

رابطه میزان HbA_{1c} در بدو تشخیص و میزان جوابدهی به درمان در کودکان مبتلا به دیابت نوع یک

سیمین قینی¹؛ مستوره حسینی^{1*}؛ منصور رضایی²

چکیده

زمینه: HbA_{1c} به عنوان یک فاکتور مهم ارزیابی کنترل قند خون بیماران دیابتی طی چندماه گذشته مورد استفاده قرار می گیرد. هدف از مطالعه، استفاده از HbA_{1c} در بدو تشخیص در کودکان دیابتی به عنوان فاکتور پیشگویی کننده کنترل دیابت در ماه های بعد است.

روش ها: در این مطالعه تحلیلی مقایسه ای میزان HbA_{1c} در 60 نفر از کودکان مبتلا به دیابت نوع I در بدو تشخیص بررسی شد و شش ماه بعد از درمان با انسولین دوباره مورد بررسی قرار گرفت. نتایج برای مقایسه HbA_{1c} با آزمون U-من ویتنی و برای ارزش پیشگویی HbA_{1c} با منحنی Roc ارزیابی شد.

یافته ها: در بدو تشخیص، 47 مورد از کودکان دیابتی HbA_{1c} ≤ 8 و 8 مورد HbA_{1c} ≥ 10 داشتند. بعد از شروع درمان و اتمام دوره 6 ماهه، مقادیر HbA_{1c} اندازه گیری شده شامل 39 مورد HbA_{1c} ≤ 8 بود. کسانی که در بدو تشخیص میزان کمتری از HbA_{1c} داشتند (P < 0/05) بعد از 6 ماه از درمان، کنترل قند خون بهتری نشان دادند.

نتیجه گیری: هرچه میزان HbA_{1c} در شروع دیابت کم تر باشد، پس از 6 ماه از درمان، کنترل قندخون بهتر خواهد بود. بنابراین میزان HbA_{1c} در شروع دیابت می تواند نشانه میزان کنترل در آینده باشد.

کلیدواژه ها: هموگلوبین A_{1c}، دیابت تیپ یک، کنترل قند خون

«دریافت: 1393/1/30 پذیرش: 1393/6/25»

1. گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

2. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقای سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

*عهده دار مکاتبات: کرمانشاه، چهار راه حلال احمر، بیمارستان محمد کرمانشاهی، گروه کودکان، تلفن: 0831-7223390

Email: mh.135800@yahoo.com

مقدمه

مدت ناشی از گرفتاری عروق کوچک و بزرگ است (1-3). یک شاخص قابل اعتماد در کنترل بلندمدت قندخون، اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله است. در طی عمر 120 روزه گلبول قرمز، گلوکز با هموگلوبین واکنش هایی انجام می دهد که سبب گلیکوزیله شدن هموگلوبین می شود. HbA_{1c} در واقع نوعی از هموگلوبین می باشد که در آن یک یا دو اسید آمینه والین در زنجیره β هموگلوبین به طور برگشت ناپذیری گلیکوزیله شده اند. این عمل طی 2 مرحله ایجاد می شود: در مرحله اول که سریع و قابل برگشت بوده و بستگی به غلظت گلوکز محیط دارد و حاصلش ماده ناپایدار آلدیمین است که در طی زمان

دیابت نوع یک شایع ترین اختلال متابولیک کودکان و نوجوانان بوده که به پیامدهای جسمی و عاطفی منجر می شود و با افزایش قندخون به عنوان تظاهر اصلی بیوشیمیایی مشخص می گردد. دیابت نوع یک به علت کمبود انسولین ناشی از تخریب سلول های بتا پانکراس ایجاد می شود. افراد مبتلا دچار تغییرات شدید در وضعیت زندگی خود می شوند که از جمله می توان به نیاز روزانه به انسولین خارجی، نیاز به کنترل قندخون و توجه به تغذیه روزانه اشاره نمود. مرگ و میر و ناخوشی این بیماران، به دنبال اختلالات حاد متابولیک و عوارض بلند

