Original Article

Paramedical Sciences and Military Health

Volume 14, Number 1, Spring 2019

Generalized Linear Mixed Models: Introduction, Estimation Methods and Their Application in Medical Studies

Hosein Fallahzadeh[1], Fariba Asadi[2]*

[1] *Department of Biological Statistics, Faculty of Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran*

[2] *Department of Biological Statistics, Faculty of Para-medicine and Health, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran*

Abstract

Introduction: In medical studies, we are often confronted with data that have been collected longitudinal or cluster. The generalized Linear mixed models that had been developed from the generalized linear models and linear mixed models- are useful methods for analyzing such data. In this paper, we introduced this models and their estimation methodologies using examples of their application in the medical field.

Methods and Materials: The data of this study were related to 8525 lung cancer patients that mixed logistic regression model was used for the analysis with R software version 3.0.1 by Laplace method.

Results: Regression analysis showed that age, level of experience of doctors and cancer stage were factors affecting on recovery of patients. Individual and not measured factors covered 4.03 variation of response variable.

Conclusion: Generalized linear mixed models include a wide range of data, but many researchers ignored the random effects due to the lack of familiarity with these models. This mistakenly leads to some parameters have significant meanings. Correct use of these models leads to prevent many false results.

Keywords: Mixed models, Random effects, Laplace method, Monte Carlo

*(Corresponding Author) Fariba Asadi, Department of Biological Statistics, Faculty of Para-medicine and Health, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran. Email: fariba.asadi3@gmail.com

مقاله تحقیقاتی

مجله علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی
سال چهاردهم، شماره یک، بهار ۱۳۹۸

مدل‌های آمیخته خطی تعمیم یافته: معرفی، روش‌های برآورد و کاربرد آن در مطالعات پزشکی

حسین فلاح زاده[۱]، فریبا اسدی*[۲]

[۱] گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
[۲] گروه آمارزیستی، دانشکده پیراپزشکی و بهداشت فردوس، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

چکیده

مقدمه: در بسیاری از مطالعات بخصوص مطالعات پزشکی اغلب با داده‌هایی روبه رو هستیم که یا به صورت طولی و یا خوشه‌ای گردآوری شده‌اند. مدل‌های آمیخته خطی تعمیم یافته که گسترش یافته مدل‌های خطی تعمیم یافته ومدلهای آمیخته خطی هستند روش مفیدی برای تجزیه و تحلیل اینگونه داده‌ها می‌باشند. در این مقاله ضمن معرفی این مدل‌ها و روش‌های برآورد آنها با مثالهایی در زمینه پزشکی کاربرد این مدل‌ها را توضیح می‌دهیم.

مواد و روش‌ها: داده‌های این مطالعه مربوط به ۸۵۲۵ بیمار با سرطان ریه است که برای تحلیل آنها از مدل رگرسیون لجستیک آمیخته توسط نرم افزار R نسخه ۳,۰,۱ به روش لاپلاس استفاده شده است.

نتایج: تحلیل رگرسیون نشان داد که سن، میزان تجربه دکتر و مرحله سرطان از عوامل موثر بر بهبودی افراد بیمار می‌باشد و عوامل فردی واندازه‌گیری نشده پزشک معالج ۴,۰۳ از تغییرات مربوط به متغیر پاسخ را پوشش می‌دهد.

بحث و نتیجه‌گیری: مدل‌های خطی آمیخته تعمیم یافته با اینکه دامنه بسیار گسترده‌ای از داده‌ها را شامل می‌شوند ولی بسیاری از محققین بدلیل عدم آشنایی با این مدل‌ها اثرات تصادفی را نادیده میگیرند واین امرموجب می‌شود که برخی از پارامترها به اشتباه معنی‌دار شوند. استفاده درست از این مدل‌ها موجب می‌شود از بسیاری از این نتایج اشتباه جلوگیری شود.

