ارتباط HDL کلسترول با پروتئینوری در بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو

رزیتا ناصری [۱]، رحمان امرائی [۲*]

۱. استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲. دستیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

*نویسنده مسئول: رحمان امرائی - پست الکترونیکی: drramraie@yahoo.com.

فصلنامه علمی- پژوهشی پرستاری دیابت - زمستان۱۳۹۴؛۴(۱): ۸۴-۷۲

چکیده

مقدمه و هدف: با توجه به اینکه بیماران دیابتی در معرض خطر بالایی برای بروز نفروپاتی هستند و ایجاد نفروپاتی در این بیماران بار جسمی، روحی، روانی، اقتصادی و ... بالایی برای این بیماران، خانواده آن ها و جامعه دارد و باعث مشکل شدن روند درمان و ایجاد عوارض شدیدی در این بیماران می شود لذا تحقیق حاضر جهت بررسی ریسک فاکتورهای بروز پروتئینوری در بیماران دیابتی طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع مقطعی است که در سال ۱۳۹۳ در بیمارستان طالقانی شهر کرمانشاه انجام شد. روش جمع آوری داده ها، با انجام آزمایش در بیماران دیابتی با GFR بالای ۶۰، مراجعه کننده به این بیمارستان بود. آزمایش های درخواستی شامل HDL، کلسترول، تری گلیسرید، LDL بودند که در بیماران مورد بررسی قرار گرفتند. داده ها با استفاده از آزمون های آماری و نرم افزار SPSS ویرایش ۲۱ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: سطح کلسترول، HDL (P=۰/۰۰۱ & OR=۰/۹۶) و جنسیت (P=۰/۰۰۱ & OR=۰/۳۶) قادر بودند به طور معناداری بروز پروتئینوری را پیش بینی نمایند. سن، مدت دیابت، کلسترول Non HDL، TG، LDL و آنمی سهم معناداری در پیش بینی بروز پروتئینوری در این مدل نداشتند (P>۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، جنسیت و سطح کلسترول HDL بر پروتئینوری بیماران دیابتی نوع دو با GFR بالای ۶۰، موثر هستند و شناسایی زودتر و توجه به این فاکتور می تواند در کند کردن پیشرفت نفروپاتی، طراحی مداخلات درمانی و برنامه های کنترل عوارض دیابت کمک کننده باشند.

واژه‌های کلیدی: کلسترول HDL، دیابت نوع دو، پروتئینوری

تاریخ دریافت:۹۴/۰۹/۲۴ **تاریخ پذیرش ۹۴/۱۱/۱۳**

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

مقدمه

دیابت بیماری است که به عنوان بزرگترین مشکل بهداشتی دنیا مطرح می باشد و شایع ترین بیماری متابولیک در انسان است که سبب اختلال در متابولیسم قند، چربی و پروتئین می شود (۱). تعداد بالای افرادی که به دیابت مبتلا هستند باعث شده که سازمان بهداشت جهانی آن را زنگ خطری به ویژه برای کشورهای در حال توسعه بداند. اطلاعات به دست آمده نشان می دهد که ۷/۲٪ از کل بیماران بستری در کشورهای پیشرفته را مبتلایان به دیابت تشکیل می دهند که ۴ تا ۵ درصد از کل مراقبت های بهداشتی را به خود اختصاص می دهند (۲). در ایران براساس آمار سال ۱۳۷۲ بیش از دو میلیون نفر به این بیماری مبتلا هستند که بیش از ۴ درصد کل جمعیت را تشکیل می‌دهد (۳). در بین بیماران دیابتی دیس لیپیدمی یعنی افزایش کلسترول تام، تری گلیسرید و LDL و کاهش سطح HDL شایع است که خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش می‌دهد(۴). اختلال در متابولیسم لیپیدها ناشی از کنترل نامناسب افزایش قند خون در این بیماران می باشد(۵). از جمله عوارض دیابت می‌توان به آترواسکلروز، نارسایی کلیه، کوری و ... اشاره کرد. نفروپاتی دیابتی علت اصلی نارسایی کلیه مرحله نهایی (ESRD) در کشورهای غربی می باشد که مسئول ۴۵٪ موارد پیوند کلیه در بیماران مبتلا بوده و یک معظل سریع الرشد در سرتا سر دنیاست (۶). در واقع افزایش چشمگیر تعداد بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی، نمایانگر افزایش اپیدمیک چاقی، سندرم متابولیک و دیابت شیرین تیپ دو است. فراوانی نفروپاتی کلینیکی در بیماران دیابتی نوع ۱، ۴۰ تا ۵۰ درصد و در بیماران دیابتی نوع ۲، ۱۵ تا ۳۰ درصد گزارش شده است اما گفته می شود که به دلیل شیوع زیاد دیابت نوع دو نسبت به نوع یک، اکثریت مبتلایان به نفروپاتی دیابتی، دیابت نوع دو دارند. در جریان نفروپاتی دیابتیک ممکن است گلومرول ها ناپدید شوند بدون اینکه اثر قابل تشخیصی از آن ها بر جای بماند. ظرفیت عملکرد کلیوی بستگی به تعداد نفرون ها دارد، یعنی تعداد گلومرول ها می توانند به عنوان پارامتر اصلی برای پیگیری و پیشگویی در مورد عملکرد کلیه مورد توجه قرار گیرند (۷). از ریسک فاکتورهای ابتلا به نفروپاتی دیابتی می توان به هیپرگلیسمی، هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی، استعمال دخانیات، سابقه خانوادگی ابتلا به نفروپاتی دیابتی و پلی مرفیسم های ژنی مؤثر بر فعالیت محور رنین- آنژیوتانسین- آلدسترون اشاره کرد. تاریخچه طبیعی نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابتی نوع یک و دو شبیه یکدیگر است. اما از آنجا که شروع دیابت نوع دو بر عکس نوع یک، به آسانی قابل تعیین نیست، دیابتی های نوع دو که به تازگی بیماری آن ها تشخیص داده شده است ممکن است سال ها قبل از کشف نفروپاتی در آن ها مبتلا به بیماری کلیوی شده باشند که به آن نفروپاتی دیابتی پیشرفته گویند. در شروع بیماری، هیپرتروفی کلیوی و هیپرفیلتراسیون گلومرولی دیده می شود. میزان هیپرفیلتراسیون گلومرولی با خطر نفروپاتی بعدی که از نظر بالینی قابل ملاحظه است مطابقت دارد. اولین علامت بالینی نفروپاتی در تقریبا ۴۰٪ بیماران دیابتی، افزایش آلبومینوری است که توسط رادیوایمونواسی حساس قابل تعیین است. به آلبومینوری در حد ۳۰۰-۳۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت میکروآلبومینوری گفته می شود. میکروآلبومینوری در دیابت نوع یک یا دو، ۱۰-۵ سال بعد از شروع بیماری آشکار می شود. معمولاً توصیه می شود که دیابتی های نوع یک را ۵ سال بعد

