

ارتباط قند خون ناشتا و و قند دو ساعته در پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی در افراد بالای ۴۰ سال مطالعه‌ی قند و لیپید تهران

دکتر منوچهر محمدبیگی، دکتر فرزاد حدائق، دکتر فریدون عزیزی

پژوهشکده‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر منوچهر محمدبیگی؛ e-mail: mm.beigi@yahoo.com

چکیده

مقدمه: نقش افزایش گلوکز خون به عنوان یکی از عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی - عروقی شامل بیماری‌های کرونر قلبی و حوادث مغزی - عروقی در مطالعه‌های مختلف نشان داده شده است. سطح قند ناشتای پلاسما و دو ساعته در تعیین میزان متوسط قند نقش دارند اما میزان شرکت هر یک از آن‌ها در تعیین خطر بیماری‌های قلبی - عروقی مورد بحث است. با توجه به فراوانی بیماری‌های قلبی - عروقی در شهر تهران، این مطالعه به منظور بررسی نقش سطوح مختلف قند ناشتا و قند دو ساعته‌ی پلاسما در پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی انجام شد. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی کوهورت، افراد بالای ۴۰ سال طرح قند و لیپید تهران که در بررسی‌های اولیه فاقد بیماری کرونر قلبی یا حوادث مغزی - عروقی یا دیابت تحت درمان بودند، برای ارزیابی اثر افزایش سطح گلوکز در پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی، مورد بررسی قرار گرفتند. هیپرگلیسمی به صورت صدک ۲۵، صدک ۷۵ و صدک بین چارکی (IQR) براساس گلوکز ناشتا و گلوکز ۲ ساعته، تعریف شد. همچنین مجموعه‌ای از عوامل خطرزای قلبی - عروقی فرامینگهام (FRS)، برای کلیه افراد محاسبه شد. سپس همه‌ی حوادث قلبی - عروقی رخ داده برای این افراد در یک پیگیری حدود $6/1 \pm 0/6$ ساله ثبت و در انتها قدرت پیش‌بینی‌کننده‌ی قند خون ناشتا و قند خون دو ساعته در حوادث قلبی - عروقی توسط هر یک از تعاریف برآورد شد. **یافته‌ها:** میانگین سن نمونه‌ها $53/9 \pm 10/1$ سال بود. ۳۴۶ نفر ($9/3\%$) در شروع مطالعه دارای دیابت تشخیص داده نشده (موارد جدید) بودند که از این تعداد در ۱۷۲ نفر ($4/6\%$ کل) تشخیص دیابت براساس فقط هیپرگلیسمی **post challenge** بود. تعداد حوادث قلبی - عروقی در طول مدت مطالعه ۱۴۸ مورد بود. خطر نسبی تعدیل شده با جنس و **FRS** برای بیماری‌های قلبی - عروقی به ازای 14 mg/dL افزایش در گلوکز ناشتا ($HR=1/15$; $95\% \text{ CI}: 1/08-1/22$) و به ازای 49 mg/dL افزایش در گلوکز دو ساعته ($HR=1/23$; $95\% \text{ CI}: 1/14-1/33$) بود. در مدلی که شامل گلوکز ناشتا و قند دو ساعته بود، خطر نسبی قند خون دو ساعته به صورت معنی‌دار باقی ماند ($HR=1/05$; $95\% \text{ CI}: 1/05-1/38$) و در خصوص قند ناشتا غیرمعنی‌دار شد ($HR=1/03$; $95\% \text{ CI}: 0/93-1/13$). **نتیجه‌گیری:** در این مطالعه هیپرگلیسمی **post challenge** عامل خطرزای مستقل در بروز حوادث قلبی - عروقی بود.

واژگان کلیدی: قند خون ناشتا، قند دو ساعته، حوادث قلبی - عروقی

دریافت مقاله: ۸۶/۲/۵ - دریافت اصلاحیه: ۸۶/۳/۲۷ - پذیرش مقاله: ۸۶/۳/۲۹

مقدمه

مطالعه شدند. از تمام افراد مصاحبه‌ی خصوصی به عمل آمد. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شامل اندازه‌گیری قد و وزن و نیز اندازه‌گیری فشارخون، بر اساس یک پروتکل استاندارد انجام شد که جزئیات روش آن قبلاً ذکر شده است.^۸

از افراد مورد مطالعه یک نمونه خون در ساعت ۹-۷ صبح پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شد، سپس ۸۲/۵ گرم محلول گلوکز مونوهیدرات معادل ۷۵ گرم گلوکز خوراکی بی‌آب به طور خوراکی تجویز و دو ساعت بعد مجدداً نمونه‌ی خون گرفته شد. نمونه‌های خون براساس برنامه‌ی استاندارد در وضعیت نشسته و به فاصله‌ی ۳۰-۴۵ دقیقه بعد از نمونه‌گیری سانتیفریژ شد. اندازه‌گیری قند خون در تمام موارد در آزمایشگاه مرکزی مطالعه‌ی قند و لیپید تهران (TLGS) در همان روز اخذ نمونه و به وسیله‌ی دستگاه اتوآنالیزور با استفاده از کیت گلوکز (پارس آزمون) انجام شد. بررسی گلوکز نمونه به طریق رنگ‌سنجی آنزیمی با روش گلوکزاکسیداز انجام شد. ضریب تغییرات (CV) درون و برون آزمون برای اندازه‌گیری گلوکز ۲/۲ درصد بود.

