

بررسی ارتباط نشانگان پای بیقرار با میزان قند خون قبل از خواب در بیماران دیابتی

محمد رضا رضوانفر^{*}، وحید کاوه^۱، محمد رفیعی^۱، علیرضا رضائی آشتیانی^۱، افسانه طلائی^۱، علی چهره‌ای^۱

چکیده

مقدمه: نشانگان پای بی قرار (Restless legs syndrome (RLS) که در بیماران دیابتی شایع‌تر است، به عنوان یکی از علل مختل کننده خواب به حساب می‌آید. در این تحقیق ارتباط بین میزان قند خون قبل از خواب بیماران دیابتی با و بدون این نشانگان مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: مطالعه حاضر به صورت مقطعی از نوع مورد-شاهدی و بر روی ۸۸ بیمار دیابتی مبتلا به RLS و ۱۹۲ بیمار دیابتی غیر مبتلا به RLS به عنوان گروه شاهد انجام شد. از افراد تحت مطالعه نمونه خون ناشتا و قبل از خواب گرفته شد و جهت سنجش سطح قند خون و دیگر شاخص‌ها به آزمایشگاه ارسال گردید. تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از آزمون کای دو و رگرسیون لجستیک انجام گرفت.

یافته‌ها: دو گروه از نظر سن و جنس همگن بودند. قند خون ناشتا، قند خون قبل از خواب و HbA1c به طور معنی‌داری در بیماران با نشانگان پای بی قرار بالاتر بود ($P=0/005$) و بین مدت ابتلاء به دیابت ($P=0/0001$)، اختلال حس سطحی ($P=0/0001$) و اختلال موقعیت ($P=0/005$) با این نشانگان نیز ارتباط معنی‌داری دیده شد. با انجام آزمون رگرسیون لجستیک و با در نظر گرفتن عوامل فوق، در حالی که قند خون ناشتا و اختلال حس عمقی ارتباطی را نشان ندادند، همچنان ارتباط قند خون قبل از خواب با نشانگان پای بی قرار، معنی‌دار باقی ماند ($P=0/0001$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه ما نشان داد که در افراد دیابتی با نشانگان پای بی قرار، میزان قند خون قبل از خواب به طور چشم‌گیری بیشتر از بیماران بدون این نشانگان بود.

واژگان کلیدی: نشانگان پای بی قرار، قندخون، دیابت

۱- دانشگاه علوم پزشکی اراک

^{*}نشانی: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، بیمارستان امیرالمؤمنین، گروه داخلی، تلفن: ۰۹۱۸۱۶۲۳۸۵۷، نمابر: ۰۸۶۱۴۱۷۳۳۶۰، پست الکترونیک: rezvanfar@gmail.com

مقدمه

نشانگان پای بی قرار عبارت است از یک احساس ناخوشایند همراه با کرختی آزار دهنده که بیشتر در اندام تحتانی و فقط در هنگام استراحت (شبها) رخ می دهد و با حرکت و تکان دادن پاها از بین می رود [۱،۲]. فراوانی این نشانگان در بیماران دیابتی بیشتر از جمعیت عادی است (۱۷ درصد در مقابل ۱۰ درصد) و در زنان ۲ برابرشایع تر از مردان است [۳-۶]. علاوه بر شواهدی که حاکی از وجود زمینه‌ای فامیلی و احياناً ژنتیکی برای ایجاد این نشانگان می باشد [۷-۱۰]، عوامل مستعد کننده دیگری نیز مطرح می باشند [۱۱-۱۴].

ابتلا به این نشانگان که می تواند باعث افت کیفیت زندگی بیماران دیابتی شود [۱۵،۱۶] و خطر حملات ایسکمیک قلبی و مغزی را هم افزایش دهد [۱۷]، در افراد با نوروپاتی فراوان تر بوده [۱۸] اما صرف نظر از نوروپاتی، مطالعات حاکی از ارتباط این نشانگان با میزان کنترل طولانی مدت قند خون (HbA1c) نیز می باشد [۱۱،۱۶].

از آنجا که در مرور تحقیقات انجام گرفته، مطالعه‌ای که ارتباط بین نشانگان پای بی قرار با میزان قند خون قبل از خواب در بیماران دیابتی نوع ۲ را بررسی کرده باشد نیافتیم، برآن شدیم تا در قالب مطالعه‌ای مقطعی و مورد - شاهدهی این ارتباط را مورد بررسی و تحقیق قرار دهیم.

روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی و از نوع مورد- شاهدهی بود که بر روی ۸۸ بیمار دیابتی نوع ۲، مبتلا به نشانگان پای بی قرار و ۱۹۲ بیمار دیابتی غیر مبتلا به نشانگان پای بی قرار به عنوان گروه شاهد که در فاصله فروردین ۸۸ لغایت مهر ۸۹ جهت کنترل قند خون در بیمارستان امیرالمومنین (ع) اراک بستری شده بودند، انجام گرفت. تشخیص پای بی قرار بر اساس معیارهای موسسه ملی سلامت آمریکا (NIH) و در صورت داشتن تمامی معیارهای چهار گانه مطروحه در جدول ۱ انجام گرفت [۱۹]. افراد تحت مطالعه، بیماران دیابتی تحت درمان با قرص قند بودند که به دلیل عدم کنترل مناسب و برای شروع انسولین درمانی

در بخش غدد بستری شده و فاقد عوارض حاد و یا تهدید کننده حیات از قبیل سکته مغزی، قلبی، نارسائی کلیه، سپسیس، زخم پای دیابتی و غیره بوده و سابقه اخیر مصرف داروهای ضد افسردگی، ضد جنون، ضد تشنج، آرامبخش و اوپیوم را نداشتند. چنانچه بیمار در طول مدت بستری دچار عوارض فوق می گردید از مطالعه کنار گذاشته می شد. پس از درج اطلاعات فردی و سابقه بیماری در پرسشنامه، بیمار از نظر وجود نوروپاتی محیطی شامل حس لمس سطحی و حس موقعیت (position) مورد معاینه قرار می گرفت و آنگاه از نظر وجود یا عدم وجود معیارهای نشانگان پای بی قرار، بررسی شده و نتایج حاصله در پرسشنامه‌ها ثبت می گردید.

در اولین شب بستری بیمار و قبل از شروع تزریق انسولین، نمونه خون جهت اندازه گیری قند خون ساعت ۱۰ شب اخذ گردید و صبح روز بعد، نمونه خون دیگری برای اندازه گیری قند خون ناشتا، هموگلوبین، فریتین سرم، کراتینین و HbA1c گرفته شده و به آزمایشگاه ارسال می گردید.

آنالیز آماری

داده‌های حاصل با استفاده از ویرایش ۱۶ نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شدند. در این مطالعه داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار (mean±SD) نمایش داده شد و اختلاف بین دو گروه با آزمون T-test و یا Mannwithney مورد سنجش قرار گرفت و از آزمون Chi-square برای بررسی اختلاف بین داده های کیفی استفاده شد و سرانجام از آنالیز رگرسیون Binary برای بررسی تاثیر همزمان عوامل مختلف استفاده شد. آماره (P<۰/۰۵) به لحاظ آماری معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

توزیع افراد تحت مطالعه از نظر سن و جنس و همچنین طول مدت ابتلا در جدول شماره ۲ آورده شده است و همانطور که مشاهده می شود طول مدت ابتلا به دیابت در افراد با نشانگان پای بی قرار به طور معنی داری بیشتر از افراد بدون این نشانگان می باشد (P=۰/۰۰۰۱). اختلاف

طور معنی داری بالاتر می باشد. از آنجا که اختلاف مشاهده در قند خون می توانست تحت تاثیر عوامل مخدوش کننده ای چون طول مدت ابتلا به دیابت، وجود اختلال حس سطحی و موقعیت، سطح فریتین، هموگلوبین سرم قند خون ناشتا و سطح HbA1c قرار گرفته باشد تست آماری Binary logistic regression انجام شد و همان طور که در جدول شماره ۳ دیده می شود کماکان ارتباط معنی داری بین قند خون قبل از خواب با فراوانی نشانگان پای بی قرار در حضور متغیرهای مختلف مشاهده می شود ($p=0/0001$). از آنجا که قند خون ناشتا و اختلال حس موقعیت در این روش آماری معنی دار نبوده، در این جدول، آورده نشده است.

