

بررسی اثرات فاکتورهای کنترل کننده دیابت با استفاده از اندازه گیری میزان HbA_{1c} در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه دیابت شهرستان زنجان ؛ ۱۳۷۸

دکتر علی اوسط ملتی* ، دکتر نورالدین موسوی نسب** ، دکتر محمد کردگاری***

خلاصه :

اندازه گیری میزان HbA_{1c} بطور گسترده ای به عنوان یک معیار با ارزش در کنترل بیماران دیابتی مورد استفاده قرار می گیرد . این مطالعه به منظور بررسی تأثیر انسولین ، داروهای کنترل کننده قند خون ، رژیم غذایی و فعالیت بدنی بر میزان HbA_{1c} انجام پذیرفت .

اندازه گیری میانگین و انحراف معیار میزان HbA_{1c} تعداد ۱۹۸ نمونه (۱۴۳ نمونه NIDDM و ۵۵ نمونه IDDM) به ترتیب $10.94 \pm 2.45\%$ (کل بیماران) ، $10.62 \pm 2.45\%$ (مبتلا به IDDM) و $11.07 \pm 2.44\%$ (مبتلا به NIDDM) محاسبه شدند که در مقایسه با مطالعات دیگر در سطح بالاتری قرار داشتند . میانگین و انحراف معیار HbA_{1c} برای هر یک از عوامل فوق (انسولین ، داروهای کنترل کننده قند خون ، رژیم غذایی و فعالیت بدنی) بطور جداگانه محاسبه شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند که در بیماران IDDM فقط در مورد تأثیر رژیم غذایی بر تغییرات میزان HbA_{1c} ارتباط معنی دار مشاهده شد ($P < 0.05$) و در مورد تأثیر انسولین و فعالیت بدنی بر میزان HbA_{1c} ارتباط معنی دار نبود که احتمالاً نشان دهنده ناکافی بودن درمان با انسولین و فعالیت بدنی در این افراد است . در بیماران NIDDM مصرف داروهای خوراکی کنترل کننده قند خون بطور معنی دار بر کاهش میزان HbA_{1c} تأثیر گذاشت . این امر نشان دهنده آن است که مصرف داروهای خوراکی توسط بیماران ؛ سهل تر از تزریق انسولین می باشد .

واژه های کلیدی : ایران ، زنجان ، دانشگاه علوم پزشکی ، HbA_{1c} ، IDDM ، NIDDM ، انسولین ، داروهای خوراکی کنترل کننده قند خون ، رژیم غذایی ، فعالیت بدنی .

مقدمه :

است ۲ تا ۳ برابر شود . با کنترل دقیق قند خون در افراد دیابتی ، مقدار سنتز HbA_{1c} نیز کنترل شده و به داخل محدوده طبیعی باز می گردد (۲۰۴) . پژوهشگران به این نتیجه رسیده اند که میزان HbA_{1c} با میانگین غلظت گلوکز در طول زمان متناسب است . لذا سنجش HbA_{1c} معیار مناسبی برای ارزیابی کنترل دیابت می باشد (۱ و ۶) .

با توجه به ثابت بودن طول عمر گلبولهای قرمز در افراد مختلف این نتیجه بدست می آید که میزان HbA_{1c} در هر فرد بیانگر متوسط قند خون آن فرد در طی ۲ الی ۳ ماه گذشته است . HbA_{1c} که حدود ۵٪ هموگلوبین تام اشخاص سالم را تشکیل می دهد ، در افراد دیابتی بسته به میزان هیپرگلیسمی ممکن

* متخصص بیوشیمی ، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان .

** متخصص آمار حیاتی ، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان .

*** پزشک عمومی

دراپکین (پتاسیم سیانید CNK، پتاسیم فری سیانید $\text{Fe(CN)}_6\text{K}_3$ ، سدیم بی کربنات) فرآورده های شرکت مرک، ۵- هیدروکسی متیل فورفورال (5-HMF) فرآورده شرکت آلدریج (Aldrich) بودند. استاندارد هموگلوبین از آزمایشگاه رفرانس تهران خریداری شد. اسپکتروفتومتر مورد استفاده مدل ۴۰۵۰ ساخت شرکت LKB بود.

