

بررسی رابطه ابتلا به تالاسمی ماژور با اختلال عملکرد آندوکراین و آگزوکراین پانکراس

حسن کرمی^۱ مهرانوش کوثریان^۱ حسین کرمی^۱ سید شهاب کوثریان^۲ محمدرضا مهدوی^۳
زهرا دانشمندی^۴ محمد خادملو^۵ سهیلا شاه محمدی^۶

چکیده

سابقه و هدف: ترانسفیوژن‌های مکرر در افراد مبتلا به تالاسمی، آن‌ها را در خطر عوارض ناشی از افزایش بار آهن قرار می‌دهد که منجر به اختلال در عملکرد تعدادی از ارگان‌ها همچون قلب، غدد درون ریز از جمله کبد و پانکراس در این بیماران می‌شود. لذا این مطالعه با هدف بررسی تغییرات بالینی و آزمایشگاهی مربوط به پانکراس در بیماران تالاسمیک انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع توصیفی-تحلیلی بوده است. جامعه مورد بررسی شامل ۶۴ بیمار تالاسمیک ماژور بودند که در دو گروه دیابتیک و غیردیابتیک مورد مطالعه قرار گرفتند. علاوه بر برخی از خصوصیات فردی و آزمایشگاهی، آمیلاز، لیپاز و تریپسین سرم و الاستاز مفوعی نیز در هر دو گروه بررسی شدند. مقایسه نتایج با استفاده از آزمون‌های T-test، Mann-Whitney و Fisher's exact انجام گرفت.

یافته‌ها: میانگین سه فریتین آخر بین دو گروه دیابتیک و غیردیابتیک دارای اختلاف آماری معنی‌دار بود ($p < 0/05$). بیماران دیابتیک و غیردیابتیک از لحاظ میانگین میزان انسولین سرم، آمیلاز سرم و الاستاز مدفوعی اختلاف قابل توجهی نداشته‌اند در صورتی که در موارد قند خون ناشتا و ۲ ساعت پس از صرف غذا تفاوت کاملاً معنی‌دار دیده شد ($p < 0/05$). بررسی تست‌های آزمایشگاهی انجام شده از نظر مقادیر نرمال و کمتر از نرمال نیز بیانگر وجود اختلاف واضح آماری در مقدار لیپاز سرم و الاستاز مدفوعی در دو گروه بوده است ($p < 0/05$).

استنتاج: بیماری دیابت شیرین در کودکان تالاسمیک می‌تواند اثرات نامطلوبی بر برخی از عملکردهای پانکراسی بر جای گذارد. بروز دیابت در زمینه تالاسمی، بیشتر در اثر ایجاد مقاومت بافتی در مقابل انسولین می‌باشد تا تخریب سلول‌های بتای پانکراسی و کاهش سطوح انسولین سرم.

واژه‌های کلیدی: تالاسمی، دیابت، عملکرد پانکراس

مقدمه

می‌گردد (۱). از جمله این اختلالات آسیب پانکراس متعاقب رسوب آهن در آن است که منجر به دیابت

مسمومیت مزمن و شدید با آهن در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور سبب اختلال عملکرد غدد درون ریز

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۵۲-۸۸ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: dr_hkarami87@yahoo.com

مؤلف مسئول: حسین کرمی - ساری: بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

۴. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. گروه اطفال، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۵. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه رادیولوژی مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

۶. کارشناس آموزشی مرکز آموزشی درمانی بوعلی

۳. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۵/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۹/۷/۱۳ تاریخ تصویب: ۹۰/۲/۲۶

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع توصیفی- تحلیلی بوده است و جامعه مورد مطالعه بیماران تالاسمی ماژور و تحت پوشش بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال ۱۳۸۸ بودند. بیماران به دو گروه دیابتی و غیر دیابتی تقسیم شدند. توجیه تعداد نمونه برای توان مطالعه ۸۰ درصد و با حدود اطمینان ۹۵ درصد با توجه به شیوع اختلال عملکرد در دو گروه بر اساس پیشینه ۳۰ درصد و ۷۰ درصد در هر گروه ۳۰ نفر محاسبه گردید.

