

فراوانی و عوامل خطر ساز دیابت به دنبال شروع درمان با گلوکوکورتیکوئید در مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس در بیمارستان رازی تهران

دکتر نفیسه اسماعیلی^{۱،۲}
دکتر طاهره سوری^۳
دکتر نوشین شیرزاد^۴
دکتر مریم وحیدمقدم^۲
دکتر عباس کریمی^۱

۱. مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون تاولی، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴. مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسئول:
دکتر عباس کریمی

تهران، خیابان وحدت اسلامی، پایین‌تر از میدان وحدت اسلامی، بن‌بست رازی، بیمارستان رازی
پست الکترونیک:
a-karimi@sina.tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

هدف: پمفیگوس ولگاریس شایع‌ترین بیماری تاولی خودایمنی است. درمان استاندارد بیماری پردنیزولون به همراه یک داروی کمکی سرکوب‌کننده‌ی ایمنی مثل آزاتیوپرین یا سیکلوفسفامید می‌باشد. حدود ۵٪ تا ۱۵٪ از مرگ‌ومیر بیماری به دلیل عوارض استروئیددرمانی است. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی و عوامل خطر ساز دیابت ناشی از درمان با گلوکوکورتیکوئید در بیماران پمفیگوسی بستری شده در بیمارستان رازی طی سال‌های ۱۳۸۸ و ۱۳۸۹ بود.

روش اجرا: در این مطالعه‌ی مقطعی، ۱۷۷ بیمار با تشخیص اولیه‌ی پمفیگوس ولگاریس که برای اولین بار جهت دریافت درمان بستری شده بودند از نظر سن، جنس، پرفشاری خون، شاخص توده‌ی بدنی (BMI)، سابقه‌ی خانوادگی دیابت، نوع داروهای مصرفی قبل و بعد درمان، مقادیر قند خون ناشتا، تری‌گلیسیرید، لیپوپروتئین با تراکم کم و لیپوپروتئین با تراکم زیاد در بدو بستری و طی سه هفته بعد از درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: براساس مقدار قند خون ناشتا، طی سه هفته ارزیابی، ۱۵/۸٪ بیماران (۲۹ بیمار) مبتلا به دیابت تشخیص داده شدند ($P < 0/05$). ارتباط معنی‌داری بین سن، BMI، HbA1c، لیپوپروتئین با تراکم زیاد و مصرف داروهای اعصاب با بروز دیابت در افراد مورد مطالعه به دست آمد ($P < 0/05$) ولی بین جنسیت، سابقه‌ی خانوادگی، پرفشاری خون، مقادیر تری‌گلیسیرید و لیپوپروتئین با تراکم کم با بروز دیابت ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: اندازه‌گیری قند خون ناشتا قبل از شروع درمان و طی سه هفته‌ی بستری، امکان تشخیص زودهنگام دیابت را در مبتلایان به بیماری خودایمنی تاولی تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید امکان‌پذیر می‌کند. به‌علاوه بررسی عواملی مانند سن، BMI، HbA1c و لیپوپروتئین با تراکم زیاد، سابقه‌ی مصرف داروی اعصاب در زمان بستری و طی درمان می‌تواند امکان اقدامات سریع‌تری را برای تشخیص و درمان دیابت ناشی از گلوکوکورتیکوئید فراهم سازد.

کلیدواژه‌ها: پمفیگوس، دیابت، گلوکوکورتیکوئید

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۲/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۴/۱۶

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۳۹۴، دوره‌ی ۶ (۳): ۱۴۶-۱۴۰

مقدمه

متوسط سن شروع بیماری در ایران ۴۲ سال (کمتر از میانگین جهانی ۶۰ سال) و نسبت ابتلای زن به مرد ۱/۵ به ۱ گزارش شده است که نشانگر تفاوت‌های جغرافیایی و نژادی در سیر بالینی و زیست‌شناختی بیماری می‌باشد^۱. میزان بروز تقریبی این بیماری در مطالعات مختلف ۰/۵ در ۱ میلیون تا ۵ در ۱ میلیون^۲

پمفیگوس ولگاریس شایع‌ترین بیماری تاولی خودایمنی است که در اثر واکنش اتوانتی‌بادی‌های ساخته‌شده علیه آنتی‌ژن‌های کراتینوسیتی پوست باعث شکل‌گیری ضایعات تاولی پوستی می‌گردد^۱.

درمان با گلوکوکورتیکوئید در بیماران مبتلا به پمفیگوس و ارزیابی عوامل خطر ساز مرتبط با آن بود.

