú mužského pohlavia a sú vo veku 65+. Príkaz ESTIMATE so syntaxou

```
ESTIMATE ' high-risk patient ' intercept 1 ATC_Drug 1 Blood_Pressure_Diastolic 0 0 1
Age_Int 0 0 1 BMI_Code 0 1 Gender 1 / CL Alpha=0.1 EXP;
```

potom generuje výstup uvedený v Tab. 9, na základe ktorého odhadneme predmetnú pravdepodobnosť pre najrizikovejšiu skupinu.

Tab. 9: Odhad logitu a šance výskytu mnohopočetných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí užívajú lieky klasifikácie A10A (inzulíny a analógy), majú prehypertenziu a obezitu, sú mužského pohlavia a sú vo veku 65+

Label	Estimate	Standard Error	z Value	Pr > z	Alpha	Lower	Upper
high-risk patient	4.3372	0.5025	8.63	<.0001	0.1	3.5106	5.1638

Label	Exponentiated	Exponentiated Lower	Exponentiated Upper
high-risk patient	76.4947	33.4696	174.83

Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

Podľa predchádzajúcich zistení sú medzi najmenej rizikových pacientov zaradení pacienti, ktorí patria do kategórií, ktoré nie sú jednoznačne definované, napr. pacienti užívajúci lieky zo skupiny *others* alebo pacienti s nešpecifikovaným diastolickým krvným tlakom. Do skupiny najmenej rizikových pacientov z pohľadu hrozby mnohopočetných komplikácií sú dokonca zaradení aj pacienti s extrémnou obezitou. Tu sme však vzhľadom na malú vzorku odhalili nesignifikantné rozdiely s ostatnými kategóriami BMI. Z uvedeného dôvodu vypočítame pravdepodobnosť výskytu mnohopočetných komplikácií u pacientov, ktorí majú jednoznačnejší profil a patria medzi najmenej rizikových z posudzovaného hľadiska. Ide o pacientky s diabetes mellitus 2. typu, ktoré užívajú lieky klasifikácie C10A (liečivá znižujúce cholesterol a triacylglyceroly), majú nízky diastolický krvný tlak, majú podváhu a sú vo veku 29-54 rokov. Príkaz ESTIMATE so syntaxou

```
ESTIMATE ' low-risk patient ' intercept 1 ATC_Drug 0 0 0 1 Blood_Pressure_Diastolic 0 1
Age_Int 1 BMI_Code 0 0 0 1 Gender 0 1 / CL Alpha=0.1 EXP;
```

potom generuje výstup uvedený v Tab. 10, na základe ktorého odhadneme predmetnú pravdepodobnosť pre jednu z najmenej rizikových skupín.

Tab. 10: Odhad logitu a šance výskytu mnohopočetných komplikácií u pacientiek s diabetes mellitus 2. typu, ktoré užívajú lieky klasifikácie C10A (liečivá znižujúce cholesterol a triacylglyceroly), majú nízky diastolický krvný tlak, majú podváhu a sú vo veku 29-54 rokov

Label	Estimate	Standard Error	z Value	Pr > z	Alpha	Lower	Upper
low-risk patient	-1.3100	0.5176	-2.53	0.0114	0.1	-2.1614	-0.4585

Label	Exponentiated	Exponentiated Lower	Exponentiated Upper
low-risk patient	0.2698	0.1152	0.6322

Zdroj: Vlastné spracovanie v SAS Enterprise Guide

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí sú z pohľadu hrozby mnohopočetných komplikácií najrizikovejší, t. j. u pacientov, ktorí užívajú lieky klasifikácie A10A (inzulíny a analógy), majú prehypertenziu a obezitu, sú mužského pohlavia a sú vo veku 65+, na základe Tab. 9 odhadujeme pravdepodobnosť mnohopočetných komplikácií na úrovni 98,7 %. So spoľahlivosťou 0,9 je táto pravdepodobnosť vyššia ako 97,1 % a súčasne nižšia ako 99,4 %. V tejto skupine pacientov je len veľmi malá pravdepodobnosť, že nebudú mať pridružené mnohopočetné zdravotné komplikácie.

Na druhej strane, u diabetikov, ktorí sú z pohľadu hrozby mnohopočetných komplikácií jedni z najmenej rizikových, konkrétne u pacientiek, ktoré užívajú lieky klasifikácie C10A (liečivá znižujúce cholesterol a triacylglyceroly), majú nízky diastolický krvný tlak, majú podváhu a sú vo veku 29-54 rokov, na základe Tab. 10 odhadujeme pravdepodobnosť mnohopočetných komplikácií na úrovni 21,2 %. So spoľahlivosťou 0,9 je táto pravdepodobnosť vyššia ako 10,3 % a súčasne nižšia aké 38,7 %. Uvedené odhady potvrdzujú skutočnosť, že pacienti s diabetes mellitus 2. typu majú veľmi rôznorodé riziko výskytu mnohopočetných zdravotných komplikácií.