پس از توضیح در مورد طرح و کسب رضایت از بیماران، خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی شامل جنس، سال تولد، وزن و قد، BMI، سن در موقع مطالعه، سن تشخیص بیماری، مقدار خون دریافتی تا زمان آغاز مطالعه، سابقه اسپلنکتومی، متوسط سه فریتین آخر، دیابت ملیتوس و یافته‌های سونوگرافی کبد و پانکراس شامل اکوژنیسیته، اندازه، وجود یا عدم وجود کلسیفیکاسیون بررسی شد و در هر دو گروه مبتلایان به تالاسمی، آمیلاز، لیپاز و تریپسین سرم و الاستاز مدفوعی بررسی شدند. همچنین یافته‌های سونوگرافی در دو گروه با یکدیگر مقایسه شدند. افراد آزمایش کننده از گروه‌ها اطلاعی نداشته بودند. با نمونه‌گیری خون و ذخیره آن‌ها در دمای حدود 20°C ، سطح انسولین و لیپاز سرم به روش اسپکتروفوتومتری با دستگاه Hitachi و با کیت‌های ساخت کشور آلمان با حساسیت کمتر از ۶/۵ درصد اندازه‌گیری شد. سطح آمیلاز سرم با استفاده از اتوآنالیز Hitachi و کیت‌های آلمانی با حساسیت کمتر از ۳ درصد بررسی شد و سطح الاستاز مدفوعی با دستگاه Lab system و کیت‌های ایتالیا با حساسیت کمتر از ۵ درصد اندازه‌گیری شد. داده‌ها پس از اتمام مطالعه در نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۷ وارد و دسته‌بندی شدند. از آزمون‌های آماری T-test، Mann-Whitney و Fisher's exact جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد و $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

قندی در ۷ تا ۱۰ درصد بیماران در سن بالای ۲۰ سال می‌شود (۲،۱). عارضه دیابت قندی در این بیماران اولین بار توسط Canale و همکاران در ۱۹۷۴ مطرح گشت و مطالعات متعدد بعدی به گزارش شیوع و پاتوژنز این عارضه پرداختند (۳).

در حال حاضر برای پیش بینی و تشخیص بروز دیابت قندی، تست تحمل قند خوراکی توصیه می‌گردد که به شکل دوره‌ای برای همه بیماران مسن‌تر از ۱۴ سال انجام می‌شود. بیماران با سابقه فامیلی دیابت قندی با فواصل کمتر باید مورد آزمایش قرار گیرند. نشان داده شده که با تشخیص زودرس اختلال تحمل قند و بکارگیری دفع‌کننده‌های آهن و رژیم غذایی مناسب می‌توان باعث طبیعی شدن تست تحمل قند شد و یا بروز دیابت را به تاخیر انداخت. بعضی مطالعات شیوع دیابت در تالاسمی را تا ۲/۵ درصد بیماران گزارش کرده‌اند (۴).

مطالعات دیگر نشان داده‌اند که بین سطح روی سرم و افزایش مقاومت به انسولین ارتباط معنی‌داری وجود دارد ولی این ارتباط در بروز دیابت و تالاسمی مشاهده نشد (۵). با این وجود اختلالات عملکرد پانکراس در این بیماران محدود به بخش اندوکرین آن نبوده و ترشح اگزوکرین پانکراس نیز متاثر شده و با کمبود ترشح لیپاز، الاستاز زمینه برای سوء تغذیه، افت وزن و بروز عفونت‌های ثانویه فراهم می‌شود (۶،۷). Montalto در مطالعه‌ای روی ۳۰ بیمار تالاسمی مبتلا به دیابت و مقایسه آن با گروه شاهد سالم نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین الاستاز مدفوعی در دو گروه وجود دارد (۶) از آن جایی که به این جنبه از صدمه پانکراس کمتر توجه شده است و برای تشخیص اختلال عملکرد اگزوکرین پانکراس برنامه مشخصی وجود ندارد، این مطالعه با هدف تعیین وضعیت اختلال عملکرد پانکراس در ۲ گروه بیمار دیابتیک و غیردیابتیک مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی انجام شده است.

یافته ها

در جدول شماره ۳ مقادیر نرمال و غیرنرمال شاخص های عملکرد آگزوکرین پانکراس بر حسب اطلاعات کیت به تفکیک بیماران دیابتی و غیردیابتی مقایسه شده است.