دلایل دیگر و سایر بیماری‌ها، اساس مطالعه حاضر است. هدف اصلی از این مطالعه رابطه میزان HbA_{1c} در بدو تشخیص و میزان جوابدهی به درمان در کودکان مبتلا به دیابت نوع یک می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی پس از کسب تأییدیه کمیته اخلاق از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و اخذ رضایت‌نامه کتبی از والدین، بر روی کودکان مراجعه‌کننده به بیمارستان محمد کرمانشاهی کرمانشاه به مدت 16 ماه از اردیبهشت 1391 لغایت شهریور 1392 انجام شد. 60 نفر کودک دیابتی که معیارهای ورود به مطالعه شامل سن زیر 12 سال و مورد جدید دیابت نوع یک (چه به صورت تظاهر کتواسیدوز و چه تنها با افزایش قندخون بدون سابقه قبلی و یا بیماری همراه بودند) را داشتند انتخاب شدند. هیچ‌کدام از بیماران سابقه کتواسیدوز، عدم تزریق و یا تزریق نامناسب انسولین و یا شروع بلوغ در طی 6 ماه را نداشته‌اند. در بدو ورود سطح هموگلوبین A_{1c} نمونه‌ها به روش کروماتوگرافی مورد سنجش قرار گرفت. برای کلیه این کودکان، پرونده تشکیل شده و تحت درمان با انسولین طولانی‌اثر (NPH) و کوتاه‌اثر (REGULAR) در دو نوبت صبح و شب قرار گرفتند. 6 ماه بعد مجدداً هموگلوبین A_{1c} در تمام این کودکان مورد سنجش قرار گرفت. طی مطالعه هر زمان که والدین خواستار خروج از مطالعه شدند با کمال رضایت این امر اتفاق افتاد. به این ترتیب دو مورد به دلیل نقل مکان از مطالعه خارج شدند و بلافاصله نمونه‌های دیگری جایگزین گردید. کودکان با علائم مختلف شامل استفراغ (8/33%)، تاکی‌پنه (15/03%)، پلی‌اورمی (18/33%)، درد شکم (31/66%)، ناکچوری (21/66%)، ضعف و بی‌حالی (3/33%) و تب (1/66%) مراجعه کردند. اطلاعات به‌دست‌آمده توسط نرم‌افزار SPSS 16 مورد تحلیل قرار گرفت و بر اساس این داده‌ها، نقش HbA_{1c} در پیشگویی کنترل قندخون

به صورت تدریجی به کتوآمین پایدار که همان هموگلوبین گلیکوزیله می‌باشد تبدیل می‌گردد (4). وقتی هموگلوبین گلیکوزیله شد به همان شکل باقی می‌ماند، بنابراین افزایش آن در گلبول قرمز نشانگر مقدار متوسط گلوکزی است که گلبول قرمز در طی چرخه حیات خود با آن مواجه شده است و از این جهت است که سطح HbA_{1c} مترادف با غلظت متوسط گلوکز در چهار هفته تا 3 ماه گذشته است. هر قدر غلظت گلوکز و مدت‌زمان مواجهه آن با هموگلوبین بیشتر باشد درصد بیشتری از هموگلوبین قندی می‌شود و تا پایان عمر گلبول‌های قرمز در آن باقی می‌ماند. گلبول‌های قرمز جوان‌تر در شکل‌گیری HbA_{1c} بیش از گلبول‌های قرمز قدیمی مشارکت می‌کنند (5-7). بر پایه روش استفاده شده برای تعیین اندازه هموگلوبین A_{1c}، این اندازه‌ها ممکن است به‌طور کاذب در تالاسمی افزایش و در بیماری سلول داسی شکل کاهش یابد. گرچه ممکن است اندازه هموگلوبین A_{1c} بر پایه روش مورد استفاده برای اندازه‌گیری متغیر باشد اما HbA_{1c} بیشتر از 10 درصد نشانه کنترل ضعیف دیابت، میزان 8-10 درصد دلالت بر کنترل متوسط و HbA_{1c} بین 6-8 درصد نشان‌دهنده کنترل شدید دیابت می‌باشد (8 و 9).

هرچه HbA_{1c} پایین باشد، کنترل متابولیک بهتر خواهد بود و احتمال عوارض میکروواسکولار مانند رتینوپاتی و نفروپاتی کم‌تر می‌باشد. با توجه به اهمیت فوق‌العاده HbA_{1c} در ارزیابی و کنترل قند خون بیماران دیابتی، سعی شده تا از آن به‌عنوان یک شاخص مهم کنترل قند خون در آینده استفاده شود. بنابراین با مدیریت زمان می‌توان هزینه‌های درمانی را کاهش داده و درمان دیابت نوع یک را براساس HbA_{1c} پایه‌ریزی نماییم (10). HbA_{1c} تحت تأثیر یک مورد منفرد هاپیوگلیسمی قرار نمی‌گیرد، بنابراین اندازه‌گیری آن، به‌عنوان نشانه‌ای از کنترل بلندمدت قندخون، نسبت به اندازه‌گیری قند ادراری یا تعیین قندخون، برتری دارد. اندازه‌گیری HbA_{1c} در زمان تشخیص دیابت نوع یک پس از اولین حمله DKA یا پس از کنترل کردن اتفاقی قندخون به

کودکان مبتلا به دیابت نوع یک تعیین گردید.

