

## *Prevalence of Diabetes Mellitus in Iranian Patients with Thalassaemia Major: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Milad Azami<sup>1</sup>,  
Kourosh Sayehmiri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Biostatistics, Psychosocial Injuries Research Center, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

(Received December 30, 2015 ; Accepted July 4, 2016)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Diabetes mellitus is one of the most common endocrine complications in thalassaemic patients. Several studies investigated the prevalence of diabetes in Iranian patients with thalassaemia major and reported different results but no overall estimate was calculated. Therefore, we conducted a meta-analysis to study the prevalence of diabetes in patients with thalassaemia major in Iran.

**Materials and methods:** This review study was conducted by PRISMA checklist. Electronic databases including Magiran, Iranmedex, SID, Medlib, IranDoc, Scopus, Pubmed, Science direct, Cochrane, Web of Science, Springer, Online Library Wiley and Google Scholar were searched in chronological order without time limit, in January 2016, using relevant keywords. Two researchers independently performed article selection and data extraction. All studies meeting our inclusion criteria were investigated. Data analysis was done using random effect model in Stata Ver.11.1.

**Results:** Overall, 6380 patients were studied in 42 articles. Prevalence of diabetes in patients with thalassaemia major in Iran was 9.5% (CI: 95%, 7.8-11.3). The minimum and maximum prevalence of diabetes were found in West (10.3%) and North of Iran (8.3%), respectively. The prevalence rate in male and female thalassaemia major patients were 12.6% (CI: 95%, 6.1-19.1) and 10.8% (CI: 95%, 8.2-14.5), respectively.

**Conclusion:** Prevalence of diabetes in Iranian patients with thalassaemia major was found to be high. Therefore, routine blood tests should be done every six-month for early diagnosis of diabetes in this population.

**Keywords:** diabetes mellitus, thalassaemia major, meta-analysis

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26 (141): 192-204 (Persian).

## شیوع دیابت ملیتوس در بیماران تالاسمی ماژور ایران: مرور سیستماتیک و متاآنالیز

میلاذ اعظمی<sup>۱</sup>

کوروش سایه میری<sup>۲</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** دیابت ملیتوس یکی از شایع‌ترین عوارض اندوکرین در بیماران تالاسمیک می‌باشد. در مطالعات مختلف، شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران متفاوت ذکر شده است و یک برآورد کلی از آن وجود ندارد. لذا این مطالعه با هدف تعیین شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران به روش متاآنالیز انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه مروری حاضر بر اساس چک لیست PRISMA انجام شد. مستندات به دست آمده از بانک‌های اطلاعاتی Magiran, SID, Iranmedex, Medlib, Scopus, IranDoc, Pubmed, Sciencedirect, Cochrane, Web of Science, Springer, Online Library Wiley و موتور جستجوی Google Scholar بدون محدودیت زمانی تا بهمن ماه ۱۳۹۴ با استفاده از کلیدواژه‌های استاندارد بوده است. جستجو و استخراج داده‌ها توسط دو نفر از پژوهش‌گران به صورت مستقل انجام شد. تمام مقالات مرور شده که دارای معیار ورود به مطالعه بودند مورد بررسی قرار گرفتند. مقادیر شیوع با استفاده از مدل اثرات تصادفی به روش متاآنالیز توسط نرم افزار Stata Ver.11.1 برآورد شد.

**یافته‌ها:** در ۴۲ مطالعه، ۶۳۸۰ نمونه مورد بررسی قرار گرفت. شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران ۹/۵ درصد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱۱/۳- ۷/۸) برآورد گردید. کم‌ترین و بیش‌ترین شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور مربوط به غرب (۱۰/۳ درصد) و شمال ایران (۸/۳ درصد) بود. شیوع این بیماری در جنس مذکر ۱۲/۶ درصد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱۹/۱- ۶/۱) و در جنس مونث ۱۰/۸ درصد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱۴/۵- ۸/۲) برآورد گردید.

**استنتاج:** شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران بالا می‌باشد و بررسی تست‌های دیابتی برای این بیماران هر شش ماه یک بار جهت تشخیص زودرس ضروری به نظر می‌رسد.

**واژه‌های کلیدی:** دیابت، اختلال غدد درون ریز، تالاسمی ماژور

### مقدمه

مدیترانه و سرتاسر شبه جزیره عربستان، ترکیه، ایران، هند و آسیای جنوب شرقی گسترش دارد (۲). این بیماری از شایع‌ترین بیماری‌های ارثی ایران می‌باشد به طوری که در ایران شمار مبتلایان به تالاسمی ماژور حدود

تالاسمی ماژور یک بیماری همولیتیک ارثی و فرم شدید  $\beta$  تالاسمی می‌باشد که به دنبال کاهش ساخت زنجیره  $\beta$  گلوبین، کم‌خونی شدید ایجاد می‌شود (۱). کمربند تالاسمی در منطقه‌ای از کرانه‌های دریای

E-mail: sayehmiri@razi.tums.ac.ir

**مؤلف مسئول:** کوروش سایه میری - ایلام: دانشگاه علوم پزشکی ایلام، مدیریت پژوهش

۱. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

۲. دانشیار گروه آمار حیاتی، مرکز تحقیقات پیشگیری از آسیب‌های روانی-اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۱۰/۱۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۴/۱۴

## مواد و روش ها

مطالعه مروری حاضر به صورت سیستماتیک و به روش متاآنالیز انجام شد. لذا مطالعه براساس سیستم گزارش دهی مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز Preferred reporting items for (PRISMA) (systematic reviews and meta-analyses) انجام شد (۵۶). براساس چک لیست PRISMA تمامی مراحل روش تحقیق شامل جستجو، بررسی مقالات، استخراج داده‌های مورد نیاز و ارزیابی کیفی توسط دو نفر از پژوهش‌گران به صورت مستقل از هم انجام شد و در نهایت توافق نتایج به دست آمده به صورت بحث گروهی حاصل شد. به منظور دستیابی به مستندات مرتبط با شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران از بانک‌های الکترونیکی فارسی و انگلیسی شامل Iranmedex، Magiran، PubMed، Scopus، IranDoc، Medlib، SID، Science Direct، Cochrane، Web of Science، Springer، Online Library Wiley و هم‌چنین موتور جستجوی Google Scholar استفاده شد. بازه زمانی جستجو، بدون محدودیت زمانی تا بهمن ماه ۱۳۹۴ در نظر گرفته شد. جستجوی دستی نیز با بررسی رفرنس تمامی مقالات مرتبط با موضوع صورت گرفت. به‌منظور به حداکثر رساندن جامعیت جستجو از کلید واژه‌های کلی فارسی شامل شیوع، دیابت، اختلالات غدد درون ریز، اندوکراین، تالاسمی ماژور و معادل لاتین کلمات شامل Endocrine disorders، Endocrine، Diabetes، Prevalence، Thalassaemia major و Iran که با استفاده از عملگرهای AND و OR به صورت ترکیبی نیز جستجو شدند، استفاده شد.