جدول شماره ۳: مقایسه موارد نرمال و غیرنرمال پارامترهای بیوشیمیایی در دو گروه دیابتی و غیر دیابتی

شاخص	گروه	
	غیر دیابتی تعداد (درصد)	دیابتی تعداد (درصد)
انسولین سرم (IU/ml)		
نرمال	۲۴ (۷۷/۴)	۲۳ (۶۹/۷)
کمتر از نرمال	۷ (۲۲/۶)	۱۰ (۳۰/۳)
آمیلاز سرم (IU/ml)		
نرمال	۲۴ (۷۷/۴)	۲۳ (۶۹/۷)
کمتر از نرمال	۷ (۲۲/۶)	۱۰ (۳۰/۳)
لیپاز سرم (IU/ml)		
نرمال	۲۳ (۶۹/۷)	۳۳ (۱۰۰/۳)
کمتر از نرمال	۷ (۲۲/۳)	۰
الاستاز مدفوعی (µg/gr)		
نرمال	۳۱ (۱۰۰/۰)	۲۸ (۸۲/۴)
کمتر از نرمال	۰	۶ (۱۷/۶)

از ۶۴ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور مورد بررسی، ۳۳ بیمار تالاسمیک دیابتی و ۳۱ بیمار غیردیابتی بودند. ۳۱ نفر (۴۸/۵ درصد) مرد و ۳۳ نفر (۵۱/۵ درصد) زن بودند. برخی ویژگی های بالینی در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول شماره ۱: مقایسه خصوصیات دموگرافیک بیماران در دو گروه دیابتی و غیردیابتی

شاخص	گروه	
	غیر دیابتی انحراف معیار ± میانگین	دیابتی انحراف معیار ± میانگین
وزن (کیلوگرم)	۵۲ ± ۷/۷	۴۹/۵ ± ۹/۵
قد (کیلوگرم)	۱۵۷ ± ۴/۸	۱۵۶/۱ ± ۷/۸
سن تشخیص (سال)	۳/۷ ± ۸	۲/۱ ± ۲/۳
سن شروع ترانسفوزیون (سال)	۵/۳ ± ۱۰/۲	۲/۸ ± ۳/۹
مدت ترانسفوزیون (سال)	۲۳/۴ ± ۷/۶	۲۵/۶ ± ۶/۵
تعداد واحد خون دریافتی تا پایان انجام مطالعه	۳۶۶ ± ۲	۳۳۹ ± ۴
میانگین سه فریتین آخر (mg/dl)	۲۵۰ ± ۱۳۰۰	۴۰۰ ± ۲۹۰۰

در ۲۰ بیمار سونوگرافی پانکراس جهت بررسی اکوزنیستی آن انجام شد. رادیولوژیست از گروه ها اطلاعی نداشت. با توجه به نرمال بودن تمام موارد از ادامه کار صرف نظر شد.

توزیع بیماران به تفکیک عارضه دیابت و بر حسب سطح سرمی انسولین، آمیلاز، لیپاز سرمی و الاستاز مدفوعی در جدول شماره ۲ نمایش داده شده است.

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین پارامترهای بیوشیمیایی در دو گروه دیابتی و غیردیابتی

شاخص	گروه	
	غیر دیابتی انحراف معیار ± میانگین	دیابتی انحراف معیار ± میانگین
انسولین سرم (IU/ml)	۱۸/۶ ± ۲۰	۲۲/۴ ± ۱۸/۸
آمیلاز سرم (IU/ml)	۲۱۸ ± ۱۴۵	۱۸۱ ± ۱۲۵
لیپاز سرم (IU/ml)	۵۲/۴ ± ۷/۵	۳۰/۴ ± ۲/۰
الاستاز مدفوعی (µg/gr)	۳۶۹ ± ۱۸۸	۳۷۸ ± ۱۹۷
قد خون ناشتا (mg/dl)	۹۳ ± ۱۴۴	۱۸۴ ± ۸۰/۷
قد ۲ ساعت پس از غذا (mg/dl)	۱۱۲ ± ۲۰	۲۰۴ ± ۱۰۱

همانطور که مشاهده می شود فقط قندخون ناشتا و ۲ ساعت پس از غذا در بیماران دیابتی به طور معنی داری بالاتر بود.