جنس، مدت زمان علایم و علامت زمان تشخیص) در جدول 1 آورده شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه، 60 نفر از کودکان مبتلا به دیابت نوع یک مراجعه‌کننده به مرکز درمانی محمد کرمانشاهی طی اردیبهشت 1391 تا شهریور 1392 تحت مطالعه قرار گرفتند. هموگلوبین A_{1c} در بدو ورود و 6 ماه بعد مورد سنجش و ارزیابی قرار گرفت. نتایج برای مقایسه HbA_{1c} با آزمون U-من و یتنی و برای ارزش پیشگویی HbA_{1c} با منحنی Roc ارزیابی شد. در هنگام تشخیص، متوسط هموگلوبین افراد دیابتی 8/5±0/6 درصد (در محدوده 6/5-11%) بود. سایر خصوصیات بیماران (سن،

بالاترین میزان هموگلوبین A_{1c} در زمان تشخیص در کودکانی ثبت شد که سن بالاتر (نمودار 1A) و بیشترین مدت زمان علایم را داشتند (نمودار 1B). 37 نفر از بیماران با کتواسیدوز دیابتی در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شدند و بقیه موارد در بخش اطفال بستری گردیدند. میزان هموگلوبین A_{1c} در کودکانی که در بخش مراقبت‌های ویژه بستری بودند (10/50±1/50%) نسبت به کسانی که در بخش بستری بودند (7/50±1/70%) بالاتر بود (P=0/55).

جدول 1- ویژگی نمونه‌های مورد بررسی و ارتباط آن با سطح هموگلوبین گلیکوزیله بیماران

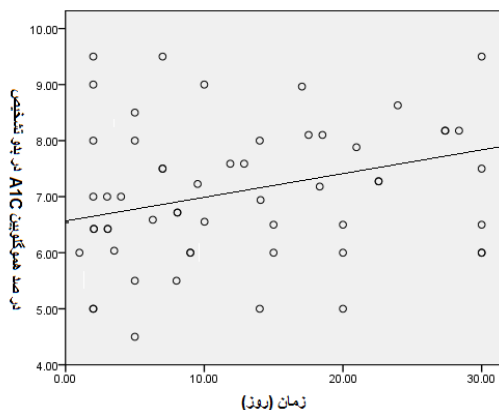
متغیر	محدوده یا میانگین*	**Pvalue	***ضریب همبستگی
سن (سال)	6/04±3/98 (1-13 سال)	0/39	0/27
جنس	پسر 31/29 دختر	0/50	0/25
مدت زمان علائم	9/1±8/20 (1-30 روز)	0/34	0/27

علامت زمان مراجعه کم‌ترین علامت: تب / بیشترین علامت: درد شکمی

*همه مقادیر به جز مواردی که به‌عنوان میانگین مشخص شده‌اند، محدوده را نشان می‌دهند.

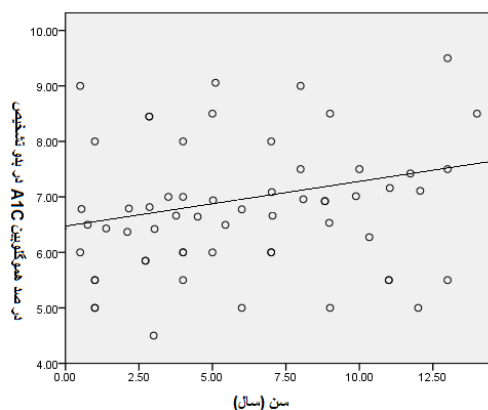
**سطح معناداری با استفاده از تحلیل‌های دومتغیره محاسبه شده است و برابر با P<0/1 می‌باشد

