

بهبود قدرت پیش‌بینی بروز دیابت نوع ۲ با استفاده از معیار سال ۲۰۰۳ قند ناشتای مختل: یافته‌های یک مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت با پیگیری ۶/۵ ساله در تهران

دکتر هادی هراتی، دکتر مریم توحیدی، دکتر فرزاد حدائق، دکتر علی‌سیامک حبیبی‌معینی، دکتر فریدون عزیزی
مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و
خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، نشانی مکانبده‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر
فرزاد حدائق؛ e-mail:Hadaegh@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه پاسخ به این پرسش بود که آیا استفاده از معیار سال ۲۰۰۳ قند ناشتای مختل (IFG) در مقایسه با تعریف سال ۱۹۹۷ انجمن دیابت آمریکا، باعث بهبود قدرت پیش‌بینی دیابت نوع ۲ (T2DM) در آینده در یک جمعیت شهری می‌شود یا خیر. مواد و روش‌ها: همه‌ی افراد غیر دیابتی شرکت‌کننده در مطالعه‌ی قند و لپید تهران (۵۷۹۴ فرد، 42 ± 13 ساله) به مدت ۶/۵ سال پیگیری شدند. بروز دیابت نوع ۲ بر اساس معیارهای سال ۱۹۹۹ سازمان جهانی بهداشت تعریف شد. برای محاسبه‌ی خطر نسبی (RR) بروز دیابت، از تحلیل رگرسیونی کاکس استفاده شد. تمایز بین مدل‌ها، با محاسبه‌ی سطح زیر منحنی راک (AUC) ارزیابی شد. یافته‌ها: در دوره‌ی پیگیری، ۳۵۱ مورد جدید دیابت نوع ۲ تشخیص داده شد. در تحلیل تک‌متغیره، خطر نسبی بروز دیابت بر اساس معیارهای ۱۹۹۷ و ۲۰۰۳ به ترتیب (۷/۵-۱۲/۳) و (۶/۴-۱۰/۰) بود. پس از تعدیل‌سازی برای همه‌ی عوامل خطر ساز دیابت، RR با معیار ۲۰۰۳ بیشتر از تعریف ۱۹۹۷ شد [به ترتیب RR با فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪: (۲/۶۲-۴/۲۷) در برابر (۳/۲۸-۱/۸۵) (۲/۴۶)]. وارد نمودن معیار ۲۰۰۳ در مدل چند متغیره، میزان تمایز را نسبت به تعریف ۱۹۹۷ بهبود بخشید [AUC با فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪: (۰/۷۴-۰/۸۳) در مقابل (۰/۷۴-۰/۷۹) $P < 0/01$]. مدل‌هایی که شامل معیار ۲۰۰۳ یا اختلال تحمل گلوکز بودند، دارای تمایز مشابهی بودند (AUC ۰/۷۸۶ در مقابل ۰/۷۸۰، $P = 0/7$). نتیجه‌گیری: وقتی در غربالگری جمعیت از نظر وضعیت دیابت، از گلوکز ناشتا استفاده می‌شود، عملکرد معیار ۲۰۰۳ برای اختلال گلوکز ناشتا در پیش‌گویی بروز آتی دیابت، به طور قابل توجهی بهتر از معیار سال ۱۹۹۷ است.

واژگان کلیدی: قند ناشتای مختل، پیش‌بینی، دیابت نوع ۲، منحنی راک

دریافت مقاله: ۸۸/۲/۱ - دریافت اصلاحیه: ۸۸/۲/۲ - پذیرش مقاله: ۸۸/۲/۱۰

مقدمه

در محدوده‌ی هیپرگلیسمی غیر دیابتی با نام قند ناشتای مختل (IFG)ⁱⁱ معرفی کردند که شامل قند ناشتای ۱۱۰-۱۲۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بودⁱⁱ در سال ۲۰۰۳، ADA توصیه کرد آستانه‌ی IFG از ۱۱۰ به ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر

در سال ۱۹۹۷ و سپس در سال ۱۹۹۹، انجمن دیابت آمریکا (ADA)ⁱ و سازمان جهانی بهداشت گروه جدیدی را

ii - Impaired Fasting Glucose

i - American Diabetes Association

کاهش یابد تا از یک سو حساسیت و ویژگی IFG برای پیش‌بینی دیابت نوع ۲ (T2DM)ⁱ و از سوی دیگر همانندی بین افراد دارای IFG و تحمل گلوکز مختل (IGT)ⁱⁱ از نظر میزان شیوع و قدرت پیش‌بینی دیابت افزایش یابد.^۳ با این وجود، در مورد استفاده بالینی از این تغییر بحث‌هایی وجود دارد.^{۴،۵} استفاده‌ی از معیار جدید، شیوع IFG را بین ۵-۲ برابر در جمعیت‌های مختلف افزایش می‌دهد.^{۶-۸} همچنین، نشان داده شده است که به طور کلی پایین‌آوردن آستانه‌ی قند خون ناشتا، پیش‌بینی T2DM را بهتر نمی‌کند و حتی میزان ارتباط بین IFG و T2DM را نیز کاهش می‌دهد.^{۹،۱۰} ولی همه‌ی این مطالعه‌ها از گروه تازه اضافه شده‌ی قند خون ناشتای ۱۰۹-۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان تعریف جدید استفاده کرده‌اند و به مقایسه‌ی قدرت پیش‌بینی همه‌ی محدوده‌ی گروه جدید یعنی قندخون ناشتای ۱۲۵-۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به خصوص بعد از تعدیل برای سایر عوامل خطر ساز T2DM نپرداخته‌اند.

