

اپیدمیولوژی نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابتی شناخته شده دیابت غیر وابسته به انسولین شهر اصفهان در سال ۱۳۷۶: شیوع و عوامل خطر*

دکتر شهزاد شهیدی^۱؛ دکتر جواد مقتدری؛ دکتر شیوا صیرفیانیپور؛ دکتر مسعود امینی؛ دکتر فرساد افشین‌نیا؛ تاج‌الملوک امامی

چکیده مقاله

مقدمه. هدف از انجام این مطالعه تعیین شیوع و عوامل خطر نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابتی شناخته شده تیپ ۲ شهر اصفهان در سال ۱۳۷۶ می‌باشد.

روشها. این بررسی یک مطالعه مقطعی است که در مدت ۶ ماه اول سال ۱۳۷۶ روی بیماران دیابتی شناخته شده تیپ ۲ مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان به انجام رسید. از جمعیت مذکور به روش نمونه‌گیری سیستماتیک، ۳۰۰ بیمار برای مطالعه انتخاب شدند. بیماران از نظر متغیرهای: سن، جنس، مدت ابتلاء به دیابت، قد، وزن، نوع درمان، فشار خون سیستولی و دیاستولی، گلوکز ناشتای پلاسما، هموگلوبین A1c، کلسترول و تری‌گلیسرید سرمی و نیز از نظر وجود پروتئین اوری مورد بررسی قرار گرفتند. در مرحله بعد بیماران تحت معاینات تخصصی قلب و عروق و چشم قرار گرفتند تا وجود ایسکمی قلبی و رتینوپاتی دیابتی در بیماران مشخص گردد.

نتایج. شیوع پروتئین‌اوری در مردان ۲۸/۷٪، در زنان ۲۳/۰٪ و در کل ۲۴/۷٪ گزارش می‌گردد. در تحلیل نهایی براساس رگرسیون لجستیک، عوامل خطر تعیین‌کننده وجود پروتئین‌اوری در بیماران دیابتی شناخته شده تیپ ۲ عبارتند از: فشار خون سیستولی، هموگلوبین A1c، تری‌گلیسرید سرم، افزایش BMI در حضور ایسکمی قلبی و نوع درمان. بحث. عوامل قابل مداخله‌ای از قبیل فشار خون و وضعیت گلیسمیک باید بخوبی در بیماران کنترل شوند تا از پیشرفت سیر نفروپاتی دیابتی کاسته شود.

مقدمه

در بیماری دیابت سیر طبیعی نفروپاتی دیابتی از یک افزایش ساده در میزان فیلتراسیون گلومرولی شروع و تا از کار افتادگی کامل کلیه ادامه می‌یابد. در این میان میکروآلبومینوری و پروتئین‌اوری واضح نیز مراحل حد وسط این سیر در نفروپاتی دیابتی می‌باشند (۱). از این رو نفروپاتی دیابتی خود شامل یک طیف

وسیع از مشکلات کلیوی می‌باشد. دیابتی‌هایی که دچار پروتئین‌اوری می‌شوند در مقایسه با سایر بیماران دیابتی پیش‌آگهی وخیم‌تری دارند (۲). از طرفی اندازه‌گیری مستوالی میزان پروتئین‌اوری به عنوان یک مارکر توسعه نفروپاتی دیابتی مطرح است (۳). توجه به پیش‌آگهی بدتر بیماران با پروتئین‌اوری در دیابت و نیز وجود عوامل خطر مستعدکننده استقرار و پیشرفت پروتئین‌اوری باعث توجه به سیاست‌های درمانی خاص در راستای کاهش این عوامل خطر و نیز کاهش میزان آلبومینوری و یا سیر قهقراپی عملکرد کلیه می‌گردد. این در حالی است که هیچ مطالعه‌ای که شیوع نفروپاتی دیابتی را در بیماران دیابتی تیپ ۲ نشان دهد و نیز عوامل خطر وجود این عارضه را معرفی نماید تاکنون در کشور به اجرا در نیامده است. از این رو بر آن شدیم تا ضمن تعیین شیوع میزان پروتئین‌اوری در بیماران دیابتی شناخته شده تیپ ۲، عوامل خطر تعیین‌کننده وجود این عارضه را نیز شناسایی نماییم.