***قدرت ارتباط



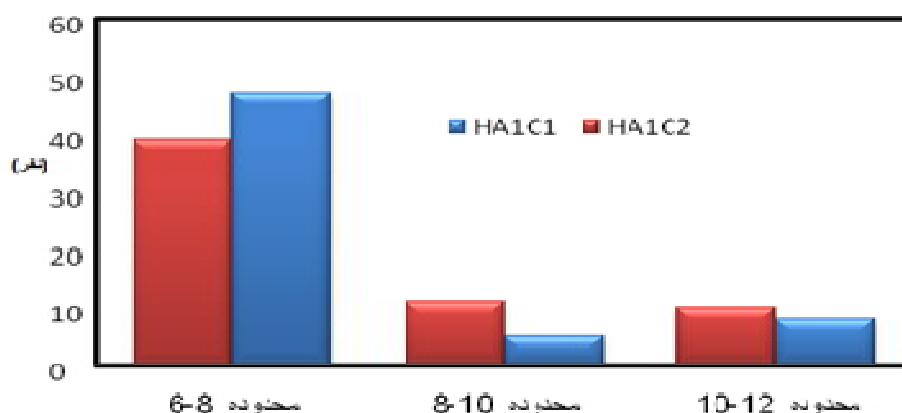
نمودار 1B- ارتباط بین مدت زمان علایم و هموگلوبین A_{1c} بیمار در هنگام

تشخیص (r= 0/27 و P= 0/34)



نمودار 1A- ارتباط بین سن بیمار و هموگلوبین A_{1c} بیمار در هنگام

تشخیص (r= 0/27 و P= 0/39)



نمودار 2- مقایسه محدوده تغییرات سطح HbA_{1c} بر حسب تعداد افراد زمان مراجعه = HbA_{1c1}, 6 ماه بعد = HbA_{1c2}

بعد از 6 ماه از درمان کنترل قند خون بهتری داشته و 82/9 درصد از بیماران $HbA_{1c} \geq 8\%$ داشته‌اند که حاکی از کنترل مناسب قند خون در این مدت بوده است (نمودار 2). نتایج نشان می‌دهد که هرچه سطح HbA_{1c} در بدو تشخیص پایین‌تر باشد در پیشگویی کنترل مناسب قند خون در آینده کمک‌کننده می‌باشد.

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که HbA_{1c} زمان تشخیص با سن زمان تشخیص و مدت زمان علایم ارتباط داشته، به طوری که کودکانی که سن بالاتر و مدت زمان طولانی‌تر تا زمان مراجعه داشته‌اند HbA_{1c} بالاتر دارند. همچنین بدو مراجعه با HbA_{1c} 6 ماه بعد از درمان همخوانی داشته و کودکانی که در بدو شروع بیماری HbA_{1c} پایین‌تری داشته‌اند کنترل بهتری نسبت به کسانی که در ابتدا HbA_{1c} بالاتری داشته‌اند دارند. که این یافته‌ها با نتایج بسیاری از مطالعات انجام شده مشابه است. در مطالعه‌ای که توسط ویسواناتان و همکاران انجام شد، 120 کودک (53 مذکر) دچار دیابت نوع یک، مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سنی آن‌ها $7/6 \pm 3/9$ سال بود. متوسط HbA_{1c} زمان تشخیص $10/9 \pm 1/9$ درصد بوده است. HbA_{1c} زمان تشخیص با سن زمان تشخیص و مدت زمان علایم ارتباط داشت. در کودکانی که دیابت برای آن‌ها جدیداً تشخیص داده شده بود،

بین هموگلوبین A_{1c} در هنگام تشخیص نسبت به جنس ارتباط معناداری وجود نداشت. همه کودکان بعد از تشکیل پرونده تحت درمان با انسولین قرار گرفته و سپس از بیمارستان ترخیص شدند.

بعد از گذشت 6 ماه بیماران مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفتند و میزان هموگلوبین A_{1c} اندازه‌گیری شد. سطح هموگلوبین A_{1c} در هنگام تشخیص و 6 ماه پس از درمان دارای ضریب همبستگی مثبت ($r=0/31$) و معنادار بود. ($P=0/018$)