تخمین زده می‌شود که حدود یک سوم بزرگسالان بالای ۲۰ سال تهرانی مبتلا به درجه‌هایی از اختلال تحمل گلوکز یا دیابت باشند.^{۱۱} IFG یکی از عوامل خطر ساز اصلی ابتلا به دیابت است،^{۱۲} به همین خاطر تصمیم‌گیری برای این‌که کدامیک از تعریف‌های موجود IFG پیشگویی‌کننده‌ی بهتری برای ابتلا به دیابت در آینده هستند، از اهمیت زیادی برخوردار است. هدف از این مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت، تعیین و مقایسه‌ی خطر ابتلا به دیابت در آینده در گروه‌های مختلف قند ناشتای خون بالای غیر دیابتی و نیز مقایسه‌ی قدرت پیش‌بینی معیار جدید و قدیم IFG برای تشخیص T2DM در آینده بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی قند و لیپید تهران (TLGS)ⁱⁱⁱ، یک مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت است که در جامعه‌ی شهری تهران و با هدف تعیین میزان شیوع عوامل خطر ساز بیماری‌های غیرواگیر^{iv} و اصلاح شیوه زندگی در جهت کاهش این عوامل انجام شد.^{۱۳} در فاز اول این مطالعه (اسفند ماه ۱۳۷۷ تا

شهریور ماه ۱۳۸۰)، ۴۷۵۱ خانوار از ساکنان منطقه‌ی ۱۳ تهران با جمعیتی بالغ بر ۱۵۰۰۰ فرد ۳ ساله و بزرگ‌تر به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای - تصادفی انتخاب و مورد بررسی پایه قرار گرفتند. پس از این فاز مقطعی، افراد وارد یک مطالعه‌ی هم‌گروهی و مداخله‌ای آینده‌نگر (آموزش بهبود شیوه‌ی زندگی) شدند. در مطالعه‌ی حاضر از اطلاعات مربوط به ۱۰۳۶۸ نفر فرد ۲۰ ساله و بالاتر که دارای معاینه‌های پایه بودند، استفاده شد. بعد از خارج شدن افرادی که دارای دیابت بودند (۱۱۶۴ نفر) و افراد با اطلاعات ناقص گلوکز ناشتای پلاسما (FPG)^v و ۲ ساعته (2hPG)^{vi} (۹۹۲ نفر)، ۸۲۱۲ فرد غیر دیابتی در مطالعه باقی مانده و در دو فاز بعدی مجدد معاینه شدند. فاز دوم از مهر ۱۳۸۰ تا شهریور ۱۳۸۴ و فاز سوم از مهرماه ۱۳۸۴ تا اسفند ۱۳۸۶ به طول انجامید (نمودار ۱). افرادی که بعد از معاینه‌های پایه دارای حداقل یک بار آزمایش تحمل گلوکز (OGTT)^{vii} بودند، در این مطالعه وارد شدند. مطالعه‌ی حاضر مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی قرار گرفت و از همه‌ی شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ شد.

افراد به طور خصوصی و به صورت چهره به چهره توسط افراد آموزش‌دیده و با استفاده از پرسشنامه‌ی از پیش آزمون شده، مصاحبه شدند. در ابتدا، اطلاعات دموگرافیک، تاریخچه‌ی پزشکی و دارویی از افراد جمع‌آوری شد. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شامل وزن و قد بر اساس روش استاندارد انجام شد.^{۱۳} نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)^{viii} از تقسیم وزن برحسب کیلوگرم بر مجذور قد برحسب مترمربع به دست آمد شد. فشار خون سیستولی و دیاستولی دو بار در وضعیت نشسته از بازوی راست اندازه‌گیری و میانگین آنها به عنوان فشار خون فرد منظور شد. یک نمونه‌ی خون بعد از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی شبانه گرفته شد و ظرف ۴۵-۳۰ دقیقه از زمان نمونه‌گیری سانتریفوژ شد. همه‌ی آزمایش‌ها در همان روز نمونه‌گیری در آزمایشگاه پژوهشی واحد TLGS انجام شد. برای OGTT، ۸۲/۵ گرم محلول گلوکز مونوهیدراته به صورت خوراکی به افراد داده و ۲ ساعت بعد

