مجله دیابت و لیپید ایران. زمستان ۱۳۸۶؛ دوره۷ (شماره ۲): ۱۷۶-۱۶۷

ارتباط آنزیم های کبدی با بروز دیابت نوع ۲: مطالعه قند و لیپید تهران

مریم توحیدی*[۱]، هادی هراتی[۱]، فرزاد حدائق[۱]، یداله محرابی[۲] فریدون عزیزی[۱]

چکیده

مقدمه: بیماری کبد چرب غیر الکلی(NAFLD)،یک عامل پاتوژنیک مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می باشد. از طرف دیگر سطوح آنزیم‌های کبدی در گردش شامل آسپارتات آمینوترانسفراز(AST)، آلانین آمینوترانسفراز(ALT)و گاماگلوتامیل ترانسفراز(GGT)بطور شایعی در افراد بدون علامت مبتلا به NAFLD بالاست .

روش‌ها: در یک مطالعه مورد-شاهدی آشیانه ای،AST،ALT،GGT و عوامل خطر کلاسیک دیابت، مدل ارزیابی هوموستاتیک مقاومت به انسولین(HOMA-IR)و پروتئین واکنشگر C (CRP) در ۱۳۳ فرد که در آغاز مطالعه غیر دیابتی بودند (۶۸ نفر مورد و ۶۵ نفر شاهد) اندازه گیری شدند. برای محاسبه نسبت شانس(Odds ratio)بروز دیابت همراه با آنزیم‌های کبدی از رگرسیون لجیستیک شرطی استفاده شد. به منظور دسته بندی عوامل خطر کلاسیک دیابت، تحلیل عاملی انجام شد.

یافته‌ها: در تحلیل تک متغیره،ALT وGGT هر دو بصورت معنی داری به ترتیب باOR برابر(۷/۷۹-۱/۲۱) ۳/۰۷ و (۶/۵۳-۱/۲۹) ۲/۹۱ با دیابت همراهی داشتند. بعد از تعدیل برای CRP و HOMA- IR، آنزیم‌های ALT و GGT کماکان بروز دیابت را پیش گویی می کردند. با تعدیل مدل برای عوامل تن سنجی، فشار خون و متابولیک بدست آمده از تجزیه و تحلیل عاملی (مدل کامل)، فقط ALT بطور مستقل با دیابت همراهی داشت[(۹/۲۶-۱/۰۱) ۳/۰۶ = OR]. تفاوت قابل توجهی در سطح زیر منحنی های ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) در مدل کامل با یا بدون ALT یافت نشد (به ترتیب ۰/۸۲۰ و ۰/۸۰۲، P=۰/۴).

نتیجه‌گیری: ALT با بروز دیابت نوع ۲ بطور مستقل از عوامل خطر کلاسیک ارتباط دارد ولی اضافه کردن آن به عوامل خطر مذکور توانایی پیش گویی بروز دیابت را بهبود نمی بخشد.

واژگان کلیدی:دیابت، بروز، آسپارتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز، گاما گلوتامیل ترانسفراز

۱- مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

نشانی: تهران،بزرگراه چمران، ولنجک، خ یمن، خ پروانه، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی؛ تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰؛ نمابر:۰۲۱-۲۲۴۱۶۲۶۴؛ پست الکترونیک: tohidi@erc.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۶/۶/۱۱

تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۲/۱۶

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

مقدمه

در سال‌های اخیر بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)[1] توجه زیادی را به عنوان عامل پاتوژنیک مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ به خود معطوف داشته است [۱]. این نظر با چندین مطالعه مقطعی که ارتباط بین NAFLD و شیوع دیابت نوع ۲ و همچنین تظاهرات سندرم متابولیک شامل دیس لیپیدمی و چاقی شکمی را نشان داده اند ، حمایت شده و در مجموع مقاومت به انسولین را به عنوان یک تظاهر مهم NAFLD شاخص می نماید [۴-۲].

از آنجا که سطوح سرمی آنزیم های کبدی در گردش شامل آسپارتات آمینوترانسفراز(AST)[2]، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)[3] و گاماگلوتامیل ترانسفراز(GGT)[4] بطور شایعی در افراد بدون علامت مبتلا به NAFLD بالاست [۶و۵]، انتظار می رود که بین نشانگرهای کبدی و دیابت نوع ۲، ارتباط آینده نگری وجود داشته باشد. اگر چه این ارتباط در بسیاری از مطالعات طولی گزارش شده است، لیکن نتایج این مشاهدات متفاوت بوده است[۱۲-۷] . برای مثال در حالیکه اکثر این مطالعات نشان دادند که GGT سرم، دیابت نوع ۲ را بطور مستقل از عوامل خطر معمول دیابت پیش گویی می کند، مطالعه انجام شده در سرخپوستان پیما[5] در این راستا نبود[۹]. از طرف دیگر، تعدادی از مطالعات [۱۱-۹] ، هر چند نه تمام آنها [۸] ارتباط مستقل و معنی داری را بین ALT و بروز دیابت نوع ۲ نشان داده اند.