روشها

این مطالعه یک تحقیق مقطعی است که در یک فاصله زمانی ۶ ماهه در ابتدای سال ۱۳۷۶ به انجام رسیده است. جمعیت هدف مورد مطالعه بیماران با دیابت شناخته شده تیپ ۲ بودند که تحت پوشش مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان قرار داشتند. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که این بیماران نماینده واقعی و نأریب بیماران دیابتی شناخته شده تیپ ۲ شهر اصفهان هستند (۳ و ۱۷). از جمعیت مذکور به روش نمونه‌گیری تصادفی سیستماتیک، ۳۰۰ بیمار دیابتی جهت مراحل بعدی انتخاب شدند. روش معاینات عمومی و تخصصی و نیز تکنیک‌های آزمایشگاهی بکار رفته در این بررسی مشابه روش‌های بکار گرفته شده برای تعیین عوارض قلبی و

* این طرح به شماره ۷۲۰۱۲ دفتر هماهنگی امور پژوهش ثبت شده و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان پرداخت گردیده است.

۱. مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده امین، خیابان ابن‌سینا، اصفهان

اپیدمیولوژی نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابتی تیپ ۲

تعداد	درصد	تعداد	درصد	سن (سال)
۲۰	(۲۰/۴)	۷۹	(۷۹/۸)	< ۵۰
۲۱	(۲۷/۰)	۸۳	(۷۳/۰)	۵۰-۵۹
۲۳	(۲۶/۷)	۶۳	(۷۳/۳)	> ۶۰
مدت دیابت (سال) \$				
۱۳	(۱۹/۲)	۵۹	(۸۰/۸)	< ۳
۱۰	(۱۳/۵)	۵۹	(۸۵/۵)	۳-۶
۲۳	(۲۹/۶)	۵۷	(۷۰/۳)	۷-۱۲
۲۶	(۳۳/۸)	۵۱	(۶۶/۲)	> ۱۳
گروه‌های BMI (kg/m2)				
۲۲	(۲۲/۲)	۷۷	(۷۷/۸)	< ۲۵
۳۲	(۳۳/۱)	۱۱۳	(۷۷/۹)	۲۵-۲۹
۲۰	(۲۵/۷)	۳۶	(۶۴/۳)	> ۳۰
جنسیت				
۲۵	(۲۸/۷)	۶۲	(۷۱/۳)	مرد
۳۹	(۳۳/۰)	۱۶۳	(۷۷/۰)	زن
استعمال دخانیات \$				
۱۶	(۳۶/۰)	۲۳	(۵۹/۰)	+
۵۸	(۳۳/۴)	۲۰۳	(۷۷/۸)	-
پرفشاری خون #				
۳۶	(۳۵/۶)	۶۵	(۶۴/۳)	+
۳۸	(۱۹/۰)	۱۶۱	(۸۱/۰)	-
ایسکمی قلبی #				
۳۳	(۳۹/۱)	۶۷	(۶۰/۹)	+
۲۱	(۱۶/۳)	۱۵۹	(۸۲/۷)	-
رتینوپاتی دیابتی †				
۲۸	(۳۱/۴)	۸۳	(۶۸/۶)	+
۳۶	(۲۰/۱)	۱۳۳	(۷۹/۹)	-
نوع درمان †				
۳	(۱۲/۱)	۲۹	(۸۷/۹)	بدون درمان
۵	(۱۹/۲)	۲۱	(۸۰/۸)	رژیم
۵۰	(۲۳/۷)	۱۶۱	(۷۶/۳)	قرص
۱۵	(۵۰/۰)	۱۵	(۵۰/۰)	انسولین

\$: P < 0/05 و #: P < 0/01؛ †: P < 0/001؛ ‡: P < 0/005

گروه بیماران با پروتئین‌اوری بیشتر از گروه دیگر می‌باشد. به همین ترتیب نشان داده شده است که شیوع پروتئین‌اوری در افراد با مدت طولانی‌تر دیابت، در حضور پرفشاری خون، ایسکمی قلبی، رتینوپاتی و بالاخره در حضور درمان با انسولین افزایش قابل ملاحظه‌ای داشته است (جدول ۲). با این حال در تحلیل نهایی تنها متغیرهای تعیین‌کننده وجود همزمان پروتئین‌اوری در بیماران، فشار خون سیستولی، هموگلوبین A1، تری‌گلیسرید سرم، افزایش

