

بررسی عوامل مؤثر بر زمان رخداد نوروپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

صادق کارگریان مروتی^۱، جمیله ابوالقاسمی^۲، ایرج حیدری^۳، شهناز ریماز^۴

^۱ کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۲ استادیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۳ استادیار، فوق تخصص غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران؛ دانشکده پزشکی، گروه غدد

درون‌ریز، دانشکده علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۴ استاد، مرکز تحقیقات بیولوژی پرتوی، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

نویسنده رابط: شهناز ریماز، نشانی: تهران، بزرگراه همت، بین شیخ فضل‌اله نوری و بزرگراه شهید چمران، جنب برج میلاد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده بهداشت،

تلفن: ۸۸۶۰۴۶۴۵، پست الکترونیک: srimaz2000@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۳/۲۲؛ پذیرش: ۹۵/۰۹/۰۶

مقدمه و اهداف: نوروپاتی از جمله عوارض شایع دیابت است که می‌تواند سبب ناتوانی حرکتی در بیمار مبتلا به دیابت گردد. هدف از انجام این مطالعه، تعیین عوامل مؤثر بر زمان رخداد نوروپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس است.

روش کار: در این پژوهش، کلیه بیماران (۳۷۱ بیمار) مبتلا به دیابت نوع ۲ و فاقد نوروپاتی که از سال ۱۳۸۵ در کلینیک دیابت فریدون‌شهر اصفهان تشکیل پرونده داده بودند، وارد مطالعه و وضعیت ابتلا به نوروپاتی آن‌ها تا پایان سال ۱۳۹۴ به صورت مستمر پیگیری شد. کلیه محاسبات با نرم‌افزار R (نسخه ۳.۲.۳) و آزمون‌ها با در نظر گرفتن خطای ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها: در پایان دوره ۱۰ ساله مطالعه، بروز تجمعی و شیوع نوروپاتی به ترتیب ۳۰/۷٪ و ۴۱/۶٪ برآورد شد. با روش ناپارامتری کاپلان مایر، میانگین زمان تشخیص نوروپاتی ۷۶/۶±۵ ماه پس از اولین تشخیص دیابت بود (۸۳/۸±۸ ماه در مردان و ۷۲/۷±۶ ماه در زنان). طبق مدل نیمه پارامتری رگرسیون کاکس، نرخ بقای بدون بیماری (Disease-Free Survival) یک‌ساله، دوساله، پنج‌ساله و هشت‌ساله به ترتیب ۸۶/۷٪، ۸۱/۹٪، ۶۴/۷٪ و ۵۲/۷٪ بود و متغیرهای سابقه دیابت در فامیل درجه یک، جنسیت، HbA1c و مدت‌زمان ابتلای به دیابت، می‌توانند به عنوان عوامل مؤثر بر «زمان» رخداد نوروپاتی شناخته شوند ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: کنترل قند خون و ارزیابی مرتب پاها در بیماران با زمان ابتلای دیابت طولانی‌تر به ویژه زنان دارای سابقه خانوادگی دیابت، میزان بروز و سرعت پیشرفت نوروپاتی را کاهش داده و کیفیت زندگی بیماران را بهبود می‌بخشد.

واژگان کلیدی: دیابت، نوروپاتی، مدل مخاطرات متناسب کاکس، کاپلان مایر، تجزیه و تحلیل بقاء

مقدمه

کشور دیگر متفاوت بوده و بین ۱/۵ تا ۱۰/۰٪ گزارش شده است که البته این تغییرات را می‌توان به روش‌های تشخیصی استفاده شده نسبت داد (۴-۹). نوروپاتی محیطی حدود ۳۷٪ از بیماران بالای ۱۸ سال مبتلا به دیابت نوع ۱ و حداقل ۲۰ تا ۴۰٪ مبتلایان دیابت نوع ۲ را گرفتار کرده است (۱۰). شیوع نوروپاتی محیطی دیابتی در مطالعه کنترل دیابت آسیا، در ۲۳۰ مرکز مراقبت دیابت از ۱۲ کشور آسیایی ۳۴٪ (۱۱) و در مطالعه مروری و متاآنالیز انجام شده توسط سبحانی در ایران از ۲۱ مطالعه انجام شده در بین سال‌های ۱۹۹۱ تا ۲۰۱۳، ۵۳٪ برآورد شد. این متاآنالیز نشان داد شیوع نوروپاتی محیطی دیابتی در ایران بسیار بالاست و بیش از نیمی از بیماران دیابتی در ایران به یکی از انواع نوروپاتی مبتلا

دیابت شامل گروهی از اختلالات متابولیک شایع است که با بالا بودن مزمن قند خون و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، لیپیدها و پروتئین‌ها همراه است. این بیماری از اختلال در ترشح انسولین، عملکرد یا هر دو این وضعیت‌ها ناشی می‌شود. دو گروه عمده دیابت به عنوان نوع ۱ (وابسته به انسولین) و نوع ۲ (غیر وابسته به انسولین) نام‌گذاری شده‌اند (۱). طبق برآوردهای موجود، در سال ۲۰۱۱ بیش از ۳۶۶ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به دیابت بوده و این تعداد تا سال ۲۰۳۰ به ۵۵۲ میلیون نفر خواهد رسید (۲). نوروپاتی دیابتی از جمله عوارض شایع دیابت است که می‌تواند سبب ناتوانی حرکتی در بیمار مبتلا به دیابت گردد (۳، ۲). شیوع نوروپاتی در مطالعات متعدد و از کشوری به

