

## بررسی میزان فراوانی اختلالات متابولیسم گلوکز در بیماران بتا تالاسمی ماژور بالای ۱۰ سال بیمارستان هاجر (س) شهرکرد سال ۱۳۸۲

دکتر ناهید رئیسی\*، دکتر محمود میر حسینی\*\*

### چکیده:

زمینه و هدف: تزریق مکرر خون، مدت و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور را بهبود بخشیده اما آنها را در معرض خطراتی همچون افزایش مزمن بار آهن و هیپاتیت های ویروسی قرار داده که اینها خود می توانند عامل بوجود آورنده عوارضی مانند اختلالات متابولیسم گلوکز در این بیماران باشند. با توجه به برگشت پذیر بودن بعضی از این اختلالات در این تحقیق فراوانی اختلالات فوق در بیماران بتا تالاسمی ماژور در بخش تالاسمی بیمارستان هاجر (س) شهرکرد تعیین گردید، تا بیماران مبتلا شناسائی شوند و برنامه درمانی مقتضی به آنها ارائه گردد.

روش مطالعه: بدین جهت ۸۰ بیمار شامل ۴۰ بیمار تالاسمی ماژور ۲۰-۱۰ سال و ۴۰ نفر غیر تالاسمیک، همسان از نظر سن و جنس به روش مورد - شاهدی تحت تست تحمل خوراکی گلوکز (پاسخ قند خون به ۱/۷۵ گرم به ازای هر کیلو گرم گلوکز خوراکی) قرار گرفتند و نتایج حاصله ثبت گردید. در بیماران تالاسمیک با توجه به ارتباط این اختلال با بار آهن و ابتلاء به هیپاتیت های ویروسی، سطح فریتین سرم و نشانگرهای ابتلاء به هیپاتیت و بررسی شامل آلکالین فسفاتاز - SGPT - SGOT - HCV Ab - HbsAg نیز تعیین شد.

نتایج: شیوع اختلالات متابولیسم گلوکز در بیماران تالاسمیک ۱۵ درصد بود. (۱۰ درصد بصورت پنهان و ۵ درصد بصورت دیابت آشکار) که در مقایسه با گروه غیر تالاسمیک بیشتر است (۱۵٪ در مقابل ۰/۱٪،  $P=0/01$ ). ولی اختلالات متابولیسم گلوکز در بیماران تالاسمیک مبتلا به هیپاتیت بیشتر از بیماران غیر هیپاتیتی نبود. (۱۶/۶ درصد در مقابل ۸/۸ درصد  $P>0/05$ ). سطح فریتین سرم در شیوع بالای اختلالات متابولیسم گلوکز در بیماران تالاسمیک دخیل بود ( $P<0/05$ ).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج حاصله در این بررسی می توان به ارتباط معنی دار ابتلاء به تالاسمی ماژور و اختلال متابولیسم گلوکز پی برد و ادعا نمود که اختلال متابولیسم گلوکز در بیماران تالاسمیک به طور قابل توجهی شایع تر از بیماران غیر تالاسمیک بوده و در ابتلاء به این اختلال میزان بار آهن نقش به سزائی دارد که لزوم دقت به میزان آهن این بیماران و درمان مناسب آن را بیان می دارد.

واژه های کلیدی: افزایش بار آهن، اختلالات متابولیسم گلوکز، تالاسمی ماژور.

### مقدمه:

تالاسمی یک کم خونی ارثی است که در اثر کاهش سنتز زنجیره های گلوبین ایجاد می گردد و بصورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد و بر اساس ژنوتیپ طیفی از علائم کم خونی را ایجاد	می نماید (۲، ۶).
عوارض آندوکراین در این بیماران عمدتاً ثانویه به رسوب آهن در ارگانهای مثل هیپوفیز، تیروئید، پاراتیروئید، پانکراس و غیره بوده که معمولاً در دهه دوم	

\*استادیار گروه اطفال - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد: خیابان پرستار - بیمارستان هاجر- بخش اطفال - تلفن: ۰۲۸۱-۲۲۲۰۰۱۶  
\*\* استادیار گروه داخلی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. Email: aida10ab@yahoo.com (مؤلف مسؤل).