در هر هفته در یک روز معین (اغلب پنجشنبه ها)، بیماران دیابتی مراجعه کننده به مرکز دیابت (که حداقل ۳ ماه تحت کنترل دیابت قرار داشتند)، ۴ سی سی خون نمونه گیری شده و همزمان پرسشنامه ای که از قبل تهیه شده بود با همکاری بیماران پر شد. سپس در آزمایشگاه میزان HbA_{1c} نمونه خون هایی که در هر هفته جمع آوری شده بود به روش Fluckiger و Winterhalter (۸) و اصلاحیه Fischer (۷) اندازه گیری شد. این کار به مدت ۹ ماه، یعنی تا جمع آوری ۱۹۸ نمونه ادامه یافت.

میانگین و انحراف معیار HbA_{1c} برای تمام بیماران دیابتی و همچنین به صورت مجزا برای بیماران IDDM و NIDDM محاسبه شدند و جدول مربوط به مقایسه میانگین HbA_{1c} در بیماران IDDM و NIDDM رسم شد. به کمک آزمون T (student t) وجود اختلاف معنی دار در میانگین HbA_{1c} و تأثیر تزریق انسولین، مصرف داروهای کنترل کننده قند خون، رژیم غذایی و فعالیت بدنی بر میزان HbA_{1c} در دو گروه IDDM و NIDDM با بهره گیری از اطلاعات موجود در پرسشنامه ها محاسبه شده و جداول مربوطه رسم شدند.

فرم مطالعه تحلیلی (Analytic) از نوع مطالعه مقطعی (Cross section) می باشد. متغیرها از نوع کمی پیوسته است و به منظور تعیین ارتباط این متغیرها از آزمون T (student t) استفاده گردید.

مطالعات متعددی در مورد تأثیر انسولین، داروهای خوراکی، رژیم غذایی و فعالیت بدنی بر میزان HbA_{1c} انجام گرفته است. در مطالعه ای که توسط Erasmus و همکارانش بر روی افراد دیابتی کشور آفریقای جنوبی انجام گرفته است، درصد بیمارانی که میزان HbA_{1c} آنها با درمان به سطح قابل قبولی (کمتر از ۷٪) رسیده است ۲۰/۱٪ گزارش شده است (۵). در مقاله ای توسط Turner-RC و همکارانش در سال ۱۹۹۹ نقش روشهای درمانی مختلف از جمله رژیم غذایی، انسولین و سولفونیل اوره در بیماران مبتلا به NIDDM با یکدیگر مقایسه شده است (۱۲). حدود ۴۰۷۵ بیمار که میانگین کاهش HbA_{1c} آنها ۹/۱٪ بوده است بعد از روشهای درمانی با رژیم غذایی، انسولین و سولفونیل اوره میزان HbA_{1c} تعدادی از بیماران (بترتیب ۸٪، ۲۸٪ و ۲۴٪) به زیر ۷٪ (سطح قابل قبول) رسیده بود (۱۲). این مطالعه نشان می دهد که میزان کاهش HbA_{1c} در بیمارانی که از یک روش درمانی دیگر علاوه بر رعایت رژیم غذایی استفاده می کنند ۲ تا ۳ برابر بیشتر از بیمارانی است که فقط تحت درمان با رژیم هستند (۱۲). در مطالعه ای توسط گروهی از پژوهشگران (۳) که بر روی تعدادی از افراد دیابتی تیپ I انجام شده است، تأثیر رعایت رژیم غذایی پرفیبر (با کربوهیدرات بالا) در کاهش میزان HbA_{1c} به اثبات رسیده است، بنابراین در این بررسی که بر روی تعدادی افراد دیابتی (۱۹۸ نمونه) از انواع IDDM و NIDDM انجام گرفت تجویز انسولین، مصرف داروهای خوراکی کنترل کننده قند خون، تأثیر رژیم غذایی و فعالیت بدنی بر کاهش یا عدم کاهش میزان HbA_{1c} مورد بحث و بررسی قرار می گیرد.

مواد و روش ها:

اسیدتری کلرو استیک، اسیدگزالیک، اسید تیوباریتوریک (TBA)، مواد لازم برای محلول

نحوه انتخاب نمونه از نوع در دسترس یا نمونه گیری آسان (Simple Sampling) می باشد.