### معیار ورود

معیار ورود به مطالعه (Inclusion criteria)، اشاره به شیوع دیابت در جمعیت بیماران تالاسمی ماژور به دو زبان انگلیسی و فارسی بود. تشخیص دیابت براساس سابقه

۱۸۸۰۰ نفر گزارش شده است (۳). این بیماران برای جلوگیری از عوارض کم‌خونی مزمن و تغییرات استخوانی به صورت منظم خون دریافت می‌کنند (۴). در طول ۳ تا ۲ دهه گذشته، تزریق خون به طور قابل توجهی سبب افزایش طول عمر و امید به زندگی در این بیماران شده است (۵). در عین حال افزایش استفاده از این درمان سبب عوارض ناشی از اضافه بار آهن شده است (۶). یکی از اثرات سمی اضافه بار آهن روی غدد درون‌ریز است (۷) که حتی با مدیریت دقیق بیماران، اختلالات غدد درون‌ریز ممکن است به صورت عقب ماندگی رشد، هیپوگنادیسم، دیابت وابسته به انسولین، هیپوتیروئیدی و هیپرپاراتیروئیدیسم نیز بروز کند (۸). برای جلوگیری از آسیب مذکور که ناشی از رسوب آهن است از رژیم‌های شلاتور درمانی استفاده می‌شود (۹). یکی از بیماری‌های خطرناک که می‌توان آن را شایع‌ترین و مهم‌ترین بیماری متابولیک در انسان دانست، دیابت است (۱۰). متداول‌ترین عوارض دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی، ضایعات چشمی، نوروپاتی، نارسایی کلیه و نفروپاتی، ناتوانی جنسی در مردان و عفونت است (۱۱).

بر اساس مطالعات انجام شده در ایران شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور متفاوت و بین ۱/۸ تا ۳۳/۹ درصد گزارش شده است (۵۳-۱۲). بنابراین مرور ساختار یافته همه مستندات و ترکیب آن‌ها می‌تواند موجب به وجود آمدن تصویر کامل‌تری از ابعاد این مشکل در بیماران تالاسمی ماژور ایران گردد. متاآنالیز روشی است که داده‌های پژوهش‌های متعدد را که دارای هدف مشترکی هستند جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل می‌کند تا یک تخمین قابل اعتمادی از میزان اثر بعضی مداخله‌ها و یا مشاهده‌ها در پزشکی ارائه دهد (۵۴). بدیهی است در روش‌های متاآنالیز با جمع‌آوری داده‌های چند مطالعه، تعداد نمونه‌ها بیش‌تر و بنابراین دامنه تغییرات و احتمالات کم‌تر می‌شود. در نتیجه اهمیت یافته‌های آماری افزایش می‌یابد (۵۵، ۵۶). لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران به روش متاآنالیز انجام شده است.

انسولین درمانی، معیار سازمان جهانی بهداشت (WHO) و انجمن دیابت آمریکا (ADA) تعیین گردید.

#### معیار خروج

معیار خروج از مطالعه (Exclusion criteria) شامل حجم نمونه غیر تصادفی، عدم ارتباط با موضوع، عدم گزارش شیوع دیابت و حجم نمونه غیر ایرانی بود.

#### ارزیابی کیفی

در مرحله بعد، پژوهشگران با استفاده از چک لیست استاندارد STROBE (۵۷) که دارای ۲۲ بخش می‌باشد، مطالعات انتخاب شده را از جنبه‌های متدولوژی شامل روش‌های نمونه‌گیری، اندازه‌گیری متغیرها، تحلیل آماری و اهداف مطالعه مورد ارزیابی قرار دادند. حداقل و حداکثر نمره قابل کسب در این چک لیست ۰ و ۴۴ بود. بر این اساس، مطالعات به سه دسته ۱- کیفیت پایین با امتیاز کم‌تر از ۱۶، ۲- کیفیت متوسط با امتیاز ۱۶ تا ۲۹/۵ و ۳- کیفیت بالا با امتیاز ۳۰ تا ۴۴ تقسیم شدند. در پایان مطالعاتی که حداقل امتیاز (۱۶) را کسب کرده بودند برای مرحله متاآنالیز انتخاب شدند.

#### استخراج داده‌ها

تمام مقالات نهایی وارد شده به فرآیند مطالعه توسط یک چک لیست از قبل تهیه شده آماده استخراج شدند. چک لیست شامل نام نویسنده، سال مطالعه، محل انجام مطالعه، نوع مطالعه، حجم نمونه، شیوع دیابت، معیار تشخیص دیابت، شیوع دیابت در جنس مذکر و شیوع دیابت در جنس مونث بود.

#### آنالیز آماری

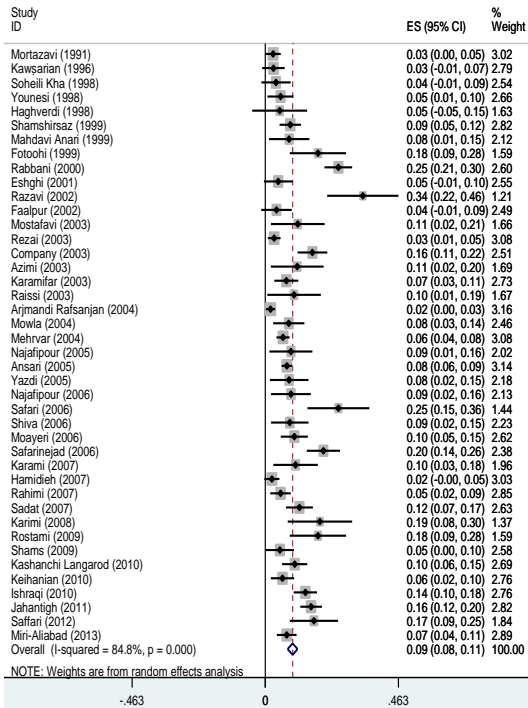
در هر مطالعه شیوع دیابت به صورت احتمال توزیع دو جمله‌ای در نظر گرفته شد و واریانس هر مطالعه با توجه به توزیع دو جمله‌ای محاسبه شد. مطالعات با توجه به تعداد نمونه و واریانس با هم ترکیب شدند. برای ارزیابی ناهمگنی مطالعات از آزمون کوکران و شاخص

$I^2$  استفاده شد. میزان ناهمگنی در این مطالعه ۸۴/۸ درصد بود که در ردیف مطالعات با ناهمگنی بالا قرار می‌گیرد (شاخص  $I^2$  کم‌تر از ۲۵ درصد ناهمگنی کم، بین ۲۵ درصد تا ۷۵ درصد ناهمگنی متوسط و بیش‌تر از ۷۵ درصد ناهمگنی زیاد) لذا از مدل اثرات تصادفی جهت ترکیب مطالعات استفاده شد (۵۹،۵۸). داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Stata Ver. ۱۱/۱ آنالیز شدند. سطح معنی‌داری آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. جهت بررسی هتروژنیته مطالعات از مدل متارگرسیون استفاده شد و با استفاده از این مدل رابطه سال انجام مطالعه، کیفیت مطالعات و روش‌های تشخیصی با شیوع دیابت تعیین گردید.

