

بررسی پیامدهای قلبی-عروقی ناشی از اختلال تحمل گلوکز: نتایج مطالعه قند و لیپید تهران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۰۶/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۹/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: علی‌رغم شیوع اختلالات تحمل گلوکز در ایران، اطلاعاتی در خصوص تاثیر اختلالات مزبور بر بروز وقایع قلبی-عروقی (CVD) در دسترس نیست. مطالعه حاضر برای بررسی نقش گروه‌های مختلف متابولیسم غیرطبیعی گلوکز در پیش‌بینی خطر بیماری‌های قلبی عروقی انجام شد. **روش بررسی:** در ۱۷۵۲ مرد و ۲۲۷۳ زن ۴۰ ساله و بزرگ‌تر که در ابتدای مطالعه فاقد بیماری‌های قلبی عروقی بودند، بروز رخداد قلبی-عروقی در دوره پی‌گیری با میانه ۷/۶ سال بررسی گردید. **یافته‌ها:** در مجموع ۱۹۷ مورد بیماری‌های قلبی عروقی در مردان و ۱۴۳ مورد در زنان وجود داشت (در کل چگالی بروز ۱۱/۸ در هزار شخص-سال با فاصله اطمینان ۱۰/۶-۱۳/۱). پس از کنترل عوامل خطر معمول از جمله سن، شاخص‌های آنتروپومتریک، لیپید و فشار خون، سطح تحصیلات، سیگار، درمان دارویی فشار خون و چربی خون، سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی و دیابت، نسبت خطر (CI) برای بیماری‌های قلبی عروقی در زنان در دو گروه دیابت شناخته شده و دیابت تازه تشخیص داده شده به ترتیب برابر ۳/۸۸ (۲/۴۰-۶/۲۷) و ۲/۳۴ (۱/۳۹-۳/۹۵) و مقادیر متناظر آن‌ها برای مردان به ترتیب ۲/۹۵ (۱/۰۰-۱۰/۷۲) و ۱/۷۲ (۱/۰۱-۲/۳۱) بود. گلوکز ناشتای مختل یا اختلال تحمل گلوکز، پس از تعدیل سن، با ۵۶٪ افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی در زنان همراه بود. **نتیجه‌گیری:** در افراد دیابتی باید همواره پیشگیری اولیه را از نظر بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر داشت، صرف‌نظر از آن‌که دیابت آن‌ها در جریان غربالگری تشخیص داده شده باشد و یا آن‌ها از قبل تحت درمان دیابت باشند. این امر به‌ویژه در زنان اهمیت بیشتری دارد.

کلمات کلیدی: دیابت، عدم تحمل گلوکز، بیماری قلبی-عروقی.

داود خلیلی^۱، فرزاد حدائق^{۱*}
مریم توحیدی^۱، نوشین فهیم‌فر^۱
فاطمه اسکندری^۱، فریدون عزیزی^۱
۱- مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های
متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و
متابولیسم
۲- گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه چمران، ولنجک،
خیابان بن، خیابان پروانه، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم
غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید
بهشتی، کدپستی ۱۹۳۹۵-۲۷۶۳، تلفن: ۲۲۴۳۲۵۰۰
email: fzhadaegh@endocrine.ac.ir

مقدمه

بالای ۲۰ سال دارای اختلال تحمل گلوکز بوده و یک‌سوم کل موارد دیابت، تشخیص داده نشده می‌باشد.^۱ در مطالعات قبلی، ما نشان داده‌ایم که الگوهای خطر قلبی-عروقی افرادی که به تازگی دیابت آن‌ها تشخیص داده شده است Newly diagnosed diabetes mellitus (NDM) مساوی یا بالاتر از افرادی است که مورد شناخته شده دیابت Known diagnosed diabetes mellitus (KDM) هستند.^۲ Harriss در یک مطالعه مروری گزارش کرد که هرچند میزان هیپر گلیسمی در بیماران NDM به‌اندازه KDM نمی‌باشد، لیکن آن‌ها نیز دارای عوامل خطر قابل توجهی برای بروز عوارض دیابت هستند.^۱ به‌علاوه ارتباط درجات متوسط عدم تحمل گلوکز، که توسط سازمان بهداشت جهانی به‌عنوان گلوکز ناشتای مختل (Impaired Fasting Glucose (IFG و اختلال تحمل گلوکز (Impaired glucose tolerance (IGT تعریف

خطر روزافزون بیماری قلبی-عروقی Cardiovascular Disease (CVD) در دیابت نوع دو به‌خوبی مشخص گردیده است^۱ و به‌نظر می‌رسد که این خطر مستقل از سایر عوامل خطر معمول شامل سن، مصرف سیگار، پرفشاری خون و هیپرکلسترولمی باشد.^۳ اگرچه بیشتر مطالعات در جوامع غربی، شرق آسیا و استرالیا^{۴-۵} انجام شده است لیکن بسیاری از مبتلایان به دیابت نوع دو از کشورهای در حال توسعه بوده و به‌نظر می‌رسد که تا سال ۲۰۳۰، خاورمیانه بیشترین افزایش در شیوع دیابت نوع دو را داشته باشد.^۶ اخیراً مطالعه‌ای در ایران، شیوع دیابت نوع دو را در افراد ۶۵-۲۵ ساله ۷/۷٪ نشان داده است.^۸ مطالعه دیگری شیوع دیابت نوع دو در شهر تهران را ۱۴٪ نشان داد. این مطالعه همچنین نشان داد که یک‌سوم بالغین تهرانی

دوره پی‌گیری به‌عنوان پیامد، برای جمعیت فوق در نظر گرفته شد. این طرح توسط کمیته اخلاق پژوهش‌شده علوم غدد درون ریز تأیید و رضایت‌نامه کتبی از تمامی افراد شرکت‌کننده اخذ گردید.