روش کار

در این مطالعه‌ی مقطعی، فراوانی دیابت به دنبال شروع درمان با گلوکوکورتیکوئید و عوامل خطر ساز مرتبط با آن در بیماران مبتلا به پمفیگوس بستری در بیمارستان رازی که طی سال‌های ۱۳۸۸ و ۱۳۸۹ حداقل برای سه هفته بستری شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفت. پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیماران وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه، ابتلا به بیماری پمفیگوس تازه تشخیص داده شده که قبل از بستری سابقه‌ی مصرف کورتیکواستروئید سیستمیک نداشته و کاندید درمان با کورتیکواستروئید بودند، تعیین شد. خودداری از پذیرش رضایت‌نامه‌ی کتبی مبنی بر استفاده از پرونده‌ی بیمار برای اهداف پژوهشی و بیماری دیابت تشخیص داده شده، معیارهای وارد نشدن به مطالعه بودند.

پس از اندازه‌گیری قد، وزن، فشارخون دیاستولی و سیستولی، جنسیت، سابقه‌ی خانوادگی دیابت، ابتلا به دیابت پیش از درمان ثبت شده، و سطوح پلاسمایی قند خون ناشتا (Fasting Blood Sugar [FBS]) و HbA1c برای بیماران وارد شده به مطالعه اندازه‌گیری شد. فشارخون پس از ۳۰ دقیقه استراحت در حالت درازکش از دست چپ گرفته شد. اندازه‌گیری قند خون به روش گلوکز اکسیداز، HbA1c به روش HPLC و بقیه‌ی اندازه‌گیری‌ها به روش بیوشیمیایی انجام شد. سطوح پلاسمایی FBS بیشتر از ۱۰۰ و کمتر از ۱۲۶ نشانگر اختلال گلوکز ناشتا (Impaired Fasting Glucose [IFG]) و مقادیر HbA1c بین ۵٫۷٪ تا ۶٫۴٪ دال بر پره‌دیابتیک بودن بیماران بود. مقادیر FBS هر هفته به صورت منظم در بیماران بستری اندازه‌گیری شد. سطوح لیپوپروتئین با

و شیوع سالانه‌ی آن در تهران ۱٫۶ در ۱ میلیون و برای کل کشور ۱ در ۱ میلیون گزارش شده است.^۳ در گذشته تمام موارد بیماری به مرگ منجر می‌شد که اکثراً به خاطر عفونت‌های جلدی بود. حدود ۵٪ تا ۱۵٪ مرگ‌ومیر بیماری به دلیل عوارض درمان با کورتیکواستروئید است^{۴-۶}. یکی از مهم‌ترین عوارض مصرف کورتیکواستروئیدها، افزایش قند خون و بروز دیابت می‌باشد^{۷،۸}.

بر اساس مطالعه‌ی Kern و همکاران خطر بروز دیابت ناشی از کورتیکواستروئید در بیماری‌های التهابی روده (Inflammatory Bowel Diseases [IBD])، هپاتیت خودایمن و پیوند کبد با وضعیت بدنی، سن و دوز درمانی مرتبط می‌باشد به طوری که در یک دوره کوتاه تا متوسط درمانی، پیش‌آگهی افراد مبتلا به دیابت خوب است و به خوبی به درمان جواب می‌دهند در حالی که اگر این دوره درمانی طولانی شود، ممکن است خطر بیماری قلبی - عروقی افزایش یابد.^۹

مقاومت انسولینی ناشی از گلوکوکورتیکوئید نیز باعث اختلال در عملکرد (Insulinogenic Index (IGI) می‌شود که با افزایش سن مبتلایان تشدید می‌گردد.^{۱۰} در هیپرگلیسمی القاشده توسط گلوکوکورتیکوئید، دوز تجمعی گلوکوکورتیکوئید و طول مدت درمان از عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی قوی القای دیابت هستند.^{۱۱} دیابت در بیماران دارای عوامل خطر ساز با احتمال بیشتری رخ می‌دهد. بررسی بروز دیابت و شناسایی عوامل خطر ساز آن در مبتلایان به پمفیگوس تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید، می‌تواند در ارزیابی و پیگیری بیماران دارای این عوامل در فواصل زمانی کوتاه‌تر کمک‌کننده باشد تا در صورت بروز دیابت در همان مراحل ابتدایی تحت درمان قرار گرفته یا حتی درمان پیشگیرانه برای آن‌ها آغاز شود. به این ترتیب احتمال نیاز به کاهش یا قطع داروی مؤثر طی درمان بیماری زمینهای، کاهش می‌یابد.

