

بررسی ارزش هموگلوبین گلیکوزیله به منظور غربالگری دیابت و اختلال تحمل گلوکز در شهر اصفهان

مسعود امینی*: دانشیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

مهرداد حسین پور: دستیار جراحی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

گشتاسب ستاری: کارشناس ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان

ساسان حقیقی: پزشک عمومی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان

چکیده

مقدمه: هرچند آزمون تحمل گلوکز خوراکی به عنوان استاندارد طلایی جهت تشخیص دیابت و اختلال تحمل گلوکز شناخته می‌شود، انجام آن مشکل است و از نظر زمانی وقت‌گیر می‌باشد. با توجه به مزبتهای فراوان هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)، در این تحقیق تلاش شده است تا ارزش استفاده از این معیار جهت غربالگری و تشخیص دیابت و اختلال تحمل گلوکز مورد بررسی قرار گیرد.

روشها: در یک مطالعه مقطعی، ۴۹۷ فرد ارجاع شده جهت انجام آزمون تحمل گلوکز خوراکی، همزمان از جهت میزان HbA1c مورد بررسی قرار گرفتند. پس از تعیین موارد دیابتی، اختلال تحمل گلوکز (IGT) و نرمال (بر مبنای معیار سازمان جهانی سلامت) حساسیت و ویژگی نقاط قطع برابر با میانگین HbA1c (در افراد نرمال) به علاوه یک، دو، سه و چهار انحراف معیار جهت تشخیص موارد دیابتی، IGT و مجموع دو گروه یادشده بررسی و منحنی‌های ROC ترسیم گردید. جهت سنجش اختلاف سطح HbA1c در گروههای مختلف از آزمون t غیرزوج و آنالیز واریانس استفاده گردید. در تمامی موارد $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها: میانگین HbA1c در گروههای بیماران دیابتی، IGT، مجموع دو گروه یاد شده و افراد نرمال به ترتیب برابر با 9.2 ± 1.5 ، 7.9 ± 0.8 ، 8.4 ± 1.3 و 6.8 ± 0.7 درصد بود که اختلافات مشاهده شده بین تمامی گروهها با مقادیر $p = 0.000$ معنی‌دار بود. پس از بررسی نتایج و منحنی‌های ROC مشخص گردید که نقطه قطع $7/5$ (میانگین + یک انحراف معیار) در مجموع از مناسب ترین حساسیت ($97/53$ برای شناسایی بیماران دیابتی، $66/37$ برای شناسایی موارد IGT و $80/22$ برای شناسایی مجموع دو گروه یادشده) و ویژگی ($73/8$ برای شناسایی بیماران دیابتی، $69/44$ برای شناسایی موارد IGT و $86/66$ برای شناسایی مجموع دو گروه یادشده) برخوردار می‌باشد.

نتیجه‌گیری: سطح هموگلوبین A1c برابر با $7/5$ درصد، می‌تواند معیاری حساس با ویژگی مناسب جهت غربالگری به ویژه در رابطه با مجموع بیماران دیابتی + IGT و بیماران دیابتی (به تنهایی) محسوب گردد. لذا پیشنهاد می‌شود با انجام تحقیقات مشابه در سطح کشوری، ارزش این روش برای غربالگری موارد دیابت و IGT مورد بررسی بیشتری قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: هموگلوبین گلیکوزیله، HbA1c، دیابت قندی، اختلال تحمل گلوکز، غربالگری، حساسیت، ویژگی

*نشانی: اصفهان، خیابان ابن سینا، بیمارستان امین، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، تلفن: ۰۳۱۱-۴۴۶۳۱۹۳

نمبر: ۰۳۱۱-۴۴۶۰۷۷۲، پست الکترونیک: isfahan_endocrine@yahoo.com

مقدمه

دیابت، بیماری مزمنی است که جنبه‌های مختلف زندگی فردی و اجتماعی بیماران را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد. تحقیقات سازمان جهانی سلامت (WHO) نشان می‌دهد که تعداد افراد دیابتی بالغ از ۱۳۵ میلیون نفر در سال ۱۹۹۵ به ۳۰۰ میلیون نفر در سال ۲۰۲۵ میلادی افزایش خواهد یافت که سهم کشورهای در حال توسعه و از جمله ایران در این افزایش شیوع، بیشتر از کشورهای توسعه یافته خواهد بود (۱). این موضوع، بیانگر اهمیت استفاده از روشهای تشخیصی سریع، آسان و دارای کارایی و قدرت بالا در راستای کاهش عوارض و زیانهای ناشی از دیابت می‌باشد. در این بین، اگرچه آزمون تحمل گلوکز خوراکی به عنوان استاندارد طلایی در معیار سازمان جهانی سلامت برای شناسایی و غربالگری موارد دیابت و اختلال تحمل گلوکز شناخته شده است، این روش تشخیصی معایی مانند وقت‌گیر بودن، نیاز به چند مرتبه خونگیری، ناخوشایند بودن برای بیمار، غیرفیزیولوژیک بودن تحریک ایجاد شده و نیاز به ناشتا بودن دارد که مانع از استفاده گسترده آن می‌گردد. از طرفی، سنجش هموگلوبین گلیکوزیله، معایب موجود در آزمون تحمل گلوکز خوراکی را نداشته و تنها با یک مرتبه خونگیری و بدون نیاز به ناشتا بودن قابل انجام است. در عین حال این آزمون معیار مناسبی جهت نشان دادن وضعیت گلیسمیک فرد در ۲ تا ۳ ماهه گذشته بوده و در چندین مطالعه، توانایی آن در غربالگری بیماران دیابتی مورد بررسی قرار گرفته است (۲-۴). با توجه به مزیت‌های یاد شده، این مطالعه با هدف بررسی ارزش هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) به منظور تشخیص و غربالگری بیماران مبتلا به دیابت و اختلال تحمل گلوکز، از طریق مقایسه با نتایج حاصل از آزمون تحمل گلوکز

خوراکی به انجام رسیده تا میزان حساسیت و ویژگی این آزمون را برای شناسایی موارد تشخیص داده نشده دیابت و اختلال تحمل گلوکز مشخص نماید.