کلمات کلیدی: مدل‌های آمیخته، اثرات تصادفی، روش لاپلاس، مونت کارلو

مقدمه

مدل‌های آمیخته خطی تعمیم یافته (Generalized Linear Mixed Models) گسترش یافته مدل‌های خطی تعمیم یافته (Generalized Linear Models) و مدلهای آمیخته خطی (Linear Mixed Models) هستند که شامل جزء افزوده تغییرپذیری بدلیل اثرات پنهان تصادفی می‌شوند (۱). مدل اثرات آمیخته برای داده‌های پیوسته استفاده می‌شوند ولی معمولا در عمل با مشاهدات گسسته زیادی روبرو هستیم، به عنوان مثال تعداد حمله‌های قلبی بیمار در سال گذشته مقادیر...، ۲، ۱، ۰ را میگیرد و بنابراین یک متغیر تصادفی گسسته است. مک ونلدر (۱۹۸۹) گسترش یافته مدل‌های خطی با نام مدل‌های خطی تعمیم یافته را پیشنهاد کردند.آنها اشاره کردند که عناصر کلیدی یک مدل خطی کلاسیک یعنی مدل رگرسیون خطی عبارتند از: ۱) مشاهدات مستقلند، ۲) میانگین مشاهدات تابعی خطی از کوریت هاست، و ۳) واریانس مشاهدات ثابت است. گسترش یافته مدل‌های خطی تعمیم یافته یعنی مدل‌های خطی آمیخته تعمیم یافته شامل اصلاح موارد ۲ و۳ است ۲) میانگین مشاهدات وابسته به تابعی خطی از برخی کوریت‌ها ازطریق یک تابع اتصال است و ۳) واریانس مشاهدات تابعی از میانگین است (۲).

* (نویسنده مسئول) فریبا اسدی، گروه آمارزیستی، دانشکده پیراپزشکی و بهداشت فردوس، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.
آدرس الکترونیکی: fariba.asadi3@gmail.com

در بسیاری از مطالعات بخصوص مطالعات پزشکی اغلب با داده‌هایی روبه رو هستیم که یا به صورت طولی ویا خوشه‌ای گردآوری شده‌اند. در اینگونه داده‌ها بدلیل وجود همبستگی درون مشاهدات نمی‌توان از مدل‌های اثرات ثابت استفاده کرد زیرا فرض اساسی مدل اثرات ثابت این است که مشاهدات از هم مستقل باشند. در طرح‌های خوشه‌ای آزمودنی‌های مشاهده شده درون واحدهای بزرگتر آشیانه می‌شوند. به عنوان مثال فرض کنید در یک مطالعه بر روی بیماران پیوند قلب هر بیمار دکتر مخصوص به خود را دارد وهر دکتر نیز در بیمارستان اختصاصی خود کار می‌کند، پس می‌توان گفت بیماران درون دکترها و دکترها درون بیمارستانها و بیمارستانها درون ناحیه‌ها آشیانه شده‌اند.

در طرحهای طولی مشاهدات مکرر درون آزمودنی‌ها آشیانه می‌شوند. به عنوان مثال وقتی فشارخون را در افراد طی دوره‌های زمانی خاص اندازه‌گیری میکنند، خصوصیات فردی اشخاص روی فشارخون آنها تاثیر دارد پس شاهد نوعی همبستگی بین مشاهدات هر فرد هستیم به همین دلیل هر فرد به عنوان یک خوشه در نظر گرفته میشود وگفته می‌شود که مشاهدات فشارخون درون افراد آشیانه شده است. حتی زمانی که با یک مطالعه موردشاهدی روبه روهستیم که در آن ویزگی‌های افراد دوبه دو یکسان شده‌اند هرمورد با شاهد اختصاص یافته به آن به عنوان یک فرد تلقی می‌شود که دوبار اندازه‌گیری روی آن صورت گرفته است وبین این مشاهدات همبستگی نیز وجود دارد. اینگونه داده‌ها اغلب اشاره به داده‌های سلسله مراتبی وچند سطحی دارند که مشاهدات سطح ۱ (آزمودنی‌ها یا مشاهدات مکرر) درون مشاهدات سطح بزرگتر ۲ (خوشه‌ها یا آزمودنی‌ها) آشیانه می‌شوند. برای تحلیل این گونه داده‌ها باید اثرات خوشه یا آزمودنی که اثر تصادفی هستند به مدل اضافه شود تا همبستگی داده‌ها از بین برود. این گونه مدل‌ها که در آن پیشگوی خطی علاوه بر اثرات ثابت شامل اثرات تصادفی نیز هست مدل‌های خطی آمیخته تعمیم یافته گویند. (۳-۵) برای پاسخهای غیر نرمال، Y_i، مدل‌های خطی آمیخته تعمیم یافته در دومرحله می‌تواند بیان شود، مرحله اول: فرض کنید توزیع شرطی هر Y_{ij}، به شرط b_i، متعلق به خانواده نمایی با میانگین شرطی $g[E\left(Y_{ij}|b_i\right) = X_{ij}\beta + Z_{ij}b_i$ که g(.) تابع اتصال معلوم است. مرحله دوم: فرض افزوده «استقلال شرطی» وجود دارد، یعنی پاسخهای $Y_{i1}, Y_{i2}, \ldots, Y_{ip}$ به شرط b_i مستقلند. (۶) مقادیر مورد انتظار مدل آمیخته خطی تعمیم یافته که معروف به glmmها هستند برابر است با:

$E\left(y|b\right) = g^{-1}\left(X\beta + Zb\right)$ که در آن:

- Y بردار پاسخ (n*۱) را نشان میدهد.
- X ماتریس طرح (n*p) از رتبه k برای (p*۱) اثر ثابت β و Z ماتریس طرح (n*q) برای (k*۱) اثر تصادفی b می‌باشد.
- اثر تصادفی b فرض میشود که دارای توزیع نرمال با میانگین ۰ و ماتریس واریانس G است به عبارتی $b \sim N\left(0, G\right)$

کلاس مدل‌های آمیخته خطی تعمیم یافته شامل چندین نوع مدل مهم آماری می‌شود:

۱. **مدل‌های خطی:** بدون هیچ اثر تصادفی، تابع اتصال همانی وتوزیع پاسخ نرمال
۲. **مدل‌های خطی تعمیم یافته:** بدون هیچ اثر تصادفی
۳. **مدل‌های آمیخته خطی:** تابع اتصال همانی با توزیع پاسخ نرمال

به طور کلی می‌توان گفت که مدل‌های آمیخته خطی تعمیم یافته وقتی بکار میروند که اولا نوعی همبستگی درون مشاهدات وجود داشته باشد و ثانیا متغیر پاسخ نرمال نباشد. بسیاری از محققین بدلیل عدم آشنایی با این مدل‌ها یا اثرات تصادفی را در نظر نمی‌گیرند ویا با آنها مانند اثرات ثابت برخورد می‌کنند. عدم در نظرگرفتن این همبستگی‌ها موجب می‌شود که که خطای معیار و فواصل اطمینان که به شدت تحت تاثیر فرض استقلال داده هاست به اشتباه براورد شده ونتایج نهایی قابل اطمینان نباشند. (۷) اگرچه GLMMها بسیار پرکاربرد و انعطاف پذیر هستند ولی رویکرد ماکزیمم درستنمایی که برای هردو مدل آمیخته خطی و مدل خطی تعمیم یافته در براورد پارامترها استاندارد است ولی بکارگیری آن برای مدل‌های امیخته خطی تعمیم یافته بدلیل احتیاج به ارزیابی عددی انتگرال‌هایی با بعد بسیار بالا محدود شده است (۸) ولی در سالهای اخیر بدلیل پیشرفت نرم افزارهای مختلف در این زمینه استفاده از این مدل‌ها بسیار مورد توجه محققان وآماردانان قرار گرفته است وروش‌های تقریبی زیادی پیشنهاد و مورد بررسی قرار گرفته است (۹) که در اینجا چند مورد از این روشها را به طور مختصر توضیح می‌دهیم.