اندازه‌گیری‌های بالینی، تن‌سنجی و آزمایشگاهی: افراد تحت مطالعه توسط یک پرسش‌گر آموزش‌دیده و با استفاده از یک پرسشنامه پیش‌آزمون شده مورد مصاحبه قرار گرفته و اطلاعات مربوط به سن، جنس، سوابق بیماری، داروهای مصرفی، عادات مربوط به مصرف سیگار و سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت ثبت شد. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شامل وزن، قد و دور کمر (WC) بود.^{۱۱} نمایه توده بدنی (BMI) از طریق تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم به مجذور قد بر حسب متر محاسبه شد. فشار خون در وضعیت نشسته و پس از ۱۵ دقیقه استراحت و با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای استاندارد شده، در دو نوبت اندازه‌گیری و میانگین آنها به‌عنوان فشار خون فرد در نظر گرفته شد. یک نمونه خون وریدی پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شده و تمامی آزمایشات در آزمایشگاه تحقیقاتی TLGS در همان روز نمونه‌گیری انجام شدند. آزمون استاندارد تحمل گلوکز خوراکی Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) با مصرف ۷۵ گرم گلوکز برای تمامی افرادی که فاقد دیابت شناخته شده بودند انجام گرفت. گلوکز ناشتا Fasting Plasma Glucose (FPG)، گلوکز دو ساعته پلاسما 2 Hour Plasma Glucose (2hPG)، کلسترول تام (TC) و تری‌گلیسیرید (TG) با استفاده از روش کالریمتری آنزیمی اندازه‌گیری شدند. کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) بعد از رسوب دادن لیپوپروتئین‌های حاوی آپولیپوپروتئین B به‌وسیله اسید فسفوتنگستیک اندازه‌گیری گردید. تمامی آزمایشات با استفاده از کیت‌های تجاری مربوطه (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) و اتوآنالیزر 2 Vital Scientific, Selectra (Spankeren, The Netherlands) انجام شدند. درصد ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی در تمامی آزمایشات کمتر از ۲/۲٪ بود.

تعریف پیامدها و متغیرها: جزییات پیامدهای قلبی-عروقی در گذشته منتشر شده است.^{۱۴} بیماری کرونری قلب Coronary Heart Disease (CHD) شامل موارد ذیل در نظر گرفته شد: انفارکتوس قطعی میوکارد تأیید شده توسط الکتروکاردیوگرام (ECG) و Electrocardiogram (ECG) بیومارکرها، انفارکتوس احتمالی (یافته‌های مثبت ECG به‌علاوه علائم و شواهد قلبی علی‌رغم فقدان بیومارکرها یا یافته‌های مثبت ECG در

شده است با CVD به‌صورت فزاینده‌ای شناخته شده است.^{۱۱} علی‌رغم شیوع بالای دیابت و اختلالات تحمل گلوکز در قفقازی‌های ساکن خاورمیانه، تاکنون اطلاعات در دسترس در مورد اثر آن بر خطر CVD در این منطقه وجود نداشته است. به‌منظور روشن کردن این موضوع، مطالعه قند و لیپید تهران Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS)، امکان ارزیابی نقش گروه‌های مختلف متابولیسم غیر طبیعی گلوکز را در پیش‌گویی رخدادهای CVD، مستقل از سایر عوامل خطر معمول فراهم نمود.

روش بررسی

جامعه مورد مطالعه: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). مطالعه‌ای آینده‌نگر و مبتنی بر جمعیت می‌باشد که به‌منظور تعیین عوامل خطر بیماری‌های غیرواگیر در جمعیت شهرنشین تهران پایه‌گذاری شده است.^{۱۲} تعداد ۱۵۰۰۵ نفر افراد سه‌ساله و بالاتر در فاز مقطعی (اسفند ماه ۱۳۷۷ تا شهریور ماه ۱۳۸۰) وارد این مطالعه شدند. تعدادی از شرکت‌کنندگان به‌عنوان گروه مداخله با هدف ایجاد تغییرات مطلوب در شیوه زندگی تحت آموزش قرار گرفتند و شرکت‌کنندگان جهت تعیین بروز بیماری‌های غیرواگیر پی‌گیری شدند.^{۱۳} در کل ۵۴۰۶ نفر فرد ≥ 40 سال (۲۳۹۸ نفر مرد و ۳۰۰۸ نفر زن) در فاز مقطعی TLGS شرکت داشتند که از این تعداد ۲۰۷۵ نفر (۹۲۹ نفر مرد و ۱۱۴۶ زن) در گروه مداخله قرار گرفتند. برای مطالعه حاضر، پس از حذف ۴۹۴ نفر به‌دلیل سابقه CVD و ۴۲۲ نفر دیگر به‌دلیل نقص اطلاعات، تعداد ۴۴۹۰ نفر وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۴۰۲۵ نفر (۸۹/۶٪) شامل ۱۷۵۲ مرد و ۲۲۷۳ زن تا اسفند ۸۶ با میانگین ۷/۶ سال (۲۸۸۰۰ شخص-سال) پی‌گیری شدند. دیابت به‌عنوان عامل اصلی مواجهه در شروع مطالعه و نیز متغیرهای سن، نمایه توده بدنی (Body Mass Index (BMI)، دور کمر Waist Circumference (WC)، کلسترول تام (Total Cholesterol (TC)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (High Density Lipoprotein- Cholesterol (HDL-C)، تری‌گلیسیرید (Triglycerides (TG)، فشار خون سیستولی و دیاستولی، سطح سواد، مصرف سیگار، درمان پرفشاری خون، درمان با داروهای پایین‌آورنده چربی، سابقه خانوادگی CVD زودرس، سابقه فامیلی دیابت و حضور یا عدم حضور در گروه مداخله، به‌عنوان سایر عوامل مواجهه در شروع مطالعه و وقوع بیماری‌های قلبی-عروقی در طول