با تشخیص زودرس این اختلال و کنترل میزان آهن بدن از طریق تنظیم میزان دسفرال دریافتی رعایت رژیم غذایی و فعالیت بدنی مطلوب می توان از پیشرفت بیماری تا حدودی جلوگیری نمود و حتی در بعضی موارد سبب برگشت آن شد (۳،۱)، با توجه به این امر تحقیق حاضر به منظور شناسایی این اختلالات در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و ارائه برنامه درمانی مقتضی به آنها جهت کمک به این بیماران انجام گرفته است.

### مواد و روشها:

این مطالعه بصورت توصیفی تحلیلی در یک مقطع زمانی و به روش مورد - شاهدی انجام شده است. گروه مورد ۴۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور بالای ۱۰ سال بخش تالاسمی بوده که ماهانه جهت دریافت خون مراجعه می نمودند و گروه شاهد به تعداد مساوی از بیماران غیر تالاسمیک ولی مشابه از نظر سن و جنس بستری در سایر بخش های بیمارستان که بیماری زمینه ای آنها ارتباطی با افزایش قند خون نداشته و حداقل دو روز از زمان بستری آنها می گذشته تا اثر عواملی همچون استرس و محیط را نداشته باشند، انتخاب شدند پس از توضیحات لازم به بیماران و والدین آنها و کسب رضایت از آنها اطلاعات اولیه شامل سن، جنس، سابقه خانوادگی دیابت و علائم کلینیکی دیابت پرسیده شده و ثبت گردیده است.

از بیمارانی که علائم کلینیکی دیابت داشتند یک نمونه قند خون تصادفی گرفته شد و افرادی که قند خون بیش از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر داشتند، مبتلا به دیابت آشکار بوده و انجام تست تحمل خوراکی گلوکز در آنها موردی نداشت، ولی افرادی که قند خون تصادفی آنها کمتر از ۲۰۰ میلی گرم بود و سایر بیماران بدون علائم کلینیکی دیابت مورد تست OGT قرار گرفتند، بدین نحو که ۱/۷۵ گرم به ازای هر کیلو گرم پودر گلوکز

عمر تظاهر می نمایند (۷،۱) و اولین بار در سال ۱۹۶۷ Banerman توجه سایرین را به وجود این اختلالات در بیماران تالاسمیک جلب نموده است (۱).

پانکراس از مهمترین ارگانهائی است که در بیماران بتاتاالاسمی ماژور درگیر می شود و انباشتگی آهن در پانکراس می تواند سبب آسیب سلولی این ارگان و کاهش میزان انسولین، اختلال تحمل گلوکز و حتی دیابت واضح شود (۱) که شیوع این اختلالات در کشورهای مدیترانه ای ۵ تا ۱۵ درصد گزارش شده (۱) و معمولاً در دهه دوم عمر نمایان می گردند (۷،۱) ولی در بیماران ۵ تا ۱۰ ساله با بار آهن حدود ۵ تا ۲۰ گرم نیز افزایش قند خون ناشتا بیش از کنترل گزارش شده است (۷)، به طور کلی عوامل دخیل در ایجاد اختلالات متابولیسم گلوکز عبارتند از (۳،۱):

رسوب آهن در پانکراس و تخریب سلولهای بتا از طریق واکنش های اکسیداسیون و کاهش ترشح انسولین، آسیب کبدی ثانویه به هیپاتیت های ویروسی منتقله از خون و رسوب آهن و ایجاد مقاومت به اثر انسولین و سابقه فامیلی ابتلاء به دیابت.