v - Fasting Plasma Glucose

vi - 2-houre Plasma Glucose

vii - Oral Glucose Tolerance test

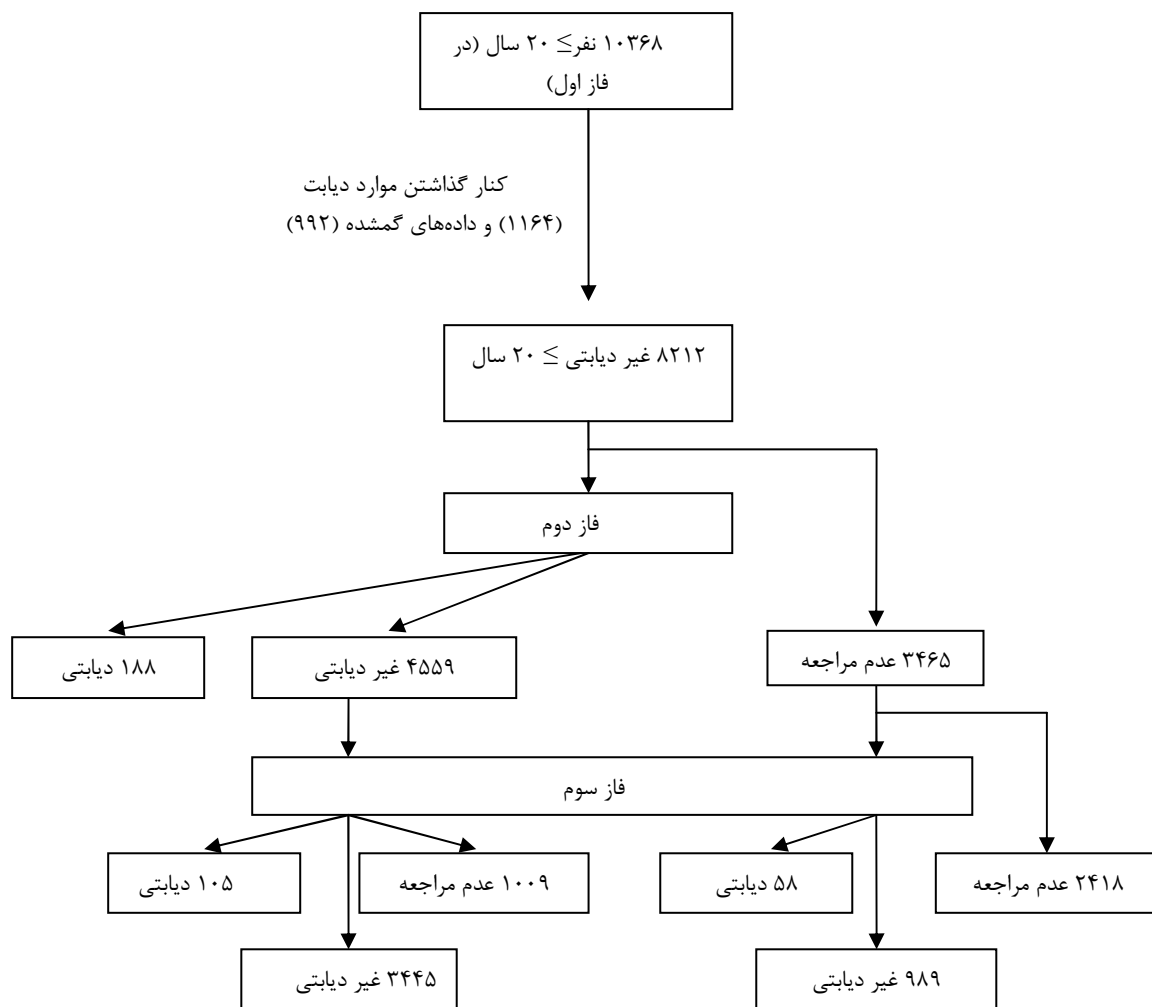
viii - Body Mass Index

i - Diabetes Mellitus Type 2

ii - Impaired Glucose Tolerance

iii- Tehran lipid & Glucose Study

iv - Non-communicable Diseases



نمودار ۱- شیوه‌ی پیگیری افراد در مطالعه‌ی TLGS بعد از بررسی پایه

سابقه‌ی فامیلی مثبت، به صورت وجود سابقه‌ی دیابت در حداقل یکی از والدین یا خواهران و برادران و IFG طبق معیار ADA ۱۹۹۷ و ۲۰۰۳ به ترتیب به صورت FPG ۱۲۶-۱۱۰ و ۱۰۰-۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعریف شد. اختلال تحمل گلوکز به 2hPG ۱۴۰-۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر اطلاق شد. دیابت به صورت FPG ≥ 126 یا 2hPG ≥ 200 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا دریافت درمان کنترل‌کننده‌ی قند خون تعریف شد.

نمونه‌ی خون گرفته شد. اندازه‌گیری گلوکز خون ناشتا و ۲ ساعته با روش کالریمتری آنزیمی با گلوکز اکسیداز (پارس آزمون، تهران، ایران) و با استفاده از اتوآنالیزور (Selectra 2 (Vital Scientific, Spankeren, The Netherlands) انجام شد. درصد ضریب تغییرات (CV) درون و برون آزمون‌ی در اندازه‌گیری گلوکز، کمتر از ۲/۲٪ بود. اندازه‌گیری گلوکز در پیگیری نیز با روش مشابه و با CV درون و برون آزمون‌ی کمتر از ۲/۳٪ انجام شد. جزئیات اندازه‌گیری تری‌گلیسرید (TG) و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) در سایر مقاله‌ها آمده است.^{۱۱،۱۲}

جدول ۱- ویژگی‌های پایه‌ی افراد مورد مطالعه بر اساس میزان قند خون ناشتا

متغیرها	قندخون طبیعی (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)		قندخون مختل (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	
	<۱۱۰	<۱۰۰	۱۱۰-۱۲۵	۱۰۰-۱۲۵
تعداد	۵۵۸۸	۴۹۳۲	۲۰۶	۸۶۲
سن	۴۲ (۱۳)	۴۱ (۱۳)	۵۰ (۱۳)	۴۹ (۱۳)
جنس (% مردها)	۴۱/۷	۴۰/۸	۴۴/۲	۴۷/۲
سابقه‌ی فامیلی دیابت (%)	۲۶/۳	۲۵/۷	۴۳/۲	۳۳/۴
سابقه‌ی بیماری قلبی عروقی (%)	۳/۳	۳/۲	۶/۵	۴/۸
سیگاری فعلی (%)	۱۹/۰	۱۸/۸	۱۸/۰	۲۰/۱
فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	۱۱۸ (۱۷)	۱۱۷ (۱۷)	۱۲۸ (۲۱)	۱۲۶ (۱۹)
فشارخون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	۷۷ (۱۰)	۷۷ (۱۰)	۸۲ (۱۱)	۸۱ (۱۱)
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۷ (۴/۷)	۲۶/۵ (۴/۷)	۲۹/۳ (۴/۶)	۲۸/۴ (۴/۵)
دور شکم (سانتی‌متر)	۸۸ (۱۲)	۸۷ (۱۲)	۹۶ (۱۲)	۹۳ (۱۱)
قندخون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۸۸/۳ (۹/۰)	۸۶/۵ (۵/۴)	۱۱۳/۵ (۳/۶)	۱۰۴/۵ (۵/۴)
قند دو ساعته (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۰۴/۵ (۲۷/۰)	۱۰۲/۷ (۲۷/۰)	۱۴۲/۳ (۳۲/۴)	۱۲۷/۹ (۳۲/۴)
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۳۲/۷ (۱۰۶/۲)	۱۳۲/۷ (۹۷/۴)	۱۸۵/۸ (۱۳۲/۷)	۱۶۸/۱ (۱۲۳/۹)
HDL-C (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۴۲/۵ (۷/۷)	۴۲/۵ (۷/۷)	۳۸/۶ (۷/۷)	۳۸/۶ (۷/۷)

