

تعیین محدوده طبیعی میزان HbA_{1c} افراد غیر دیابتی شهر زنجان

دکتر علی اوسط ملتی * ، دکتر فرانک شریفی ** ، دکتر حمیدرضا امیرمقدمی ***

خلاصه:

انجام روش بیوشیمیایی تست تحمل گلوکز (GTT) که در بسیاری از آزمایشگاههای تشخیص طبی برای کمک به تشخیص و کنترل دیابت متداول است با نارسایی هایی از قبیل عدم پاسخ صحیح در طولانی مدت، نوسانات روزانه غلظت گلوکز و خون گیری مکرر و بیش از حد از بیمار مواجه است. اندازه گیری هموگلوبین A_{1c} (HbA_{1c}) آزمون باارزشی است که به طور گسترده ای به عنوان یک معیار باارزش در کنترل طولانی مدت افراد دیابتی مورد توجه قرار گرفته است.

در این بررسی محدوده طبیعی میزان HbA_{1c} افراد مورد مطالعه غیردیابتی (n = 200، از ده نقطه مختلف شهر زنجان نمونه ها جمع آوری شد) از طریق محاسبه میانگین و یک انحراف معیار (X ± 1SD) بین ۵/۲۳ الی ۷/۵۵٪ (۱/۱۶ ± ۰/۳۹٪) تعیین گردید. با استفاده از آزمون استیودنت - t از معنی دار نبودن اختلاف محدوده طبیعی میزان HbA_{1c} برای زنان و مردان غیر دیابتی یقین حاصل شده که نشانه عدم تاثیر جنسیت بر میزان HbA_{1c} است. از مقایسه میزان HbA_{1c} چهار رده سنی ۳۰-۱۵، ۴۵-۳۱، ۶۰-۴۶، ۷۵-۶۱ ساله افراد غیر دیابتی چنین برآورد شد که اختلاف معنی دار میزان HbA_{1c} فقط بین رده های سنی ۳۰-۱۵ ساله و ۶۱-۷۵ ساله محرز بوده (P < ۰/۰۱) و بین رده های سنی دیگر هیچگونه اختلاف معنی داری وجود ندارد. (P > ۰/۰۵) این نتیجه با گزارشات مختلفی که حاکی از افزایش قند خون در سنین بالاتر از ۶۰ سال است هم سویی دارد.

با توجه به این که امروزه کنترل دیابت و تا حد ممکن کاهش شدت آن به منظور جلوگیری از عوارض وابسته به آن شامل بیماریهای نروپاتی، رتینوپاتی و اختلالات قلبی و عروقی حائز اهمیت است و با در نظر گرفتن نتایج حاصل از این پژوهش می توان اندازه گیری میزان HbA_{1c} را برای تعقیب و کنترل میزان قند خون بیماران دیابتی بکار برد.

واژه های کلیدی: ایران، زنجان، دانشگاه علوم پزشکی، میزان HbA_{1c}، GTT، گلیکوهموگلوبین، دیابت ملیتوس

افراد دیابتی، افراد غیر دیابتی، محدوده طبیعی، جنسیت، سن.

* استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان، گروه بیوشیمی

** استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان، گروه داخلی

*** دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی

مقدمه:

تداخل عواملی چون گلیکوهموگلوبین واسط ناپایدار، هموگلوبین جنینی و واریانتهای مختلف Hb با همدیگر متفاوت است و گزارشات روشهای مختلف حاکی از اندازه گیری ترکیبات مختلف گلیکوهموگلوبینی شامل HbA_{1c} ، HbA_1 یا گلیکوهموگلوبین تام می باشد که مقایسه این نتایج با همدیگر کار مشکلی است (۲۰، ۱۱). در حال حاضر عدم وجود یک روش مرجع بین المللی که بر اساس آن کیت های تجارتي تهیه شده باشد کاربرد بالینی اندازه گیری HbA_{1c} را در تشخیص دیابت محدود نموده است با این وجود می توان با تعیین محدوده طبیعی میزان HbA_{1c} یک جامعه از آن برای کنترل و درمان افراد دیابتی استفاده نمود (۱۱).