حس سطحی در افراد با نشانگان پای بی قرار به طور معنی داری بیشتر از بیماران بدون این نشانگان بود ($38/6$ درصد در مقابل $11/5$ درصد، $(P=0/0001)$). همچنین اختلال حس عمقی و پوزیشن هم در $20/5$ درصد از افراد با نشانگان پای بی قرار و $8/3$ درصد از افراد نشانگان مشاهده شد ($P=0/0005$). نتایج مقایسه دو گروه از نظر متوسط میزان هموگلوبین، فریتین، قند خون ناشتا، قند خون قبل از خواب و شاخص دراز مدت کنترل قند خون (HbA1c) در جدول شماره ۲ به نمایش گذاشته شده است و همانطور که مشاهده می شود در افراد با نشانگان پای بی قرار، سطح هموگلوبین و فریتین بطور چشمگیری پایین تر و مقادیر گلوکز ناشتا، گلوکز قبل از خواب و HbA1c به

جدول ۱- نشانگان پای بی قرار بر اساس معیارهای موسسه ملی سلامت آمریکا (NIH)

۱. اجبار در حرکت پا به علت احساس ناخوشایندی که در پاها ایجاد می شود. گاهی حرکت در دستها یا دیگر اعضای بدن هم ایجاد می شود.
۲. این اجبار در حرکت یا احساس ناخوشایند در هنگام استراحت (خوابیدن و نشستن) شروع می شود یا تشدید می گردد.
۳. اجبار در حرکت یا احساس ناخوشایند کاملاً یا به شکل نسبی با حرکت، قدم زدن یا کشش، بهبود می یابد و با تداوم فعالیت این حس بهبودی ادامه می یابد.
۴. این اجبار در حرکت یا احساس ناخوشایند، عصرها یا شب بدتر می شود و تنها در عصر یا شب اتفاق می افتد.

جدول ۲- مقایسه متغیرهای مختلف در بیماران دیابتی با و بدون نشانگان پای بی قرار

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد
سن	$62 \pm 11/5$	$65 \pm 12/3$
جنس مرد (%)	۷۲/۷	۶۲/۵
مدت ابتلا (سال)	$12/9 \pm 4/8$	$7/4 \pm 4/1$
هموگلوبین سرم (mg/dl)	$12/7 \pm 2/3$	$13/7 \pm 1/6$
فریتین سرم (mg/dl)	$53 \pm 2/24$	$71/3 \pm 22$
هموگلوبین گلیکوزیله (%)	$9/8 \pm 1/4$	$8/8 \pm 2/4$
قند خون ناشتا (mg/dl)	223 ± 45	176 ± 47
قندخون قبل از خواب (mg/dl)	295 ± 57	213 ± 64

مقادیر تمام متغیرها به جز جنس، به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده اند.

† فقط در این موارد آماره p معنی دار بود ($P < 0/05$).

آزمون آماری برای داده های کیفی، chi-square، برای داده های کمی با توزیع همگون T-test و برای داده های کمی ناهمگون Mannwithney می باشد.

نوع مطالعه: مورد- شاهدی- تعداد افراد با نشانگان پای بی قرار (گروه مورد): ۸۸- تعداد افراد بدون نشانگان پای بی قرار (گروه شاهد): ۱۹۲