برای انجام آزمایش‌های قند خون در همان روز نمونه‌گیری به روش کلریمتریک با استفاده از گلوکزاکسیداز اندازه‌گیری شد. سطح کلسترول تام و تری‌گلیسرید با استفاده از کیت‌های تجاری شرکت پارس آزمون با دستگاه اتوآنالیزر سلکترا ۲ اندازه‌گیری شد. سطح HDL-C سرم پس از رسوب دادن لیپوپروتئین‌های حاوی آپو-β با محلول اسید فسفوتنگستات اندازه‌گیری شد. کالیبره کردن دستگاه اتوآنالیزر سلکترا ۲- در همه‌ی روزهای کار آزمایشگاه انجام شد. همه‌ی نمونه‌ها در شرایطی آنالیز شدند که کنترل کیفیت درونی معیارهای قابل قبول بودن را اخذ کرده بود. ضریب تغییرات درون و برون آزمون به ترتیب ۲ و ۰/۵ درصد برای کلسترول تام و ۱/۶ و ۰/۶ درصد برای تری‌گلیسریدها بود.

همه‌ی مردان و زنان بالاتر از ۴۰ سال وارد مطالعه شدند و افراد با شرح حال دیابت که تحت درمان بودند یا در شرح حال سابقه‌ی آنژین ناپایدار قلبی اثبات شده، انفارکتوس قلبی یا حوادث مغزی - عروقی، سابقه‌ی آنژیوگرافی با درگیری عروق کرونر یا سابقه‌ی بستری در سی‌سی‌یو به علت بیماری قلبی - عروقی داشتند، از مطالعه خارج شدند.

مطالعه‌های مشاهده‌ای نقش افزایش گلوکز خون را به عنوان یکی از عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی - عروقی ثابت کرده‌اند. افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی به صورت مداوم و پیوسته با میزان افزایش سطح گلوکز ناشتا و سطح گلوکز پلازما بعد از انجام آزمون تحمل خوراکی گلوکز (OGTT) مرتبط می‌باشد.^{۱-۲} نقش نسبی سطح گلوکز ناشتای پلازما و در مقابل، هیپرگلیسمی post challenge در میزان افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی مورد بحث است.^{۴،۵}

در یک متآنالیز با بررسی ۲۸ مطالعه‌ی آینده‌نگر نشان داده شد، سطح گلوکز post challenge رابطه خطی با افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی دارد، اگرچه این ارتباط با سطح گلوکز ناشتا به صورت غیرخطی، با آستانه‌ی فرضی در حدود ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعریف شده است. متارگرسیون از یک متآنالیز^۶ نشان داد، قند ناشتای پلاسمای بالای ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و قند ۲ ساعته‌ی بالای ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با خطر نسبی بالای حوادث قلبی - عروقی همراه است.

از آنجا که نقش ویژه‌ی قند خون ناشتا در مقابل قند دو ساعته در پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی مشخص نیست، این مطالعه به منظور بررسی نقش سطوح مختلف قند خون ناشتا و قند خون دو ساعته در پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی قند و لیپید تهران پژوهشی است که به منظور تعیین عوامل خطرزای آترواسکلروز در میان جمعیت شهری تهران، ارتقای میزان‌های مبتنی بر جمعیت با هدف ایجاد تغییر در شیوه‌ی زندگی مردم و پیشگیری از روند رو به رشد دیابت شیرین و دیس‌لیپیدمی طراحی شده است.

این پژوهش شامل دو فاز می‌باشد. فاز اول: یک مطالعه‌ی مقطعی برای تعیین شیوع عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی - عروقی و فاز دوم: مطالعه‌ای هم‌گروهی و آینده‌گر است که برای ۲۰ سال آینده طراحی شده است. در فاز اول از بهمن ۱۳۷۷، ۱۵۰۰۵ شهروند بالای ۳ سال به روش تصادفی وارد

تعریف واژه‌ها

از صدک بین چارکیⁱ به عنوان واحد تماس برای تغییرات مداوم قند خون در پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی استفاده شد.

براساس گلوکز ناشتا، افزایش قند خون به صورت صدک ۲۵ (گلوکز معادل ۸۶ mg/dL) و صدک ۷۵ (گلوکز معادل ۱۰۰ mg/dL) و (IQR) معادل ۱۴ mg/dL تعریف شد. همچنین برای گلوکز ۲ ساعته، افزایش قند خون به صورت صدک ۲۵ (گلوکز ۲ ساعته ۹۶ mg/dL)، صدک ۷۵ (گلوکز ۲ ساعته ۱۴۵ mg/dL) و IQR معادل ۴۹ mg/dL تعریف شد.