چشمی در مطالعات گذشته می‌باشد و از نظر مجدد آن خودداری می‌گردد (۵) و (۶). پس از جمع‌آوری اطلاعات مربوط به سن، جنس، مدت دیابت، قد، وزن، نوع درمان، فشار خون سیستولی و دیاستولی، گلوکز ناشتای پلاسما، هموگلوبین A1، کلسترول و تری‌گلیسرید و پروتئین‌اوری، بیماران تحت معاینات تخصصی قلب و عروق برای تعیین ایسکمی قلبی و چشم جهت تعیین رتینوپاتی دیابتی قرار گرفتند.

اطلاعات دسته‌بندی شده و پس از ورود از طریق نرم‌افزار EPI-5 به کامپیوتر، با نرم‌افزار آماری SPSS تحت آنالیز نهایی قرار گرفت. روش تحلیل اطلاعات در مورد متغیرهای کمی در تحلیل‌های یک متغیره با استفاده از آزمون t-student و در مورد متغیرهای کیفی و یا رتبه‌ای با استفاده از آزمون‌های کای-دو و کروسکال-والیس بوده است. در تحلیل نهایی برای تعیین عوامل خطر مستقل تعیین‌کننده وجود پروتئین‌اوری از مدل رگرسیون لجستیک همراه با سنجش اثر متقابل متغیرها با روش پلکانی نزولی، استفاده گردید.

نتایج

در این بررسی ۸۷ مرد و ۲۱۳ زن مورد مطالعه قرار گرفتند. شیوع کلی پروتئین‌اوری در جمعیت تحت مطالعه ۲۴/۷٪ می‌باشد. بطوری‌که این شیوع در مردان ۲۸/۷٪ (۲۵ نفر) و در زنان ۲۳/۰٪ (۴۹ نفر) می‌باشد. تفاوت معنی‌داری در این دو نسبت مشاهده نشد. میانگین و BMI بیماران و نیز توزیع پراکندگی آنها در بیماران با و بدون پروتئین‌اوری تفاوتی با یکدیگر نداشتند. به همین ترتیب میانگین گلوکز ناشتا، هموگلوبین A1 و کلسترول در دو گروه یکسان بوده است (جدول ۱). اما میانگین مدت ابتلا به دیابت و نیز میانگین فشار خون سیستولی، دیاستولی و تری‌گلیسرید سرم در

جدول ۱. مقایسه میانگین متغیرهای کمی برحسب و پروتئین‌اوری و نیز مقایسه شیوع پروتئین‌اوری به تفکیک عوامل خطر در بیماران شناخته شده تیپ ۲ دیابت.

متغیر	بدون پروتئین‌اوری	با پروتئین‌اوری
تعداد	(انحراف معیار) میانگین	(انحراف معیار) میانگین
سن (سال)	۲۲۶	۷۳
مدت (سال)	۵۳/۱۱ (۹/۰۲)	۵۴/۳۵ (۹/۱۶)
BMI (Kg/m2)	۸/۰۷ (۶/۸۷)*	۱۰/۴۷ (۷/۶۰)
فشار سیستولی (mmHg) #	۲۶/۱۳ (۳/۸۲)	۲۷/۰۱ (۴/۱۳)
فشار دیاستولی (mmHg)	۱۲۵/۶۵ (۲۰/۷۷) #	۱۳۰/۰۴ (۲۵/۶۴)
گلوکز ناشتا (mmol/L)	۷۸/۳۶ (۱۰/۸۱)*	۸۲/۸۴ (۱۳/۰۹)
HbA1 (%)	۱۰/۰۲ (۲/۶۹)	۱۰/۱۲ (۲/۴۳)
کلسترول (mmol/L)	۱۰/۹۰ (۲/۲۹)	۱۱/۲۲ (۱/۹۷)
تری‌گلیسرید (mmol/L) S	۵/۷۰ (۱/۰۶)	۵/۸۰ (۱/۱۸)
	۲/۳۱ (۱/۱۶)	۲/۷۳ (۱/۶۴)