- **رویکرد شبه درستنمایی (محدودشده) (Restricted) pseudo-likelihood:** این تکنیک که به روش PL معروف

است، مدل امیخته خطی تعمیم یافته را برای داده‌های مشابه تقریب می‌زند. مزیت این رویکرد اینست که تعداد زیادی از اثرات تصادفی چه متقاطع وچه آشیانه‌ای را می‌تواند دربرگیرد ولی نقصی که این روش دارد نادرستی لگاریتم درستنمایی استفاد شده می‌باشد. بنابراین آماره‌هایی که بر پایه درستنایی هستند باید بااحتیاط تفسیر شوند.

- **روش مربع گاووسی هرمیت (Guass-HermitQuadrature):** این روش مثالی از انتگرال‌گیری عددی است که هر انتگرالی به شکل $\int_{-\infty}^{+\infty} h(z)\exp(-z^2)dz$ را بوسیله مجموع وزن‌های داده شده یعنی $\sum_{q=1}^{Q} w_q h(z_q)$ تقریب می‌زند. این تکنیک می‌توان تن‌ها با تعداد اندکی از اثرات تصادفی کار کند (تقریبا دو یا سه اثر تصادفی) که کاربرد عمومی آن را محدود می‌سازد (۱۰). ثابت شده است که استفاده از درجه آزادی بالاتر می‌تواند تقریب‌های دقیق‌تری بدهد (۱۱).
- **روش لاپلاس (Laplace):** رویکرد دیگری که برای تقریب انتگرال استفاده می‌شود روش لاپلاس است. برسلو ولین (۱۲) از تقریب لاپلاس درجه چهار برای برآورد مدل اثرات تصادفی با یک اثر تصادفی در هر خوشه استفاده کردند واین منطق برای اثرات تصادفی همبسته چند گانه در هر خوشه گسترش یافت (۱۳-۱۴).
- **روش گاووسی درستنمایی جریمه شده (Penalized Quasi-likelihood Approximation):** این روش که ساده‌ترین وپرکاربردترین روش دربرآورد پارامترهای مدل‌های آمیخته خطی تعمیم یافته هستند اولین بار توسط برسلو وکلایتون (۱۵) در سال ۱۹۹۳ معرفی شد ودر بسیاری از تحقیقات بخصوص تحقیقات زیست شناسی وپزشکی بکار رفته است.

در سالهای اخیر بسیاری از افراد روش‌های تحت چارچوب بیزی را نسبت به روش‌های عددی که برآوردهای اریبی میدهند (۱۲) بیشتر بکار می‌برند.

- **رویکرد بیزی (Bayesian approach):** تکنیک‌های ماکزیمم درستنمایی (Maximum-Likelihood) بدلیل انتگرال‌گیری روی بردار q بعدی از اثرات تصادفی پیچیده هستند. بنابراین رویکرد بیزی Glmmها راکه ویژگی ساختار پیچیده پیشگوی خطی راقدرتمند می‌سازد، درنظر می‌گیرند. مزیت دیگررویکرد بیزی اینست که علاوه بر توزیع نرمال توزیعهای دیگر می‌توانند برای اثرات تصادفی بکار روند، در حالی که در روش‌های عددی در نرم افزارهای گوناگون تن‌ها توزیع نرمال در دسترس است..

در سالهای اخیر روش‌های زیادی بر مبنای روش مونت کارلو (Monte-carlo method) گسترش یافته است که به عنوان مثال می‌توان به الگوریتم نیوتن رافسون (Newton Raphson algorithm) (۱۶-۱۷) و الگوریتم EM اصلاح شده (Modified EM algorithm) (۱۸)، الگوریتم EM مونت کارلو (Monte-carlo EM algorithm) (۱۹) اتوماتیک اشاره کرد (۱).

- معرفی برخی از نرم افزارهای برازش مدل‌های آمیخته خطی تعمیم یافته: برای برآورد مدل‌های آمیخته خطی تعمیم یافته نرم افزارهای مختلفی گسترش یافته‌اند وهنوز هم شاهد گسترش هر چه بیشتر آنها هستیم. از جمله این نرم افزارها می‌توان به GLIMMIX در نرم افزار SAS (۲۰)، پکیج‌های glmmBugs (۲۳)، MCMCglmm (۲۲)، me۴ (۲۱) در نرم افزار R و Generalized linear mixed models در نرم افزار SPSS وهمچنین نرم افزارهای Stata, WinBugs و MLwiN می‌توان اشاره کرد.