تفاوت متوسط هموگلوبین A_{1c} در فاصله زمانی 6 ماه ($P<0/016$) معنادار بود. متوسط HbA_{1c} در بدو تشخیص $8/50 \pm 1/60$ درصد و بعد از 6 ماه $8/80 \pm 1/40$ درصد بود. با توجه به منابع موجود، محدوده 6-8 درصد برای HbA_{1c} حاکی از کنترل مناسب دیابت و محدوده بیشتر از 10 درصد دلالت بر کنترل ضعیف دیابت دارد. بر این اساس مقادیر اندازه‌گیری شده به این صورت تفسیر شد. نتایج نشان می‌دهد که در بدو تشخیص، 47 مورد از کودکان دیابتی $HbA_{1c} \geq 8\%$ و 8 مورد $HbA_{1c} \geq 10\%$ داشته‌اند. بعد از شروع درمان و اتمام دوره 6 ماهه، مقادیر اندازه‌گیری شده HbA_{1c} بدین صورت بود از 60 نفر مورد بررسی 39 مورد $HbA_{1c} \geq 8\%$ و 3 مورد $HbA_{1c} \geq 10\%$ داشته‌اند. در مقایسه بین میزان HbA_{1c} بدو تشخیص و 6 ماه بعد از مراجعه نشان داده شد کسانی که در بدو تشخیص میزان کم‌تری از HbA_{1c} را داشته‌اند

در کاهش ریسک هایپوگلیسمی در افراد دیابتی می باشد. یافتن فاکتورهای پیش گویی کننده در کودکان دیابتی به کاهش عوارض دیررس دیابت در آینده کمک خواهد کرد. در این مطالعه طولانی بودن زمان علایم بیمار در ارتباط با میزان بالای HbA_{1c} در زمان تشخیص است که نتایج قبلی دلالت بر این موضوع دارد (14). در حقیقت در کودکان دیابتی که میزان HbA_{1c} ثبت شده بالاتری دارند مدت زمان کنترل مناسب قندخون طولانی تر است. عوامل متعددی بر روی HbA_{1c} اثر می گذارد که شناسایی آنها مشکل است. اشخاصی که به صورت مداوم HbA_{1c} بالاتری دارند در آینده مشکلات بیشتری دارند. یافته های موجود توسط یکسری از عوامل دیگر تحت تأثیر قرار می گیرد. با توجه به این که زمان اندازه گیری HbA_{1c} در افراد متفاوت و در یک بازه زمانی مشخص نبود از نظر جمع آوری داده ها مشکلاتی به وجود آمد. در ضمن در بیمارانی که وضعیت جسمی مناسبی نداشتند ممکن بود این عامل بر روی میزان HbA_{1c} بدو تشخیص تأثیر بگذارد (12). هرچند که از HbA_{1c} به عنوان یک عامل مناسب در کنترل قند خون در آینده استفاده می شود باید توجه نمود که ریسک فاکتورهایی مانند زندگی کردن با یک والد و همچنین عدم مشارکت در قرار ملاقات ها بر روی دیابت افراد اثر نامناسب می گذارد.

نتیجه گیری

در این مطالعه میزان HbA_{1c} اولیه در کودکان با سن بالاتر و مدت زمان علایم طولانی تر نیاز به کنترل با مدت زمان بیشتری دارد. نکته حایز اهمیت این است که میزان HbA_{1c} ارتباط معناداری با جنس بیمار ندارد. در مجموع، نتایج این پژوهش نشان می دهد که میزان HbA_{1c} در شروع دیابت می تواند یک فاکتور مناسب پیشگویی کننده کنترل دیابت در آینده باشد.

HbA_{1c} زمان تشخیص و یک سال پس از تشخیص با کنترل قندخون بعدی مرتبط بود (12) که یافته های فوق با مطالعه ما همخوانی دارد. در مطالعه کاظم نژاد و فرشباغ نشان داده شد که بین متغیر سن و مدت زمان ابتلا به دیابت با HbA_{1c} ارتباط معنادار آماری وجود دارد که نتایج موجود در این مطالعه در توافق با این مورد است (13).

در مطالعه هیلارد و همکاران که بر روی بیماران دیابتی نوع یک (18-13 سال) انجام شد، HbA_{1c} اولیه با عوارض و کنترل قندخون یک سال بعد مورد بررسی قرار گرفت و به نقش پیشگویی کننده HbA_{1c} در ایجاد عوارض و کنترل قند خون یک سال آینده بیماران دیابتی نوع یک اشاره گردید (14). با توجه به این که در مطالعه موجود سن افراد در محدوده 1-13 سال بود بررسی عوارض ناشی از دیابت به دلیل کوتاه بودن زمان بررسی (دوره 6 ماهه) مقدور نبود. یافته های مطالعه حاضر و مطالعات قبلی در مورد نقش پیشگویی کننده HbA_{1c} در کنترل دیابت نوع یک مطابقت دارد.