بحث

مطالعه حاضر نشان داد در بیمارانی که دچار عارضه آندوکرین پانکراس شده اند، اختلال مهمی در عملکرد آگزوکرین این عضو دیده نشد. Montalto در مطالعه خود بر روی ۳۰ بیمار (۱۳ مرد و ۱۷ زن) با متوسط سن ۲۲/۱ سال، سطح آنزیم های پانکراس سرم و نمونه مدفوع را در بیماران بتا تالاسمی ماژور بررسی کرد. ۶ بیمار شواهد بالینی دیابت را داشتند و انسولین می گرفتند. گروه کنترل شامل ۳۰ بیمار سالم و داوطلب با متوسط سن ۲۴/۴ بوده است. سطح سرمی آمیلاز، تریپسین، لیپاز و سطح مدفوعی الاستاز، کیموتریپسین بررسی شد. در هیچ بیمار سابقه استئاتوره وجود نداشت و مشخص شد که اختلاف قابل توجهی فقط در الاستاز مدفوعی در دو گروه وجود دارد و در سطح سرمی آنزیم های پانکراسی دو گروه، اختلاف معنی دار نبوده است (۸).

در مطالعه ما مقایسه تعداد بیماران با سطح نرمال و

کمتر از نرمال لپیز سرم و الاستاز مدفوعی مبین اختلاف آماری در دو گروه دیابتیک و غیردیابتیک بوده است. (به ترتیب $p=0/003$ و $p=0/014$) ولی میانگین سرمی لپیز و الاستاز در دو گروه اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشت. در مورد مکانیسم دیابت در تالاسمی یک نظریه این است که مقاومت به عملکرد انسولین از سطح سرمی آن مهم‌تر است. Merkel در سال ۱۹۸۸ نقش رسوب آهن را در مقاومت به انسولین قبل از بروز کمبود انسولین بررسی کرد. تعداد ۱۲ بیمار تالاسمی که ۴ نفر در مرحله قبل بلوغ و ۸ نفر در مرحله بلوغ بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران همگی تست تحمل گلوکز نرمال یا فقط با اختلال متوسط داشتند. پاسخ به انسولین در گروه بیماران قبل از سنین بلوغ مشابه افراد کنترل بود و در گروه بیماران سنین بلوغ پاسخ به انسولین واضحاً نقص داشته است.

در این مطالعه سطح پلاسمایی انسولین و C-peptide بطور واضح بعد از تجویز خوراکی گلوکز در بیماران سنین بلوغ بالا رفت ولی در سنین قبل بلوغ چنین نبود. نتیجه مطالعه حاکی از آن بود که مقاومت به انسولین و افزایش ترشح آن در بیماران تالاسمی که بصورت طولانی مدت تزریق خون می‌شوند قبل از تکامل دیابت ایجاد می‌شود (۹). در مطالعه ما اختلاف معنی‌دار در سطح سرمی انسولین در دو گروه بیماران دیابتیک و غیردیابتیک مشاهده نشد که می‌تواند بیانگر وجود مقاومت بافتی به انسولین در گروه دیابتیک‌ها و یا به علت مصرف دارو در گروه دیابتی باشد. در مطالعه کوثریان و همکاران که بر روی ۶۰۰ بیمار تالاسمیک طی سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۷۷ در ساری انجام شد، ۲/۵ درصد از بیماران مبتلا به دیابت قندی بودند. برای ۷۰ بیمار بدون علامت بالینی دیابت که قند خون ناشتای طبیعی داشتند تست تحمل قند خوراکی ۵ مرحله‌ای انجام شد. ۱۱ نفر اختلال تحمل گلوکز داشتند (۴). این محقق در مطالعه دیگری به روش مورد-شاهدی، نقش همکاری بیماران را در بروز دیابت بررسی کرد. گروه

مورد شامل بیماران تالاسمی مبتلا به عارضه دیابت قندی و گروه شاهد شامل بیماران تالاسمی با آزمایش تحمل گلوکز طبیعی بودند. این بیماران از نظر سن، جنس، شدت تالاسمی (سن تشخیص، سن شروع ترانسفوزیون و وابستگی به ترانسفوزیون)، طبقه اقتصادی اجتماعی، ابتلا به هیپاتیت مزمن فعال ناشی از ویروس هیپاتیت C با یکدیگر همسان شده بودند. نتایج از پرونده‌های بیماران استخراج گردید، نمایه توده بدن با استفاده از اندازه قد و وزن محاسبه شد. همه بیماران مازندران بودند و در خانواده درجه یک آنان سابقه دیابت وجود نداشت. همکاری با درمان یا دسترسی به آن با استفاده از یک سیستم پیشنهادی ارزیابی و درجه بندی گردید. بر اساس نمرات حاصل از این سیستم، همکاری بیماران به سه درجه خوب، متوسط و بد طبقه بندی شد و در گروه شاهد و مورد مقایسه صورت گرفت. نمرات کسب شده طی ۵ سال قبل مطالعه نشان داد که ۷۹ درصد غیردیابتی‌ها همکاری خوب یا متوسط (نمره مساوی یا بیشتر از ۴) داشتند در حالی که تنها ۲۹ درصد دیابتی‌ها از چنین وضعیتی برخوردار بوده‌اند، این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار ($p<0/01$) بود. Odds ratio نشان می‌دهد که همکاری بد با درمان، خطر ابتلا به دیابت را ۳ برابر می‌کند (۱۰).