هدف از این مطالعه تعیین فراوانی دیابت ناشی از

جدول ۱: فراوانی دیابت به‌دنبال شروع درمان با گلوکوکورتیکوئید در مبتلایان به پمفیگوس و ارتباط آن با عوامل خطر ساز مورد مطالعه

عوامل خطر ساز	دیابتی	غیردیابتی	P
جنسیت	مرد ۱۱/۴٪ (۱۰)	۸۸/۶٪ (۷۸)	۰/۱۴
	زن ۲۰/۲٪ (۱۸)	۷۹/۸٪ (۷۱)	
سابقه‌ی خانوادگی	بله ۱ (۲۵٪)	۳ (۷۵٪)	۰/۵
	خیر ۱۵/۶٪ (۲۷)	۸۴/۴٪ (۱۴۶)	
مصرف داروهای اعصاب	بله ۳۴/۶٪ (۹)	۶۵/۴٪ (۱۷)	۰/۰۰۹
	خیر ۱۲/۶٪ (۱۹)	۸۷/۴٪ (۱۳۲)	
مصرف داروهای ایزونیازید، آزاتیوپرین و میکوفنولات موقتیل	بله ۱۶/۴٪ (۲۱)	۸۳/۶٪ (۱۰۷)	۰/۸۲
	خیر ۱۴/۳٪ (۷)	۸۵/۷٪ (۴۲)	

به دیابت یا پره‌دیابتیک بودن و ابتلا به دیابت پس از درمان با گلوکوکورتیکوئیدها مشاهده شد ($P < 0.05$). به نظر می‌رسد مبتلایان به پمفیگوس به‌دنبال شروع درمان در سنین بالا و BMI بالا مستعد دیابت هستند. اختلاف معنی‌داری در BMI، بالابودن فشارخون سیستولیک و دیاستولیک برای زنان و مردان وجود داشت (جدول ۲).

میانگین \pm انحراف معیار سطوح پلاسمایی HbA1c و FBS (بدوبستری، هفته‌ی اول، دوم و سوم) در گروه مستعد به دیابت (پره‌دیابت) به ترتیب 111 ± 6 و 119.12 ± 33.6 ، 121.11 ± 31.43 ، 103.57 ± 13.47 و 123.69 ± 46.41 میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌دست آمد که در دو گروه مستعد و غیرمستعد برای ابتلا به دیابت، اختلاف معنی‌داری وجود داشت (جدول ۳). میانگین \pm انحراف معیار متغیرهای فوق در مبتلایان به دیابت پس از درمان به ترتیب 624 ± 0.71 ، 1271 ± 108 ، 151.54 ± 37.43 ، 156.93 ± 13.58 و 158.86 ± 42.34 میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌دست آمد. ارتباط معنی‌داری بین این مقادیر و دیابت پس از درمان وجود داشت ($P < 0.05$). براساس نتایج

تراکم زیاد (High Density Lipoprotein [HDL])، تری‌گلیسیرید (Triglyceride [TG]) و لیپوپروتئین با تراکم کم (Low Density Lipoprotein [LDL]) نیز همانند FBS در چهار نوبت بررسی شد. برای مقایسه‌ی داده‌های کیفی از آزمون مربع کای، برای داده‌های کمی دارای توزیع نرمال از آزمون t جفتی و برای داده‌های کمی دارای توزیع غیرنرمال از آزمون غیرپارامتریک Mann-Whitney استفاده شد. برای تحلیل داده‌ها از نسخه‌ی ۱۶ نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) استفاده شد. سطح معنی‌داری، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۷۷ بیمار با تشخیص پمفیگوس که در یک بازه‌ی زمانی دوساله در بیمارستان رازی بستری شده و تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید قرار داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۸۹ نفر (۵۰/۳٪) از بیماران زن و ۸۸ بیمار (۴۹/۷٪) مرد بودند. یکصد و بیست و هشت بیمار (۷۲/۳٪) هم‌زمان با سابقه‌ی مصرف گلوکوکورتیکوئید، داروهای ایزونیازید (۳۰ بیمار)، آزاتیوپرین (۱۰۹ بیمار) و میکوفنولات موقتیل (۸ بیمار) را داشتند.

هم‌چنین، ۴۸ بیمار (۲۷/۱٪) سابقه‌ی مصرف داروهای اعصاب را ذکر کردند. چهار بیمار (۲/۳٪) دارای سابقه‌ی خانوادگی دیابت بودند و ۹۴ بیمار (۵۳/۱٪) در ابتدای مطالعه پره‌دیابتیک و ۲۸ بیمار (۱۵/۸٪) پس از آغاز درمان مبتلا به دیابت تشخیص داده شدند. ارتباط معنی‌داری به‌دنبال شروع درمان با گلوکوکورتیکوئید و ابتلا به دیابت در این بیماران وجود داشت ($P < 0.001$). ارتباط معنی‌داری بین جنسیت، سابقه‌ی خانوادگی دیابت، مصرف داروهای اعصاب و سایر داروها با دیابت ناشی از شروع درمان با گلوکوکورتیکوئید وجود نداشت (جدول ۱). ارتباط معنی‌داری بین سن و BMI با استعداد ابتلا

جدول ۲: مقایسه‌ی میانگین عوامل خطر ساز مورد بررسی در دو جنس، مبتلایان به پره‌دیابت و مبتلایان به دیابت پس از درمان