طبیعی، از آزمون بقای کاکس استفاده شد.^{۱۶} در این آزمون ابتدا به CVD در طول مطالعه به عنوان موارد شکست (Failure) و عدم ابتلا به CVD تا انتهای مطالعه، مرگ به دلایلی غیر از CVD و یا گم شدن در طول مطالعه (lost to follow-up) به عنوان موارد سانسور شده (Censored) در نظر گرفته شدند. زمان تا وقوع (time to event) برای هر فرد به صورت زمان بین ورود به مطالعه و یکی از موارد: وقوع CVD، پایان پی گیری و یا مرگ غیر CVD تعریف گردید. مدل Stepwise برای ورود و خروج متغیرهای مخدوش کننده احتمالی ($p < 0/1$ برای ورود و $p > 0/1$ برای خروج) در نظر گرفته شد. متغیرهای در نظر گرفته شده در مدل شامل سن، BMI، WC، TC، HDL-C، TG، فشار خون سیستولی و دیاستولی، سطح سواد، مصرف سیگار، درمان پرفشاری خون، درمان با داروهای پایین آورنده چربی، سابقه خانوادگی CVD زودرس، سابقه فامیلی دیابت و حضور در گروه مداخله بودند. به دلیل چولگی و توزیع غیر طبیعی TG، از لگاریتم طبیعی آن استفاده شد. برای مدل خطرات متناسب کاکس، فرضیه خطرات متناسب Proportional hazard assumption به دو روش گرافیکی و آزمون متغیر وابسته به زمان Time-dependent covariate test ارزیابی شد و در کل این فرضیه برای تمامی متغیرهای مدل کاکس برقرار بود. به دلیل اثر متقابل معنی دار بین جنس و دیابت در پیش بینی رخداد های قلبی-عروقی ($p = 0/006$)، تحلیل ها برای دو جنس به صورت جداگانه انجام شدند. در تحلیل آماری از SPSS ویراست ۱۵ استفاده گشته و مقدار $p \leq 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

جمعیت مورد مطالعه شامل ۱۷۵۲ مرد و ۲۲۷۳ زن با میانگین و انحراف معیار سنی $55 \pm 10/4$ سال در مردان و $52/8 \pm 9/1$ سال در زنان بود. در مقایسه، بین افرادی که مراحل پی گیری را دنبال نمودند با گروهی که صرفاً در فاز مقطعی مطالعه شرکت داشتند، در مردان تفاوت معنی داری از نظر سن و عوامل خطر عمده CVD بین دو گروه وجود نداشت اما در زنان شیوع مصرف سیگار و داروهای پایین آورنده چربی خون در گروه دوم بیشتر بوده است (به ترتیب $12/7\%$ در مقابل $7/1\%$ و $10/7\%$ در مقابل $6/9\%$ ، مقادیر p کمتر از $0/05$). پس از میانه $7/6$ سال پی گیری (۱۲۲۸۲ شخص-سال در مردان و 16477 شخص-سال در زنان) تعداد ۳۴۰ رخداد قلبی-عروقی

حضور بیومارکرهای بینابینی و مبهم)، آنژین صدری ناپایدار (نشانه های جدید قلبی یا تغییر در الگوی نشانه ها و یافته های مثبت ECG در حضور بیومارکرهای طبیعی)، CHD ثابت شده به وسیله آنژیوگرافی و مرگ ناشی از بیماری کرونری قلب. CVD در کل به هر نوع رخداد ناشی از CHD یا سکته های مغزی (اختلال نورولوژیک جدید که به مدت بیشتر از ۲۴ ساعت طول کشیده باشد) یا مرگ ناشی از بیماری های عروقی مغز اطلاق می شود. شرکت کنندگان در صورت گزارش دیابت و دریافت درمان دارویی، به عنوان دیابت شناخته شده (KDM) در نظر گرفته شدند. بنا بر معیارهای تشخیصی انجمن دیابت امریکا (ADA) American Diabetes Association افراد فاقد دیابت شناخته شده به این صورت تقسیم بندی شده اند: تحمل گلوکز طبیعی (Normal Glucose Tolerance (NGT با FPG کمتر از 100mg/dl و $2\text{hPG} < 140\text{mg/dl}$ ، دیابت تازه تشخیص داده شده با $FPG \geq 126\text{mg/dl}$ و یا $FPG < 126\text{mg/dl}$ و $2\text{hPG} \geq 200\text{mg/dl}$ منفرد با $FPG < 126\text{mg/dl}$ و $100 \leq FPG < 126\text{mg/dl}$ و $2\text{hPG} < 140\text{mg/dl}$ و منفرد با $FPG < 100\text{mg/dl}$ و $140 \leq 2\text{hPG} < 200\text{mg/dl}$ به دلیل تعداد کم رخداد های قلبی-عروقی در گروه های IFG و IGT، افراد این دو گروه، با هم در یک دسته و به عنوان گروه IFG/IGT در نظر گرفته شدند. وجود دیابت در والدین و خواهر و برادر افراد به عنوان سابقه فامیلی دیابت و وجود CVD در وابستگان درجه یک مونث زیر ۶۵ سال و مذکر زیر ۵۵ سال به عنوان سابقه فامیلی CVD زودرس تعریف شدند. سابقه مصرف سیگار به دو دسته تقسیم بندی شد: مصرف هر نوع تنباکو به صورت روزانه یا گاه گاهی در گذشته یا حال در مقابل عدم مصرف سیگار. سطح سواد به دو دسته کمتر از دبیرستان و مساوی و بالاتر از آن تقسیم شد.

