

Original Article



Identifying Predictors of Radiation-Induced Esophagitis in Head and Neck Cancers: A Logistic Regression-Based Study

Korosh Saber¹ , Mohammad Reza Jalili², Mahnaz Roayaei^{3*} 

¹ Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Department of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Article history:

Received: 27 May 2025

Revised: 13 July 2025

Accepted: 05 August 2025

ePublished: 16 September 2025

*Corresponding author: Mahnaz Roayaei, Department of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

E-mail: roayaeimahnaz@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Radiation-induced esophagitis is a common and treatment-limiting complication in patients with head and neck cancers, which can significantly impact quality of life, nutritional status, and treatment continuity. The present prospective study aimed to identify independent predictors of grade ≥ 1 radiation-induced esophagitis in patients with head and neck cancers using binary logistic regression.

Materials and Methods: This prospective study was conducted on 50 patients with head and neck cancer undergoing intensity-modulated radiation therapy at Seyed-o-Shohada Hospital, Isfahan, Iran, during 2024–2025. Esophagitis severity was graded according to the Radiation Therapy Oncology Group criteria. Univariate and multivariate analyses were performed using binary logistic regression. Multicollinearity among variables was assessed using Pearson's correlation matrix.

Results: Among the 50 patients, 28 (56%) experienced at least grade 1 esophagitis. Mean esophagus dose was identified as the sole independent and statistically significant predictor in the multivariate model ($P = 0.007$; OR = 1.11, 95% CI: 1.03–1.20). Although tumor stage was significant in univariate analysis ($P = 0.008$), it was no longer significant after adjusting for mean esophagus dose in the multivariate model ($P = 0.457$). Demographic variables, including age, sex, body mass index, smoking history, and concurrent chemotherapy, showed no significant association. The Nagelkerke R^2 was 0.242, and the area under the receiver operating characteristic curve was 0.746, indicating acceptable discriminatory power.

Conclusion: Mean esophageal dose is the strongest and only independent predictor of radiation-induced esophagitis in patients with head and neck cancers. Emphasizing this dosimetric parameter during treatment planning may help reduce radiotherapy complications and improve patients' quality of life.

Keywords: Esophagitis, Head and neck neoplasms, Radiotherapy

Please cite this article as follows: Saber K, Jalili MR, Roayaei M. Identifying Predictors of Radiation-Induced Esophagitis in Head and Neck Cancers: A Logistic Regression-Based Study. Avicenna J Clin Med. 2026; 33(2): 74-82 DOI: 10.53208/ajcm.33.2.74



شناسایی عوامل پیش‌بینی‌کننده ازوفازیت ناشی از پرتودرمانی در سرطان‌های سر و گردن: یک مطالعه مبتنی بر رگرسیون لجستیک

کوروش صابر^۱ ID، محمدرضا جلیلی^۲، مهناز رعایایی^۳ ID*

۱. گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳. گروه رادیو آنکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: ازوفازیت ناشی از پرتودرمانی، یکی از عوارض شایع و محدودکننده درمان در بیماران مبتلا به سرطان‌های ناحیه سر و گردن است که می‌تواند تأثیر قابل‌توجهی بر کیفیت زندگی، وضعیت تغذیه‌ای و تداوم درمان بیماران داشته باشد. در همین راستا، این مطالعه با هدف تعیین پیش‌بینی‌کننده‌های مستقل بروز ازوفازیت گردید ۱ و بالاتر در بیماران مبتلا به سرطان‌های سر و گردن با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه آینده‌نگر روی ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن تحت پرتودرمانی با تکنیک IMRT در بیمارستان سیدالشهدای اصفهان در سال ۱۴۰۳-۱۴۰۴ انجام شد. شدت ازوفازیت براساس معیار RTOG درجه‌بندی گردید. تحلیل تک‌متغیره و چندمتغیره با استفاده از رگرسیون لجستیک دودویی انجام شد. ارزیابی هم‌خطی متغیرها با ماتریس هم‌بستگی پیرسون صورت گرفت.

یافته‌ها: از ۵۰ بیمار، ۲۸ نفر (۵۶٪) حداقل درجه یک ازوفازیت را تجربه کردند. میانگین دوز دریافتی مری ($P=0/007$) به‌عنوان تنها پیش‌بینی‌کننده مستقل و معنی‌دار در مدل چندمتغیره شناسایی شد ($OR=1.11$). فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۲۰-۱/۰۳. مرحله بیماری علی‌رغم معنی‌داری در آنالیز تک‌متغیره ($P=0/008$)، پس از تعدیل اثر میانگین دوز مری در مدل چندمتغیره معناداری خود را از دست داد ($P=0/457$). متغیرهای دموگرافیک شامل سن، جنس، شاخص توده بدنی، مصرف سیگار و شیمی‌درمانی هم‌زمان ارتباط معنی‌داری نشان ندادند. مقدار Nagelkerke R^2 برابر با ۰/۲۴۲ و سطح زیر منحنی ROC برابر با ۰/۷۴۶ بود که بیانگر قدرت تشخیص مناسب مدل است.

نتیجه‌گیری: میانگین دوز دریافتی مری، قوی‌ترین و تنها پیش‌بینی‌کننده مستقل بروز ازوفازیت ناشی از پرتودرمانی در بیماران مبتلا به سرطان‌های سر و گردن است. توجه به محدودسازی این پارامتر دوزیمتری در فرایند طراحی درمان می‌تواند نقش مؤثری در کاهش عوارض پرتودرمانی و بهبود کیفیت زندگی بیماران ایفا کند.

واژگان کلیدی: التهاب مری، پرتودرمانی، سرطان‌های سر و گردن

تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۰۶

ویرایش: ۱۴۰۵/۰۴/۲۲

پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۱۴

انتشار: ۱۴۰۵/۰۶/۲۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده مسئول: مهناز رعایایی، گروه رادیو آنکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

ایمیل: roayaeimahnaz@gmail.com

استناد: صابر، کوروش؛ جلیلی، محمدرضا؛ رعایایی، مهناز. شناسایی عوامل پیش‌بینی‌کننده ازوفازیت ناشی از پرتودرمانی در سرطان‌های سر و گردن: یک مطالعه مبتنی بر رگرسیون لجستیک. مجله پزشکی بالینی ابن سینا، تابستان ۱۴۰۵؛ ۳۳(۲): ۷۴-۸۲

مقدمه

درمان این بدخیمی‌ها محسوب می‌شود [۲،۳]. باوجود پیشرفت‌های قابل‌توجه در تکنیک‌های پرتودرمانی نظیر پرتودرمانی با شدت مدوله‌شده (Intensity Modulated Radiation Therapy/IMRT) و توموتراپی، عوارض ناشی از تابش اشعه همچنان به‌عنوان یک چالش اساسی در مدیریت این بیماران مطرح

سرطان‌های ناحیه سر و گردن ششمین بدخیمی شایع در جهان هستند و سالانه بیش از ۶۰ هزار مرگ را به خود اختصاص می‌دهند [۱،۲]. بیش از ۹۰ درصد این تومورها از نوع کارسینوم سلول سنگ فرشی هستند که به پرتودرمانی حساسیت بالایی نشان می‌دهند. به همین دلیل رادیوتراپی به‌عنوان یکی از ارکان اصلی

است و تأثیر قابل توجهی بر کیفیت زندگی و پیش‌آگهی بیماری دارد [۴].