داده‌ها به صورت درصد یا میانگین (انحراف معیار) و در مورد تری‌گلیسرید به صورت میانه (دامنه‌ی بین چارکی) ارائه شده‌اند. * نشان‌دهنده‌ی $P < 0.01$ و † نشان‌دهنده‌ی $P < 0.001$ در مقایسه با گروه دارای قندخون ناشتای مربوط می‌باشد.

Schoenfeld residuals ارزیابی شد. دقت تشخیصی معیارهای مختلف IFG و IGT برای بروز دیابت با محاسبه‌ی حساسیت، ویژگی، نسبت‌های درست‌نمایی^{iv} مثبت و منفی (به ترتیب LR⁺ و LR⁻) بررسی شد. سطح زیر منحنی راک^v در مدل رگرسیونی کالس، به عنوان مقیاسی برای تمایز بین مدل‌ها با استفاده از Harrell's C index اندازه‌گیری شد. مقدار ۱، تمایز کامل و مقدار ۰/۵، تمایز در حد شانس را نشان می‌دهد. AUC در مدل‌های چندمتغیره که شامل IFG یا IGT بودند با استفاده از دستور «somersd» در نرم‌افزار STATA مقایسه شدند که فواصل اطمینان را برای نمایه‌ی Harrell's C با استفاده از تخمین واریانس جک‌نایف محاسبه می‌کند.^{۱۴} همه‌ی تحلیل‌های آماری به وسیله‌ی نسخه‌ی ۱۰ نرم‌افزار STATA انجام و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ در آزمون دوطرفه از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

مقایسه‌ی ویژگی‌های پایه بین افراد مبتلا به IFG و افراد طبیعی با استفاده از آزمون‌های مجذور خی، تی و من‌ویتنی انجام می‌شد. ارتباط بین قند خون ناشتای پایه و بروز دیابت با استفاده از تحلیل رگرسیونی کاکس انجام شد تا سانسو شدن افراد بین فاز ۲ و ۳ نیز در نظر گرفته شود. تاریخ ورود به مطالعه، تاریخ معاینه‌ی پایه و تاریخ خروج نیز تاریخ آخرین معاینه یا تشخیص دیابت هر کدام که زودتر اتفاق می‌افتاد، تعیین شد. تاریخ تشخیص دیابت همان تاریخ معاینه‌ای بود که در آن تشخیص انجام شد. خطر نسبی (RR)ⁱ بروز دیابت با فاصله‌ی اطمینان (CI)ⁱⁱ ۹۵٪، برای تعریف‌های مختلف IFG در مدل تک‌متغیره (مدل ۱) و بعد از تعدیل برای سن، جنس، سابقه‌ی فامیلی دیابت و گروه مداخله (مدل ۲)، فشارخون سیستولی و نمایه‌ی توده‌ی بدن (مدل ۳)، و TG سرم، HDL-C و 2hPG (مدل ۴) محاسبه شد. فرضیه‌های مربوط به خطر متناسبⁱⁱⁱ با استفاده از

i - Relative Risk

ii - Confidence Interval

iii - Assumption For proportional Hazard

iv - Likelihood ratio

v - Area under Curve

یافته‌ها

بین فشار خون سیستولی، FPG، 2hPG و HDL-C دو گروه وجود نداشت. مشخصات دموگرافیک، بالینی و متابولیک افراد مورد مطالعه بر اساس مقدار پایهی قند خون آنها در جدول ۱ آمده است. صرف نظر از معیار مورد استفاده، تقریباً همهی عوامل خطر ساز اندازه‌گیری شده (به جز سیگار کشیدن) در افراد دارای IFG در مقایسه با گروه طبیعی متناظر، بالاتر بودند. به طور کلی الگوی خطر ساز قلبی - عروقی افرادی که قند ناشتای ۱۲۶-۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر داشتند، بدتر از افراد با FPG ۱۲۶-۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود.

نمونه‌ی نهایی در این مطالعه، ۵۷۹۴ نفر بودند که در پیگیری حداقل یک نوبت OGTT داشتند. میانگین سن جمعیت مورد مطالعه 42 ± 13 سال بود و ۴۲٪ نمونه‌ها مرد بودند. میزان مشارکت کلی ۷۰٪ بود. مقایسه‌ی پاسخ‌دهندگان و افرادی که شرکت نکرده بودند، نشان داد که گروه اول دارای سن بالاتر (۴۲ در مقابل ۴۱ سال) و مقادیر بیشتر نمایه‌ی توده‌ی بدن (۲۶/۷ در مقابل ۲۶/۲ کیلوگرم بر متر مربع) و TG (۱۴۵/۵ در مقابل ۱۲۷/۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) بودند و مقدار P در تمام موارد کمتر از ۰/۰۰۱ بود. تفاوت معنی‌داری

جدول ۲- میزان بروز و دقت تشخیصی گروه‌های مختلف قندخون ناشتا و دو ساعته‌ی مختل برای دیابت نوع ۲ در جمعیت بالای ۲۰ ساله‌ی مطالعه‌ی TLGS بعد از ۶/۵ سال پیگیری

