

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

Milad Azami¹,
Kourosh Sayehmiri²

¹ Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

² 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 thalassemic patients. Several studies investigated the prevalence of diabetes in Iranian patients with thalassemia 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 thalassemia 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 thalassemia 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 thalassemia 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 thalassemia 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, thalassemia 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^۱

کوروش سایه میری^۲

چکیده

سابقه و هدف: دیابت ملیتوس یکی از شایع ترین عوارض اندوکراین در بیماران تالاسمیک می باشد. 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 روش ها: مطالعه مروری حاضر بر اساس چک لیست PRISMA انجام شد. مستندات به دست آمده از بانک های اطلاعاتی Magiran، Iranmedex، SID، IranDoc، Medlib، Scopus، Pubmed، Sciencedirect، Cochrane، Online Library Wiley، Springer، Web of Science و موتور جستجوی Google Scholar بدون محدودیت زمانی تا بهمن ماه ۱۳۹۴ با استفاده از کلیدواژه های استاندارد بوده است. جستجو و استخراج داده ها 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.

یافته ها: در ۴۲ مطالعه، ۶۳۸۰ نمونه مورد بررسی قرار گرفت. شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران ۹/۵ درصد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۷/۸- ۱۱/۳) برآورد گردید. کم ترین و بیش ترین 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 می باشد و بررسی تست های دیابتی برای این بیماران هر شش ماه یک بار جهت تشخیص زودرس ضروری به نظر می رسد.

واژه های کلیدی: دیابت، اختلال غدد درون ریز، تالاسمی ماژور

مقدمه

تالاسمی ماژور یک بیماری همولیتیک ارثی و فرم شدید β تالاسمی می باشد که به دنبال کاهش ساخت زنجیره β گلوبین، کم خونی شدید ایجاد می شود (۱). کمربند تالاسمی در منطقه ای از کرانه های دریای مدیترانه و سرتاسر شبه جزیره عربستان، ترکیه، ایران، هند و آسیای جنوب شرقی گسترش دارد (۲). این بیماری از شایع ترین بیماری های ارثی ایران می باشد به طوری که در ایران شمار مبتلایان به تالاسمی ماژور حدود

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

مؤلف مسئول: کوروش سایه میری - ایلام: بانگنجا، 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 آسیب های روانی- اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۰۹ 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 متآنالیز انجام شد. لذا مطالعه براساس سیستم گزارش دهی مطالعات مرور سیستماتیک و متآنالیز 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 داده های 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 بانک های الکترونیکی فارسی و انگلیسی شامل Iranmedex، Magiran، SID، Medlib، Scopus، PubMed، Science Direct، Cochrane، Web of Science، Springer، Wiley Online Library و هم چنین 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. به منظور به حداکثر رساندن جامعیت جستجو از کلید واژه های کلی فارسی شامل شیوع، دیابت، اختلالات غدد درون ریز، اندوکراین، تالاسمی ماژور و معادل لاتین کلمات شامل Endocrine disorders، Endocrine، Diabetes، Prevalence، Iran و Thalassaemia major 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 کم خونی مزمن و تغییرات استخوانی به صورت منظم خون دریافت می کنند (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 درون ریز است (۷) که حتی با مدیریت دقیق بیماران، اختلالات غدد درون ریز 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 رژیم های شلاتور درمانی استفاده می شود (۹). یکی از بیماری های خطرناک که می توان آن را شایع ترین و مهم ترین بیماری متابولیک در انسان دانست، دیابت است (۱۰). متداول ترین عوارض دیابت، بیماری های 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 آن ها می تواند موجب به وجود آمدن تصویر کامل تری از ابعاد این مشکل در بیماران تالاسمی ماژور ایران گردد. متآنالیز روشی است که داده های پژوهش های متعدد را که دارای هدف مشترکی هستند جمع آوری و تجزیه و تحلیل می کند تا یک تخمین قابل اعتمادی از میزان اثر بعضی مداخله ها و یا مشاهده ها در پزشکی ارائه دهد (۵۴). بدیهی است در روش های متآنالیز با جمع آوری داده های چند مطالعه، تعداد نمونه ها بیش تر و بنابراین دامنه تغییرات و احتمالات کم تر می شود. در نتیجه اهمیت یافته های آماری افزایش می یابد (۵۵، ۵۶). لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران به روش متآنالیز 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 می باشد، مطالعات انتخاب شده را از جنبه های متدولوژی شامل روش های نمونه گیری، اندازه گیری 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 کم تر 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 داده ها