در این مطالعه به منظور تعیین محدوده طبیعی HbA_{1c} شهر زنجان، میزان HbA_{1c} تعداد ۲۰۰ نمونه افراد غیر دیابتی با استفاده از روش کالریمتری اندازه گیری نموده و سپس میانگین و یک انحراف معیار ($\bar{X} \pm 1SD$) آن به عنوان محدوده طبیعی HbA_{1c} محاسبه گردید. همچنین تاثیر جنسیت و سن بر روی میزان HbA_{1c} نیز مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها:

۵- هیدروکسی متیل فورفورال (5-HMF) فراورده شرکت آلدريج (Aldrich) ، اسید تری کلرو استیک ، اسید اگزالیک ، اسید تیوباربیتوریک (TBA) ، مواد لازم برای محلول دراپکین (پتاسیم سیانید CNK ، پتاسیم فری سیانید $K_3Fe(CN)_6$ سدیم بی کربنات) فراورده های شرکت مرک بودند. استاندارد هموگلوبین از آزمایشگاه فرانس تهران خریداری شد .

اسپکتروفتومتر مورد استفاده مدل ۴۰۵۰ ساخت

علی رغم پیشرفت های قابل توجه در تشخیص پاتوزنز و درمان دیابت ملیتوس هنوز مهمترین سؤال یعنی چگونگی ارتباط بین حدود کنترل متابولیکی و وقوع عوارض بغرنج و پیچیده دیابتی پاسخ باقی مانده است. تا به حال یکی از دلایل اصلی لاینحل بودن این مشکل عدم وجود روش های موفقیت آمیز برای ارزیابی حدود کنترل دیابت بوده است. امروزه اندازه گیری میزان هموگلوبین A_{1c} (HbA_{1c}) به طور گسترده ای به عنوان یک معیار باارزش و یک امر عملی و کمی در کنترل طولانی مدت افراد دیابتی پذیرفته شده است (۹، ۸، ۱). گلوکز، گلوکز - ۶ - فسفات و دیگر مولکولهای منوساکارید در حین ۱۲۰ روز طول عمر گلبولهای فرمز وارد آنها شده و در یک واکنش غیر آنزیمی، کند، غیر قابل برگشت و متناسب با غلظت گلوکز به هموگلوبین متصل می شوند. تشکیل گلیکوهموگلوبین (Ghb) غیر قابل برگشت بوده و میزان آن در خون وابسته به طول عمر گلبولهای قرمز (به طور متوسط ۱۲۰ روز) و غلظت گلوکز می باشد. با توجه به نیمه عمر گلبولهای قرمز میزان HbA_{1c} در خون نشانه ای از متوسط قند خون در طی ۲ الی ۳ ماه گذشته (۱۲-۸ هفته) می باشد. بنابراین با توجه به غلظت زیاد گلوکز خون در افراد دیابتی مقدار هموگلوبین A_{1c} آنها نسبت به افراد غیر دیابتی بیشتر بوده و بسته به مقدار هیپرگلیسمی ممکن است مقدار آن به ۲ تا ۳ برابر میزان طبیعی برسد و این امر اساس استفاده از HbA_{1c} را برای ارزیابی کنترل دراز مدت دیابت امکان پذیر نموده است (۷، ۶، ۳).

حساسیت و دقت روشهای مختلف از لحاظ

شرکت LKB بود.

بین متغیرها از آزمون t (Student - T) استفاده گردید. نتایج آزمایش به صورت نمودارهای فراوانی و جدول توزیع فراوانی ارائه گردیده است. رسم هیستوگرامها با بهره‌گیری از بسته نرم‌افزاری Harvard Graphic انجام گرفت.

نتایج:

به طور کلی نتایج حاصل از این مطالعه در چهار شکل و یک جدول بیان شده است. میانگین و یک انحراف معیار $\bar{X} \pm 1SD$ میزان افراد غیر دیابتی مورد مطالعه $6/39 \pm 1/16$ محاسبه شد. و محدوده طبیعی آن بین $5/23$ الی $7/55$ تعیین گردید. درصد فراوانی نسبی میزان HbA_{1c} افراد غیر دیابتی در شکل ۱ مشاهده می‌شود. در این نمودار توزیع یک دامنه‌ای میزان HbA_{1c} و کثرت توزیع بین $5/23$ الی $7/5$ کاملاً مشهود است. توزیع میزان HbA_{1c} در زنان و مردان غیر دیابتی در شکل های ۲ و ۳ نشان داده شده است. محدوده طبیعی میزان HbA_{1c} با استفاده از میانگین و یک انحراف معیار $(\bar{X} \pm 1SD)$ برای زنان مورد مطالعه بین $5/42$ تا $7/48$ $(6/45 \pm 1/13)$ و برای مردان مورد مطالعه بین $5/27$ تا $7/53$ $(7/13)$ $6/4 \pm$ تعیین گردید. نتیجه آزمون t نشانگر آن است که بین میزان HbA_{1c} زنان و مردان مورد مطالعه در شهر زنجان اختلاف معنی‌داری وجود ندارد $(p > 0/05)$. بنابراین تاثیر جنسیت بر میزان HbA_{1c} غیر قابل توجه است. افراد مورد مطالعه غیر دیابتی $(n=200)$ به چهار رده سنی ۳۰-۱۵، ۴۵-۳۱، ۶۰-۴۶، ۷۵-۶۱ ساله طبقه بندی شده و میانگین و یک انحراف معیار $(\bar{X} \pm 1SD)$ میزان HbA_{1c} مربوط به هر کدام از

نمونه سرم از داوطلبان $(n=200)$ در محدوده سنی ۱۵ تا ۷۵ ساله و از نقاط مختلف شهر فراهم می‌گردید. از افراد داوطلب طی تکمیل پرسشنامه‌ای دال بر نداشتن علایم بالینی دیابتی و عدم سوابق دیابت خانوادگی به مقدار ۴ سی سی خون گرفته می‌شد (لازم به ذکر است که با توجه به تعداد زیاد نمونه ها و عدم دسترسی مداوم به داوطلبین از انجام آزمون GTT خودداری کرده و با در نظر گرفتن پاسخ سوالات در پرسشنامه فقط از افراد غیر دیابتی خون گرفته می‌شد). علاوه بر افراد غیر دیابتی مذکور جهت مقایسه از تعدادی افراد دیابتی $(n=50)$ تحت درمان در کلینیک دیابت شهر زنجان از طریق پزشک معالج نیز ۴ سی سی خون نمونه‌گیری گردید. نمونه‌های فوق (۴ سی سی) در لوله‌های آزمایش که حاوی محلول ضد انعقاد EDTA و نام فرد خون دهنده بر روی آن قید شده بود ریخته می‌شد. اندازه‌گیری میزان HbA_{1c} از طریق کالریمتری بر اساس روش Fluckiger و Winterhalter و اصلاحیه Fischer (۱۰، ۹) به انجام می‌رسید. معمولاً شروع عملیات آزمایش یک روز پس از جمع‌آوری نمونه‌ها بوده که اغلب مواقع تمام مراحل آزمایش اندازه‌گیری HbA_{1c} در یک روز و گاهی در دو نیم روز متوالی انجام می‌گرفت. در هر جلسه از آزمایش ۲۰ نمونه مورد سنجش قرار گرفته و در طول ۱۴ هفته تمامی نمونه‌ها مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.

از لحاظ آماری، نمونه‌ها از ۱۰ منطقه شهر (مکان‌های مجاور درمانگاه‌ها) انتخاب شده و برای محاسبه تعداد نمونه‌ها از فرمول $n = \frac{z^2 p q}{d^2}$ محاسبات آماری این پژوهش با استفاده از ماشین حساب علمی کاسیو مدل FX3600 انجام شد. برای تعیین وجود ارتباط