نتایج:

از ۱۹۸ فرد دیابتی (۱۲۷ زن و ۷۱ مرد) تعداد ۵۵ نفر (۲۶ زن و ۲۹ مرد) مبتلا به IDDM و ۱۴۳ نفر (۱۰۱ زن و ۴۲ مرد) مبتلا به NIDDM بودند. میانگین و انحراف معیار ($X \pm SD$) میزان HbA_{1c} برای کل بیماران دیابتی (DM)، بیماران مبتلا به IDDM و بیماران مبتلا به NIDDM به ترتیب $10.94 \pm 2.45\%$ ، $10.62 \pm 2.45\%$ و $11.07 \pm 2.44\%$ است که بین میزان HbA_{1c} در افراد مبتلا به IDDM و NIDDM تفاوت معنی داری وجود ندارد ($P > 0.05$).

از تعداد ۱۹۸ نفر بیمار دیابتی ۷ نفر (۳ نفر IDDM و ۴ نفر NIDDM) میزان HbA_{1c} مساوی یا کمتر از 7.49% ($\geq 7.49\%$)، ۶۱ نفر (۱۷ نفر IDDM و ۴۴ نفر NIDDM) میزان HbA_{1c} بین 7.5% تا 9.49% ، ۵۹ نفر (۷ نفر IDDM و ۵۲ نفر NIDDM) میزان HbA_{1c} بین 9.5% الی 11.49% و ۷۱ نفر (۱۸ نفر IDDM و ۵۳ نفر NIDDM) میزان HbA_{1c} در محدوده بیش از 11.5% داشتند. در واقع درصد کمی از افراد بررسی شده در سطح قابل قبولی از (کمتر از 7%) بوده، حدود یک سوم افراد در محدوده کنترل متوسط قند خون ($7.5\% - 9.49\%$) قرار داشته، یک سوم افراد هم در محدوده کنترل نسبی قند خون ($9.5\% - 11.49\%$) بودند و بالاخره تعداد قابل توجهی نیز عدم وجود کنترل بر روی دیابت (11.5%) را نشان دادند.

از ۵۵ بیمار مبتلا به IDDM تعداد ۵۳ نفر مصرف انسولین داشته و ۲ نفر مصرف نمی کردند، میانگین میزان HbA_{1c} و انحراف معیار ($X \pm SD$) برای این

دو گروه (مصرف انسولین و عدم مصرف آن) به ترتیب 10.57 ± 2.48 و 10.83 ± 1.19 بوده است که در بررسی با آزمون T اختلاف معنی داری بین میانگین HbA_{1c} در دو گروه مشاهده نشد ($P > 0.05$). از ۵۳ نفری که مصرف انسولین داشته اند ۳۷ نفر آنها رعایت رژیم غذایی داشته و ۱۶ نفر رعایت رژیم غذایی در ۳ ماه گذشته نداشته اند. میانگین و انحراف معیار برای این دو گروه به ترتیب $10.99 \pm 1.99\%$ و $12.1 \pm 2.8\%$ محاسبه شدند که در بررسی با آزمون T اختلاف معنی داری بین این دو گروه مشاهده شد ($P < 0.05$). بنابراین میزان HbA_{1c} در بیماران مبتلا به IDDM که رعایت رژیم غذایی داشته اند به مقدار قابل ملاحظه ای کمتر از افرادی است که رعایت رژیم غذایی نداشته اند. از ۵۳ نفر بیمار مبتلا به IDDM که مصرف انسولین داشته اند ۳۶ نفر در ۳ ماه گذشته فعالیت بدنی مناسب داشته اند و ۱۷ نفر فعالیت بدنی مناسب نداشته اند. میانگین و انحراف معیار ($X \pm SD$) برای این دو گروه $10.32 \pm 2.64\%$ و $11.2 \pm 1.98\%$ محاسبه شدند که در بررسی با آزمون T اختلاف معنی داری بین این دو گروه مشاهده نشد ($P > 0.05$).