تحلیل آماری داده ها: میانگین (\pm خطای استاندارد) یا فراوانی مشخصات پایه در هر دو جنس و برای تمامی گروه های متابولیسم گلوکز، با استفاده از آزمون های ANCOVA یا رگرسیون لجستیک بر اساس سن تعدیل گردید. برای بررسی تفاوت بین این گروه ها، برای داده های پیوسته از آزمون ANCOVA و برای متغیرهای طبقه بندی شده از آزمون χ^2 استفاده شد. به منظور شناخت بهتر اختلاف بین دو گروه NDM و KDM، این دو گروه به صورت جداگانه مورد تحلیل بیشتر قرار گرفتند. به منظور اندازه گیری نسبت خطر (Hazard ratio (HR) تعدیل شده CVD برای گروه های اختلال گلوکز، در مقایسه با گروه

آوردنده چربی خون و سابقه فامیلی دیابت به‌طور معنی‌داری در گروه KDM بالاتر از NDM بود اما میانگین BMI، WC و TG در گروه دوم بالاتر بود ($p < 0.05$). نمودار ۱ خطر تجمعی CVD را برای گروه‌های اختلال گلوکز پس از تعدیل‌سازی برای سن نشان می‌دهد. در مردان، گروه‌های NGT و IFG/IGT خطر تجمعی یکسان و گروه‌های KDM و NDM خطر تجمعی نسبتاً یکسان داشتند. در زنان با پیشرفت از گروه NGT به گروه IFG/IGT و سپس گروه NDM و در نهایت KDM، افزایش تدریجی در میزان بروز CVD مشاهده شد. میزان خطر CVD برای گروه‌های اختلال گلوکز در مقایسه با گروه طبیعی در جدول ۳ نشان داده شده است. پس از تعدیل‌سازی برای سن، گروه IFG/IGT فقط در زنان با ۵۶٪ افزایش خطر CVD همراه بود (HR: ۱/۵۶) با فاصله اطمینان ۲/۴۵-۱/۰۰). اما پس از تحلیل چند متغیره و با در نظر گرفتن عوامل خطر معمول، IFG/IGT در هیچ‌یک از دو جنس HR معنی‌داری نداشت. نسبت خطر پس از تحلیل چند متغیره برای KDM و NDM به ترتیب در مردان (۱-۲/۹۵) و ۱/۷۲ (۱/۰۱-۲/۳۱) و ۱/۵۲

یافت شد (چگالی بروز ۱۱/۸ در هزار شخص- سال با فاصله اطمینان ۱۳/۱-۱۰/۶). از این تعداد ۱۹۷ مورد در مردان و ۱۴۳ مورد در زنان بود (چگالی بروز ۱۶ در هزار شخص- سال با فاصله اطمینان ۱۳/۹-۱۸/۴ در مردان و ۸/۷ در هزار شخص- سال با فاصله اطمینان ۱۰/۲-۷/۴ در زنان). مشخصات پایه مردان و زنان بر اساس توزیع گروه‌های متابولیسم گلوکز به‌ترتیب در جدول ۱ و ۲ نشان داده شده است. در بین گروه‌ها، تفاوت معنی‌داری در تمامی متغیرها مشاهده شد (به‌جز سابقه فامیلی CVD در مردان و مصرف سیگار در زنان). گروه‌های اختلال گلوکز (KDM، IFG/IGT و NDM) در مقایسه با NGT، دارای الگوی عوامل خطر بدتری بودند. در مردان، میانگین سطح FPG، شیوع درمان با داروهای پایین‌آورنده چربی خون و سابقه فامیلی دیابت، به‌طور معنی‌داری در گروه KDM بالاتر از NDM بود. اما میانگین سطوح TC و شیوع مصرف سیگار در NDM بالاتر بوده است (تمامی مقادیر p کمتر از ۰/۰۵). در زنان میانگین سن، FPG، شیوع درمان پرفشاری خون، درمان با داروهای پایین