جدول ۲. متغیرهای تعیین‌کننده وجود پروتئین اوربی براساس رگرسیون لجستیک در بیماران دیابتی تیپ ۲ شناخته شده

متغیر	معیار مقایسه	(حدود اطمینان <math>OR < 95\%</math>)	مقدار P
فشار سیستولی	افزایش هر ۱۰ میلی‌متر جیوه	۱/۲۹ (۱/۱۴ و ۱/۴۷)	۰/۰۰۰۱
HbA1	افزایش هر یک درصد	۱/۳۰ (۱/۰۶ و ۱/۵۹)	۰/۰۱۱
تری‌گلیسرید	افزایش هر یک میلی‌مول در لیتر	۱/۳۰ (۱/۰۵ و ۱/۶۱)	۰/۰۱۸
ایسکمی قلبی BMIx	افزایش هر یک Kg/m^2 در حضور ایسکمی	۱/۰۲ (۱/۰۱ و ۱/۰۵)	۰/۰۰۵
نوع درمان:			
رژیم	در مقایسه با هیچ درمان	۲/۲۳ (۰/۴۸ و ۱۰/۴۱)	۰/۰۳۵
قرص	در مقایسه با هیچ درمان	۶/۵۸ (۰/۴۸ و ۵/۲۲)	N.S.
انسولین	در مقایسه با هیچ درمان	۲/۶۲ (۱/۱۱ و ۱۶/۱۶)	N.S.

N.S. = بی‌معنی

هیچ نقشی در برخی دیگر از مطالعات نشان نداده است (۱۳). در مطالعه ما نیز تفاوت توزیع سنی حتی در تحلیل‌های یک متغیره نیز مشاهده نگردید. برخلاف سن، در این مطالعه شیوع پروتئین اوربی با افزایش مدت ابتلا به دیابت افزایش یافته است که البته اثر مدت ابتلا به دیابت پس از تصحیح اثر سایر متغیرها نقش اساسی در تعیین وجود پروتئین اوربی نداشته است. این نتایج منطبق بر مطالعه مینه‌سوتا (۱) و برخلاف سایر مطالعاتی می‌باشد که روی اثر قابل ملاحظه مدت ابتلا به دیابت در افزایش شیوع پروتئین اوربی تأکید داشته است (۹ و ۱۰ و ۱۳ و ۱۵ و ۱۶ و ۱۸). شیوع پروتئین اوربی در مردان به میزان اندکی بیشتر از زنان مشاهده گردید. گروه‌های دیگری از پژوهشگران نیز جنسیت مذکر را یکی از عوامل افزایش شیوع و بروز پروتئین اوربی در دیابت دانسته‌اند (۷ و ۱۰ و ۱۹). این در حالی است که مطالعات تجربی بر روی *Toit* نیز شواهدی مبنی بر اثر هورمون‌های جنسی مذکر در ایجاد عوارض دیابت نشان داده‌اند (۲۰). با این حال عده قلیلی نیز شیوع بالاتر پروتئین اوربی را در جنس مونث یافته‌اند (۱۳).

براساس نتایج این مطالعه، میانگین گلوکز ناشتای پلاسما در افراد گروه با و بدون پروتئین اوربی یکسان بوده که مشابه این وضعیت در بیماران کشور کره مشاهده شده است (۱۰). با این حال اکثر مطالعات دیگر از شدت هایپرگلیسمی براساس گلوکز ناشتای پلاسما بعنوان یک عامل خطر قوی در ایجاد پروتئین اوربی در بیماران دیابتی یاد کرده‌اند (۷ و ۱۳ و ۱۵ و ۱۶ و ۲۱). نتایج بدست آمده بدان معنی نیست که کنترل وضعیت گلیسمیک اثری بر ایجاد پروتئین اوربی ندارد، چرا که اگرچه میانگین گلوکز ناشتای پلاسما در دو گروه متفاوت نبوده، بلکه HbA1 بعنوان معیار دقیق‌تری از وضعیت کنترل گلیسمیک بعنوان یک متغیر مستقل با پروتئین اوربی رابطه نشان داده است بطوری که افزایش هر یک درصد HbA1