هدف ما بررسی این مسئله بود که آیا سطح سرمی پایه آنزیم های کبدی شامل AST، ALT و GGT در شرکت کنندگان غیر دیابتیک مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS)[6] بطور مستقل از عوامل خطر بالینی و متابولیک و همچنین انسولین ناشتای سرم و پروتئین واکنشگر C (CRP)[7] با بروز دیابت نوع ۲ ارتباط دارد و آیا این آنزیم ها نقش عوامل خطر کلاسیک را در پیش گویی پیشرفت به سوی دیابت نوع ۲ بهبود می بخشد یا خیر.

روش‌ها

افراد شرکت کننده در مطالعه

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد- شاهدی آشیانه ای[8] در بستر TLGS می باشد. TLGS ، یک مطالعه هم گروهی آینده نگر است که به منظور تعیین عوامل خطر بیماری‌های قلبی- عروقی در یک جمعیت شهرنشین و ایجاد تدابیری برای جلوگیری از افزایش شیوع بیماری‌های قلبی- عروقی در اجتماع طراحی شده است. بطور خلاصه از اسفند ماه سال ۱۳۷۷ تا شهریور۱۳۸۰ بیش از ۱۵۰۰۰ نفر از ساکنین بزرگتر از ۳ سال منطقه ۱۳ تهران بصورت نمونه گیری خوشه ای چند مرحله ای و بطور تصادفی وارد مرحله اول این طرح شدند[۳]. مطالعه حاضر شامل ۱۰۳۶۸ نفر از افراد بزرگتر از ۲۰ سال می باشد . از هر شرکت کننده پس از امضای رضایت نامه کتبی اطلاعات مربوط به تاریخچه مصرف سیگار، تشخیص قبلی و سابقه فامیلی دیابت و درمان دارویی پایین آورنده قند خون در طی یک مصاحبه خصوصی اخذ گردید. معاینات بالینی شامل اندازه گیری متغیرهای تن سنجی و فشار خون و همچنین اندازه گیری گلوکز ناشتای پلاسما(FPG)[9] و لیپیدهای سرم در تمامی شرکت کنندگان انجام شد. در افرادی که تحت درمان دارویی دیابت نبودند، آزمایش تحمل گلوکز خوراکی با ۷۵ گرم گلوکز (OGTT)[10] انجام شد.

افرادی واجد شرایط شرکت در این مطالعه بودند که در مرحله اول مطالعه TLGS غیر دیابتی بودند. بر اساس α =۰/۰۵ ، β=۰/۱۰ و اختلاف تخمینی در مقادیر متوسط AST، ALT و GGT در گروه‌های مورد و شاهد [۷]، حجم نمونه ۶۳ نفر برای هر گروه محاسبه گردید. بعد از بطور متوسط ۳/۵ سال پیگیری، ۱۸۸ نفر مورد جدید دیابت نوع ۲ وجود داشت که از بین آنان ۸۰ نفر بطور تصادفی به عنوان گروه مورد انتخاب شدند. دیابت بصورت FPG

[1] Non- alcoholic fatty liver disease (NAFLD)
[2] Aspartate aminotransferase (AST)
[3] Alanine aminotransferase (ALT)
[4] Gamma- glutamyltransferase (GGT)
[5] Pima Indians
[6] Tehran lipid and glucose study (TLGS)
[7] C- reactive protein (CRP)
[8] Nested case- control study
[9] Fasting plasma glucose (FPG)
[10] Oral glucose tolerance test (OGTT)

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

بیشتر یا مساوی ۱۲۶mg/dL[1] و یا گلوکز ۲ ساعته (2hpG)[2] بیشتر یا مساوی ۲۰۰ mg/dL یا دریافت درمان دارویی پایین آورنده قند خون تعریف شد. برای هر نفر از گروه مورد ، از میان جمعیت پایه یک نفر فرد جور شده از نظر سن و جنس که در طی پیگیری غیر دیابتی باقی مانده بود، انتخاب گردید. بعد از حذف افرادی که ذخیره سرمی آنان قابل دسترسی نبود (۷ نفر از گروه مورد و ۹ نفر از گروه شاهد) و همچنین موارد خارج از محدوده بیش از ۳ انحراف معیار از توزیع تغییر شکل داده شده لگاریتمی CRP و آنزیم های کبدی (۵ نفر از گروه مورد و ۶ نفر از گروه شاهد) در نهایت ۶۸ نفر به عنوان مورد و ۶۵ نفر به عنوان شاهد وارد مطالعه حاضر گردیدند.

بررسی های بالینی و آزمایشگاهی

جزئیات روشهای اندازه گیری متغیرهای تن سنجی شامل قد، وزن، دور کمر(WC)[3] و دور باسن قبلاً گزارش شده است [۱۳]. نمایه توده بدنی (BMI)[4] با تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب متر محاسبه گردید. برای محاسبه نسبت دور کمر به باسن(WHR)[5]، اندازه WC به دور باسن بر حسب سانتیمتر تقسیم گردید. فشار خون سیستولیک(SBP)[6] و دیاستولیک (DBP)[7] دو بار در وضعیت نشسته و بعد از ۱۵ دقیقه استراحت اندازه گیری شده و میانگین آنها به عنوان فشار خون فرد در نظر گرفته شد.

بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی در ساعت ۷ تا ۹ صبح، یک نمونه خون از تمامی شرکت کنندگان در مطالعه گرفته شد. برای هر یک از شرکت کنندگان ۵ میلی لیتر سرم در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد برای اندازه گیری پایه نشانگرهای التهابی و آنزیم های کبدی نگهداری شد. اندازه گیری FPG و 2hpG بعد از مصرف خوراکی محلول ۸۲/۵ گرم گلوکز مونوهیدرات (معادل ۷۵ گرم گلوکز بدون آب) و همچنین اندازه گیری لیپیدها در آزمایشگاه پژوهشی واحد مطالعه قند و لیپید تهران در همان روز نمونه گیری انجام شد. گلوکز به روش رنگ سنجی آنزیمی با استفاده از گلوکز اکسیداز با ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی ۲/۲٪ اندازه گیری شد. تری گلیسرید به روش رنگ سنجی آنزیمی با استفاده از گیسرول فسفات اکسیداز اندازه گیری شد. اندازه گیری کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا(HDL- کلسترول)[8] با همان روش با استفاده از کلسترول استراز و کلسترول اکسیداز بعد از رسوب دادن لیپوپروتیین‌های حاوی آپولیپوپروتیین B با اسید فسفوتنگستیک انجام شد. AST و ALT به روش فتومتری آنزیمی و GGT به روش رنگ سنجی آنزیمی اندازه گیری شد. در اندازه گیری آنالیت‌های فوق از کیت های تجاری مربوطه (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) و دستگاه اتوآنالیزور Selectra 2 (Vital scientific, Spankeren,The Netherlands) استفاده شد. ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی به ترتیب برای تری گلیسرید ۰/۶ و ۱/۶ ٪، برای HDL- کلسترول ۰/۵ و ۲ ٪ ، برای AST ۲/۸ و۳/۸ ٪ ، برای ALT ۲/۲ و ۳/۸ ٪ و برای GGT ۲/۹ و ۳/۰ ٪ بود. در اندازه گیری انسولین سرم از روش ایمیونوآنزیمومتریک (Monobinde Inc.,Costa Mesa, USA) با ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی به ترتیب ۹/۲ و ۱۰/۳ ٪ استفاده شد. از مدل ارزیابی هوموستاتیک برای اندازه گیری غیرمستقیم مقاومت به انسولین(HOMA-IR)[9][بصورت : گلوکز ناشتا (میلی مول در لیتر) × در انسولین (µU در لیتر تقسیم بر ۲۲/۵] استفاده شد. CRP با استفاده از روش ایمیونوآنزیمومتریک با حساسیت بالا (hs- CRP)[10]، (Diagnostic Biochem Canada, Ontario, Canada) با ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی به ترتیب ۷/۷ و ۹/۷ ٪ اندازه گیری شد. در انجام اندازه گیری های انسولین و CRP از دستگاه خوانشگرSunrise (Tecan Co, Salzbueg, Austria) استفاده شد.

[1] Milligram per deciliter (mg/dL)
[2] Hour plasma glucose
[3] Waist circumference (WC)
[4] Body mass index (BMI)
[5] Waist to hip ratio (WHR)
[6] Systolic Blood pressure (SBP)
[7] Diastolic blood pressure (DBP)
[8] High density lipoprotein- cholesterol
[9] Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)
[10] Highly sensitive C- reactive protein (hs- CRP)

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

تجزیه و تحلیل آماری

مشخصات پایه افراد بصورت درصد و انحراف معیار± میانگین و در مورد متغیرهای دارای توزیع چوله، بصورت میانه به همراه دامنه بین چارکی گزارش شد. با توجه به نرمال نبودن توزیع متغیرهای انسولین، CRP و آنزیم‌های کبدی، قبل از تحلیل آماری تبدیل لگاریتمی روی آنها انجام شد. برای مقایسه مشخصات پایه شامل آنزیم‌های کبدی از آزمون های کای- دو و t غیر وابسته استفاده شد. در بررسی ارتباط بین آنزیم‌های کبدی و عوامل خطر معمول دیابت، ضریب همبستگی پیرسون بکار گرفته شد. برای محاسبه نسبت شانس(OR) آنزیم‌های کبدی در بروز دیابت و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن از رگرسیون لجیستیک شرطی با روش حذف پسرو[1] استفاده‌شد. تمامی آنزیم های کبدی بصورت متغیرهای پیوسته وارد مدل شدند و OR برای بیان خطر ابتلا به دیابت به ازای یک انحراف معیار افزایش در هر کدام از آنها محاسبه شد. ابتدا در مدل‌های تک متغیره که در آن هر بار یکی از آنزیم‌های کبدی وارد شد، OR بدست آمد و سپس در ۳ مدل دیگر که در آنها HOMA-IR ، CRP و عوامل خطر معمول دیابت نیز وارد شدند ، محاسبه گردید.

