

دیابت و اختلال تحمل گلوکز در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی

سید مؤید علویان* فوق تخصص گوارش و کبد، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، گروه داخلی، مرکز هپاتیت تهران
بهزاد حجاری زاده: پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، گروه داخلی، مرکز هپاتیت تهران
فریبرز نعمتی زاده: پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، گروه داخلی، مرکز هپاتیت تهران
باقر لاریجانی: فوق تخصص غدد درون ریز، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

چکیده

مقدمه: وجود اختلال در متابولیسم کربوهیدرات در بیماران مبتلا به سیروز کبدی کاملاً شایع است. این مطالعه با هدف تعیین میزان شیوع دیابت قندی و اختلال تحمل گلوکز در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی و همچنین تعیین عوامل احتمالی مرتبط با بروز دیابت در این بیماران انجام شد.

روشها: در فاصله زمانی مهر ۱۳۸۱ تا فروردین ۱۳۸۲ کلیه بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی که به «مرکز هپاتیت تهران» مراجعه داشتند و شرایط خروج را نداشتند (۱۸۵ بیمار) برای ورود به مطالعه انتخاب شدند. غلظت گلوکز ناشتای سرم و غلظت گلوکز سرم دو ساعت بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز برای تمام بیماران اندازه گیری شد. تشخیص دیابت قندی و اختلال تحمل گلوکز براساس آخرین معیارهای اعلام شده توسط انجمن دیابت آمریکا (ADA) بود.

یافته‌ها: بیماران شامل ۴۲ حامل غیرفعال هپاتیت B، ۱۰۲ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B یا C و ۴۱ بیمار سیروزی بودند. میانگین سنی $43/8 \pm 12/0$ سال در محدوده ۲۲ تا ۸۴ سال بود. دیابت در ۴۰ بیمار (۲۱/۶٪) و اختلال تحمل گلوکز در ۲۱ بیمار (۱۱/۴٪) وجود داشت. آنالیز تک متغیره نشان داد که سن ($P=0/000$) وضعیت بیماری کبدی ($P=0/000$)، سابقه پرفشاری خون ($P=0/007$)، سابقه فامیلی دیابت ($P=0/000$) و شاخص توده بدن (BMI) ($P=0/009$) با شیوع دیابت رابطه معنی دار دارند. پس از انجام آنالیز چندمتغیره، سن ($P=0/01$)، سابقه فامیلی دیابت ($P=0/001$)، هپاتیت مزمن ($P=0/0004$) و سیروز ($P=0/0004$) ارتباط مستقل و معنی داری با شیوع دیابت داشتند. اطلاعات بیماران مبتلا به سیروز و هپاتیت مزمن در قالب گروههای جداگانه نیز آنالیز شد. در نتیجه مشخص شد که شیوع دیابت در گروه سیروز در بیماران با درجه Child-Pugh بالاتر ($P=0/04$) و در گروه هپاتیت مزمن در بیماران با سن بالاتر ($P=0/04$)، درجه فیروز کبدی بالاتر ($P=0/04$) و BMI بالاتر ($P=0/003$) به طور معنی داری بیشتر است.

نتیجه گیری: در این مطالعه مشخص شد که بیماران دچار سیروز و هپاتیت مزمن در خطر ابتلا به دیابت قندی هستند. سن بالا، شدت بیماری کبدی و چاقی از عواملی هستند که با پیدایش دیابت در این بیماران ارتباط دارند.

کلیدواژه‌ها: دیابت، اختلال تحمل گلوکز، بیماری مزمن کبدی، سیروز، هپاتیت مزمن

مقدمه

وجود اختلال در متابولیسم کربوهیدرات در بیماران مبتلا به سیروز کبدی کاملاً شایع است. اختلال در متابولیسم گلوکز در بیماران سیروزی، هم به صورت ناشتا و هم به دنبال مصرف غذا، مکرراً در مراجع و مقالات آورده شده (۱-۵) اما میزان شیوع دیابت و اختلال تحمل گلوکز (impaired glucose tolerance) در این بیماران بسیار مختلف گزارش شده است. در واقع روشهای آزمایشگاهی و مخصوصاً معیارهای تشخیصی اختلال متابولیسم گلوکز در مطالعات مختلف یکسان نبوده است، ضمن آنکه این ملاکهای تشخیصی در دهه اخیر چند بار اصلاح شده‌اند. از طرف دیگر اکثر مطالعات تنها بر روی بیماران سیروزی متمرکز بوده‌اند (۲، ۳، ۶-۱۰) و تعداد کمتری از مطالعات بیماران دچار هپاتیت مزمن را نیز بررسی کرده‌اند (۴، ۵، ۱۱، ۱۲). به علاوه، در بسیاری از مطالعات که ارتباط بیماری کبدی و تحمل گلوکز را بررسی کرده‌اند، مشاهده می‌شود که تعدادی از عوامل احتمالی مؤثر در بروز دیابت که به عنوان عوامل مداخله‌گر می‌توانند مطرح باشند، در نظر گرفته نشده است.

در این مطالعه ما شیوع دیابت و اختلال تحمل گلوکز را در بیماران با بیماری مزمن کبدی با استفاده از جدیدترین معیارهای تشخیصی مورد قبول بررسی می‌کنیم. همچنین ارتباط مستقل بیماری مزمن کبدی و دیابت، با در نظر گرفتن سایر عوامل خطرزای مداخله‌گر محتمل برای دیابت بررسی می‌شود. به علاوه، در این مطالعه تعدادی از عواملی که در بیماران کبدی به‌طور خاص می‌توانند با پیدایش دیابت ارتباط مستقل داشته باشند، نیز بررسی می‌گردند.