AUC (%۹۵CI)	LR-	LR+	ویژگی (%)	حساسیت (%)	میزان بروز*
(۰/۷۰-۰/۷۹) ۰/۷۴	۰/۸	۱۰/۴	۹۷/۷	۲۲/۶	۶۹/۴ (۵۶/۰-۸۶/۱) (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
(۰/۷۴-۰/۸۳) ۰/۷۸†	۰/۴	۴/۶	۸۷/۸	۵۶/۷	۳۹/۵ (۳۳/۴-۴۵/۴) (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
(۰/۷۳-۰/۸۲) ۰/۷۸	۰/۵	۴/۹	۸۸/۹	۵۵/۰	۴۱/۶ (۳۶/۱-۴۷/۹) (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)

LR+ و LR-: نسبت درست‌نمایی مثبت و منفی. AUC: سطح زیر منحنی راک مدل رگرسیون کاکس چندمتغیره و تعدیل شده با سن، جنس، سابقه‌ی فامیلی دیابت، گروه مداخله، فشار خون سیستولی، نمایه‌ی توده‌ی بدن، تری‌گلیسرید و HDL-C. * میزان بروز بر اساس تعداد موارد دیابت در هر ۱۰۰۰ نفر در سال، † $P < 0/01$ در مقایسه با قند خون ناشتای ۱۲۵-۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر.

قندخون ۱۲۶-۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، RR از (۱۹/۸-۱۱/۵) در تحلیل تک‌متغیره به (۴/۱(۲/۶-۵/۶) در مدل کامل کاهش یافت. به طور مشابهی، برای قندخون ناشتای ۱۰۹-۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، RR از (۸/۰(۴/۹-۶/۳) به (۳/۹(۲/۳-۲/۰) کاهش یافت. در تحلیل تک‌متغیره، RR برای قندخون ناشتای ۱۲۶-۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، ۲/۴ برابر مقدار آن برای FPG ۱۰۹-۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. با این وجود پس از تعدیل بیشتر برای عامل خطر ساز، این تفاوت به صورت معنی‌داری کم شد.

میزان بروز و دقت تشخیص معیارهای مختلف IFG و IGT برای ایجاد دیابت نوع ۲ در جدول ۲ نشان داده شده است. میزان بروز دیابت بر اساس معیار ۱۹۹۷ بیش از ۱/۵ برابر معیار ۲۰۰۳ یا IGT بود. تغییر معیار از ۱۹۹۷ به ۲۰۰۳، ویژگی را ۱۰٪، کاهش و حساسیت را ۳۰٪ افزایش داد. به همین ترتیب، LR+ و LR- به ترتیب به ۵۶ و ۵۰٪

پس از یک دوره‌ی پیگیری به طور متوسط ۶/۵ ساله، ۳۵۱ نفر مبتلا به دیابت شدند. خطر نسبی بروز دیابت برای افراد مبتلا به IFG بر اساس دو معیار ۱۹۹۷ و ۲۰۰۳ در نمودار ۲ نشان داده شده است. در تحلیل تک‌متغیره، تعریف ۱۹۹۷ دارای RR بالاتری نسبت به معیار ۲۰۰۳ بود (به ترتیب ۹/۶ در مقابل ۸/۴). با این وجود، پس از تعدیل برای سن، جنس، سابقه‌ی فامیلی دیابت و حضور در گروه مداخله، خطرات نسبی یکسان شدند (RR برابر ۶/۳۵ و ۶/۳۰ به ترتیب برای معیار ۱۹۹۷ و ۲۰۰۳). بعد از تعدیل‌سازی بیشتر برای طیف کامل عوامل خطر ساز دیابت در مدل ۴، RR برای تعریف ۲۰۰۳ بیشتر از معیار ۱۹۹۷ شد (به ترتیب ۳/۳ در برابر ۲/۴). همچنین، خطر نسبی بروز دیابت در رده‌های مختلف FPG (۱۰۹-۱۰۰ و ۱۲۶-۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) بعد از در نظر داشتن $FPG < 100$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان گروه مرجع، محاسبه شد (نمودار ۲). در رده‌ی FPG