روش کار

این مطالعه از انواع مطالعات بقا بوده و نمونه‌ها با روش «سرشماری» از کلیه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شهرستان فریدون‌شهر که در اولین غربالگری فاقد نوروپاتی بودند انتخاب شدند. داده‌های موردنیاز از پرونده ۳۷۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، مراجعه‌کننده به کلینیک دیابت شهرستان فریدون‌شهر که در غربالگری سال ۱۳۸۵، بیماری دیابت آن‌ها تشخیص داده شده و فاقد عارضه نوروپاتی بوده‌اند جمع‌آوری و بیماران تا پایان سال ۱۳۹۴ پیگیری گردیده‌اند. بدین جهت از ۴۴۰ بیمار دارای پرونده در کلینیک دیابت فریدون‌شهر، ۶۹ نفر از بیمارانی که در بدو ورود به مطالعه مبتلا به نوروپاتی بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. توسط یک پزشک دوره‌دیده، ابتدا با استفاده از پرسشنامه میشیگان شرح‌حال گرفته شده و اطلاعاتی درباره نشانه‌های نوروپاتی از بیماران پرسیده و وضعیت پوست و ناخن‌ها بررسی گردید. لازم به ذکر است که در مورد پرسشنامه میشیگان ۴ عامل: شکل ظاهری پوست پا (از نظر خشکی یا ترک پوست، پینه، عفونت و بدشکلی اندام)، وجود زخم، رفلکس تاندون آشیل و وضعیت حس ارتعاش با استفاده از دیاپازون ۱۲۸ هرتز در ناحیه انگشت بزرگ پا بررسی و امتیاز بالاتر از ۲ به معنای وجود نوروپاتی است (۲۲). از نظر نوروپاتی با استفاده از مونوفیلان ۱۰ گرمی و دیاپازون ۱۲۸ هرتز، آزمون ده نقطه‌ای مونوفیلان در ده نقطه کف و پشت پا انجام می‌شود و عدم احساس مونوفیلان در یک یا چند نقطه نشان دهنده نوروپاتی محیطی است (۲۳). در مطالعه طباطبایی در ایران استفاده هم‌زمان از پرسشنامه میشیگان و آزمون مونوفیلان در کنار هم برای تشخیص نوروپاتی دیابتی پیشنهاد شده است (۲۴).

از طریق بازخوانی پرونده‌های بیماران، اطلاعات مربوط به متغیرهایی نظیر: سن (برحسب سال شمسی)، جنس، قومیت (گرجی، لر بختیاری، فارس و ترک)، شاخص توده بدنی (BMI)، مصرف سیگار، سابقه ابتلا به دیابت در افراد درجه یک خانواده (پدر، مادر، خواهر یا برادر بیمار)، اولین سن تشخیص دیابت (برحسب سال و ماه)، سطح تحصیلات (بی‌سواد، زیر دیپلم، دیپلم و بالاتر)، قد (برحسب سانتی‌متر)، وزن (به کیلوگرم)، مدت زمان ابتلای به دیابت (به ماه)، محل سکونت (به تفکیک شهر و روستا)، شغل، ابتلای هم‌زمان به رتینوپاتی (طبق تشخیص متخصص چشم‌پزشک)، وجود بیماری قلبی-عروقی (وجود سکته قلبی، سکته مغزی یا آنژین صدری)، ابتلای هم‌زمان به نفروپاتی (طبق

هستند (۱۲). باین وجود، به نظر می‌رسد از هر سه بیمار دیابتی، یک نفر مبتلا به نوروپاتی باشد (۱۳).

میزان بروز جمع‌ی نوروپاتی در یک مطالعه تجربی با ۷ سال پیگیری، ۲۳/۵٪ بود (۱۴) که طبق تجزیه و تحلیل بقای انجام شده، با افزایش مدت زمان ابتلای به دیابت، خطر ابتلا به نوروپاتی نیز افزایش معنی‌داری نشان می‌داد ($OR=1/40$, $P=0/001$). تجزیه و تحلیل بقای انجام شده بر داده‌های مطالعه پیترزبورگ نشان داد میزان بروز جمع‌ی نوروپاتی پس از ۴ سال پیگیری، ۱۳٪ بود (۱۵) که با افزایش زمان پیگیری به ۱۰ سال، این میزان به ۳۴/۲٪ افزایش یافت (۱۶). این میزان پس از ۵ سال پیگیری در مطالعه سن لوئیس به ۲۸/۶٪ رسید (۱۷).

تجزیه و تحلیل بقای یکی از روش‌های آماری است که برای مطالعه زمان تا وقوع یک پیشامد به کار می‌رود و در برخی از تحقیقات پزشکی با هدف بررسی عوامل مؤثر بر زمان رخداد یک پیشامد از رگرسیون کاکس استفاده می‌شود (۱۸).

روش‌های گوناگونی به منظور تشخیص نوروپاتی محیطی وجود دارند؛ از روش‌های کیفی نظیر مطالعه سرعت هدایت عصبی و یا آزمون حس ارتعاش گرفته تا پرسشنامه‌های معتبری مثل روش غربالگری بریتانیا که پایه آن اظهارات بیمار در مورد نشانه‌های حسی نوروپاتی است و یا روش غربالگری میشیگان که بر اساس یافته‌های به دست آمده در معاینه بیماران استوار است (۱۹-۲۱). هرچند که دقت هر کدام از این روش‌ها در تشخیص نوروپاتی در بیماران دیابتی و غیر دیابتی باهم متفاوت است (۲۱). ما در این مطالعه به بررسی عوامل مؤثر بر زمان رخداد نوروپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، با استفاده از پرسشنامه‌های میشیگان و آزمون مونوفیلان پرداختیم.

با توجه به اهمیت و شیوع بالای دیابت و نوروپاتی ناشی از آن، و نظر به مطالعات محدودی که در این زمینه انجام شده است، این مطالعه برای بررسی عوامل مؤثر بر زمان رخداد نوروپاتی دیابتی با استفاده از مدل مخاطرات متناسب انجام شد تا بتوان با شناخت عوامل مؤثر بر بروز این عارضه احتمال بستری شدن این بیماران و قطع عضو را کاهش داد، همچنین با شناخت این بیماران کمک شایانی به پیش‌گیری از بروز زخم‌های دیابتی کرده و باعث افزایش بقای این بیماران شد. تشخیص سریع و زود هنگام نوروپاتی سبب می‌شود که بیمار نسبت به کنترل قند خون اهتمام بیشتری بورزد و با به‌کارگیری اقدامات مناسب و تغییر شیوه زندگی سبب کاهش عوارض شود.

پيگيري (مهاجرين)، به‌عنوان موارد سانسور شده در نظر گرفته شده‌اند.

در اين مطالعه عوامل مؤثر بر زمان رخداد نوروپاتی با استفاده از تجزيه و تحليل تک‌متغيره و چندمتغيره بر اساس روش نيمه پارامتری کاکس انجام و برای تجزيه و تحليل داده‌ها از نرم‌افزار R ویراست ۳.۲.۳ در سطح خطای ۰/۰۵ استفاده شد.