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

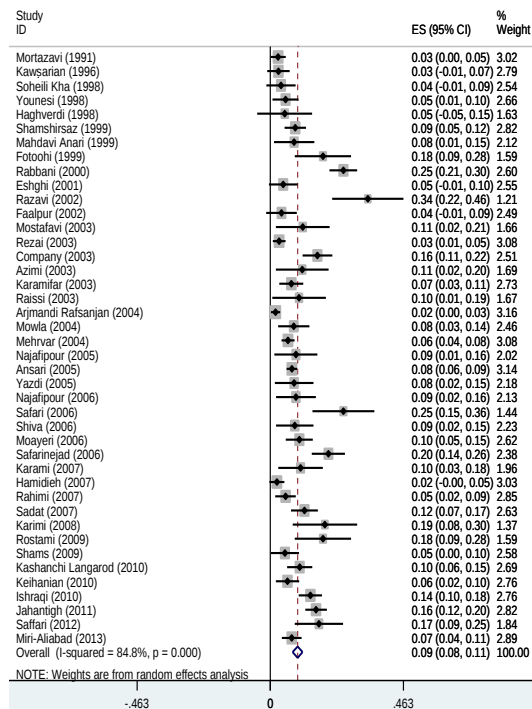
در هر مطالعه شیوع دیابت به صورت احتمال توزیع دو جمله ای در نظر گرفته شد و واریانس هر مطالعه با توجه به توزیع دو جمله ای محاسبه شد. مطالعات با توجه به تعداد نمونه و واریانس با هم ترکیب شدند. برای ارزیابی ناهمگنی مطالعات از آزمون کوکران و شاخص

I^2 استفاده شد. میزان ناهمگنی در این مطالعه ۸/۸۴ درصد بود که در ردیف مطالعات با ناهمگنی بالا قرار می گیرد (شاخص I^2 کم تر از ۲۵ درصد ناهمگنی کم، بین ۲۵ درصد تا ۷۵ درصد ناهمگنی متوسط و بیش تر از ۷۵ درصد ناهمگنی زیاد) لذا از مدل اثرات تصادفی جهت ترکیب مطالعات استفاده شد (۵۹، ۵۸). داده ها با استفاده از نرم افزار Stata Ver. ۱۱/۱ آنالیز شدند. سطح معنی داری آزمون ها 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 روش های تشخیصی با شیوع دیابت تعیین گردید.

