

Factors Affecting the Progression of Retinopathy in Type 2 Diabetes

Ensieh Akbarpour¹,
Jamshid Yazdani Charati²,
Rezaali Mohammadpour Tahamtan²,
Zahra Kashi³

¹ MSc in Biostatistics, Student Research Committee, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Diabetes Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 12, 2018 Accepted March 11, 2019)

Abstract

Background and purpose: The aim of this study was to identify the factors affecting the progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods: In this historical prospective cohort study, 728 patients with type 2 diabetes, attending Sari Tooba Clinic, were followed up for retinopathy. Data analysis was performed using accelerated failure time Weibull regression model in Stata V12.

Results: The mean and median times until retinopathy progression was 17.24 and 15 years, respectively. A total of 304 (41.8%) patients developed retinopathy and 424 (58.2%) were considered as right censoring observations. The incidence of retinopathy was 40.5 per 1000 in person per year, and 5-year incidence rate from 5 to 25-year follow up were 7%, 15%, 24%, 41%, and 49%, respectively. The accelerated failure time Weibull regression showed age at the time of diagnosis of diabetes ($P < 0.001$) and at first referral ($P < 0.001$), nephropathy ($P = 0.122$), hypertension ($P < 0.001$), and hemoglobin A1c level ($P = 0.034$) as the factors affecting the progression of retinopathy.

Conclusion: Early diagnosis of diabetes and controlling hypertension and blood glucose as well as periodic examinations for early detection of nephropathy can delay the progression of retinopathy.

Keywords: diabetes, retinopathy, Weibull regression, accelerated failure time

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (172): 110-120 (Persian).

* Corresponding Author: Jamshid Yazdani Charati- Health Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: Jamshid.charati@Gmail.com)

عوامل موثر بر مدت زمان تشخیص دیابت نوع ۲ تا ابتلا به رتینوپاتی

انسیه اکبرپور^۱
جمشید یزدانی چراتی^۲
رضاعلی محمدپور تهمتن^۲
زهرا کاشی^۳

چکیده

سابقه و هدف: مطالعه حاضر با هدف بررسی عوامل موثر بر مدت زمان تشخیص دیابت نوع ۲ تا ابتلا به رتینوپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کوهورت آینده نگر تاریخی تعداد ۷۲۸ بیمار که به کلینیک فوق تخصصی طوبی ساری مراجعه کرده‌اند مورد بررسی و از نظر ابتلا به رتینوپاتی مورد پیگیری قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از مدل رگرسیون وایبل زمان-شکست شتابیده و با نرم افزار Stata ۱۲ و در سطح معنی داری ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها: میانگین و میانه زمان تا ابتلا به رتینوپاتی به ترتیب ۱۷/۲۴ و ۱۵ سال گزارش شد. تعداد ۳۰۴ بیمار (۴۱/۸ درصد) به رتینوپاتی مبتلا و ۴۲۴ بیمار (۵۸/۲ درصد) به عنوان مشاهدات سانسور از راست در نظر گرفته شدند. میزان بروز رتینوپاتی بر حسب شخص سال، ۴۰/۵ در ۱۰۰۰ و میزان بروز پنج ساله رتینوپاتی از ۵ تا ۲۵ سال پیگیری به ترتیب برابر با ۷، ۱۵، ۲۴، ۴۱ و ۴۹ درصد بوده است. نتایج حاصل از رگرسیون وایبل زمان-شکست شتابیده نشان داد متغیرهای سن بیماران شامل سن در زمان تشخیص دیابت ($P < 0/001$)، سن در اولین مراجعه بیمار ($P < 0/001$) سابقه نفروپاتی ($P = 0/012$)، سابقه پرفشاری خون ($P < 0/001$) و میزان هموگلوبین A1c ($P = 0/034$) از عوامل تاثیر گذار بر مدت زمان تا ابتلا به رتینوپاتی می‌باشند.

استنتاج: با توجه به یافته های این مطالعه با تشخیص زودرس دیابت و کنترل پرفشاری خون و نیز قند خون و انجام معاینات دوره ای و منظم جهت تشخیص زود هنگام نفروپاتی می توان مدت زمان تا ابتلا به رتینوپاتی را به تعویق انداخت.

واژه های کلیدی: دیابت، رتینوپاتی، رگرسیون وایبل، زمان شکست شتابیده

مقدمه

شده است و در حال حاضر حدود ۴۲۲ میلیون نفر در جهان مبتلا به دیابت هستند. پیش بینی می شود که طی ۲۰ سال آینده این رقم به بیش از دو برابر افزایش یابد که این افزایش ناشی از چاقی و اضافه وزن و عدم فعالیت فیزیکی گسترده می باشد (۳).

دیابت یکی از شایع ترین بیماری های غیر واگیر در سطح دنیاست (۱). با توجه به سبک زندگی و عادات غذایی مردم، این بیماری در سراسر دنیا هم چنان رو به افزایش است (۲). بنا بر آمار سازمان بهداشت جهانی، تعداد مبتلایان به دیابت از سال ۱۹۸۰ تا کنون ۴ برابر

مؤلف مسئول: جمشید یزدانی چراتی - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی E-mail: Jamshid.charati@gmail.com

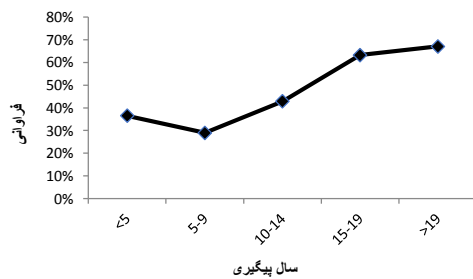
۱. کارشناسی ارشد آمار زیستی، مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۲. دانشیار، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۳. دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۸/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۸/۲۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۱۲/۲۰

است که موجب انعطاف پذیری بیش تر این مدل می شود و از طرفی پیچیدگی های سایر مدل های پارامتری در برآورد پارامترها را ندارد (۱۲). هدف از مطالعه حاضر تعیین عوامل موثر بر مدت زمان از تشخیص دیابت نوع ۲ تا بروز رتینوپاتی در بیماران با استفاده از مدل رگرسیون وایبل زمان شکست شتابیده می باشد. تا با شناسایی این عوامل بتوان به ارائه راهکارهایی برای پیشگیری و درمان زود هنگام این بیماری پرداخت و مشکلات چشمی بیماران و بار ناشی از آن را کاهش داد.