در مطالعه‌ی حاضر دیابت به مواردی اطلاق شد که قند خون دو ساعت پس از تجویز ۷۵ گرم گلوکز برابر و بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا قند خون ناشتای مساوی و بالاتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد.^{۹،۱۰}

عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی - عروقی^{۱۱} مجموعه‌ای از عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی - عروقی شامل، سن، سطح کلسترول تام سرم، سطح HDL سرم، سیگار و میزان فشارخون سیستولیک بود، که به هر کدام از آنها برحسب مقادیر تعریف شده نمره داده شد و برای تعیین خطر بروز حوادث قلبی - عروقی به کار رفت.

نحوه‌ی نسبت رخدادها: همه‌ی شرکت‌کنندگان به طور سالیانه از نظر رخداد هرگونه واقعه پزشکی طی سال قبل به صورت تلفنی پیگیری شدند. در طول مدت مطالعه موارد عدم پاسخ^{۱۲} دیده نشد. روش پیگیری به این صورت بود که ابتدا یک پرستار آموزش‌دیده از افراد در مورد هرگونه مسأله پزشکی سؤال کرد و سپس یک پزشک آموزش‌دیده اطلاعات تکمیلی مربوط به آن واقعه را از بیمارستان و پرونده‌ی پزشکی اخذ نمود. سپس اطلاعات جمع‌آوری شده توسط یک کمیته‌ی تخصصی رخداد بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD) شامل پزشکان فوق تخصص غدد درون‌ریز، متخصصان داخلی، قلب، اپیدمیولوژی و سایر تخصص‌ها در صورت نیاز بررسی و تشخیص نهایی هر رخداد داده شد.

پیامد اولیه به صورت پیامد مرکبی متشکل از انفارکتوس قلبی، سکته‌ی مغزی، بیماری عروق کرونر، مرگ ناشی از بیماری عروق کرونر، و یا مرگ ناشی از بیماری عروقی مغز تعیین شد. در مطالعه‌ی حاضر انفارکتوس قلبی (MI) به

صورت یافته‌های مثبت ECG یا سطوح تشخیصی آنزیم‌های قلبی تعریف شد. سکته‌ی مغزی به نقص عصبی اطلاق شد که بیشتر از ۲۴ ساعت طول کشیده باشد. CHD^{۱۳} اثبات شده با آنژیوگرافی نیز با مرور پرونده‌های بیمارستانی تأیید شد. مرگ ناشی از مرگ ناشی از بیماری عروق کرونر، یا سکته‌ی مغزی نیز با مرور جواز مرگ یا پرونده پزشکی تشخیص داده شد^{۱۴} (همه‌ی افرادی بالای ۴۰ سال مطالعه‌ی قند و لیپید تهران که در بررسی‌های اولیه فاقد بیماری‌های قلبی - عروقی یا دیابت تحت درمان بودند، از بهمن ماه ۱۳۷۷ تا شهریور ۱۳۸۵ از نظر بروز حوادث قلبی - عروقی پیگیری شدند، (شخص سال پیگیری از زمان پایه تا زمان اولین واقعه محاسبه شد و افرادی که طی بررسی‌های سالیانه در پایان مطالعه مبتلا به حوادث قلبی - عروقی نشدند به عنوان داده شده از مطالعه در نظر گرفته شدند).

تجزیه و تحلیل آماری: مقایسه‌ی خصوصیات پایه‌ی افراد با و بدون رخداد قلبی - عروقی برای متغیرهای کمی پس از بررسی وضعیت طبیعی بودن آنها با استفاده از آزمون تی، و مقایسه‌ی متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون مجذور کا انجام گرفت.

به منظور محاسبه‌ی خطر نسبی ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی از آزمون تحلیل بقا و مدل رگرسیون COX استفاده شد و تعدیل‌سازی برای جنس و عوامل خطرزای فرامینگهام (FRS) در مدل وارد و آزمون شد.

برای تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ استفاده و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

این مطالعه‌ی کوهورت از بهمن ۱۳۷۷ آغاز و تا شهریور ۱۳۸۵ ادامه داشت (میانگین مدت زمان مطالعه $6 \pm 1/6$ سال). در این مطالعه ۳۶۹۴ نفر که در بررسی‌های اولیه فاقد بیماری کرونر قلبی یا حوادث مغزی - عروقی یا دیابت تحت درمان بودند، به مدت $6 \pm 1/6$ سال ارزیابی شدند. محدوده‌ی سن افراد مورد مطالعه ۹۰-۴۰ سال و میانگین سن شرکت‌کنندگان $53/9 \pm 10/1$ سال بود و ۵۴/۴ درصد از آنها مؤنث بوده‌اند. تعداد حوادث قلبی - عروقی در طول

i - Interquartile range

ii- Framingham risk scoring

iii- Loss to follow-up

iv- Coronary heart disease

مدت مطالعه ۱۴۸ بود. هم‌چنین شخص سال افراد مورد مطالعه ۱۸۴۰۴ و میزان بروز حوادث قلبی - عروقی در ۱۰۰۰ شخص سال ۸ تعیین شد (جدول ۱).