روشها

در مقطع زمانی مهر ماه ۱۳۸۱ تا فروردین ماه ۱۳۸۲ کلیه بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی مراجعه کننده به «مرکز هپاتیت تهران» در این مطالعه وارد شدند. «مرکز هپاتیت تهران» یک درمانگاه تخصصی ارجاعی مختص بیماریهای کبدی است که بیماران کبدی غالباً از طرف پزشکان عمومی

یا متخصصان به آن ارجاع داده می‌شوند. معیارهای خروج شامل موارد زیر بود: سن زیر ۲۰ سال، باردار بودن خانمها، استفاده مرتب از داروهای کورتیکواستروئید یا هیدروکلروتیازید، موارد شناخته شده یا مشکوک به هموکروماتوز و شواهد بالینی یا پتوواکنگاری (سونوگرافی) به نفع پانکراتیت. به این ترتیب ۱۸۵ بیمار وارد مطالعه شدند. هیچکدام از بیماران سابقه مصرف دائمی و عادی مشروبات الکلی نداشتند. گروه اول شامل ۴۱ بیمار مبتلا به سیروز بود. در ۱۷ نفر (۴۱/۵٪) از این بیماران تشخیص سیروز براساس شواهد پاتولوژی و در بقیه تشخیص بالینی براساس نشانه های بالینی یا آزمایشگاهی، شواهد سونوگرافی به نفع پرفشاری پورت و/یا مشاهده واریس مری در اندوسکوپی مطرح شد. هیچکدام از بیماران شواهدی به نفع کارسینوم هپاتوسلولار نداشتند. شدت بیماری سیروز بر اساس طبقه بندی Child-Pugh درجه بندی شد. گروه دوم شامل ۱۰۲ بیمار هپاتیت مزمن B یا C بود. پرونده تمامی بیماران حاکی از بالا بودن آمینوترانسفرازها برای بیش از ۶ ماه و مثبت بودن آزمونهای سرولوژی و مولکولی هپاتیت ویروسی B یا C بود. در ۹۱ بیمار (۸۲/۲٪) بیوپسی کبد نیز انجام شده بود. گروه سوم شامل ۴۲ بیمار حامل غیرفعال هپاتیت B بود که در همگی HBsAg مثبت و آزمونهای کارکرد کبدی طبیعی بود. ۸ بیمار با تشخیص کبد چرب غیرالکلی (NASH)^۱ نیز در ابتدا وارد مطالعه شدند که به علت تعداد کم آنها کنار گذاشته شده، وارد آنالیز نهایی نشدند.

داده‌های اولیه به وسیله مرور پرونده ها و همچنین مصاحبه با بیماران جمع آوری شد. سپس دو نمونه خون وریدی از بیماران گرفته شد. نمونه اول در صبح بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی برای اندازه گیری قند ناشتا (FPG)^۲ و غلظت کلسترول و تری گلیسرید سرم و نمونه دوم بعد از خوردن ۷۵ گرم گلوکز برای اندازه گیری غلظت قند خون دو ساعته (2-hr PG) از بیماران گرفته شد. بیمارانی که تحت درمان منظم با انسولین یا داروهای خوراکی کاهنده قند خون قرار

¹ Non-alcoholic steatohepatitis

² Fasting plasma glucose

جدید بود و افراد تا قبل از این مطالعه از بیماری خود اطلاع نداشتند. در آنالیز تک متغیره فراوانی تعدادی از متغیرها شامل عواملی که از طرف ADA به عنوان عوامل خطرزای پیدایش دیابت نوع ۲ اعلام شده (۱۳) به علاوه علت و وضعیت بیماری کبدی، درمان با اینترفرون و مصرف سیگار در گذشته یا حال بین دو گروه بیماران دیابتی و بدون دیابت مقایسه شد (جدول ۱). دیابت به طور معنی داری با سن بالا ($P=0/000$)، وضعیت بیماری کبدی ($P=0/000$)، سابقه پرفشاری خون ($P=0/007$)، سابقه خانوادگی دیابت ($P=0/000$) و بالا بودن BMI ($P=0/009$) ارتباط داشت. با خارج کردن بیماران حامل غیرفعال HBV از آنالیز، فراوانی دیابت را در دو گروه هپاتیت مزمن و سیروز مقایسه کردیم و در نتیجه فراوانی دیابت در بیماران سیروزی (۵۳/۷٪) به طور معنی داری از بیماران با هپاتیت مزمن (۱۳/۷٪) بیشتر بود ($P=0/000$).

در آنالیز چندمتغیره فقط متغیرهای سن ($P=0/01$)، سابقه خانوادگی دیابت ($P=0/001$)، هپاتیت مزمن ($P=0/004$) و سیروز ($P=0/004$) به طور مستقل با میزان شیوع دیابت رابطه معنی دار داشتند (جدول ۲).