5 Záver

V článku sme zistili, že šanca mnohopočetných zdravotných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu je z posudzovaných faktorov v najtesnejšom vzťahu s liekmi, ktoré pacient užíva, s diastolickým krvným tlakom a vekom pacienta. Na hladine významnosti 0,05 má významný vplyv na výskyt mnohopočetných zdravotných komplikácií aj hmotnosť pacienta klasifikovaná podľa BMI a na hladine významnosti 0,1 sa preukázala aj štatistická významnosť vplyvu pohlavia. Naša analýza, ktorá sa opierala o analýzu marginálnych stredných hodnôt (príkaz LSMEANS v rámci PROC GENMOD) a kontrastnú analýzu (príkaz CONTRAST v rámci PROC LOGISTIC), odhalila, že na základe posudzovanej vzorky nemôžeme predpokladať rozdielny výskyt mnohopočetných komplikácií medzi niektorými vekovými kategóriami a že preukázateľné rozdiely sú medzi vekovými kategóriami 29-44, 55-64 a 65+. V uvedených 3 vekových kategóriách pravdepodobnosť výskytu mnohopočetných komplikácií signifikantne rastie a vo vekovej kategórii 65+ je šanca mnohopočetných komplikácií (šanca je pravdepodobnosť výskytu mnohopočetných komplikácií oproti pravdepodobnosti, že diabetik nebude mať zdravotné komplikácie) približne 5-násobne vyššia ako vo vekovej kategórii 29-54 rokov.

Vychádzajúc z odhadnutých pomerov šancí získaných z binomického logistického regresného modelu sme identifikovali najrizikovejšie a najmenej rizikové skupiny z pohľadu hrozby mnohopočetných zdravotných komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Najrizikovejšou skupinou sú pacienti, ktorí užívajú lieky klasifikácie A10A (inzulíny a analógy), majú prehypertenziu a obezitu, sú mužského pohlavia a sú vo veku 65+. Použitím príkazu ESTIMATE v rámci PROC LOGISTIC v programovacom jazyku SAS sme pre túto

skupinu urobili bodový a intervalový odhad logitu šance, šance a pravdepodobnosti výskytu mnohopočetných zdravotných komplikácií. So spoľahlivosťou 0,9 je u tejto skupiny pacientov predmetná pravdepodobnosť vyššia ako 97,1 % a súčasne nižšia ako 99,4 %.

Keďže medzi najmenej rizikových pacientov boli zaradení pacienti, ktorí patria do kategórií, ktoré nie sú jednoznačne definované, napr. pacienti užívajúci lieky zo skupiny others alebo pacienti s nešpecifikovaným diastolickým krvným tlakom, tak sme výskyt mnohopočetných komplikácií posúdili u pacientov, ktorí majú jednoznačnejší profil a patria medzi najmenej rizikových z posudzovaného hľadiska. Ide o pacientky s diabetes mellitus 2. typu, ktoré užívajú lieky klasifikácie C10A (liečivá znižujúce cholesterol a triacylglyceroly), majú nízky diastolický krvný tlak, majú podváhu a sú vo veku 29-54 rokov. So spoľahlivosťou 0,9 je pravdepodobnosť výskytu mnohopočetných zdravotných komplikácií v tejto skupine vyššia ako 10,3 % a súčasne nižšia aké 38,7 %.

Článok poskytuje odhady aj pre ďalšie vybrané skupiny pacientov s diabetes mellitus 2. typu, presnejšie pre skupiny v členení podľa veku a diastolického krvného tlaku a v členení podľa veku a kategórie liekov, ktoré diabetik užíva, pričom v oboch prípadoch ostatné faktory boli na referenčnej úrovni. Naš výskum potvrdil, že profil pacienta, charakterizovaný vyššie uvedenými faktormi, zásadne determinuje pravdepodobnosť výskytu mnohopočetných zdravotných komplikácií, pričom táto pravdepodobnosť v závislosti od profilu diabetika značne varíruje.

Naše analýzy vychádzali z databázy 821 pacientov, z ktorých 483 pacientov malo mnohopočetné komplikácie a 338 pacientov bolo bez komplikácií. Musíme zdôrazniť, že sme abstrahovali od pacientov, ktorí mali „len“ nervové komplikácie alebo obličkové komplikácie. Ďalším obmedzením nášho výskumu je skutočnosť, že niektoré skupiny pacientov boli málo zastúpené (napr. skupina veľmi obéznych pacientov alebo skupiny pacientov v jednotlivých stupňoch hypertenzie), preto sme nemohli získať relevantné výsledky pre takéto skupiny pacientov, ktoré pravdepodobne patria k veľmi rizikovým. Prezentovaný výskum má ambíciu podnietiť ďalší výskum, ktorý by doplnil a spresnil naše závery. V neposlednom rade, za prínosné považujeme ukážky využitia analýzy marginálnych stredných hodnôt a príkazov CONTRAST a ESTIMATE v rámci logistickej regresnej analýzy. Aplikované postupy majú široké možnosti využitia nielen v prírodných a humánných vedách, ale aj v oblasti ekonómie.