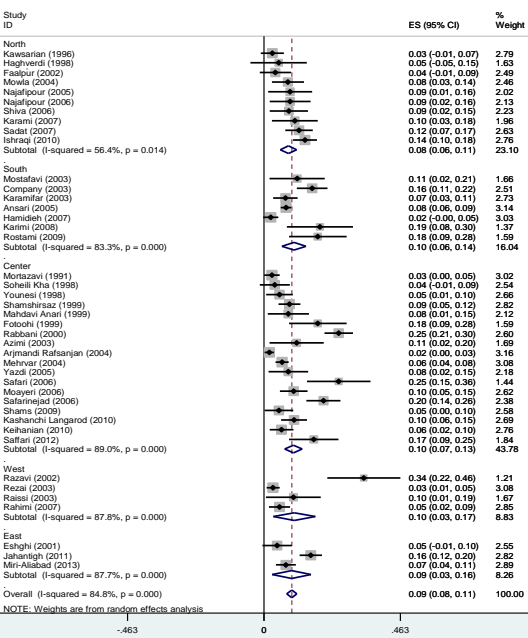
### یافته‌ها

در جستجوی سیستماتیک ۴۲۰ مطالعه مرتبط احتمالی شناسایی شد. ۳۷۸ مطالعه حذف شدند شامل مطالعات تکراری ( $N=۲۰۰$ )، عدم ارتباط با موضوع ( $N=۸۲$ )، حجم نمونه غیر بیماران تالاسمی ماژور ( $N=۳۹$ )، حجم نمونه غیر ایرانی ( $N=۲۱$ )، داده‌ی اپیدمیولوژیکی در مقاله وجود نداشت ( $N=۳۰$ )، مقالات مروری ( $N=۵$ ) و کیفیت پایین ( $N=۱$ ). تصویر شماره ۱ فلوجارت انتخاب را نشان می‌دهد. در نهایت ۴۲ مطالعه که بین سال‌های ۱۹۹۱ تا ۲۰۱۳ انجام شده بودند، وارد فرآیند متاآنالیز شدند. کل افراد شرکت‌کننده در مطالعه ۶۳۸۰ نفر با میانگین سنی ۱۶/۸۳ سال (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱۷/۹۴ - ۱۵/۷۱) بودند. جدول شماره ۱ مشخصات عمومی و داده‌ها را برای هر یک از مطالعات نشان می‌دهد.

شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران ۹/۵ درصد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۷/۸ - ۱۱/۳) در متاآنالیز حاضر برآورد گردید. کم‌ترین شیوع دیابت مربوط به مطالعه ارجمندی و همکاران (۲۰۰۴) در تهران (۱/۸ درصد) (۵۲) و بیش‌ترین شیوع دیابت مربوط به مطالعه رضوی و همکاران (۲۰۰۲) در همدان (۳۳/۹)

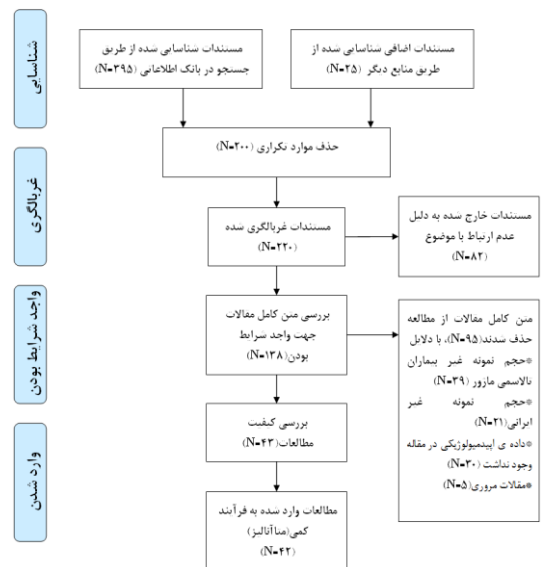


**نمودار شماره ۱:** شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور بر اساس مدل اثرات تصادفی. نقطه وسط هر پاره خط برآورد میزان درصد و طول پاره خط ها فاصله اطمینان ۹۵ درصدی در هر مطالعه را نشان می دهد. علامت لوزی شیوع دیابت را برای کل مطالعات نشان می دهد



**نمودار شماره ۲:** شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور به تفکیک مناطق جغرافیایی بر اساس مدل اثرات تصادفی. نقطه وسط هر پاره خط برآورد میزان درصد و طول پاره خط ها فاصله اطمینان ۹۵ درصدی در هر مطالعه را نشان می دهد. علامت لوزی شیوع دیابت را برای کل مطالعات نشان می دهد

درصد (۲۰) بود (نمودار شماره ۱). نتایج متاآنالیز شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور در مقالات مورد بررسی به تفکیک مناطق جغرافیایی در نمودار شماره ۲ ارائه شده است و چون فاصله اطمینانها هم دیگر را قطع می کنند ارتباط از نظر آماری معنی دار نمی باشد ( $p > 0.05$ ). بیشترین شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور بر حسب منطقه جغرافیایی مربوط به غرب کشور (۱۰/۳ درصد) و کمترین شیوع این بیماری مرتبط با شمال کشور (۸/۳ درصد) به دست آمد. در نمودار شماره ۳ نتایج متاآنالیز شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران بر حسب کیفیت مطالعات نشان داده شده است که در مطالعات با کیفیت بالا و متوسط شیوع این بیماری به ترتیب ۱۱/۲ درصد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۸/۷-۱۳/۸) و ۷/۷ درصد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۵/۴-۱۰/۱) تخمین زده شد که اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ( $p > 0.05$ ). نتایج متاآنالیز بر حسب زیرگروه تشخیصی نشان داد تفاوت از نظر آماری معنی دار نمی باشد ( $p > 0.05$ ). کمترین و بیشترین شیوع دیابت به ترتیب مرتبط با روشهای DAD انسولین درمانی (۱۳ درصد) می باشد (جدول شماره ۲).