جدول ۱ - مشخصات همه‌ی افراد مورد مطالعه

| تعداد | ۳۶۹۴ |
|---|-----------|
| سن متوسط (سال) | ۵۳/۹±۱۰/۱ |
| محدوده‌ی سن (سال) | ۴۰-۹۰ |
| مؤنث (%) | ۵۴/۴ |
| قند خون ناشتا | ۹۶/۰±۲۰/۴ |
| قند خون ۲ ساعته | ۱۳۰±۶۰/۳ |
| دیابت تشخیص داده نشده [موارد جدید]* (%) | ۹/۳ |
| بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD) | ۱۴۸ |
| حوادث (تعداد) | ۱۸۴۰۴ |
| (Person-years) شخص سال | ۸ |
| میزان بروز در ۱۰۰۰ شخص سال (Incidence Rate /1000 person-years) | |

* براساس معیارهای WHO در سال ۱۹۹۹

از ۳۶۹۴ فرد مورد مطالعه، ۳۴۶ نفر (۹/۳٪) دارای دیابت تشخیص داده نشده (موارد جدید) براساس هیپرگلیسمی ناشتا یا هیپرگلیسمی post challenge در شروع مطالعه بودند که از این تعداد، در ۱۷۲ نفر (۴/۶۵٪) از کل افراد مورد

مطالعه) تشخیص دیابت براساس فقط هیپرگلیسمی post challenge بود، که اختلافی از نظر شیوع بین مردان و زنان دیده نشد (۲/۵۷٪ مردان در مقابل ۲/۰۸ زنان با $P=۰/۹$). تعداد افراد با هیپرگلیسمی post challenge با سن بیشتر از ۶۵ سال، ۵۳ نفر (۳۰/۸٪) و افراد کمتر از ۶۵ سال ۱۱۹ نفر (۶۹/۲٪) بود (۴/۳٪ در مقابل ۹/۱٪ در کل افراد مورد مطالعه و $P=۰/۰۰۱$).

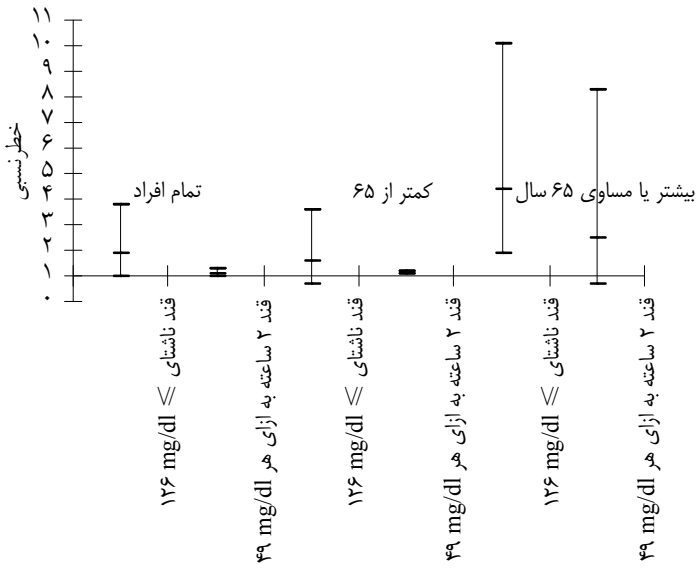
خطر نسبی تعدیل شده با جنس برای حوادث قلبی - عروقی به ازای ۱۴ mg/dL افزایش در گلوکز ناشتا (۱/۲۵-۱/۱۳؛ HR=۱/۲؛ ۹۵٪ CI: ۱/۲۴-۱/۴۳) و به ازای ۴۹mg/dL افزایش در گلوکز ۲ ساعته (HR=۱/۲۶؛ ۹۵٪ CI: ۱/۲۴-۱/۴۳) گزارش شد.

همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، خطر نسبی بعد از تعدیل جنس و FRS، کاهش یافت ولی همچنان معنی‌دار بود، به این معنی که خطر نسبی برای گلوکز ناشتا (مدل یک) و خطر نسبی برای گلوکز ۲ ساعته (HR=۱/۱۵؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۸-۱/۲۲) (مدل دو) و در مدلی که شامل گلوکز ناشتا و قند ۲ ساعته بود، خطر نسبی قند خون ۲ ساعته به صورت معنی‌دار باقی ماند. (HR=۱/۲۰؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۵-۱/۳۸) (مدل سه) و در خصوص گلوکز ناشتا غیر معنی‌دار شد (HR=۱/۰۳؛ ۹۵٪ CI: ۰/۹۳-۱/۱۳) (مدل سه).