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

از تشخیص دیابت و بعد از آن سالیانه از نظر آلبومینوری مورد آزمایش قرار داد و از آنجا که زمان شروع دیابت نوع دو اغلب ناشناخته است، لازم است آن ها را به محض تشخیص بیماری و سپس به صورت سالیانه از این نظر مورد بررسی قرار داد(۸). هم چنین مطالعات نشان داده اند که کاهش عملکرد کلیه به طور مستقل با کاهش سطح HDL و کلسترول در بیماران ESRD ارتباط دارد. بعضی از محققین دلیل آن را مختل شدن متابولیسم HDL و کلسترول به واسطه‌ی کاهش عملکرد کلیه می دانند. وانگ گزارش کرده است که سطح HDL و کلسترول با کاهش عملکرد کلیه در افراد مسن ارتباط دارد (۹). بیماران مبتلا به بیماری های کلیوی دیابتی در سرتاسر دنیا در حال افزایش هستند. دلیل تفاوت در نرخ پیشرفت ممکن است چند عاملی باشد و به دو دسته قابل اصلاح و غیر قابل اصلاح طبقه بندی می شوند (۱۱-۱۰). عوامل اقتصادی- اجتماعی مانند سن، جنسیت، تغذیه، چاقی و فشار خون نقش مهمی در پیشرفت نفروپاتی دیابتی ایفا می کنند (۱۲). در بسیاری از مطالعات ارتباط بین سن، جنسیت مرد، میزان پایین GFR در شروع مطالعه، سطح قند خون ناشتا در زمان پذیرش و رتینوپاتی همزمان با کاهش در میزان GFR مشخص شده است (۱۷-۱۳و۱۰). پروتئینوری نیز خود را به عنوان عامل خطر عمده برای پیشرفت نفروپاتی دیابتی گزارش کرده است (۲۰-۱۰،۱۳،۱۷). با توجه به افزایش شیوع دیابت و عوارض متعدد ناشی از آن در بیماران و اینکه این بیماری اثرات مخربی بر عملکرد کلیه و لیپیدها می گذارد، لذا تحقیق حاضر جهت بررسی عوامل خطر بروز پروتئینوری در بیماران دیابتی با GFR بالای ۶۰، طراحی شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی از نوع توصیفی - تحلیلی است. این مطالعه در بیمارستان طالقانی شهر کرمانشاه در سال ۱۳۹۳ انجام شد. نمونه گیری به روش آسان و در دسترس بود. مدت زمان نمونه گیری ۶ ماه بود. روش نمونه گیری به روش تصادفی ساده صورت گرفت. با در نظر گرفتن اطلاعات مطالعه وانگ (۱۱)، سطح اطمینان ۹۵٪ و توان۹۰٪، حجم نمونه ۳۵۴ محاسبه گردید. داده های مورد نیاز از طریق انجام آزمایشات در بیماران دیابتی مراجعه کننده به کلینیک بیمارستان مذکور و اطلاعات مورد نیاز در یک چک لیست جمع آوری شد. بیماران در صورت وجود داشتن دیابت نوع دو که یک سال از دیابت آن ها گذشته باشد، GFR بالای ۶۰ و رضایت جهت شرکت در پژوهش وارد مطالعه شدند، و در غیر این صورت و هم چنین افراد با تومورهای بدخیم، نارسایی قلبی شدید، بیماری های شدید ریه و کسانی که دیالیز می شوند، از مطالعه حذف شدند. آزمایشات درخواست شده در بیمارستان طالقانی کرمانشاه انجام شد و شامل سنجش سطح HDL، کلسترول، تری گلیسرید، LDL، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و عوامل دموگرافیک (سن، جنس، میزان تحصیلات و مدت دیابت) در بیماران دیابتی می باشد. جهت گرفتن آزمایشات پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، بین ساعت ۷ تا ۹ صبح در حالت نشسته مطابق با دستورالعمل های استاندارد نمونه خون جمع آوری و سانتریفوژ گردید. آنالیز نمونه های خون با استفاده از اتوآنالیزور انجام شد. کلسترول تام و تری گلیسیرید سرم به روش آنزیمی با استفاده از کیت های تجاری بیوسیستم اندازه گیری شدند. HDL-C با استفاده از کیت تشخیص کمی (Direct Detergent) اندازه گیری شد. در این بررسی کاهش هموگلوبین کمتر از ۱۲ در زنان و کمتر