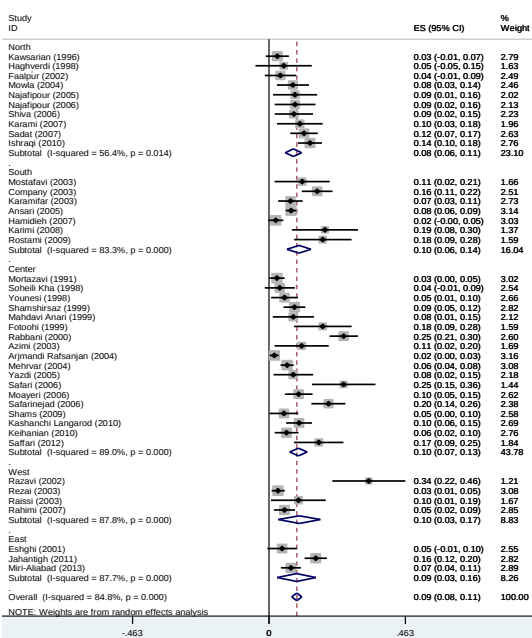
یافته ها

در جستجوی سیستماتیک ۴۲۰ مطالعه مرتبط احتمالی شناسایی شد. ۳۷۸ مطالعه حذف شدند شامل مطالعات تکراری ($N=200$)، عدم ارتباط با موضوع ($N=82$)، حجم نمونه غیر بیماران تالاسمی ماژور ($N=39$)، حجم نمونه غیر ایرانی ($N=21$)، داده ی اپیدمیولوژیکی در مقاله وجود نداشت ($N=30$)، مقالات مروری ($N=5$) و کیفیت پایین ($N=1$). تصویر شماره ۱ فلوچارت انتخاب را نشان می دهد. در نهایت ۴۲ مطالعه که بین سال های ۱۹۹۱ تا ۲۰۱۳ انجام شده بودند، وارد فرآیند متاآنالیز شدند. کل افراد شرکت کننده 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 داده ها را برای هر یک از مطالعات نشان می دهد.

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

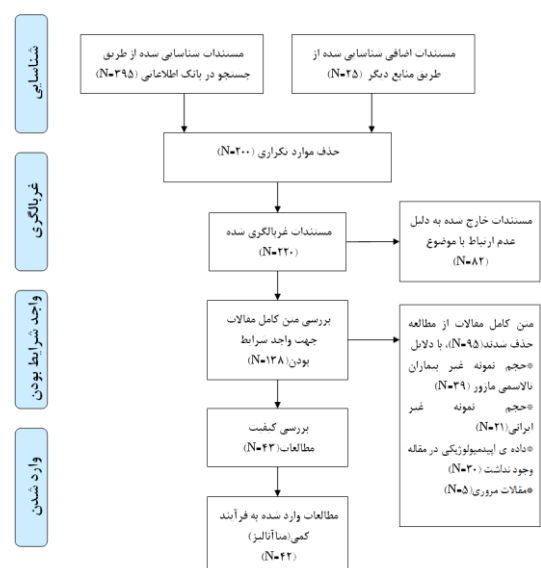


نمودار شماره ۱: شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور براساس مدل اثرات تصادفی. نقطه وسط هر پاره خط برآورد میزان درصد و طول پاره خط ها فاصله اطمینان ۹۵ درصدی در هر مطالعه را نشان می دهد. علامت لوزی شیوع دیابت را برای کل مطالعات نشان می دهد



نمودار شماره ۲: شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور به تفکیک مناطق جغرافیایی 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

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 اطمینان ها هم دیگر را قطع می کنند ارتباط از نظر آماری معنی دار نمی باشد ($p > 0.05$). بیشترین شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور برحسب 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: ۱۳/۸ - ۸/۷) و ۷/۷ درصد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱۰/۱ - ۵/۴) 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 روش های DAD (American Diabetes Association) (۷ درصد) و سابقه انسولین درمانی (۱۳ درصد) می باشد (جدول شماره ۲).



