دیابت قندی و اختلال تحمل گلوکز در مبتلایان به تالاسمی ماژور مرکز آموزشی و درمانی بوعلی‌سینا ساری طی سالهای ۷۷-۱۳۷۵

دکتر مهرنوش کوثریان *

خلاصه

سابقه و هدف : دیابت قندی (DM) و اختلال تحمل گلوکز (IGT) از عوارض شناخته شده بیماران دچار تالاسمی ماژور است. به منظور تشخیص موارد بدون علامت و استفاده از فرصتی برای امتحان داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون و رعایت رژیم غذایی، این مطالعه در مراجعه کنندگان به درمانگاه بیماری‌های غدد کودکان بیمارستان بوعلی سینا انجام گرفت.

مواد و روشها : بیماران تالاسمیک دچار دیابت قندی شناسایی و خصوصیات آنها یادداشت شد. برای بیماران تالاسمیک بدون علامت بالینی دیابت پس از توجیه طرح و کسب رضایت، آزمایش قندخون ناشتا و سپس آزمایش تحمل گلوکز خوراکی انجام گرفت. چگونگی پاسخ ایشان با پروتکل WHO و معیار انجمن ملی دیابت آمریکا مقایسه شد. برای نمایش یافته‌ها از آمار توصیفی و از ضریب همبستگی Pearson برای بررسی ارتباط ها استفاده گردید.

یافته‌ها : ۲/۵ درصد از ۶۰۰ بیمار موجود دچار دیابت قندی بودند. ۹ دختر با سن ۷±۲۱ سال و ۵ پسر با سن ۵±۱۷ دچار دیابت قندی می‌باشند. سن تشخیص دیابت در دخترها ۶±۱۹ و در پسرها ۳±۱۵ سال بود. برای ۷۰ بیمار آزمایش تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) با روش استاندارد ۵ مرحله‌ای انجام گرفت. ۴۰ دختر و ۳۰ پسر در مطالعه شرکت نمودند. ۲ مورد دیابت قندی (دختر ۲۱ و پسر ۱۸ ساله) و ۱۱ مورد اختلال تحمل گلوکز (IGT) پیدا شد. گروه IGT شامل ۹ دختر و ۲ پسر با سن ۳/۶±۱۹ سال بودند. اندازه‌گیری قند خون ناشتا به تنهایی هیچ ارزشی در تشخیص موارد IGT و DM نداشت.

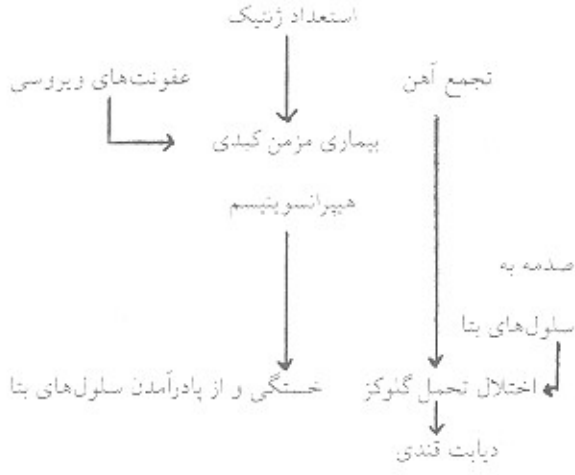
نتیجه گیری: با انجام OGTT دو مرحله‌ای می‌توان موارد بدون علامت اختلال متابولیسم قند را تشخیص داد و با داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون به درمان بیماران پرداخت.

واژگان کلیدی : دیابت قندی، اختلال متابولیسم گلوکز، تالاسمی ماژور

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی مازندران ، مرکز آموزشی ـ درمانی بوعلی سینا