قابل قبول ترین تست غربالگری فعلی در تشخیص اختلالات بدون علامت متابولیسم گلوکز تست تحمل خوراکی (Oral Glucose Tolerance Test = OGTT) است که در این تست دو نمونه قند خون (قند خون ناشتا و قند خون ۲ ساعت بعد از دریافت شربت گلوکز) گرفته می شود، معیارهای تشخیص در این تست عبارتند از: قند خون ناشتا بین ۱۱۰ تا ۱۲۵ میلی گرم در دسی لیتر یا قند خون ۲ ساعت بعد از دریافت شربت گلوکز ۱۴۰ تا ۱۹۹ میلی گرم در دسی لیتر به معنای تست تحمل خوراکی مختل و قند خون کمتر از مقادیر فوق طبیعی و مقادیر بیشتر دیابت محسوب می گردند (۹،۴).

بیماران مبتلا به اختلال تحمل گلوکز دیابت ندارند ولی در معرض ابتلا به آن در آینده هستند و



Odd's Ratio مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### نتایج:

در این مطالعه از نظر جنسی بین جنس مذکر و مؤنث اختلاف بارزی دیده نشد. از نظر سنی ۷۵ درصد بیماران در فاصله سنی ۱۵-۱۰ سال و ۲۵ درصد در فاصله سنی ۲۰-۱۵ سال بود و در گروه مورد و شاهد بعد از اندازه گیری قند خون ناشتا و ۲ ساعت بعد از دریافت گلوکز نتایج زیر حاصل گردیده است: در تمامی افراد گروه شاهد میزان قند خون ناشتا زیر ۱۱۰ میلی گرم در دسی لیتر و قند خون ۲ ساعت بعد از دریافت شربت گلوکز کمتر از ۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر بود و هیچکدام از آنها مبتلا به اختلال متابولیسم گلوکز نبودند. در گروه مورد، ۲ بیمار مبتلا به دیابت آشکار بودند، یک بیمار قند خون ناشتا بین ۱۱۰-۱۲۵ mg/dl داشت و مبتلا به اختلال گلوکز ناشتا بود و یک بیمار دیگر دارای قند خون دو ساعته ۱۹۹-۱۴۰ در دسی لیتر بود و دو نفر قند خون دو ساعته بالای ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر داشتند که مبتلا به دیابت پنهان بودند (جدول شماره ۱).

با استفاده از آزمون آماری chi-square بین دو گروه تالاسمیک و غیر تالاسمیک از نظر ابتلاء به اختلالات متابولیسم گلوکز تفاوت معنی داری وجود داشت (P=۰/۰۱).

بیماران مبتلا به اختلال متابولیسم گلوکز سطح فریتین بالای ۳۰۰۰ ng/cc داشته که با  $P < 0/05$  و  $df=1$  و  $X^2=0/24$  ارتباط معنی داری بین سطح فریتین و ابتلاء به اختلال متابولیسم گلوکز بدست آمد و تمامی این بیماران نیاز به افزایش میزان دسفرال دریافتی داشتند.

بیماران از نظر سابقه ابتلاء به دیابت نیز بررسی شدند که هیچ یک از آنها سابقه خانوادگی ابتلاء به دیابت نداشتند و ارتباط معنی داری بین این دو یافت

(کارخانه مرک آلمان) با ۱۵۰ سی سی آب مخلوط کرده و هر روز صبح بعد از نمونه گیری قند خون ناشتا به بیمار داده می شد و ۲ ساعت بعد مجدداً نمونه دوم جهت قند خون گرفته می شد و به آزمایشگاه ارسال می گردید.

بر اساس نتایج حاصله بیماران به ۳ گروه: ۱- سالم (BS < 140 mg/dl، FBS < 110 mg/dl)، ۲- اختلال تحمل گلوکز (FBS=110-125 mg/dl یا BS=140-199mg/dl) و مبتلا به دیابت (BS > 200 mg/dl یا FBS > 126 mg/dl) تقسیم بندی شدند. در بیماران تالاسمیک نشانگرهای هپاتیت و ویروسی شامل (آلکالین فسفاتاز، HbsAg، SGPT، SGOT، HcvAb) بررسی و سطح فریتین سرم تعیین گردید. از بیماران مقدار مصرف دسفرال و به منظور ارزیابی با سطح فریتین پرسیده شد و نهایتاً پس از تکمیل اطلاعات، داده های مربوطه کد گذاری و با برنامه نرم افزاری SPSS و آزمونهای آماری مجذور کای، انحراف معیار،