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

از ۱۴ در مردان، MCV ۸۰ و بیشتر و MCH کمتر از ۲۷، آنمی در نظر گرفته شد و افزایش پروتئین ادرار ۲۴ ساعته از ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر، پروتئینوری در نظر گرفته شد (۲۱). داده های جمع آوری شده به وسیله ابزار پژوهش به کمک آماره های توصیفی (میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد)، آزمون های مجذور کای، t مستقل ، من ویتنی یو و رگرسیون لوجستیک تحلیل شدند. سطح معناداری برابر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۴۱۳ بیمار دیابتی نوع دو با GFR بالای ۶۰ مراجعه کننده به کلینیک دیابت بیمارستان طالقانی طی سال ۱۳۹۳ بررسی شدند و ۳۶۰ نفر (۸۷ درصد) معیارهای ورود به مطالعه را داشتند. سن بیماران بین ۲۶ تا ۸۳ سال با میانگین برابر ۵۴/۹ سال و انحراف معیار ۱۰/۳۳ سال بود. ۱۳۰ نفر (۳۶/۱ درصد) بیماران مرد و ۲۳۰ نفر (۶۳/۹ درصد) آنها زن بودند. میزان تحصیلات ۱۱۲ نفر (۳۱/۳ درصد) بی سواد، ۸۲ نفر (۲۲/۹ درصد) ابتدایی، ۴۰ نفر (۱۱/۱ درصد) راهنمایی، ۸۸ نفر (۲۴/۶ درصد) متوسطه و ۳۸ نفر (۱۰/۱ درصد) دانشگاهی بودند. سابقه دیابت بین ۳۷-۱ سال با میانگین برابر ۷/۷۷ سال و انحراف معیار ۶/۶۲ سال بود. میزان کلسترول تام بین ۶۶-۴۵۱mg/dl با میانگین برابر ۱۷۷/۲ mg/dl و انحراف معیار ۴۵/۲۵ mg/dl بود. میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بین ۷-۴۰۸۳mg/dl با میانگین برابر ۱۴۹/۵۱ mg/dl و انحراف معیار ۲۸۸/۹۷ mg/dl بود. به طوری که، ۹۷ نفر (۲۷ درصد) دچار پروتئینوری شدند. میزان HB بین ۱۷/۹-۸.۵ mg/dl با میانگین برابر ۱۳/۱۴ mg/dl و انحراف معیار ۱/۴۹ mg/dl بود. به طوری که، ۸۴ نفر (۲۳/۳ درصد) دچار آنمی شدند و از این بین، ۳۱ نفر (۳۶/۹ درصد) دچار پروتئینوری شدند. آمارهای توصیفی عوامل خطر پروتئینوری بین دو گروه بیماران دارای پروتئینوری و فاقد پروتئینوری و نیز معناداری تفاوت آنها ارائه شده اند (جدول ۱). به طوریکه، متغیرهای جنسیت، کلسترول HDL و آنمی در دو گروه بیماران دارای پروتئینوری و فاقد پروتئینوری تفاوت معناداری دارند (P<۰/۰۵). مدل رگرسیون شامل ۸ متغیر مستقل (سن، جنسیت، مدت دیابت، کلسترول HDL، کلسترول Non HDL، TG و آنمی) و یک متغیر وابسته (وجود یا عدم وجود پروتئینوری) بود. یافته های تحلیل رگرسیون لوجستیک و ضرایب این متغیرهای پیش بین در معادله برای پیش بینی احتمال بروز پروتئینوری ارائه شده است (جدول ۲). بررسی ضرایب متغیرهای پیش بین در تحلیل رگرسیون لوجستیک نشان داد که آزمون والد (Wald test) با درجه آزادی ۱ برای ۲ متغیر جنسیت و کلسترول HDL از لحاظ آماری معنادار است و این متغیرها تفاوت های معناداری بین دو گروه بیماران دیابتی دارای پروتئینوری و فاقد پروتئینوری داشتند (P<۰/۰۵). در واقع این دو عامل در کنار هم از لحاظ آماری به طور صحیح سهم معناداری در طبقه بندی بیماران دیابتی دارای پروتئینوری و فاقد پروتئینوری و پیش بینی بروز پروتئینوری در بیماران دیابتی دارند. البته، بر اساس جدول ۲ و۱، چون جنسیت به عنوان یک متغیر مخدوشگر شناخته می شود، لذا در ادامه، مدل گرسیونی شامل ۷ متغیر مستقل (سن، مدت دیابت، کلسترول HDL، کلسترول Non HDL، TG و آنمی) و یک متغیر وابسته (پروتئینوری) را دو گروه جنسی (مردان و زنان) مورد مطالعه قرار گرفت. یافته های تحلیل رگرسیون لوجستیک و ضرایب این متغیرهای پیش بین در معادله برای پیش بینی احتمال

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]
[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

بروز پروتئینوری ارائه شده است (جدول۴-۳). بررسی ضرایب متغیرهای پیش بین در تحلیل رگرسیون لوجستیک مردان نشان داد که آزمون والد (Wald test) با درجه آزادی ۱ برای تنها متغیر کلسترول HDL از لحاظ آماری معنادار است (P<۰/۰۵). در واقع، این تک عامل از لحاظ آماری به طور صحیح سهم معناداری در طبقه بندی بیماران دیابتی دارای پروتئینوری و فاقد پروتئینوری و پیش بینی بروز پروتئینوری در بیماران مرد دیابتی دارد. اما، بررسی ضرایب متغیرهای پیش بین در تحلیل رگرسیون لوجستیک زنان نشان داد که آزمون والد (Wald test) با درجه آزادی ۱ برای هیچکدام از متغیرها از لحاظ آماری معنادار نیست (P>۰/۰۵). در واقع، این هیچ عاملی از لحاظ آماری به طور صحیح سهم معناداری در طبقه بندی بیماران دیابتی دارای پروتئینوری و فاقد پروتئینوری و پیش بینی بروز پروتئینوری در بیماران زن دیابتی را ندارد.