از ۱۴۳ نفر بیمار مبتلا به NIDDM، ۱۱۹ نفر مصرف داروهای کنترل کننده قند خون داشته اند و ۲۴ نفر مصرف دارو نداشته اند. میانگین و انحراف معیار ($X \pm SD$) برای این دو گروه به ترتیب $10.87 \pm 2.28\%$ و $12.09 \pm 3\%$ محاسبه شدند که در بررسی با آزمون T اختلاف معنی داری بین این دو گروه مشاهده شد ($P < 0.05$) و بنابراین میزان متوسط HbA_{1c} در بیماران مبتلا به NIDDM که در ۲ تا ۳ ماه گذشته مصرف داروهای خوراکی کنترل کننده قند خون داشته اند، بطور قابل ملاحظه ای پایین تر از افرادی است که مصرف دارو نداشته اند.

بحث :

مقایسه با بیماران IDDM که رعایت رژیم غذایی ندارند وجود دارد ($P < 0.05$) و با توجه به مطالب ذکر شده بالا می توان چنین توجیه کرد که این بیماران از طریق رعایت رژیم غذایی تا حدودی نقصان انسولین مصرفی را جبران کرده اند و باعث کاهش قابل ملاحظه ای در میزان HbA_{1c} سرم شان شده اند. در مورد نقش فعالیت بدنی (Exercise) در تغییرات میزان HbA_{1c} در بیماران مبتلا به IDDM رابطه معنی داری وجود ندارد ($P > 0.05$). این امر را می توان چنین توضیح داد که فعالیت بدنی به تنهایی و در غیاب درمان کافی با انسولین نمی تواند نقش چندانی در تنظیم قند خون در دراز مدت داشته باشد. البته لازم به ذکر است که فعالیت بدنی مناسب یکی از پایه های درمانی غیر دارویی برای بیماران NIDDM می باشد (۶).

در بیماران مبتلا به NIDDM تأثیر مصرف داروهای خوراکی کنترل کننده قند خون در کاهش میزان HbA_{1c} رابطه معنی داری مشاهده می شود. این مطلب نشانگر آن است که در کشور ما تأثیر داروهای خوراکی کنترل کننده قند خون، در کنترل دیابت بیشتر از انسولین می باشد. در حالیکه در مطالعات دیگر (۶ و ۹) تأثیر انسولین در کنترل دیابت به طور چشمگیری بیشتر از تأثیر داروهای خوراکی بوده است. همچنانکه قبلاً نیز ذکر شد احتمالاً بیماران دیابت مطالعه فوق مصرف انسولین کافی و منظم نداشته اند و همچنین مصرف داروهای خوراکی توسط بیماران سهل تر از تزریق انسولین می باشد و بیمار پیگیری بهتری در درمان خود انجام می دهد. در نهایت با توجه به نتایج این آزمایشات پیشنهاد می شود که نحوه درست تزریق انسولین به بیماران آموزش داده شده و از طرف پزشکان دوز و نحوه تجویز انسولین مورد تجدید نظر قرار بگیرد و همچنین بهتر است برای رسیدن به نتایج صحیح تر در

میانگین و انحراف معیار HbA_{1c} که در این مطالعه برای کل بیماران دیابتی (DM)، بیماران مبتلا به IDDM و بیماران مبتلا به NIDDM محاسبه شده به ترتیب $11.07 \pm 2.44\%$ و $10.94 \pm 2.45\%$ می باشد که در مقایسه با مطالعات پژوهشگران دیگر در سایر نقاط دنیا (۱۲ و ۱۱ و ۱۰) که ارقامی برابر با $9.3\% + 1.2\%$ و $8.6\% + 0.9\%$ گزارش کرده اند از میزان بالاتری برخوردار است. در واقع تفاوتی حدود ۲٪ بین میزان HbA_{1c} محاسبه شده در این مطالعه با مطالعات پژوهشگران دیگر در سایر نقاط دنیا وجود دارد (مطالعاتی که به روش کالریمتریک صورت گرفته است). از طرف دیگر در این مطالعه درصدی از افراد که میزان HbA_{1c} آنها کمتر از 7.49% بوده است برای کل افراد دیابتی افراد IDDM و NIDDM به ترتیب 3.5% ، 5.5% و 2.8% محاسبه شده، در حالیکه در مطالعه مشابهی که توسط دیگر پژوهشگران (۵ و ۹) انجام پذیرفته، درصد افرادی که $HbA_{1c} \leq 7\%$ داشته اند، 20.1% برای کل بیماران دیابتی، 14.4% برای بیماران IDDM و 21% برای بیماران NIDDM گزارش شده است. به عبارتی افرادی که در مطالعات این پژوهشگران (۵ و ۹) میزان HbA_{1c} آنها به حد ایده آل (کمتر از 7%) رسیده است ۵ الی ۶ برابر بیشتر از افراد دیابتی است، که ما مورد بررسی قرار داده ایم. این تفاوت فاحش حاکی از این مطلب است که کنترل دیابت در بیماران مراجعه کننده به مرکز دیابت شهرستان زنجان بسیار ضعیف و پائین تر از معیارهای جهانی است. این موضوع می تواند هم بدلیل نقایص درمان ارائه شده توسط پزشکان و هم بدلیل پائین بودن سطح فرهنگی بیماران در رعایت اصول درمانی باشد.