تصویر شماره ۱: فلو چارت 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		معیار تشخیصی	شیوع دیابت (درصد)		کیفیت
				میانگین	±انحراف معیار		شیوع دیابت (درصد)	مذکر	
نجفی پور (۱۲)	تبریز	۲۰۰۶	۶۵	۴/۴±۱۵/۶	WHO و ADA	۸/۹	۱۴/۸	۲۱/۲	بالا
رستمی (۱۳)	بوشهر	۲۰۰۹	۶۰	۲۳±۲۰/۲۳	WHO	۱۸/۳			بالا
مصطفوی (۱۴)	شیراز	۲۰۰۳	۴۴	۳/۷±۱۵/۷	سابقه درمان با انسولین	۱۱/۳			متوسط
شمسیرساز (۱۵)	تهران	۱۹۹۹	۲۲۰	۳/۱±۱۵/۲	سابقه درمان با انسولین	۹			متوسط
صفاری (۱۶)	قزوین	۲۰۰۶	۶۳	۲۰/۸۹±۵۰/۰۱	ADA	۲۵/۴			بالا
رضایی (۱۷)	کهنگیلویه و بویراحمد	۲۰۰۳	۲۳۳	۶/۱±۱۳/۲۴	ADA	۳/۱			متوسط
کاشانچی لنگرودی (۱۸)		کرج	۲۰۱۰	۱۸۴	۷/۰۶±۱۹/۶۴	ADA	۱۰/۲۲	۸/۸	۱۱/۶۵
نجفی پور (۱۹)	تبریز	۲۰۰۵	۵۶	۱۵/۶±۹	WHO و ADA	۷/۹			بالا
رضوی (۲۰)	همدان	۲۰۰۲	۵۶		سابقه درمان با انسولین	۳۳/۹			بالا
انتصاری (۲۱)	شیراز	۲۰۰۵	۸۰۶	۱۵/۳۴	سابقه درمان با انسولین	۷/۵			بالا
کپانی (۲۲)	اهواز	۲۰۰۳	۱۹۵	۶/۰۷±۱۴/۹	WHO و ADA	۱۲/۸	۲۰/۴	۱۵/۵	بالا
کریمی (۲۳)	ساری	۲۰۰۷	۶۰	۱۹±۵/۷	سابقه درمان با انسولین	۱۰/۵			متوسط
کوتریان (۲۴)	ساری	۱۹۹۶	۷۰		WHO و ADA	۲/۸۵			متوسط
مرتضوی (۲۵)	زنجان	۱۹۹۱	۱۴۶		WHO و ADA	۲/۷	۱/۴	۳/۹	متوسط
سهیلی خواه (۲۶)	یزد	۱۹۹۸	۵۳	۱۰/۷	ADA	۳/۷			متوسط
کیهانیان (۲۷)	تهران	۲۰۱۰	۵۳	۱۸/۲۸	ADA	۶			متوسط
مهدوی اناری (۲۸)	تهران	۱۹۹۹	۶۰		ADA	۸/۳			متوسط
پونسی (۲۹)	قزوین	۱۹۹۸	۹۴		ADA	۵/۳			متوسط
یزدی (۳۰)	یزد	۲۰۰۵	۶۵	۱۰/۳	ADA	۸/۳			متوسط
حق وردی (۳۱)	ساری	۱۹۹۸	۲۰		ADA	۵			متوسط
شیوا (۳۲)	تبریز	۲۰۰۶	۷۱	۵/۲±۱۲/۹	WHO و ADA	۸/۵			متوسط
اشراقی (۳۳)	بابل	۲۰۱۰	۲۸۰	۸/۵±۱۹/۶	WHO و ADA	۱۳/۹	۱۸/۸	۱۱/۵	متوسط
جهان تیغ (۳۴)	زنجان	۲۰۱۱	۳۶۴	۴/۹±۱۷/۷	WHO و ADA	۱۵/۹	۱۳/۹	۱۵/۹	متوسط
صفاری (۳۵)	قزوین	۲۰۱۲	۷۷	۴/۵۳±۲۱/۲۶	WHO	۱۶/۹			متوسط
معیری (۳۶)	تهران	۲۰۰۶	۶۶		ADA	۱۰/۱			بالا
مولا (۳۷)	ساری	۲۰۰۴	۹۸	۴	ADA	۶/۱			بالا
ربانی (۳۸)	تهران	۲۰۰۰	۳۱۵		سابقه درمان با انسولین	۲۵/۴			بالا
رئیس (۳۹)	شهرکرد	۲۰۰۳	۴۰	۸/۵±۱۹/۶	WHO و ADA				متوسط
کریمی فر (۴۰)	شیراز	۲۰۰۳	۱۵۰		ADA	۷/۳			بالا
شمس (۴۱)	تهران	۲۰۰۹	۷۸	۱۶±۶	سابقه درمان با انسولین	۵/۱			بالا
کریمی (۴۲)	شیراز	۲۰۰۸	۴۷	۱۹/۷±۵/۳	سابقه درمان با انسولین	۱۹			متوسط
صفری نژاد (۴۳)	تهران	۲۰۰۶	۱۸۶	۲۴±۴/۶	سابقه درمان با انسولین	۲۰/۲			بالا
حمیدیه (۴۴)	بندر عباس	۲۰۰۷	۱۳۰	۱۶±۱۰	سابقه درمان با انسولین	۲/۳			بالا
رحیمی (۴۵)	کرمانشاه	۲۰۰۷	۱۵۱	۱۳/۶±۶/۳	سابقه درمان با انسولین	۵/۳			بالا
سادات (۴۶)	گرگان	۲۰۰۷	۱۸۵		ADA	۱۱۹			بالا
مهرور (۴۷)	تهران	۲۰۰۴	۴۳۷		ADA	۶/۱۷			بالا
میر-علی آبادی (۴۸)	زاهدان	۲۰۱۳	۲۲۸	۲۳±۵	سابقه درمان با انسولین	۴/۵			بالا
عظیمی (۴۹)	تهران	۲۰۰۳	۴۵		WHO و ADA	۱۱/۱			بالا
فتوحی (۵۰)	تهران	۱۹۹۹	۶۰		WHO و ADA	۱۸/۳			متوسط
فعال پور (۵۱)	اردبیل	۲۰۰۲	۵۱		WHO	۳/۹			بالا
ارجمندی رفسنجانی (۵۲)	تهران	۲۰۰۴	۲۷۳		ADA	۱۸/۳			متوسط
عشق (۵۳)	زاهدان	۲۰۰۱	۶۶		WHO و ADA	۴/۵			بالا