در میان عوارض متعدد پرتودرمانی ناحیه سر و گردن، «ازوفازیت ناشی از پرتو (Radiation Esophagitis/RE) از شیوع و اهمیت بالینی ویژه‌ای برخوردار است. این عارضه به دلیل قرارگیری مری در میدان تابش نواحی پایین‌سری و گردنی، تقریباً در تمامی بیماران تحت رادیوتراپی این ناحیه رخ می‌دهد و طیف وسیعی از علائم (از دیسفاژی خفیف تا درد شدید بلع و نیاز به حمایت تغذیه‌ای) را شامل می‌شود [۵]. مطالعات نشان داده‌اند که حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن پس از رادیوتراپی دچار عوارض قابل توجه بلع می‌شوند و حتی ۶ ماه پس از اتمام درمان، نیمی از بیماران همچنان از این عارضه رنج می‌برند [۶، ۷].

از نظر پاتوفیزیولوژیک، این عارضه عمدتاً ناشی از آسیب مستقیم به اپی‌تلیوم سنگ‌فرشی مری و فعال شدن آبشار التهابی متعاقب آن است که در سطوح بالاتر دوز می‌تواند منجر به استریکتور و تنگی مری در درازمدت شود [۸ و ۹]. بیماران مبتلا به ازوفازیت شدید به‌طور معنی‌داری در معرض خطر سوءتغذیه، کاهش وزن، کم‌آبی، وابستگی به لوله تغذیه و پنومونی آسپیراسیون قرار دارند [۱]. از سوی دیگر، این عارضه می‌تواند منجر به قطع یا تأخیر در درمان رادیوتراپی شود که به‌نوبه خود کنترل موضعی تومور را به خطر می‌اندازد [۱].

مطالعات پیشین، میانگین دوز مری و پارامترهای حجمی (V20، V30، V50) را به‌عنوان مهم‌ترین پیش‌بینی‌کننده‌های ازوفازیت پرتویی معرفی کرده‌اند. همچنین شیمی‌درمانی هم‌زمان به‌عنوان یک عامل تعدیل‌کننده قوی خطر شناخته شده است، درحالی‌که عوامل دموگرافیک نظیر سن، جنس و مرحله تومور نقش کم‌رنگ‌تر و متناقض‌تری در مطالعات داشته‌اند [۱۱، ۱۰، ۵، ۱].

در سال‌های اخیر، تلاش‌های گسترده‌ای برای توسعه مدل‌های پیش‌بینی ازوفازیت و دیسفاژی ناشی از پرتودرمانی صورت گرفته است. یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز اخیر، که در سال ۲۰۲۵ منتشر شده، ۲۵ مدل پیش‌بینی را شامل ۸۰۲۴ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن مورد بررسی قرار داده است. این مطالعه نشان داد که اغلب مدل‌ها براساس رگرسیون لجستیک ساخته شده‌اند و رایج‌ترین پیش‌بینی‌کننده‌ها عبارت‌اند از میانگین دوز عضلات منقبض‌کننده حلق، رژیم درمانی، و محل تومور [۱].

با توجه به شیوع سرطان‌های سر و گردن، افزایش استفاده از تکنیک‌های پیشرفته پرتودرمانی، و اهمیت حفظ کیفیت زندگی بیماران، شناسایی عوامل مؤثر بر بروز ازوفازیت از اهمیت بالینی ویژه‌ای برخوردار است. با این حال، تاکنون مطالعات محدودی در جمعیت ایرانی به بررسی هم‌زمان عوامل دموگرافیک، بالینی و دوزیمتریک مرتبط با ازوفازیت ناشی از پرتودرمانی نواحی تحتانی گردن پرداخته است. بر این اساس، هدف از مطالعه حاضر تعیین

پیش‌بینی‌کننده‌های مستقل بروز ازوفازیت گرید ۱ و بالاتر در بیماران مبتلا به سرطان‌های سر و گردن با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک بود. نتایج این پژوهش می‌تواند در بهینه‌سازی طراحی درمان، کاهش عوارض پرتودرمانی و توسعه مدل‌های پیش‌بینی سمیت در بیماران مورد استفاده قرار گیرد.

روش کار

این مطالعه به‌صورت آینده‌نگر در سال ۱۴۰۳-۱۴۰۴ در بخش پرتودرمانی بیمارستان سیدالشهدای اصفهان انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۱۸ سال، تشخیص قطعی سرطان سر و گردن، نیاز به پرتودرمانی با تکنیک IMRT و داشتن رضایت آگاهانه کتبی برای شرکت در پژوهش بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: سابقه پرتودرمانی قبلی به ناحیه سر و گردن، وجود اختلالات بلع قبل از شروع درمان به هر علتی، وجود تومور متاستاتیک در مری یا نفوذ تومور اولیه به مری، سابقه جراحی مری و عدم تمایل به ادامه همکاری در طول دوره پیگیری. همچنین بیمارانی که دوره پیگیری سه‌ماهه مطالعه را کامل نکردند یا در این فاصله فوت شدند، از مطالعه حذف گردیدند.

حجم نمونه براساس قواعد موجود برای رگرسیون لجستیک و با در نظر گرفتن نسبت حداقل ۱۰ بیمار مبتلا به ازوفازیت به‌ازای هر متغیر پیش‌بینی‌کننده در مدل نهایی محاسبه گردید. با توجه به بررسی مطالعات مشابه و تعداد متغیرهای احتمالی و نیز احتمال بروز ازوفازیت حدود ۵۰٪، حجم نمونه ۵۰ بیمار برای تأمین توان آماری کافی (۸۰٪) و برآورد دقیق ضرایب رگرسیونی مناسب تشخیص داده شد. بیماران به‌صورت متوالی و با روش نمونه‌گیری در دسترس از بین بیماران ارجاع‌شده به بخش پرتودرمانی، که معیارهای ورود را داشتند، وارد مطالعه شدند.