برای جلوگیری از تورش های آماری ناشی از تعدیل سازی نسبت به تعداد زیادی متغیر و همچنین پیشگیری از هم خطی چندگانه، در مدل رگرسیون لجیستیک[۱۴] و از طرفی برای رسیدن به حدود ۱۰ نمونه به ازای هر متغیر وارد شده در مدل از روش کاهش داده ها استفاده شد[۱۵]. برای این کار از تحلیل عاملی[2] استفاده شد تا عوامل خطر کلاسیک دیابت در ۳ عامل جدید که مستقل از هم هستند، خلاصه سازی شوند[۱۶]. برای این کار تحلیل مؤلفه های اصلی با دوران واریماکس بکار گرفته شد و عوامل دارای مقادیر ویژه[3] بیش از یک و بار عاملی بیش از ۰/۴ در نظر گرفته شدند[۱۶]. همچنین درصد تجمعی واریانس تبیین شده مربوط به عوامل گزارش گردید. امتیاز محاسبه شده برای هر عامل[4]، بصورت متغیر مستقل پیوسته وارد مدل‌های مذکور فوق گردید، سپس سطح زیر منحنی ROC[5] برای مدل های رگرسیون لجیستیک به عنوان معیار مقایسه قدرت پیش بینی آنها برای بروز دیابت نوع ۲ بکار رفت [۱۷]. برای تجزیه و تحلیل آماری، از ویرایش ۱۱/۵ برنامه نرم افزاری SPSS و ویرایش ۹ برنامه STATA استفاده و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۶۸ مورد جدید دیابت و ۶۵ نفر شاهد جور شده از نظر سن و جنس وجود داشتند. جدول ۱، نشان می دهد که تقریباً تمامی عوامل خطر پایه به جز وضعیت مصرف سیگار بصورت معنی داری در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود. جالب توجه است که گروه مورد نسبت به گروه شاهد دارای سطوح بالاتر انسولین و CRP بودند (به ترتیب P=۰/۰۱ و P=۰/۰۰۱). سطوح AST در دو گروه اختلافی نشان نداد (P=۰/۲) اما سطوح پایه ALT و GGT در آنان که به دیابت مبتلا شده بودند بصورت معنی داری بالاتر بود (به ترتیب P=۰/۰۱ و P=۰/۰۰۵).

ارتباط بین آنزیم های کبدی و عوامل خطر معمول دیابت در جدول ۲ نشان داده شده است. در حالی‌که AST با هیچیک از عوامل، ارتباط معنی داری نشان نداد، ALT و GGT با WC ، WHR، FPG ، 2hpG و تری گلیسرید ارتباط مثبت معنی دار داشتند. بزرگی این ارتباط ها در کل برای GGT قوی تر بود. همچنین ارتباط GGT با CRP مثبت و معنی دار بود.

جدول ۳ نتیجه تجزیه و تحلیل عاملی را برای عوامل خطر کلاسیک دیابت ارائه می دهد.سه فاکتور به شرح ذیل تعریف گردیدند: ۱) عامل تن سنجی شامل BMI، WC و WHR ، ۲) عامل فشار خون شامل SBP و DBP و 2hPG و ۳) عامل متابولیک شامل FPG و 2hPG، لگاریتم تری گلیسرید و HDL- کلسترول که روی هم رفته ۷۱٪ از کل واریانس را تبیین می کردند.

[1] Backward elimination
[2] Factor analysis
[3] Eigen- values
[4] Factor score
[5] Receiver operating characteristic (ROC) curve

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

جدول ۱ – ویژگی‌های پایه افراد به تفکیک ابتلا یا عدم ابتلا به دیابت بعد از ۳/۵ سال پیگیری

	بدون دیابت (شاهد) تعداد= ٦٨	با دیابت (مورد) تعداد=٦٥
سن (سال)	۴۷ ± ۱۳	۴۷ ± ۱۲
جنس مذکر (٪)	۴۳	۴۳
سابقه مصرف قبلی و اخیر سیگار(٪) ¶	۱۶	۲۸
سابقه فامیلی دیابت (٪) ¶¶¶	۱۱	۴۲
نمایه توده بدنی (kg/m^2) ¶¶¶	۲۶/۸ ± ۴/۶	۳۰/۰ ± ۴/۳
دور کمر (cm) ¶¶¶	۸۹ ± ۱۲	۹۷ ± ۱۰
فشار خون سیستولیک (mmHg) ¶¶¶	۱۱۸ ± ۱۴	۱۲۷ ± ۱۹
فشار خون دیاستولیک (mmHg) ¶¶	۷۸ ± ۱۰	۸۲ ± ۱۱
گلوکز ناشتای پلاسما (mg/dl) ¶¶¶	۸۷ ± ۸	۹۸ ± ۱۱
گلوکز۲ساعته پلاسما (mg/dl) ¶¶¶	۹۹ ± ۲۲	۱۲۹ ± ۳۵
تری گلیسرید* (mg/dl) ¶¶¶	۱٤۱ (۱۰۳-۲۰۷)	۱۷۹ (۱۲۸-۲۵۵)
لیپوپروتئین با چگالی بالا (mg/dl) ¶¶	٤۳ ±۱۲	۳۸ ± ۹
انسولین ناشتای سرم* (IU/ml) ¶¶	۱۲/٤(۷/٦–۱۷/٤)	۱٤/۷(۱۱/۱–۲۰/٦)
مدل ارزیابی هوموستاتیک مقاومت به انسولین †¶¶¶	۲/۸ ± ۱/٤	۳/۸ ± ۱/۷
پروتئین واکنشگر C (mg/l) ¶¶¶	۰/۷(۰/۳ –۲/۰)	۱/۳(۰/۷–۲/۷)
گاما گلوتامیل ترانسفراز* (IU/l) ¶¶	۱٦/۹(۱۳/۵–۲۲/۹)	۲۱/۳(۱٦/٤–۳۳/۵)
آلانین آمینوترانسفراز* (IU/l) ¶¶	۱۵/۵(۱۱/۰–۲۰/۵)	۱۹/۰(۱۵/۰–۲٦/۳)
آسپارتات آمینوترانسفراز*(IU/l) ¶	۱۹/۵(۱۷/۰–۲٤/۵)	۲۱/۰(۱۸/۰–۲۷/۰)