جدول۱. مقایسه عوامل پیش بینی کننده در دو گروه بیماران دیابتی دارای پروتئینوری و فاقد پروتئینوری

ویژگی		پروتئینوری		کل	P_Value
		دارد	ندارد		
سن (سال)	انحراف معیار±میانگین	۵۵/۱۷±۱۱/۱	۵۴/۸۴±۱۰/۱۵	۵۴/۹۳±۷/۷۶	۰/۸۳
جنسیت	مرد	۵۳ (۴۰/۷٪)	۷۷ (۵۹/۳٪)	۱۳۰ (۳۶/۱٪)	<۰/۰۰۱
	زن	۴۴ (۱۹/۱٪)	۱۸۷ (۸۰/۹٪)	۲۳۰ (۶۳/۹٪)	
مدت دیابت(سال)	انحراف معیار±میانگین	۸/۵±۶/۰۸	۷/۴۹±۶/۸۲	۷/۷۶±۶/۶۳	۰/۰۵۱
کلسترول HDL (mg/dl)	انحراف معیار±میانگین	۴۰/۲۱ ±۹/۷۹	۴۵/۸۸ ±۸/۹۷	۴۴/۲۷ ±۹/۴۹	<۰/۰۰۱
کلسترول Non HDL (mg/dl)	انحراف معیار±میانگین	۱۳۶/۵ ±۴۲/۰۹	۱۳۰/۵۳ ±۴۵/۲۹	۱۳۲/۳۸ ±۴۴/۷۳	۰/۱۷۴
LDL (mg/dl)	انحراف معیار±میانگین	۹۷/۲۶±۳۲/۲۱	۹۲/۲۹±۲۸/۷۴	۹۳/۶۳±۲۹/۷۴	۰/۱۹۲
TG (mg/dl)	انحراف معیار±میانگین	۱۶۹/۸۸±۹۴	۱۶۶/۰۲ ±۲۰۳/۰۱	۱۶۸/۳۸ ±۱۷۲/۷۲	۰/۲۸۱
آنمی	دارد	۳۱ (۳۶/۹٪)	۵۳ (۶۳/۱٪)	۸۴ (۲۳/۳٪)	۰/۰۴۴
	ندارد	۶۶ (۲۳/۹٪)	۲۱۰ (۷۶/۱٪)	۲۷۶ (۷۶/۷٪)	

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

جدول۲. تجزیه و تحلیل رگرسیون لوجستیک عوامل پیش بینی کننده بروز پروتئینوری در افراد دیابتی نوع دو

ویژگی	ضریب بتا	خطای معیار	آماره والد	سطح معناداری	نسبت شانس(OR)	فاصله اطمینان ۹۵٪
سن	-۰/۰۱۲	۰/۰۱۵	۰/۶۳۳	۰/۴۲۶	۰/۹۸	۰/۹۶-۱/۰۱
جنسیت	-۱/۰۱۴	۰/۳۱۴	۱۰/۴۶	۰/۰۰۱	۰/۳۶	۰/۱۹-۰/۶۷
مدت دیابت	۰/۰۱۸	۰/۰۲۳	۰/۶۶۵	۰/۴۱۵	۱/۰۱	۰/۹۷-۱/۰۶
HDL	-۰/۰۵۹	۰/۰۱۸	۱۰/۵۶	۰/۰۰۱	۰/۹۴	۰/۹-۰/۹۷
Non HDL	-۰/۰۰۲	۰/۰۰۶	۰/۱۱	۰/۷۳۷	۰/۹۹	۰/۹۸-۱/۰۱
LDL	۰/۰۱۲	۰/۰۰۸	۲/۱۹	۰/۱۳۹	۱/۰۱	۰/۹۹-۱/۰۲
TG	-۰/۰۰۰۲	۰/۰۰۱	۰/۰۴۱	۰/۸۳۹	۱	۰/۹۹-۱/۰۰۲
آنمی	۰/۵۵	۰/۳۴۴	۲/۵۷	۰/۱۰۸	۱/۷۳	۰/۸۸-۳/۴۱
عددثابت	۲/۷	۱/۲۶	۴/۶	۰/۰۳۲	۱۴/۹۹	

جدول۳. تجزیه و تحلیل رگرسیون لوجستیک عوامل پیش بینی کننده بروزپروتئینوری در مردان دیابتی نوع ۲

ویژگی	ضریب بتا	خطای معیار	آماره والد	سطح معناداری	نسبت شانس(OR)	فاصله اطمینان ۹۵٪
سن	۰/۰۰۷	۰/۰۲۲	۰/۱۰۷	۰/۷۴۳	۱/۰۰۷	۰/۹۶-۱/۰۵
مدت دیابت	-۰/۰۰۸	۰/۰۳۵	۰/۰۵۷	۰/۸۱۲	۰/۹۹۲	۰/۹۲-۱/۰۶
HDL	-۰/۰۸۴	۰/۰۳۱	۷/۱	۰/۰۰۸	۰/۹۲	۰/۸۶-۰/۹۷
Non HDL	-۰/۰۰۰۱	۰/۰۱۵	۰/۰۰۰۰۵	۰/۹۹۴	۱	۰/۹۷-۱/۰۳
LDL	۰/۰۱۳	۰/۰۱۷	۰/۶۰۵	۰/۴۳۷	۱/۰۱	۰/۹۸-۱/۰۴
TG	-۰/۰۰۱	۰/۰۰۲	۰/۱۷۶	۰/۶۷۵	۰/۹۹	۰/۹۹-۱/۰۰۴
آنمی	۰/۳۴	۰/۵۸۴	۰/۳۴۳	۰/۵۵۸	۱/۴	۰/۴۴-۴/۴۲
عددثابت	۱/۵۱	۱/۷۵	۰/۷۴۵	۰/۳۸۸	۴/۵۶	

جدول۴. تجزیه و تحلیل رگرسیون لوجستیک عوامل پیش بینی کننده بروز پروتئینوری در زنان دیابتی نوع دو