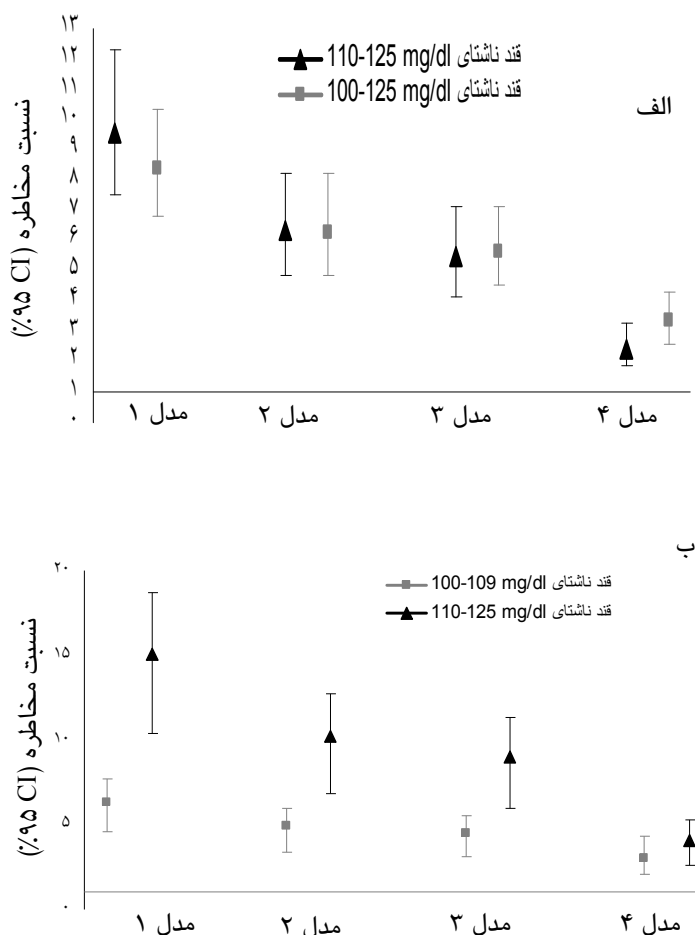
بحث

این مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت که اولین مطالعه در خاورمیانه در نوع خود محسوب می‌شود، نشان داد که کاهش آستانه‌ی FPG به ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر نه تنها می‌تواند IFG را از نظر قدرت پیش‌بینی دیابت نوع ۲ مشابه IGT سازد، بلکه قدرت پیش‌بینی آن‌را نیز در مقایسه با آستانه‌ی ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد.

شیوع IFG در جمعیت شهری تهران بر اساس معیار ۱۹۹۷ نزدیک به ۲/۵ برابر کمتر از شیوع IGT گزارش شده است (۴/۵ در برابر ۱۳٪)؛ در عین حال معیار جدید به طور چشمگیری شیوع IFG را افزایش می‌دهد و آنرا تقریباً مشابه IGT می‌سازد.^۸ مطالعه‌ی حاضر یافته‌های قبلی را بسط داده، نشان داد که معیار اصلاح شده‌ی IFG از نظر میزان بروز دیابت بسیار نزدیک به IGT است. این یافته‌ها در راستای گزارش‌های قبلی هستند که نشان می‌دهد استفاده از قندخون ناشتا به تنهایی با حد آستانه‌ی پایین‌تر (۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) افراد بیشتری را که در معرض خطر ابتلا به دیابت هستند، شناسایی می‌کند.^{۱۵}

بر اساس گفته‌های گروه اروپایی اپیدمیولوژی دیابت (EDEG)،^{۱۶} میزان عوامل خطر ساز متابولیک در افراد با قند ناشتای ۱۰۹-۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر که به جمعیت قبلی IFG اضافه می‌شوند، به مراتب کمتر است و در نتیجه اضافه کردن آنها به این جمعیت، خطر ابتلا به دیابت را در آنها کاهش می‌دهد.^۹ این گروه همچنین مطرح کردند که میزان ارتباط بین بروز دیابت و IFG بر اساس معیار جدید بیش از ۳ تا ۶ برابر معیار اولیه است. این یافته سپس به عنوان شواهدی برای تأیید این مسأله به کار رفت که حد مرزی جدید IFG یعنی ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر نسبت به آستانه ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر منفعت بیشتری برای شناسایی دیابت در آینده ندارد ولی این نتیجه‌گیری تا حدی گمراه کننده است زیرا رابطه‌ی قند ناشتا و دیابت در آینده به صورت یک مقیاس خطی است^{۱۶،۱۷} و وقتی سطح قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان مرجع در نظر گرفته شود، انتظار می‌رود که RR یا میزان بروز دیابت در قندهای ۱۲۵-۱۱۰ بیشتر از ۱۰۹-۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر باشد. حتی در

کاهش یافتند. میزان بروز، حساست، ویژگی، LR⁺ و LR⁻ برای معیار ۲۰۰۳ بسیار مشابه IGT بود. مقایسه‌ی سطح زیر منحنی‌های مدل‌های چندمتغیره نشان داد که معیار ۲۰۰۳ به صورت معنی‌داری، AUC بیشتری نسبت به تعریف ۱۹۹۷ دارد (۰/۷۸۶ در مقابل ۰/۷۴۵، P = ۰/۰۰۱). سطوح زیر منحنی‌های برانزده شده برای معیار ۲۰۰۳ و IGT مشابه بودند (۰/۷۸۶ در مقابل ۰/۷۸۰، P = ۰/۷).



نمودار ۲- ارتباط بین قند خون ناشتای پایه و بروز دیابت در جمعیت بالای ۲۰ سال مطالعه‌ی TLGS بعد از ۶/۵ سال پیگیری. نسبت‌های مخاطره با استفاده از رگرسیون کاکس محاسبه شده است. گروه مرجع در شکل الف به ترتیب قند خون ناشتای کمتر از ۱۱۰ و کمتر از ۱۱۰ mg/dL برای معیار اولیه و جدید قند ناشتای مختل هستند. در شکل ب قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰ mg/dL به عنوان مرجع در نظر گرفته شد. در مدل ۱ تنها قند خون ناشتا در مدل وارد شد. سپس در مدل‌های ۲ تا ۴ به ترتیب سن، جنس، گروه مداخله و سابقه‌ی فامیلی دیابت (مدل ۲)، فشارخون سیستولی و نمایه‌ی توده‌ی بدن (مدل ۳) و قند دو ساعته، تری‌گلیسرید و HDL-C (مدل ۴) وارد شدند.