از آنجایی که هر دو عامل هپاتیت مزمن و سیروز در بررسی ما به عنوان عوامل مستقل مرتبط با دیابت شناخته شدند، داده های بیماران در این دو گروه به طور جداگانه نیز ارزیابی شد که نتایج در جدول ۳ خلاصه شده است. از ۴۱ بیمار سیروزی، ۲۲ بیمار (۵۳/۷٪) دیابتی بودند و در ۷ بیمار (۱۷/۱٪) اختلال گلوکز ناشتا و/یا اختلال تحمل گلوکز وجود داشت. آنالیز تک متغیره نشان داد که در این گروه از بیماران تنها دو عامل با میزان پراکندگی دیابت ارتباط داشته اند. میانگین سنی در بیماران دیابتی به طور معنی داری از بیماران بدون دیابت بیشتر بود ($P=0/003$). همچنین، دیابت در بیماران با Child-Pugh's score B فراوانتر از بیماران با Child-Pugh's score A بود ($P=0/04$). این دو متغیر سپس وارد مدل رگرسیون شد و در نتیجه تنها Child-Pugh's score به عنوان عامل مستقل مرتبط با فراوانی دیابت شناخته

داشتند به عنوان موارد دیابت در نظر گرفته شدند. در بقیه بیماران FPG بیشتر یا مساوی ۱۲۶ mg/dl یا 2-hr PG بیشتر یا مساوی ۲۰۰ mg/dl در بیش از دو جلسه آزمایش به عنوان موارد دیابت و FPG بین ۱۱۰ mg/dl و ۱۲۶ mg/dl به عنوان موارد اختلال در گلوکز ناشتا (impaired fasting glucose) و 2-hr PG بین ۱۴۰ mg/dl و ۲۰۰ mg/dl به عنوان موارد اختلال تحمل گلوکز در نظر گرفته شدند. کلیه معیارهای تشخیصی ذکر شده منطبق با آخرین معیارهای اعلام شده از طرف انجمن دیابت آمریکا (ADA)^۱ است (۱۳). شاخص توده بدن (body mass index) با استفاده از فرمول رایج وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر محاسبه شد. داده های کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار (SD)^۲ بیان شده است. در مقایسه داده ها بین دو گروه دیابتی و غیردیابتی در مورد متغیرهای کمی از Student t test و در مورد متغیرهای کیفی از آزمونهای Chi-square و Fisher exact استفاده شد. ابتدا آنالیز تک متغیره برای متغیرهایی که می توانستند با شیوع دیابت ارتباط داشته باشند، انجام شد. سپس برای یافتن ارتباط مستقل متغیرها با دیابت، همه متغیرهای مرتبط بر اساس جواب آنالیز تک متغیره وارد یک آنالیز چندمتغیره مرحله ای براساس مدل رگرسیون لجستیک (Stepwise logistic regression) شدند. P value کوچکتر از ۰/۰۵ در تمام محاسبات معنی دار در نظر گرفته شد. تمامی محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS for Windows (version 10.0) انجام شد.

یافته ها

جمعیت مورد مطالعه شامل ۱۵۰ مرد (۸۱/۱٪) و ۳۵ زن (۱۸/۹٪) بودند. میانگین سنی $43/8 \pm 12/0$ سال و محدوده سنی بین ۲۲ تا ۸۴ سال بود. در مجموع دیابت در ۴۰ بیمار (۲۱/۶٪) و اختلال گلوکز ناشتا و/یا اختلال تحمل گلوکز در ۲۱ بیمار (۱۱/۳٪) مشاهده شد. در ۱۰ بیمار تشخیص دیابت

¹ American Diabetes Association

² Standard deviation

جدول ۱- مقایسه عوامل محتمل مرتبط با پیدایش دیابت در دو گروه دیابتی و بدون دیابت

P-value	بدون دیابت	دیابتی	تعداد
	۱۴۸	۴۰	جنس
			زن
	۲۶ (۱۷/۹٪)	۹ (۲۲/۵٪)	مرد
	۱۱۹ (۸۲/۱٪)	۳۱ (۷۷/۵٪)	سن
۰/۰۰۰	۴۰/۲ ± ۱۰/۶	۵۰/۳ ± ۱۱/۴	وضعیت بیماری کبدی
۰/۰۰۰			حامل غیر فعال
	۳۸ (۲۶/۲٪)	۴ (۱۰/۰٪)	هیپاتیت مزمن
	۸۸ (۶۰/۷٪)	۱۴ (۳۵/۰٪)	سیروز
	۱۹ (۱۳/۱٪)	۲۲ (۵۵/۰٪)	علت بیماری کبدی
معنی دار نبود			HBV
	۸۵ (۵۸/۶٪)	۲۴ (۶۰/۰٪)	HCV
	۵۸ (۴۰/۰٪)	۱۳ (۲۳/۵٪)	کریپتوزنیک
	۲ (۱/۴٪)	۳ (۷/۵٪)	سابقه فامیلی دیابت *
۰/۰۰۰			بلی
	۲۹ (۲۰/۰٪)	۲۱ (۵۲/۵٪)	خیر
۰/۰۰۷	۱۱۶ (۸۰/۰٪)	۱۹ (۴۷/۵٪)	سابقه پرفشاری خون †
			بلی
	۱۳ (۹/۰٪)	۱۰ (۲۵/۰٪)	خیر
۰/۰۰۹	۱۳۲ (۹۱/۰٪)	۳۰ (۷۵/۰٪)	BMI
	۲۴/۷ ± ۴/۰	۲۷/۵ ± ۴/۶	درمان با اینترفرون
معنی دار نبود			بلی
	۴۹ (۳۳/۸٪)	۶ (۱۵/۰٪)	خیر
	۹۶ (۶۶/۲٪)	۳۴ (۸۵/۰٪)	سابقه سیگار
معنی دار نبود			بلی
	۳۷ (۲۵/۵٪)	۱۳ (۳۲/۵٪)	خیر
	۱۰۸ (۷۴/۵٪)	۲۷ (۶۷/۵٪)	تری گلیسرید
معنی دار نبود	۱۴۲/۸ ± ۷۱/۴	۱۷۹/۲ ± ۷۴/۱	کلسترول
معنی دار نبود	۱۷۴/۷ ± ۴۴/۴	۱۹۲/۴ ± ۳۹/۸	