میانگین \pm انحراف معیار	سن (سال)	وزن (kg)	BMI (Kg/m ²)	فشارخون سیستولی	فشارخون دیاستولی
مرد	۴۴٫۸۶ \pm ۱۳٫۱۹	۶۸٫۰۹ \pm ۱۱٫۸۲	۲۳٫۸۸ \pm ۳٫۹۲	۱۱۸٫۲۵ \pm ۱۲٫۶۲	۷۷٫۳۹ \pm ۷٫۹۱
زن	۴۶٫۷۱ \pm ۱۶٫۲۵	۶۵٫۰۲ \pm ۱۲٫۷۷	۲۶٫۴۸ \pm ۴٫۹۵	۱۱۲٫۲۵ \pm ۱۵٫۶۸	۷۲٫۲۹ \pm ۹٫۳۲
	P=۰٫۰۴	P=۰٫۱	P<۰٫۰۰۰۱	P=۰٫۰۰۶	P<۰٫۰۰۰۱
مبتلا به پره‌دیابت	۴۹٫۲۰ \pm ۱۴٫۶۶	۶۵٫۴۸ \pm ۱۲٫۵۲	۲۵٫۳۱ \pm ۴٫۹۶	۱۱۶٫۶۰ \pm ۱۴٫۸۱	۷۵٫۰۵ \pm ۸٫۹۳
خیر	۴۱٫۹۳ \pm ۱۴٫۰۵	۶۷٫۷۵ \pm ۱۲٫۱۵	۲۵٫۰۵ \pm ۴٫۲۸	۱۱۳٫۶۹ \pm ۱۴٫۱۱	۷۴٫۵۷ \pm ۹٫۱۲
	P=۰٫۰۰۱	P=۰٫۰۲۲	P=۰٫۰۲۲	P=۰٫۰۳۶	P=۰٫۰۸۵
مبتلا به دیابت	۵۲٫۵۴ \pm ۱۵٫۳۳	۶۶٫۶۴ \pm ۹٫۹۱	۲۶٫۸۵ \pm ۵٫۹۵	۱۱۸٫۵۷ \pm ۲۰٫۴	۷۴٫۸۲ \pm ۸٫۹۷
پس از درمان	۴۴٫۵۲ \pm ۱۴٫۴۰	۶۶٫۵۳ \pm ۱۲٫۸۰	۲۴٫۸۸ \pm ۴٫۳۱	۱۱۴٫۶۰ \pm ۱۳٫۱۲	۷۴٫۸۳ \pm ۹٫۰۳
	P=۰٫۰۰۸	P=۰٫۰۹۶	P=۰٫۰۰۳	P=۰٫۰۴۳	P=۰٫۰۸۵
کل	۴۵٫۷۹ \pm ۱۴٫۷۹	۶۶٫۵۵ \pm ۱۲٫۳۶	۲۵٫۱۹ \pm ۴٫۶۴	۱۱۵٫۲۳ \pm ۱۴٫۵۲	۷۴٫۸۲ \pm ۹

مقادیر HDL بدو بستری بیماران با و بدون تشخیص دیابت ارتباط معنی‌داری وجود داشت. برای سایر عوامل خطر ساز ذکر شده‌ی بالا ارتباط معنی‌داری به دست نیامد (جدول ۴). بین مقادیر HDL (بدو بستری، هفته‌ی اول و دوم) زنان و مردان ارتباط معنی‌داری وجود داشت و اختلاف بین سایر عوامل خطر ساز در زنان و مردان معنی‌دار نبود (جدول ۴).

بحث

در این مطالعه ۱۷۷ بیمار با تشخیص اولیه‌ی پمفیگوس که برای اولین بار جهت دریافت درمان به مدت حداقل سه هفته در بیمارستان رازی بستری شده بودند، از نظر ابتلا به دیابت ارزیابی شدند.

به دست آمده اختلاف معنی‌داری بین سطوح پلاسمایی HbA1c و FBS اولیه زنان و مردان مشاهده نشد (جدول ۳). ولی نتایج FBS هفته‌ی دوم و سوم معنی‌دار بود که بیانگر استعداد ابتلای بیشتر زنان نسبت به مردان برای دیابت می‌باشد (جدول ۳).