جدول-۱: مشخصات پایه مردان بر اساس توزیع گروه‌های متابولیسم گلوکز

متغیرها*	NGT	IFG/IGT	NDM	KDM	p †	p ‡
تعداد	۱۰۱۳	۴۷۸	۱۶۸	۹۳		
سن (سال)	۵۳/۵±۰/۳	۵۵/۹±۰/۵	۵۸/۶±۰/۸	۶۰/۹±۰/۲	<۰/۰۰۱	۰/۰۷۷
نمایه توده بدن (Kg/m ²)	۲۵/۵±۰/۱	۲۷/۱±۰/۲	۲۸/۱±۰/۳	۲۷/۲±۰/۴	<۰/۰۰۱	۰/۰۸۱
دور کمر (Cm)	۸۹/۹±۰/۳	۹۳/۶±۰/۵	۹۶/۵±۰/۸	۹۴/۴±۱/۱	<۰/۰۰۱	۰/۱۶۸
قند ناشتای پلاسما (mg/dl)	۸۸/۲±۰/۷	۱۰۱/۶±۱	۱۴۰/۲±۱/۶	۱۷۷/۴±۲/۲	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
قند دو ساعته پلاسما (mg/dl)	۹۷/۳±۱/۲	۱۳۷/۷±۱/۸	۲۷۹/۵±۳/۱		<۰/۰۰۱	
کلسترول (mg/dl)	۲۰۸/۷±۱/۳	۲۱۶/۹±۱/۹	۲۳۰/۱±۳/۳	۲۱۳/۵±۴/۴	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۹
HDL-کلسترول (mg/dl)	۳۹/۲±۰/۳	۳۸/۶±۰/۴	۳۷/۷±۰/۸	۳۵/۶±۱	<۰/۰۰۱	۰/۱۱۸
لگاریتم تری گلیسرید (mg/dl)	۵±۰/۰۲	۵/۱۸±۰/۰۲	۵/۴۷±۰/۰۴	۵/۳۲±۰/۰۶	<۰/۰۰۱	۰/۰۶۱
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱۲۲/۹±۰/۶	۱۲۸/۶±۰/۹	۱۳۵±۱/۵	۱۳۰/۷±۲/۰	<۰/۰۰۱	۰/۱۸۹
فشارخون دیاستولی (mmHg)	۷۸/۴±۰/۴	۸۱/۵±۰/۵	۸۳±۰/۹	۸۰/۹±۱/۲	<۰/۰۰۱	۰/۳۱۴
سطح سواد (بیشتر و مساوی دبیرستان)	۵۹/۱	۵۱	۵۰/۶	۴۳	۰/۰۰۱	۰/۲۴۰
مصرف سیگار (گذشته یا حال) (%)	۴۸/۳	۴۲/۶	۵۱/۸	۳۶/۶	۰/۰۱۹	۰/۰۱۸
درمان پر فشاری خون (%)	۴/۳	۸/۵	۱۲	۱۵/۳	<۰/۰۰۱	۱/۴۶۰
درمان پایین‌آورنده چربی خون (%)	۱/۷	۲/۱	۲/۴	۱۶/۳	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
سابقه فامیلی دیابت (%)	۱۹	۲۳	۳۶/۲	۵۳/۴	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۹
سابقه فامیلی بیماری قلبی- عروقی (%)	۱۴/۴	۱۲/۱	۱۱/۹	۹/۷	۰/۳۹۳	۰/۵۸۳

Normal Glucose Tolerance (NGT): تحمل گلوکز طبیعی، Impaired Fasting Glucose/Impaired Glucose Tolerance (IFG/IGT): گلوکز ناشتای مختل یا اختلال تحمل گلوکز،

Newly diagnosed diabetes mellitus (NDM): دیابت تازه شناخته شده، Known diagnosed diabetes mellitus (KDM): دیابت شناخته شده.

* تمامی داده‌ها برای سن تعدیل شدند (با استفاده از آزمون ANCOVA برای متغیرهای پیوسته و تحلیل رگرسیون لجستیک برای متغیرهای دوحالتی). داده‌ها بر اساس میانگین ± خطای استاندارد یا درصد نشان داده شدند. † بین تمامی گروه‌ها بر اساس آزمون ANCOVA یا ‡ بین KDM و NDM بر اساس آزمون ANCOVA یا § $p \leq 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.

جدول ۲- مشخصات پایه زنان بر اساس توزیع گروه‌های متابولیسم گلوکز

متغیرها*	NGT	IFG/IGT	NDM	KDM	p †	p ‡
تعداد	۱۲۲۲	۶۲۵	۲۳۴	۱۹۲		
سن (سال)	۵۱/۴±۰/۳	۵۳/۶±۰/۴	۵۴/۶±۰/۶	۵۷/۶±۰/۷	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
نمایه توده بدن (Kg/m ^۲)	۲۸/۵±۰/۱	۳۰±۰/۲	۳۰/۷±۰/۳	۲۹/۲±۰/۳	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۴
دور کمر (Cm)	۹۱/۱±۰/۳	۹۵/۳±۰/۴	۹۸/۷±۰/۷	۹۵/۹±۰/۸	<۰/۰۰۱	۰/۰۱۱
قند ناشتای پلاسما (mg/dl)	۸۷/۴±۰/۸	۱۰۰/۱±۱	۱۳۵/۷±۱/۷	۱۹۹/۲±۱/۹	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
قند دو ساعته پلاسما (mg/dl)	۱۰۵/۹±۱	۱۴۳/۵±۱/۵	۲۷۰±۲/۴		<۰/۰۰۱	
کلسترول (mg/dl)	۲۲۸±۱/۳	۲۳۷/۴±۱/۸	۲۳۸/۸±۳	۲۳۸/۲±۳/۳	<۰/۰۰۱	۰/۸۶۲
HDL-کلسترول (mg/dl)	۴۵/۶±۰/۳	۴۴/۳±۰/۴	۴۳/۳±۰/۷	۴۳/۷±۰/۸	<۰/۰۰۱	۰/۷۱۷
لگاریتم تری گلیسرید (mg/dl)	۵/۰۲±۰/۰۱	۵/۱۸±۰/۰۲	۵/۳۹±۰/۰۳	۵/۲۷±۰/۰۴	<۰/۰۰۱	۰/۰۴۶
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱۲۳/۵±۰/۵	۱۳۰/۶±۰/۸	۱۳۵/۸±۱/۲	۱۳۴/۵±۱/۴	<۰/۰۰۱	۰/۴۴۶
فشارخون دیاستولی (mmHg)	۷۹/۵±۰/۳	۸۳/۲±۰/۴	۸۴/۵±۰/۷	۸۲/۷±۰/۸	<۰/۰۰۱	۰/۱۷۶
سطح سواد (بیشتر و مساوی دبیرستان)	۳۷/۹	۲۸/۳	۲۴/۸	۱۷/۷	<۰/۰۰۱	۰/۰۷۷
مصرف سیگار (گذشته یا حال) (%)	۷/۵	۵/۹	۶	۱۰/۴	۰/۱۶۱	۰/۰۶۹
درمان پرفشاری خون (%)	۹/۹	۱۸/۷	۲۴/۱	۳۴/۴	<۰/۰۰۱	۰/۰۱۹
درمان پایین آورنده چربی خون (%)	۴/۱	۷/۵	۵/۶	۲۴/۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
سابقه فامیلی دیابت (%)	۲۵/۳	۳۹/۹	۴۷/۲	۶۰	<۰/۰۰۱	۰/۰۱۰
سابقه فامیلی بیماری قلبی- عروقی (%)	۱۶/۵	۱۹/۸	۲۳/۵	۲۲/۹	۰/۰۱۸	۰/۸۸۶