* وجود مورد شناخته شده دیابت در حداقل یک نفر از فامیل درجه اول
 † بر اساس تحت درمان بودن بیمار (رژیم غذایی و/یا داروهای ضد فشار خون)

دیابت نیز در بیماران دیابتی بیشتر بود (P=۰/۰۱). به علاوه، شدت فیروز در بیوپسی کبد نیز در بیماران دیابتی در مقایسه با بیماران بدون دیابت بیشتر بود (P=۰/۰۰۳) در حالی که از نظر grade اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۳). آنالیز چندمتغیره نشان داد که سن بالا (P=۰/۰۴)،

شد (جدول ۴). در گروه هیپاتیت مزمن شامل ۱۰۲ بیمار، دیابت در ۱۴ بیمار (۱۳/۷٪) و اختلال گلوکز ناشتا و/یا اختلال تحمل گلوکز در ۱۱ بیمار (۱۰/۸٪) مشاهده شد. بیماران دیابتی در این گروه میانگین سنی بالاتر (P=۰/۰۱) و میانگین BMI بالاتری (P=۰/۰۲) داشتند. سابقه خانوادگی

HBV) مشاهده شد. در جمعیت عمومی کشور شیوع دیابت در محدوده ۷/۵ تا ۱۰٪ تخمین زده شده است (۱۴-۱۶) که حدود ۲ تا ۳ برابر کمتر از میزان شیوعی است که در این مطالعه به دست آمد. این اختلاف اهمیت مبتلایان به بیماری مزمن کبدی را به عنوان یک گروه پرخطر برای ابتلا به دیابت نشان می‌دهد. علی‌رغم این نکته، این مطالعه نشان داد که در ۱۰ بیمار از ۴۰ بیمار دیابتی (۲۵٪) تشخیص بیماری جدید بود و بیماران قبل از غربالگری در این مطالعه از بیماری خود اطلاع نداشتند. همچنین از آنجایی که هر دو بیماری دیابت و بیماری مزمن کبدی غالباً تا مراحل پیشرفته بدون علامت هستند، در بیشتر بیماران به واقع ممکن نبود که تعیین کنیم آیا دیابت قبل یا بعد از بیماری کبدی بروز کرده است.

BMI بالا ($P=0/003$) و شدت بالای فیروز کبدی ($P=0/04$) عواملی هستند که به طور مستقل با فراوانی دیابت ارتباط دارند (جدول ۴).

بحث

میزان شیوع اختلال متابولیسم گلوکز در بیماران سیروزی طبق نتایج مطالعات مختلف چندان یکسان نبوده است و محدوده عددی وسیعی را شامل می‌شود. فراوانی دیابت آشکار بین ۱۰ تا ۵۰٪ و فراوانی اختلال تحمل گلوکز حتی تا ۷۰٪ گزارش شده است (۱-۱۱). چنین اختلافی علاوه بر مشخصات جامعه آماری، بیشتر می‌تواند ناشی از اختلاف در معیارهای مورد استفاده برای تشخیص دیابت باشد. در مطالعه حاضر که از آخرین معیارهای اعلام شده از سوی ADA استفاده شد، دیابت در ۲۱/۶٪ از بیماران با بیماری مزمن کبدی (۵۳/۷٪ در سیروز، ۱۳/۷٪ در هیپاتیت مزمن و ۹/۵٪ در حاملان غیرفعال

جدول ۲- آنالیز چندمتغیره (مدل رگرسیون لجستیک) عواملی که با دیابت ارتباط داشتند.

فاصله اطمینان ۹۵٪	نسبت شانس (odds ratio)	سن
	۱/۰	کمتر از ۴۵ سال
۱/۸ - ۱۲/۲	* ۴/۷	مساوی یا بیشتر از ۴۵ سال
	۱/۰	وضعیت بیماری کبدی
	۱/۰	ناقل غیر فعال
۲/۹ - ۴۵/۴	* ۱۱/۶	هیپاتیت مزمن
۲/۴ - ۱۷/۴	* ۶/۵	سیروز
	۱/۰	سابقه خانوادگی دیابت
	۱/۰	خیر
۲/۶ - ۱۶/۷	۶/۶	بلی
	۱/۰	سابقه پرفشاری خون
	۱/۰	خیر
۰/۷ - ۸/۱	۲/۳	بلی
	۱/۰	BMI
	۱/۰	کمتر از ۲۵
۰/۵ - ۳/۴	۱/۴	مساوی یا بیشتر از ۲۵

* نسبت شانس از نظر آماری معنی دار است.