جدول ۲ - خطر نسبی (HR) حوادث بیماری‌های قلبی - عروقی بعد از تعدیل سازی با عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی - عروقی فرامیگهام (FRS) با سطوح قند خون ناشتا و قند خون ۲ ساعته

| مدل سه | مدل دو | مدل یک | |
|-----------|-----------|-----------|--|
| | | | قند خون ناشتا به ازای هر ۱۴ mg/dL افزایش |
| ۱/۰۳ | | ۱/۱۵ | خطر نسبی (HR) |
| ۰/۹۳-۱/۱۳ | | ۱/۰۸-۱/۲۲ | ۹۵٪ CI |
| ۰/۶ | | ۰/۰۰۰۱ | P |
| | | | قند خون ۲ ساعته به ازای هر ۴۹ mg/dL افزایش |
| ۱/۲۰ | ۱/۲۳ | | خطر نسبی (HR) |
| ۱/۰۵-۱/۳۸ | ۱/۱۴-۱/۳۳ | | ۹۵٪ CI |
| ۰/۰۰۵ | ۰/۰۰۰۱ | | P |

مدل یک شامل خطر نسبی حوادث قلبی - عروقی بعد از تعدیل سازی با جنس و FRS به ازای هر ۱۴ mg/dL افزایش در قند خون ناشتا؛ مدل دو شامل خطر نسبی حوادث قلبی - عروقی بعد از تعدیل سازی با جنس و FRS به ازای هر ۴۹ mg/dL افزایش در قند خون ۲ ساعته؛ مدل سه شامل خطر نسبی حوادث قلبی - عروقی بعد از تعدیل سازی با جنس و FRS در مدل مشابه با افزایش قند خون ناشتا همراه با افزایش قند خون ۲ ساعته



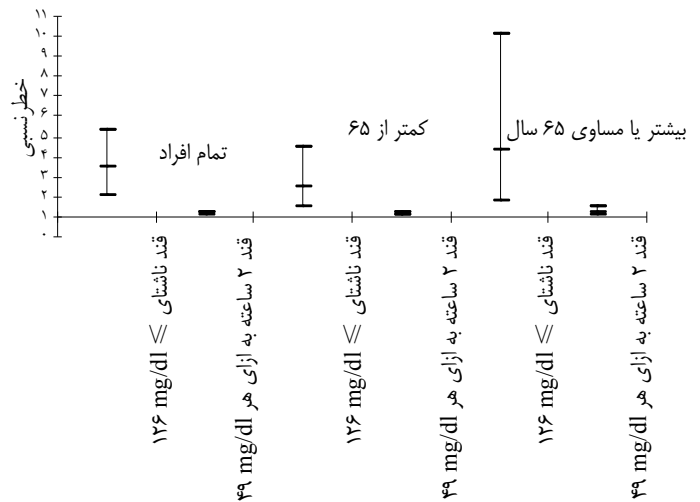
نمودار ۲- خطر نسبی (HR) و فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪
 برای بیماری‌های قلبی - عروقی با هیپرگلیسمی ناشتا
Post challenge (FBS $\ge 126 \text{ mg/dL}$) و هیپرگلیسمی
 (خطر به ازای هر 49 mg/dL افزایش) در تمام افراد مورد
 مطالعه و براساس گروه‌های سنی کمتر از ۶۵ و بیشتر یا
 مساوی ۶۵ سال. مدل‌های شامل هم قند خون ناشتا و دو
 ساعته برای جنس و FRS تعدیل شده‌اند. خطوط عمودی،
 بیان‌گر حدود اطمینان (CI) ۹۵٪ هستند.

خطر نسبی برای بیماری‌های قلبی - عروقی بعد از
 تعدیل‌سازی با جنس و FRS در افراد کمتر از ۶۵ سال با قند
 ناشتای برابر و بیشتر از 126 mg/dL (۴/۵-۱/۶؛ ۹۵٪ CI)؛
 (HR=۲/۶) و در افراد با سن برابر و بیشتر از ۶۵ سال (۱/۱-
 ۱/۹؛ ۹۵٪ CI: HR=۴/۵) بود. همچنین خطر نسبی برای
 بیماری‌های قلبی - عروقی بعد از تعدیل‌سازی با جنس و FRS
 در افراد کمتر از ۶۵ سال (۱/۱۸-۱/۳۰؛ ۹۵٪ CI: HR=۱/۱۸) و
 در افراد برابر و بیشتر از ۶۵ سال (۱/۱۳-۱/۵۷؛ ۹۵٪ CI)؛
 (HR=۱/۳۳) بود (نمودار ۱).

بعد از تعدیل‌سازی با قند خون ۲ ساعته در افراد کمتر از
 ۶۵ سال، به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده‌ی رخدادهای
 قلبی - عروقی باقی ماند (HR=۱/۱۵؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۷-۱/۲۳).
 در حالی‌که در افراد بالاتر از ۶۵ سال بعد از تعدیل‌سازی با
 قند خون ۲ ساعته، قند ناشتا به عنوان یک عامل پیش‌بینی
 کننده‌ی رخداد قلبی - عروقی باقی ماند (۱/۹-۱/۱؛ ۹۵٪ CI)؛
 (HR=۴/۴) (نمودار ۲).