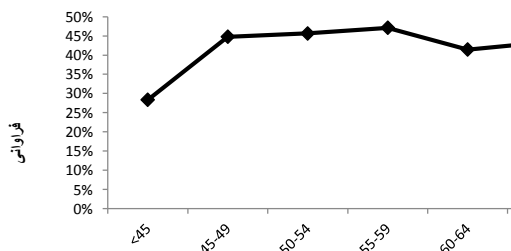
مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کوهورت دوطرفه باز می باشد. در این مطالعه تعداد ۷۲۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که طی سال های ۱۳۸۷ تا شهریور ۱۳۹۶ به بخش دیابت کلینیک فوق تخصصی طبوبی ساری مراجعه کرده بودند مورد بررسی و از نظر ابتلا به رتینوپاتی مورد پیگیری قرار گرفتند. ابزار گردآوری اطلاعات چک لیست بوده که توسط گروه تحقیق تنظیم و روایی آن به تائید متخصصین رسیده است. متغیر وابسته در این مطالعه مدت زمان تشخیص دیابت تا بروز رتینوپاتی می باشد. موارد سانسور شده در این مطالعه شامل افرادی که رتینوپاتی در پایان مطالعه برای آن ها اتفاق نیفتاده است و افراد گم شده در پیگیری می باشد. تکمیل چک لیست مربوط به هر بیمار از طریق بازخوانی پرونده های بیماران و تماس تلفنی انجام پذیرفت و اطلاعات مربوط به متغیرهایی از قبیل: سن شامل سن در زمان تشخیص دیابت و سن در اولین مراجعه بیمار، جنس، مدت زمان ابتلا به دیابت، وضعیت سیگاری بودن، وضعیت اعتیاد به مواد مخدر، سابقه خانوادگی دیابت، سابقه پرفشاری خون، سابقه چربی خون بالا، سابقه نوروپاتی دیابتی، سابقه نفروپاتی دیابتی، شاخص توده بدنی، سابقه بیماری های قلبی و عروقی، هموگلوبین، هموگلوبین A1c، سطح کراتینین، مورد بررسی قرار گرفتند. معاینات چشمی جهت تشخیص رتینوپاتی به درخواست

یکی از عوارض مهم دیابت، درگیری چشمی یا رتینوپاتی دیابتی است. که یک نوع عارضه بسیار اختصاصی دیابت نوع ۱ و ۲ محسوب می شود. شانس از دست دادن بینایی در بیماران مبتلا به دیابت، ۲۵ برابر شایع تر از افراد غیر مبتلاست (۴). برخی مطالعات اپیدمیولوژیک گسترده ای که در ایران در زمینه شیوع و علل نابینایی و کم بینایی به ویژه در سنین میانسالی انجام شده اند، رتینوپاتی دیابتی را جزو ۵ علت اول نابینایی رده بندی کرده اند (۵، ۶). بنابر آمار سازمان بهداشت جهانی شیوع رتینوپاتی روبه افزایش است و تعداد افرادی که در خطر نابینایی هستند تا سال ۲۰۳۰ دو برابر خواهد شد (۱، ۷). عوامل متعددی به عنوان عوامل خطر ساز در بروز رتینوپاتی ذکر شده اند؛ از جمله سن، مدت ابتلا به دیابت، شاخص توده بدنی بالا، کنترل نامناسب قندخون و چربی خون بالا (۸). یکی از مسائل مورد علاقه محققان مطالعه فاصله زمانی ورود به مطالعه تا وقوع حادثه مورد نظر و تعیین رابطه آن با متغیرهای کمکی برای بررسی عوامل خطر می باشد. مشاهدات زمانی حاصل از این مطالعات را که با داده های سانسور شده همراه هستند داده های بقا و مجموعه روش های آماری تجزیه و تحلیل آن ها را تحلیل بقا می نامند. به طور کلی سه روش تحلیل آماری در مطالعات بقا وجود دارند: روش های پارامتری، ناپارامتری و نیمه پارامتری در بررسی داده های بقا اگر هدف، بررسی اثرات متغیرهای کمکی بر روی زمان بقا باشد مدل های رگرسیونی بقا مورد استفاده قرار می گیرد (۹). این مدل ها به دو دسته اصلی تقسیم می شوند: مدل خطرات متناسب کاکس به عنوان یک روش نیمه پارامتری و مدل های زمان شکست شتابدار از جمله مدل وایبل، نمایی، لگ نرمال و لگ لجستیک به عنوان روش های پارامتری (۱۰، ۱۱). از میان مدل های پارامتری، مدل وایبل نسبت به سایر مدل ها عمومی تر بوده و بیش تر مورد استفاده قرار می گیرد چرا که برای این مدل، تابع خطر در طول زمان ثابت نیست و هم چنین دارای یک پارامتر اضافه به نام پارامتر شکل



نمودار شماره ۱: درصد فراوانی مبتلایان به رتینوپاتی در بیماران دیابت نوع ۲ بر اساس طول مدت پیگیری



نمودار شماره ۲: درصد فراوانی مبتلایان به رتینوپاتی در بیماران دیابت نوع ۲ به تفکیک رده های سنی

نتایج مقایسه متغیرهای زمینه‌ای و ویژگی‌های مواجهه مبتلایان به دیابت در دو گروه با و بدون رتینوپاتی در جدول شماره ۱ و توزیع فراوانی مبتلایان به رتینوپاتی برحسب مرحله بیماری در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