بیماران از زیرگروه‌های مختلف توموری شامل حفره دهان، حلق (شامل اوروفارنکس، هیپوفارنکس و نازوفارنکس) و حنجره بودند که با توجه به محل تومور و میدان‌های درمانی، در معرض درجات متفاوتی از دوزگیری مری قرار داشتند. با این حال، به دلیل حجم نمونه محدود و پراکندگی بیماران در زیرگروه‌های مختلف، امکان انجام تحلیل مجزا براساس هر زیرگروه وجود نداشت و تمامی بیماران به‌عنوان یک گروه واحد از «سرطان‌های سر و گردن» مورد تحلیل قرار گرفتند.

اطلاعات مورد نیاز از پرونده‌های پزشکی، سیستم ثبت بیماران و نرم‌افزار برنامه‌ریزی درمان استخراج گردید. متغیرهای دموگرافیک شامل سن، جنس، شاخص توده بدنی، سطح تحصیلات، وضعیت اقتصادی، مصرف سیگار، سابقه خانوادگی سرطان و وجود بیماری‌های زمینه‌ای، ثبت شدند. همچنین اطلاعات بالینی شامل مرحله بیماری، اندازه تومور، دریافت یا عدم دریافت شیمی‌درمانی هم‌زمان با پرتودرمانی و سایر مشخصات درمانی جمع‌آوری شد. تمامی بیماران با استفاده از دستگاه شتاب‌دهنده خطی و مطابق

استفاده از آزمون هاسمرلمشو ارزیابی گردید. تمامی تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد و سطح معنی‌داری آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه، پرونده بالینی ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان ناحیه سر و گردن که تحت پرتودرمانی با تکنیک IMRT قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفت. از میان بیماران، ۲۸ نفر زن و ۲۲ نفر مرد بودند. میانگین سنی بیماران $53/44 \pm 14/22$ سال (دامنه ۳۲ تا ۸۱ سال) بود. سایر مشخصات دموگرافیک و بالینی آنها در جدول ۱ خلاصه شده است

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران (n= ۵۰)

متغیر	میانگین $\pm$ انحراف معیار
سن (سال)	$53/44 \pm 14/22$
شاخص توده بدنی (kg/m^2)	$27/43 \pm 6/13$
جنسیت	تعداد (درصد)
زن	۲۸ (۵۶)
مرد	۲۲ (۴۴)
سیگار	تعداد (درصد)
بله	۲۶ (۵۲)
خیر	۲۴ (۴۸)
شیمی‌درمانی هم‌زمان	تعداد (درصد)
بله	۲۲ (۴۴)
خیر	۲۸ (۵۶)
بیماری زمینه‌ای	تعداد (درصد)
بله	۲۴ (۴۸)
خیر	۲۶ (۵۲)
سابقه خانوادگی سرطان	تعداد (درصد)
بله	۲۸ (۵۶)
خیر	۲۲ (۴۴)
تحصیلات	تعداد (درصد)
زیر دیپلم	۷ (۱۴)
دیپلم	۱۷ (۳۴)
کارشناسی	۱۳ (۲۶)
کارشناسی ارشد و بالاتر	۱۳ (۲۶)
وضعیت اقتصادی	تعداد (درصد)
پایین	۲۰ (۴۰)
متوسط	۱۵ (۳۰)
بالا	۱۵ (۳۰)
مرحله بیماری	تعداد (درصد)
II	۱۶ (۳۲)
III	۱۸ (۳۶)
IV	۱۶ (۳۲)

از مجموع ۵۰ بیمار مورد بررسی، ۲۲ بیمار (۴۴ درصد) در

پروتکل درمانی مرکز تحت پرتودرمانی قرار گرفتند. اطلاعات دوزیمتریک از هیستوگرام دوز-حجم (Dose Volume Histogram/DVH) استخراج شد. متغیرهای دوزیمتریک مورد بررسی شامل میانگین دوز دریافتی مری، حداقل دوز، حداکثر دوز، دوز تجویزی، تعداد فراکشن‌ها و شاخص‌های حجمی V30، V20 و V50 بودند.

پس از تعیین و کانتورینگ حجم‌های هدف و ارگان‌های در معرض خطر، تمامی ساختارها به سامانه برنامه‌ریزی درمانی (Accuray Precision Treatment Planning System/TPS) منتقل شدند. تمامی بیماران تحت درمان با دستگاه Radixact X9 Tomotherapy (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) قرار گرفتند. برای هر بیمار، طرح درمان به‌روش پرتودرمانی IMRT در محیط نرم‌افزار برنامه‌ریزی درمان ایجاد شد. تمامی بیماران، روزانه یک بار و به مدت ۵ روز در هفته، تحت پرتودرمانی با دوز ۲ گری بر فراکشن قرار گرفتند و مجموع دوز تجویزی ۶۰ گری (۶۰۰۰ سانتی‌گری) برای حجم هدف برنامه‌ریزی‌شده در نظر گرفته شد. شرح کامل محدودیت‌های دوزی برای ارگان‌های در معرض خطر، مطابق با پروتکل استاندارد مرکز رعایت گردید.

ارزیابی ازوفایت توسط یک پزشک متخصص رادیوآنکولوژی در سه نوبت انجام شد: یک هفته قبل از شروع درمان، در پایان درمان و مجدداً سه ماه پس از اتمام دوره پرتودرمانی. شدت ازوفایت براساس معیارهای استاندارد Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) در پنج سطح از گرید صفر تا چهار طبقه‌بندی شد [۱۲].

ابتدا آمار توصیفی برای تمامی متغیرها محاسبه شد. متغیرهای کمی به‌صورت میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی به‌صورت فراوانی و درصد گزارش شدند. به‌منظور بررسی ارتباط اولیه متغیرهای مستقل با بروز ازوفایت، آنالیزهای تک‌متغیره انجام شد. برای متغیرهای کیفی از آزمون کای دو پیرسون و در صورت نیاز از آزمون دقیق فیشر استفاده گردید. همچنین برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به ازوفایت از آزمون تی مستقل استفاده شد. متغیرهایی که در آنالیز تک‌متغیره دارای سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۱۰ بودند، جهت ورود به مدل چندمتغیره انتخاب شدند. به‌منظور ارزیابی وجود هم‌خطی بین متغیرهای مستقل، ماتریس هم‌بستگی پیرسون برای تمامی متغیرهای کمی محاسبه شد. ضرایب هم‌بستگی پیرسون بین تمامی جفت‌متغیرهای پیوسته استخراج و به‌صورت ماتریس هم‌بستگی نمایش داده شد. در صورتی که ضریب هم‌بستگی بین دو متغیر بیش از ۰/۷۵ بود، یکی از متغیرها براساس اهمیت بالینی و آماری از فرایند مدل‌سازی حذف گردید تا از اثرات ناشی از هم‌خطی جلوگیری شود.