اين پژوهش با شناسه ۲۷۴۴۵ پس از طرح در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران، تأیید و گواهی تأییدیه اخلاقی در تاریخ ۹۴/۱۰/۱۶ صادر گردید.

یافته‌ها

از مجموع ۳۷۱ بیمار فاقد نوروپاتی در بدو ورود، ۱۱۴ نفر مرد (۳۰/۷٪) و ۲۵۷ نفر زن (۶۹/۳٪) بودند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه $64 \pm 11/15$ سال و میانه سنی ۶۴/۵ سال و حداقل و حداکثر سن ۳۱ تا ۹۳ سال بود. میانگین زمان تشخیص نوروپاتی $76/6 \pm 5$ ماه پس از اولین تشخیص دیابت بود ($8 \pm 83/8$ ماه در مردان و $72/7 \pm 6$ ماه در زنان). در پایان دوره ۱۰ ساله مطالعه، ۳۰/۷٪ از بیماران (۱۱۴ نفر) به نوروپاتی مبتلا شدند (بروز تجمعی). در پایان مطالعه برای ۶۰/۷٪ (۲۲۵ نفر) نوروپاتی تشخیص داده نشد (که به‌عنوان مشاهدات سانسور شده از راست در نظر گرفته شدند) و ۸/۶٪ از بیماران در طول مطالعه ریزش داشتند (Loss to Follow-up).

نسبت ابتلا به نوروپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی در کل زمان مطالعه، ۴۱/۶٪ برآورد شد. ۳ درصد از بیماران در کمتر از سه سال و ۲۲ درصد از بیماران در کمتر از چهار سال و ۶۶ درصد از بیماران در کمتر از پنج سال، نوروپاتی برای آن‌ها تشخیص داده شد. نرخ بقای بدون بیماری (بیماران دیابتی فاقد نوروپاتی) در زمان‌های یک‌ساله، دو‌ساله، پنج‌ساله و هشت‌ساله به ترتیب ۸۶۷/۰ (SE=۰/۰۱۸)، ۸۱۹/۰ (SE=۰/۰۲۱)، ۶۴۷/۰ (SE=۰/۰۳۱) و ۵۲۷/۰ (SE=۰/۰۴۱) بود.

جداول شماره ۱ و ۲ نتایج حاصل از تحلیل تک‌متغیری و چندمتغیری برای مدل کاکس را بر اساس خطر نسبی برای تک‌تک متغیرها نشان می‌دهد. در حالت تجزيه و تحليل تک‌متغیره مدل مخاطره متناسب کاکس و با استفاده از متد Enter (جدول شماره ۱) ۷ متغیر (شامل جنسیت، قومیت، سابقه خانوادگی دیابت، نوع درمان دیابت، قند خون ناشتا، مدت زمان ابتلای به دیابت و HbA1c) از عوامل مؤثر بر زمان رخداد نوروپاتی شناسایی شدند ($P < 0/20$). عوامل خطر شناخته شده در مدل

تعاریف کشوری ابتلا به یکی از دو شاخص میکروآلبومینوری [دفع ادراری آلبومین به میزان ۳۰-۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت] یا ماکروآلبومینوری [دفع ادراری آلبومین بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت]، فشارخون سیستول و دیاستول (بر مبنای طبقه‌بندی هفتمین گزارش کمیته ملی مشترک برای پیش‌گیری، شناسایی، ارزشیابی و درمان فشارخون بالا)، نوع درمان دیابت (برحسب درمان خوراکی، انسولین تزریقی یا هر دو)، میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید خون (میلی‌گرم بر دسی لیتر)، میزان قند خون ناشتا، میزان LDL و HDL خون (میلی‌گرم بر دسی لیتر)، میزان BUN و کراتینین (میلی‌گرم بر دسی لیتر) و HbA1c خون (درصد میلی‌گرم) جمع‌آوری شد.

همانند دیگر تجزيه و تحليل‌های معمول، در تجزيه و تحليل بقاء نیز جهت رفع متغیرهای مخدوش‌کننده و تعیین یک معادله از عوامل مؤثر بر بقاء می‌توان از تجزيه و تحليل چندمتغیره رگرسیونی استفاده کرد. در تجزيه و تحليل رگرسیون کاکس، متغیر وابسته مخلوطی از زمان و رویداد نهایی (نوروپاتی) است که می‌توان آن را میزان رخداد نوروپاتی در زمان مشخصی دانست. در تجزيه و تحليل رگرسیون کاکس اثر چند متغیر مستقل بر میزان ابتلا به نوروپاتی در زمان مشخص بررسی گردید.

جهت برازش مدل مخاطره متناسب به داده‌های زمان تشخیص نوروپاتی، ابتدا در تجزيه و تحليل تک‌متغیره، متغیرهای اثرگذار بر زمان تشخیص نوروپاتی مشخص گردید که نتایج به‌صورت نسبت مخاطره (HR) نشان داده شده‌اند. نسبت مخاطره که به آن خطر لحظه‌ای نیز می‌گویند، عبارت است از احتمال رخداد پیشامد موردنظر در لحظه‌ای خاص به شرطی که تا قبل از آن لحظه آن پیشامد رخ نداده باشد. اگر مقدار آن بزرگ‌تر از یک باشد نشان‌دهنده آن است که آن گروه در مقایسه با گروه مبنا در معرض خطر بیشتری برای رخداد پیشامد موردنظر است و اگر مقدار آن کمتر از یک باشد بیانگر آن است که در مقایسه با گروه مبنا در معرض خطر کمتری برای رخداد پیشامد موردنظر قرار دارد که در این‌گونه موارد معمولاً برای بیان آن از $HR-1$ استفاده می‌کنند. پس از تجزيه و تحليل تک‌متغیره، متغیرهای معنی‌دار ($P < 0/20$)، در مدل چندمتغیره وارد شدند. برای برازش مدل، سطح معنی‌داری برای ورود متغیرها ۰/۲ و سطح خطا برای خروج متغیرها ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

پیشامد موردنظر یا همان شکست در این مطالعه تشخیص نوروپاتی در بیماران است. افرادی که در پایان مطالعه، نوروپاتی برای آن‌ها تشخیص داده نشده و همچنین افراد گمشده در

نمودار کاپلان مایر شماره ۱، بقاء جمعی تشخیص نوروپاتی را در بیماران به تفکیک این ۴ عامل خطر نشان می‌دهد.