بالا اثر بوده و نسبت به نتایج ارائه شده (۱۰٪، ۹٪-۵٪) توسط گروهی دیگر (۲۱، ۱۰) پایین تر است و تقریباً هم سطح نتایج ارائه شده (۱/۵ ± ۶/۵٪، ۱/۱ ± ۶/۴ و ۸٪-۵٪) از طرف گروهی دیگر از آنها (۱۷، ۱۴، ۳) می باشد. نتایج حاصل از این تحقیقات و مقایسات فوق همگی موید این واقعیت است که در حال حاضر به دست آوردن نتایج یکسان با در نظر گرفتن تکنیکهای متفاوت به کار برده شده در آزمایشگاههای مختلف و جوامع متفاوت مورد مطالعه مشکل و شاید غیر ممکن است (۲۰ و ۱۱) که این امر شاید عاملی برای ایجاد محدودیت در کاربرد بالینی اندازه گیری HbA_{1c} باشد (۲). آنطور که از نتایج ارائه شده آزمایشگاههای مختلف برآورد می شود این است که معمولاً در سنجش هایی که از روش کالری متری استفاده شده است میزان HbA_{1c} را اندکی بیشتر از سایر روشها (HPLC و کروماتوگرافی تعویض یونی) گزارش نموده اند. زیرا که در روش کالری متری گلیکوهوموگلوبین تام مورد اندازه گیری قرار گرفته و به عنوان میزان HbA_{1c} گزارش می شود. همچنین ممکن است به علت باقی ماندن مقدار بسیار کمی از پلاسما (که حاوی گلوکز است) بعد از مراحل شستشوی نمونه با سرم فیزیولوژی در نتیجه آزمایش تاثیر بگذارد که برای برطرف کردن این شبهه می توان از عمل دیالیز (به علت وقت گیر بودن معمولاً انجام نمی گیرد) برای خارج کردن گلوکز از محلول مورد آزمایش استفاده نمود (۲۰، ۱۷، ۱۳).

از مقایسه میانگین و یک انحراف معیار میان HbA_{1c} مردان و زنان غیر دیابتی (۱/۱۳ ± ۶/۴٪ و ۱/۰۳ ± ۶/۴۵٪) تفاوت معنی داری به دست نیامد ($P > 0/05$) و این امر حاکی از آن است که احتمالاً

رده های سنی به ترتیب $0/92 \pm 6/35\%$ و $1/22 \pm 6/43\%$ و $1/09 \pm 6/45\%$ و $0/94 \pm 6/88\%$ محاسبه گردید. جهت بررسی میزان و محدوده اختلاف مقادیر HbA_{1c} بین رده های سنی مذکور نتایج به دست آمده فوق با استفاده از آزمون t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت که در جدول ۱ فهرست شده است.

در مقایسه مشخص گردید که اختلاف معنی دار میزان HbA_{1c} فقط بین رده های سنی ۳۰-۱۵ ساله و ۷۵-۶۱ ساله وجود دارد ($p < 0/01$) در صورتی که بین میزان HbA_{1c} سایر رده های سنی هیچگونه اختلافی وجود ندارد ($p > 0/05$). میزان HbA_{1c} تعدادی بیمار دیابتی ($n=50$) نیز تعیین گردید که در شکل ۴ نشان داده شده است. همچنانکه مشاهده می شود میزان HbA_{1c} افراد دیابتی بیشتر از ۸٪ بوده و حداکثر تا ۲۰٪ افزایش نشان داده است. از لحاظ درصد توزیع فراوانی همچنانکه در شکل ۴ مشاهده می شود میزان HbA_{1c} به طور پراکنده و غیر یکنواخت قرار دارد.

بحث:

در این بررسی محدوده طبیعی HbA_{1c} افراد غیر دیابتی مورد مطالعه ($n=200$) مقدار $1/16 \pm 6/39\%$ تعیین گردید. توزیع منحنی یک دامنه ای بوده و ناحیه ای از منحنی که این محدوده طبیعی را می پوشاند ۸۲٪ جمعیت مورد مطالعه را دربر می گیرد (شکل ۱). محدوده طبیعی بین ۵/۲۳٪ و ۷/۵۵٪ تعیین شد. در مقایسه با مطالعات پژوهشگران در نقاط مختلف دنیا نشانگر آن است که این میزان از نتایج ارائه شده (۱۵/۰ ± ۳٪ و ۴/۱ ± ۴٪ و ۳/۰ ± ۵/۲٪) توسط بعضی از آنها (۱۹، ۱۶، ۱۲)

ارج‌گذاری:

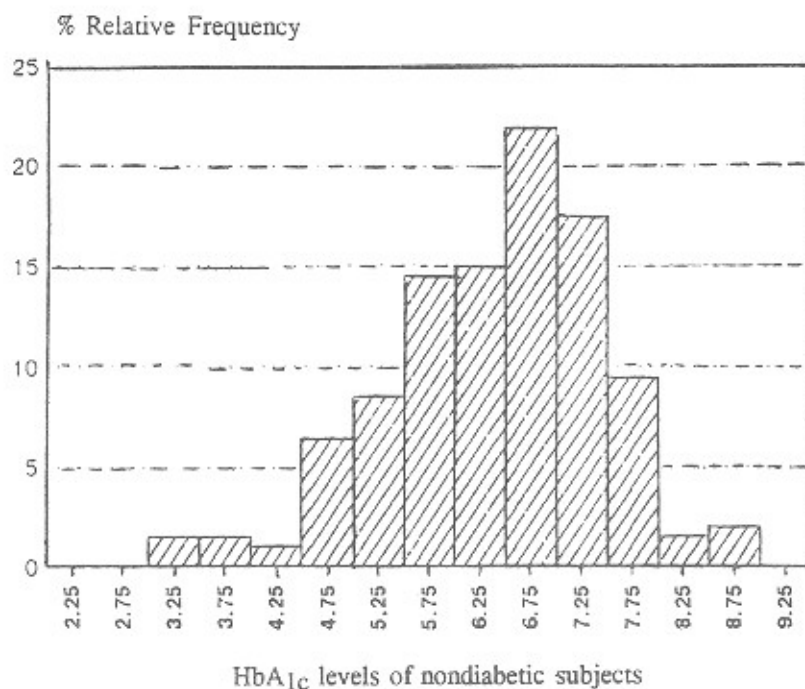
بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان برای تامین بودجه این طرح، همچنین از آقای کمال الهیاری که در مراحل مختلف اجرای طرح صمیمانه مرا یاری نموده‌اند و آقای مهندس شغلی، خانم مسعودی و خانم اسماعیلی از واحد آمار و کامپیوتر قدردانی و تشکر به عمل می‌آید.

جنسیت بر میزان HbA_{1c} بی‌تاثیر می‌باشد. و از لحاظ توزیع فراوانی نیز تفاوت خاصی بین آنها مشاهده نمی‌شود (شکل ۲، ۳). در این مورد گزارشی از سوی دیگر محققین مشاهده نشده است. از مقایسه میزان HbA_{1c} افراد غیر دیابتی مورد مطالعه در چهار رده سنی (جدول ۲)، اختلاف معنی‌دار میزان HbA_{1c} فقط بین رده‌های سنی ۳۰-۱۵ ساله و ۶۱-۷۵ ساله محرز بوده ($P < 0/01$) و بین رده‌های سنی دیگر هیچگونه اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($P > 0/05$). این پدیده با گزارشات مختلفی که حاکی از افزایش قند خون در سنین بالاتر از ۶۰ سال است (۱۵، ۳) همسویی دارد. گو اینکه در ارتباط با این موضوع (تاثیر سن بر میزان HbA_{1c} کار تحقیقی زیادی صورت نگرفته است اما می‌توان در هنگام استفاده‌های بالینی HbA_{1c} تاثیر سن را با توجه به نتیجه این آزمایش مدنظر قرار داد.