میانگین و انحراف معیار سطوح پلاسمایی TG، HDL و LDL اولیه، هفته‌ی اول، دوم و سوم در افراد مستعد به دیابت و مبتلایان به دیابت پس از شروع به درمان در جدول ۳ و ۴ نشان داده شده است. هیچ‌کدام از این عوامل خطر ساز با استعداد ابتلا به دیابت ارتباط معنی‌داری نداشتند. هم‌چنین ارتباط بین سطوح پلاسمایی این متغیرها و ابتلا به دیابت پس از شروع درمان معنی‌دار نبود. در گروه دیابت پس از درمان

جدول ۳: مقایسه‌ی میزان خطر دیابت بر اساس سطوح پلاسمایی HbA1c، FBS و LDL در بیماران مورد مطالعه

میانگین \pm انحراف معیار	HbA1c	FBS بدو بستری	FBS هفته‌ی اول	FBS هفته‌ی دوم	FBS هفته‌ی سوم	LDL بدو بستری	LDL هفته‌ی اول	LDL هفته‌ی دوم	LDL هفته‌ی سوم
مردان	۵٫۶۹ \pm ۰٫۷۹	۹۷٫۲۳ \pm ۱۲٫۵۱	۱۱۰٫۸۲ \pm ۲۹٫۶۴	۱۰۳٫۹۳ \pm ۲۶٫۶۸	۱۰۳٫۰۸ \pm ۳۴٫۲۱	۱۰۵٫۲۸ \pm ۴۰٫۸۳	۹۷٫۲۱ \pm ۳۹٫۶۰	۱۰۷٫۱۶ \pm ۳۹٫۷۸	۱۱۳٫۳۹ \pm ۴۳٫۴۶
زن	۵٫۶۸ \pm ۰٫۸۴	۹۸٫۲۰ \pm ۱۳٫۷۲	۱۰۹٫۲۵ \pm ۲۲٫۳۳	۱۱۱٫۶۶ \pm ۳۰٫۶۲	۱۱۵٫۱۲ \pm ۴۳٫۲۲	۱۰۹٫۹۷ \pm ۳۶٫۴۵	۱۰۳٫۶۲ \pm ۲۸٫۴۹	۱۰۶٫۷۲ \pm ۳۳٫۴۹	۱۰۵٫۳۷ \pm ۳۵٫۵۶
	P=۰٫۰۹۵	P=۰٫۰۹۵	P=۰٫۰۸۱	P=۰٫۰۰۵	P=۰٫۰۰۵	P=۰٫۰۳۷	P=۰٫۰۲۲	P=۰٫۰۹۲	P=۰٫۰۳۷
مبتلا به پره‌دیابت	۶٫۱۱ \pm ۰٫۷۵	۱۰۳٫۵۷ \pm ۱۳٫۴۷	۱۲۱٫۱۱ \pm ۳۱٫۴۳	۱۱۹٫۱۲ \pm ۳۳٫۶	۱۲۳٫۶۹ \pm ۴۶٫۴۱	۱۱۱٫۱۹ \pm ۴۰٫۸۸	۱۰۲٫۲۷ \pm ۳۶٫۴۳	۱۰۴٫۴۳ \pm ۳۳٫۲۶	۱۰۸٫۹۸ \pm ۳۷٫۴۲
خیر	۵٫۲ \pm ۰٫۵۷	۹۱٫۰۸ \pm ۸٫۸۹	۹۷٫۴۸ \pm ۹٫۸۸	۹۵٫۰۲ \pm ۱۴٫۲	۹۲٫۶۵ \pm ۱۹٫۳۳	۱۰۲٫۶۱ \pm ۲۵٫۷۸	۹۸٫۴۱ \pm ۳۲٫۲۴	۱۰۹٫۸۱ \pm ۳۹٫۹۰	۱۰۸٫۷ \pm ۴۱٫۸۰
	P<۰٫۰۰۰۱	P<۰٫۰۰۰۱	P<۰٫۰۰۰۱	P<۰٫۰۰۰۱	P<۰٫۰۰۰۱	P<۰٫۰۰۰۱	P=۰٫۰۴۶	P=۰٫۰۶۱	P=۰٫۰۹۷
مبتلا به دیابت	۶٫۲۴ \pm ۰٫۷۱	۱۰۸ \pm ۱۲٫۷۱	۱۵۱٫۵۴ \pm ۳۷٫۴۳	۱۵۶٫۹۳ \pm ۱۳٫۵۸	۱۵۸٫۸۶ \pm ۴۲٫۲۴	۱۱۴٫۷۹ \pm ۳۳٫۴۶	۱۰۵٫۱۱ \pm ۴۰٫۰۶	۹۷٫۸۳ \pm ۲۹٫۴۶	۱۱۰ \pm ۳۵٫۹۲
پس از درمان	۵٫۵۸ \pm ۰٫۷۹	۹۵٫۷۹ \pm ۱۲٫۲۹	۱۰۲٫۲۳ \pm ۱۴٫۰۸	۹۸٫۵۹ \pm ۱۶٫۴۳	۹۹٫۷۹ \pm ۳۱٫۰۶	۱۰۶٫۳ \pm ۳۹٫۵۱	۹۹٫۵۷ \pm ۳۳٫۴۱	۱۰۸٫۹۱ \pm ۳۷٫۴۶	۱۰۸٫۵۳ \pm ۴۰٫۲۷
	P<۰٫۰۰۰۱	P<۰٫۰۰۰۱	P<۰٫۰۰۰۱	P<۰٫۰۰۰۱	P<۰٫۰۰۰۱	P=۰٫۱۱	P=۰٫۰۴۴	P=۰٫۰۱۷	P=۰٫۰۸۹
کل	۵٫۶۸ \pm ۰٫۸۱	۹۷٫۷۲ \pm ۱۳٫۱۱	۱۱۰٫۰۳ \pm ۲۶٫۵۹	۱۰۷٫۸۲ \pm ۲۸٫۹۱	۱۰۹٫۱۲ \pm ۳۹٫۴۱	۱۰۷٫۶۴ \pm ۳۸٫۶۵	۱۰۰٫۴۵ \pm ۳۴٫۴۸	۱۰۶٫۹۳ \pm ۳۶٫۴۴	۱۰۸٫۸۶ \pm ۳۹٫۱۱