Theochari و همکاران در سال ۲۰۰۰ در یونان به بررسی سونوگرافیک پانکراس در کودکان تالاسمی مازور پرداخته و همراهی آن را با اختلالات پانکراسی بررسی کردند. ۳۴ کودک با میانگین سنی ۱۲ سال در این مطالعه شرکت داشتند. ۲۶ نفر از بیماران (۷۶/۵ درصد) دارای افزایش اکوژنیسیته در سونوگرافی پانکراس بودند و از این تعداد، ۷۷ درصد به طور همزمان دارای اختلال در تست تحمل گلوکز خوراکی، ۴۶ درصد آن‌ها دارای انسولین سرمی غیر نرمال و ۳۲/۵ درصد دارای سطوح کاهش یافته تریپسین بودند. در مطالعه ما تمام مواردی که سونوگرافی شدند اکوژنیسته پانکراس مشابه با افراد طبیعی داشته‌اند. لذا وضع اکوی پانکراس

روی سرم بررسی نشد ولی در اندازه گیری سطح ۳ فریتین آخر سرم بیماران ارتباط معنی داری در بروز دیابت و افزایش سطح فریتین دیده شد ($p=0/023$) (۵). عدم وجود اختلاف معنی دار سطح انسولین در دو گروه می تواند بیانگر این موضوع باشد که بروز دیابت در زمینه تالاسمی بیشتر در اثر ایجاد مقاومت بافتی در مقابل انسولین است تا تخریب سلول های بتای پانکراس و کاهش سطح سرمی انسولین. با وجود این که بین مقادیر کمی انسولین و لیپاز و آمیلاز سرمی در دو گروه دیابتیک و غیر دیابتیک تفاوت معنی دار نبوده است. انتظار تاثیر پذیری عملکرد آگزوکرین پانکراس با گذشت زمان و پایش بیماران هنوز پابرجاست و وجود اختلاف معنی دار تعداد بیماران با سطح نرمال و غیر نرمال الاستاز مدفوعی و لیپاز مدفوعی و لیپاز سرم این موضوع را تقویت می کند و در پایان انجام تحقیق در تعداد بیشتر از بیماران توصیه می شود.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه دوره دکتری عمومی خانم زهرا دانشمندی می باشد.

References

1. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Prchal J, Seligsohn U. Hematology Williams. 8th edition, New York: McGraw-Hill Professional; 2010. PP 547-580.
2. Benz EJ. Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Eugene B, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 17th edition, New York: Mc-Graw Hill; 2008. PP 635-643.
3. Canale VC. Beta Thalassemia. A Clinical Review Pediatric Anals 1974; 3: 6-30.
4. Kosaryan M, Jamshidi S. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with major thalassemia in Bu-Ali Sina educational and treatment center in Sari, 1375-1377. Feyz 1999; 3(10): 80-85 (Persian).
5. Khajeh-Dalouie M, Jalili-Shahri J. Correlation between serum zinc level with impaired glucose tolerance and insulin resistance in major thalassemic patients. Iran J Endocrinol Metab 2009; 11(6): 667-672 (Persian).
6. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia. Blood 1997; 89(3): 739-761.
7. Habibzadeh F, Yadollahie M, Merat A, Haghshenas M. Thalassemia in Iran; an Overview. Arch Iran Med 1998; 1(1): 27-33.

8. Montalto G, D Angelo P, Lo Casto A, Carroccio A, Soresi M, Midiri M, et al. Serum and fecal pancreatic enzymes in beta-thalassemia major. *Int J Pancreatol* 1997; 22(2): 131-135.
9. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, et al. Insulin Resistance and Hyperinsulinemia in Patients with Thalassemia Major Treated by Hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318(13): 809-881.
10. Theochari M, Loannidou D, Nounopoulos H, Bouloukos A, Papadogiannis M, Katsikari M, et al. Ultrasonography of the pancreas, as a function index, in children with beta-thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(3): 303-306.

Archive of SID