BMI در افراد دچار ایسکمی قلبی و نیز نوع درمان بوده است بطوری که هر ۱۰ میلی‌متر جیوه افزایش فشار سیستولی، هر ۱٪ افزایش هموگلوبین A1، هر یک میلی‌مول در لیتر افزایش تری‌گلیسرید سرم، هر یک کیلوگرم بر مترمربع افزایش BMI در بیماران دچار ایسکمی قلبی و نیز وجود درمان با انسولین، خطر وجود همزمان پروتئین اوربی را به ترتیب ۱/۲۹، ۱/۳۰، ۱/۳۰، ۱/۰۳، ۱/۳۰ برابر افزایش می‌دهند (جدول ۲).

بحث

در مطالعه‌ای که بر روی جمعیت عمومی روجستر- مینه‌سوتا انجام گرفت، شیوع پروتئین اوربی در دیابت تیپ ۲، ۸/۲٪ بوده است (۷). در مطالعه‌ای مشابه در آمریکا که آن نیز بر روی جمعیت عمومی به انجام رسید شیوع پروتئین اوربی کمتر از ۱۰٪ گزارش گردید (۸). در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک در اروپا انجام گرفت این رقم بالغ بر ۱۴٪ بوده است (۹-۱۰). صرفاً بررسی‌هایی که بر روی نژادهای خاص مناطقی از استرالیا بعمل آمده، میزان شیوع پروتئین اوربی را بین ۲۴٪ تا ۷۵٪ در بیماران دیابتی شناخته شده تیپ ۲ گزارش نموده‌اند (۱۳ و ۱۴).

اگرچه مقایسه نتایج مطالعات مختلف به علت روش‌های تشخیصی متفاوت، توزیع سنی، مدت ابتلا به دیابت و نیز روش‌های نمونه‌گیری انتخاب بیمار به راحتی قابل مقایسه با یکدیگر نیستند، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که شیوع پروتئین اوربی در بیماران ما بالاتر از حد متعارف آن در جهان است.

یک مطالعه در جمعیت عمومی نشان داده است که سن یک عامل خطر قوی در ایجاد پروتئین اوربی است که البته این عامل مستقل از دیابت نبوده است (۷). بر این اساس اثر سن بیشتر از اثر مدت ابتلاء به دیابت در افزایش شیوع پروتئین اوربی نقش داشته در حالی که سن

بمانند، اگر چه ممکن است افزایش شیوع یکی در حضور دیگری همانطور که در این مطالعه مشاهده می‌گردد، رخ دهد.

افزایش فشار خون سیستولی و دیاستولی و نیز اثر مستقل فشار خون سیستولی در تعیین وجود پروتئین اوری از دیگر نتایج این بررسی است. سایر محققین نیز بر افزایش فشار خون در حضور نروپاتی دیابتی تأکید نموده‌اند (۷ و ۹ و ۱۰ و ۱۳ و ۱۴ و ۱۸). البته سؤال مطرح این است که پرفشاری خون عامل ایجاد نروپاتی است یا حاصل آن. در پاسخ باید گفت که هر دو، بطوری که برخی مطالعات کوهورت نشان داده‌اند که وجود پرفشاری خون حتی قبل از شروع دیابت عامل ایجاد آلبومینوری پس از استقرار دیابت بوده است (۲۸). همچنین کنترل فشار خون نه تنها باعث کاهش میزان پروتئین اوری (۲۹)، بلکه باعث کندی روند نارسایی کلیه می‌گردد (۳۰ و ۲۹). در این زمینه مهارکننده‌های آنزیمی سیستم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین اثر خوبی نشان داده‌اند (۳۱ و ۳۲).

در این زمینه افزایش شیوع پروتئین اوری در حضور درمان انسولین در مقایسه با سایر درمان‌ها را قبل از آن که ناشی از اثر انسولین بدانیم، باید ناشی از امکان وجود اختلالات متابولیک و سلولی که باعث ایجاد نیاز به انسولین شده است، بعنوان عامل خطر واقعی در افزایش شیوع پروتئین اوری دانست.