جدول ۴: مقایسه‌ی میزان خطر دیابت براساس عوامل خطرهای TG و HDL در دو گروه پره‌دیابتیک و دیابت پس از درمان

میانگین \pm انحراف معیار	TG بدو بستری	TG هفته‌ی اول	TG هفته‌ی دوم	TG هفته‌ی سوم	HDL بدو بستری	HDL هفته‌ی اول	HDL هفته‌ی دوم	HDL هفته‌ی سوم
مردان	۱۲۱،۰۲ \pm ۹۱،۵	۱۵۶،۰۲ \pm ۸۰،۴۸	۱۸۵،۳۷ \pm ۸۸،۰۴	۱۶۴،۹۵ \pm ۷۷،۳۵	۴۰،۹۴ \pm ۱۰،۲۱	۵۰،۶۹ \pm ۱۳،۶۵	۵۵ \pm ۱۴،۴۷	۵۵،۸۸ \pm ۱۸،۷۶
زنان	۱۲۸،۵۵ \pm ۶۶،۷۰	۱۶۷،۹۷ \pm ۸۷،۸۴	۱۸۳،۲ \pm ۷۷،۵۶	۱۵۲،۵۵ \pm ۵۲،۰۱	۴۶،۵۷ \pm ۱۳،۸۶	۵۶،۳۳ \pm ۱۵،۳۹	۶۱،۷۵ \pm ۱۵،۹۰	۶۳،۰۷ \pm ۱۹،۶۸
	$P=۰،۶۷$	$P=۰،۳$	$P=۰،۹۱$	$P=۰،۳۸$	$P=۰،۰۶$	$P=۰،۰۱$	$P=۰،۰۱$	$P=۰،۰۱$
پره‌دیابتیک	۱۲۶،۳۲ \pm ۵۷،۵۹	۱۶۳،۴۳ \pm ۸۴،۲۸	۱۸۰،۸۳ \pm ۷۹،۹۹	۱۶۴،۰۹ \pm ۷۴،۲۰	۴۳،۵۵ \pm ۱۲،۸۸	۵۳،۱۲ \pm ۱۵،۸۳	۵۹،۷۱ \pm ۱۴،۸۵	۶۱،۰۵ \pm ۱۸،۷۰
خیر	۱۲۳،۱ \pm ۶۱،۵۳	۱۶۰،۵۹ \pm ۸۴،۷۷	۱۸۸،۲۲ \pm ۸۵،۴۱	۱۵۱،۳۵ \pm ۵۱،۴۷	۴۴،۰۲ \pm ۱۲،۰۷	۵۴،۰۱ \pm ۱۳،۶	۵۷،۲۶ \pm ۱۶،۳۷	۵۸،۳۸ \pm ۲۰،۵۸
	$P=۰،۲۶$	$P=۰،۸۲$	$P=۰،۶۳$	$P=۰،۳۵$	$P=۰،۵۳$	$P=۰،۴۵$	$P=۰،۳۶$	$P=۰،۰۴$
دیابت پس از درمان	۱۲۱،۶۴ \pm ۳۹،۳۴	۱۶۹،۴۴ \pm ۵۷،۹۳	۱۹۰،۰۴ \pm ۷۴،۳۱	۱۵۷،۴۱ \pm ۴۸،۲۹	۴۰،۲۱ \pm ۱۰،۶۱	۵۰،۲۶ \pm ۱۳،۹۲	۵۷،۳۸ \pm ۱۴،۲۷	۵۳،۸۲ \pm ۱۴،۶۶
خیر	۱۲۵،۴ \pm ۶۲،۴۶	۱۶۰،۷۲ \pm ۸۵،۹۲	۱۸۲،۸۸ \pm ۸۴،۲۶	۱۵۸،۲۶ \pm ۶۸،۲۱	۴۴،۴۴ \pm ۱۲،۷۱	۵۴،۱۶ \pm ۱۴،۹۱	۵۸،۸۴ \pm ۱۵،۸۸	۶۱،۵۹ \pm ۲۰،۴۳
	$P=۰،۶۳$	$P=۰،۳۹$	$P=۰،۴۹$	$P=۰،۰۸$	$P=۰،۰۸$	$P=۰،۱۴$	$P=۰،۶۶$	$P=۰،۱۸$
کل	۱۲۴،۸۱ \pm ۵۹،۲۳	۱۶۲،۱ \pm ۸۴،۲۷	۱۸۴،۲۱ \pm ۸۲،۲۹	۱۵۸،۰۹ \pm ۶۴،۴۶	۴۳،۷۷ \pm ۱۲،۴۷	۵۳،۵۴ \pm ۱۴،۷۹	۵۸،۵۷ \pm ۱۵،۵۶	۵۹،۸۶ \pm ۱۹،۴۸