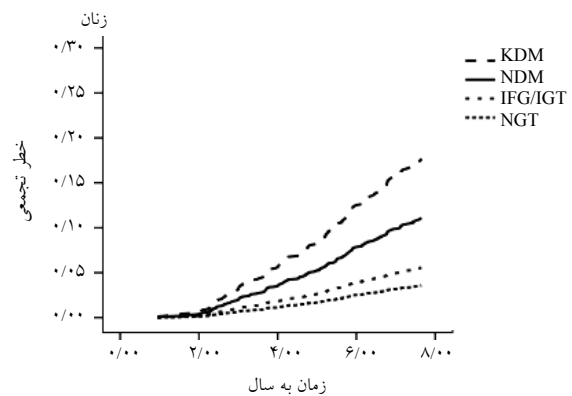
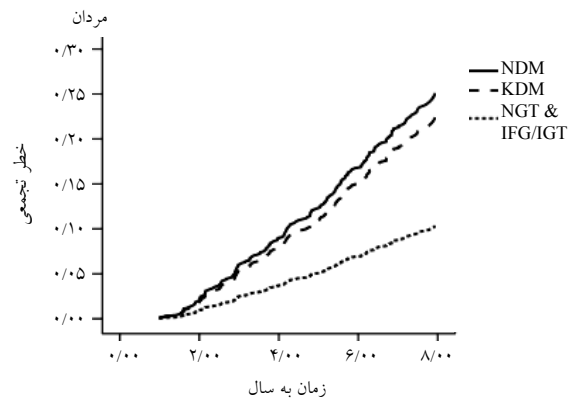
Normal Glucose Tolerance (NGT): تحمل گلوکز طبیعی، Impaired Fasting Glucose/Impaired Glucose Tolerance (IFG/IGT): گلوکز ناشتای مختل یا اختلال تحمل گلوکز، Newly Diagnosed Diabetes Mellitus (NDM): دیابت تازه شناخته شده، Known Diagnosed Diabetes Mellitus (KDM): دیابت شناخته شده.
 * تمامی داده‌ها برای سن تعدیل شدند (با استفاده از آزمون ANCOVA برای متغیرهای پیوسته و تحلیل رگرسیون لجستیک برای متغیرهای دوحالتی). داده‌ها بر اساس میانگین ± خطای استاندارد یا درصد نشان داده شدند. † بین تمامی متغیرها بر اساس آزمون ANCOVA یا ‡ بین NDM و KDM بر اساس آزمون ANCOVA یا § p≤۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

جدول ۳- نسبت‌های خطر (HRs) با فاصله اطمینان ۹۵٪ برای بیماری‌های قلبی- عروقی در گروه‌های اختلال گلوکز، بر اساس مدل خطرات متناسب کاکس در مردان و زنان

بیماری قلبی- عروقی (تعداد/ درصد)	HR تعدیل شده بر اساس سن	p*	HR با تعدیل چندگانه *	p*
مردان				
NGT	گروه مرجع		گروه مرجع	
IFG/IGT	۹۱(۹/۰)	۰/۹۵۲	۰/۷۷(۰/۵۲-۱/۱۲)	۰/۱۷۳
NDM	۴۶(۹/۶)	<۰/۰۰۱	۱/۵۲(۱/۰۱-۲/۳۱)	۰/۰۴۷
KDM	۴۱(۲۴/۴)	۰/۰۰۲	۱/۷۲(۱/۰۰-۲/۹۵)	۰/۰۵۰
زنان				
NGT	گروه مرجع		گروه مرجع	
IFG/IGT	۴۱(۳/۴)	۰/۰۵۲	۱/۲۹(۰/۸۱-۲/۰۷)	۰/۲۸۳
NDM	۳۶(۵/۸)	<۰/۰۰۱	۲/۳۴(۱/۳۹-۳/۹۵)	۰/۰۰۱
KDM	۲۷(۱۱/۵)	<۰/۰۰۱	۳/۸۸(۲/۴۰-۶/۲۷)	<۰/۰۰۱

Normal Glucose Tolerance (NGT): تحمل گلوکز طبیعی، Impaired Fasting Glucose/Impaired Glucose Tolerance (IFG/IGT): گلوکز ناشتای مختل یا اختلال تحمل گلوکز، Newly Diagnosed Diabetes Mellitus (NDM): دیابت تازه شناخته شده، Known Diagnosed Diabetes Mellitus (KDM): دیابت شناخته شده.
 * HR تعدیل شده در مردان برای سن، فشارخون سیستولی و دیاستولی، کلسترول تام، HDL کلسترول، مصرف سیگار و درمان پرفشاری خون. نمایه توده بدن، دور کمر، تری گلیسرید، میزان سواد، درمان پایین آورنده چربی خون، سابقه دیابت در خانواده و شرکت در گروه مداخله به دلیل p>۰/۱۰ در مدل باقی نماندند. HR تعدیل شده در زنان برای سن، فشارخون سیستولی، کلسترول تام، درمان پرفشاری خون و سابقه فامیلی بیماری قلبی- عروقی. نمایه توده بدن، فشارخون دیاستولی، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا، تری گلیسرید، مصرف سیگار، میزان سواد، درمان پایین آورنده چربی خون، سابقه دیابت در خانواده و شرکت در گروه مداخله به دلیل p>۰/۱۰ در مدل باقی نماندند. HR بر اساس مدل رگرسیونی کاکس و p≤۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