جدول ۳- خلاصه مدل رگرسیون لجستیک Binary در بیماران دیابتی تحت مطالعه

مدل	متغیر	B	خطای استاندارد	نسبت شانس	فاصله اطمینان	R ²	Percentage Correct
۱	قند شبانه (mg/dl)	۰/۰۱۹	۰/۰۰۲	* ۱/۰۱۹	۱/۰۱۵ - ۱/۰۲۵	۰/۳۶	۷۹/۶
	ضریب ثابت	-۵/۶۸	۰/۶۷				
۲	قند شبانه (mg/dl)	۰/۰۲	۰/۰۰۳	* ۱/۰۲۶	۱/۰۱۹ - ۱/۰۳۳	۰/۶۳	۸۴/۳
	مدت دیابت (سال)	۰/۴۱	۰/۰۶	* ۱/۵۰	۱/۳۳ - ۱/۷۰		
۳	قند شبانه (mg/dl)	۰/۰۳	۰/۰۰۴	* ۱/۰۳	۱/۰۲ - ۱/۰۳	۶۹	۸۸/۹
	مدت دیابت (سال)	۰/۴۰	۰/۰۷	* ۱/۵۰	۱/۳ - ۱/۷	۰/	
۴	فریتین (mg/dl)	- ۰/۰۴	۰/۰۱	* ۰/۹۵	۰/۹۳ - ۰/۹۷		
	ضریب ثابت	-۹/۴۶	۱/۵۰				
۴	قند شبانه (mg/dl)	۰/۰۲	۰/۰۰۴	* ۱/۰۳	۱/۰۲ - ۱/۰۳	۰/۷۲	۹۰
	مدت دیابت (سال)	۰/۴۷	۰/۰۸	* ۱/۶	۱/۳۷ - ۱/۸۸		
۵	فریتین (mg/dl)	-۰/۰۵	۰/۰۱	* ۰/۹۴	۰/۹۲ - ۰/۹۷		
	هموگلوبین گلیکوزیله (%)	۰/۳۶	۰/۱۱	* ۱/۴۳	۱/۱۴ - ۱/۸۰		
۵	قند شبانه (mg/dl)	۰/۳۴	۰/۰۰۵	* ۱/۰۳	۱/۰۲ - ۱/۰۴	۰/۷۷	۸۹/۹
	مدت دیابت (سال)	۰/۵۴	۰/۱۰	* ۱/۷۲	۱/۳۹ - ۲/۱۳		
۵	فریتین (mg/dl)	-۰/۰۹	۰/۲۰	* ۰/۹۶	۰/۸۶ - ۰/۹۴		
	هموگلوبین گلیکوزیله (%)	۰/۵۱	۰/۱۳	* ۱/۶۶	۱/۲۷ - ۲/۱۹		
۵	حس سطحی مختل	۱/۶۶	۰/۶۰	* ۵/۲۸	۱/۶۲ - ۱۷/۲		
	جنس	-۱/۴۷	۰/۵۵	* ۰/۲۳	۰/۰۷ - ۰/۶۳		
۵	هموگلوبین (mg/dl)	۰/۵۵	۰/۲۳	* ۱/۷۳	۱/۰۹ - ۲/۷۳		
	ضریب ثابت	-۲۰/۶	۳/۹۸				

* آماره P کمتر از ۰/۰۱ بود.

منظور از قند شبانه، قند خون ساعت ۱۰ شب می باشد.

آزمون آماری: رگرسیون لجستیک Binary با روش Forward conditional

نوع مطالعه: مورد- شاهدی - تعداد افراد با نشانگان پای بی قرار (گروه مورد): ۸۸- تعداد افراد بدون نشانگان پای بی قرار (گروه شاهد): ۱۹۲

بحث

پای بی قرار با میزان قند خون قبل از خواب را بررسی نکرده بودند. در مطالعه Norma و همکاران مشخص شد که اختلال خواب ایجاد شده ناشی از نشانگان پای بی قرار را در تشدید قند خون صبحگاهی موثر می باشد.

افزایش فراوانی اختلال حس سطحی و عمقی در بیماران دیابتی با نشانگان پای بی قرار در مطالعه ما، منطبق با نتایج Merlino و همکاران [۲۰] و gemignoni و همکاران [۱۷] بود که پلی نورپاتی را در بیماران دیابتی با نشانگان پای بی قرار بیشتر مشاهده کردند ولی همین محققین هم بر این نکته اذعان داشتند که وجود پلی نورپاتی نمی تواند به تنهایی دلیلی برای توجیه همه موارد نشانگان پای بی قرار باشد. در مطالعه ما هم با انجام تست آماری رگرسیون لجستیک مشخص شد که رابطه قند خون قبل از خواب با

نتایج این مطالعه نشان داد که بیماران دیابتی با نشانگان پای بی قرار، قند خون قبل از خواب بالاتری نسبت به بیماران بدون این نشانگان دارند. این بیماران همچنین قند خون ناشتا و HbA1C بالاتری نسبت به بیماران بدون این نشانگان داشتند و در حالی که در آنالیز با مدل رگرسیون لجستیک، نتایج با حضور HbA1C، همچنان معنی دار بود، قند خون ناشتا از این مدل کنار گذاشته شد. در مطالعات انجام شده توسط Norma و همکاران [۱۶] و نیز در مطالعه انجام شده توسط Zucconi و همکاران [۱۱] بین سطح HbA1C با میزان ابتلا به RLS ارتباط معنی داری گزارش شد ولی هیچ کدام از این مطالعات ارتباط نشانگان

دیابت و کاهش عوارض درازمدت دیابت دارد، ممکن است در کاهش نشانگان پای بی قرار هم موثر باشد، اما اثبات این فرضیه نیاز به طراحی مطالعه‌ای کوهورت و بررسی اثر درمان‌های کاهنده قند خون قبل از خواب در کاهش این نشانگان دارد.