همچنین در مدلی دیگر به آثار قند خون ناشتا و قند خون
 ۲ ساعته در بروز حوادث قلبی - عروقی با در نظر گرفتن قند
 خون ناشتا به صورت یک متغیر طبقه‌بندی شده (فرد دیابت
 دارد یا نه) پرداخته شد. هدف از این کار تعیین نقش قند خون
 ناشتا و هیپرگلیسمی post challenge در پیش‌بینی بروز
 حوادث قلبی - عروقی در زمانی که وضعیت دیابت فرد از قبل
 مشخص بود.

خطر نسبی بر اساس قند ناشتای برابر و بیشتر از
 126 mg/dL پس از تعدیل‌سازی از نظر جنس و FRS (۳/۱-۵/۳؛
 ۹۵٪ CI: HR=۳/۵) تعیین شد، و پس از اضافه کردن قند دو
 ساعته کاهش یافت و غیر معنی‌دار شد (۲/۸-۳/۸؛ ۹۵٪ CI)؛
 (HR=۱/۹۵)، اما قند خون ۲ ساعته به عنوان یک عامل
 پیش‌بینی کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی همچنان معنی‌دار
 باقی ماند (۱/۰۷-۱/۲۹؛ ۹۵٪ CI: HR=۱/۱۴) (نمودار ۲ و ۱)



نمودار ۱- خطر نسبی (HR) و فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪
 برای بیماری‌های قلبی - عروقی با هیپرگلیسمی ناشتا
Post challenge (FBS $\ge 126 \text{ mg/dL}$) و هیپرگلیسمی
 (خطر به ازای هر 49 mg/dL افزایش) در تمام افراد مورد
 مطالعه و براساس گروه‌های سنی کمتر از ۶۵ و بیشتر یا
 مساوی ۶۵ سال. مدل‌ها برای جنس و FRS تعدیل شده‌اند.
 خطوط عمودی، بیان‌گر حدود اطمینان (CI) ۹۵٪ هستند.

در این مطالعه، تداخلی در جنس و اثرهای آن بر قند
 خون ناشتا، قند خون ۲ ساعته و حوادث قلبی - عروقی
 مشاهده نشد در حالی‌که در افراد جوان در مقابل افراد مسن
 تداخل دیده شد (P=۰/۰۲).

بحث

در این مطالعه ۳۶۹۴ نفر از افراد بزرگسال با سن بیشتر از ۴۰ سال ساکن شهر تهران طی مدت $6 \pm 0/6$ سال از نظر بروز حوادث قلبی - عروقی بررسی شدند و نشان داده شد، قند خون دو ساعته پس از تعدیل سازی با جنس و FRS به شکل مستقل سبب افزایش خطر بروز حوادث قلبی - عروقی می‌شود.

ارتباط قند خون ناشتا و دو ساعته در افزایش حوادث قلبی - عروقی توسط سایر مطالعه‌ها نشان داده شده است.^{۱۳،۱۴}

در مطالعه‌ای که در تایوان^{۱۴} به بررسی مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی در سطوح مختلف قند ناشتا پرداخته است تعداد ۲۶۳۸۶ نفر با سن ۴۰-۶۹ سال به مدت ۱۱ سال از نظر حوادث قلبی - عروقی پیگیری شدند. آن مطالعه‌ی کوهورت افراد به پنج گروه با قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰ mg/dL، قند خون ناشتای ۱۰۹-۱۰۰، قند خون ناشتای ۱۲۵-۱۱۰، قند ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۲۶ mg/dL (تشخیص دیابت در طول مدت پیگیری) و افراد با دیابت شناخته شده تقسیم شدند. و در مدت ۱۱ سال از نظر مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی مورد پیگیری قرار گرفتند. در پایان مطالعه ارتباط جی شکلی^۱ بین تمام علل مرگ و میر و قند ناشتای در محدوده‌ی تعریف شده‌ی ۱۱۰-۱۲۵ mg/dL دیده شد و به عنوان عامل خطرزای مستقل در بروز مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی که نیاز به درمان شدید دارند در نظر گرفته شد.

در مطالعه‌ی سورکین جی دی^{۱۵} ۱۲۳۶ مرد با محدوده‌ی سن ۱۷-۱۰۲ سال برای بررسی ارتباط قند خون ناشتا و قند خون ۲ ساعت با مرگ و میر ناشی از تمام علل به مدت ۱۳/۴ سال پیگیری قرار شدند. در پایان مطالعه افزایش خطر مرگ و میر تا زمانی که قند خون ناشتا به سطح بیشتر از ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر نرسید، مشاهده نشد. افزایش خطر مرگ و میر (در حدود ۴۰ درصد) در سطح قند خون ناشتای ۱۲۶-۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و دو برابر در سطح قند خون ناشتای ۱۴۰-۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر دیده شد.

در مطالعه دکوده^{۱۶} هیپرگلیسمی ناشتا خطر بروز حوادث قلبی - عروقی و مرگ و میر ناشی از آن را پس از

تعدیل‌سازی با سایر عوامل خطرزای بیماری‌هایی قلبی - عروقی افزایش نداد، ولی قند پلاسمای دو ساعته به صورت مستقل پیش‌گویی‌کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی بود. خطر نسبی برای قند خون ناشتای مساوی یا بیشتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر ($RR=1/20$; $95\%CI: 0/88-1/64$) و برای قند خون دو ساعته مساوی و بیشتر ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر ($RR=1/4$; $95\%CI: 1/02-1/92$).