مقدمه

درمان فعلی بیماران دچار تالاسمی ماژور شامل انتقال منظم گلبول قرمز متراکم و داروی شلاتور آهن به نام دسفری اکسامین (DFO) می‌باشد (۱). درمان کافی به خصوص تجویز DFO چنانچه از کودکی و به میزان کافی انجام گیرد و همکاری بیمار خوب باشد مبتلایان به این بیماری می‌توانند از طول عمرطبیعی برخوردار شوند (۱). بیشتر عوارض تالاسمی ماژور به جز عفونت‌های ویروسی ناشی از انتقال خون (هپاتیت B ، C و HIV) ناشی از صدمات بافتی به علت مسمومیت مزمن آهن است (۲). آهن تا زمانی که به پروتئین‌ها متصل شده باشد سمی نیست ولی زمانی که ظرفیت این پروتئین‌ها (ترانسفرین - فریتین) اشباع شود، آهن آزاد داخل سرم و بافت‌ها شده و این عنصر کاتالیزور قوی برای پراکسیداسیون لیپدهای جدارهای سلولی است (۲). کبد محل اصلی تولید این پروتئین‌ها می‌باشد و چنانچه به علت عفونت ویروسی و یا هموسیدوز عمل خود را انجام ندهد، آسیب بافتی آهن سریع‌تر پیش می‌آید (۱،۲). صدمه بافتی پانکراس مسئول بروز اختلال تحمل گلوکز و دیابت قندی است (۱،۲). در این بیماران که در واقع دچار یک نوع دیابت ثانویه می‌شوند آنتی‌بادی‌های ضد پانکراس یافت نمی‌گردد. بعضی منابع معتقدند در جریان دیابت سلول‌های بتاپانکراس از هیپرگلسیمی با خبر نمی‌شوند. گرچه بعضی از منابع مقاومت محیطی به انسولین را در ابتدای امر ذکر نموده‌اند ، به نظر می‌رسد در طول تخریب بافتی کمبود پیش‌رونده ترشح انسولین مهمترین علت بروز ICT و DM باشد (۴) نمودار زیر سیراحتمالی بروز دیابت را ذکر می‌نماید (۲).



با پیدایش اختلال متابولیسم گلوکز و سپس دیابت خطرات دیگری سلامت و حیات بیمار تالاسمیک را تهدید می‌کند و اضافه شدن یک بیماری مزمن دیگر به زمینه قبلی شوک جدیدی به بیمار و خانواده او وارد ساخته و درمان را سخت‌تر و پیچیده تر می‌نماید.

در حال حاضر زمانی که بیماران با علایم پرادراری و پرنوشی مراجعه می‌کنند، آزمایش قند خون تقاضا شده در صورتی که مساوی و یا بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر خون باشد، تشخیص دیابت قندی داده می‌شود و رژیم غذایی و انسولین تجویز می‌گردد. تشخیص موارد بدون علامت IGT و DM فرصت را می‌دهد که اولاً با Chelation بهتر شانس تبدیل IGT به وضعیت طبیعی را برای بیمار ایجاد نمود (۱) ثانیاً در موارد دیابت قندی استقرار یافته اثر درمانی رژیم غذایی و داروهای پایین آورنده قند خون را امتحان کرد. در صورتی که بیمار با کتواسیدوز مراجعه می‌نماید و یا به داروی خوراکی جواب ندهد تزریق انسولین تنها راه درمانی است.

این مطالعه بر روی بیماران تالاسمیک مرکز درمانی بوعلی سینا ساری که به طور منظم به درمانگاه غدد این مرکز مراجعه می‌نمایند، طی سالهای ۷۷-۱۳۷۵ انجام‌گرفت (۱۲).

مواد و روشها

ابتدا با مرور پرونده‌های موجود خصوصیات جمعیت شناختی بیماران تالاسمیک دیابتی استخراج شد. سپس برای ارزیابی متابولیسم قند خون در بیماران بدون علامت آزمایش اندازه‌گیری قند خون ناشتا انجام گرفت. در مرحله بعدی با یک کارآزمایی بالینی از نوع تشخیصی آزمایش تحمل گلوکز خوراکی با روش استاندارد صورت پذیرفت. پس از توجیه کار و جلب رضایت بیماران و والدین خصوصیات پایه بیماران شامل سن ، جنس و سن تشخیص تالاسمی ، میزان فریتین (هم زمان تا فاصله ۳ ماه قبل) و وضعیت آلودگی به ویروس هپاتیت C بررسی شد و در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. بیماران پس از ۱۰ تا ۱۴ ساعت ناشتایی مراجعه نمودند و ۱/۷۵ g/Kg (حداکثر ۷۵ گرم) گلوکز (ساخت کارخانه مرک) به صورت محلول در آب سرد (همراه چند قطره گلاب برای پیش‌گیری از حالت تهوع که در موقع نوشیدن محلول غلیظ قندی پیش می‌آید) تجویز شد. خون‌گیری در دقایق صفر، ۳۰ ، ۶۰ ، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از نوشیدن محلول گلوکز انجام گرفت. آزمایش‌ها در آزمایشگاه بیمارستان با روش استاندارد صورت پذیرفت.