**جدول شماره ۱:** توزیع فراوانی انواع اختلالات متابولیسم گلوکز در بیماران تالاسمیک

انواع اختلال	تعداد	درصد
دیابت آشکار	۲	۵
اختلال گلوکز ناشتا	۱	۲/۵
اختلال قند خون دو ساعته	۱	۲/۵
دیابت پنهان	۲	۵
سالم	۳۴	۸۵
جمع	۴۰	۱۰۰

پانزده درصد بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور مبتلا به اختلال متابولیسم گلوکز بوده اند (۵٪ بصورت آشکار و ۱۰٪ بصورت پنهان).

نشد.

از نظر ابتلاء به هیپاتیت ویروسی و ارتباط آن با اختلال متابولیسم گلوکز نیز بیماران مورد بررسی قرار گرفتند که ۶ نفر از آنها (۱۵٪) یافته مثبت داشته اند ولی تنها یک نفر مبتلا به اختلالات متابولیسم گلوکز بود که ارتباط معنی داری بین ابتلاء به هیپاتیت و اختلال متابولیسم گلوکز بدست نیامد.

### بحث:

اختلال متابولیسم گلوکز در بیماران تالاسمی ماژور به واسطه خود بیماری و درمانهای انجام شده در آنها نسبت به افراد سالم بیشتر می باشد و در ابتلاء به این اختلال میزان بار آهن نقش بسزایی دارد (۶).

در تحقیق De Sanctis V در ایتالیا ۶/۸ درصد بیماران دیابت داشته اند که این تحقیق با سنجش قند خون ناشتا انجام شده و سایر اختلالات متابولیسم گلوکز را مشخص نموده است (۵).

مطالعه Soliman AT و همکارانش بر روی ۱۵ بیمار تالاسمیک تحت تزریقات مکرر خون، ۱۵ بیمار تالاسمیک که تحت درمان نبودند و ۱۵ فرد سالم نشانگر شیوع ۱۲/۵ درصد اختلالات متابولیسم گلوکز در بیماران تالاسمیک با تزریقات مکرر خون در مقابل شیوع جمعاً ۴ درصد اختلالات متابولیسم گلوکز در بیماران تالاسمیک که تحت درمان نبودند و گروه سالم بوده که این نقش افزایش بار آهن بدنال تزریقات مکرر خون در ایجاد این اختلالات را مشخص می سازد (۱۲).

مطالعه Niederau C در ایتالیا شیوع ۱۶/۲ درصد دیابت در بیماران هموکروماتوز را نشان داده که این خود می تواند نقش بار آهن در ایجاد اختلالات متابولیسم گلوکز را مشخص می نماید (۱۰).  
در مطالعه ما، ۵ درصد از افراد مورد مطالعه

مبتلا به دیابت آشکار بودند، ۲/۵ درصد اختلال گلوکز ناشتا و ۲/۵ درصد اختلال قند خون ۲ ساعته و ۵ درصد دیابت پنهان داشتند که در مجموع ۱۵ درصد بیماران را شامل می شد و تقریباً می توان گفت از نظر شیوع با سایر مطالعات هم خوانی دارد (۱۲،۱) و در تمامی بیماران با اختلال متابولیسم گلوکز میزان فریتین بالای ۳۰۰۰ ng/cc بوده که این خود نقش تراکم آهن در ایجاد این اختلالات را نشان می دهد.

در مطالعه Saudek CD و همکارانش، ۷۵ درصد بیماران تالاسمیک با سابقه خانوادگی ابتلاء به دیابت اختلال تحمل گلوکز داشته اند (۱۱) که در مطالعه ما بدلیل فقدان چنین سابقه ای در بیماران بررسی از این نظر انجام نشد.

در رابطه با ابتلاء به هیپاتیت های ویروسی و اختلالات متابولیسم گلوکز گرچه در مطالعات قبلی از جمله Karatza C و همکارانش ارتباط بین ابتلاء به هیپاتیت C و این اختلالات نشان داده شده است (۸) (۴۵/۳٪) از بیماران تالاسمیک با اختلال تست گلوکز Anti HCV مثبت بوده اند) ولی در مطالعه ما ارتباط معنی داری در این مورد بدست نیامد که احتمالاً به دلیل نمونه کمتر نسبت به آن مطالعه بوده است.