**تصویر شماره ۱:** فلوچارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک و متاآنالیز

جدول شماره ۱: مشخصات مطالعات وارد شده به مرحله متاآنالیز

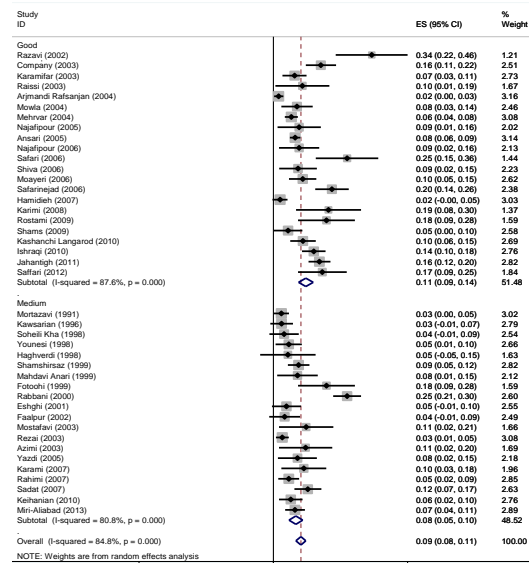
نویسنده	محل انجام	سال	حجم نمونه	میانگین سنی	میانگین: انحراف معیار	معیار تشخیصی	شیوع دیابت (درصد)	
							شیوع دیابت (درصد)	شیوع دیابت (درصد)
نجفی پور (۱۲)	تبریز	۲۰۰۶	۶۵	۴/۳±۱۵/۶	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۸/۹	۱۱/۳
رستمی (۱۳)	بوشهر	۲۰۰۹	۶۰	۲۳±۲۰/۲۳	WHO	سابقه درمان با انسولین	۱۸/۳	۱۱/۳
مصطفوی (۱۴)	شیراز	۲۰۰۳	۴۴	۳/۷±۱۵/۷	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۳۸/۹	۱۶/۱
شمسیراز (۱۵)	تهران	۱۹۹۹	۲۲۰	۳/۱±۱۵/۲	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۲۵/۴	۳/۱
صفاری (۱۶)	قزوین	۲۰۰۶	۶۳	۲۰/۸۹±۵۰/۱	ADA	سابقه درمان با انسولین	۲۵/۴	۳/۱
رضایی (۱۷)	کهنگیلویه و بویراحمد	۲۰۰۳	۲۳۳	۶/۱±۱۳/۱۴	ADA	سابقه درمان با انسولین	۳/۱	۳/۱
کاشانی لنگرودی (۱۸)	کرج	۲۰۱۰	۱۸۴	۷/۰۶±۱۹/۶۴	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۰/۲۲	۱۱/۶۵
نجفی پور (۱۹)	تبریز	۲۰۰۵	۵۶	۱۵/۶±۹	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۷/۹	۳۳/۹
رضوی (۲۰)	همدان	۲۰۰۲	۵۶	۱۵/۳۴	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۷/۵	۷/۵
انتصاری (۲۱)	شیراز	۲۰۰۵	۸۰۶	۱۵/۳۴	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۲/۸	۱۵/۵
کهنایی (۲۲)	اهواز	۲۰۰۳	۱۹۵	۶/۰±۱۴/۹	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۰/۵	۲۰/۴
کریمی (۲۳)	ساری	۲۰۰۷	۶۰	۱۹±۵/۷	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۲/۸۵	۲/۸۵
کوتریان (۲۴)	ساری	۱۹۹۶	۷۰	۱۹±۵/۷	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۲/۸۵	۲/۸۵
مرتضوی (۲۵)	زنجان	۱۹۹۱	۱۴۶	۱۰/۷	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۳/۷	۳/۷
سهیلی خواه (۲۶)	یزد	۱۹۹۸	۵۳	۱۰/۷	ADA	سابقه درمان با انسولین	۶	۶
کیهانان (۲۷)	تهران	۲۰۱۰	۵۳	۱۸/۲۸	ADA	سابقه درمان با انسولین	۸/۳	۸/۳
مهدوی اناری (۲۸)	تهران	۱۹۹۹	۶۰	۱۹±۵/۷	ADA	سابقه درمان با انسولین	۵/۳	۵/۳
پونسی (۲۹)	قزوین	۱۹۹۸	۹۴	۱۹±۵/۷	ADA	سابقه درمان با انسولین	۸/۳	۸/۳
یزدی (۳۰)	یزد	۲۰۰۵	۶۵	۱۰/۳	ADA	سابقه درمان با انسولین	۵	۵
حق وردی (۳۱)	ساری	۱۹۹۸	۲۰	۱۰/۳	ADA	سابقه درمان با انسولین	۸/۵	۸/۵
شیوا (۳۲)	تبریز	۲۰۰۶	۷۱	۵/۲±۱۲/۹	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۳/۹	۱۳/۹
اشراقی (۳۳)	بابل	۲۰۱۰	۲۸۰	۸/۵±۱۹/۶	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۵/۹	۱۵/۹
جهان تیغ (۳۴)	زنجان	۲۰۱۱	۳۶۴	۴/۹±۱۷/۷	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۶/۹	۱۶/۹
صفاری (۳۵)	قزوین	۲۰۱۲	۷۷	۴/۵۳±۲۱/۲۶	WHO	سابقه درمان با انسولین	۱۰/۱	۱۰/۱
معیری (۳۶)	تهران	۲۰۰۶	۶۶	۴	ADA	سابقه درمان با انسولین	۲۵/۴	۲۵/۴
مولا (۳۷)	ساری	۲۰۰۴	۹۸	۴	ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۰	۱۰
ریانی (۳۸)	تهران	۲۰۰۰	۳۱۵	۸/۵±۱۹/۶	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۷/۳	۷/۳
رئیس (۳۹)	شهرکرد	۲۰۰۳	۴۰	۸/۵±۱۹/۶	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۹	۱۹
کریمی فر (۴۰)	شیراز	۲۰۰۳	۱۵۰	۱۶±۶	ADA	سابقه درمان با انسولین	۲۰/۲	۲۰/۲
شمس (۴۱)	تهران	۲۰۰۹	۷۸	۱۹/۷±۵/۳	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۲/۳	۲/۳
کریمی (۴۲)	شیراز	۲۰۰۸	۴۷	۱۹/۷±۵/۳	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۵/۳	۵/۳
صفری نژاد (۴۳)	تهران	۲۰۰۶	۱۸۶	۲۴±۴/۶	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۵/۳	۵/۳
حمیدیه (۴۴)	بندرعباس	۲۰۰۷	۱۳۰	۱۶±۱۰	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۱۹	۱۱۹
رحیمی (۴۵)	کرمانشاه	۲۰۰۷	۱۵۱	۱۳/۶±۶/۳	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۶/۱۷	۶/۱۷
سادات (۴۶)	گرگان	۲۰۰۷	۱۸۵	۱۳/۶±۶/۳	ADA	سابقه درمان با انسولین	۴/۵	۴/۵
مهرور (۴۷)	تهران	۲۰۰۴	۴۲۷	۱۳/۶±۶/۳	ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۱/۱	۱۱/۱
میرعلی آبادی (۴۸)	زاهدان	۲۰۱۳	۲۲۸	۲۳±۵	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۸/۳	۱۸/۳
عظیمی (۴۹)	تهران	۲۰۰۳	۴۵	۲۳±۵	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۳/۹	۳/۹
فتوحی (۵۰)	تهران	۱۹۹۹	۶۰	۲۳±۵	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۱۸/۳	۱۸/۳
فعال پور (۵۱)	اردبیل	۲۰۰۲	۵۱	۲۳±۵	WHO	سابقه درمان با انسولین	۴/۵	۴/۵
ارجمندی رفسنجانی (۵۲)	تهران	۲۰۰۴	۲۷۳	۲۳±۵	ADA	سابقه درمان با انسولین	۴/۵	۴/۵
عشقی (۵۳)	زاهدان	۲۰۰۱	۶۶	۲۳±۵	WHO و ADA	سابقه درمان با انسولین	۴/۵	۴/۵

معیارهای تشخیصی براساس مدل اثرات تصادفی. نقطه وسط هر پاره خط برآورد میزان درصد و طول پاره خط ها فاصله اطمینان ۹۵ درصدی در هر مطالعه را نشان می دهد. علامت لوزی شیوع دیابت را برای کل مطالعات نشان می دهد.