در مرحله نهایی، متغیرهای منتخب حاصل از تحلیل تک‌متغیره و بررسی هم‌بستگی وارد مدل رگرسیون لجستیک باینری چندمتغیره شدند. نتایج مدل به‌صورت نسبت شانس، فاصله اطمینان ۹۵ درصد و مقدار معنی‌داری گزارش شد. برازش مدل با

می‌دهند و ورود هم‌زمان آنها به مدل رگرسیونی موجب چندهم‌خطی می‌گردد. قوی‌ترین هم‌بستگی‌ها به‌ترتیب مربوط به پارامترهای حجمی مری بود: V20 با $V30$ ($r=0/970$)، V20 با $V50$ ($r=0/925$)، و V30 با $V50$ ($r=0/948$) براساس این نتایج و مطابق با معیار ازپیش تعیین‌شده، متغیرهای شاخص توده بدنی (به‌جای وزن)، حداکثر دوز مری (به‌جای میانگین دوز مری) و همچنین پارامترهای V30 و V50 (به‌نفع V20) از مدل چندمتغیره حذف شدند تا از مشکل چندهم‌خطی و کاهش اعتبار مدل جلوگیری گردد. سایر متغیرهای پیوسته شامل سن، اندازه تومور، دوز تجویزی، تعداد فرکشن‌ها و حداقل دوز مری ضریب هم‌بستگی کمتر از $0/75$ با یکدیگر داشتند، بنابراین حفظ آنها در مدل چندمتغیره بلامانع ارزیابی شد.

جدول ۲. ماتریس هم‌بستگی پیرسون و ارزیابی چندهم‌خطی

متغیر ۱	متغیر ۲	ضریب هم‌بستگی
وزن	شاخص توده بدنی	$0/845$
میانگین دوز	حداکثر دوز	$0/925$
V20	V30	$0/970$
V20	V50	$0/925$
V30	V50	$0/948$

در این مطالعه، علاوه بر ماتریس هم‌بستگی پیرسون، شاخص عامل تورم واریانس (Variance Inflation Factor/VIF) نیز برای ارزیابی کمی‌تر هم‌خطی چندگانه محاسبه شد که نتایج مربوط به مقادیر VIF متغیرهای پیوسته نهایی پس از حذف متغیرهای هم‌خط در جدول ۳ ارائه گردیده است. نتایج نشان داد که برای متغیرهای دارای هم‌بستگی بالا در ماتریس هم‌بستگی، مقادیر VIF به‌طور قابل توجهی بالا و بیش از آستانه قابل قبول ($VIF > 5$) بود که تأییدکننده هم‌خطی چندگانه شدید میان این متغیرها است. پس از حذف متغیرهای هم‌خط براساس معیار هم‌بستگی پیرسون، مقادیر VIF برای مجموعه نهایی متغیرهای باقی‌مانده همگی کمتر از $1/5$ محاسبه شد که نشان می‌دهد مشکل هم‌خطی چندگانه در متغیرهای نهایی وارد شده به مدل به‌طور مؤثر برطرف شده است.

جدول ۳. مقادیر VIF متغیرهای پیوسته نهایی پس از حذف متغیرهای هم‌خط

متغیر	VIF
سن	$1/31$
وزن	$1/17$
اندازه تومور	$1/14$
دوز تجویزی	$1/11$
تعداد فرکشن	$1/29$
میانگین دوز دریافتی مری	$1/21$
حداقل دوز دریافتی مری	$1/08$
V20	$1/24$

طول دوره پیگیری سه‌ماهه هیچ‌گونه علائم بالینی ازوفازیت نشان ندادند (گرید ۰). در مقابل، ۲۸ بیمار (۵۶ درصد) حداقل یک درجه ازوفازیت را براساس سیستم درجه‌بندی RTOG تجربه کردند. از میان بیماران مبتلا، بیشترین فراوانی مربوط به گرید ۱ (ازوفازیت خفیف) با ۹ بیمار (۱۸ درصد) بود. همچنین ۱۰ بیمار (۲۰ درصد) دچار ازوفازیت با شدت متوسط (گرید ۲) شدند که با ناتوانی در مصرف غذاهای جامد و نیاز به تغییر رژیم غذایی همراه بود. ازوفازیت شدید (گرید ۳) در ۷ بیمار (۱۴ درصد) مشاهده گردید که این بیماران قادر به بلع تنها مایعات بوده و برخی از آنان درد حین بلع را گزارش نمودند. عارضه تهدیدکننده حیات (گرید ۴) شامل نکروز، پرفوراسیون یا فیستول مری در ۲ بیمار (۴ درصد) رخ داد که نیازمند مداخلات اورژانسی و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بودند.

به‌منظور شناسایی عوامل بالقوه مؤثر بر بروز ازوفازیت (درجه یک یا بالاتر براساس معیار RTOG)، ابتدا تحلیل رگرسیون لجستیک باینری تک‌متغیره برای همه متغیرهای دموگرافیک، بالینی و دوزیمتری انجام شد. یافته‌های این مرحله نشان داد که از میان ۲۱ متغیر مورد بررسی، تنها سه عامل ارتباط آماری معنی‌داری با بروز ازوفازیت داشتند. قوی‌ترین ارتباط مربوط به میانگین دوز دریافتی مری بود ($P=0/002$) که بر نقش کلیدی این پارامتر دوزیمتری در ایجاد عارضه تأکید دارد. همچنین مرحله بیماری ارتباط معنی‌داری با عارضه نشان داد ($P=0/008$)، به‌گونه‌ای که بیماران با مراحل پیشرفته‌تر تومور در معرض خطر بیشتری قرار داشتند. سومین عامل معنی‌دار، حداکثر دوز دریافتی مری بود ($P=0/022$). در مقابل، سایر متغیرهای دموگرافیک ازجمله سن ($P=0/305$)، جنسیت ($P=0/498$)، شاخص توده بدنی ($P=0/361$)، سابقه مصرف سیگار ($P=0/546$)، بیماری‌های زمینه‌ای ($P=0/973$)، سابقه خانوادگی سرطان ($P=0/498$)، سطح تحصیلات ($P=0/194$)، وضعیت اقتصادی ($P=0/685$) و حتی شیمی‌درمانی هم‌زمان ($P=1/000$)، ارتباط آماری معنی‌داری با بروز ازوفازیت در تحلیل تک‌متغیره نشان ندادند. از میان پارامترهای دوزیمتری حجمی نیز V20 ($P=0/434$)، V30 ($P=0/645$) و V50 ($P=0/519$) ارتباط معنی‌داری نداشتند.