خطر تشخیص نوروپاتی در بیماران دارای سابقه خانوادگی دیابت در فامیل درجه یک (پدر، مادر، خواهر، برادر) برابر ۲/۲۳ بیشتر از افراد فاقد سابقه خانوادگی است ($P=0/013$, $HR=2/23$). زن‌ها ۲/۹۱ برابر بیشتر از مردان در خطر ابتلای زودرس به نوروپاتی قرار دارند ($P=0/008$, $HR=2/91$). زمان ابتلای به نوروپاتی با افزایش مدت‌زمان ابتلای به دیابت، کاهش می‌یابد. خطر نوروپاتی در بیماران با زمان ابتلای به دیابت بیشتر از ۵ سال، ۱/۸۹ برابر بیشتر از بیماران با زمان ابتلای به دیابت کمتر از ۵ سال است ($P=0/047$, $HR=1/89$). دیگر متغیر مؤثر بر زمان رخداد نوروپاتی، HbA1c است. افزایش HbA1c، نشان‌دهنده ابتلای سریع‌تر به نوروپاتی است ($P<0/001$, $HR=2/74$).

تک‌متغیره کاکس عبارت‌اند از: جنس زن، قومیت فارس، HbA1c بالاتر از ۸/۱، FBS بالاتر از ۱۳۰، استفاده از انسولین تزریقی در درمان دیابت (نسبت به داروی خوراکی)، داشتن سابقه خانوادگی دیابت، و طولانی‌تر بودن مدت‌زمان ابتلای به دیابت. نداشتن سابقه خانوادگی دیابت و کوتاه‌تر بودن مدت‌زمان ابتلای به دیابت، دارای اثر پیشگیری‌کننده در زمان ابتلای به نوروپاتی نشان داده شد.

به منظور بررسی فرض متناسب بودن خطرات مدل کاکس از روش نیکویی برازش استفاده شد. نتایج آزمون نیکویی برازش نشان داد فرض متناسب بودن خطرات برای همه متغیرهای معنی‌دار ($P<0/05$) در مدل نهایی کاکس (پیش‌فرض اساسی این مدل) برقرار است. جدول شماره ۲، متغیرهای باقی‌مانده در مدل نهایی مربوط به مدل مخاطره متناسب کاکس را نشان می‌دهد که شامل چهار متغیر سابقه خانوادگی دیابت در فامیل درجه یک، جنس، مدت‌زمان ابتلای به دیابت و HbA1c است ($P<0/05$).

جدول شماره ۱ - نتایج مدل کاکس در تجزیه و تحلیل تک‌متغیره تشخیص نوروپاتی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو (سطح خطای ۰/۲)

متغیر	Hazard Ratio	95% CI Hazard Ratio	P-value	Log likelihood
مدت‌زمان ابتلای به دیابت	۱/۸۹	۱/۲۸ ۲/۷۷	<۰/۰۰۱	-۶۰۲/۰۵
جنس	۱/۶۵	۱/۰۶ ۲/۵۶	۰/۰۲۸	-۶۱۳/۲۹
HbA1c	۲/۰۱	۱/۱۱ ۳/۶۱	۰/۰۲۰	-۲۰۷/۱۵
FBS	۱/۸۲	۱/۱۹ ۲/۷۸	۰/۰۰۶	-۵۸۷/۴۹
سابقه فامیلی دیابت	۱/۷۲	۱/۱۷ ۲/۵۳	۰/۰۰۶	-۶۰۱/۷۱
نوع درمان دیابت	۱/۴۲	۰/۷۹ ۲/۵۶	۰/۲۳۸	-۶۱۴/۶۸
قومیت	۱/۲۰	۰/۷۴ ۱/۹۴	۰/۴۶۴	-۶۱۱/۰۸
	۲/۳۰	۱/۳۰ ۴/۰۶	۰/۰۰۴	
	۱/۶۵	۱/۰۱ ۲/۶۹	۰/۰۴۵	

جدول شماره ۲ - نتایج مدل نهایی برآزش شده کاکس در تجزیه و تحلیل چندمتغیره تشخیص نوروپاتی در بیماران دیابتی نوع ۲ (سطح خطای ۰/۰۵)

متغیر	Hazard Ratio	95% CI Hazard Ratio	P-value	Log likelihood
جنس	۲/۹۱	۱/۳۲ ۶/۴۴	۰/۰۰۸	
HbA1c	۲/۷۴	۱/۴۹ ۵/۰۴	<۰/۰۰۱	-۱۹۸/۰۰
سابقه خانوادگی دیابت	۲/۲۳	۱/۱۸ ۴/۲۱	۰/۰۱۳	
مدت زمان ابتلای به دیابت	۱/۸۹	۱/۰۱ ۳/۵۴	۰/۰۴۷	

بحث

مؤثر در ابتلا به نوروپاتی معرفی شده است. همچنین در برخی مطالعات ارتباط عامل جنسیت در ابتلای به نوروپاتی از لحاظ آماری معنی دار نبوده است (۲۰، ۳۶-۳۸).

تشخیص نوروپاتی در قومیت فارس نسبت به ۳ قومیت دیگر ساکن در شهرستان بیشتر بود (P=۰/۰۱۶). ۴۹٪ از قومیت فارس، مبتلا به نوروپاتی بودند. این نسبت در قومیت ترک، بختیاری و گرجی به ترتیب ۲۷، ۲۵ و ۲۵ درصد بود. تاکنون مطالعه‌ای در خصوص ارتباط قومیت و نوروپاتی در ایران انجام نشده است.

وجود سابقه خانوادگی دیابت در افراد درجه یک فامیل، از مهم‌ترین عوامل خطر شناخته شده برای نوروپاتی، در این مطالعه بود (P=۰/۰۰۱). نسبت مبتلایان به نوروپاتی در بیماران مورد بررسی با سابقه فامیلی دیابت بیش از سایر بیماران بود (۴۱٪ در مقابل ۲۴٪) که در مطالعات دیگری نیز به تأیید رسیده است (۲۹، ۳۸). با توجه به نتایج فوق می‌توان فرضیه‌ای مبنی بر اثر قوی ژنتیک در ابتلا به نوروپاتی مطرح نمود (۳۹-۴۱).