تفاوت معنی داری در میزان متوسط HbA_{1c} بیماران IDDM که رعایت رژیم غذایی دارند در

6 - Fauci , A.A., Wald , E.B., Kurt , J., Isselbacher , A.B., Wilson , J.D. , et al : Harrison's Principle of Internal Medicine , 14 th edition , McGraw - Hill , Volume 2 , PP. 2060 - 2080 , 1998.

7 - Fischer , R.W., De Jong , C., Voigt , E., et al .: The colorimetric Determination of HbA1c in Normal and Diabetic Subjects - Clinical Laboratory Hematology , Volume 2 , PP.129-38 , 1980.

8 - Fluckiger , R., Winterhalter , K.H. : In vitro Synthesis of HbA1c FEBS Letters , Volume 71, PP. 356-60 , 1976.

9 - Hu , D., Henderson , J.A., et al.: Glycemic Control in Diabetic American Indians , Longitudinal Data From the Strong Heart Study . Diabetes Care Volume 22 , No 11 , PP. 1802 - 7 , 1999.

10 - Marscher , J . P., Reitbrock , N.: Oxygen Release kinetics in Health Subjects and Diabetics Patients . International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology , Volume 32 , NO 10, PP. 533-5 , 1994 (Abstract).

11 - Torffrit , O., Agardh , C.D.: Tubular Secretion of Tamm - Horsfall Protein is Decreased in Type I (Insulin - Dependent) Diabetes patients with Diabetic Nephropathy . Nephron , Volume 15 , PP. 14-15 , 1989.

12 - Turner , h.C, Cull , C.A., Frighi , V., Holman , h.h.: Glycemic Control with Diet , Sulfonyl urea , Metformin , or Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus ;

progressive Requirement for Multiple Therapies (VKPDS 49) ; Uk) Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : JAMA , Volume 287 , NO 21 , PP. 2005 - 12 , 1999.

مورد تأثیر عوامل جانبی (رژیم غذایی ، فعالیت بدنی ، استرس و غیره) تغییرات میزان HbA_{1c} (شاخص میزان قند خون) تحقیقات بیشتری انجام پذیرد .

قدردانی :

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان برای تأمین بودجه این طرح ، و واحد کلینیک دیابت واقع در مرکز بهداشت شهرستان زنجان ، که در جمع آوری نمونه ها و پرسشنامه ها ما را یاری نموده اند قدردانی و تشکر به عمل می آید .

کتابنامه :

1 - Bennett , C., Plune , F., Cecil Text Book of Medicine , 2 th. edition , Philadelphia , Saunders Company , PP. 513-521 , 1999.

2 - Burtis , C.A., Ashwood , E.R., Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry , 15 th. edition , W.B. Saunders Company , PP. 369-370 , 1996.

3 - Buyken , A.E., Toeller , M., Heitkamp , G., Relation of Fibre Intake to HbA1c and the prevalence of severe Ketoacidosis and severe Hypoglycemia . Diabetologia , Volume 41 , No 8 , PP. 882 - 890 , 1998.

4 - Compnay , N. P., Cartechini , M.G., Bolli , G., Pierpaolol , D. E. : The Importance of Determining Irreversibly Glycosylated Hemoglobin in Diabetes Mellitus. Diabetes , Volume 30 , PP.607 - 612 , 1998.

5 - Erasmus , h. T., Blanco , E., Okesina , A.B., Gqweta , Z., Matsha , T. : Assessment of Glycemic Control in Stable Type 2 South African Diabetics Attending a peri - Urban Clinic - Postgrad . Advanced Medical Journal , Volume 75, PP. 888, 1999.