در مطالعه زیگلر و همکاران که بر روی کودکان دیابتی نوع یک زیر 6/5 سال انجام شد، از HbA_{1c} به عنوان یکی از فاکتورهای پیشگویی کننده کنترل قند خون طی ماه های آینده یاد شده است. در این مطالعه نقش HbA_{1c} در پیشگویی کنترل قند خون آینده از سایر فاکتورهای دیگر شامل رژیم انسولین، اندازه گیری گلوکز خون روزانه و میزان هیپوگلیسمی اولیه قوی تر بوده است (15). در مطالعه کریستوفر و همکاران مشخص شد که هرچه میزان HbA_{1c} اولیه کم تر باشد (کم تر از 7%) در آینده عوارض میکروواسکولار و مرگ و میر کم تر شده است (16).

سطح HbA_{1c} منعکس کننده میانگین قند خون در 2-3 ماه گذشته می باشد و در ارتباط با مدت زمان علامت دار بودن بیمار است. متعادل کردن HbA_{1c} یک هدف درمانی

References

- Gonder-Frederick LA, Cox D J, Ritterband LM. Diabetes and behavioral medicine: the second decade. J Consult Clin Psychol. 2002;70(3):611-25.

2. Kent D, Campochiaro PA. Diabetic retinopathy ophthalmopathy. In: Sperling MA. Type I diabetes; etiology and treatment. 1st ed. New Jersey: Humana press. 2003;1:393-404.
3. Vats A, Derubertis E. Diabetic nephropathy. In: Sperling MA. Type I diabetes; etiology and treatment. 1st ed. New Jersey: Humana press. 2003;1:409-17.
4. Heisler M, Bouknight RR, Hayward RA, Smith DM, Kerr EA. The relative importance of physician communication, participatory decision making, and patient understanding in diabetes self-management. *J Gen Intern Med.* 2002;17(4): 243-52.
5. Seyedian M, Falah M, Nourouzian M, Nejat S, Delavar A, Ghasemzadeh Ha. Validity of the Farsi version of Mini-Mental State Examination. *J Med Counc I R Iran.* 2008;25(4):408-14.
6. Toobert DJ, Hampson SE, Glasgow RE. The summary of diabetes self-care activities measure: results from 7 studies and a revised scale. *Diabetes Care.* 2000;23(7):943-50.
7. Hadavi M, Dallaki AS, Holakoei M. Prevalence of depression among women referred to health service center. *Iran Nurs Res.* 2007;1(2):76-80.
8. Alemzadeh R. Diabetes mellitus. In: Richard E, Behrman RM, Kliegman BF. *Stanton Nelson Textbook of pediatrics.* 19th ed. Philadelphia: Elsevier. 2011;1968-90.
9. Osterman-Golkar SM, Vesper HW. Assessment of the relationship between glucose and A1c using kinetic modeling. *J Diab Comp.* 2006;20:285-94.
10. Willam W, Etay JR, Myron JL. *Curre diagnosis & treatment pediatrics.* 20th ed. London: MC Graw Hill. 2010:732-5.
11. Jopes N, Karen JM, Kilegman R, Jenson H, Behrman R. *Nelson essentials of pediatrics.* 6th ed. Philadelphia: Saunders. 2011;633-5.
12. Viswanathan V, Sneerinear MR, Miller A, Eugster EA, Dimeglio LA. The utility of hemoglobin A1C at diagnosis for prediction of future glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clinpract.* 2011;92(1):65.
13. Kazemnegad A, Farshbaf A. [Factors affecting the increase in Glycosylated Hemoglobin in diabetic patients in Kashan (Persian)]. *Journal of Medical Science: Pathobiology.* 1999;2(1):41-4.
14. Hilliard ME, Guilfovele SM, Dolan ML, Hood KK. Prediction of adolescent glycemic control one year after diabetes-specific family conflict. *Diabetes Metab.* 2011;36(5):409-13.
15. Ziegler R, Heidtmann B, Rosenbauer J. Factor that predict glycemic control in children diagnosed with type one before 6.5 years of age. *Diabetes Metab.* 2011;12(1):11-7.
16. Christopher D, Saudek MD, Rachel L, Derr MD, Rita R, Kalyani MD. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA.* 2006;295(14):1688-97.