جدول ۳- مقایسه عوامل محتمل مرتبط با پیدایش دیابت در دو گروه دیابتی و بدون دیابت به‌طور جداگانه در بیماران دچار سیروز و هیپاتیت مزمن

بیماران سیروزی			بیماران با هیپاتیت مزمن			
P-value	بدون دیابت	دیابتی	P-value	بدون دیابت	دیابتی	
	۱۹	۲۲		۸۸	۱۴	تعداد
معنی دار نبود			معنی دار نبود			جنس
	۳ (۱۵/۸)	۴ (۱۸/۲)	۱۲ (۱۳/۶)	۲ (۱۴/۳)		زن
	۱۶ (۸۴/۲)	۱۸ (۸۱/۸)	۷۶ (۸۶/۴)	۱۲ (۸۵/۷)		مرد
۰/۰۰۳	۴۶/۶ ± ۱۰/۰	۵۶/۹ ± ۱۰/۶	۰/۰۰۱	۳۹/۹ ± ۱۰/۷	۴۹/۷ ± ۷/۸	سن
معنی دار نبود			معنی دار نبود			انیتولوژی بیماری کبدی
	۱۳ (۶۸/۴)	۱۱ (۵۰/۰)	۳۷ (۴۲/۰)	۱۰ (۷۱/۴)		HBV
	۴ (۲۱/۱)	۸ (۳۶/۴)	۵۱ (۵۸۵/۰)	۴ (۲۸/۶)		HCV
	۲ (۱۰/۵)	۳ (۱۳/۶)	-	-		کریپتوزئیک
معنی دار نبود			۰/۰۱			سابقه خانوادگی دیابت
	۳ (۱۵/۸)	۹ (۴۰/۹)	۲۱ (۲۳/۹)	۸ (۵۷/۱)		بلی
	۱۶ (۸۴/۲)	۱۳ (۵۹/۱)	۶۷ (۷۶/۱)	۶ (۴۲/۹)		خیر
معنی دار نبود			معنی دار نبود			سابقه پرفشاری خون
	۱ (۵/۳)	۶ (۲۷/۳)	۸ (۹/۱)	۳ (۲۱/۴)		بلی
	۱۸ (۹۴/۷)	۱۶ (۷۲/۷)	۸۰ (۹۰/۹)	۱۱ (۷۸/۶)		خیر
معنی دار نبود	۲۶/۴ ± ۴/۰	۲۶/۴ ± ۳/۴	۰/۰۲	۲۴/۵ ± ۳/۱	۲۷/۷ ± ۴/۸	BMI
معنی دار نبود			معنی دار نبود			درمان با اینترفرون
	۳ (۱۵/۸)	۲ (۹/۱)	۴۶ (۵۲/۳)	۴ (۲۸/۶)		بلی
	۱۶ (۸۴/۲)	۲۰ (۹۰/۹)	۴۲ (۴۷/۷)	۱۰ (۷۱/۴)		خیر
معنی دار نبود			معنی دار نبود			سابقه سیگار
	۵ (۲۶/۳)	۵ (۲۲/۷)	۲۵ (۲۸/۴)	۷ (۵۰/۰)		بلی
	۱۴ (۷۳/۷)	۱۷ (۷۷/۳)	۶۳ (۷۱/۶)	۷ (۵۰/۰)		خیر
معنی دار نبود	۱۰۹/۳ ± ۷۵/۲	۱۴۵/۵ ± ۵۸/۶	معنی دار نبود	۱۴۰/۶ ± ۵۳/۸	۱۷۴/۹ ± ۸۲/۵	تری گلیسرید
معنی دار نبود	۱۵۱/۸ ± ۳۲/۵	۱۴۱/۶ ± ۵۰/۵	معنی دار نبود	۱۶۳/۹ ± ۳۶/۱	۱۹۹/۸ ± ۴۲/۸	کلسترول
۰/۰۴						Child-Pugh's score
	۱۸ (۹۴/۷)	۱۳ (۶۵/۰)	-	-	-	Score A
	۱ (۵/۳)	۷ (۳۵/۰)				Score B
-	-	-	۰/۰۰۳	۳۳ (۴۱/۸)	۱ (۸/۳)	بیوپسی کبد (Stage) *
				۳۰ (۳۸/۰)	۳ (۲۵/۰)	۱-۰
				۱۶ (۲۰/۳)	۸ (۶۶/۷)	۳-۲
			معنی دار نبود			۶-۴
-	-	-		۳۶ (۴۵/۶)	۲ (۱۶/۷)	بیوپسی کبد (Grade) *
				۳۴ (۴۳/۰)	۸ (۶۶/۷)	۴-۰
				۹ (۱۱/۴)	۲ (۱۶/۷)	۸-۵
						۸ <

* بر طبق تقسیم بندی Knodell

جدول ۴- آنالیز چند متغیره (مدل رگرسیون لجستیک) عواملی که با دیابت ارتباط داشتند به طور جداگانه در بیماران دچار سیروز و هیپاتیت مزمن

نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪	سیروز
		سن
۱/۰		کمتر از ۴۵ سال
۲/۱	۰/۴ - ۱۰/۵	مساوی یا بیشتر از ۴۵ سال
۱/۰		Child-Pugh's score
۹/۶*	۱/۰ - ۸۸/۴	Score A Score B
		هیپاتیت مزمن
		سن
۱/۰		کمتر از ۴۵ سال
۷/۲*	۱/۰ - ۴۹/۱	مساوی یا بیشتر از ۴۵ سال
۱/۰		سابقه خانوادگی دیابت
۲/۰	۰/۳ - ۱۳/۹	خیر
۱/۰		بلی
۳۰/۳*	۳/۰ - ۳۰۶/۷	شاخص توده بدن (BMI)
		کمتر از ۲۵
		مساوی یا بیشتر از ۲۵
۱/۰		بیوپسی کبد (stage)
۵۹/۵*	۲/۹ - ۱۲۱۱/۳	۱-۰
۱۱/۹*	۱/۰ - ۱۳۲/۲	۳-۲
		۶-۴

*نسبت شانس از نظر آماری معنی دار است.