Príspevok bol spracovaný v rámci riešenia grantovej úlohy VEGA 1/0561/21 *Vplyv krízy COVID-19 na demografiu podnikov a zamestnanosť v SR a EÚ.*

Literatúra

- [1] Allison, P. D. (2012). *Logistic regression using SAS: Theory and application*. SAS institute.
- [2] Bae, J., Kim, Y. Y., & Lee, J. S. (2017). Factors associated with subjective life expectancy: comparison with actuarial life expectancy. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 50(4), 240.
- [3] Bergelt, M., Fung Yuan, V., O'Brien, R., Middleton, L. E., & Martins dos Santos, W. (2020). Moderate aerobic exercise, but not anticipation of exercise, improves cognitive control. *PLoS One*, 15(11), e0242270.
- [4] Byrne, K. M., Adler, P. B., & Lauenroth, W. K. (2017). Contrasting effects of precipitation manipulations in two Great Plains plant communities. *Journal of vegetation science*, 28(2), 238-249.
- [5] Colin, T., Bruce, J., Meikle, W. G., & Barron, A. B. (2018). The development of honey bee colonies assessed using a new semi-automated brood counting method: CombCount. *PLoS One*, 13(10), e0205816.

-
- [6] Darlington, R. B., & Hayes, A. F. (2016). *Regression Analysis and Linear Models: Concepts, Applications, and Implementation*. Guilford Publications.
- [7] Haans, A. (2018). Contrast analysis: A tutorial. *Practical Assessment, Research, and Evaluation*, 23(1), 9.
- [8] Huzar-Novakowiski, J., & Dorrance, A. E. (2018). Genetic diversity and population structure of *Pythium irregulare* from soybean and corn production fields in Ohio. *Plant disease*, 102(10), 1989-2000.
- [9] IDF (2019). *IDF Diabetes Atlas*. 9th edition. International Diabetes Federation webpage: <https://www.diabetesatlas.org/en> (accessed on 13.06.2021).
- [10] Košíková, M., & Šoltés, E. (2020). Analýza ekvivalentného disponibilného príjmu slovenských domácností s využitím príkazov CONTRAST a LSMEANS v procedúre GLM. *Ekonomika a informatika*, 18(2), 86-98.
- [11] Lemus, H. (2016). *Demystifying the CONTRAST and ESTIMATE Statement*. Webpage: https://www.lexjansen.com/wuss/2016/97_Final_Paper_PDF.pdf (accessed on 12.06.2021).
- [12] Littell, R. C., Stroup, W. W., & Freund, R. J. (2010). *SAS for Linear Models*. 4th ed. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- [13] NCZI (2021). *Činnosť diabetologických ambulancií v Slovenskej republike 2019*. Národné centrum zdravotníckych informácií webpage: http://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Diabetologia/Cinnost_diabetologickych_ambulancií_v_SR_2019_sprava_k_publicovaným_vystupom.pdf (accessed on 12.06.2021).
- [14] Olivera-La Rosa, A., Chuquichambi, E. G., & Ingram, G. P. (2020). Keep your (social) distance: Pathogen concerns and social perception in the time of COVID-19. *Personality and Individual Differences*, 166, 110200.
- [15] Pasta, D. J. (2005). Parameterizing models to test the hypotheses you want: Coding indicator variables and modified continuous variables. In *Proceedings of the Thirtieth Annual SAS Users Group International Conference* (Paper 212-30).
- [16] Quigley, M. Y., Rivers, M. L., & Kravchenko, A. N. (2018). Patterns and sources of spatial heterogeneity in soil matrix from contrasting long term management practices. *Frontiers in Environmental Science*, 6, 28.
- [17] Rivers, J. W., Newberry, G. N., Schwarz, C. J., & Ardia, D. R. (2017). Success despite the stress: violet-green swallows increase glucocorticoids and maintain reproductive output despite experimental increases in flight costs. *Functional Ecology*, 31(1), 235-244.
- [18] SAS Institute Inc. (2015a). The GENMOD Procedure. In: *SAS/STAT® 14.1 User's Guide*. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- [19] SAS Institute Inc. (2015b). The LOGISTIC Procedure. In: *SAS/STAT® 14.1 User's Guide*. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- [20] Šoltés, E., Zelinová, S., & Bilíková, M. (2019). General linear model: An effective tool for analysis of claim severity in motor third party liability insurance. *Statistics in Transition New Series*, 20(4), 13-32.
- [21] Vojtková, M., & Stankovičová, I. (2020). *Viacrozmerné štatistické metódy s aplikáciami v softvéri SAS*. Bratislava: LetraEdu.
- [22] Zhao, J., Wang, C., Totton, S. C., Cullen, J. N., & O'Connor, A. M. (2019). Reporting and analysis of repeated measurements in preclinical animals experiments. *PloS one*, 14(8), e0220879.