ویژگی	ضریب بتا	خطای معیار	آماره والد	سطح معناداری	نسبت شانس(OR)	فاصله اطمینان ۹۵٪
سن	-۰/۰۲۹	۰/۰۲۲	۱/۸۳	۰/۱۷۵	۰/۹۷	۰/۹۳-۱/۰۱
مدت دیابت	۰/۰۴۷	۰/۰۳۱	۲/۳۹	۰/۱۲۲	۱/۰۴	۰/۹۸-۱/۱۱
HDL	-۰/۰۴۳	۰/۰۲۴	۳/۳	۰/۰۶۹	۰/۹۵	۰/۹۱-۱/۰۰۳
Non HDL	-۰/۰۰۳	۰/۰۰۷	۰/۱۷	۰/۶۷۵	۰/۹۹	۰/۹۸-۱/۰۱۱
LDL	۰/۰۱	۰/۰۱	۱/۰۳	۰/۳۰۸	۱/۰۱	۰/۹۹-۱/۰۳
TG	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۸۶	۰/۳۵۳	۱	۰/۹۹-۱/۰۰۸
آنمی	۰/۴۹	۰/۴۴۵	۱/۲۲	۰/۲۶۸	۱/۶۳	۰/۶۸-۳/۹۲
عددثابت	۰/۵	۱/۷۳	۰/۰۸	۰/۷۷۲	۱/۶۵	

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

بحث و نتیجه گیری

در نتایج این مطالعه بین آنمی با پروتئینوری در بیماران دیابتی نفروپاتی ارتباط معناداری وجود داشت. در این مطالعه میزان شیوع آنمی برابر ۲۳ درصد بود که در مطالعات گذشته این میزان بین ۲۵-۹ درصد تغییر می کند (۲۲). به طوری که، میزان شیوع آنمی در بیماران دیابتی بدون پروتئینوری ۲۰ درصد بود و در بیماران دیابتی با پروتئینوری به ۴۴ درصد افزایش یافت. افزایش در میزان شیوع آنمی در بیماران دیابتی با پروتئینوری نسبت به بیماران دیابتی بدون پروتئینوری به وسیله کاهش عملکرد کلیوی قابل توجیه و تشریح است. آنمی یک علامت شایع در بیماران دیابتی است، خصوصاً در افرادی که مبتلا به نارایی مزمن کلیه همراه با ماکروآلبومینوری هستند. در بیماران غیر دیابتی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، معمولا آنمی زمانی مشاهده می شود که عملکرد کلیه پایین باشد و در بیماران دیابتی ممکن است آنمی حتی بدون کاهش عملکرد کلیه تجربه شود. با این وجود، آنمی در بسیاری از بیماران دیابتی (بیش از ۶۰ درصد) زمانی رخ می دهد که عملکرد کلیه کاهش یابد (۲۴-۲۳). در مطالعه لیهی و همکارانش نشان داده شده است که کاهش سطح هموگلوبین خطر ابتلا به نارسایی کلیه و مرگ و میر را افزایش می دهد (۲۵). بر اساس نتایج مطالعه ما ارتباط بین جنسیت با پروتئینوری معنادار بود و جنسیت مرد به طور معناداری عامل خطری برای بروز پروتئینوری و نهایتاً افزایش بروز بیماری کلیوی در بیماران دیابتی شد. به طوریکه در مردان ۴۰/۷ درصد و در زنان ۱۹/۱ درصد دچار پروتئینوری شدند. جنسیت همانند گلوکز خون، فشار خون، لیپیدها و استعمال سیگار یکی از عوامل خطر برای عوارض مویرگی است. هرچند، مطالعات اندکی درباره ارتباط بین جنسیت با بروز، شیوع و شرایط پاتولوژی عوارض مویرگی وجود دارد. همچنین، مطالعات اندکی درباره اینکه جنسیت عامل خطری برای نفروپاتی با نتایج متفاوت وجود دارد. در مطالعه Raile K و همکارانش در سال۲۰۰۷ در آلمان با بررسی بیماران دیابتی نوع یک، جنسیت عامل خطر مشهودی برای نفروپاتی بود (۲۶). در مطالعه رتناکاران و همکارانش، جنسیت مرد عامل خطر مشهودی برای اوروکریز آلبومین بود (۲۷). تاکان و همکارانش گزارش کردند مدت زمان برای تشخیص دیابت و نفروپاتی در مردان زودتر از زنان بود و سن انجام دیالیز در مردان پایینتر بود (۲۸). در مطالعه دنیلز و همکارانش جنسیت زن با افزایش تعداد کودکان میکروآلبومینوری مبتلا به دیابت نوع یک ارتباط دارد (۲۹). در مطالعه Ono T در سال ۲۰۱۴ در ژاپن با بررسی ۱۳۰ بیمار دیابتی نوع دو مبتلا به میکروآلبومینوری، نرخ بهبودی در بیماران زن بالاتر بود، نرخ پیشرفت پروتئینوری در بیماران مرد بالاتر بود و طراحی مطالعات در آینده برای بررسی مداخلات جنسیت خاصی در کاهش بروز و نرخ پیشرفت پروتئینوری در بیماران دیابتی نفروپاتی ضروری دانستند (۳۰). بر اساس نتایج مطالعه ما میانگین کلسترول HDL در بیماران دیابتی با پروتئینوری نسبت به بیماران دیابتی بدون پروتئینوری به طور معناداری کمتر بود و متغیر کلسترول HDL به طور معناداری عامل خطری برای بروز پروتئینوری و نهایتاً افزایش بروز بیماری کلیوی در بیماران دیابتی شد. البته، در مردان دیابتی تنها کلسترول HDL به طور معناداری عامل خطری برای بروز پروتئینوری و نهایتاً افزایش بروز بیماری کلیوی در بیماران مرد دیابتی شد. بنابراین پروتئینوری بیشتر در افراد دیابتی مرد با سطح کلسترول HDL پایین اتفاق می افتد. این نتیجه مطالعه