شناخته شده در هر دو جنس، عوامل خطر پرقدرتی برای رخداد‌های CVD هستند و این نقش مستقل از سایر عوامل خطر معمول می‌باشد. در مردان، KDM و NDM دارای خطر نسبتاً همانندی برای CVD بودند (۱/۷۲ در مقابل ۱/۵۲)، در حالی که در زنان HR برای بروز CVD در KDM بالاتر از NDM بود (۳/۸۸ در مقابل ۲/۳۴). نکته قابل توجه این است که به دلیل تفاوت در روش مطالعه از جمله توزیع سنی، مدت پی‌گیری و تعاریف جمعیت‌های مورد مطالعه، مقایسه مستقیم یافته‌های ما با سایر مطالعات آینده‌نگر مرتبط، ممکن نمی‌باشد. افراد مبتلا به دیابت تحت درمان طبی ممکن است دارای مدت طولانی‌تر بیماری، اختلال متابولیک شدیدتر و شیوع بیشتر عوارض میکروواسکولار در مقایسه با موارد NDM باشند که خود می‌تواند علت خطر بالاتر CVD در گروه KDM در بیشتر مطالعات باشد.^{۱۸ و ۱۷} به‌علاوه اخیراً مطالعه‌ای در دانمارک، نسبت خطر را برای CVD در بیماران KDM و درمان شده با داروهای پایین آورنده قند خون، به ترتیب ۱/۷۶ و ۱/۸۷ در مردان و زنان نشان داد (بدون تعدیل برای عوامل خطر). این میزان خطر برابر یا کمتر از HRهای به‌دست آمده برای موارد NDM در مطالعه ما می‌باشد.^{۱۷} نتایج حاضر همچنین یافته‌های مطالعه DECODE و سایر مطالعات بلندمدت را که خطر قابل توجهی را برای CVD در افراد NDM گزارش کرده‌اند، تأیید می‌نماید.^{۱۹ و ۲۰} موارد دیابت تشخیص داده شده در جریان غربالگری می‌تواند نشان‌دهنده مدت طولانی‌تر مواجهه با عوامل خطر CVD باشد در حالی که این عوامل خطر در این مطالعات تنها در یک مقطع زمانی اندازه‌گیری شده‌اند.^۲ با منظور نمودن هر دو گروه KDM و NDM در تحلیل، یافته‌های حاضر پیشنهاد می‌نماید که دیابت می‌تواند مستقل از سایر عوامل خطر، اثر بیشتری بر رخداد CVD در زنان داشته باشد (HR: ۳/۰۴ در مقابل ۱/۵۸). همچنین با در نظر گرفتن تمام گروه‌های اختلال گلوکز با یکدیگر، HR برای رخداد CVD تنها در زنان معنی‌دار بود. بنابراین تفاوت دو جنس در خطر وابسته به اختلال گلوکز برای بروز CVD توجیه نشده باقی ماند. این مسئله پیشنهاد می‌کند که شاید عوامل اضافه‌تری در توجیه فراوانی CVD در زنان دیابتی مطرح باشد. یافته‌های ما توسط یک متا-آنالیز بزرگ که بر روی ۳۷ مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر انجام شده و بیانگر همراهی دیابت با خطر بیشتر CVD در زنان بود، حمایت می‌گردد.^{۲۰} در تحلیل تعدیل شده برای سن، خطر رخداد CVD در جمعیت زنان NDM و



Normal Glucose Tolerance (NGT): تحمل گلوکز طبیعی، Impaired Fasting Glucose/Impaired Glucose Tolerance (IFG/IGT): گلوکز ناشتای مختل یا اختلال تحمل گلوکز، Newly diagnosed diabetes mellitus (NDM): دیابت تازه شناخته شده، Known diagnosed diabetes mellitus (KDM): دیابت شناخته شده

نمودار ۱- خطر تجمعی بیماری قلبی عروقی، تعدیل شده بر اساس سن، در گروه‌های اختلال گلوکز

در زنان (۲/۴۰-۶/۲۷) و ۳/۸۸ (۲/۳۹-۳/۹۵) و ۲/۳۴ بود. با در نظر گرفتن توأم دو گروه KDM و NDM در یک گروه، به‌عنوان کل موارد دیابت، در تحلیل چندمتغیره، HR معادل ۱/۵۸ (۱/۰۹-۲/۲۹) در مردان و ۳/۰۴ (۱/۹۸-۴/۶۷) در زنان به‌دست آمد. همچنین با در نظر گرفتن تمامی گروه‌های اختلال گلوکز در یک گروه واحد، HR معنی‌داری در مردان مشاهده نشد [۱/۰۲ (۰/۷۵-۱/۴۰)] ولی در زنان این HR معنی‌دار بود [۱/۸۰ (۱/۲۰-۲/۶۷)] (داده‌ها نشان داده نشده است).