جدول شماره ۳ و ۴ نتایج حاصل از تحلیل تک متغیری و چند متغیری رگرسیون وایبل زمان شکست شتابیده را برای تک تک متغیرها نشان می‌دهد. (لازم به ذکر است در جدول شماره ۴ جهت مقایسه، متغیرهای سن تشخیص دیابت و سن در اولین مراجعه به دو گروه کم‌تر از میانگین و بیش‌تر از میانگین و هم‌گلوبین A1c به دو گروه کم‌تر از ۸ درصد و بیش‌تر از ۸ درصد طبقه‌بندی شدند). در حالت آنالیز تک متغیره همان‌طور که در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود، متغیرهای سن تشخیص دیابت، سن اولین مراجعه بیمار و سابقه چربی خون بالا معنی‌دار به دست آمدند ($p < 0.05$) هم‌چنین متغیرهای جنسیت،

پزشک معالج تیم تحقیق توسط متخصصین چشم پزشک انجام پذیرفته است و نتیجه آن پس از اطلاع در پرونده بیمار ثبت گردیده است. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا داده‌ها با استفاده از روش‌های مبتنی بر آمار توصیفی شامل میانگین \pm انحراف معیار برای داده‌های کمی و درصد فراوانی برای متغیرهای کیفی خلاصه‌سازی و توصیف شدند. برای تبیین عوامل موثر بر مدت زمان تشخیص دیابت نوع ۲ تا ابتلا به رتینوپاتی از مدل رگرسیون وایبل زمان شکست شتابیده استفاده شد و ضرائب شتاب متغیرهای مربوطه محاسبه شد. برای انجام تحلیل‌ها از نرم‌افزار آماری Stata نسخه ۱۲ و در سطح معنی‌داری ۵ درصد استفاده شد.

یافته ها

از مجموع ۷۲۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو، ۳۰۲ نفر مرد (۴۱/۵ درصد) و ۴۲۶ نفر زن (۵۸/۵ درصد) بودند. میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص دیابت $46/48 \pm 11/44$ سال و میانگین سن ابتلا به رتینوپاتی $56/12 \pm 10/09$ سال تعیین شد. میانگین و میانه زمان بقا (زمان تا ابتلا به رتینوپاتی) به ترتیب ۱۷/۲۴ و ۱۵ سال تعیین شد. از ۷۲۸ بیمار تحت مطالعه ۳۰۴ بیمار (۴۱/۸ درصد) به رتینوپاتی مبتلا و ۴۲۴ بیمار (۵۸/۲ درصد) به عنوان مشاهدات سانسور از راست در نظر گرفته شدند. میزان بروز رتینوپاتی بر حسب شخص سال، ۴۰/۵ در ۱۰۰۰ نفر و میزان بروز ۵ ساله از ۵ تا ۲۵ سال پیگیری توجه به جدول عمر برابر با ۷، ۱۵، ۴۴، ۴۹ و ۴۹ درصد بوده است. ۳۶ درصد از بیماران در کم‌تر از ۵ سال، ۲۹ درصد بین ۵ تا ۱۰ سال، ۴۳ درصد بین ۱۰ تا ۱۵ سال، ۶۳ درصد بین ۱۵ تا ۲۰ سال و ۶۷ درصد بیش از ۲۰ سال پس از تشخیص دیابت به رتینوپاتی مبتلا شدند (نمودار شماره ۱). هم‌چنین بیش‌ترین میزان ابتلا به رتینوپاتی (۴۷ درصد) در رده سنی ۵۵ تا ۵۹ و کم‌ترین میزان آن (۲۸ درصد) در رده سنی کم‌تر از ۴۵ سال قرار داشت (نمودار شماره ۲).

جدول شماره ۱: مقایسه متغیرهای زمینه ای و ویژگی های مواجهه مبتلایان به دیابت نوع ۲ در دو گروه با و بدون رتینوپاتی

متغیر	بدون رتینوپاتی	با رتینوپاتی	معنی داری
سن تشخیص دیابت	۱۱/۵۱±۴۷/۸۸	۱۱/۰۷±۱۱/۵۳	</0.001
سن اولین مراجعه	۱۱/۶۳±۵۲/۷۴	۱۰/۳۶±۴۴/۶۹	0.02
هموگلوبین A1c	۱/۶۹±۸/۰۷	۱/۹۰±۸/۵۸	</0.001
هموگلوبین	۱/۴۹±۱۳/۱۳	۱/۸۷±۱۲/۷۷	0.005
سطح کراتینین	۰/۲۴±۰/۰۹۳	۰/۵۱±۱/۰۱	0.05
شاخص توده بدنی	۴/۶۷±۲۹/۹۵	۴/۴۱±۲۸/۸۴	0.001
جنسیت: مرد	۱۷۳(۴۰/۸)	۱۲۹(۴۲/۴)	0.66
زن	۲۵۱(۵۹/۲)	۱۷۵(۵۷/۶)	
سابقه خانوادگی دیابت: ندارد	۹۲(۲۱/۷)	۵۷(۱۸/۸)	0.33
دارد	۳۳۲(۷۸/۳)	۲۴۷(۸۱/۳)	
پر فشاری خون: ندارد	۲۳۹(۵۶/۴)	۱۳۰(۴۲/۸)	</0.001
دارد	۱۸۵(۴۳/۶)	۱۷۴(۵۷/۲)	
چربی خون بالا: ندارد	۷۳(۱۷/۲)	۳۹(۱۲/۸)	0.11
دارد	۳۵۱(۸۲/۸)	۲۶۵(۸۷/۲)	
سابقه نفروپاتی: ندارد	۳۰۳(۷۱/۵)	۱۷۰(۵۵/۹)	</0.001
دارد	۱۲۱(۲۸/۵)	۱۳۴(۴۴/۱)	
ایسکیمیک قلبی: ندارد	۳۱۶(۷۴/۵)	۱۵۹(۵۲/۳)	</0.001
دارد	۱۰۸(۲۵/۵)	۱۴۵(۴۷/۷)	
سابقه نوروپاتی: ندارد	۲۳۱(۵۴/۵)	۱۳۶(۴۴/۷)	0.1
دارد	۱۹۳(۴۵/۵)	۱۶۸(۵۵/۳)	
سابقه مصرف سیگار: ندارد	۳۸۲(۹۰/۱)	۲۸۱(۹۲/۴)	0.28
دارد	۴۲(۹/۹)	۲۳(۷/۶)	
سابقه مصرف مواد: ندارد	۴۲۰(۹۹/۱)	۳۰۰(۹۸/۷)	0.73
دارد	۴(۰/۹)	۴(۱/۳)	