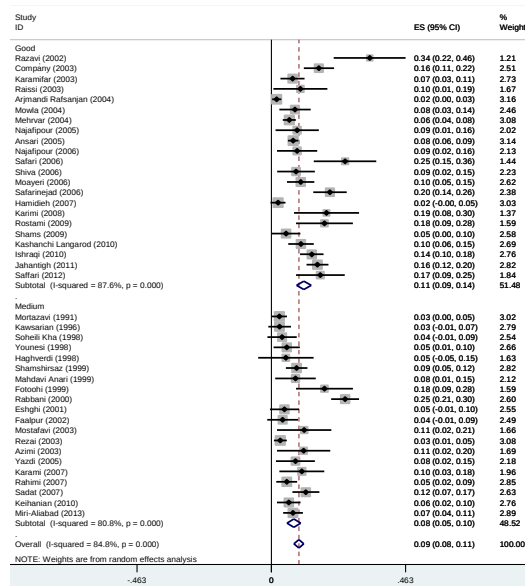
معیارهای تشخیصی براساس مدل اثرات تصادفی. نقطه وسط هر پاره خط برآورد میزان درصد و طول پاره خط ها فاصله اطمینان ۹۵ درصدی در هر مطالعه را نشان می دهد. علامت لوزی شیوع دیابت را برای کل مطالعات نشان می دهد.

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

معیار تشخیص	تعداد مطالعات	حجم نمونه	I ²	شیوع کلی (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)
DAD	۱۶	۲۲۸۴	۷۳/۳	۷ (۵-۹)
WHO	۳	۱۸۸	۸۰/۷	۱۲ (۷-۱۳)
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: ۱۹/۱-۶/۱) 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 درون ریز 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 ۳۴ تا ۱/۸ 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 ۳۴ تا ۲۵ و ۶۴ تا ۵۵ 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

معنی داری شیوع دیابت افزایش می یابد. 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 می باشد. پاتوژنز 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 می باشد (۷۵،۷۴). هم چنین مطالعه مروری حق دوست و همکاران شیوع دیابت در جمعیت عمومی ایران در استان های 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 کم ترین و بیش ترین شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور مرتبط با شمال (۸/۳ درصد) و غرب کشور (۱۰/۳ درصد) به دست آمد که هم سو با جمعیت عمومی ایران نمی باشد.