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

ما همسو با مطالعات دیگر حاکی از آن است که بالاتر بودن میزان کلسترول HDL میزان بروز بیماری مزمن کلیه را در بیماران دیابتی کاهش می دهد(۳۲-۳۱). در مطالعه زوپینی و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در ایتالیا طی پنج سال مشابه مطالعه ما با بررسی ۱۹۸۷ بیمار دیابتی با عملکرد کلیوی نرمال یا نزدیک نرمال برای بررسی بروز بیماری مزمن کلیوی به این نتیجه رسیدند که سطح بالاتر کلسترول HDL با خطر کمتر بروز بیماری مزمن کلیوی ارتباط دارد (۳۳). در مطالعه Ono T در نتایجی مطابق با مطالعه ما، با استفاده از تحلیل رگرسیون لوجستیک جنسیت مرد، کاهش سطح کلسترول HDL و افزایش HbA_1c را به طور معناداری به عنوان عامل های خطر برای بروز پروتئینوری تعیین کردند (۳۰). ژو و همکارانش در سال ۲۰۰۸ در هنک کنگ مشابه مطالعه ما با بررسی بیماران دیابتی در ۴ گروه (آلبومینوری طبیعی، میکروآلبومینوری، پروتئینوری و گروه کنترل) متوجه شدند که میزان کلسترول HDL پلاسما در ۴ گروه یکسان است، اما میزان pre-beta-HDL در بیماران میکروآلبومینوری و پروتئینوری به طور معناداری کاهش می یابد (۳۴). درک مکانیسم های بیولوژیکی اینکه افزایش کلسترول HDL ممکن است عامل پیشگیری پیشرفت و توسعه بیماری مزمن کلیوی در بیماران دیابتی باشد، ضعیف است. اینکه این مسئله به دلیل خود سطوح کلسترول HDL است یا اینکه آنها به عنوان مارکری برای برخی مکانیسم های دیگر مانند حساسیت به انسولین بهبود یافته و چاقی احشایی کاهش یافته خدمت می کنند، بایستی تعیین شود. علاوه بر این، حتی اگر سطوح بالاتر کلسترول HDL به خودی خود و جدا از دیگر عامل ها، ممکن است از پیشرفت بیماری مزمن کلیه جلوگیری کند، این مسئله که کدامیک از اجزای ذرات HDL برای هدف مورد نظر ضروری است و چگونه ساختار و عملکرد ذرات با همدیگر مرتبط می شوند، مشخص نیست. ذرات HDL، لیپوپروتئین پیچیده ای است که حاوی پروتئینهای زیادی است که دارای هم رسپتور یا خواص آنزیمی، و هم انواع هسته و لیپیدهای سطحی است که عملکرد را بهبود می دهند (۳۵). در نتایج مطالعه ما، بین سرم لیپیدهای شامل کلسترول Non HDL و تری گلیسرید با فاکتور عملکرد کلیه (پروتئینوری) ارتباطی وجود نداشت. لذا افزایش کلسترول Non HDL و تری گلیسرید نمی تواند به عنوان عامل خطری برای اختلال عملکرد کلیوی بیماران دیابتی باشد. این نتیجه مطالعه ما با نتایج مطالعات دیگر همخوانی ندارد. در بسیاری از مطالعات ارتباط بین لیپیدهای و عملکرد کلیه معنادار می باشد و هایپرکلسترومی به عنوان یک عامل خطر مشخص برای پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران دیابتی میباشد. مولیک و همکارانش ارتباط بین سطوح سرم کلسترول و کاهش GFR در بیماران دیابتی نوع یک را نشان دادند (۳۶). نتایج مشابهی نیز در مطالعه رنئال در بیماران دیابتی نوع دو گزارش شده است، به طوریکه اپل و همکارانش به این نتیجه رسیدند که میزان کلسترول اندازه گیری شده در ابتدای مطالعه یک عامل خطر مستقل برای بیماری کلیوی مرحله آخر است (۳۷). در مطالعه راوید و همکارانش سطح بالای کلسترول با بروز بالای میکروآلبومینوری در بیماران دیابتی نوع دو مرتبط است (۳۱). در مطالعه لیو دونگ وی و همکارانش نیز متوجه شدند که هایپرکلسترومی با افزایش موربیدیتی آلبومینوری و کاهش GFR ارتباط دارد (۳۸). در دو مطالعه آینده نگر افزایش سطوح تری گلیسرید به عنوان یک پیش بینی کننده مستقل

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

بیماری کلیوی اثبات شده است (۳۹،۴۰). در مطالعه متاآنالیزی افزایش سطوح تری گلیسرید را به عنوان عامل خطر مستقلی برای پیشرفت و گسترش بیماری مزمن کلیوی معرفی کردند (۴۱). عدم همخوانی مطالعه ما با سایر مطالعات می تواند به دلیل تفاوت در تعداد نمونه مطالعات، تفاوت نژادی و جغرافیایی افراد شرکت کننده در مطالعات و تفاوت در طراحی مطالعات باشد. قابل ذکر است که در بررسی و مطالعات انجام شده قبلی که در متون درباره فیزیوپاتولوژی نارسایی مزمن کلیه ذکر شده است به ارتباط علمی (علت و معلولی) مشخص بین کلسترول HDL و پروتئینوری با ریسک فاکتورها در بیماران نفروپاتی دیابتی اشاره واضح و شفافی نشده است. به نظر می رسد کشف این مکانیسم در مطالعات آینده توسط پژوهشگران فیزیولوژی و پاتولوژی می تواند مورد توجه قرار گیرد و راهگشا باشد. از محدودیت های این مطالعه می تواند مقطعی بودن مطالعه و مدت زمان پیگیری ناکافی برای تعیین تغییرات سالیانه کلسترول HDL و مرحله نهایی نارسایی کلیه باشد. لذا ضرورت طراحی مطالعات آینده نگر و جامع اجتناب ناپذیر است. هر چند بدیهی است که در این مطالعه مقطعی فاکتورهای مؤثر مشاهده شد. بر اساس نتایج این مطالعه، جنسیت و سطح کلسترول HDL بر پروتئنوری بیماران دیابتی نوع دو با GFR بالای ۶۰، مؤثر هستند. لذا شناسایی زودتر این فاکتورها می تواند در بروز نفروپاتی در بیماران دیابتی نوع دوکمک کننده باشند. عوامل زمینه ساز در بروز نفروپاتی و تاثیر احتمالی میزان کلسترول HDL بر عملکرد کلیوی بیماران دیابتی در جهت پیشگیری از بروز آن و کنترل عوارض مربوطه جهت برنامه ریزی درمانی در آینده مورد استفاده قرار گیرد.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