مواد و روش‌ها

داده‌های این مطالعه مربوط به یک مجموعه داده شبیه سازی شده از ۵۸۲۵ بیمار با سرطان ریه است. متغیرهای مستقل مورد بررسی سن، جنس، شاخص توده بدنی ومرحله سرطان ومیزان تجربه پزشک معالج است وهدف بررسی این عوامل بر روی بهبودی بعد از درمان است. از آنجایی که هر بیمار پزشک مخصوص به خود را دارد پس بیماران درون پزشکان آشیانه شده‌اند. از طرفی متغیر پاسخ یعنی بهبودی افراد (بهبود یافته=۱ وبهبود نیافته=۰) یک متغیر دوحالتی است پس تابع اتصال به کار رفته تابع لوجیت میباشد. به همین دلیل استفاده از مدل رگرسیون لجستیک آمیخته امری ضروری به نظر می‌رسد. داده‌ها با استفاده از پکیج lme۴ در نرم افزار R به روش لاپلاس مورد تجزیه وتحلیل قرار گرفتند.

نتایج

جدول شماره یک نتایج حاصل از برازش مدل رگرسیون لجستیک آمیخته را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌کنید مرحله بیماری

جدول ۱- نسبت شانس وفواصل اطمینان مربوط به عوامل مرتبط با بهبودی بیماران سرطان ریه براساس مدل رگرسیون لجستیک آمیخته

متغیر	نسبت شانس (OR)	p-value	فاصله اطمینان	
شاخص توده بدنی (BMI)	۰/۹۹	۰/۷۶	۰/۹۸	۱/۰۱
مرحله دو	۰/۶۴	<۰/۰۱	۰/۵۵	۰/۷۴
مرحله سه	۰/۳۴	<۰/۰۱	۰/۲۸	۰/۴۲
مرحله چهار	۰/۰۹	<۰/۰۱	۰/۰۶	۰/۱۲
سن	۰/۹۸	۰/۰۲	۰/۹۷	۰/۹۹
جنس	۱/۰۶	۰/۳۱	۰/۹۴	۱/۲
میزان تجربه دکتر	۱/۱۲	<۰/۰۱	۱/۰۷	۱/۱۸
واریانس بین خوشه ها			۴/۰۳۰۵	
گروه مرجع مرحله یک و جنس زن می باشد				

سن ومیزان تجربه پزشک معنی‌دار شده‌اند به عبارتی ازجمله عوامل موثر بر بهبودی بیماران در سرطان ریه هستند. از طرفی ۴/۰۳ از تغییرات متغیر پاسخ را عوامل فردی وناشناخته مربوط به پزشکان پوشش میدهد که این مقدار بسیار قابل توجه است.

بحث و نتیجه‌گیری

مدل‌های آمیخته خطی تعمیم یافته دامنه گسترده‌ای از داده‌ها را شامل می‌شوند و در سالهای اخیر در بسیاری از تحقیقات بخصوص تحقیقات زیستی و پزشکی بکار رفته است ولی با وجود پیشرفت نرم افزارهای گوناگون در این زمینه بسیاری از محققین بدلیل عدم آشنایی با این مدل‌ها، معمولا یا سعی در نرمال کردن داده‌ها دارند که در بیشتر مواقع این کار امکان پذیر نیست (مثلا در داده‌های باینری یا شمارشی) و یا با وجود اثرات تصادفی آنهار ار نادیده گرفته یا آنها را به عنوان اثرات ثابت در نظر می‌گیرند که این کار موجب می‌شود برخی از پارامترها به اشتباه معنی‌دار شوند. در گذشته بدلیل روش‌های محاسباتی پیچیده این مدل‌ها کمتر مورد استقبال قرار گرفته‌اند ولی امروزه بدلیل پیشرفت نرم افزارهای گوناگون روش‌های بدست آوردن اثرات ثابت وتصادفی در مدل‌های آمیخته خطی تعمیم یافته بخصوص از طریق شبیه سازی مانند روش‌های مونت کارلو روز به روز در حال افزایش است وموضوع اصلی بسیاری از تحقیقات شده است.