در این مطالعه، به‌منظور ارزیابی وجود چندهم‌خطی بین متغیرهای پیوسته، ماتریس هم‌بستگی پیرسون محاسبه شد که نتایج آن در جدول ۲ ارائه شده است. براساس معیار تعیین‌شده در این مطالعه، ضریب هم‌بستگی بیشتر از $0/75$ به‌عنوان آستانه هم‌خطی قابل توجه در نظر گرفته شد، روابط هم‌بستگی قوی متعددی بین برخی متغیرها مشاهده گردید. بالاترین ضریب هم‌بستگی مربوط به ارتباط بین وزن و شاخص توده بدنی بود ($r=0/845$). همچنین ارتباط بسیار قوی بین میانگین دوز مری و حداکثر دوز با ضریب هم‌بستگی $0/925$ مشاهده شد که نشان می‌دهد این دو پارامتر دوزیمتری اطلاعات تقریباً یکسانی را ارائه

شانس بروز ازوفازیت به میزان ۱۱ درصد افزایش می‌یافت (۱/۱۱) $OR = ۰/۹۵$ ، فاصله اطمینان ۱/۰۳ تا ۱/۲۰. برای میانگین دوز مری $\beta = ۰/۱۰۴$ ، $SE = ۰/۰۳۹$ ، و $Wald = ۷/۳۲۶$ و برای مرحله بیماری $\beta = ۰/۲۹۶$ ، $SE = ۰/۳۹۹$ ، و $Wald = ۰/۵۵۲$ به دست آمد. در مقابل، مرحله بیماری علی‌رغم معنی‌دار بودن در تحلیل تک‌متغیره، پس از تعدیل اثر میانگین دوز مری در مدل چندمتغیره ارتباط آماری معنی‌داری با بروز ازوفازیت نشان نداد ($P = ۰/۴۵۷$ ، $P = ۱/۳۴$ ، $OR = ۰/۹۵$ ، فاصله اطمینان ۰/۶۲ تا ۲/۹۴).

جدول ۴. رگرسیون لجستیک چندمتغیره

متغیر	Wald	SE	β	OR	95% CI	P-value
میانگین دوز دریافتی مری (Gy)	۷/۳۲۶	۰/۰۳۹	۰/۱۰۴	۱/۱۱	۱/۰۳-۱/۲۰	۰/۰۰۷
مرحله بیماری	۰/۵۵۲	۰/۳۹۹	۰/۲۹۶	۱/۳۴	۰/۶۲-۲/۹۴	۰/۴۵۷

یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت کامل دارد. مهم‌ترین یافته مطالعه حاضر شناسایی میانگین دوز مری به‌عنوان تنها پیش‌بینی‌کننده مستقل بروز ازوفازیت در مدل چندمتغیره بود. براساس نتایج، افزایش هر یک‌گرمی در میانگین دوز مری موجب افزایش ۱۱ درصدی شانس بروز ازوفازیت شد. این نتیجه از نظر زیستی نیز قابل‌توجه است، زیرا آسیب سلول‌های بازال مخاط مری و اختلال در بازسازی اپی‌تلیوم مستقیماً به میزان دوز تجمعی دریافتی وابسته است. هرچه حجم بیشتری از مخاط مری در معرض دوزهای متوسط و بالا قرار گیرد، التهاب مخاطی، ادم و اختلال بلع با احتمال بیشتری بروز خواهد کرد [۱۴]. مطالعات متعددی نقش پارامترهای دوزیمتری مری را در بروز ازوفازیت تأیید کرده‌اند. در مرور نظام‌مند رز (Rose) و همکاران، اکثر مطالعات بررسی‌شده ارتباط معنی‌داری بین پارامترهای دوز-حجم مری و خطر ازوفازیت گزارش نمودند و بر اهمیت محدودکردن دوز دریافتی مری در برنامه‌ریزی پرتودرمانی تأکید کردند [۱۵]. همچنین سیواش‌پور و همکاران در مطالعه‌ای روی بیماران با تومورهای ناحیه سروتوراسیک نشان دادند که افزایش میانگین دوز مری به‌طور معنی‌داری باعث افزایش ازوفازیت حاد می‌شود و به‌ازای افزایش یک‌گرمی در دوز میانه مری، احتمال ازوفازیت ۹/۳٪ افزایش می‌یابد [۵].

همچنین یافته حاضر با مطالعه علیزاده-هاراکیان (Alizade-Harakiyan) و همکاران که مدل‌های پیش‌بینی ازوفازیت حاد ناشی از پرتودرمانی در تومورهای سر و گردن و قفسه سینه را بررسی کردند، همسو است. آنان نشان دادند که متغیرهای دوزیمتری نسبت به عوامل دموگرافیک نقش پررنگ‌تری در پیش‌بینی عوارض مری دارند و مدل‌های مبتنی بر دوز از دقت بالاتری برخوردار هستند [۱۶].

در تحلیل تک‌متغیره مطالعه حاضر، مرحله بیماری نیز ارتباط معنی‌داری با بروز ازوفازیت نشان داد، اما پس از ورود به مدل

پس از حذف متغیرهای دارای هم‌خطی بالا براساس ماتریس هم‌بستگی پیرسون (ضریب هم‌بستگی $< ۰/۷۵$)، متغیرهای میانگین دوز مری و مرحله بیماری به‌عنوان متغیرهای نهایی وارد مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره شدند. نتایج این تحلیل در جدول ۴ آورده شده است. براساس یافته‌های مدل نهایی، میانگین دوز دریافتی مری به‌عنوان تنها عامل پیش‌بینی‌کننده مستقل و معنی‌دار آماری برای بروز ازوفازیت ($Grade \geq ۱$) شناسایی گردید ($P = ۰/۰۰۷$). به‌ازای افزایش هر یک‌گرمی در میانگین دوز مری،

به‌منظور ارزیابی برازش مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره از آزمون هاسمرلمشو استفاده شد. نتایج نشان داد که مدل از برازش مناسبی برخوردار است و اختلاف معنی‌داری بین مقادیر مشاهده‌شده و مقادیر پیش‌بینی‌شده وجود ندارد ($\chi^2 = ۶/۵۹$ ، $P = ۰/۵۸۱$). همچنین مقدار ضریب تعیین ناگلکرکه (Nagelkerke) برابر با ۰/۲۴۲ بود که نشان می‌دهد حدود ۲۴/۲ درصد از تغییرات مربوط به بروز ازوفازیت توسط متغیرهای موجود در مدل تبیین می‌شود. همچنین ارزیابی توان تشخیصی مدل با استفاده از منحنی مشخصه عملکرد گیرنده انجام شد. سطح زیر منحنی برابر با ۰/۷۴۶ (فاصله اطمینان ۰/۹۵٪: ۰/۶۱ تا ۰/۸۹) به دست آمد که بیانگر قدرت تفکیک مناسب مدل در پیش‌بینی بروز ازوفازیت در بیماران مبتلا به سرطان‌های سر و گردن است.