مطالعه‌ی سلامت قلبی - عروقی^{۱۷} نشان داد که هیپرگلیسمی post challenge به صورت مستقل همراه با بیماری‌های قلبی - عروقی است. در آن مطالعه در بین افراد مسن غیردیابتی و دیابتی تشخیص داده نشده، قند پلاسمای ناشتای تعدیل شده با عوامل خطرزای حوادث قلبی - عروقی (FRS) با اضافه شدن قند دو ساعته، به صورت مستقل حوادث قلبی - عروقی را افزایش نداد، در حالی‌که میزان قند دو ساعته به صورت مؤثر و مستقل پیش‌بینی‌کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی بود.

مطالعه‌ی فرامینگهام^{۱۸} نشان داد که هیپرگلیسمی post challenge سبب افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی به صورت مستقل از عوامل خطرزای حوادث قلبی - عروقی و میزان قند خون ناشتا، می‌شود ولی قند خون ناشتا نتوانست حوادث قلبی - عروقی را به صورت مستقل پیش‌بینی کند. در آن مطالعه به ازای هر ۳۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش قند دو ساعته، خطر نسبی حوادث بروز قلبی - عروقی به میزان ۴۲-۱۲ درصد افزایش پیدا کرد.

در مطالعه‌ی ما نشان داده شد که هیپرگلیسمی post challenge به ازای ۴۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش بعد از تعدیل‌سازی با جنس و عوامل خطرزای قلبی - عروقی (FRS) و قند خون ناشتا، سبب افزایش ۲۳٪ در خطر نسبی بروز حوادث قلبی - عروقی می‌شود، ولی قند پلاسمای ناشتای تعدیل شده با عوامل خطرزای قلبی - عروقی با اضافه شدن قند خون دو ساعته، به صورت مستقل حوادث قلبی - عروقی را افزایش نداد. این یافته‌ها منطبق بر یافته‌های مشاهده شده در مطالعه‌ی فرامینگهام است. در مطالعه‌ی فرامینگهام هیپرگلیسمی post challenge در افراد با سن بیشتر از ۶۵ سال ارتباط قوی‌تری با خطر بروز عوارض قلبی - عروقی نشان داد، و قند پلاسمای ناشتای تعدیل شده با FRS با اضافه شدن قند خون دو ساعته، در افراد با سن کمتر از ۶۵ سال به صورت مستقل حوادث قلبی - عروقی را افزایش داد. در حالی که در مطالعه‌ی حاضر، هیپرگلیسمی post

صرف غذای معمول که با کالری کمتری همراهی دارد، می‌شود، همچنین باید مشخص شود درمان با هدف کاهش قند خون پس از غذا سبب کم کردن عوارض دیابت می‌شود.^{۱۹}

این یافته که هیپرگلیسمی post challenge مستقل از سایر عوامل خطرزا سبب افزایش حوادث قلبی - عروقی می‌شود نشان می‌دهد این افراد احتمالاً دارای زمینه‌ی متابولیک آتروژن تشدید یافته یا غیرطبیعی هستند. در این گروه احتمالاً میزان مقاومت به انسولین افزایش یافته، به عنوان یک عامل خطرزا برای افزایش بیماری‌های قلبی - عروقی محسوب می‌شود.^{۲۰،۲۱}

مطالعه‌ی ما محدودیت‌هایی نیز داشت: اولین محدودیت مدت کوتاه پیگیری افراد در این مرحله از طرح TLGS بود. دومین محدودیت تعداد نسبتاً کم حوادث قلبی - عروقی بود که ضرورت پیگیری طولانی‌تر افراد را برای به دست آوردن یافته‌های قطعی‌تر نشان می‌دهد و بالاخره سومین محدودیت این بود که به علت تعداد کم حوادث قلبی - عروقی آنالیز جداگانه برای هر یک از افراد مذکور و مؤنث انجام نشد. در نهایت براساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌شود گفت:

میزان هیپرگلیسمی post challenge خطر بروز حوادث قلبی - عروقی را به صورت مستقل از عوامل خطرزای بیماری‌هایی قلبی - عروقی (FRS) یا هیپرگلیسمی ناشتا افزایش می‌دهد.