HONG-TU ZHU و SIK-YUM LEE مدل رگرسیون پواسن خطی آمیخته را بر روی مجموعه‌ای از داده‌های کلینیکی مربوط به بیماران صرعی بکار بردند که به دو گروه درمان وپلاسبو تقسیم شده بودند. در هر یک از این گروهها چهار بار به فاصله زمانی هر دو هفته یک بار تعداد حمله‌ها یادداشت شد.روش برآورد بکاربرده شده مونت کارلو مارکف چاین باتقریب تصادفی بود. در این مطالعه این روش بر روی داده‌های شبیه سازی شده نیز بکار برده شد ونتیجه گرفتند که در صورتی که تعداد اثرات تصادفی زیاد باشند یا بعد انتگرال درستنمایی بزرگ باشد این روش سریعتر وبهتر عمل می‌کند (۱).

Fan وهمکارانش نیز در سال ۲۰۰۸ از روش نمونه‌گیری مونت کارلو سلسله مراتبی (SMC) برای براورد مدلهای خطی آمیخته تعمیم یافته استفاده کردند.در این مطالعه داده‌ها به صورت طولی روی ۲۷۵ بچه گردآوری شده بود. در این مطالعه هربچه به عنوان یک خوشه در نظر گرفته شد.نتایج نشان داد که نمونه‌گیری مونت کارلو سلسله مراتبی گزینه مناسبی برای تحلیل بیزی مدلهای GLMM است (۲۴).

Lei Sun در سال ۲۰۱۱ در مقاله‌ای با استفاده از روش‌های تقریب تابع درستنمایی به مقایسه تفاوت روش‌های برآورد مدلهای خطی آمیخته ومدلهای خطی آمیخته تعمیم یافته» و نتیجه گرفت که روش‌های مونت کارلو با زنجیره مارکف انعطاف پذیرتر است ولی تنها برای برخی از توزیعها امکان پذیر است در صورتی که روش‌های تقریب MLE (برآورد ماکزیمم درستنمایی) راحتتر اما اریب است (۱۱).

متاسفانه این مدلها در ایران به ندرت بررسی و بکار برده شده‌اند. ندا گیلانی و همکارانش در مطالعه‌ای به مقایسه مدل لجستیک حاشیه‌ای ومدل لجستیک آمیخته برای بررسی عوامل موثر بر بیماری پرفشاری خون با استفاده از تقریب لاپلاس پرداختند و نتیجه گرفتند که مدل

لجستیک آمیخته برازش بهتری به داده‌ها می‌دهد (۲۵).
فلاح زاده و همکاران نیز سال ۱۳۹۳ در مطالعه خود به مقایسه مدلهای خطی تعمیم یافته و مدلهای خطی آمیخته تعمیم یافته در تعیین عوامل مرتبط با دیابت پرداختند و شاهد تفاوت در عوامل معنی‌دار بودند. آنها نتیجه گرفتند که بکارگیری مدلهای آمیخته تعمیم یافته منجر به نتایج دقیق‌تر می‌شود و ازکم برآوردی خطای استاندارد ضرایب جلوگیری می‌کند (۲۶).
لذا آشنایی با این مدل‌ها واستفاده درست از آنها موجب می‌شود که از بسیاری از نتایج نادرست –که بخصوص در علوم پزشکی حائز اهمیت است – جلوگیری شود.