بیماران دچار هیپاتیت مزمن در مقایسه با افراد بدون بیماری کبدی نظرها تا این اندازه مشابه نیست. بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که فراوانی دیابت در این بیماران در مقایسه با جمعیت عمومی یا افراد بدون بیماری کبدی تفاوت آشکاری ندارد (۱۱، ۱۷). براساس این مطالعات فقط سیروز، و نه هیپاتیت مزمن، با پیدایش دیابت ارتباط دارد (۱۷). در مطالعه ما، آنالیز چندمتغیره هیپاتیت مزمن را نیز به عنوان یک عامل مستقل مرتبط با دیابت نشان داد، و این در حالیست که ما فراوانی دیابت را بین سه زیرگروهی مقایسه کردیم که افراد در هر سه، بیماری کبدی داشتند. به علاوه، نتایج ما نشان داد

در مطالعه‌ای، Bianchi و همکاران توانسته‌اند به نوعی دیگر چنین اطلاعاتی را جمع آوری و مشاهده کنند که در حدود ۵۵٪ از بیماران، تشخیص دیابت همزمان یا بعد از تشخیص سیروز محرز شده است (۸). تمامی این مطالب اهمیت و لزوم غربالگری دوره‌ای برای تشخیص دیابت را در مبتلایان به بیماری مزمن کبدی به‌ویژه در مراحل پیشرفته بیماری نشان می‌دهد.

مقالات مختلف مکرراً نشان داده‌اند که شیوع دیابت و اختلال تحمل گلوکز در سیروز در مقایسه با هیپاتیت مزمن بالاتر است (۴، ۵، ۱۱). درباره بالاتر بودن این میزان در

که فراوانی دیابت هم در گروه سیروز و هم در گروه هپاتیت مزمن به طور معنی داری با شدت بیماری کبدی ارتباط دارد. این یافته ها این احتمال را در ذهن مطرح می کند که شاید فیروز کبدی، و نه لزوماً سیروز، باعث شروع روند اختلال تحمل گلوکز می شود. در مطالعه Muller و همکاران نیز یک ارتباط ضعیف بین عدم تحمل گلوکز و شدت بیماری کبدی در سیروز گزارش شده است (۷) اگرچه آنها معیارهای دیگری برای ارزیابی شدت بیماری کبدی به کار برده بودند. مطالعه دیگری که مثل ما از طبقه بندی Child-Pugh استفاده کرده نیز نتایج مشابهی به دست آورده است (۱۱). در این رابطه ذکر این نکته جالب توجه است که اگرچه مکانیسم دقیق عدم تحمل گلوکز در سیروز تاکنون مشخص نشده است، مقاومت به انسولین (۹) و کاهش حساسیت گیرنده های گلوکز در سیروز (۱۸، ۱۹) مشاهده شده است. جالب تر اینکه مطالعه ای اخیراً نشان داده است که مقاومت به انسولین در مراحل اولیه روند هپاتیت مزمن وجود دارد (۱۲)، و مطالعه دیگری که بیماران هپاتیت مزمن با تحمل گلوکز طبیعی را بررسی کرده، ارتباط قوی بین مقاومت به انسولین و درجه فیروز نشان داده است (۲۰). تمامی این شواهد یافته های ما را تأیید می کند به این معنی که هپاتیت مزمن به عنوان یک عامل مستقل با دیابت ارتباط دارد و پیدایش دیابت در این بیماران با شدت بیماری کبدی نیز مرتبط است. در این مطالعه ارتباطی بین دیابت و علت بیماری کبدی مشاهده نشد. تعدادی از مطالعات ارتباطی بین عفونت هپاتیت C و فراوانی بالاتر دیابت گزارش کرده اند اما هنوز این یافته ها قطعیت نیافته است. ماسون (Mason) و همکاران در مطالعه ای تعداد زیادی بالغ بر ۱۱۱۷ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی را به صورت گذشته نگر بررسی کردند و نشان دادند که بین دیابت و عفونت با HCV ارتباط نسبتاً قوی وجود دارد (۲۱). این مطالعه بیان کرد که احتمالاً HCV مستقل از نقش آن در بیماری مزمن کبدی، در پیدایش دیابت نیز اهمیت دارد (۲۱)؛ اما در مقابل، مطالعات دیگری نیز هستند که شواهدی برخلاف نتایج ذکر شده ارائه کرده اند (۱۷، ۲۲). مطالعه ای اخیراً نشان داد که فراوانی دیابت در

بیماران دچار سیروز ناشی از هپاتیت C به طور معنی داری بیشتر از بیماران دچار سیروز ناشی از بیماری کلسستاتیک کبدی است اما این میزان در بیماران سیروزی مبتلا به هپاتیت C در مقایسه با بیماران سیروز الکلی اختلاف معنی داری نداشت (۱۰). لازم به ذکر است که بیماران آلوده به HBV در این مطالعه وارد نشده بودند. با این حال، این مطالعه این طور نتیجه گیری می کند که پیدایش دیابت در بیماران سیروزی ارتباط نزدیکی با عامل ایجاد کننده بیماری کبدی دارد (۱۰). به هر حال در مطالعه ما ارتباطی با علت بیماری کبدی، چه در گروه دچار سیروز و چه در گروه هپاتیت مزمن، یافت نشد. باید توجه شود که از آنجایی که این مطالعه از ابتدا برای چنین هدفی طراحی نشده بود، اشکالاتی به آن وارد است کماینکه ما بالاجبار بیماران NASH را به علت تعداد کم آنها در آنالیز نهایی وارد نکردیم و به این ترتیب یک گزینه از علل بیماری مزمن کبدی را از دست دادیم، در نتیجه این یافته باید با احتیاط تفسیر شود. به هر حال مطالعات آینده نگر بعدی قطعاً نکات بیشتری را درباره ارتباط دیابت و عامل بیماری زمینه ای کبدی روشن خواهد کرد.