نوع مطالعه: مورد– شاهدی آشیانه ای بود و برای مقایسه مشخصات پایه از آزمون کای– دو و t غیر وابسته استفاده شد.

* برای متغیرهای با توزیع چوله ، میانه همراه با دامنه بین چارکی بیان شده است. برای سایر متغیرهای پیوسته اطلاعات به شکل(انحراف معیار ± میانگین) ذکر شده است.

† مدل ارزیابی هوموستاتیک مقاومت به انسولین از رابطه زیر محاسبه شده است:

گلوکز ناشتا(میلی مول در لیتر) × انسولین (μU در لیتر) : ۲۲/۵

¶ ، ¶¶ و ¶¶¶ به ترتیب نشانگر تفاوت غیر معنی دار، تفاوت معنی دار در سطح $P \leq ۰/۰۵$ و در تفاوت معنی دار در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ می باشند.

در تحلیل تک متغیره، AST با دیابت نوع ۲ همراهی معنی داری نداشت در حالیکه ALT و GGT ، نسبت خطرهای معنی دار به ترتیب برابر ۳/۰۷ (۷/۷۹–۱/۲۱) و ۲/۹۱ (۶/۵۳– ۱/۲۹) داشتند (جدول ۴). بعد از تعدیل نسبت به متغیرهای HOMA-IR و hs-CRP، ALT [(۹/۵۳– OR=۳/۶۲(۱/۳۷] و GGT [(۶/۳۵–۱/۱۵) OR=۲/۷۰] بصورت مستقل با دیابت نوع ۲ همراهی داشتند. وقتی که مدل علاوه بر HOMA-IR و CRP ، برای سابقه فامیلی دیابت، عوامل تن سنجی و فشار خون نیز تعدیل شد، ارتباط بین ALT و GGT با دیابت نوع ۲ معنی دار باقی ماند (به ترتیب P=۰/۰۲ و P=۰/۰۱. در مدل نهایی که علاوه بر تمامی متغیرهای ذکر شده در مدل قبلی برای عامل متابولیک نیز تعدیل گردید، تنها ALT ارتباط معنی دار خود را با دیابت نوع ۲ حفظ کرد [(۹/۸۶– OR = ۳/۱۸(۱/۰۲]. سایر متغیرهای مستقل مرتبط با بروز دیابت در مدل نهایی سابقه فامیلی دیابت و عوامل تن سنجی و متابولیک بودند. مقایسه سطح زیر منحنی مدل نهایی با و بدون ALT نشان داد که اضافه نمودن ALT افزایش معنی داری در توان پیش گویی بروز دیابت ایجاد نمی کند [سطح زیر منحنی با فاصله اطمینان ۹۵٪ : (۰/۷۶۵–۰/۹۲۷) ۰/۸۴۶ در مقابل (۰/۷۸۸–۰/۹۳۸)۰/۸۶۳ ، P=۰/۲] .

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

جدول ۲- ارتباط بین آنزیم های کبدی و ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی در افراد شرکت کننده در مطالعه

	گاما گلوتامیل ترانسفراز	آلانین آمینوترانسفراز	آسپارتات آمینوترانسفراز
نمایه توده بدنی	†۰/۱۱۳	۰/۰۱۴	-۰/۰۴۶
دور کمر	**۰/۳۰۰**	۰/۱۷۶	۰/۰۵۳
نسبت دور کمر به باسن	**۰/٤٤۰**	**۰/۲۷٦**	۰/۱۷۳
فشارخون سیستولیک	۰/۱۲۲	-۰/۰۶۲	-۰/۰۰۶
فشارخون دیاستولیک	۰/۱۶۸	۰/۰۲۲	۰/۱۰۴
گلوکز ناشتای پلاسما	**۰/۳۰۸ **	*۰/۲۰۰	۰/۰۱۶
گلوکز۲ ساعته پلاسما	۰/۱۰۸	**۰/۳۱۲	۰/۰۰۵
انسولین ناشتای سرم	۰/۱۱۷	۰/۰۸۱	۰/۰۰۰
تری گلیسرید	**۰/۲٦۳	۰/۰۲۲	۰/۰۴۸
لیپوپروتئین با چگالی بالا	-۰/۱۲۹	۰/۰۰۵	۰/۱۳۴
پروتئین واکنشگرC	*۰/۱۵۹	-۰/۰۸۴	۰/۰۱۳

نوع مطالعه: مورد- شاهدی آشیانه ای و حجم نمونه ۱۳۳ نفر (۶۸ نفر مورد و ۶۵ نفر شاهد) بود.قبل از تحلیل عاملی تبدیل لگاریتمی جهت آنزیم های کبدی و همچنین انسولین ناشتا، تری گلیسرید و پرونئین واکنشگر C انجام شد.