References

1- Zhu H-T, Lee S-Y. Analysis of generalized linear mixed models via a stochastic approximation algorithm with Markov chain Monte-Carlo method. Statistics and Computing. 2002;12(2):175-83.
2- Jiang J. Linear and Generalized Linear Mixed Models and Their Application. California2006.
3- Isik F. Generalized Linear Mixed Models. Fourth International Workshop on the Genetics of Host-Parasite Interactions in Forestry; 31 July; Eugene, Oregon, USA. North Carolina State University North Carolina State University 2011. p. 16-24.
4- Bates DM. lme4: Mixed-effects modeling with R. Available at: http://lme4 r-forge r-project org/book. 2010 June 25.
5- Bates D. Fitting linear mixed models in R. R News. 2005;Sect. 27-9.
6- Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Generalized Linear Mixed Models. applied longitudinal analysis: John Wiley & Sons; 2012.
7- yekaninezhad M, Yasseri M, Nori Jlyany K, Akaberi A. Statistical comparisons of marginal and mixed models in the analysis of medical data. Journal of North KHorasan University of Medical Sciences. 2011;3.
8- CHarles E, McCulloch. An introduction to generalized linear mixed models. Biometrics Unit and Statistc Center. 1997.
9- Venables WN, Dichmont CM. GLMs, GAMs and GLMMs: an overview of theory for applications in fisheries research. Fisheries research. 2004;70(2):319-37.
10- Bolker BM, Brooks ME, Clark CJ, Geange SW, Poulsen JR, Stevens MHH, et al. Generalized linear mixed models: a practical guide for ecology and evolution. Trends in ecology & evolution. 2009;24(3):127-35.
11- Sun L. Comparison of Different Estimation Methods for Linear Mixed Models and Generalized Linear Mixed Models: dalarna; 2011.
12- Breslow NE, Lin X. Bias correction in generalised linear mixed models with a single component of dispersion. Biometrika. 1995;82(1):81-91.
13- Raudenbush SW, Yang M-L, Yosef M. Maximum likelihood for generalized linear models with nested random effects via high-order, multivariate Laplace approximation. Journal of computational and Graphical Statistics. 2000;9(1):141-57.
14- Lin X, Breslow NE. Bias correction in generalized linear mixed models with multiple components of dispersion. Journal of the American Statistical Association. 1996;91(435):1007-16.
15- Breslow NE, Clayton DG. Approximate Inference in Generalized Linear Mixed Models. Journal of the American Statistical Association. 1993 1993/03/01;88(421):9-25.
16- McCulloch CE. Maximum likelihood algorithms for generalized linear mixed models. Journal of the American statistical Association. 1997;92(437):162-70.
17- Kuk AYC, CHENG yw. Pointwise and functional approximation in Monte Carlo maximum likelihood estimation. statistics and computing. 1999:91-9.
18- Steele BM. A modified EM algorithm for estimation in generalized mixed models. Biometrics. 1996:1295-310.
19- Booth JG, Hobert JP. Maximizing generalized linear mixed model likelihoods with an automated Monte Carlo EM algorithm. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology). 1999;61(1):265-85.
20- Schabenberger O. Introducing the GLIMMIX procedure for generalized linear mixed models. SUGI 30 Proceedings. 2005:196-30.
21- Bates D, SarKar D. lme4:linear mixed-effect models using S4 classes. R package version 99875-1. 2007.
22- Hadfield J. MCMCglmm: Markov chain Monte Carlo methods for Generalised Linear Mixed Models. Tutorial for MCMCglmm package in R. 2010:1-25.
23- Brown P, Zhou L. MCMC for generalized linear mixed models with glmmBUGS. RJ. 2010;2:13-7.
24- Fan Y, Leslie D, Wand M. Generalised linear mixed model analysis via sequential Monte Carlo sampling. Electronic Journal of Statistics. 2008;2:916-38.
25- Gilani N, Kazemnejad A, Zayeri F, Yazdani J. Comparison of Marginal Logistic Model with Repeated Measures and Conditional Logistic Model in Risk Factors Affecting Hypertension. JOURNAL OF MAZANDARAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES. 2011;21(82):27-35.
26- Fallahzadeh H, Asadi F, Rahmanian M, Emadi M. Comparison of Generalized Linear Mixed and Generalized Linear Models in Determining Type II Diabetes Related Factors in Yazd. tolooe behdasht. 2016;15(2):13-22.