تشخیص DM و IGT براساس معیارهای انجمن‌های دیابت آمریکا National Diabetic Data Group= NDDG و معیار WHO ارزیابی شدند (۱۳،۱۴). برای نشان دادن یافته‌ها از آمار توصیفی و برای بررسی ارتباط از در ضریب همبستگی Pearson استفاده گردید.

یافته‌ها

با مرور ۶۰۰ پرونده بیماران زنده‌ای که مرتب به درمانگاه تالاسمی مراجعه نمودند به ۱۴ بیمار دیابتیک(۲/۵درصد)برخورد شد. بیماران شامل ۹ دختر و ۵ پسر بودند. سن در دختران ۷±۲۱ و پسران ۵±۱۷ سال بود. سن تشخیص تالاسمی غیر از ۲ مورد اینترمدیت (در این مطالعه آنها که بالای ۵ سالگی ترانسفوریون شده یا پس از اسپلنکتومی دیگر ترانسفوریون نمی‌گردیدند) ۹ ماه و سن اولین انتقال خون ۱۵ ماه بود. سن بروز دیابت در دخترها ۶±۱۹ و در پسرها ۳±۱۵ سال می‌باشد.

جوان‌ترین بیمار در موقع بروز دیابت ۱۰/۵ سال سن داشت. فرم غالب بروز بیماری تشنگی و پرادراری و پرنوشی بود و سابقه شروع علایم به ۴-۱ هفته قبل برمی‌گشت. تمام بیماران تحت درمان انسولین با رژیم‌های مختلف بودند. بیشتر بیماران روزانه ۲ بار مخلوط انسولین کریستال و NPH دریافت می‌کردند. دو دختر و یک پسر دچار هپاتیت مزمن فعال ناشی از ویروس هپاتیت C بودند که در موقع بررسی همگی تحت درمان با آلفااینترفرون قرار داشتند.

با توجه به سن جوان‌ترین بیمار از تمام بیماران ۱۰ ساله و مسن‌تر درخواست شد که در مراجعه بدی برای خون‌گیری ناشتا مراجعه نمایند. از ۲۵۴ بیمار در این محدوده سنی ۲۰۷ نفر همکاری نمودند.تنها ۲ مورد قند خون بیشتر از طبیعی (mg/dl ۱۲۰ و ۱۱۲) گزارش شد. از این رو به نظر رسید اندازه‌گیری قند خون ناشتا حساسیت کافی برای تشخیص اختلال متابولیسم قند را نداشت.

برای بیماران یک آزمایش تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) پیشنهاد گردید . ۷۰ بیمار (۴۰ دختر و ۳۰ پسر) همکاری نمودند. متوسط سن بیماران ۱۸/۲ سال بود. ۲ مورد دیابت قندی (دختر ۲۱ و پسر ۲۸ ساله) و ۱۱ مورد (۱۶ درصد) ICT پیدا شد. گروه دچار ICT شامل ۹ دختر و ۲ پسر با سن ۳/۶±۱۹ سال بودند.

تفاوتی در استفاده از معیار تشخیصی WHO و NDDG وجود نداشت (۱۳،۱۴) و چنانچه نمونه‌گیری ۵

مرحله‌ای با دو مرحله‌ای (پیشنهاد WHO) مقایسه گردد. معیار پیشنهادی WHO دارای حساسیت ۱۰۰ درصد، ویژگی ۹۲/۳ درصد، قدرت پیش‌گویی مثبت ۹۸/۲ درصد و قدرت پیش‌گویی منفی ۱۰۰ درصد و کارآیی کلی ۹۸/۶ درصد بود (جدول ۱).

متوسط قند خون ناشتا ۸۴ mg/dl و قند ۱۲۰ دقیقه ۱۵۳ mg/dl بود. متوسط فریتین در گروه IGT ۳۱۵۰ mg/dl و در گروه بزرگسال با آزمایش طبیعی ۲۶۰۰ می‌باشد. ضریب همبستگی Pearson برای بررسی ارتباط بین قند خون ناشتا و ۱۲۰ دقیقه با فریتین بیماران انجام گرفت، ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. برای تمام بیماران Chelation منظم‌تر و به دفعات بیشتر شد.