ولی نتایج این مطالعه و مطالعه‌ای مشابه در کشور نشان داد که با افزایش گلیکوزیله شدن HbA1c در محدوده‌ی پره‌دیابتیک پیشروی به سمت بروز دیابت بیشتر می‌شود^{۱۶}. نتایج به‌دست‌آمده در اندازه‌گیری چهار نوبت قند خون نشان داد که با افزایش FBS در بیماران مبتلا به پمفیگوس دارای پره‌دیابت و غیردیابتی بستری، ابتلا به دیابت بیشتر می‌شود که بررسی و اهمیت اندازه‌گیری FBS طی درمان با کورتیکواستروئید را مطرح می‌کند. در این مطالعه ۹۴ بیمار (۵۳/۱٪) دارای پره‌دیابت بودند که در پایان مطالعه (پس از چهار هفته بررسی) ۲۸ بیمار (۱۵/۸٪) مبتلا به دیابت تشخیص داده شدند. در مطالعه‌ای مشابه در ایران که توسط ولیخانی و همکاران انجام شد، ۲۷/۹٪ از افراد مورد بررسی طی ۸ هفته پس از درمان با گلوکوکورتیکوئید دچار دیابت شدند^{۱۶}. هم‌چنین، آن مطالعه نشان داد که جنسیت، وزن، مقادیر HDL پلاسمایی، سابقه‌ی خانوادگی دیابت، فشارخون و BMI تأثیری در بروز دیابت پس از درمان با گلوکوکورتیکوئید در بیماران مبتلا به پمفیگوس ندارد^{۱۶}. این در حالی است که در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین HDL و BMI و افزایش ابتلا به دیابت به‌دست آمد.

در این مطالعه مقادیر LDL و TG بر روند پیشروی به سمت دیابت پس از درمان تأثیرگذار نبود ولی در مطالعه‌ی ولیخانی و همکاران افزایش TG یکی از عوامل

براساس نتایج به‌دست‌آمده، استفاده از داروهای اعصاب، ابتلا به پره‌دیابت، افزایش سن، BMI بالا، HbA1c بالا، مقادیر بالای FBS - قبل و سه هفته بعد از درمان - و سطح بدو بستری HDL تأثیر معنی‌داری در بروز دیابت ناشی از گلوکوکورتیکوئید در مبتلایان به پمفیگوس داشت درحالی‌که در این مطالعه اثرات جنسیت، سابقه‌ی خانوادگی، استفاده از داروهای همراه، فشارخون، سطوح TG و LDL بر دیابت ناشی از گلوکوکورتیکوئید تأثیرگذار نبود.

افزایش سن به‌عنوان یک عامل مرتبط با بروز دیابت شناخته شده است^{۹،۱۲،۱۳}. در این مطالعه نیز ارتباط معنی‌داری بین افزایش سن و ابتلا به دیابت طی دوره درمان به‌دست آمد. سن بیماران گروه پره‌دیابتیک بالاتر از غیرپره‌دیابتیک بود؛ به‌عبارتی بیماران مسن‌تر برای ابتلا به دیابت مستعدتر بودند. هم‌چنین، در مقایسه‌ی بین افراد مبتلا و غیر مبتلا به دیابت، افزایش سن، ارتباط معنی‌داری با بروز دیابت نشان داد. براساس نتایج به‌دست‌آمده میانگین سنی ۴۵/۸ سال در مبتلایان به پمفیگوس در این مطالعه، از متوسط جهانی ۶۰ سال کمتر بود^{۱۴}.

در مطالعه‌ی حاضر، تمام بیماران مبتلا به دیابت قبل از شروع درمان جزو گروه پره‌دیابتیک‌ها بودند. در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی از عدم ارتباط HbA1c^{۱۲،۱۵} با دیابت پس از درمان گزارش شده است،

IFG و HbA1c و BMI مورد ارزیابی قرار گیرند و اگر وجود داشت، ارزیابی منظم FBS با فواصل زمانی کوتاه‌تر صورت گیرد تا در فاز تثبیت‌شده دیابت قرار نگیرند و از وجود هم‌زمان دو بیماری که باعث افزایش ناتوانی و حتی مرگ می‌شود، جلوگیری شود.