بعنوان نتیجه‌گیری نهایی، با کنترل عواملی از قبیل وضعیت گلیسمیک و نیز کنترل فشار خون بیمار بعنوان عوامل قابل کنترل، باعث کاهش میزان پروتئین اوری و نیز کاهش سیر قهقرایی عملکرد کلیه خواهیم شد. از این رو کنترل این عوامل باید در رأس سیاستهای درمانی در نروپاتی دیابتی قرار گیرد.

احتمال وجود همزمان پروتئین اوری در بیمار دیابتی را ۱/۳۰ برابر افزایش می‌دهد.

تحقیقات انجام گرفته بر روی دیابتی‌های نژاد قفقازی و نیز بر روی آفریقایی‌های آمریکا نشان می‌دهد که BMI در افراد با پروتئین اوری بیشتر از افراد بدون پروتئین اوری بوده است (۹ و ۲۲). برخی نیز چنین رابطه‌ای نیافتند (۱۰). در این بررسی هم میانگین و هم ناهای مختلف BMI در دو گروه یکسان بودند، اما افزایش BMI تنها در بیماران با ایسکمی قلبی با شیوع بالاتر پروتئین اوری رابطه نشان داده است (۲۳). اختلالات لیپوپروتئین نیز باعث افزایش وزن شده و هم باعث تشدید روند آترواسکلروز و ایجاد ایسکمی قلبی می‌گردد. بعلاوه در این بررسی بعنوان شاهدی دیگر بر این مدعا میزان تری‌گلیسرید سرمی در افراد با پروتئین اوری نیز بیشتر از افراد بدون پروتئین اوری بوده است. همچنین در حضور نروپاتی و کاهش عملکرد کلیه، محصولات نهایی هایپرگلیسمی طولانی مدت افزایش قابل ملاحظه یافته (۲۴) و خود باعث تشدید روند آترواسکلروز و نیز افزایش وزن می‌شود (۲۵). از این رو افزایش BMI تنها در حضور ایسکمی قلبی با پروتئین اوری نیز در حضور ایسکمی در مقایسه با افراد بدون ایسکمی بوده است. در زمینه عوارض عروق کوچک، تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که شروع عارضه‌ای نظیر نروپاتی دیابتی باعث تسریع گسترش عوارض چشمی نظیر رتینوپاتی می‌گردد (۲۶ و ۲۷). بطوری که طی یک مطالعه کوهورت این روند خوبی قابل مشاهده می‌باشد. از طرفی همین تأخیر بسیار کوتاه زمانی باعث می‌شود که همبستگی بین رتینوپاتی و نروپاتی دیابتی گاهی در مطالعات مقطعی از نظر مخفی

منابع

1. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stage in diabetic renal disease: With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32(suppl 2): 64-78.
2. Seaquist ER, Goetz FC, Rich SS, et al. Familial clustering of diabetic kidney disease: Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1161-5.
3. Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston, Little, Brown, 1986.
4. Amini M, Afshin - Nia F, Bashardoost N, Aminorroaya A, Shahparian M, Kazemi M. Prevalence and risk factors of diabetes Being published by *Diabetes Res Clin Pract*.
5. توسلی ع الف. امینی م. افشین نیا ف. بررسی تاثیر کنترل گلیسمیک، لیپید پروفایل، پروتئین اوری و درمان توسط انسولین در تعیین شیوع ایسکمی قلبی در بیماران دیابتی شناخته شده شهر اصفهان در سال ۱۳۷۶ در همین شماره.
6. افشتری ع. قنبری ح. امینی م. افشین نیا ف. اپیدمیولوژی رتینوپاتی دیابتی در بیماران دیابتی شناخته شده تیپ ۲ شهر اصفهان در سال ۱۳۷۶: شیوع و عوامل خطر در همین شماره.
7. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, Frohnert PP, Chu CP, o'fallon WM, et. al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1998; 37: 405-12.
8. Wingard DL, Barret - Connor EL, Scheidet - Nave C, Mcphillips JB, Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal and impaired glucose tolerance or NIDDM. *Diabetes care* 1993; 16: 1022-25.