در این مطالعه مشاهده گردید که نوع درمان بر ابتلا بیماران به نوروپاتی تأثیر داشته و نسبت بیماری نوروپاتی در بیمارانی که هم‌زمان هر دو نوع درمان (خوراکی و انسولین تزریقی) را دریافت می‌کردند، بیشتر بوده (۶۲٪) که می‌تواند به علت شدت بیماری در این افراد باشد (P<۰/۰۰۱). این نسبت در بیمارانی که فقط داروی خوراکی دریافت می‌کردند به ۲۷٪ کاهش یافت. برخلاف مطالعه ما، در مطالعه بویا و همکاران (۳۳) و همچنین در مطالعه ابوت (۳۲) نوع درمان دیابت با ابتلای به نوروپاتی فاقد ارتباط معنی دار بود.

عامل خطر شناخته شده دیگر در این مطالعه، مدت زمان بیشتر ابتلای به دیابت (P<۰/۰۰۱) بود که در مطالعات متعددی نیز از آن به‌عنوان یک عامل خطر یاد شده است (۲۰، ۲۹، ۳۰، ۳۶-۳۸، ۴۲، ۴۳). با این وجود در برخی از مطالعات بین مدت زمان ابتلای به دیابت و بروز نوروپاتی رابطه معنی دار آماری مشاهده نشده است (۴۴-۴۸).

در این مطالعه، شیوع نوروپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در شهرستان فریدون شهر ۴۱/۶٪ برآورد شد که با یافته‌های سایر مطالعات انجام شده در کشور و جهان تطابق دارد. شیوع نوروپاتی در مبتلایان به دیابت نوع ۲ در مطالعه مولر ۲۰ تا ۴۰٪ (۱۰)، در مطالعه سونگ هیون در کشور کره بین ۱۴/۱٪ تا ۵۴/۵٪ (۲۵)، در مطالعه کنترل دیابت آسیا در ۲۳۰ مرکز مراقبت دیابت از ۱۲ کشور آسیایی ۳۴٪ (۱۱)، در یک مطالعه ملی در کره جنوبی ۴۴/۷٪ (۲۶) و در مطالعه مروری و متاآنالیز انجام شده توسط سبحانی در ایران، ۵۳٪ برآورد شد (۱۲).

در این مطالعه خطر ابتلای به نوروپاتی (بروز تجمعی) پس از ۱۰ سال پیگیری، ۳۰/۷٪ برآورد گردید. در تجزیه و تحلیل بقای سه مطالعه تجربی عوارض و کنترل دیابت اروپا با ۷ سال پیگیری (۱۴)، مطالعه پیتزبورگ با دو پیگیری به فواصل ۴ ساله (۱۵) و ۱۰ ساله (۱۵)، و مطالعه سن لوئیس با ۵ سال پیگیری (۱۷) میزان بروز تجمعی به ترتیب ۲۳/۵٪، ۱۳٪، ۳۴/۲٪ و ۲۸/۶٪ بود. این نتایج، نشان می‌دهد با افزایش زمان پیگیری بیماران، میزان بروز تجمعی ابتلا به نوروپاتی نیز افزایش می‌یابد (۲۷، ۲۸).

در جمعیت مورد بررسی، خطر تشخیص نوروپاتی در زنان ۱۳ درصد بیش‌تر از مردان است که این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بوده است (P=۰/۰۱۴). در این مطالعه طبق تجزیه و تحلیل با روش ناپارامتری کاپلان-مایر، میانگین رخداد نوروپاتی در زنان ۱۱ ماه زودتر از مردان اتفاق افتاده است (۷۲/۷ ماه در زنان در مقابل ۸۳/۸ ماه در مردان) که گواه تفاوت نسبت رخداد در این دو گروه است. در مطالعات مشابه جنسیت به‌عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده مؤثر در ابتلا به نوروپاتی معرفی شده است (۲۹-۳۵). در برخی از مطالعات فوق جنس زن (مشابه این بررسی) (۳۱، ۳۲، ۳۴، ۳۵) و در برخی مطالعات جنس مرد (برخلاف مطالعه ما) (۳۰، ۳۳) به‌عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده

معنی افزایش مدت زمان ابتلای دیابت است) (۵۵، ۵۶) عوارض ماکرو واسکولار اولیه (آترواسکلروزیس) با آسیب رساندن به دیواره رگها آغاز می‌شوند. آسیب به دیواره رگها منجر به التهاب مزمن عروق، نفوذ سلول‌های ایمنی، رسوب چربی از ذرات LDL در داخل عروق و گسترش عضلات صاف می‌شود (۵۲). عوارض میکروواسکولار دیابت با تخریب رگ‌های بسیار ریز در بدن ایجاد می‌شوند که می‌توانند اعضای مختلف بدن همچون کلیه، چشم و اعصاب را درگیر کنند. افزایش درازمدت قند خون، با مکانیسم فوق موجب تخریب سلول‌های اعصاب محیطی می‌شود. این سلول‌ها در معرض خطر بیشتری قرار دارند زیرا قادر به تنظیم جذب قند خون در زمان طولانی نبوده و با گذشت زمان چندین ساله منجر به نوروپاتی می‌شوند (۵۷-۵۹). افزایش قند خون موجب انباشته شدن گلوکز در داخل سلول‌های عصبی شده و با گذشت زمان به سوربیتول و فروکتوز تبدیل می‌شود (۶۰) که خود باعث نقص در انتقال آکسونی، شکنندگی غشاء اعصاب و درنهایت تخریب سلول‌های عصبی می‌شود (۶۱).