جدول شماره ۲: فراوانی مراحل مختلف بیماری در مبتلایان به دیابت نوع ۲ در گروه با رتینوپاتی

مرحله رتینوپاتی	تعداد	درصد
غیر پرولیفراتیو خفیف	۲۰۴	۶۷/۱
غیر پرولیفراتیو متوسط	۲۵	۸/۲
غیر پرولیفراتیو شدید	۶	۲
پرولیفراتیو	۶۱	۲۰/۱
ادم ماکولار	۸	۲/۶

جدول شماره ۳: نتایج تحلیل تک متغیره رابطه ی متغیرهای جمعیتی شناختی و عوامل اثرگذار بر طول مدت زمان تشخیص دیابت نوع ۲ تا بروز رتینوپاتی دیابتی با استفاده از گرسون و ایل زمان شکست شنایده

متغیرها	ضریب رگرسیون	خطای معیار	فاصله اطمینان (۹۵ درصد)	سطح معنی داری
جنسیت (زن/مرد)	0.036	0.06	(-0.083, 0.154)	0.554
سابقه بیماری قلبی و عروقی (خیر/بله)	0.007	0.06	(-0.111, 0.126)	0.906
سابقه نوروپاتی (خیر/بله)	0.018	0.06	(-0.099, 0.136)	0.759
وضعیت سیگاری (خیر/بله)	0.019	0.113	(-0.202, 0.239)	0.868
وضعیت اعتیاد به مواد (خیر/بله)	0.013	0.261	(-0.289, 0.665)	0.638
سن تشخیص دیابت (سال)	-0.008	0.003	(-0.013, 0.002)	0.004
سن اولین مراجعه (سال)	0.007	0.003	(0.001, 0.012)	0.019
هموگلوبین	-0.005	0.017	(-0.028, 0.028)	0.677
هموگلوبین A1c (درصد)	-0.233	0.016	(-0.253, 0.009)	0.153
کراتینین	0.004	0.056	(-0.101, 0.110)	0.835
شاخص توده بدنی	0.008	0.007	(-0.007, 0.022)	0.314
سابقه پر فشاری خون (خیر/بله)	0.012	0.06	(-0.105, 0.222)	0.889
سابقه نفروپاتی (بله/خیر)	-0.108	0.06	(-0.225, 0.009)	0.073
سابقه چربی خون بالا (خیر/بله)	0.074	0.088	(-0.010, 0.337)	0.049
سابقه خانوادگی دیابت (بله/خیر)	0.109	0.076	(-0.039, 0.258)	0.149

*معنی دار در سطح 0.05

سابقه بیماری های قلبی و عروقی، سابقه نوروپاتی، وضعیت سیگاری بودن، وضعیت اعتیاد، هموگلوبین، هموگلوبین A1c، سابقه پر فشاری خون، سابقه نفروپاتی، سابقه خانوادگی دیابت، سطح کراتینین و شاخص توده بدنی معنی دار نبودند ($p > 0.05$).

به منظور تعیین عوامل موثر بر مدت زمان تا ابتلا به رتینوپاتی، کلیه متغیرهای معنی دار در مدل تک متغیره و متغیرهایی با $p < 0.05$ وارد مدل چند متغیره شدند. ابتدا برای ارزیابی مناسب بودن مدل و ایل و فرضیه AFT از روش گرافیکی $\log(-\log)$ تابع $S(t)$ در برابر $\log(t)$ استفاده شد. در این روش اگر نمودار رسم شده برای سطوح مختلف متغیر مورد نظر به صورت خطوط مستقیم و موازی باشد به ترتیب فرضیه های و ایل و AFT برقرار است. نتایج حاصل نشان داد که این فرضیات برای کلیه متغیرهای مدل به جز متغیر سابقه چربی خون بالا تقریباً برقرار است که در این صورت متغیر مورد نظر وارد مدل چند متغیره نشد. نمودار شماره ۳ برقراری این فرضیات را برای متغیر زمان تشخیص دیابت نشان می دهد. جدول شماره ۴ متغیرهای معنی دار در مدل چند متغیره و عامل شتاب را نشان می دهد. همان طور که مشاهده می شود، متغیرهای سن در زمان تشخیص دیابت، سابقه پر فشاری خون، سابقه نفروپاتی، سن در اولین مراجعه و هموگلوبین A1c عوامل تاثیر گذار بر زمان تا ابتلا به رتینوپاتی به دست آمدند ($p < 0.05$). عامل شتاب در جدول شماره ۴ نشان می دهد، میانه زمان تا ابتلا به رتینوپاتی (مدت زمانی که ۵۰ درصد افراد پیشامد مورد نظر را تجربه می کنند) در بیماران با میزان ۸ درصد $HbA1c >$ بیماران بدون سابقه پر فشاری خون و بیماران با سابقه نفروپاتی به ترتیب ۰/۸۹، ۰/۲۵ و ۰/۸۷ برابر سایر بیماران و هم چنین میانه زمان تا ابتلا در بیماران با سن بیش تر از میانگین در زمان تشخیص و اولین مراجعه به ترتیب ۰/۹۷ و ۱/۰۳ برابر سایر بیماران می باشد.

دیابت گزارش شده است (۱۶). در مطالعه ما نیز کم‌ترین و بیش‌ترین درصد ابتلا به رتینوپاتی به ترتیب بین سال‌های ۵ تا ۱۰ سال (۳۶ درصد) و بیش از ۲۰ سال (۶۷ درصد) پس از تشخیص دیابت بوده است. با توجه به این که استان مازندران دارای رتبه دوم چاقی در کشور می‌باشد بنابراین بالابودن ریسک دیابت و رتینوپاتی ناشی از آن در این منطقه دور از انتظار نیست.