Evaluation of the relationship between HDL cholesterol and proteinuria in patients with type II diabetes mellitus

Naseri R[1], Amraie R[2*]

1. Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
2. Assistant at the Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

***Corresponding author:** Amraie R**, E-mail:** : drramraie@gmail.com

Abstract

Introduction: Diabetic patients are at a high risk of nephropathy, which is known to impose physical, emotional, psychological, and economic burden on the patients, their families, and society. Moreover, nephropathy hinders the treatment of diabetic patients leading to several complications. This study aimed to evaluate the risk factors of proteinuria in patients with type II diabetes.

Methodology: This cross-sectional study was conducted in Taleghani Hospital of Kermanshah city, Iran in 2014. Data were collected from diabetic patients with glomerular filtration rate (GFR) of >60 through the evaluation of high-density lipoprotein (HDL), cholesterol, triglycerides (TG), and low-density lipoprotein (LDL). Data analysis was performed in SPSS V.21.

Results: In this study, HDL cholesterol (OR=0.96, P=0.001) and gender (OR=0.36, P=0.001) were observed to be significant predictors of the incidence of proteinuria. However, factors such as age, duration of diabetes, non-HDL cholesterol, TG, LDL, and anemia were not significant predictors of proteinuria in this model (P>0.05).

Conclusion: According to the results of this study, gender and HDL cholesterol level are effective in the incidence of proteinuria in patients with type II diabetes and GFR of >60. Therefore, early detection and examination of this factor could delay the progression of nephropathy and be used in the implementation of interventional programs to manage the complications of diabetes.

Keywords: HDL cholesterol, Type 2 diabetes, Proteinuria

Received: 15 December 2015 Accepted: 2 February 2016

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

References

1. Burtis Ca, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 4th ed. USA:Elsevier Saunders; 2006. 879-885.
2. 2-Procopiou M. Hba1c: Review And Recent Developments. Rev Med Suisse. 2006;2(68):1473-4.
3. 3-Larijani B, Abolhasani F, Mohajeritehrani MR, Tabatabaei O. Prevalence Of Diabetes Mellitus In Iran In 2000. J Diabet_Lipid_Disorders. 2005;4(3):75-83. [Persian]
4. 4-Windle E. What Is The Consequence Of An Abnormal Lipid Profile In Patients With Type 2 Diabetes Or The Metabolic Syndrome?. Atherosclerosis Supplements. 2005;6:11–4.
5. 5-Hilbert T, Lifshitz Ms. Lipids And Dyslipoproteinemia. In: Mcpherson Ra, Pincus Mr. Henry's Clinical Diagnosis And Management By Laboratory Methods. 21th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 209-211.
6. Ghaemi N, Vakili R. Evaluation Of Lipids Level And Its Relation To Hba1c In Diabetic Children. Iranian Journal Of Pediatrics 2005;15(2):111-7. [Persian]
7. 7- Ha H, Kim Kh. Pathogenesis Of Diabetic Nephropthy: The Role Of Oxidative Stress And Protein Kinase C. Diabetes Res Clinpract. 1999;45(2-3):147-51.
8. 8- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrisons Principles Of Internal Medicine.18 th. USA: Mc Graw-Hill; 2016. Chapter 283. 2348.
9. 9-Wang F, Zheng J, Ye P, Luo L, Bia Y, Xu R, et al. Association Of High-Density Lipoprotein Cholesterol With The Estimated Glomerular Filtration Rate In A Community-Based Population. Plos One. 2013;8(11): e79738.
10. Rossing K, Christensen Pk, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving Hh. Progression Of Nephropathy In Type 2 Diabetic Patients. Kidney Int. 2004;66(4):1596-605.
11. Ueda H, Ishimura E, Shoji T, Emoto M, Morioka T, Matsumoto N, et al. Factors Affecting Progression Of Renal Failure In Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2003;26(5):1530-4.
12. Alwakeel Js, Isnani Ac, Alsuwaida A, Alharbi A, Shaikh Sa, Almohaya S. et al. Factors Affecting The Progression Of Diabetic Nephropathy And Its Complications: A Single- Center Experience In Sauidi Arabia. Ann Saudi Med. 2011;31(3):236-42.
13. Christensen Pk, Rossing P, Nielsen Fs, Parving Hh. Natural Course Of Kidney Function In Type 2 Diabetic Patients With Diabetic Nephropathy. Diabet Med. 1999;16(5):388-94.
14. Premaratne E, Macisaac Rj, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith T, Jerums G. Renal Hyperfiltration In Type 2 Diabetes: Effect Of Age-Related Decline In Glomerular Filtration Rate. Diabetologia. 2005;48(12):2486-93.
15. Eriksen Bo, Ingebretsen Ob. The Progression Of Chronic Kidney Disease: A 10-Year Populationbased Study Of The Effects Of Gender And Age. Kidney Int. 2006;69(2):375-82.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