نتایج مطالعه بریتانیا نشان داد کاهش ۱ درصدی در میزان HbA1c موجب کاهش ۲۱ درصدی در معلولیت‌ها و مرگ‌های ناشی از دیابت، کاهش ۱۴ درصدی در بروز انفارکتوس قلبی، کاهش ۴۳ درصدی در قطع عضو ناشی از عوارض عروق محیطی دیابتی و همچنین کاهش ۳۷ درصدی در عوارض میکروواسکولار (نوروپاتی، رتینوپاتی و نوروپاتی) می‌شود (۵۴). برای اولین بار HbA1c به‌عنوان یک هموگلوبین غیرعادی در بیماران دیابتی بالای ۴۰ سال معرفی شد (۶۲). بعدازاین یافته، مطالعات بی‌شماری رابطه بین HbA1c با میزان گلوکز خون را نشان داده و فرضیه‌ای مبنی بر اینکه HbA1c می‌تواند به‌عنوان یک عامل عینی برای کنترل قند خون در نظر گرفته شود، مطرح شد (۶۳). HbA1c در دهه ۱۹۸۰ به‌عنوان یک عامل کلینیکی و سپس به‌تدریج به‌عنوان پایه و اساس رویکرد بالینی به دیابت مورد استفاده قرار گرفت (۶۴). یکی از مهم‌ترین یافته‌های مطالعه تجربی کنترل و عوارض دیابت اروپا (۱۴) رابطه قوی بین دو متغیر HbA1c (کیفیت کنترل قند خون) و مدت زمان ابتلای دیابت با بروز نوروپاتی بود. HbA1c، نشان‌دهنده متوسط گلوکز پلاسمای خون در ۱۲ هفته اخیر بوده (۶۵) که در این مطالعه نیز بر اساس تجزیه و تحلیل رگرسیون کاکس چند متغیره، به‌عنوان عامل خطر در تشخیص زودرس نوروپاتی شناخته شد ($P < 0.001$, $HR = 2.74$). همچنین در این مطالعه زمان ابتلای به نوروپاتی با افزایش مدت زمان ابتلای به دیابت، کاهش معنی‌داری داشت. خطر

طبق این بررسی، عامل خطر دیگر در کاهش زمان ابتلای به نوروپاتی، میزان قند خون بالاتر از ۱۳۰ است که در مطالعات دیگر به آن اشاره شده است (۳۶، ۳۸).

یکی از عامل‌های مهم در بیماری دیابت که از کیفیت کنترل دیابت در ۳ ماه گذشته حکایت دارد، HbA1c است. ۵۸٪ از بیماران مبتلا به نوروپاتی، در محدوده کنترل نامطلوب دیابت ($HbA1c \geq 8.1$) قرار داشتند ($P = 0.047$) که هم‌راستای مطالعات دیگر است (۱۱، ۲۹، ۳۶، ۳۸).

بر اساس تجزیه و تحلیل رگرسیون کاکس چند متغیره، خطر تشخیص نوروپاتی در بیماران زن ۲/۹۱ برابر بیشتر از مردان ($HR = 2.91$, $P = 0.008$) و در بیماران دارای سابقه خانوادگی دیابت در فامیل درجه یک (پدر، مادر، خواهر، برادر) ۲/۲۳ برابر بیشتر از افراد فاقد سابقه خانوادگی، است ($HR = 2.23$, $P = 0.013$).

مطالعات متعددی بر نقش ژنتیک (پلی مورفیسم ژن VEGF¹) در ابتلای به نوروپاتی تأکید کرده‌اند (۳۹-۴۱، ۴۹). در خصوص تفاوت خطر بین دو جنس مرد و زن در ابتلای به نوروپاتی می‌توان به عدم تعادل هورمونی در دو جنس اشاره کرد. اختلالات غدد درون‌ریز منجر به عدم تعادل هورمونی و ایجاد نوروپاتی می‌گردد (۵۰). به‌عنوان مثال تولید ناکافی هورمون‌های تیروئید، متابولیسم را کند کرده و منجر به احتباس مایعات و تورم بافت‌ها شده که این تورم می‌تواند بر اعصاب محیطی فشار وارد نماید. در حالت عکس نیز، تولید بیش‌ازحد هورمون‌های تیروئید می‌تواند موجب آکرومگالی و بزرگ شدن غیرطبیعی استخوان‌ها و مفاصل شده و اعصاب مجاور این مفاصل به دام افتاده و موجب درد نوروپاتی شوند (۵۰). همچنین در برخی مطالعات نقش هورمون پروژسترون در بازسازی غشاء میلین اعصاب آسیب‌دیده به اثبات رسیده است (۵۱).

رابطه بین HbA1c با عوارض ماکرو واسکولار (بیماری‌های قلبی عروقی) و عوارض میکرو واسکولار دیابت نوع ۲ (شامل نوروپاتی، رتینوپاتی و نوروپاتی) در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است (۵۲، ۵۳). در مطالعه آینده‌نگر بریتانیا (با متوسط زمان پیگیری ۱۰ ساله بیماران) ۱٪ افزایش در میزان HbA1c، عوارض فوق را ۳۷٪ افزایش می‌داد (۵۴). در دیابت، سرعت و توانایی بدن در استفاده و سوخت‌وساز کامل گلوکز کاهش می‌یابد از این‌رو میزان قند خون افزایش یافته که به آن هایپرگلیسمی می‌گویند. وقتی این افزایش قند در درازمدت در بدن وجود داشته باشد (که به

¹Vascular endothelial growth factor

خانوادگی دیابت، میزان بروز و سرعت پیشرفت نوروپاتی را کاهش داده و کیفیت زندگی بیماران دیابتی را بهبود می‌بخشد. در این مطالعه ۱۰ ساله، خطر ابتلای به نوروپاتی در بیماران دیابتی، تقریباً ۳۱٪ بود. با توجه به نقش زمان در بروز عوارض دیابت (از جمله نوروپاتی دیابتی) و نظر به نتایج سایر مطالعات انجام‌شده در این خصوص، در پایان پیشنهاد می‌شود مطالعات بعدی با زمان پیگیری بیشتر برای دستیابی به میزان بروز بالاتر نوروپاتی انجام گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه قسمتی از طرح مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد ۲۷۴۴۵ است. از آقای مهندس غلامرضا رفیعی و خانم دکتر زهرا اصلانی (مسئولین کلینیک دیابت شهرستان) که در جمع‌آوری داده‌ها به ما کمک نموده‌اند تشکر و سپاسگزاری می‌شود.