سپاسگزاری

از تمامی پرسنل پرستاری و آزمایشگاه بیمارستان امیرالمومنین (ع) اراک به جهت همکاری با این مطالعه تقدیر و تشکر می‌شود. این مطالعه با پشتیبانی مالی معاونت آموزشی و پژوهشی و از محل اعتبارات طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی اراک به انجام رسید که لازم می‌دانیم از همکاری صمیمانه معاونت محترم آموزشی پژوهشی و مدیران و کارشناسان این حوزه نیز کمال تشکر را داشته باشیم.

نشانگان پای بی قرار، حتی با در نظر گرفتن فاکتور وجود یا عدم وجود اختلال حس سطحی همچنان معنی‌دار است ولی در این مدل، اختلال حس عمقی کنار گذاشته شد.

بخش دیگری از نتایج بررسی ما که حکایت از ارتباط میزان هموگلوبین سرم و فریتین با نشانگان پای بی قرار داشت در مطالعات AU O'Keeffe ST و همکاران [۱۴] هم مشاهده شده بود که در مطالعه پیش رو، با انجام تست رگرسیون لجستیک این ارتباط همچنان معنی‌دار باقی ماند. نتایج تحقیق ما همچون مطالعه AU Allen RP و همکاران [۱۲]، Connor JR و همکاران [۱۳] و AU Silber MH و همکاران [۲۱]، موید تاثیر میزان فریتین سرم بر نشانگان پای بی قرار بود.

در مجموع یافته‌های مطالعه ما حاکی از آن بود که بین نشانگان پای بی قرار و قند خون قبل از خواب بیماران دیابتی ارتباط معنی‌داری وجود دارد. کنترل قند خون قبل از خواب، صرف نظر از تاثیری که بر کنترل درازمدت

مأخذ

- Nichols DA, Allen RP, Grauke JH. Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch Intern Med* 2003; 163(19): 2323-9.
- Allen R, Picchietti D, Hening C. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Medicine* 2003; 101-119.
- Hogl B, Kiechl S, Willeit J. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005; 64(11):1920-4.
- Allen RP, Walters AS, Montplaisir J. Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact: REST General Population Study. *Arch Intern Med* 2005; 165(11):1286-92.
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164(2):196-202.
- Happe S, Vennemann M, Evers S. Treatment wish of individuals with known and unknown restless legs syndrome in the community. *J Neurol* 2008; 255:1365-1371.
- Pichler I, Marroni F, Volpato CB. Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate. *Am J Hum Genet* 2006; 79(4):716-23
- Chen S, Ondo WG, Rao S. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Gene* 2004; 74(5):876-85.
- Lohmann-Hedrich K, Neumann A, Kleensang A. Evidence for linkage of restless legs syndrome to chromosome 9p: are there two distinct loci? *Neurology* 2008; 70(9):686-94.
- Desautels A, Turecki G, Montplaisir J. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol* 2005; 62(4):591-6.
- Zucconi M, Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2004; 293-299.
- AU Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. TI MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *So Neurology* 2001; 56(2):263-5.
- AU Silber MH; Richardson JW. TI Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome. *SO Mayo Clin Proc* 2003; 78(1):52-4.
- AU O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. TI Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *SO Age Ageing* 1994; 23(3):200-3.
- Happe S, Reese J, Kolster K. Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2009; 295-305.
- Norma G. Cuellar D.S, Sarah J. Comparison of Glycemic Control, Sleep, Fatigue, and Depression in Type 2 Diabetes with and without Restless Legs Syndrome. *J of clinical sleep medicine* 2008; 4(1): 50-6.

17. Gemignani F, Brindani F, Marbini A. Restless Legs Syndrome and Diabetic Neuropathy. *Sleep* 2008; 31(3):307.
18. LOPES L, LINS C, ADEODATO V. Restless Legs Syndrome and Quality of Sleep in Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2005; 28(11):2633-6.
19. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the Dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006; 67 (1): 125–130.
20. Merlino G, Fratticci L, Valente M. Association of Restless Legs Syndrome in Type 2 Diabetes: A Case-Control Study. *Sleep* 2007; 30(7):866-71.
21. AU Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG. TI Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *SO Neurology* 2003; 61(3):304-9.