دسی‌لیتر بود (یافته‌ها نشان داده نشده‌اند). کاهش حد مرزی از ۱۱۰ به ۱۰۰ mg/dL در مطالعه حاضر باعث افزایش ۳۰ درصدی میزان حساسیت IFG برای تشخیص دیابت در آینده شد در حالی که میزان کاهش در ویژگی آن تنها ۱۰٪ بود. به همین ترتیب LR^+ و LR^- معیار جدید IFG در مقایسه با معیار قدیمی تقریباً به طور مشابهی کاهش پیدا کردند؛ به این معنی که تعریف سال ۲۰۰۳ بهتر قادر به رد کردن موارد دیابت جدید است، هر چند که تعداد موارد مثبت کاذب را افزایش می‌دهد.^{۲۱} با این وجود، مداخله‌ی مؤثر در این افراد بیشتر تغییر در شیوه‌ی زندگی به منظور بهتر کردن وضعیت عوامل خطر ساز دیابت است و تأثیر منفی چنین مداخله‌ای حداقل یا تقریباً هیچ است. این مسأله قبلاً مطرح شده است که بیشتر افرادی که بر اساس معیار جدید مبتلا به IFG هستند، از قبل دلایل دیگری (از جمله نمایه‌ی توده‌ی بدن بالا، پرفشاری خون، دیس‌لیپیدمی) برای تغییر در شیوه‌ی زندگی دارند و بنابراین می‌توان آنها را بدون زدن برچسب IFG شناسایی و درمان کرد.^{۲۲} ولی مطالعه‌ی حاضر نشان داد که حتی بعد از تعدیل برای سایر عوامل خطر ساز اصلی، معیار جدید IFG سطح زیر منحنی بالاتری نسبت به معیار قدیمی دارد. این یافته نشان می‌دهد که معیار سال ۲۰۰۳ به خودی خود تمایز دهنده‌ی قوی‌تری برای کسانی است که در آینده به دیابت مبتلا خواهند شد.

این یافته که در مطالعه‌ی حاضر، IFG بر اساس معیار سال ۲۰۰۳ از نظر قدرت پیش‌بینی دیابت مشابه IGT بود، مطابق با گزارش‌های قبلی است^{۱۵} و تأییدکننده‌ی این مطلب که تفاوت بین IGT و معیار اولیه IFG از نظر قدرت پیش‌بینی T2DM فقط به این واقعیت بر می‌گردد که این دو شیوع یکسانی در جامعه ندارند و با بر طرف کردن این مسأله، تفاوت این دو نیز حذف می‌شود. از آن‌جا که شواهد قوی به نفع مداخله در شیوه‌ی زندگی در IGT به منظور پیشگیری از T2DM وجود دارد،^{۲۳،۲۴} یافته‌های مطالعه‌ی حاضر این احتمال را مطرح می‌کنند که IFG نیز می‌تواند نامزد بالقوه‌ای برای برنامه‌های پیشگیری از دیابت باشد و حتی می‌توان این برنامه‌ها را با اضافه کردن بعضی عوامل خطر ساز بالینی ساده مؤثرتر نمود.^{۱۱}

یکی از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر این است که تقریباً ۳۰٪ جمعیت پایه در معاینه‌های بعدی شرکت نکردند. ولی تفاوت معنی‌داری در بیشتر عوامل خطر ساز اصلی بین شرکت‌کنندگان و سایر افراد وجود نداشت که خود احتمال

این حالت نیز تفاوت بین RR گروه‌های مختلف قندخون ناشتا بعد از تعدیل برای سایر عوامل خطر ساز اصلی دیابت به طور چشمگیری کاهش یابد. در مطالعه‌ی ما RR بروز دیابت در قندخون ناشتای ۱۲۵-۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در مدل تک‌متغیره ۲/۴ برابر بیشتر از قند ۱۰۹-۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود که به کمتر از ۱/۳ در مدل چندمتغیره کاهش پیدا کرد. مرجع قرار دادن قندهای خون ناشتای کمتر از ۱۰۰ و کمتر از ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به ترتیب برای معیار جدید و قدیمی نیز به طور مشابهی منجر به کاهش اختلاف RR بین دو معیار می‌شود. نیکولز و همکاران نشان دادند که در یک مدل کامل، نسبت شانس بروز دیابت در قندهای ناشتای ۱۲۵-۱۱۰ و ۱۰۹-۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به ترتیب ۱/۱۲ و ۱/۶۱ است.^{۱۰} در یک مطالعه‌ی مشابه دیگر در جمعیت آسیایی نیز این نسبت‌های شانس به ترتیب ۱/۶ و ۲/۶ بودند.^۹ در مطالعه‌ی حاضر وقتی قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰ و کمتر از ۱۱۰ به عنوان گروه مرجع به ترتیب برای معیار جدید و قدیمی در نظر گرفته شدند، RR قندخون ۱۲۵-۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در مدل کامل حتی از قندخون ۱۲۵-۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر نیز بالاتر بود. این یافته نشان می‌دهد که بالاتر بودن RR محاسبه شده برای معیار سال ۱۹۹۷ در مدل تک‌متغیره بیشتر به خاطر بالاتر بودن مقادیر عوامل خطر ساز دیابت در این گروه است، همانطور که در مطالعه‌ی حاضر چنین دیده شد.

قند خون ناشتا حتی در محدوده‌ی طبیعی یعنی کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر نیز یک رابطه‌ی خطی و معنی‌دار با بروز دیابت دارد.^{۱۸} در مطالعه‌ی ما هر ۱۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر افزایش در میزان قند ناشتای پایه در محدوده‌ی ۱۰۰-۵۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر خطر دیابت در آینده را در مدل کاملاً تعدیل شده نزدیک به ۳ برابر افزایش داد (یافته‌ها نشان داده نشده‌اند). تصمیم برای اینکه در کجای این محدوده‌ی پیوسته - که آستانه‌ی مشخصی برای افزایش چشمگیر رخدادهای متابولیک و بالینی در آن به چشم نمی‌خورد - یک حد مرزی تعیین کرد، بستگی به تعادل میان تعداد موارد مثبت و منفی کاذب و نیز نتایج ناشی از درمان به دنبال تشخیص دارد. انجمن دیابت آمریکا بیان می‌کند که بهینه کردن حساسیت و ویژگی بهترین راهکار برای تعیین حد مرزی در IFG است.^۲ مطالعه‌های قبلی این حد مرزی را در حوالی قندخون ناشتای ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تعیین کرده‌اند.^{۱۵،۱۹،۲۰} این حد در مطالعه‌ی ما ۹۶ میلی‌گرم بر

یک عامل خطر ساز در یک رخداد مشخص، مناسب‌تر از نسبت شانس و خطر نسبی است.^{۲۵} به طور کلی، مطالعه‌ی کتونی نشان داد که پایین آوردن آستانه‌ی تشخیص IFG به ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در جمعیت شهری تهران، نه تنها قدرت تمایز آن را برای تشخیص دیابت جدید نسبت به حد آستانه‌ی اولیه ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بهبود می‌بخشد، بلکه قدرت پیش‌بینی آن را نیز مشابه با IGT می‌سازد.