جدول شماره ۲: برآورد شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور برحسب معیار تشخیص دیابت

معیار تشخیص	تعداد مطالعات	حجم نمونه	I2	شیوع کلی (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)
DAD	۱۶	۲۲۸۴	۷۳/۳	۷ (۵-۹)
WHO	۳	۱۸۸	۸۰/۷	۱۲ (۲-۱۳)
WHO و DAD	۱۲	۱۶۶۵	۸۲/۷	۱۰ (۶-۱۳)
انسولین درمانی	۱۱	۲۲۴۳	۹۰/۹	۱۳ (۷-۱۸)

شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور به تفکیک جنس در ۷ مطالعه مورد بررسی قرار گرفته بود و نتایج



نمودار شماره ۳: شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور به تفکیک

متاآنالیز شیوع این بیماری در جنس مذکر با حجم نمونه ۶۸۴ نفر، ۱۲/۶ درصد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۶/۱-۱۹/۱) و در جنس مونث با حجم نمونه ۷۶۶ نفر، ۱۰/۸ درصد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱۴/۵-۸/۲) برآورد گردید. برای بررسی منبع هتروژنیسیته از مدل متارگرسیون استفاده شد که مقادیر P-value برای سال انجام مطالعه، کیفیت مطالعات و روش‌های تشخیصی به ترتیب به برابر با ۰/۱۸۷ و ۰/۳۴۳ محاسبه شد که از نظر آماری ارتباط معنی‌داری یافت نشد لذا یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم شناسایی علت هتروژنیسیته مطالعات بوده است.

## بحث

در مطالعه حاضر علاوه بر تعیین شیوع کلی دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران، شیوع دیابت به تفکیک مناطق جغرافیایی ایران، کیفیت مطالعات، روش تشخیصی، جنس و سال انجام مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران ۹/۵ درصد محاسبه شد. در سایر کشورها شیوع دیابت در این بیماران از جمله امارات متحده عربی (۱۰/۵ درصد)، عمان (۲۷ درصد)، تایوان (۲۶/۸ درصد)، آمریکای جنوبی (۱۴ درصد) و ایتالیا (۶/۵ درصد) متفاوت گزارش شده است (۶۴-۶۰). این اختلاف شیوع در کشورها می‌تواند ناشی از عوامل ژنتیکی، جغرافیایی، اقتصادی-فرهنگی و هم‌چنین کیفیت دریافت خون و نحوه درمان دسفرال خصوصاً زمان شروع و میزان مصرف دسفرال باشد. یک مطالعه مرور سیستماتیک در بیماران تالاسمی ماژور ایران، میزان دریافت درمان آهن‌زدایی منظم را ۵۴ درصد گزارش کرده است لذا درمان آهن‌زدایی در بسیاری از بیماران تالاسمی ماژور ایران به صورت غیر اصولی انجام می‌شود و یکی از دلایل احتمالی شیوع بالای اختلالات غدد درون‌ریز درمان آهن‌زدایی غیر اصولی عنوان شده است (۶۵). سایر اختلالات غدد درون‌ریز در بیماران تالاسمی ماژور ایران در سایر

مطالعات مورد بررسی قرار گرفته و شیوع هیپوتیروئیدی ۵/۷ درصد (۶۶)، هیپوپاراتیروئیدی ۱۰ درصد (۶۷)، اختلال تحمل گلوکز ۹/۶ درصد (۶۸) و هیپوگنادیسم ۴۲/۳ درصد (۶۹) برآورد شده است. شیوع دیابت در این مطالعه نیز بالا (۹/۶ درصد) محاسبه گردید. پاتوژنز اختلالات غدد درون‌ریز در بیماران تالاسمی ماژور اضافه بار آهن ناشی از تزریق مکرر خون عنوان شده است لذا استفاده از شلاتور درمانی آهن به صورت گسترده پیشنهاد شده است (۷۱،۷۰). به نظر می‌رسد بهترین راه کار جهت کاهش عوارض غددی در بیماران تالاسمی ماژور، دریافت منظم دفروکسامین و هماهنگی در سن شروع درمان آهن‌زدایی و سن شروع دریافت خون با یکدیگر است (۶۸-۶۶).

تفاوت گزارش دهی شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران ۱/۸ تا ۳۴ درصد می‌باشد که شاید واضح‌ترین علت آن وجود معیارهای تشخیصی متفاوت در مطالعات مختلف باشد. برای مثال مطالعه ارجمندی رفسنجانی و همکاران (۵۲) در تهران با استفاده از معیار ADA، شیوع دیابت را ۱۸/۳ درصد گزارش کرده است در حالی که فعال پور و همکاران (۵۱) در اردبیل با معیار WHO شیوع دیابت را ۳/۹ درصد گزارش کرده بودند. به همین دلیل براساس معیارهای تشخیصی زیرگروه آنالیز صورت گرفت که بیش‌تر مطالعات (۱۶ مطالعه) از معیار ADA استفاده کرده‌اند و شیوع دیابت در این بیماران بر اساس معیار ADA ۷ درصد برآورد شد که تفاوت چندانی با برآورد کلی نداشت. هم‌چنین در نتایج مدل متارگرسیون نیز ارتباط معنی‌داری بین روش‌های تشخیصی متفاوت و شیوع دیابت به دست نیامد ( $p=0/343$ ).