† ضریب همبستگی پیرسون * و ** ارتباط در سطح به ترتیب ۰/۰۵ ≥ P و ۰/۰۰۱≥ P معنی دار بود.

جدول ۳- بار عاملی بدست آمده از تحلیل عاملی برای عوامل خطر کلاسیک دیابت

	عوامل*		
	تن سنجی	فشار خون	متابولیک
فشار خون سیستولیک	†۰/۲۴	**۰/۸۳**	۰/۱۱
فشار خون دیاستولیک	۰/۱۸	**۰/۸۵**	۰/۰۶
نمایه توده بدنی	**۰/٦۹**	۰/۳۷	۰/۱۵
دور کمر	**۰/۹۳**	۰/۲۲	۰/۱۷
نسبت دور کمر به باسن	**۰/۸۱**	-۰/۰۰	۰/۱۷
گلوکز ناشتا	۰/۲۳	۰/۱۵	**۰/٦۰**
گلوکز ۲ ساعته	۰/۰۰	**۰/٤۲**	**۰/٤۸**
لگاریتم تری گلیسرید	۰/۱۲	۰/۲۲	**۰/٦٦**
لیپوپروتئین با چگالی بالا	-۰/۱۷	۰/۳۲	**-۰/۷۳**
در صد تجمعی واریانس کل	۲۸/۳	۵۲/۱	۷۱/۰

نوع مطالعه: مورد- شاهدی آشیانه ای و حجم نمونه ۱۳۳ نفر (۶۸ نفر مورد و ۶۵ نفر شاهد) بود.

*برای انتخاب متغیرهای تشکیل دهنده یک عامل ، عوامل دارای بار عاملی بیش از ۰/۴ در نظر گرفته شدند.

† بار عاملی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

جدول ۴- نسبت خطر بروز دیابت پیش بینی شده توسط آنزیم های کبدی در مدل‌های تک متغیره و بعد از تعدیل سازی برای سایر نشانگرها و عوامل خطر معمول دیابت*

	آسپارتات آمینوترانسفراز	آلانین آمینوترانسفراز	گاماگلوتامیل ترانسفراز
	نسبت خطر	نسبت خطر	نسبت خطر
مدل ۱	* ۱/۹۶(۰/۶۴-۵/۹۵)	§ ۳/۰۷(۱/۲۱-۷/۷۹)	§ ۲/۹۱(۱/۲۹-۶/۵۳)
مدل ۲	* ۱/۲۷(۰/۴۷-۳/۴۲)	§ ۳/۶۲(۱/۳۷-۹/۵۳)	§ ۲/۷۰(۱/۱۵-۶/۳۵)
مدل ۳	* ۱/۵۶(۰/۴۲-۵/۷۴)	§ ۳/۳۲(۱/۱۸-۹/۳۰)	§ ۳/۲۳(۱/۳۲-۷/۹۲)
مدل ۴	* ۰/۰۹(۰/۳۴-۳/۵۳)	§ ۳/۱۸(۱/۰۲-۹/۸۶)	* ۱/۹۳(۰/۷۳-۵/۰۴)

نوع مطالعه: مورد- شاهدی آشیانه ای و حجم نمونه ۱۳۳ نفر (۶۸ نفر مورد و ۶۵ نفر شاهد) بود.

* قبل از تحلیل عاملی تبدیل لگاریتمی جهت آنزیم های کبدی انجام شد. نسبت های شانس(odds ratio) با استفاده از رگرسیون لجستیک با روش حذف پسرو (backward elimination) به ازای یک انحراف معیار استاندارد (SD=۱) تغییر در هر متغیر محاسبه شده اند. امتیاز عامل بدست آمده از تحلیل عاملی (factor analysis)،به عنوان متغیرهای پیوسته مستقل در نظر گرفته شده اند. در مدل ۱ هر بار یک آنزیم کبدی وارد شده است (تک متغیره). مدل ۲ نسبت به لگاریتم پروتئین واکنشگرC (CRP) و مدل ارزیابی هوموستاتیک مقاومت به انسولین(HOMA– IR) تعدیل شده است. مدل ۳ علاوه بر دو مورد قبل از نظر سابقه فامیلی دیابت و همچنین امتیازهای عاملی تن سنجی(دور کمر، نسبت دور کمر به باسن و نمایه توده بدنی) و فشار خون (فشار خون‌های سیستولیک و دیاستولیک و قند ۲ ساعته)نیز تعدیل شده است. مدل ۴ برای تمام متغیرهای مدل ۳ به اضافه امتیاز عاملی متابولیک (گلوکز ناشتا و ۲ ساعته، تری گلیسرید و لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL- کلسترول) تعدیل شده است.