برای موارد IGT و DM رژیم دیابتی توسط کارشناس تغذیه آموزش داده شد. برای ۲ مورد بیمار دیابتی بدون علامت بالینی داروی خوراکی گلی‌بن کلامید تجویز گردید، در کنترل‌های بعدی قند خون در محدوده طبیعی بوده و در پی‌گیری تا ۶ ماه هنوز بدون علامت بودند.

یکی از بیمارانی که آبان سال ۱۳۷۴ IGT داشت. در آزمایش مجدد در آذر سال ۱۳۷۶ دارای وضعیت طبیعی بود ولی در فروردین ۱۳۷۷ با کاهش وزن شدید پرادراری و پرنوشی مراجعه نمود و با تشخیص دیابت قندی تحت درمان با انسولین قرار گرفت.

بحث

شیوع کم (۲/۵ درصد) دیابت قندی در بیماران، قسمتی مربوط به جوان بودن آنها می‌باشد. امّا اگر حتی نسبت به جمعیت بالای ۱۴ سال محاسبه شود (۵/۵ درصد) شیوع بالایی نیست. در مطالعات خارجی شیوع ۱۰-۲ درصد گزارش می‌شود. Wonke در سال ۱۹۹۵ در گزارشی از بیماران تالاسمیک انگلستان را تقریباً همگی دوران کودکی را گذرانده‌اند، اظهار می‌دارد که ۲۴ درصد از ۷۲ بیمار دچار دیابت بوده‌اند. در این مطالعه سن متوسط اختلال تحمل گلوکز ۲۲ و بروز دیابت ۲۰ سال گزارش شده است. متوسط سطح فریتین نیز در بیماران دچار IGT و یا دیابتی نسبت به تالاسمیک‌های با تحمل قند طبیعی بالاتر بوده است (۲).

از یافته‌های مهم تحقیق حاضر این است که برای تشخیص IGT و DM بدون علامت اندازه‌گیری قند خون ناشتا حساسیت کافی ندارد در حالی که بین همکاران مرسوم است که تنها به اندازه‌گیری قند ناشتا اکتفا می‌کنند و عده کمی هم که برای این بیماری آزمایش تحمل گلوکز خوراکی تقاضا می‌نمایند فرم ۵ مرحله‌ای را برمی‌گزینند در حالی که استفاده از معیار WHO راحت‌تر و ارزان‌تر و در نتیجه ارجح است.

در مطالعه ما متوسط سن گروه IGT مشابه گروه طبیعی بود ولی متوسط سن گروه IGT از متوسط سن بروز دیابت کمتر بود که به نفع این نظریه می‌باشد که IGT در مسیر پیدایش دیابت است.

یکی از یافته‌های این تحقیق این بود که متوسط فریتین گروه IGT بیشتر از متوسط فریتین گروه طبیعی می‌باشد در مورد سطح فریتین به عنوان شاخص ذخایر آهن باید گفت که اولاً ارتباط ذخایر آهن با سطح فریتین در سطوح بالای ۱۰۰۰ mg/ml یک ارتباط خطی نیست، به علاوه فریتین به عنوان یک پروتئین که در شرایط التهاب و عفونت سطح بالاتری پیدا می‌کند (Acute phase rectant)، به خصوص در بیماران دچار عفونت هپاتیت C فعال شاخص قابل اعتمادی برای تخمین ذخایر آهن نیست. از این رو چنانچه وضعیت Chelation بیمار با بروز دیابت بررسی شود باید از شاخص‌های متعددی مانند سن شروع

Chealtion ، سال‌های مصرف DFO ، دوز کلی DFO و یا وسایلی که به طور دقیق‌تری وضعیت ذخایر آهن را در بدن نشان می‌دهد استفاده نمود. البته بیشتر این روشها در ایران متداول نیستند اما محقق در یک مطالعه تحلیلی موردی - شاهدی با استفاده از یک سیستم درجه بندی برای ارزیابی دسترسی به درمان یا همکاری با درمان (Compliance) نشان داده که همکاری به خطر دیابتی شدن بیماران تالاسمیک را ۳ برابر افزایش می‌دهد (۹،۱۵). Dessanctis و همکاران در ۱۹۹۸ در یک مطالعه توصیفی که از چند مرکز ایتالیا گزارش شده بود اظهار داشته‌اند که Chelation ناکافی خطر ابتلا به دیابت را ۳/۲ برابر می‌کند (۱۰).