در مطالعه‌ای مروری شیوع دیابت در بزرگسالان ایرانی با طیف سنی ۲۵ تا ۳۴ و ۵۵ تا ۶۴ ساله به ترتیب ۳ و ۱۶/۸ درصد گزارش شده است (۷۲) و مطالعه مروری دیگری شیوع این بیماری در جوانان ۱۵ تا ۲۵ ساله ایرانی را در حدود ۳/۶ درصد گزارش کرده است (۷۳) و هر دو مطالعه نشان داده‌اند که با افزایش سن به طور

جنس مذکر (۱۲/۶ درصد) بیش تر از مونث (۱۰/۸ درصد) بود اما این اختلاف معنی دار نبود. مطالعه‌ای مروری در جمعیت عمومی ایران، شیوع دیابت در جنس مذکر و مونث را به ترتیب ۷/۱ و ۸/۳ درصد برآورد کرده بود که با مطالعه حاضر هم‌خوانی ندارد. واضح ترین علت آن می‌تواند نقش اضافه بار آهن این بیماران که پاتوژن آن در بیماری‌های اندوکراین ثابت شده است، باشد (۷۶-۷). به دلیل ناهمگن بودن مطالعات برای شناسایی منبع هتروژنیسیته از مدل متارگرسیون استفاده شد و شیوع دیابت براساس سال انجام مطالعه، کیفیت مطالعات و روش‌های تشخیصی از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/05$ ) لذا منبع هتروژنیسیته مطالعات عواملی غیر از موارد ذکر شده می‌باشد. محدودیت‌های مطالعه حاضر شامل عدم ارائه میزان دسفرال مصرفی، نحوه مصرف دسفرال (منظم یا غیر منظم)، فواصل دریافت خون، میزان خون دریافتی و سطح فریتین خون بود که در بسیاری از مطالعات نتوانستیم ارتباط میان این متغیرها و دیابت را محاسبه نماییم.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران بالا می‌باشد لذا سیاست‌گذاری و برنامه‌ریزی‌های جدید برای به حداقل رساندن عوارض غدد درون ریز از جمله دیابت در این بیماران ضروری به نظر می‌رسد. هم‌اکنون غربال‌گری این بیماران جهت تشخیص زودرس اختلالات غدد درون ریز به ویژه دیابت ضروری به نظر می‌رسد. هم‌چنین مطابق توصیه فدراسیون جهانی تالاسمی، این بیماران هر شش ماه یک بار باید از نظر دیابت بررسی شوند.

### سپاسگذاری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی ایلام و تامین بودجه معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی ایلام می‌باشد لذا مراتب قدردانی و تشکر از دانشگاه علوم پزشکی ایلام را داریم.

معنی‌داری شیوع دیابت افزایش می‌یابد. در مطالعه حاضر طیف سنی بیماران مورد بررسی ۱۰ تا ۲۰ ساله با میانگین سنی ۱۶/۸ سال بود که شیوع دیابت حدود ۹/۵ درصد برآورد گردید که بیش از دو برابر جمعیت غیر تالاسمیک با سن مشابه می‌باشد. پاتوژن دیابت در بیماران تالاسمی ماژور علاوه بر نقش آشکار تجمع اضافه بار آهن و رسوب آهن در غدد اندوکراین (۷۱،۷۰) شامل مقاومت به انسولین و کمبود انسولین به عنوان دو علت پره دیابت و دیابت در این بیماران می‌باشد (۷۵،۷۴). هم‌چنین مطالعه مروری حق‌دوست و همکاران شیوع دیابت در جمعیت عمومی ایران در استان‌های نواحی غربی ۳ درصد، شرقی ۹ درصد، شمالی ۵/۵ درصد، جنوبی ۱۲/۵ درصد و مرکزی ۲/۷ تا ۲۳ درصد گزارش گردید (۷۳). در مطالعه حاضر کم‌ترین و بیش‌ترین شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور مرتبط با شمال (۸/۳ درصد) و غرب کشور (۱۰/۳ درصد) به دست آمد که هم‌سو با جمعیت عمومی ایران نمی‌باشد.

عوارض اندوکراین در بیماران تالاسمی ماژور بیش‌تر در دهه دوم زندگی اتفاق می‌افتد (۷۵). بیش‌ترین شیوع دیابت در مطالعات رضوی و همکاران (۳۳/۹ درصد) (۲۰)، صفاری و همکاران (۲۵/۴ درصد) (۳۵) و ربانی و همکاران (۲۵/۴ درصد) (۳۸) بود و کم‌ترین شیوع در مطالعات ارجمندی و همکاران (۱/۸ درصد) (۵۲)، حمیدیه و همکاران (۲/۳ درصد) (۴۴) و مرتضوی و همکاران (۲/۷ درصد) (۲۵) بود که با بررسی سیستماتیک میانگین سنی افراد شرکت‌کننده در این مطالعات تفاوتی مشاهده نشد ولی شیوع دیابت متغیر بود. جامع‌ترین مطالعه از نظر حجم نمونه و مناطق بررسی شده در ایران مربوط به مطالعه انصاری و همکاران (۲۱) در سال ۲۰۰۵ در شیراز با حجم نمونه ۸۰۶ نفر بود که شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور را ۷/۵ درصد ذکر کرده بود و با نتایج مطالعه حاضر هم‌سو می‌باشد.

شیوع اختلال دیابت در بیماران تالاسمی ماژور در



## References

- Behrman RE, Kligman RM, Jenson HB. Nelson Text book of pediatric. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2007
- Haghshenas M, Zamani J. Thalassemia, 1<sup>th</sup> ed. Shiraz: Kooshamehr; 1997. (Persian).
- Tabarsi B, Marbaghi A, Safavi M, Afkhami M. Comparative survey of problems in thalassemia major patients with regular and irregular follow ups of therapeutic principles. The Scientific Journal of Iranian Blood Transfusion Organization 2007; 4(1): 33-40 (Persian).
- De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. Horm Res 2002; 58(supp1): 72-79.
- De Sanctis V, Tangerini A, Testa MR, Lauriola AL, Gamberini MR, Cavallini AR, et al. Final height and endocrine function in thalassaemia intermedia. J Pediatr Endocrinol Metab 1998; 11(3): 965-971.
- Raiola G, Galati MC, De Sanctis V, Caruso Nicoletti M, Pintor C, De Simone M, et al. Growth and puberty in thalassemia major. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16(2): 259-266.
- Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS. Early onset of endocrine abnormalities in bethalassemia major in a developing country. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13(6): 651-656.
- Lanzkowsky Ph. Manual of pediatric hematology and oncology. 3<sup>th</sup>ed. Cambridge Academic Press; 2000.
- AlElq AH, AlSaeed HH. Endocrinopathies in patients with thalassemiias. Saudi Med J 2004; 25(10): 1347-1351.
- Azizi F, Hatami H, Janghorbani M. Epidemiology and Control of Common Disorders in Iran. 2<sup>th</sup> ed. Tehran: Eshtiagh Publication; 1994.
- WHO. WHO and the International Diabetes federation: regional Partners. Bulletin of the World Health Organization 1999; 77(12): 954.
- Najafipour F. Evaluation of Endocrine Disorders in Patients with Thalassemia Major. Int J Endocrinol Metab 2008; 6(2): 104-113 (Persian).
- Rostami P, Hatami G, Shirvani A. Endocrine complications in patients with major  $\beta$ -thalassemia. Iran South Med J 2011; 14(4): 240-245 (Persian).
- Mostafavi H, Afkhamizadeh M, Rezvanfar M. Endocrine disorders in patients with thalassemia major. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2005; 7(2): 143-147 (Persian).
- Tabatabai SM, Shmshirsaz AA, Bkhyrnia MR, Kamgar M, Purzahd Gilani N, et al. Metabolism and endocrine disorders thalassemia major: a multicenter study Tehran. Iran South Med J 2002; 5(1): 63-72 (Persian).
- Saffari F, Mahyar A, Jalilolqadr Sh. Endocrine and metabolic disorders in  $\beta$ -thalassemia major patients. Caspian J Intern Med 2012; 3(3): 466-472.
- Rezaei M, Poor Mahmoodi A, Ghaffarian Shirazi HR, Pakbaz F. Prevalence of diabetes mellitus in Thalassemic patients referring to Cooley's centers of Kohgiluyeh and Boyerahmad. Armaghane-Dansh J Yasuj Unive Med Sci 2004; 9(33): 35-42 (Persian).
- Kashanchi Langarodi M, Abdolrahim Poorheravi H. Prevalence of diabetes, hypothyroidism and hypoparathyroidism in thalassemia patients in Shahid Bahonar Hospital, Karaj.