* اختلاف معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵) § اختلاف معنی‌دار بود (P≤۰/۰۵)

بحث

مطالعه حاضر اولین گزارش از جمعیت خاور میانه است که اطلاعاتی را در مورد نقش آنزیم های کبدی در بروز دیابت ۲ نوع ارائه می دهد. این مطالعه نشان داد که از میان آنزیم های کبدی تنها ALT بصورت مستقل از عوامل خطر کلاسیک و همچنین HOMA-IR و CRP با بروز دیابت نوع ۲ ارتباط معنی دار دارد. هر چند که افزودن ALT به عوامل خطر از پیش شناخته شده، توانایی پیش‌گویی دیابت نوع ۲ را بهبود نمی‌بخشد. در مطالعه اخیر، ALT و GGT ارتباط معنی‌داری را با WC ، WHR، FPG و 2hPG و تری گلیسرید نشان دادند که این یافته در راستای نتایج مطالعاتی است که بین ALT ، GGT و عوامل گوناگون مرتبط با مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک ارتباط قوی نشان داده اند [۳ ، ۲].

تعدادی از مطالعات آینده نگر اطلاعاتی را در مورد ارتباط نشانگرهای کبدی با دیابت نوع ۲ بدست داده اند. در مطالعاتی که در آنها GGT بطور مستقل دیابت را پیش گویی کرده است[۷،۸،۱۲،۱۸،۱۹] ، برخی، برای طیف کاملی از عوامل خطر کلاسیک دیابت تعدیل شده اند[۱۲] اما هیچکدام برای 2hpG پایه که یک فاکتور خطر قوی و ثابت برای دیابت نوع ۲ است، تعدیل نگشته‌اند. در مطالعه‌ای در سرخپوستان پیما، که در آن ALT، AST وGGT پایه اندازه گیری شده بود، بعد از تعدیل برای سن، جنس، در صد چربی بدن و حساسیت به انسولین، تنها ALT دیابت را پیش گویی کرد [۹]. در مطالعه پیشگیری از بیماری‌های کرونری در غرب اسکاتلند[1] ، مقادیر بالای ALT بعد از تعدیل برای BMI، SBP، نسبت کلسترول تام به HDL - کلسترول، تری گلیسرید و FPG ، دیابت را پیش گویی کرد ولی این مسأله برای AST صادق نبود[۱۰]. در مطالعه مقاومت به انسولین و آترواسکلروزیس(IRAS)[2] ، هر دو آنزیم ALT و AST بعد از آنکه علاوه برنشانگرهای حساسیت به انسولین ،

[1] West Scotland coronary prevention study
[2] Insulin resistance atherosclerosis study

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

برای طیف کامل عوامل خطر دیابت هم تعدیل شدند، با بروز دیابت همراهی داشتند[۱۱]. ازطرف دیگر، در سه مطالعه اخیر مبتنی بر جمعیت[۷،۲۰،۲۱]، ALT بعد از تعدیل برای حداقل یکی[۷] یا تمامی عوامل خطر دیابت [۲۰،۲۱] ارتباط خود را با بروز دیابت از دست داد. یک توجیه احتمالی برای متغیر بودن این مشاهدات می تواند مربوط به شناخت ناکافی در مورد بیولوژی آنزیم‌های کبدی و در نظر نگرفتن ارتباطات و مداخله گرهای آنان باشد[۱]. همچنین نژاد نیز می تواند نقشی در این مورد داشته باشد زیرا تحلیل مجزای افراد سیاه پوست و نژاد اسپانیایی[1] در IRAS ارتباط معنی داری را بین نشانگرهای کبدی و خطر دیابت نشان نداد[۱۱].

در مطالعه حاضر، GGT بعد از تعدیل برای سابقه فامیلی دیابت، عوامل تن سنجی و فشار خون شامل BMI، WC، WHR، SBP و DBP ، دیابت را پیش گویی کرد . هرچند که بعد از تعدیل اضافه برای عوامل متابولیک شامل FPG، 2hPG، تری گیسرید و HDL- کلسترول که برخی از اجزای عمده سندرم متابولیک هستند و ممکن است که مستقیماً با چربی کبد مرتبط باشند[۱]، ارتباط خود را از دست داد. در حقیقت، افزایش سطوح آنزیم های کبدی که حتی در محدوده طبیعی با افزایش چربی کبد و NAFLD ارتباط دارد [۲۲] ، به نوبه خود با رسوب چربی احشایی و مقاومت عمومی بدن به انسولین نیز مرتبط است[۲] . در مطالعه حاضر هم ALT و هم GGT بصورت مستقل از نشانگرهای چاقی شکمی و HOMA-IR (یک نشانگر حساس برای مقاومت عمومی بدن به انسولین) با بروز دیابت ارتباط معنی داری داشت که این موضوع می تواند مبین نقش احتمالی کاهش حساسیت کبدی به انسولین به عنوان پلی در ارتباط بین سطوح آنزیم های کبدی و بروز دیابت نوع ۲ باشد[۱۱].

پیشنهاد شده است که نشانگرهای التهابی از طریق توانایی آنها در افزایش سنتز اسیدهای چرب و تجمع چربی کبدی ، ممکن است که در افزایش آنزیم های کبدی و بروز دیابت نقش داشته باشند [۹، ۲۳]. ارتباط معنی دار بین GGT و CRP در مطالعه حاضر از موضوع فوق حمایت می کند. با این وجود، این واقعیت که تعدیل سازی برای CRP اثر خفیفی بر ارتباط GGT و بروز دیابت نوع داشت، ممکن است نشان دهد که GGT همچنین در پاتوژنز دیابت نوع ۲، از طریق سازوکارهای غیر التهابی مرتبط با استرس اکسیداتیو درگیر باشد[۲۴].