شاخص توده بدن (BMI) در بیماران سیروزی بین دیابتی ها و غیردیابتی ها اختلافی نداشت. این یافته دور از انتظار نبود زیرا کاهش توده عضلانی در بیماران سیروزی یافته شناخته شده ایست و این نکته به عنوان یک عامل مداخله گر می تواند در مقایسه تورش (bias) ایجاد کند. از سوی دیگر در بیماران دچار هپاتیت مزمن مشخص شد که BMI به عنوان یک متغیر مستقل مرتبط با دیابت مطرح است. بعضی از مطالعات قبلاً نشان داده بودند که چاقی می تواند یک عامل خطر بالقوه برای فیروز کبدی در هپاتیت مزمن باشد (۲۳) اما مطالعه ما نشان داد که BMI بالا می تواند دارای نقش جداگانه ای در آسیب زایی (پاتوژنز) دیابت در هپاتیت مزمن و مستقل از فیروز کبدی باشد. در کنار BMI نقش احتمالی چربی های سرم نیز مطرح می شود. مولر (Muller) و همکاران در مطالعه خود در بیماران سیروزی نشان داده اند که غلظت اسیدهای چرب آزاد پلاسما و غلظت گلیسرول آزاد پلاسما در بیماران دیابتی بالاتر است (۷). در مطالعه ما

نتیجه مطالعه حاضر، بیشتر مطالعات مشابه پیشین نشان داده‌اند که دیابت و اختلال تحمل گلوکز در بیماران سیروزی در سنین بالاتر بیشتر دیده می‌شود (۲، ۷، ۱۱). در حال حاضر عقیده بر این است که بیماریهای قلبی-عروقی در سیروز به‌ندرت دیده می‌شوند (۲۴) و بعضی مطالعات تأیید کرده‌اند که فراوانی بیماریهای عروقی از جمله پرفشاری خون در بیماران سیروزی حتی در حضور دیابت بارز بسیار پایین است (۲۴). مطالعه ما نیز، در تأیید این فرضیه، نشان داد که اختلافی از نظر فراوانی پرفشاری خون بین بیماران دیابتی و غیردیابتی وجود ندارد. در گذشته مطالعات پراکنده‌ای پیدایش دیابت را در حین درمان با اینترفرون گزارش کرده‌اند (۲۵) اما شواهد در این مورد هنوز کافی نیست. در مطالعه ما درمان با اینترفرون هیچ اثری بر فراوانی دیابت نداشت به‌طوری‌که ۱۵٪ از بیماران دیابتی و ۳۹٪ از بیماران بدون دیابت تحت درمان با اینترفرون بودند و این اختلاف نیز معنی دار نبود. مطالعات دیگری نیز هستند که نشان می‌دهند حتی استفاده طولانی مدت از اینترفرون اثری بر متابولیسم گلوکز در بیماران نداشته است (۲۶). در مجموع، نتایج مطالعه حاضر حاکی از شیوع نسبی بالای دیابت در بیماران مزمن کبدی است. از آنجایی که مشخص شد تعداد قابل توجهی از این بیماران از بیماری خود آگاه نیستند، غربالگری دوره ای در این بیماران بسیار لازم به نظر می‌رسد. بدیهی است که برای بیماران در مراحل پیشرفته‌تر بیماری، به علت احتمال بالاتر پیدایش دیابت، فواصل زمانی غربالگریها بهتر است کوتاهتر باشد. همچنین این مطالعه نشان داد که کاهش وزن در بیماران دچار هپاتیت مزمن می‌تواند مانع از روند بروز دیابت شود. در نتیجه بهتر است از طرف پزشک به این بیماران جهت انجام اقدامات مستمر برای کاهش وزن توصیه‌های لازم داده شود. با در نظر گرفتن نتایج این مطالعه به عنوان قدم اول، انجام مطالعات بعدی در جهت مشخص نمودن فیزیوپاتولوژی پیدایش دیابت در بیماران مزمن کبدی و همچنین بررسی بیشتر درباره نقش ابتلا به هپاتیت ویروسی و شدت بیماری کبدی در بروز دیابت و احتمالاً مقاومت به انسولین، توصیه می‌گردد.