تورش را در انتخاب افراد کاهش می‌دهد. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به نماینده بودن جمعیت فعلی برای کل جمعیت کشور از نظر توزیع سن و جنس و انجام OGTT در معاینه‌ی پایه و پیگیری‌ها و تعداد زیاد موارد دیابت جدید که افزایش دهنده‌ی قدرت نتایج می‌باشد، اشاره کرد. همچنین، در این مطالعه به خاطر داشتن دورنمای جامع‌تری از تأثیر IFG در طب بالینی و بهداشت عمومی، از معیار AUC استفاده شد که نشان داده شده است بررسی قدرت پیش‌بینی

References

1. 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; 20: 1183-97.
2. World Health Organization (1999) Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and Classification of Diabetes and Mellitus, World Health Organization, Geneva (publ. no. WHO/NCD/NCS/99.2).
3. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-7.
4. Davidson MB, Landsman PB, Alexander CM. Lowering the criterion for impaired fasting glucose will not provide clinical benefit. *Diabetes Care* 2003; 26: 3329-30.
5. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004; 47: 1396-402.
6. Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care* 2005; 28:1786-8.
7. Kim SM, Lee JS, Lee J, Na JK, Han JH, Yoon DK, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Korea: Korean National Health and Nutrition Survey 2001. *Diabetes Care* 2006; 29: 226-31.
8. Hadaegh F, Harati H, Ghasemi A, Tohidi M, Zabetian A, Mehrabi Y, et al. Using common clinical data improves the prediction of abnormal glucose tolerance by the new criteria of impaired fasting glucose: Tehran lipid and glucose study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 459-64.
9. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006; 49: 822-7.
10. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 228-33.
11. Hadaegh F, Bozorgmanesh MR, Ghasemi A, Harati H, Saadat N, Azizi F. High prevalence of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance in the Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *BMC Public Health* 2008; 8:176.
12. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753-9.
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. Roger Newson. Parameters behind "nonparametric" statistics: Kendall's tau, Somers' D and median differences. *The STATA Journal* 2002; 2: 45-64.
15. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1108-12.
16. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19: 708-23.
17. Shaw JE, Zimmet PZ, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG. Impaired fasting glucose: how low should it go? *Diabetes Care* 2000; 23:34-9.
18. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am J Med* 2008; 121: 519-24.
19. Ryu S, Shin H, Chang Y, Sung KC, Song J, Lee SJ. Should the lower limit of impaired fasting glucose be reduced from 110 mg/dL in Korea? *Metabolism* 2006; 55: 489-93.
20. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadórniga FD. Does the new American Diabetes Association definition for impaired fasting glucose improve its ability to predict type 2 diabetes mellitus in Spanish persons? *The Asturias Study. Metabolism* 2008; 57: 399-403.
21. R. Jaeschke, G. Guyatt, J. Lijmer, Diagnostic tests, in: G. Guyatt, D. Rennie (Eds.), *Users' Guides to the Medical Literature*, JAMA Press, USA, 2002; pp. 121-140.
22. Schriger DL, Lorber B. Lowering the cut point for impaired fasting glucose: where is the evidence? Where is the logic? *Diabetes Care* 2004; 27:592-601.
23. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
24. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
25. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;159: 882-90.

Original Article

Improvement in Prediction of Incident Type 2 Diabetes Using the 2003 Criteria of Impaired Fasting Glucose: Results From a Population-Based 6.5-Year Follow-Up Study in IRAN

Harati H, Hadaegh F, Tohidi M, Moeini S, Azizi F

Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran
e-mail: Hadaegh@endocrine.ac.ir
Received: 21/4/2009, Accepted: 31/5/2009

Abstract

Introduction: To investigate whether using the 2003 criteria for impaired fasting glucose (IFG) improves the prediction of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in comparison to the 1997 criteria. **Materials and Methods:** A total of 5794 non-diabetic subjects, aged 42 ± 13 years, were followed for 6.5 years. T2DM was defined based on the WHO 1999 criteria. Cox regression analysis was used to calculate the relative risk (RR) of developing T2DM. Model discrimination was assessed by calculating the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). **Results:** During the follow-up, there were 351 new cases of T2DM. In univariate analysis, the RR of the 1997 and 2003 criteria were 9.6(7.5-12.3) and 8.4(6.4-10.0) respectively. After adjustment for a full range of diabetes risk factors, the RR of the 2003 criteria was higher compared to that of the 1997 definition [RR (95%CI): 3.3(2.6-4.2) vs. 2.4(1.8-3.2) respectively]. Inclusion of the 2003 criteria in the multivariate model significantly improved discrimination in comparison to the 1997 definition [AUC (95%CI): 0.78(0.74-0.83) vs. 0.74(0.70-0.79), $P < 0.01$]. **Conclusion:** When fasting glucose is used in community screening for pre-diabetes state, the 2003 IDF criteria yield significantly better results than the original criteria for prediction of future T2DM.

Keywords: Impaired fasting glucose, Prediction, Type 2 diabetes, ROC curve