بحث

در مطالعه حاضر بیش از نیمی از بیماران مبتلا به سرطان‌های سر و گردن که تحت پرتودرمانی قرار گرفتند (۵۶٪) درجاتی از ازوفازیت پرتوی را تجربه نمودند و ۱۸ درصد بیماران دچار ازوفازیت شدید تا تهدیدکننده حیات ($Grade \geq ۳$) شدند. این یافته نشان می‌دهد که ازوفازیت، همچنان یکی از مهم‌ترین عوارض حاد محدودکننده درمان در پرتودرمانی نواحی سر و گردن محسوب می‌شود و می‌تواند بر کیفیت زندگی، وضعیت تغذیه‌ای و حتی تداوم درمان بیماران تأثیر منفی بگذارد.

نتایج مطالعه حاضر از نظر شیوع کلی ازوفازیت با بسیاری از مطالعات منتشرشده همخوانی دارد. در مطالعه اُزگن (Ozgen) و همکاران، بیش از ۷۰ درصد بیماران تحت رادیوتراپی همراه با شیمی‌درمانی درجاتی از ازوفازیت را تجربه کردند و میانگین دوز دریافتی مری مهم‌ترین عامل مرتبط با شدت عارضه گزارش شد [۱۳]. این پژوهش نشان داد که با افزایش دوز متوسط مری، احتمال بروز ازوفازیت به‌صورت معنی‌داری افزایش می‌یابد که با

(RTOG برابر CTCAE)، نوع تومور، پروتکل درمانی، فناوری پرتودهی و حجم نمونه، ناهمگونی روش‌شناختی قابل توجهی ایجاد کرده است که تعمیم مستقیم نتایج را محدود می‌سازد. همچنین ارتباط معنی‌دار میانگین دوز مری با ازوفازیت از نوع مشاهده‌ای بوده و اثبات رابطه علی نیازمند مطالعات مداخله‌ای یا کوهورت آینده‌نگر است. از نظر عملکرد مدل، مقدار Nagelkerke R^2 (۰/۲۴۲) و AUC (۰/۷۴۶؛ ۰/۸۹-۰/۹۵؛ CI) بیانگر قدرت تشخیص متوسط تا نسبتاً قابل قبول است که در محدوده «قابل قبول» (۷/۰ تا ۸/۰) قرار می‌گیرد؛ بنابراین مدل در سطح گروهی تمایز نسبی ایجاد می‌کند، اما برای پیش‌بینی دقیق خطر در سطح فردی و تصمیم‌گیری بالینی مستقل کفایت ندارد و صرفاً باید به عنوان ابزار کمکی در کنار قضاوت بالینی تیم درمان در شناسایی بیماران پرخطر تلقی گردد.

مطالعه حاضر با محدودیت‌های شامل حجم نمونه کوچک، خطر بیش‌برازش، فقدان اعتبارسنجی داخلی مدل، طراحی تک‌مرکزی، پیگیری کوتاه‌مدت و عدم بررسی متغیرهای مؤثر دیگری نظیر وضعیت تغذیه‌ای، شاخص‌های التهابی و ژنتیکی مواجه است که تعمیم‌پذیری نتایج را محدود می‌سازد. بر این اساس، انجام مطالعات آینده‌نگر چندمرکزی با حجم نمونه کافی و طراحی قوی که امکان اعتبارسنجی مدل را فراهم آورد، ضروری است. همچنین پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی از مدل‌های یادگیری ماشین برای پردازش متغیرهای متعدد و شناسایی الگوهای پیچیده‌تر استفاده گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد ازوفازیت ناشی از پرتودرمانی، عارضه‌ای شایع در بیماران مبتلا به سرطان‌های سر و گردن است که بیش از نیمی از بیماران را درگیر کرده و در حدود یک‌پنجم موارد، به درجات شدید تا تهدیدکننده حیات می‌انجامد. از میان متغیرهای متعدد مورد بررسی، میانگین دوز دریافتی مری به عنوان تنها پیش‌بینی‌کننده مستقل و مهم بروز این عارضه شناسایی شد. این یافته، نقش محوری محدودسازی دوز مری را در فرایند طراحی درمان به‌ویژه در بیماران با مراحل پیشرفته که میدان‌های درمانی وسیع‌تری دارند، بیش‌ازپیش برجسته می‌سازد. با این حال، به دلیل محدودیت‌های این مطالعه به‌ویژه حجم نمونه کوچک که منجر به خطر بالای بیش‌برازش مدل گردیده و نیز فقدان اعتبارسنجی داخلی، یافته‌های حاضر باید با احتیاط فراوان تفسیر شده و نمی‌توان آنها را به عنوان شواهدی قطعی برای کاربرد بالینی گسترده در نظر گرفت و بیش از یک فرضیه‌ساز قوی برای طراحی پژوهش‌های آینده کاربرد ندارند.

تا زمان تأیید این نتایج در مطالعات با حجم نمونه کافی و دارای اعتبارسنجی، توصیه می‌شود که پزشکان در تصمیم‌گیری‌های بالینی خود، علاوه بر میانگین دوز مری، سایر عوامل بالینی و

چندمتغیره این ارتباط از بین رفت. این موضوع احتمال وجود اثر مخدوش‌کنندگی را مطرح می‌کند. بیماران با مراحل پیشرفته‌تر بیماری معمولاً دارای حجم تومور بزرگ‌تر و میدان‌های درمانی وسیع‌تر هستند که در نتیجه، موجب افزایش دوز دریافتی ساختارهای مجاور از جمله مری می‌شود [۱۷]. بنابراین به نظر می‌رسد اثر اولیه مرحله بیماری عمده‌تأثیر از طریق افزایش دوز مری اعمال شده و پس از تعدیل اثر میانگین دوز مری، ارتباط مستقلی باقی نمانده است.

مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری میان سن، جنس، شاخص توده بدنی، سابقه مصرف سیگار، بیماری‌های زمینه‌ای، وضعیت اقتصادی و سطح تحصیلات با بروز ازوفازیت نشان نداد. این یافته با بخش عمده‌ای از مطالعات قبلی همخوانی دارد که عوامل فردی و دموگرافیک را در مقایسه با عوامل دوزیمتری دارای نقش محدودتری در بروز ازوفازیت دانسته‌اند. اگرچه برخی پژوهش‌ها سن بالا، وضعیت تغذیه‌ای نامناسب یا مصرف هم‌زمان شیمی‌درمانی را به عنوان عوامل خطر مطرح کرده‌اند، اما نتایج این مطالعات همواره یکسان نبوده است [۱۵ و ۱۶]. به‌ویژه در مورد شیمی‌درمانی هم‌زمان، که در اغلب مطالعات به عنوان یک عامل خطر قوی مطرح است، عدم معنی‌داری آن در مطالعه حاضر را می‌توان به عوامل متعددی از جمله حجم نمونه کوچک و توان آماری ناکافی، ناهمگونی رژیم‌های شیمی‌درمانی، و تداخل اثر آن با میانگین دوز مری نسبت داد؛ به گونه‌ای که پس از تعدیل اثر دوزیمتری در مدل چندمتغیره، بخش اعظم اثر شیمی‌درمانی که از مسیر افزایش دوز مری اعمال می‌شود، حذف گردیده است.

یکی دیگر از یافته‌های قابل توجه مطالعه حاضر عدم ارتباط معنی‌دار پارامترهای حجمی V20، V30 و V50 با بروز ازوفازیت بود. این نتیجه با برخی مطالعات پیشین تفاوت دارد. پاکسیمادیس (Paximadis) و همکاران گزارش کردند که پارامترهای حجمی مری شامل V20، V30، V40، V50 و V60 در تحلیل تک‌متغیره با بروز ازوفازیت ارتباط معنی‌دار دارند [۱۸]. همچنین ماتاپوو (Manapov) و همکاران نشان دادند که حجم مری قرارگرفته در ناحیه دوز بالا مهم‌ترین عامل پیش‌بینی‌کننده ازوفازیت شدید است [۱۹]. چند عامل می‌تواند این اختلاف را توضیح دهد. نخست آنکه اکثر مطالعات مذکور بر روی بیماران مبتلا به سرطان ریه یا تومورهای قفسه سینه انجام شده‌اند؛ در حالی که مطالعه حاضر بیماران مبتلا به سرطان‌های سر و گردن را بررسی نموده است. تفاوت در موقعیت آناتومیک میدان‌های درمانی و الگوی توزیع دوز می‌تواند موجب تفاوت در اهمیت نسبی شاخص‌های دوز-حجم شود. دوم آنکه حجم نمونه مطالعه حاضر نسبتاً محدود بوده و ممکن است توان آماری کافی برای آشکارسازی اثر برخی متغیرهای حجمی وجود نداشته باشد.

مقایسه یافته‌های مطالعه حاضر با پژوهش‌های پیشین باید با احتیاط صورت گیرد، زیرا تفاوت در سیستم درجه‌بندی عارضه

این مطالعه پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شناسه IR.MUI.MED.REC.1404.247 و با رعایت کامل اصول محرمانگی اطلاعات بیماران انجام شد. تمامی داده‌ها به صورت ناشناس مورد تحلیل قرار گرفتند و نتایج صرفاً در راستای اهداف پژوهش مورد استفاده قرار گرفت.

سهم نویسندگان

نویسنده اول (پژوهشگر همکار): مشاور علمی طرح، مشارکت در جمع‌آوری اطلاعات و داده‌ها، تفسیر نتایج، نگارش مقاله (۳۰ درصد)؛ نویسنده دوم (پژوهشگر اصلی): تهیه پروپوزال، مشارکت در جمع‌آوری اطلاعات و داده‌ها، مشارکت در تدوین بخش‌های مختلف طرح، مرور مقاله (۳۰ درصد)، نویسنده سوم (پژوهشگر اصلی): مسئول مکاتبات، ایده‌پردازی، تدوین چهارچوب اصلی طرح، نگارش بخش‌های مختلف طرح، ویرایش علمی مقاله (۴۰ درصد)

حمایت مالی

این پژوهش با حمایت مالی شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد.

تغذیه‌ای بیمار را نیز مدنظر قرار دهند. در نهایت، توجه ویژه به بهینه‌سازی طرح‌های درمانی با استفاده از تکنیک‌های پیشرفته نظیر IMRT و پروتون‌تراپی که قابلیت کاهش چشمگیر دوز ارگان‌های بحرانی مانند مری را دارند، در کنار توسعه مدل‌های پیش‌بینی دقیق‌تر و مبتنی بر داده‌های چندمرکزی، می‌تواند گامی مؤثر در جهت کاهش عوارض و بهبود کیفیت زندگی این بیماران باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره پزشکی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد علمی ۳۴۰۴۳۷۱ است. بدین وسیله از کارکنان و مسئولان محترم بیمارستان سیدالشهدا اصفهان که در اجرای آن همکاری نمودند، سپاس‌گزاری می‌شود.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که این تحقیق در غیاب هرگونه روابط تجاری یا مالی که می‌تواند به عنوان تضاد منافع بالقوه تعبیر شود، انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