غلظت تری گلیسرید و کلسترول سرم در هپاتیت مزمن و غلظت تری گلیسرید سرم در سیروز همگی در بیماران دیابتی بالاتر بود اگرچه هیچکدام از این اختلافاها از نظر آماری معنی‌دار نبود. در نهایت به نظر می‌رسد این یافته‌ها می‌تواند دیدگاه بالینی و درمانی خوبی را برای پزشکان فراهم کند. بدین معنی که به بیماران هپاتیت مزمن چاق توصیه به اقدامات جدی و مستمر برای کاهش وزن شود چرا که کاهش وزن در این بیماران نه تنها خطر ابتلا به دیابت را کم می‌کند بلکه پیشرفت آسیب کبدی را نیز کند خواهد کرد. سابقه خانوادگی دیابت از عوامل کاملاً شناخته شده برای دیابت است. با این حال در مطالعه حاضر ارتباط بین سیروز و هپاتیت مزمن با دیابت حتی زمانی که متغیر سابقه خانوادگی دیابت وارد مدل رگرسیون شد، معنی دار باقی ماند. مطالعه مشابه دیگری نیز چنین نتیجه‌ای داشته‌اند (۷، ۱۱). این نشان می‌دهد که در بیماران مزمن کبدی، آسیب کبدی به خودی خود یک عامل مرتبط با دیابت است و سابقه خانوادگی دیابت فقط یک عامل جانبی است. از طرف دیگر زمانی که اطلاعات بیماران دچار سیروز و هپاتیت مزمن در دو گروه جداگانه آنالیز شد، مشاهده گردید که بیماران با سابقه خانوادگی دیابت هیچ افزایش بارزی از نظر فراوانی دیابت، به‌ویژه در گروه سیروز، نشان ندادند. حدود ۴۵٪ از بیماران سیروزی بدون سابقه خانوادگی دیابت، دیابتی بودند. در نتیجه، این یافته‌ها این فرضیه را که بیماران سیروزی فقط در حضور یک استعداد ژنتیکی برای دیابت در معرض اختلال تحمل گلوکز هستند به صراحت رد می‌کند. سن عامل خطر دیگری برای دیابت نوع ۲ است که برای جمعیت عادی همواره مطرح بوده است و این انتظار وجود داشت که در بیماران مزمن کبدی نیز این موضوع صدق کند. اما نکته جالب توجه اینکه نسبت شانس (odds ratio) هم برای سیروز و هم برای هپاتیت مزمن بیشتر از سن بود. این یافته ارتباط قویتر دو عامل نخست را با دیابت در مقایسه با سن نشان داد. در قسمت دوم این مطالعه که بیماران دچار سیروز به‌طور جداگانه بررسی شدند، مشاهده شد که در آنالیز چند متغیره، ارتباط سن با دیابت دیگر معنی‌دار نیست. علی‌رغم

سپاسگزاری

تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران که هزینه اجرای این طرح را تقبل کردند تشکر نمایند.

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از همکاری «مرکز

مآخذ

1. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967; 2: 1051-6.
2. Petrides AS, DePronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1989; 5: 691-709.
3. Muting D, Wohlgenuth D, Dorsett R. Liver cirrhosis and diabetes mellitus. *Geriatrics* 1969; 24: 91-9
4. Kingston ME, Aschraf MA, Atiyeh M, Donnoley RJ. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 87: 688-94.
5. Buzzelli G, Chiarantini E, Cotrozzi G, Relli P, Matassi L, Romanelli RG, et al. Estimate of prevalence of glucose intolerance in chronic liver disease. Degree of agreement among some diagnostic criteria. *Liver* 1988; 8: 354-9.
6. Vidal J, Ferre JP, Esmatjes E, Salmeron JM, Gonzalez-Clemente JM, Gomis R, et al. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1994; 25: 19-25.
7. Muller MJ, Pirlich M, Balks HJ, Selberg O. Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 1994; 32: 749-58.
8. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianeci E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 119-25.
9. Muller MJ. Are patients with cirrhosis glucose resistant? *Journal of Hepatology* 1995; 22: 504-7.
10. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *Journal of Hepatology* 2000; 32: 209-17.
11. Del Vecchio Blanco C, Gentile S, Marmo R, Carbone L, Coltorti M. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1990; 8: 29-36.
12. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2001; 35: 279-83.
13. American Diabetes Association. American Diabetes Association clinical practice recommendation 2003. *Diabetes Care* 2003; 26
14. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase I). *Sozial- und Praventivmedizin* 2002; 47: 408-26.
۱۵. عزیزی، فریدون؛ نوایی، لیدا. بررسی شیوع دیابت و عدم تحمل گلوکز در روستاهای استان تهران. *مجله پژوهشی حکیم* ۱۳۸۰؛ دوره ۴ (شماره ۲): ۱۱۲-۱۱۸.
16. Amini M, Afshin-Nia F, Bashardoost N, Aminorroaya A, Shahparian M, Kazemi M. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus in the Isfahan city population (aged 40 or over) in 1993. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1997; 38: 185-90.
17. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, Marmo R, Bruno F, Villani MR, et al. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. *American Journal of Gastroenterology* 1998; 93: 2363-7.
18. Petrides AS, Schulze-Berg D, Vogt C, Matthews DE, Strohmeyer G. Glucose resistance contributes to diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 284-91.
19. Kato M, Asano H, Miwa Y, Tajika M, Yamato M, Tomita E, et al. Both insulin sensitivity and glucose sensitivity are impaired in patients with non-diabetic liver cirrhosis. *Hepatology Research* 2000; 17: 93-101.
20. Konrad T, Zeuzen S, Toffolo G, Vicini P, Teuber G, Brien D, et al. Severity of HCV-induced liver damage alters glucose homeostasis in non-cirrhotic patients with chronic HCV infection. *Digestion* 2000; 62: 52-9.
21. Mason AL, Lau JYN, Hoang N, Qian K, Alexander GIM, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29: 328-33.
22. Del Olmo JA, Serra MA, Rodrigo MJ. Liver cirrhosis and diabetes mellitus [letter]. *Journal of Hepatology* 1996; 24: 645.
23. Hourigan LF, Macdonald GH, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-9.

24. Marchesini G, Ronchi M, Forlani G, Bugianesi E, Bianchi G, Fabbri A, et al. Cardiovascular disease in cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 655-62.
25. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A, and Investigators of the Italian Association for the Study of the Liver. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *Journal of Hepatology* 1996; 24: 34-87.
26. Ito Y, Takeda N, Ishimori M, Akai A, Miura K, Yasuda K. Effect of long-term interferon alpha treatment on glucose tolerance in patients with chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 1999; 31: 215-20.