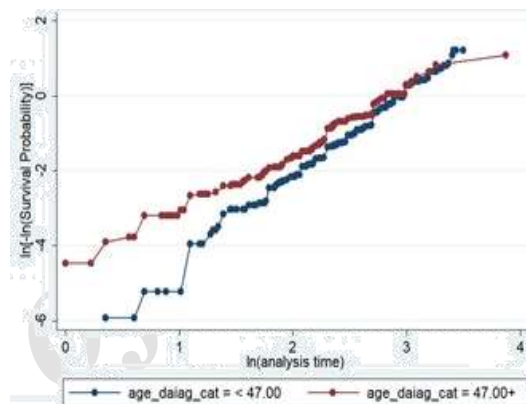
در مطالعه حاضر هموگلوبین A1c به عنوان یک عامل مهم و موثر بر مدت زمان تا ابتلا به رتینوپاتی شناخته شد. بر این اساس میانه زمان تا ابتلا به رتینوپاتی (مدت زمانی که ۵۰ درصد افراد پیشامد مورد نظر را تجربه می‌کنند) در بیماران با هموگلوبین A1c بالاتر از ۸ درصد، ۱۱ درصد کم‌تر از سایر بیماران به دست آمد به عبارتی افرادی که A1c بالاتری داشتند در مقایسه با سایر بیماران زمان تا ابتلای کوتاه‌تری داشتند. میزان کنترل قندخون اغلب به وسیله HbA1c سنجیده می‌شود که میزان بالاتر آن (>۶/۵) از دیگر عوامل خطر رتینوپاتی می‌باشد (۱۹-۱۷). بالا بودن قندخون موجب آسیب به عروق خونی شده و در صورتی که عروق اطراف شبکه دچار آسیب شود پروتئین و چربی در عروق رسوب کرده و عروق قادر به حمل اکسیژن به شبکه نخواهند بود که در دراز مدت می‌تواند صدمات جدی بر بینایی وارد آورد (۲۰).

در مطالعه Tam که بر روی ۴۴۲۳ بیمار مبتلا به دیابت در هنگ کنگ انجام شد، نتایج نشان داد که میزان A1c مدت زمان ابتلا به دیابت و فشارخون از عوامل موثر بر ابتلا به رتینوپاتی دیابتی و پیشرفت آن می‌باشد (۲۲). در مطالعه‌ای دیگر که به صورت طولی گذشته نگر و مبتنی بر جمعیت در سال ۲۰۱۸ بر روی ۶۱۵ بیمار مبتلا به دیابت انجام گرفت، نتایج نشان داد که بین میزان هموگلوبین A1c در شروع مطالعه و در طول پیگیری در دو گروه با و بدون رتینوپاتی از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود دارد (۲۳). هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر که به صورت مقطعی بر روی ۳۴۰ بیمار

جدول شماره ۴: نتایج تحلیل چند متغیره رابطه‌ی متغیرهای جمعیت شناختی و عوامل اثرگذار بر طول مدت زمان تشخیص دیابت نوع ۲ تا بروز رتینوپاتی دیابتی با استفاده از گرسون و ایل زمان شکست شناسیده

متغیرها	ضریب رگرسیونی	عامل شتاب	سطح معنی داری	(فاصله اطمینان ۹۵درصد)
سن اولین مراجعه (سال) (بیشتر از میانگین کمتر از میانگین)	۰/۰۳۳	۱/۰۳	<۰/۰۰۱*	(۰/۰۲۵، ۰/۰۴۱)
هموگلوبین A1c (درصد) (بیشتر از ۸ کمتر از ۸)	-۰/۱۱۳	۰/۸۹	۰/۰۳۴*	(-۰/۲۱۸، ۰/۰۰۹)
سابقه پر فشاری خون (خیر/بله)	۰/۲۲۵	۱/۲۵	<۰/۰۰۱*	(۰/۱۰۹، ۰/۳۳۹)
سابقه نقره‌پاتی (بله/خیر)	-۰/۱۳۷	۰/۸۷	۰/۰۱۲*	(-۰/۲۴۴، -۰/۰۳۰)
سابقه خانودگی دیابت (بله/خیر)	۰/۱۰۸	-	۰/۱۱۰	(-۰/۰۲۵، ۰/۱۴۲)
سن تشخیص دیابت (سال) (بیشتر از میانگین کمتر از میانگین)	-۰/۰۲۹	۰/۹۷	<۰/۰۰۱*	(-۰/۰۳۶، -۰/۰۲۲)

* معنی دار در سطح ۰/۰۵



نمودار شماره ۳: ارزیابی فرضیه و ایل برای اثر متغیر سن تشخیص دیابت بر مدت زمان تا ابتلا به رتینوپاتی در بیماران دیابت نوع ۲

بحث

در این مطالعه بروز رتینوپاتی ۴۱/۸ درصد تعیین شد که نشان دهنده میزان بروز بالای این بیماری می‌باشد. در مطالعه El Haddad در کشور عمان شیوع رتینوپاتی ۴۲/۴ درصد و در مطالعه‌ای دیگر که توسط عسکری شاهی در سال ۸۹ بر روی ۴۵۹ بیمار دیابتی نوع دو در یزد انجام گرفت شیوع رتینوپاتی ۴۰/۷ درصد گزارش شده است (۱۵، ۱۴) که اختلاف معنی‌داری با مطالعه ما مشاهده نشده است. در مطالعه مبتنی بر جمعیتی که توسط استقامتی و همکاران در سال‌های ۲۰۱۵ و ۲۰۱۶ انجام گرفت کم‌ترین و بیش‌ترین درصد ابتلا به رتینوپاتی به ترتیب در سال‌های کم‌تر از ۵ سال (۱۲/۲ درصد) و بیش‌تر از ۲۰ سال (۴۰/۸ درصد) پس از تشخیص

مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۳۰۴ فرد غیر دیابتی در سال ۲۰۱۸ انجام گرفت ارتباط معنی داری بین هموگلوبین A1c و وجود رتینوپاتی و پیشرفت آن مشاهده شد (۲۴). یافته های مطالعه حاضر به وجود اثر قوی سابقه پرفشاری خون بر مدت زمان تا ابتلا به رتینوپاتی اشاره دارد. بر این اساس میانه زمان تا ابتلا به رتینوپاتی در بیماران بدون سابقه پرفشاری خون ۲۵ درصد بیش تر از سایر بیماران به دست آمد. به عبارتی می توان گفت افراد بدون سابقه پرفشاری خون در مقایسه با بیماران با سابقه این عارضه میانه زمان تا ابتلا طولانی تری داشتند. فشارخون بالا موجب آسیب به دیواره های خونی در رگ ها شده، این آسیب دیدگی می تواند در همه جای بدن اتفاق بیفتد در صورتی که عروق داخل شبکیه دچار آسیب شود خون رسانی کاهش یافته و شبکیه دچار آسیب و رتینوپاتی اتفاق می افتد (۲۵).

مطالعات گوناگونی در زمینه ارتباط فشار خون با رتینوپاتی انجام شده است که در برخی به ارتباط بین این دو و در برخی دیگر به عدم ارتباط آن ها اشاره شده است. در مطالعه اکبرزاده و کاشانی به منظور بررسی عوامل مرتبط با رتینوپاتی دیابتی در همدان، پرفشاری خون با ۵۴/۶ درصد فراوانی بیش ترین همراهی با رتینوپاتی را داشت که اختلاف مشاهده شده در فراوانی مذکور از نظر آماری نیز معنی دار به دست آمد (۲۶). در مطالعه عسکری شاهی و همکاران که به منظور تحلیل عوامل موثر بر تشخیص رتینوپاتی، از مدل های پارامتری و کاکس استفاده شد، پرفشاری خون در آنالیز تک متغیره به عنوان یک عامل خطر برای تشخیص رتینوپاتی مشخص شد ولی در آنالیز چند متغیره ارتباط معنی داری بین سابقه پرفشاری خون و تشخیص رتینوپاتی یافت نشد (۲۷).

مطالعه وهابی و همکاران در تهران نیز نشان داد ابتلا به پرفشاری خون در حدود ۵۰ درصد شانس ابتلا به رتینوپاتی را افزایش می دهد (۲۸).

نفروپاتی دیابتی علت اصلی بیماری کلیه در بیماران دیابتی می باشد که تقریباً ۴۰ درصد بیماران به آن مبتلا

هستند و با میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری مشخص می شود (۲۹). آلبومینوری یک شاخص پیشرفت رتینوپاتی دیابتی در مرحله NPDR (رتینوپاتی دیابتی غیر پرولیفراتیو) است و با افزایش میانگین آلبومین ادراری می توان انتظار داشت که رتینوپاتی نیز پیشرفت نماید (۳۰).

در مطالعه حاضر سابقه نفروپاتی یکی از مهم ترین عوامل تاثیر گذار بر مدت زمان تا ابتلا به رتینوپاتی معرفی شد. بر این اساس میانه زمان تا ابتلا به رتینوپاتی در بیماران با سابقه نفروپاتی ۱۳ درصد کم تر از بیماران بدون این عارضه گزارش شد به عبارتی بیماران مبتلا به نفروپاتی در مقایسه با سایر بیماران میانه زمان تا ابتلا کوتاه تری داشتند.

در سایر مطالعات از جمله مطالعه دهقان و همکاران نیز که به صورت مقطعی و مبتنی بر جمعیت بر روی ۲۳۲۰ بیمار در شهرستان یزد صورت گرفت، نفروپاتی و آلبومینوری به طور معناداری در مبتلایان به DR (رتینوپاتی دیابتی) بیش از سایرین گزارش شد (۲۱). در مطالعه صفایی و همکاران در اصفهان نیز مهم ترین عوامل تعیین کننده در ارتباط با بروز رتینوپاتی، فشارخون بالا و وجود میکروآلبومینوری گزارش شده است (۳۱).

در این مطالعه سن بیماران شامل سن در زمان تشخیص دیابت و سن اولین مراجعه آنان اثر معنی دار قوی بر مدت زمان تا ابتلا به رتینوپاتی داشت. بر این اساس میانه زمان تا ابتلا بیماری که در زمان تشخیص دیابت سن بالاتر از میانگین داشتند نسبت به سایر بیماران ۳ درصد کم تر به دست آمد. به عبارتی بیماری که در زمان تشخیص دیابت سن بالاتری داشتند به دلیل تاخیر در تشخیص دیابت و عدم کنترل قند خون میانه زمان تا ابتلا کوتاه تری داشتند و هم چنین میانه زمان تا ابتلا بیماری که در اولین مراجعه خود سنی بیش تر از میانگین داشتند نسبت به سایر بیماران ۳ درصد بیش تر بود. تشخیص دیابت در مراکز غیر از درمانگاه مورد نظر از جمله مراکز پزشک خانواده و یا درمانگاه های عمومی در این دسته از بیماران و مراجعه در سنین بالاتر به

درمانگاه موردنظر، هم‌چنین انجام معاینات دوره‌ای منظم و کنترل قندخون موجب شده است که میانه زمان تا ابتلای این افراد در مقایسه با سایر بیماران طولانی‌تر باشد. مطالعات گوناگونی در زمینه ارتباط سن و ابتلا به رتینوپاتی انجام گرفته است از جمله مطالعه کوهیان در شاهرود و اکبرزاده در همدان که به وجود ارتباط آماری معنی دار بین سن و رتینوپاتی اشاره کرده‌اند (۳۲،۲۶). مطالعه داوری در بیرجند نیز به همبستگی مثبت بین رتینوپاتی و سن بیماران اشاره دارد (۸). در مطالعه قره آغاجی در تهران نیز بین شدت رتینوپاتی و سن تشخیص دیابت ارتباط معنی‌داری گزارش شده است (۳۳).