یافته های این تحقیق نقش تراکم آهن در ایجاد اختلالات متابولیسم گلوکز را نشان می دهد که این خود لزوم کنترل دوره ای بار آهن و ارائه برنامه درمانی مطلوب جهت کاهش آن را بیان می دارد.

و از طرفی بجاست که بیماران تالاسمیک توسط تست تحمل خوراکی گلوکز بصورت سالیانه مورد ارزیابی قرار گیرند و افراد مبتلا شناسایی شده و از نظر برنامه مراقبتی (رژیم غذایی و فعالیت بدنی) تحت کنترل قرار گیرند تا پیشرفت

به سمت دیابت آشکار به تأخیر افتد.

که در قسمت آمار ما را راهنمایی فرموده اند و از پرسنل  
بخش تالاسمی بیمارستان هاجر (س) و از کارکنان  
آزمایشگاه بیمارستان بدلیل زحماتشان تشکر و قدردانی  
می شود.

## تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از زحمات جناب آقای دکتر رضا خدیوی

## منابع:

۱. عمرانی غلامحسین، سوید محمود. اختلالات غدد درون ریز در بیماران مبتلا به تالاسمی. حق شناس منصور؛ زمانی جلال. تالاسمی. دانشگاه علوم پزشکی شیراز حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی فارس، انتشارات کوشا مهر، ۵۵-۱۴۱، ۱۳۷۶.
۲. مرآت احمد. پایه ملکولی، توزیع نژادی و تشخیص پیش از تولد بیماری تالاسمی. حق شناس منصور؛ زمانی جلال. تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی فارس، انتشارات کوشامهر، ۴۰-۲۷، ۱۳۷۶.
۳. موسوی فریده. راهنمای درمان تالاسمی. مرکز نشر بنیاد امور بیماریهای خاص تهران، ۵۵-۵۴، ۱۳۸۰.
4. Alberti KG.; Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications: part I Diagnosis and classification of diabetes, Provisional report of WHO consultation. Diabet Med, 15: 539-45, 1995.
5. De-Sanctis V.; Zurlo MG.; Sensi E. IDDM in thalassemia. Arch Dis Child, 63: 58-63, 1988.
6. Edward J.; Benz JR. Hemoglobinopathies. In: Braunwald E.; Hausters SL. Harrison's Principles of Internal Medicine: From McGraw Hill Company. Philadelphia: USA, 15<sup>th</sup> ed. 672-8, 2001.
7. Honing GR. Hemoglobin disorders. In: Behrman RE.; kliegman RM.; Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics: From WB Saunders Company. Philadelphia: USA, 16<sup>th</sup> ed. 1484-7, 2000.
8. Karatza C.; Goritsas C.; Fragopanagou H. High Prevalence of diabetes mellitus among adult beta – thalassemic patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol, 11: 1033-6, 1999.
9. Martin PL.; Pearson HA. Hemoglobinopathies and thalassemiias. In: McMillan JA.; De Angelis CD.; Feigin RD. Oski's pediatrics: From Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia: USA, 3<sup>th</sup>ed. 1451-5, 1999.
10. Niderau C. Diabetes mellitus in hemochromatosis. J Gastroenterol, 11: 22-32, 1999.
11. Saudek CD.; Hemm RM.; Peterson CM. Abnormal glucose tolerance in Beta thalassemia major. Diabetes Care, 15: 26-43, 1977.
12. Soliman AT.; Banna N.; Isalmi I. Insulin and glucagons responses to provocation with glucose and argentine in prepubertal children with thalassemia major before and fter long term transfusin. J Trop Pediatr, 42: 291-6, 1996.

تاریخ دریافت مقاله: ۸۲/۵/۲۶

تاریخ تأیید نهایی: ۸۳/۵/۲۷