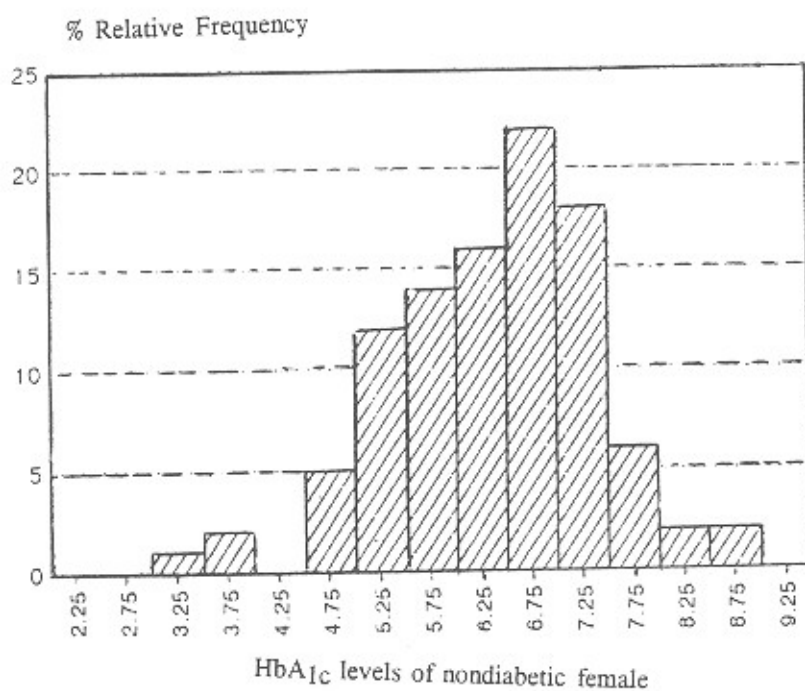
ممکنانه ملاحظه می‌شود (شکل ۴) میزان HbA_{1c} تعیین شده برای افراد دیابتی مورد مطالعه به مراتب بیشتر از میزان HbA_{1c} برای افراد غیر دیابتی است. در مطالعات قبلی (۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹) نیز ارقامی در این محدوده برای میزان HbA_{1c} افراد دیابتی گزارش شده است. در نهایت با توجه به اینکه امروزه شکل اصلی در دیابت فقط کمبود انسولین و شناسایی آن نیست بلکه کنترل دیابت و تا حد ممکن کاهش شدت آن به منظور جلوگیری از عوارض وابسته به آن شامل بیماری‌های نروپاتی، رتینوپاتی و اختلالات قلبی و عروقی حائز اهمیت است (۱۸) و با در نظر گرفتن نتایج حاصل از این تحقیق می‌توان از تعیین میزان HbA_{1c} برای کنترل قند خون بیماران دیابتی در حین درمان استفاده نمود.

جدول ۱ - مقایسه میزان HbA_{1c} افراد غیر دیابتی با همدیگر در چهار رده سنی مختلف

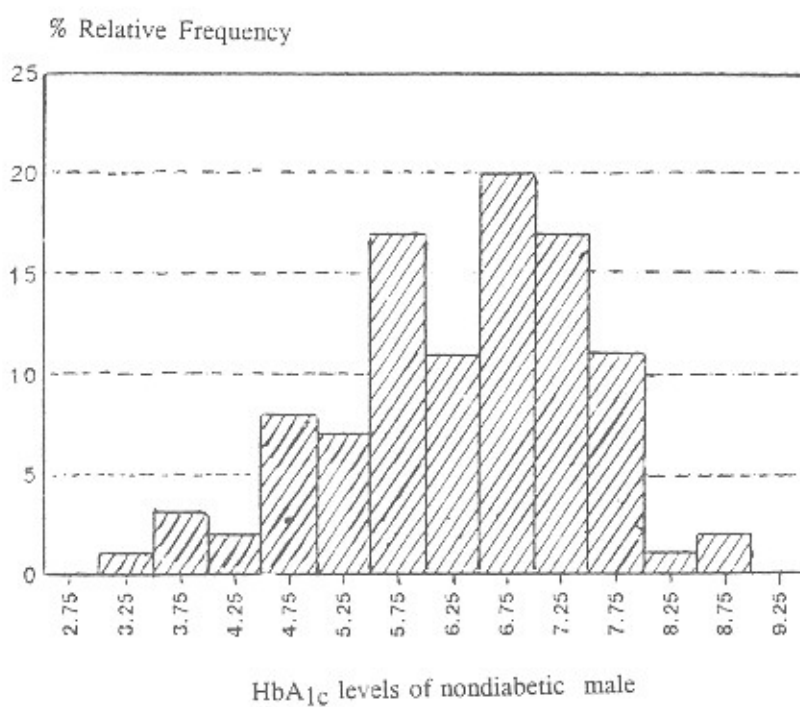
مقدار P	مقدار T (۴- استیودنت)	میانگین و یک انحراف معیار ($X \pm 1SD$)	تعداد	رده‌های سنی
$P > 0.05$	0.35	6.35 ± 0.92	۷۳	مقایسه رده سنی ۱۵-۳۰ ساله
		6.43 ± 1.22	۳۷	با ۳۱-۴۵ ساله
$P > 0.05$	0.08	6.43 ± 1.22	۳۷	مقایسه رده سنی ۳۱-۴۵ ساله
		6.45 ± 1.09	۴۸	با ۴۶-۶۰ ساله
$P > 0.05$	0.83	6.45 ± 1.09	۴۸	مقایسه رده سنی ۴۶-۶۰ ساله
		6.88 ± 0.94	۴۲	با ۶۱-۷۵ ساله
$P > 0.05$	0.52	6.35 ± 0.92	۷۳	مقایسه رده سنی ۱۵-۳۰ ساله
		6.45 ± 1.09	۴۸	با ۴۶-۶۰ ساله
$P < 0.01$	2.93	6.35 ± 0.92	۷۳	مقایسه رده سنی ۱۵-۳۰ ساله
		6.88 ± 0.94	۴۲	با ۶۱-۷۵ ساله
$P > 0.05$	1.82	6.43 ± 1.22	۳۷	مقایسه رده سنی ۳۱-۴۵ ساله
		6.88 ± 0.94	۴۲	با ۶۱-۷۵ ساله