در مطالعه حاضر بین متغیر جنسیت و زمان تا ابتلا به رتینوپاتی رابطه معنی‌داری مشاهده نشد. هم‌چنین در مطالعات مشابه جنسیت به‌عنوان یک فاکتور پیش‌بینی‌کننده موثر در ابتلا به رتینوپاتی معرفی نشده است (۳۵،۳۴). در مطالعه آقادوست و صدر نیز بین جنسیت و بروز رتینوپاتی از نظر آماری ارتباطی مشاهده نشده است (۳۶). در این مطالعه شاخص توده بدنی به‌عنوان عامل خطر در ابتلا به رتینوپاتی شناخته نشد. در مطالعه معنویت و همکاران نیز که بر روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو در شهر یزد انجام شد ارتباط معنی‌داری بین شاخص توده بدنی و رتینوپاتی مشاهده نشده است (۳۷).

در مطالعه عسکری شاهی، خطر بروز رتینوپاتی در افراد سیگاری در مقایسه با افراد غیر سیگاری ۰/۸۲ گزارش شده است که این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. در مطالعه دیگر نیز دیده شد که مصرف سیگار در بروز رتینوپاتی در افراد جوان مبتلا به دیابت نوع ۲ نقش دارد در حالی که هیچ ارتباط معنی‌داری بین بروز رتینوپاتی و افراد با شروع دیررس دیابت یافت نشد (۳۸،۱۴). در مطالعه ما نیز هیچ ارتباطی بین اعتیاد به سیگار و مواد مخدر و ابتلا به رتینوپاتی مشاهده نشد. هم‌چنین در مطالعه حاضر وجود سابقه دیابت در خانواده اثر معنی‌داری بر زمان تا ابتلا به رتینوپاتی نداشت. مطالعات مشابه نیز ارتباط معنی‌داری

بین بروز رتینوپاتی و سابقه دیابت در خانواده گزارش نکرده‌اند (۳۷،۳۵،۱۴). مطالعات انجام گرفته ارتباط هیپرلیپیدمی را با شیوع عوارض میکروواسکولار و از جمله رتینوپاتی گزارش کرده‌اند و افزایش کلسترول را در ایجاد لکه‌های پنبه مانند موثر دانسته‌اند (۴۰،۳۹). با آن‌که در بسیاری از مطالعات دیس لیپیدمی به‌عنوان عامل همراه DR شناخته شده است اما در مطالعات دیگر نتایج متفاوتی از نظر ارتباط دیس لیپیدمی و DR وجود دارد (۴۱،۱۸). در مطالعه ما هیپرلیپیدمی در آنالیز تک متغیره اثر معنی‌داری بر زمان تا ابتلا به رتینوپاتی داشت اما به دلیل نقض فرضیه AFT در مدل چند متغیره وارد نشد.

به‌طور کلی این مطالعه نشان داد که ارتباط واضحی بین سابقه نفروپاتی، سابقه پرفشای خون، سن بیماران شامل سن تشخیص دیابت و سن اولین مراجعه و میزان هموگلوبین A1c با زمان تا ابتلا به رتینوپاتی وجود دارد. لذا توصیه می‌شود بیماران دیابتی به‌طور منظم از لحاظ پرفشاری خون و کنترل قند خون مورد بررسی قرار گیرند. هم‌چنین تشخیص زود هنگام دیابت، انجام معاینات اولیه چشم برای تشخیص زودرس رتینوپاتی، آزمایشات آلبومینوری جهت تشخیص نفروپاتی و کنترل دیگر عوامل خطر در تمام بیماران دیابتی نوع ۲ در بدو تشخیص ضروری به نظر می‌رسد. سوگیری اطلاعاتی یکی از محدودیت‌های این مطالعه بود که با توجه به سوابق پرونده پزشکی بیمار و همکاری جمع‌آوری‌کننده و پزشکان معالج و هم‌چنین تماس حضوری و تلفنی با بیماران و همراهان، آن را به حداقل ممکن رساندیم.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد عواملی نظیر سن بیماران، سابقه نفروپاتی، سابقه پرفشاری خون و میزان بالای هموگلوبین A1c از مهم‌ترین عوامل تاثیرگذار بر مدت زمان تا ابتلا به رتینوپاتی می‌باشند. هم‌چنین درصد ابتلا به رتینوپاتی در مطالعه فوق ۴۱/۸ درصد می‌باشد که نشان‌دهنده بروز بالای این عارضه می‌باشد. لذا

معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به دلیل حمایت مالی از طرح مصوب ۶۱۸۲ اعلام می‌دارند. در ضمن مقاله فوق دارای کد اخلاق به شماره: IR.MAZUMS.REC.1396.6182 می‌باشد.

راهکارهای مناسب جهت کنترل این بیماری و پیشگیری و درمان عوارض آن ضروری به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از