- Scientific Journal of Iran Blood Transfus Organ 2013; 9(4): 422-428 (Persian).
19. Najafipour F. Evaluation of Endocrine Disorders in Patients withThalassemia Major. Int J Endocrinol Metab 2008; 6(2): 104-113 (Persian).
  20. Razavi Z, Bazmamoun B, Sadegh Saba M. The frequency of hypoparathyroidism in patients with Beta-thalassemia in Hamadan - Iran. J Gorgan Uni Med Sci 2009; 10(4): 29-33 (Persian).
  21. Ansari H, Tabatabai, H. Study of factors in major beta thalassemia Complications in patients admitted to Dshahid Dastgheib hospital in Shiraz, Iran (2004-2005). Journal of Sabzevar University of Medical Sciences 2007; 14(1): 62-72 (Persian).
  22. Company F, Zandian Kh, Pedram M, Shahbazian H, Rezaei N. Abnormal Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus in  $\beta$  Thalassemic Patients with Transfusion Dependent at Ahwaz Thalassemia Research Center. Scientific Medical Journal of Ahwaz University of Medical Sciences 2007; 6(2): 199-209 (Persian).
  23. Karami H, Vahid-Shahi K, Kowsarian M, Abaskhaniyan A, Parvin-nezhad N, Ehteshami S, et al. Evaluation of ocular defects and its relevant factors in patients with beta thalassemia major in Sari Boo Ali Sina hospital, (2006-2008). Yafteh 2009; 10(4): 20-27 (Persian).
  24. Kosarian M. Diabetes mellitus and impaired Glucose tolerance in patients with major Thalassemia in Booli Sina educational and treatment center in Sari in 1375-77. KAUMS Journal (FEYZ) 1999; 3(2): 85-80 (Persian).
  25. Kosarian M. Diabetes mellitus and impaired Glucose tolerance in patients with major Thalassemia in Booli Sina educational and treatment center in Sari in 1375-77. KAUMS Journal (FEYZ) 1999; 3(2): 85-80 (Persian).
  26. Soheili Khah S, Eslami S. Endocrine disorders in Thalassemia major in Yazd Blood Bank in 1998. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services 2000; 8: 11-17 (Persian).
  27. Keihanian T, Rabbani A, Khalili I. Frequency of diabetes mellitus and its association with Different factors in patients with thalassemia major receiving blood referred to Thalassemia Clinic Children's Medical Center Hospital in 2011. [Dissertation]. Tehran University of Medical Sciences; 2012. (Persian).
  28. Mahdavi Anari F, Ahmadian A, Haghshenas Z, Alawi Yazdi Z. Comparison of the frequency of four endocrine disorders in patients with thalassemia major referred to thalassemia clinic of Tehran Imam Khomeini Hospital in 2000. [Dissertation]. Tehran University of Medical Sciences; 2000 (Persian).
  29. Younes A, SamiiRad F, Kamali, Pirzadeh. Prevalence of diabetes mellitus in patients with beta-thalassemia in the center Thalassemia Qazvin (Hospital Quds November 1998). [Dissertation]. Qazvin University of Medical Sciences; 1998. (Persian)
  30. Amanat Yazdi M, Hashemi A, Afkhami G, PourShamsi F. Evaluation relationship between endocrine disorders in B-thalassemic patients with serum ferritin levels. [Dissertation]. Shahid Sadoughi University of Medical Sciences Yazd; 2004. (Persian).
  31. Haghverdi A, Shirvani F. Evaluation of blood indices and blood Sugar in 20 patients with thalassemia in BoAli hospital in 1998. [Dissertation]. Tehran Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 1999. (Persian).
  32. Shiva S, SariSorkhabi R. Short stature in patients with beta-thalassemia major. Urmia

- Medical Journal 2008; 19(2): 125-131 (Persian).
33. Eshraghi P, Mehrabani Tabari S, Mohseni A. An Avaluation of the Correlation between Short Stature and Endocrinopathy In Thalassemia Major Patients. Medical Journal of Mashad University of Medical Sciences 2012; 55(1): 7-14 (Persian).
  34. Jahantigh M, Naderi M, Dorgalaleh A, Tabibian Sh. Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance Test in Patients with Thalassemia Major. ZJRMS 2014; 16(1): 86-88 (Persian).
  35. Saffari F, Mahyar A, Jalilolghadr Sh. Endocrine and metabolic disorders in  $\beta$ -thalassemia major patients. Caspian J Intern Med 2012; 3(3): 466-472 (Persian).
  36. Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major. Arch Iran Med. 2006; 9(4): 329-334.
  37. Mowla A, Karimi M, Afrasiabi A, De Sanctis V. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in beta-thalassemia patients with and without hepatitis C virus infection. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2(2): 282-284.
  38. Rabbani A, Azar Keiwan A, Farhadi Langeroudi M, Korosdari GhH. Clinical evaluation of 413 Thalassemic patients. *Tehran Univ Med J* 2000; 58(3): 35-41 (Persian).
  39. Reissi N, Mirhoseini M. Prevalence of glucose metabolism disorder among over 10 years old thalassemic patients, Hajar hospital of Shahrekord, 2003. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2005; 6(4): 51-55 (Persian).
  40. Karamifar H, Shahriari M, Sadjadian N. Prevalence of endocrine complications in beta-thalassaemia major in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2003; 9(1-2): 55-60.
  41. Shams Sh, Haghi Ashtiani MT, Monajemzadeh M, Koochakzadeh L, Jafari F, et al. Evaluation of Serum Insulin, Glucose, Lipid Profile, and Liver Function in B-Thalassemia Major Patients and Their Correlation With Iron Overload. *LabMedicine* 2010; 41(8): 486-489.
  42. Karimi M, Rasekhi AR, Rasekh M, Nabavizadeh SA, Assadsangabi R, Amirhakimi GH. Hypoparathyroidism and intracerebral calcification in patients with beta-thalassemia major. *Eur J Radiol* 2009; 70(3): 481-484.
  43. Safarinejad MR. Evaluation of semen quality, endocrine profile and hypothalamus-pituitary-testis axis in male patients with homozygous beta-thalassemia major. *J Urol* 2008; 179(6): 2327-2332.
  44. Hamidieh AA, Moradbeag B, Pasha F, Jalili M, Hadjibabaie M, Keshavarznia M. High Prevalence of Hypoparathyroidism in Patients with beta-Thalassemia Major. *IJHOSCR* 2009; 3(3): 17-20.
  45. Rahimi Z, Ghaderi M, Nage RL, Muniz A. Prevalence of thrombotic risk factors among b-thalassemia patients from Western Iran .*J Thromb Thrombolysis* 2008; 26(3): 229-233.
  46. Sadat zendebad A, Mirbehbahani N, Behnampour N. The relationship between diabetes mellitus, hypothyroidism, hypocalcemia, adrenal insufficiency and serum ferritin in patients with beta thalassemia major-center Taleghani. [Dissertation]. Golestan University of Medical Sciences; 2007. (Persian)
  47. Mehrvar A, Azarkeivan A, Saberi Nejad J, Faranoush M, Mehrvar N, Vossough P. Prevalence of Diabetes Mellitus in Patients with Transfusion Dependnt  $\beta$  Thalassemia. *IJBC* 2008; 1(1): 23-27 (Persian).
  48. Miri-Aliabad Gh, Fadaee M, Khajeh A, Naderi M. Marital Status and Fertility in Adult Iranian Patients with  $\beta$ -Thalassemia