challenge در افراد با سن کمتر از ۶۵ سال ارتباط قوی‌تری با خطر حوادث قلبی - عروقی نشان داد، و قند پلاسما ناشتای تعدیل شده با FRS با اضافه شدن قند خون دو ساعته، در افراد با سن بیشتر از ۶۵ سال، به صورت مستقل حوادث قلبی - عروقی را افزایش داد. توجه این اختلاف با مطالعه‌ی فرامینگهام این است که، شیوع هیپرگلیسمی post challenge به تنهایی در افراد با دیابت تشخیص داده نشده (موارد جدید) در مطالعه‌ی ما حدود ۵۰ درصد بود که حدود ۷۰ درصد از آن‌ها سن کمتر از ۶۵ سال داشتند. در حالی‌که شیوع هیپرگلیسمی post challenge به تنهایی در افراد با دیابت تشخیص داده نشده در مطالعه‌ی فرامینگهام حدود ۳۳/۵ درصد بود. که حدود ۵۰ درصد آنان سن کمتر از ۶۵ سال داشتند. به عبارتی شیوع هیپرگلیسمی post challenge ایزوله در افراد با سن کمتر از ۶۵ سال مطالعه‌ی ما، بیشتر از مطالعه‌ی فرامینگهام است و احتمالاً پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی به شکل مستقل با قند خون دو ساعته در مطالعه‌ی حاضر (HR=۱/۲۰؛ %۹۵ CI:۱/۰۵-۱/۳۸) به دلیل شیوع بالای هیپرگلیسمی post challenge در این گروه سنی باشد.

اگرچه قند خون ۲ ساعته‌ی بالای پس از غذا در افراد دیابتی نوع دو شیوع بیشتری دارد، باید دقت شود پاسخ به OGTT که بیش از حد فیزیولوژیک بدن است معادل افزایش قند پس از صرف غذا نیست و باید نشان داده شود که هیپرگلیسمی post challenge سبب افزایش خطری معادل

References

1. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987; 36: 689-92.
2. National Diabetes Data Group: Diabetes in America. 2nd ed. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases; 1995. p. 95-1468.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12
4. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 2011.
5. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1: S5-20.
6. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147-55.
7. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
8. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Majid M, et al. Cardio vascular risk factor in an Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61: 29-37.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
10. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on

- the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 1997; 7: 1183-97.
11. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol- in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
 12. Hadaegh F, Harati H, Ghanbarian A, Azizi F. Association of total cholesterol versus other serum lipid parameters with the short-term prediction of cardiovascular outcomes: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 571-7.
 13. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, Savage PJ, Heckbert SR, Kuller LH, et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 209-16.
 14. Wen CP, Cheng TY, Tsai SP, Hsu HL, Wang SL. Increased mortality risks of pre-diabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care* 2005; 28: 2756-61.
 15. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005; 28: 2626-32.
 16. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-96.
 17. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, Savage PJ, Heckbert SR, Kuller LH, et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 209-16.
 18. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Offspring Study. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1845-50.
 19. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 775-8.
 20. Bogardus C, Lillioja S, Howard BV, Reaven G, Mott D. Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in nondiabetic and noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Invest* 1984; 74: 1238-46.
 21. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975-80.

Original Article

Prediction of Cardiovascular Disease in Individuals Aged Over 40 Years According to Fasting and Postchallenge Glycemia: Tehran Lipid and Glucose Study

Mohammad Beigi M, Hadaegh F & Azizi F

Prevention of Metabolic Disorders Research Center Research Institute for Endocrine Sciences,
Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.
e-mail: mm.beigi@yahoo.com

Abstract

Introduction: Hyperglycemia is a known risk factor for cardiovascular disease (CVD), including coronary heart disease (CHD) and stroke. This risk is continuous and graded across the distributions of fasting plasma glucose (FPG), and levels of plasma glucose after an oral glucose challenge. Both fasting and 2-h postchallenge glucose (2hpg) levels contribute to average glycemia, but the relative contributions of fasting and postchallenge hyperglycemia to CVD risk remain uncertain. Considering the high prevalence of cardiovascular disease (CVD) in Tehran, this study was designed to evaluate the effects of difference levels of fasting and postchallenge hyperglycemia in prediction of cardiovascular disease. **Materials and Methods:** In this cohort study, all participants of the Tehran Lipid And Glucose Study (TLGS) (3694 subjects), aged over 40years, free from clinical CVD (coronary heart disease, stroke) or medication-treated diabetes were assessed for prediction of incident CVD events. We used the interquartile range (IQR) as a unit of exposure for continuously distributed glycemic measures in predicting CVD risk. Also, the Framingham Risk Score (FRS) was determined in this population at baseline. We recorded the cardiovascular events in 6.1±0.6 years of follow up for all subjects. Finally, we assessed ability of fasting and postchallenge hyperglycemia in prediction of cardiovascular disease. **Results:** Mean age of the study population was 53.9 years; undiagnosed diabetes in this population was present in 346 (9.3%) of the 3694 subjects; 172 (4.7%) had 2hPG ≥ 200mg/dL without FHG. There were 148 CVD events. In separate sex- and CVD risk-adjusted models, hazard ratio (HR) for CVD with fasting plasma glucose (per [14 mg/dL] increase) was 1.15 (95% CI: 1.08–1.22); and HR for CVD per 49 mg/dL increase in 2hPG was 1.23 (95% CI: 1.14–1.33). When modeled together, the HR for FHG decreased to 1.03 (95% CI: 0.93–1.13) and for 2hPG remained significant (95% CI: 1.20, 1.05–1.38). **Conclusion:** In this study, postchallenge hyperglycemia was an independent risk factor for CVD.

Keywords: Fasting hyperglycemia (FHG), 2-h postchallenge glycemia (2hPG), Cardiovascular events