16. Murussi M, Gross JL, Silveiro SP. Glomerular Filtration Rate Changes In Normoalbuminuric And Microalbuminuric Type 2 Diabetic Patients And Normal Individuals. A 10-Year Follow-Up. J Diabetes Complic. 2006;20(4): 210-5.
17. Trevisan R, Vedovato M, Mazzon C, Coracina A, Iori E, Tiengo A, et al. Concomitance Of Diabetic Retinopathy And Proteinuria Accelerates The Rate Of Decline Of Kidney Function In Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care. 2002;25(11):2026-31.
18. Rossing P. Risk Factors In The Progression Of Diabetic Nephropathies. Ugeskr Laeger. 2000; 162(38):5057-61.
19. Jerums G, Panagiotopoulos S, Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Comper WD. Why Is Proteinuria Such An Important Factor For Progression In Clinical Trials?. Kidney Int Suppl. 1997;63: 87-92.
20. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression Of Diabetic Nephropathy. Kidney Int. 2001;59(2):702-9.
21. 21-American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. Diabetes Care. 2014;37(1):514.
22. Li Vecchi M, Fuiano G, Francesco M, Mancuso D, Faga T, Sponton A. Prevalence And Severity Of Anaemia In Patients With Type 2 Diabetic Nephropathy And Different Degrees Of Chronic Renal Insufficiency. Nephron Clin Pract. 2007;105(2):62-7.
23. Bonakdaran S, Gharebaghi M, Vahedian M. Prevalence Of Anemia In Type 2 Diabetes And Role Of Renal Involvement. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011;22(2):286-290.
24. Keane Wf, Brenner Bm, De Zeeuw D, Grunfeld Jp, Mcgill J, Mitch We, et al. Renaal Study Investigators. The Risk Of Developing End-Stage Renal Disease In Patients With Type 2 Diabetes And Nephropathy: The Renaal Study. Kidney Int. 2003;63(4):1499-507.
25. Leehey Dj, Kramer Hj, Daoud Tm, Chatha Mp, Isreb Ma. Progression Of Kidney Disease In Type 2 Diabetes– Beyond Blood Pressure Control: An Observational Study. BMC Nephrol. 2005;6:8.
26. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, et al. Diabetic Nephropathy In 27,805 Children, Adolescents, And Adults With Type 1 Diabetes: Effect Of Diabetes Duration, A1c, Hypertension, Dyslipidemia, Diabetes Onset, And Sex. Diabetes Care. 2007;30(10):2523-8.
27. Retnakaran R, Cull Ca, Thorne Ki, Adler Ai, Holman Rr. Ukpds Study Group. Risk Factors For Renal Dysfunction In Type 2 Diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. Diabetes. 2006 ;55(6):1832-9.
28. Takane H. Clinical Presentation And Natural History Of Diabetic. Patients That Were Introduced To Dialysis Therapy. J Saitama Med School. 2002;29:229-35.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]

29. Daniels M, Laffel LM, Miller KM, Speer H, Tamborlance WV, Tansey MJ. Factors Associated With Type 1 Dibetes In The T1d Exchange Clinic Registery. Diabetes Care. 2013;36:2639-45.
30. Ono T, Shikata K, Obika M, Miyatake N, Kodera R, Hirota D, et al. Factors Associated With Remission And/Or Regression Of Microalbuminuria In Type 2 Diabetes Mellitus. Acta Med Okayama. 2014;68(4):235-41.
31. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main Risk Factors For Nephropathy In Type 2 Diabetes Mellitus Are Plasma Cholesterol Levels, Mean Blood Pressure, And Hyperglycemia. Arch Intern Med. 1998;158(9):998-1004.
32. Molitch Me, Rupp D, Carnethon M. Higher Levels Of Hdl-C Are Associated With A Decreased Likelihood Of Albuminuria In Patients With Long-Standing Type 1 Diabetes. Diabetes care. 2006;29(1):78-82.
33. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Perrone F, Lippi G, Muggeo M. Higher Hdl Cholesterol Levels Are Associated With A Lower Incidence Of Chronic Kidney Disease In Patients With Type 2 Diabetes. Nutr Metab Cardiovas Dis. 2009;19(8):580-6.
34. Zhou H, Tan Kc, Shiu Sw, Wong Y. Cellular Cholesterol Efflux To Serum Is Impaired In Diabetic Nephropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(8):617-23.
35. Movva R, Rader DJ. Laboratory Assessment Of HDL Heterogeneity And Function. Clin Chem. 2008;54(5):1-13.
36. Mulec H, Johnson SA, Bjorck S. Relation Between Serum Cholesterol And Diabetic Nephropathy. Lancet. 1990;335(8704):1537-8.
37. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, Defronzo RA, Escobar-Jimenez F, Campos MM, et al. Renaal Study: Analysis Of Metabolic Parameters As Predictors Of Risk In The Renaal Study. Diabetes Care. 2003;26(5):1402-7.
38. Liu DW, Wan J, Liu ZS, Wang P, Cheng GY, Shi XZ. Association Between Dyslipidemia And Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study In The Middle-Aged And Elderly Chinese Population. Chin Med J. 2013;126(7):1207-12.
39. 39.Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M, Gutjahr G, Kletzmayr J, Heiss S, et al. Predictors Of New-Onset Decline In Kidney Function In A General Middle-European Population. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(4):1265-73.
40. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol And The Risk Of Renal Dysfunction In Apparently Healthy Men. J Am Soc Nephrol. 2003;14(8):2084-91.
41. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, et al. Effects Of Statins In Patients With Chronic Kidney Disease: Meta-Analysis And Meta-Regression Of Randomized Controlled Trials. BMJ. 2008;336(7645):645-51.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOR: 20.1001.1.23455020.1394.4.1.7.0]