- Major. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015; 32(1): 110-113.
49. Azimi M, Sharbatdar Alai MM. The prevalence of diabetes mellitus patients at Shahid Ashrafi Esfahani. [Dissertation]. Tehran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 2003. (Persian).
  50. Rabbani A, Ashtiani S, Fotoohi S. Prevalence of asymptomatic diabetes in patients with thalassemia major in Children's Medical Center. Tehran: Tehran University of Medical Sciences; 1999. (Persian)
  51. Faalpour Z, Poosti AR. The study of glucose tolerance test (GTT) in patients with thalassemia major who referred to Akram Hospital Ali Asghar blood clinic. *Iranian Journal of Pediatrics* 2002; 13: 1. (Persian).
  52. Arjmandi Rafsanjani Kh, Razzaghy-Azar M, Zahedi-Shoolami L, Vossough P, Modarres A, Taheri N. Bone Mineral Density in  $\beta$  Thalassemia Major and Intermedia, Correlation with Biochemical and Hormonal Profiles. *IJBC* 2009; 1(4): 121-127 (Persian).
  53. Eshghi P, Rzlansry AA, Roudbari M. Compare the frequency of impaired glucose tolerance testing in thalassemia major patients with and without hepatitis C virus infection in the city of Zahedan in 2001. *Jundishapur Scientific Medical Journal* 2003; 38: 58-66 (Persian).
  54. Sayehmiri K, Azami M, Nikpey S, Borji M, Sayehmiri F. Hepatitis B vaccination coverage in health personnel of Iran: a systematic review and meta-analysis study. *Iran J Epidemiol* 2015; 11(3):1-10 (Persian).
  55. Azami M, Khataee M, Bigam bigdeli-shamlo M, Abasalizadeh F, Abasalizadeh Sh, et al. Prevalence and Risk Factors of Hepatitis B Infection in Pregnant Women of Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJOGI* 2016; 19(18): 17-30 (Persian).
  56. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 264-269.
  57. Vandembroucke JP, vonElm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *Epidemiology* 2007; 18(6): 805-835.
  58. Ades AE, Lu G, Higgins JP. The Interpretation of Random-Effects Meta-Analysis in Decision Models. *Med Decis Making* 2005; 25(6): 646-654.
  59. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods* 2010; 1(2): 97-111.
  60. Belhoul KM, Bakir ML, Kadhim AM, Dewedar HE, Eldin MS, Alkhaja FA. Prevalence of iron overload complications among patients with  $\beta$ -thalassemia major treated at Dubai Thalassemia Centre. *Ann Saudi Med* 2013; 33(1): 18-21.
  61. Mula-Abed W, Al Hashmi H, Al Muslahi M, Al Muslahi H, Al Lamki M. Prevalence of Endocrinopathies in Patients with Beta-Thalassaemia Major-A Cross-Sectional Study in Oman. *Oman Med J* 2008; 23(4): 257-262.
  62. Li MJ, Peng SS, Lu MY, Chang HH, Yang YL, Jou ST, et al. Diabetes Mellitus in Patients with Thalassemia Major. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(1): 20-24.
  63. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North

- America. *Br J Haematol* 2009; 146(5): 546-556.
64. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89(10): 1187-1193.
65. Azami M, Nikpay S, Abangah G, Sayehmiri K. Evaluation of the incidence of splenectomy and frequency of regular iron chelation therapy in patients with thalassemia Major in Iran: a meta-analysis. *Scientific Journal of Iran Blood Transfus Organ* 2016; 13(2): 122-131 (Persian).
66. Azami M, Gheisoori A, Sayehmiri F, Sayehmiri K. The prevalence of hypothyroidism in patients with Beta thalassemia major in Iran - A systematic review and meta-analysis study. *SJKU* .2016; 21(1): 104-116 (Persian).
67. Azami M, Rahmati Sh, Sayehmiri K. The Prevalence of Hypoparathyroidism in Iranian Patients with Thalassemia Major. *J Babol Univ Med Sci* 2016; 18(8): 1-10.
68. Azami M, Tardeh Z, Abangah G, Sayemiri K. The Prevalence of Impaired Glucose Tolerance in Patients with Thalassemia Major in Iran: A systematic Review and Meta-analysis. *JSSU* 2016; 23(10): 912-22 (Persian).
69. Sayemiri K, Tarde Z, Azami M, Milad Borji. The prevalence of hypogonadism in patients with thalassemia major in Iran-a systematic review and meta-analysis study. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2016; (In Press).
70. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 227-231.
71. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 6(Supp1): 158-169.
72. Esteghamati AR, Goya MM, Abbasi M, Delavari A, Alikhani S, Alaedini F, et al. Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose in the Adult Population of Iran: National Survey of Risk Factors for Non-Communicable Diseases of Iran. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 96-98 (Persian).
73. Haghdoost AA, Reza zadeh-Kermani M, Sadghirad B, H.Baradaran R. Prevalence of type 2 diabetes in the Islamic Republic of Iran: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2009; 15(3): 591-599.
74. Dmochowski K, Finegood DT, Francombe W, Tyler B, Zinman B. Factor's determining glucose tolerance in patients with thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2): 478-483.
75. Messina MF, Lombardo F, Meo A, Miceli M, Wasniewska M, Valenzise M, et al. Three-year prospective evaluation of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in non-diabetic patients with thalassemia major. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(6): 497-501.
76. Orkin S, Nathna DG. The thalassemia. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Nathan DG, Orkin S. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998: 811-889.