REFERENCES

1. Sweeting A, Hannah W, Backman H, Catalano P, Feghali M, Herman WH, et al. Epidemiology and management of gestational diabetes. *Lancet*. 2024;**404**(10448):175-92. PMID: 38909620 DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00825-0
2. Wang H, Li N, Chiveste T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, et al. IDF diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by international association of diabetes in pregnancy study group's criteria. *Diabetes res clin pract*. 2022;**183**:109050. PMID: 34883186 DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109050
3. Zhuang M, Wang B, Shi Y, Zhou Z. Multiorgan regulation mechanisms and nutritional intervention strategies in gestational diabetes mellitus. *J Nutr*. 2025;**155**(6):1614-26. PMID: 40222585 DOI: 10.1016/j.tjnut.2025.04.008
4. Murray SR, Reynolds RM. Short-and long-term outcomes of gestational diabetes and its treatment on fetal development. *Prenat diagn*. 2020;**40**(9):1085-91. PMID: 32946125 DOI: 10.1002/pd.5768
5. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2022;**377**. PMID: 35613728 DOI: 10.1136/bmj-2021-067946
6. Dennison RA, Chen ES, Green ME, Legard C, Kotecha D, Farmer G, et al. The absolute and relative risk of type 2 diabetes after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Diabetes res clin pract*. 2021;**171**:108625. PMID: 33333204 DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108625
7. Xie W, Wang Y, Xiao S, Qiu L, Yu Y, Zhang Z. Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2022;**378**. PMID: 36130740 DOI: 10.1136/bmj-2022-070244
8. Pathirana MM, Lassi ZS, Ali A, Arstall MA, Roberts CT, Andraweera PH. Association between metabolic syndrome and gestational diabetes mellitus in women and their children: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021;**71**(2):310-20. PMID: 32930949 DOI: 10.1007/s12020-020-02492-1
9. Tranidou A, Dagklis T, Tsakiridis I, Siargkas A, Apostolopoulou A, Mamopoulos A, et al. Risk of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021;**44**(6):1139-49. PMID: 33226626 DOI: 10.1007/s40618-020-01464-6
10. Massalha M, Iskander R, Hassan H, Spiegel E, Erez O, Nachum Z. Gestational diabetes mellitus—more than the eye can see—a warning sign for future maternal health with transgenerational impact. *Front Clin Diabetes Health*. 2025;**6**:1527076. PMID: 40235646 DOI: 10.3389/fcdhc.2025.1527076
11. Nguyen B, Tselovalnikova T, Drees BM. Gestational diabetes mellitus and metabolic syndrome: a review of the associations and recommendations. *Endocr Pract*. 2024;**30**(1):78-82. PMID: 37918624 DOI: 10.1016/j.eprac.2023.10.133
12. Gómez Fernández C, Golubic R, Mitsigiorgi R, Mansukhani T, Car J, Nicolaides KH. Predictors of cardiometabolic health a few months postpartum in women who had developed gestational diabetes. *Nutrients*. 2025;**17**(3):390. PMID: 39940248 DOI: 10.3390/nu17030390
13. Kaiser K, Nielsen MF, Kallfa E, Dubietyte G, Lauszus FF. Metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Sci Rep*. 2021;**11**(1):11558. PMID: 34078945 DOI: 10.1038/s41598-021-90832-0
14. Li S, Wu Y, Yan Y, Du Y, Chen S, Tobias DK, et al. History of gestational diabetes, modifiable lifestyle factors, and risk of cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort study. *Am J Prev Cardiol*. 2026;**25**:101406. PMID: 41613355 DOI: 10.1016/j.ajpc.2025.101406
15. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: tehran lipid and glucose study phase ii. *Trials*. 2009;**10**(1):1-15. PMID: 19166627 DOI: 10.1186/1745-6215-10-5
16. Tehrani FR, Behboudi-Gandevani S, Dovom MR, Farahmand M, Minooee S, Noroozadeh M, et al. Reproductive assessment: findings from 20 years of the Tehran lipid and glucose study. *Int J Endocrinol Metab*. 2018;**16**(4):84786. PMID: 30584446 DOI: 10.1007/s12020-020-02492-1

- [10.5812/ijem.84786](#)
17. Naz MSG, Farahmand M, Noroozzadeh M, Farhadi-Azar M, Mousavi M, Azizi F, et al. Adverse pregnancy outcomes and long-term risk of chronic diseases: evidence from the findings of the tehran lipid and glucose study during a quarter of a century. *Int J Endocrinol Metab*. 2026;**24**(2):e167128. [PMID: 41756149](#) [DOI: 10.5812/ijem-167128](#)
 18. Momenan AA, Delshad M, Sarbazi N, REZAEI GN, Ghanbarian A, AZIZI F. Reliability and validity of the modifiable activity questionnaire (maq) in an iranian urban adult population. *Arch Iran Med*. 2012;**15**(5):279-82. [PMID: 22519376](#)
 19. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes care*. 2021;**44**(1):S15-S33. [DOI: 10.2337/dc21-S002](#)
 20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;**120**(16):1640-5. [PMID: 19805654](#) [DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644](#)
 21. Azizi F, Khalili D, Aghajani H, Esteghamati A, Hosseinpahan F, Delavari A, et al. Appropriate waist circumference cut-off points among Iranian adults: the first report of the Iranian National Committee of Obesity. *Arch Iran med*. 2010;**13**(3):243-4. [PMID: 20433230](#)
 22. Zhang L, Qiu Y, Huang Y, Ainiwan D, Zhou H, Cheng H, et al. Associations of gestational diabetes mellitus with the risk of cardiometabolic diseases: results from NHANES and mendelian randomization analyses. *Diabetol metab syndr*. 2025;**17**(1):393. [PMID: 41094693](#) [DOI: 10.1186/s13098-025-01958-4](#)
 23. Fu J, Retnakaran R. The life course perspective of gestational diabetes: an opportunity for the prevention of diabetes and heart disease in women. *Clin Med*. 2022;**45**:101294. [PMID: 35198924](#) [DOI: 10.1016/j.eclim.2022.101294](#)
 24. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019;**62**(6):905-14. [PMID: 30843102](#) [DOI: 10.1007/s00125-019-4840-2](#)
 25. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann intern med*. 2011;**155**(2):97-107. [PMID: 21768583](#) [DOI: 10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005](#)
 26. Aktan GT, Hancerliogullari N, Tokmak A. Healthy life awareness of pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2026;**26**(1):1799. [PMID: 42010529](#) [DOI: 10.1186/s12889-026-27400-6](#)
 27. Zhang Z, Zhang Y, Huang S, Li M, Li L, Qi L, et al. Influence of gestational diabetes mellitus on the cardiovascular system and its underlying mechanisms. *Front endocrinol*. 2025;**16**:1474643 [PMID: 40453589](#) [DOI: 10.3389/fendo.2025.1474643](#)
 28. Mittal R, Prasad K, Lemos JRN, Arevalo G, Hirani K. Unveiling gestational diabetes: an overview of pathophysiology and management. *Int J Mol Sci*. 2025;**26**(5):2320. [PMID: 40076938](#) [DOI: 10.3390/ijms26052320](#)
 29. Torres-Torres J, Monroy-Muñoz IE, Perez-Duran J, Solis-Paredes JM, Camacho-Martinez ZA, Baca D, et al. Cellular and molecular pathophysiology of gestational diabetes. *Int J Mol Sci*. 2024;**25**(21):11641. [PMID: 39519193](#) [DOI: 10.3390/ijms252111641](#)