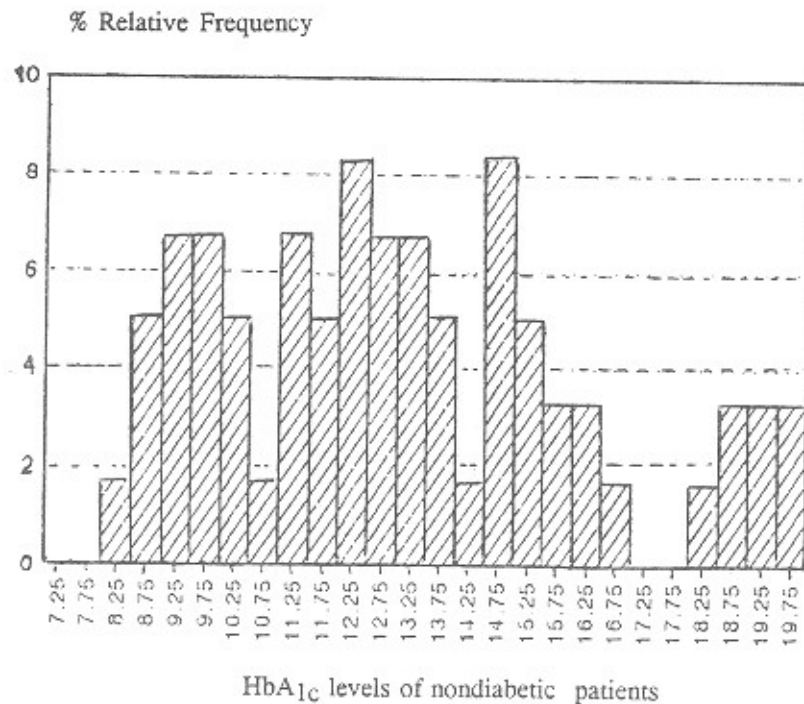
شکل ۱- توزیع میزان HbA_{1c} افراد غیر دیابتی در نمونه‌های مورد مطالعه که به صورت درصد فراوانی در طرح ذکر گردیده است. توزیع یک دامنه‌ای است.



شکل ۲- توزیع میزان HbA_{1c} زنان غیر دیابتی که نمونه‌های مورد مطالعه به حالت درصد فراوانی نسبی نشان داده شده است.



شکل ۳- توزیع میزان HbA_{1c} مردان غیر دیابتی که نمونه‌های مورد مطالعه به حالت درصد فراوانی نسبی نشان داده شده است.



شکل ۴- توزیع HbA_{1c} افراد دیابتی در ۵۰ نمونه مورد مطالعه. نمونه‌های مورد مطالعه به صورت درصد فراوانی نسبی نشان داده شده است.

کتابنامه:

- 1- Baynes , J.W , Bunn , H.F.,Goldstein,D.E,et al.:National diabetes data group:Report of the expert committee on glycosylated hemoglobin. Diabetes, Volume 7, PP.602, 1984
- 2-Bruns,D.E.: Standardization,calibration, and the care of diabetic patients[Editorial].Clinical Chemistry,Volume 38,PP 2263-4,1992
- 3- Burtis,C.A.,Ashwood.E.R.,Tietz fundamentals of clinical chemistry,4th Edition , W . B . Saunders Company,PP.369-370,1996.
- 4- Fischer,R.W.,De Jong,C.,Voigt,E., et al.:The Colorimetric determination of HbA_{1c} in normal and diabetic subjects. Clinical Laboratory Haematology, Volume 2,PP.129-38 ,1980
- 5- Fluckiger,R.,Winterhalter,K.H.:In vitro synthesis of HbA_{1c} FEBS letters,Volume 71,PP. 356- 60 ,1976
- 6- Gebhart,S.P.P.,Wheaton,R.N., Mullins, R.E., Austin,G.E.:Comparison of heme blood glucose