بحث

مطالعه حاضر که در قالب یک مطالعه هم‌گروهی بزرگ در نژاد قفقازی در خاورمیانه طراحی و بر روی افرادی انجام شده است که در آغاز مطالعه فاقد CVD بودند، نشان داد که دیابت ناشناخته و

در افرادی که دارای فشار خون و الگوی لیپیدی طبیعی و خطر متوسط قلبی-عروقی هستند، روشن نمی‌باشد.^{۲۴} این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بود. نخست، ما گروه‌های هموستاز گلوکز را براساس نتایج یک نوبت OGTT پایه تعریف کردیم که می‌تواند افراد را به صورت نادرستی گروه‌بندی نماید. دوم اینکه ما اطلاعاتی دال بر نوع و مدت دیابت نداشتیم، هرچند که با در نظر گرفتن افراد ≥ 40 سال، با احتمال بیشتری افراد مبتلا به دیابت نوع دو را نسبت به نوع یک وارد مطالعه نمودیم. در نهایت اینکه، مدت تقریباً کوتاه پی‌گیری و تعداد نسبتاً کم رخدادها، قدرت آماری مطالعه ما را برای انجام تحلیل‌های بیشتر محدود نمود. مطالعه ما همچنین دارای نقاط قوتی نیز بود که شامل حجم نمونه بزرگ و نماینده شهر تهران و استفاده از گلوکز ناشتا و دو ساعته برای تعیین گروه‌بندی‌های تحمل گلوکز و افتراق بهتر رخدادهای CVD در گروه‌های مختلف بود. به علاوه با در نظر داشتن اهمیت جنس در همراهی دیابت با بروز CVD، اطلاعات ما به صورت جداگانه در دو جنس تحلیل گردید. به طور خلاصه، این مطالعه هم گروهی بزرگ مبتنی بر جمعیت، نشان داد که در افراد ۴۰ ساله و بالاتر مبتلا به دیابت، صرف‌نظر از عوامل خطر معمول، باید پیشگیری اولیه پر قدرتی را از نظر CVD همواره در نظر داشت، چه آنها به تازگی در جریان غربالگری تشخیص داده شده باشند و چه از قبل تحت درمان دیابت باشند. این موضوع به ویژه در زنان با هر نوع اختلال متابولیسم گلوکز، اهمیت بیشتری دارد. سپاسگزاری: نویسندگان تشکر خود را از پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم به جهت حمایت مالی این طرح (طرح شماره ۱۲۱) و همچنین شرکت کنندگان ساکن منطقه ۱۳ تهران و کمیته پی‌آمدها ابراز می‌دارند.

References

1. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;20(2):163-9.
2. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24(3):447-53.
3. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161(3):397-405.
4. Ma S, Cutter J, Tan CE, Chew SK, Tai ES. Associations of diabetes mellitus and ethnicity with mortality in a multiethnic Asian population: data from the 1992 Singapore National Health Survey. *Am J Epidemiol* 2003;158(6):543-52.
5. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007;116(2):151-7.
6. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
7. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356(3):213-5.
8. Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, Delavari A, Alikhani S, Alaedini F, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the adult population of Iran: National Survey of Risk Factors for Non-Communicable Diseases of Iran. *Diabetes Care* 2008;31(1):96-8.

9. 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.
10. Harris MI, Eastman RC. Early detection of undiagnosed diabetes mellitus: a US perspective. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(4):230-6.
11. 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(9):708-23.
12. 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 Präventivmed* 2002;47(6):408-26.
13. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials* 2009;10:5.
14. 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(4):571-7.
15. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(11):3160-7.
16. Kleinbaum DG, Klein M. Kleinbaum/Klein: Survival Analysis: A Self-Learning Text. 2nd ed. New York: Springer; 2005.
17. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, Hansen ML, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008;117(15):1945-54.
18. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004;164(13):1438-43.
19. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999;22(8):1262-5.
20. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332(7533):73-8.
21. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1737-45.
22. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;27(12):2898-904.
23. Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004;53(8):2095-100.
24. Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R; U.S. Preventive Services Task Force. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;148(11):855-68.

Glucose intolerance as a risk factor for cardiovascular outcomes: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS)

Received: September 07, 2009 Accepted: December 12, 2009

Abstract

Khalili D.^{1,2}
Hadaegh F.^{1*}
Tohidi M.¹
Fahimfar N.¹
Eskandari F.¹
Azizi F.¹

1- Prevention of Metabolic
Disorders Research Center,
Research Institute for Endocrine
Sciences

2- Department of Epidemiology,
School of Public Health

Shahid Beheshti University of
Medical Sciences, Tehran, Iran

Background: Diabetes and dysglycemia have a high prevalence in Iranian population but the information about their impact on the cardiovascular disease (CVD) risk is scarce in this population. This study aimed to determine the risk of CVD according to glucose tolerance status.

Methods: We ascertained cases with incident CVD in a population of 1752 men and 2273 women, 40 years old and over and free of CVD at the beginning of study, during a follow up with a median of 7.6 years. To calculate hazard ratio (HR) for CVD, we controlled traditional risk factors, including age, body mass index, waist, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, education, smoking, hypertension medication, lipid lowering medication and family history of premature CVD and diabetes.

Results: Cardiovascular events occurred in 197 men and 143 women. Its incidence density was 11.8 per 1000 person-years (95% confidence interval: 10.6 to 13.1) totally. Multiple adjusted HR in women with known diabetes was 3.88 (95%CI: 2.40 to 6.27) and with newly diagnosed was 2.34 (95%CI: 1.39 to 3.95) and the corresponding values for men were 1.72 (95%CI: 1.00- 2.95) and 1.52 (95%CI: 1.01- 2.31) respectively. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance increased 56% the risk of CVD in women (HR: 1.56 with 95% CI, 1.00 to 2.45), just in the age adjusted model.

Conclusion: All diabetic patients should receive primary prevention for CVD intensively, regardless of whether they are newly diagnosed or are known cases; specially, females who have abnormal glucose metabolism.

Keywords: Diabetes mellitus, glucose intolerance, cardiovascular diseases.

* Corresponding author: Prevention of
Metabolic Disorders Research Center,
Research Institute for Endocrine Sciences,
Shahid Beheshti University of Medical
Sciences, Yaman St., Velenjak, Tehran,
Iran. P.O. Box: 19395-4763
Tel: +98-21-22432500
email: fzhadaegh@endocrine.ac.ir