References

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-1053.
2. Saikumar S, Giridhar A, Mahesh G, Elias A, Bhat S. Awareness about eye diseases among diabetic patients: a survey in South India. *Community Eye Health* 2007; 20(61): 16-17.
3. Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases* 2016; 1(1): 3.
4. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations In: *Diabetes in America*. Aubert R. Washington, DIANE Pub; 1995; p: 409-427.
5. Rajavi Z, Katibeh M, Ziaei H, Fardesmaeilpour N, Sehat M, Ahmadi H, et al. Rapid assessment of avoidable blindness in Iran. *Ophthalmology* 2011; 118(9): 1812-1818.
6. Soori H, Ali JM, Nasrin R. Prevalence and causes of low vision and blindness in Tehran Province, Iran. *J Pak Med Assoc* 2011; 61(6): 544-549.
7. Ola MS, Nawaz MI, Siddiquei MM, Al-Amro S, El-Asrar AMA. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2012; 26(1): 56-64.
8. Davari M, Kalbasi S, Yaghoobi G, Sharifzadeh G, Khodashenas M. Risk factors for diabetic retinopathy in type II diabetes mellitus. *Bina J Ophthalmol* 2008; 14(1): 10-15 (Persian).
9. Hosseini M, Mohammad K, Rahimzadeh M, Mahmoodi M. Comparison of survival models in studying breastfeeding duration. *Hakim Research Journal* 2007; 10(1): 66-71 (Persian).
10. Cox DR. *Regression models and life-tables*. Breakthroughs in statistics: New York: Springer; 1992.
11. Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*: New York: Springer; 2006.
12. Henderson R. Problems and prediction in survival-data analysis. *Stat Med* 1995; 14(2): 161-184.
13. Kleinbum D, Klein M. *Survival analysis: a self-learning text*. 3th ed. New York: Springer; 2012.
14. Askarishahi M, Hajizadeh E, Afkhami-Ardakani M. Factors affecting retinopathy in patients with type 2 diabetes by analyzing the current status data. *Tehran Univ Med J* 2011; 68(11): 674-680 (Persian).
15. El Haddad OA, Saad MK. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy among Omani diabetics. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(8): 901-906.
16. Esteghamati A, Larijani B, Aghajani MH, Ghaemi F, Kermanchi J, Shahrami A, et al. Diabetes in Iran: prospective analysis from first nationwide diabetes report of National Program for Prevention and Control of

- Diabetes (NPPCD-2016). *Sci Rep* 2017; 7(1): 13461.
17. Brian G, Sikivou B, Fischer-Harder K, Szetu J, Qoqonokana MQ, Ramke J. Diabetic eye disease among adults in Fiji with previously undiagnosed diabetes. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2011; 39(7): 682-690.
 18. Nayak BS, Roberts L. Relationship between inflammatory markers, metabolic and anthropometric variables in the Caribbean type 2 diabetic patients with and without microvascular complications. *J Inflamm (Lond)* 2006; 3(1): 17.
 19. Wong TY, Klein R, Islam FA, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(3): 446-455.
 20. Aponte J. Prevalence of normoglycemic, prediabetic and diabetic A1c levels. *World J Diabetes* 2013; 4(6): 349-357
 21. Dehghan M, Katibeh M, Ahmadi H, Ramezani A, Moradian S, Noorinia R, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in Yazd Province. *Bina J Ophthalmol* 2013; 18(4): 375-391 (Persian).
 22. TKW T. Epidemiological study of diabetic retinopathy in a primary care setting in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2005; 11(6): 438-444.
 23. Shani M, Eviatar T, Komaneshter D, Vinker S. Diabetic Retinopathy—Incidence And Risk Factors In A Community Setting-A Longitudinal Study. *Scand J Prim Health Care* 2018; 36(3): 237-241.
 24. Carbonell M, Castelblanco E, Valldeperas X, Betriu À, Traveset A, Granado-Casas M, et al. Diabetic retinopathy is associated with the presence and burden of subclinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 66.
 25. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(20): 2253-2262.
 26. Akbarzadeh S, Mani-Kashani K. Evaluation of Types of Diabetic Retinopathies and Associated Factors in Diabetic Patients. *Tabriz Univ Med Sci J* 2006; 28(2): 15-18 (Persian).
 27. Askarishahi M, Keshavarzi F, Afkhami Ardakani M, Falahzadeh H. Using parametric and Cox models in analysis of factors influencing the diagnosis of retinopathy in type II diabetes. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014; 24(113): 28-35 (Persian).
 28. Vahabi N, Salehi M, Zayeri F, Yaseri M. Application of Bayesian logistic regression for determining the risk factors of diabetic retinopathy. *Razi J Med Sci* 2015; 22(135): 131-139 (Persian).
 29. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes care* 2005; 28(1): 164-176.
 30. Shahbazian H, Pheghhi M, Shahbazian H, Sadeghi A, Karimimoghadm A, Ahmadzadeh A, et al. Evaluation of relationship between prevalence and intensity of diabetic retinopathy & nephropathy among type 2 diabetes patients referred to Golestan hospital diabetes clinics. *Jundishapur Med Scientific J* 2006; 5(3): 600-630 (Persian).
 31. Safaie H, Amini M, Behrouz J, Teimouri A. Retinopathy in newly diagnosed type 2 diabetic patients, prevalence and risk factors. *Iranian Journal of Diabetes and Lipids* 2006; 5(3): 235-243.

32. Kohian H, Sohrabi MB, Zolfaghari P, Shaker S, Farsad R, Yahyaei E. The Prevalence and related factors of diabetic retinopathy in Shahroud. *Knowledge & Health* 2013; 7(4): 179-184 (Persian).
33. Aghaji-Asl R, Phaghihzadeh S, Meshkani M, Kazemnezhad A, Babai G, Rouhipour R, et al. A survey of effective causes on retinopathy in younger onset diabetes type I PATIENTS, viabivariate bayesian cumulative. *J Urmia Univ Med Sci* 2008; 19(4): 340-345 (Persian).
34. Manaviat M, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M. Four years incidence of diabetic retinopathy and effective factors on its progression in type II diabetes. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18(4): 572-577.
35. Javadi MA, Katibeh M, Rafati N, Dehghan MH, Zayeri F, Yaseri M, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Tehran province: a population-based study. *BMC Ophthalmol* 2009; 9(1): 12.
36. Aghadoost D, Sadr S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in diabetic patients of Kashan Diabetic Center in 2002-03. *Feyz* 2005; (33): 62-65.
37. Maanaviat M, Afkhami AM. Study of the rate of presence of retinopathy in diabetic type ii patients referring to the yazd diabetic center. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2003; 10(4): 7-19 (Persian).
38. Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991; 14(2): 119-126.
39. Chowdhury T, Hopkins D, Dodson P, Vafidis G. The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: is there a place for lipid lowering therapy? *Eye* 2002; 16(6): 689-693.
40. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98(8): 1261-1265.
41. Herman W, Aubert R, Engelgau M, Thompson T, Ali M, Sous E, et al. Diabetes mellitus in Egypt: glycaemic control and microvascular and neuropathic complications. *Diabet Med* 1998; 15(12): 1045-1051.