در مطالعه ما ALT، بعد از تعدیل نمودن برای تمامی عوامل خطر کلاسیک ، توانست دیابت را پیش گویی کند. با این وجود، پیشنهاد شده است که اگر در مورد کاربرد پیش گویی کننده یک متغیر خاص برای خطر دیابت، بر پایه کابرد اضافه آن علاوه بر عوامل خطر سنتی، تصمیم گیری شود، نتیجه گیری می تواند دقیق تر از زمانی باشد که صرفاً براساس ارتباط مستقل آن و خطر نسبی نظر داده شود [۲۵]. به هر حال ، این نتیجه گیری که آنزیم های کبدی ممکن است کمک بیشتری در پیش بینی بروز دیابت نسبت به عوامل خطر شناخته شده آن بکند، همان گونه که تنی چند از محققین گفته اند [۱۰، ۲۶]، باید مبتنی بر آزمون های آماری مناسب از قبیل محاسبه سطح زیر منحنی مدل های مختلف با یا بدون متغیرهای خاص باشد. در این زمینه، مطالعه حاضر نشان داد که ALT، قدرت پیش گویی مدل مبتنی بر عوامل خطر کلاسیک دیابت را بیشتر نکرد.

مطالعه ما دارای محدودیت هایی بود. نخست کم بودن حجم نمونه، که سعی کردیم این محدودیت را با کاهش تعداد متغیرهای مورد تعدیل در مدل های رگرسیون لجیستیک توسط تجزیه و تحلیل عاملی جبران نماییم تا نسبت متغیر به پی آمد را توجیه کرده و تورش آماری را کم کنیم[۱۵،۱۴]. دوم اینکه، ما نشانگرهای هپاتیت B و C که می توانند منجر به افزایش آنزیم های کبدی شوند را بصورت پایه بررسی نکردیم. از طرف دیگر، به دلیل باور مذهبی مردم ایران، مصرف الکل که یکی از علل عمده افزایش آنزیم‌های کبدی است ، در ارتباط دیده شده بین آنزیم‌های کبدی و بروز دیابت در این مطالعه، یک مداخله‌گر غیر محتمل می باشد.

تعریف دیابت بر اساس FPG و 2hPG در تعیین موارد تشخیص داده نشده و تعدیل سازی برای تمامی عوامل خطر دیابت، برخی از نقاط قوت این مطالعه می باشند.

[1] Hispanic

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

در پایان، این مطالعه پیشنهاد می کند که هرچند ALT سرم یک عامل پیش گویی کننده مستقل و قوی است و ممکن است در پاتوژنز دیابت در گیر باشد ، لیکن اندازه گیری آن کمک بیشتری در تقویت قدرت پیش گویی عوامل خطر کلاسیک دیابت نمی نماید.

سپاسگزاری

نگارندگان مراتب سپاسگزاری خود را از پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید بهشتی که با حمایت مالی و امکانات آزمایشگاهی، انجام این پژوهش را میسر نمود، ابراز می دارند و از تلاش همکاران آزمایشگاه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

مآخذ

1. Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T, Heine RJ. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 437-43.
2. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
3. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
4. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
5. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1136-43.
6. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S186-90. Review.
7. Andre P, Balkau B, Born C, Royer B, Wilpart E, Charles MA, et al. Hepatic markers and development of type 2 diabetes in middle aged men and women: a three-year follow-up study. The D.E.S.I.R. Study. *Diabetes Metab* 2005; 31:542-50.
8. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004; 27:1427-32.
9. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1889-95.
10. Sattar N, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Stanley A, Forrest E, et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes* 2004; 53: 2855-60.
11. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Kempf J, et al. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2004; 53: 2623-32.
12. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 732-7.
13. 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 1). *Soz Praventivmed* 2002; 47: 408-26.
14. Greenland S, Schwartzbaum JA, Finkle WD. Problems due to small samples and sparse data in conditional logistic regression analysis. *Am J Epidemiol* 2000; 151:531-9.
15. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1373-9.
16. Marjorie A. Pett, Eleanor J, Sullivan Lackey, et al. Making Sense of Factor Analysis. *Sage Publications. California, USA*(2003).
17. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-44.
18. Lee DH, Silventoinen K, Jacobs DR Jr, Jousilahti P, Tuomileto J. Gamma-glutamyltransferase, obesity, and the risk of

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

type 2 diabetes: observational cohort study among 20,158 middle-aged men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5410-4.
19. Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M,et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. *Diabetologia* 2003; 46: 359-64.
20. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Diamant M. No independent association of alanine aminotransferase with risk of future type 2 diabetes in the Hoorn study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2812.
21. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* 2005; 28: 1757-62.
22. Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen A, Hakkinen AM, Tamminen M, et al. Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes* 2003; 52: 701-7.
23. Day C, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S377-84.
24. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816-23.
25. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 35-42.
26. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2005; 28: 2913-8.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]