عوارض اندوکراین در بیماران تالاسمی ماژور بیش تر در دهه دوم زندگی اتفاق می افتد (۷۵). بیش ترین 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 کم ترین 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 شرکت کننده در این مطالعات تفاوتی مشاهده نشد ولی شیوع دیابت متغیر بود. جامع ترین 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 هم سو می باشد.

شیوع اختلال دیابت در بیماران تالاسمی ماژور در

جنس مذکر (۱۲/۶ درصد) بیش تر از مونث (۱۰/۸ درصد) بود اما این اختلاف معنی دار نبود. مطالعه ای 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 هم خوانی ندارد. واضح ترین علت آن می تواند نقش اضافه بار آهن این بیماران که پاتوژنز آن در بیماری های اندوکراین ثابت شده است، باشد (۷۶-۷). به دلیل ناهمگن بودن مطالعات برای شناسایی منبع هتروژنیسی از مدل متارگرسیون استفاده شد و شیوع دیابت براساس سال انجام مطالعه، کیفیت مطالعات و روش های تشخیصی از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/05$) لذا منبع هتروژنیسی مطالعات عواملی غیر از موارد ذکر شده می باشد. محدودیت های 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 می توان نتیجه گیری کرد که شیوع دیابت در بیماران تالاسمی ماژور ایران بالا می باشد لذا سیاست گذاری و برنامه ریزی های جدید برای به حداقل رساندن عوارض غدد درون ریز از جمله دیابت در این بیماران ضروری به نظر می رسد. هم اکنون غربال گری این بیماران جهت تشخیص زودرس اختلالات غدد درون ریز به ویژه دیابت ضروری به نظر می رسد. هم چنین 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 می باشد لذا مراتب قدردانی و تشکر از دانشگاه علوم پزشکی ایلام را داریم.

References

1. Behrman RE, Kligman RM, Jenson HB. Nelson Text book of pediatric. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007
2. Haghshenas M, Zamani J. Thalassemia, 1th ed. Shiraz: Kooshamehr; 1997. (Persian).
3. 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).
4. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. Horm Res 2002; 58(supp1): 72-79.
5. De Sanctis V, Tanagerini 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.
6. 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.
7. Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS. Early onset of endocrine abnormalities in betathalassemia major in a developing country. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13(6): 651-656.
8. Lanzkowsky Ph. Manual of pediatric hematology and oncology. 3thed. Cambridge Academic Press; 2000.
9. AlElq AH, AlSaeed HH. Endocrinopathies in patients with thalassemias. Saudi Med J 2004; 25(10): 1347-1351.
10. Azizi F, Hatami H, Janghorbani M. Epidemiology and Control of Common Disorders in Iran. 2th ed. Tehran: Eshtiagh Publication; 1994.
11. WHO. WHO and the International Diabetes federation: regional Partners. Bulletin of the World Health Organization 1999; 77(12): 954.
12. Najafipour F. Evaluation of Endocrine Disorders in Patients with Thalassemia Major. Int J Endocrinol Metab 2008; 6(2): 104-113 (Persian).
13. Rostami P, Hatami G, Shirkani A. Endocrine complications in patients with major β -thalassemia. Iran South Med J 2011; 14(4): 240-245 (Persian).
14. 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).
15. 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).
16. Saffari F, Mahyar A, Jalilolghadr Sh. Endocrine and metabolic disorders in β -thalassemia major patients. Caspian J Intern Med 2012; 3(3): 466-472.
17. 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).
18. Kashanchi Langarodi M, Abdolrahim Poorheravi H. Prevalence of diabetes, hypothyroidism and hypoparathyroidism in thalassemia patients in Shahid Bamonar 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 β 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 Boooli 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 Boooli 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, Jalilolgadr Sh. Endocrine and metabolic disorders in β -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 Dependent β 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 β -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 β 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. Vandenbroucke 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 β -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. Haghdooost AA, Rezazadeh-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. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998: 811-889.