9. Gall MA, Rossing P, skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, et.al. Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 655-61.
 10. Lee KU, Park JY, kim SW, Lee MH, Kim GS, Park SK, et.al. NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 793-9.
 11. Marshall SM, Alberti KGMM. Comparison of the prevalence and associated features of abnormal albumin excretion in insulin dependent and non insulin dependent diabetes. *Q J Med* 1989; 70: 61-71.
 12. Klein R, Klein BEK, Moss S, Demets DL. Proteinuria in diabetes. *Arch Intern Med* 1988; 148: 181-6.
 13. Zimmet P, Dowse G, Finch C, Serjeantson S, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM : lessons from the south pacific. *Diabetes Metab Rev* 1990; 6: 91-124.
 14. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ, Linnane AW. Prevalence and risk factors for micro - and macroalbuminuria in diabetic subjects and entire population of Nauru. *Diabetes* 1989; 38: 1602-10.
 15. Kamenetzky SA, Bennet PH, Dippe SE, Miller M, Lecompte PM. A clinical and histologic study of diabetic nephropathy in the pima indians. *Diabetes* 1974; 23: 61-8.
 16. Fabre J, Balant LP, Dayeer PG, Fox HM, Verneet AT. The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. *Kidney Int* 1982; 21: 703 - 8.
- ۱۷- امینی. م. افشین نیا ف. بررسی وضعیت کنترل گلیسمیک بیماران دیابتی در جمعیت بیماران دیابتی شناخته شده تیپ ۱ و ۲ شهر اصفهان، در سال ۱۳۷۵ در همین شماره.
18. Diabetes Drafting Group: Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers: the world health organization Multinational study of vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1985; 28: 615-40.
 19. Kofoed Enevoldson A, Borch Johnson K, Kreiner S, Nerup J, Deckert T. Declining incidence of persistent proteinuria in type I (insulin dependent) diabetic patients in Denmark. *Diabetes* 1987; 36: 205-9.
 20. Williamson JR, Rowold E, Chang K, Marvel J, Tomilson M, sherman WR, Sex steroid dependency of diabetes induced changes in polyol Metabolism, vascular permeability, and collagen cross linking. *Diabetes* 1986; 35: 20-7.
 21. West KM, Ahuji MMS, Bennet PH, Grab B, Grabauskas V, Mateo de Acosta O, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H, Kosaka K, Krolewski AS, Miki E, Schliack V, Teuscher A: Interrelationships of microangiopathy, Plasma glucose and other risk factors in 3583 diabetic patients: a multinational study. *Diabetologia* 1982; 22: 412-20.
 22. Damsbapātrā A, Bale A, Raghuvanshi MP, Reddi A, Byrne W, suarez S, et. al. Incipient and overt diabetic nephropathy in African Americans with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 297-304.
 23. Niskanen L, Unsitupa M, sarlund H, Slitonn O, Voutilainen E, pnttila, Pyorala K. Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type 2 (non insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1990; 33: 237-43.
 24. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325: 836-42.
 25. Schwartz CJ, Kelley JL, Valente AJ, et al. pathogenesis of the atherosclerotic lesion: Implications for diabetes mellitus. *Diabetes care* 1992; 15: 1156-67.
 26. Klein R, Moss SE, Klein BEK. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993; 100: 1140-6.
 27. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, et al. Risk of proliferative diabetic retinopathy in Juvenile - onset type I diabetes: A 40 - yr follow - up study. *Diabetes care* 1986; 9: 443-52.
 28. Nelson RG, Pettitt DJ, Baird HR, Charles MA, Lin QZ, Bennett PH, et. al. Pre - diabetic blood pressure predicts urinary albumin excretion after the onset of type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus in pima Indians. *Diabetologia* 1993; 36: 998-1001.
 29. Mogensen CE. Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285: 685-8.
 30. Parving HH, Anderson AR, Smidt UM, Oxenboll B, Edshert B, christiansen JS. Diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Diabetologia* 1983; 24: 10-12.
 31. Laffel LMB, McGill JB, Gans DL, on behalf of the North American Microalbuminuria study Group. The beneficial effect of angiotansin - converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with

microalbuminuria. Am J Med 1995; 99: 497-504.

32. Viberti GC, Mogensen CE, Groop LC, et al. for the European Microalbuminuria captopril study Group. Effect of captopril on dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. JAMA 1994; 271: 275-9.
33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. for the collaborative study Group. The effect of angiotensin - Converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993; 329: 1456-62.