- monitoring methods. *Clinical Diabetes*, March/April, 1992 (Abstract)
- 7- Goldstein,D.E.: Much do you know about glycated hemoglobin testing. *Clinical Diabetes* , July / August ,PP.60-4,1995.
 - 8- Goldstein,D.E.,Little,R.R.,Wiedmeyer,H.M.,etal.:Glycated hemoglobin: Methodologies and Clinical applications. *Clinical Chemistry*,Volume 32, PP.B64-B70,1986
 - 9- Goldstein,D.E., Parker,K.M.,England,J.D.: Clinical application of glycosylated hemoglobin measurments.*Diabetes*, Volume 31(Suppl3), PP.70-8, 1982.
 - 10-Gonen,B.,Rubenstein,A.: Hemoglobin A₁ and diabetes mellitus. *Diabetologia*, Volume 15,PP.1-8, 1978.(Abstract).
 - 11-John,W.G.: Glycated hemogolbin analyses assessment of within and between laboratory performance in a large UK region. *Annual clinical Biochemistry*, Volume 24,PP.453-60,1987.
 - 12-Karpova,E.A.,Gorodetskii,V.K.:A colorimetric metods for determining nonenzymatically glycosylated hemoglobin in human blood. *Voprosy Meditsinskoi Khimii (Moskova)*,Volume 35, No1,PP.122-7,1989 (Abstract).
 - 13-Kennedy,A.L.,Mehl,T.D.,and Merimee,T.J.:Nonenzymatically glycosylated serum protein : Spurious elevation due to free glucose in serum. *Diabetes* , Volume29,PP.413-15,1980.
 - 14-Klenk,D.C.,Hermanson,G.T.,Krohn,R.I.,et al.:Determination of glycated hemoglobin by affinity chromatography:Comparison with colorimetric and ion-exchange methods, and effects of common interferences.*Clinical Chemistry*, Volume 28, PP.2088-2094, 1982
 - 15-Marks,V.:Laboratory Tests:In Williams,D.L.,Marks,V.(eds): Principles of Clinical Biochemistry,London,Heinmann,1988.
 - 16-Marschner,J.P.,Rietbrock,N.:Oxygen release Kinetics in healthy subjects and diabetic patients I:The role of 2,3- diphosphoglycerate. *International Journal of Clinical Pharmacology,Therapy and Toxicology*,Volume 32,No 10, PP.533-5, 1994(Abstract).
 - 17-Miedima,K.,Casparie,T.:Glycosylated haemoglobins: biochemical evaluation and clinical utility.*Annals of Clinical Biochemistry*, Volume 21, PP.2-15, 1984.
 - 18-Nathan,D.M.: Long term complications of diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, Volume 328,PP.1676-1685,1993.

- 19-Torffvit,O,Agardh,C.D.:Tubular secretion of Tamm - Horsfall protein is decreased in type 1 (insulin - dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. Nephron,Volume 65, No2, PP.227-31,1993 (Abstract).
- 20-Turprinen,U.,Karjalainen,U.,Stenmaan,U.H:Three assays of glycohemoglobin compared . Clinical Chemistry,Volume 41,No 2,PP.191-195, 1995.
- 21-Weyamp,C.W.,Penders,T.J.,Miedema,K., et al.: Standardization of glycohemoglobin results and reference values in whole blood studied in 103 laboratories using 20 methods. Clinical Chemistry, Volume 41,PP.82-86,1995.

« ... چون معارف دینی از والاترین علوم و از قویترین مباحث ذهنی و فلسفی هستند و در

بخشهایی از مهمترین مسایل اجتماعی محسوب میشوند - مسایل زندگی آمد - اینها بایستی

علمی و فنی مطرح بشوند ... »

مقام معظم رهبری حضرت ایت ا... خامنه ای

دانشگاه اسلامی و رسالت دانشجوی مسلمان

ناشر نهاد نمایندگی صفحه ۵۴