Wonke معتقد است که Chelation شدیدتر می‌تواند IGT را به وضعیت طبیعی برگرداند (Personal communication) ولی بعضی مخالف این نظر هستند و معتقد می‌باشند اصولاً IGT می‌تواند گذرا باشد و لزوماً پیش درآمد دیابت قندی نیست.

تشکر و قدردانی

در درجه اول از بیماران تالاسمیک که همواره با حوصله و اعتماد با برنامه‌های درمانی و تحقیقاتی مرکز همکاری می‌نمایند، تشکر می‌گردد. هم چنین از کارکنان زحمت کش درمانگاه و بخش تالاسمی بیمارستان سپاسگزاری می‌شود. از آقای ناصر ولایی برای همکاری ارزشمندشان در متدولوژی و محاسبات تحقیق سپاسگزاری به عمل می‌آید.

References:

1. Vullo C. Desanctis V. Kats M. Endocrine abnormalities in thalassemia in sixth cooley's anemia symposium. New york academy of sciences; 1990 : 243-304.
2. Wonke B. Hanslip JI. Glucose intolerance and diabetes in thalassemia major in endocrine disorders in thalassemia; 1995: 65-68.
3. Anastasi S. Carusov cantone M. Insulin dependent diabetes mellitus in a group of young people with beta thalassemia major. In: Ando S. Brahcatis (Eds). Endocrine disorders in thalassemina; 1995: 149-152.
4. Cavallo Trentadu F. Leu R. A transveres and longitudinal study of pancreatic function and glucose tolerance in thalassemic patients. In : Ando S. Brancati S (Eds). Endocrine disorders in thalassenia ; 1995 : 1998.
5. Petrou G. Maki M. Armoni A. Beta Cell glucose non-sensing in patients with thalassacimic major and glucase intolerance. In: Ando S. Brancati S (Eds). Endocrine disorders in thalassemia; 1995: 1121-1133.

6. Gamberini MR. Epidemiology and effect of chelation therapy on glucose homeostasis in thalassaemia patients. 2nd international workshop in growth and reproduction in thatlasaemia. Italy, April 2-4/ 1998 .

7. Kosaryan M. Endocrine complications of beta thalassaemia major (TM) Bou Ali sina Iran. 2nd international workshop on growth in thalasseniea. Italy, April 2-4 1998.

8. Kosaryan M. The relationship of compliance with treatment and emergence of diabetes melitus in the thalessaemics. 2nd international workshop on growth in thalassemia. Italy, April 2-4 1998.

9. Cario H. Hill RW. Kohne E. Glucose intolerance in patients with thalassemia major insulin resistamce and hyperinsulinemia. international workshop on growth in thalassemia. Italy, 2-4 April 1998.

10. Ferrari E. Berqoni A. Palagji G. Beta cell secretion in thalassaemia major patients. 2nd international workshop on growth in thatasaemi. Italy, April 2-4 1998 .

۱۱- جشمیدی ش. کوثریان م. دیابت قندی و اختلال تحمل گلوکز در بیماران تالاسمیک بیمارستان بوعلی سینا ساری. پایان نامه تخصصی کودکان . دانشگاه علوم پزشکی مازندران؛ ۱۳۷۵: ۴۷-۲۳.

12. World Health organisation WHO expert committee. Diabetes mellitus second report 1980. Who Tech Rep Ser. 1980; 646: 12-23.

13. Nationcl diabetes data group. classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979; 28: 1034.

14. Mangiagli A. I Talia S. Casnis S. Glucose tolerance and B- cell secrection in patients with thalassemia major 2nd international workshop in growth in thalassemia. Italy, April 2-4. 1998.

۱۵-کوثریان م. بررسی ارتباط همکاری (در دسترس بودن) درمان با بروز دیابت قندی . مجله فیض .۱۳۷۷؛ ۲: ۴۲-۳۵.