مؤثر به ابتلای به دیابت پس از درمان گزارش شد. با توجه به اینکه افراد مبتلا به پمفیگوس غالباً در دهه‌ی ۴ الی ۶ زندگی هستند و گاهی نیاز به مصرف طولانی‌مدت استروئید دارند، لازم است که هنگام شروع درمان از نظر عوامل خطرسازی نظیر IFG،

References

1. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds.). Rook's textbook of dermatology. 8th Ed. Oxford. Blackwell Publishing. 2010.
2. Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, Rahman-Shenas MR. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991-2000). *Int J Dermatol* 2006; 45: 103-5.
3. Asilian A, Yoosefi A, Faghini G. Pemphigus vulgaris in Iran: epidemiology and clinical profile. *Skinmed* 2006; 5: 69-71.
4. Bystryń JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203-12.
5. Kanwar AJ, Dhar S. Factors responsible for death in patients with pemphigus. *J Dermatol* 1994; 21: 655-9.
6. Herbst A, Bystryń JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 422-7.
7. Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin of North Am* 1999; 25: 489-505.
8. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Therap* 2002; 96: 23-43.
9. Kern W, Stange EF, Fehm HL, Klein HH. [Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in gastrointestinal diseases]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1999; Suppl 1:36-42. [German]
10. Vondra K, Hampl R. [Glucocorticoids and diabetes mellitus]. *Vnitřní lékařství* 2006; 52: 493-7. [Czech]
11. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009; 15: 469-74.
12. Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl S, Groth CG. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy. *Diabetes Care* 1983; 6: 23-5.
13. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron* 2007; 105(2):c54-7.
14. Habif TP, Chapman MS, Campbell Jr JL, et al. Skin disease: diagnosis and treatment. Philadelphia. Elsevier Health Sciences; 2011.
15. Schiel R, Heinrich S, Steiner T, et al. Post-transplant diabetes mellitus: risk factors, frequency of transplant rejections, and long-term prognosis. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9:164-9.
16. Valikhani M, Khoshniat Niko M, Naser Tork A. Risk factors and frequency of steroid-induced diabetes in pemphigus vulgaris patients during 1 year study. *Iran J Diabetes Lipid Disorders* 2007; 6: 301-7.

Frequency and risk factors for steroid-induced diabetes in pemphigus vulgaris patients in Razi Hospital, Tehran

Nafiseh Esmaeili, MD^{1,2}
Tahereh Soori, MD³
Nooshin Shirzad, MD⁴
Maryam Vahid-Moghadam, MD²
Abbas Karimi, PhD¹

1. Autoimmune Bullous Diseases Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Infectious Diseases, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Endocrinology and Metabolism Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Background and Aim: Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune blistering disease. Prednisone, commonly in combination with an immunosuppressive adjuvant such as azathioprine or cyclophosphamide, is the standard treatment for pemphigus vulgaris. Approximately 5% to 15% of mortality of the disease is due to the complications of corticosteroids therapy. The aim of this study was to determine the prevalence and risk factors of steroid-induced diabetes in pemphigus patients hospitalized in Razi hospital, Tehran in 2009 and 2010.

Methods: In this cross-sectional study, 177 first-time admitted pemphigus vulgaris patients were studied regarding presence of risk factors for steroid-induced diabetes. Those risk factors were included age, sex, blood pressure, body mass index (BMI), family history of diabetes, medications used before and after initiation of treatment, fasting blood sugar (FBS), triglyceride (TG) high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) levels at the time of admission, and three weeks after the treatment was started.

Results: Twenty-nine patients (16.3%) were diagnosed with diabetes based on three weeks FBS levels evaluations. There were significant associations between BMI, HbA1c and taking nervous system agents and diabetes ($P < 0.05$), but the differences between sex, family history, blood pressure, TG, LDL levels and occurrence of diabetes were not significant ($P > 0.05$).

Conclusion: Close monitoring of FBS levels before and within the first three weeks of the initiation of steroid therapy allows early detection of steroid-induced diabetes in pemphigus patients. Moreover, evaluation of other risk factors associated with diabetes may provide the opportunity of early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes.

Keywords: pemphigus, diabetes, glucocorticoid

Received: Apr 21, 2015 Accepted: Jul 7, 2015

Dermatology and Cosmetic 2015; 6 (3): 140-146

Corresponding Author:
Abbas Karimi, PhD

Vahdate-e-Eslamei Sq, Vahdate-e-Eslamei St, Razi Hospital, Tehran, Iran
Email: a-karimi@sina.tums.ac.ir

Conflict of interest: None to declare