نوروپاتی در بیماران با زمان ابتلای به دیابت بیشتر از ۵ سال، ۱/۸۹ برابر بیشتر از بیماران با زمان ابتلای به دیابت کمتر از ۵ سال بود ($HR=1/89$, $P=0/047$). در سه بررسی با تجزیه و تحلیل بقای مشابه با این مطالعه، با افزایش مدت زمان ابتلای به دیابت، کاهش معنی‌داری در زمان بروز نوروپاتی مشاهده شد (۱۷، ۱۵، ۱۴).

نتیجه‌گیری

با کنترل بهتر دیابت به‌ویژه در گروه‌های پرخطر (شامل زنان، بیماران با زمان دیابت طولانی‌تر، HbA1c بالا و کسانی که سابقه خانوادگی دیابت در افراد درجه یک فامیل دارند) می‌توان زمان رخداد نوروپاتی را به تعویق انداخت. یکی از عامل‌های مهم در بیماری دیابت که از کیفیت کنترل دیابت در ماه‌های اخیر حکایت دارد، HbA1c است که می‌توان به آن استناد نمود. کنترل قند خون و ارزیابی مرتب پاها در بیماران به‌ویژه زنان دارای سابقه

منابع

- Goldman L, Claude B. Diabetic mellitus. in: Arenal WP, Armitage JO, Drazen JM, Gill GM, Griggs RC, Powel WD, et al (editors). Cecil Textbook of medicine. 22nd ed. Philadelphia: WBSaunders; 2004; 1263-4.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414-31.
- Morgan CL, McEwan P, Morrissey M, Peters JR, Poole C, Currie CJ. Characterization and comparison of health-related utility in people with diabetes with various single and multiple vascular complications. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2006; 23: 1100-5.
- Janghorbani M, Rezvani H, Kachooei A, Ghorbani A, Chitsaz A, Izadi F, et al. Peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus in Isfahan, Iran: prevalence and risk factors. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006; 114: 384-91.
- Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyorala K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes*. 1989; 38: 1307-13.
- Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1993; 16: 1446-52.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993; 43: 817-24.
- Apfel SC, Asbury AK, Bril V, Burns TM, Campbell JN, Chalk CH, et al. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *Journal of the neurological sciences*. 2001; 189: 3-5.
- Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (2nd part) (author's transl)]. *Diabete & metabolisme*. 1977; 3: 173-82.
- Muller MJ. Identifying patients with diabetes mellitus who are at risk for lower-extremity complications: use of Semmes-Weinstein monofilaments. *Physical Therapy*. 1996; 76: 68-71.
- Nitiyanant W, Tandhanand S, Mahtab H, Zhu XX, Pan CY, Raheja BS, et al. The Diabcare-Asia 1998 study-outcomes on control and complications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Current medical research and opinion*. 2002; 18: 317-27.
- Sobhani S, Asayesh H, Sharifi F, Djalalinia S, Baradaran HR, Arzaghi SM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2014; 13: 97.
- Zeigler D. Current Evidence For Treating Diabetic Neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2000; 5: 172-75.
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *The New England journal of medicine*. 2005; 352: 341-50.
- Lloyd CE, Becker D, Ellis D, Orchard TJ. Incidence of complications in insulin-dependent diabetes mellitus: a survival analysis. *American journal of epidemiology*. 1996; 143: 431-41.
- Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ, Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications S. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1053-9.
- Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, Hamman RF. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 322-9.
- Rajaeefard A, Dehkordi B, Tabatabaee H, Zeighami B. Applying parametric models for survival analysis of gastric cancer. *Journal of Kashan University of Medical Sciences (FEYZ)*. 2009; 13: 83-8.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and

- electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1281-9.
- 20 Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993; 36: 150-4.
- 21 Rahman M, Griffin SJ, Rathmann W, Wareham NJ. How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2003; 20: 368-74.
- 22 Lunetta M, Le Moli R, Grasso G, Sangiorgio L. A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes research and clinical practice*. 1998; 39: 165-72.
- 23 Armstrong DG. The 10-g monofilament: the diagnostic divining rod for the diabetic foot? *Diabetes Care*. 2000; 23: 887.
- 24 Tabatabaei-Malazy O, Mohajeri-Tehrani M, Madani S, Heshmat R, Larijani B. The prevalence of diabetic peripheral neuropathy and related factors. *Iranian journal of public health*. 2011; 40: 55-62.
- 25 Yun JS, Kim JH, Song KH, Ahn YB, Yoon KH, Yoo KD, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2014; 37: 235-41.
- 26 Kim SS, Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, et al. Prevalence and clinical implications of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: results from a nationwide hospital-based study of diabetic neuropathy in Korea. *Diabetes research and clinical practice*. 2014; 103: 522-9.
- 27 Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*. 1986; 320: 454-6.
- 28 Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain medicine*. 2008; 9: 660-74.
- 29 Boru UT, Alp R, Sargin H, Kocer A, Sargin M, Luleci A, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. *Endocrine journal*. 2004; 51: 563-7.
- 30 Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The DCCT Research Group. *Diabetes*. 1988; 37: 476-81.
- 31 Khedr EM, Fawi G, Allah Abbas MA, El-Fetoh NA, Al Attar G, Zaki AF, et al. Prevalence of Diabetes and Diabetic Neuropathy in Qena Governorate: Population-Based Survey. *Neuroepidemiology*. 2016; 46: 173-81.
- 32 Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2220-4.
- 33 Booya F, Bandarian F, Larijani B, Pajouhi M, Nooraei M, Lotfi J. Potential risk factors for diabetic neuropathy: a case control study. *BMC neurology*. 2005; 5: 24.
- 34 Khazai MH, Khazai B, Zargaran Z, Moosavi Z, Khadivi F. Diabetic complications and risk factors in recently diagnosed type II diabetes: a case-control study. *Arya*. 2006; 2: 79-83.
- 35 Afkhami-Ardekani M, Zahmatkash M. Prevalence of Type 2 diabetes complications and their contributing factors in Yazd Province. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*. 2009; 1, Autumn: 36-44.
- 36 Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989; 38: 1456-61.
- 37 Al-Mahroos F, Al-Roomi K. Diabetic neuropathy, foot ulceration, peripheral vascular disease and potential risk factors among patients with diabetes in Bahrain: a nationwide primary care diabetes clinic-based study. *Annals of Saudi medicine*. 2007; 27: 25-31.
- 38 Ugoya SO, Ugoya TA, Puepet FH, Agaba EI, Ogunniyi AO. Risk determinants of diabetic peripheral neuropathy in Jos, North-Central Nigeria. *Journal of Chinese Clinical Medicine*. 2008; 3: 28591.
- 39 Nicholson GA. Penetrance of the hereditary motor and sensory neuropathy Ia mutation: assessment by nerve conduction studies. *Neurology*. 1991; 41: 547-52.
- 40 Hornemann T, Penno A, Richard S, Nicholson G, van Dijk FS, Rotthier A, et al. A systematic comparison of all mutations in hereditary sensory neuropathy type I (HSAN I) reveals that the G387A mutation is not disease associated. *Neurogenetics*. 2009; 10: 135-43.
- 41 Trivedi JR, Phillips L, Chhabra A. Hereditary and acquired polyneuropathy conditions of the peripheral nerves: clinical considerations and MR neurography imaging. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2015; 19: 130-6.
- 42 Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1036-42.
- 43 Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000; 23: 606-11.
- 44 McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care*. 1995; 18: 216-9.
- 45 Bennett PJ, Stocks AE, Whittam DJ. Analysis of risk factors for neuropathic foot ulceration in diabetes mellitus. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 1996; 86: 112-6.
- 46 Sriussadaporn S, Mekanandha P, Vannasaeng S, Nitiyanant W, Komoltri C, Ploybutr S, et al. Factors associated with diabetic foot ulceration in Thailand: a case-control study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1997; 14: 50-6.
- 47 Birke JA, Cornwall MW, Jackson M. Relationship between Hallux Limitus and Ulceration of the Great Toe. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. 1988; 10: 172-6.
- 48 Boulton AJ, Kubrusly DB, Bowker JH, Gadia MT, Quintero L, Becker DM, et al. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1986; 3: 335-7.
- 49 Tavakkoly-Bazzaz J, Amoli MM, Pravica V, Chandrasecaran R, Boulton AJ, Larijani B. VEGF gene polymorphism association with diabetic neuropathy. *Mol Biol Rep*. 2010 Mar 30.
- 50 Peripheral Neuropathy Fact Sheet. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) & Institute's Brain Resources and Information Network (BRAIN). 2014; Available in http://www.ninds.nih.gov/disorders/peripheralneuropathy/detail_peripheralneuropathy.htm: NIH Publication No. 15-4853.
- 51 Schumacher M, Hussain R, Gago N, Oudinet JP, Mattern C, Ghomari AM. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair. *Frontiers in neuroscience*. 2012; 6: 10.
- 52 Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes*. 2008; 26: 77-82.
- 53 Hanssen KF, Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K. Blood glucose control and diabetic microvascular complications: long-term effects of near-normoglycaemia. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1992; 9: 697-705.
- 54 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular

and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*. 2000; 321: 405-12.

55 Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl)]. *Diabete & metabolisme*. 1977; 3: 245-56.

56 Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1162-7.

57 Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 2010; 123: S3-11.

58 Chao CC, Hsieh SC, Yang WS, Lin YH, Lin WM, Tai TY, et al. Glycemic control is related to the severity of impaired thermal sensations in type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2007; 23: 612-20.

59 Abrahams M, Wissner-Green L. Consequences of Elevated HbA1c in Type 2 Diabetes, Available in <http://www.medpagetoday.com/resource-center/glp1-type-2-diabetes/Consequences-Elevated-HbA1c-Type-2-Diabetes/a/32729>. NYU School of Medicine.

60 Walker D, Carrington A, Cannan SA, Sawicki D, Sredy J, Boulton AJ, et al. Structural abnormalities do not explain the early functional abnormalities in the peripheral nerves of the streptozotocin diabetic rat. *Journal of anatomy*. 1999; 195: 419-27.

61 Greene DA, Arezzo JC, Brown MB. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Study Group. *Neurology*. 1999; 53: 580-91.

62 Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochemical and biophysical research communications*. 1969; 36: 83843-43.

63 Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1473-8.

64 Massi-Benedetti M. Changing targets in the treatment of type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*. 2006; 22 Suppl 2: S5-13.

65 Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*. 2007; 50: 2239-44.

Effective Factors in the Time of Development of Neuropathy in Type II Diabetic Patients

Kargarian Marvasti S¹, Abolghasemi J², Heydari I³, Rimaz SH⁴

1- MSc of Epidemiology, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Subspecialty of Endocrinology and Metabolism, Endocrine Research Center, Firouzgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Department of Endocrinology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Professor, Radiation Biology Research Center, Department of Epidemiology, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author: Rimaz SH, srimaz2000@yahoo.com

(Received 11 June 2016; Accepted 26 November 2016)

Background and Objectives: Neuropathy is a common complication of diabetes that can cause disability in diabetic patients. The aim of this study was to determine of effective factors in the Event Time of neuropathy in type 2 diabetic patients using the Cox proportional hazards model.

Methods: This study included 371 patients with type II diabetes without neuropathy who were registered at Fereydunshahr Diabetes Clinic. Subjects were followed up for the development of neuropathy between 2006 until March 2016. The data were analyzed using the R software (ver. 3.2.3). The test was conducted at an error level of 5%.

Results: At the end of 10 years of study, the cumulative incidence and prevalence of neuropathy was 30.7% and 41.6%, respectively. The Kaplan-Meier method showed the mean time to detection of neuropathy was 76.6 ± 5 months after the first diagnosis of diabetes (83.8 ± 8 in men and 72.7 ± 6 in women). The semi-parametric Cox regression model revealed the one-year, two-year, five-year, and eight-year disease-free survival was 0.867, 0.819, 0.647, and 0.527, respectively. Also, four variables of duration of diabetes, sex, family history of diabetes, and HbA1c can be considered as strong determinants of the time of development of neuropathy in the semi-parametric model (COX) ($P < 0.05$).

Conclusion: Optimal glycemic control and regular evaluation of legs in elderly patients, especially women with a positive family history, decrease the occurrence and progression of neuropathy and improve the quality of life in diabetic patients.

Keywords: Diabetes, Neuropathy, Cox proportional hazards model, Kaplan-meier, Survival analysis