روشها

در یک مطالعه مقطعی، ۵۱۶ فرد ارجاع شده جهت انجام آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)، که در یک فاصله زمانی دو ساله به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان مراجعه نموده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ابتدا از بیماران خواسته می‌شد تا از سه روز قبل از انجام آزمایش از یک رژیم نرمال حاوی کربوهیدرات کافی استفاده نموده و محدودیتی در میزان فعالیت بدنی نداشته باشند. در روز انجام آزمایش و پس از یک شب ناشتا بودن (۱۰-۱۲ ساعت)، ابتدا قد، وزن و فشار خون بیماران اندازه‌گیری و به همراه وجود یا عدم وجود سابقه فامیلی دیابت در نزدیکان، در دفتر ویژه‌ای ثبت می‌گردید. سپس یک نمونه خون وریدی جهت تعیین قند خون ناشتا و HbA1c از بیمار گرفته می‌شد و پس از آن بیمار محلول حاوی ۷۵ گرم گلوکز (۱/۷۵ g/kg در کودکان) را مورد استفاده قرار می‌داد. سپس در دقایق ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ پس از مصرف محلول یادشده، نمونه‌های خون جمع‌آوری گشته و قند آنها تعیین می‌گردید. از بیماران خواسته می‌شد تا در طول این ۱۲۰ دقیقه در حالت نشسته باقی بمانند و از استعمال دخانیات خودداری کنند. در صورت عدم رعایت شرایط یادشده یا ابتلا به دیابت واضح، بیماریهای تیروئید، هموگلوبینوپاتی‌ها و حامله بودن، فرد مورد نظر از مطالعه حذف می‌گردید. پس از اندازه‌گیری نسبت HbA1c و قندهای خون در نمونه‌های جمع‌آوری شده، افراد بر مبنای معیار سازمان

پس از بررسی نتایج آزمون تحمل گلوکز خوراکی، مشخص شد که ۸۱ نفر مبتلا به دیابت، ۱۰۱ نفر مبتلا به اختلال تحمل گلوکز و ۳۱۵ نفر سالم هستند. خصوصیات گروههای یادشده و همچنین مقادیر قند خون ناشتا، قند خون دقایق ۱، ۲، ۳ و ۴، HbA1c این گروهها در جدول ۲ نشان داده شده است. همچنانکه از جدول ۲ مشخص می‌گردد، میانگین HbA1c در گروههای بیماران دیابتی، IGT، افراد نرمال و مجموع بیماران دیابتی و IGT با یکدیگر اختلاف دارد که تمامی اختلافات مشاهده شده بین افراد سالم با گروههای بیماران دیابتی و IGT به صورت دوه دو و با مجموع بیماران دیابتی و IGT با مقادیر $P=0/000$ از نظر آماری معنی دار می‌باشد. پس از تعیین میانگین HbA1c در افراد نرمال، مقادیر ۲/۵، ۹/۷، ۸/۸ و ۹/۶ درصد به عنوان نقاط قطع مشخص و حساسیت و ویژگی مربوط به آنها محاسبه گردید که نتایج آن در جدول ۳ مشخص گردیده است. همچنین بر مبنای نتایج حاصله، منحنی‌های ROC مربوط به HbA1c بعنوان یک شاخص تشخیصی برای گروههای بیماران دیابتی، IGT و مجموع دو گروه یادشده ترسیم گردید که به ترتیب در شکل‌های ۱، ۲ و ۳ نشان داده شده است.

جهانی سلامت به سه گروه نرمال، دچار اختلال تحمل گلوکز و دیابتی تقسیم می‌شدند. برای مشخص کردن حساسیت و ویژگی مقادیر مختلف HbA1c، ابتدا میانگین نسبت این ماده در افراد نرمال مشخص و نقاط میانگین به علاوه ۱، ۲، ۳ و ۴ انحراف معیار، به عنوان نقاط قطع (cut-off points) تعیین گردید. سپس با استفاده از نتایج آزمون تحمل گلوکز خوراکی و طبق جدول ۱ موارد مثبت کاذب و حقیقی و همچنین منفی کاذب و حقیقی مشخص و حساسیت و ویژگی هر یک از نقاط قطع یاد شده برای تشخیص بیماران دیابتی، افراد دچار اختلال تحمل گلوکز و مجموع دو گروه یادشده محاسبه و منحنی‌های ROC (Receiver Operating Characteristic) مربوطه رسم گردید. مقادیر قند خون به روش آنزیمی GOD-POP (پارس آزمون، تهران، ایران) و HbA1c به روش کالری متری (مهسایاران، تهران، ایران) تعیین شد و پس از ثبت نتایج، معنی دار بودن اختلاف میان نسبت HbA1c در گروههای مورد مطالعه با استفاده از آنالیز واریانس بررسی گردید. جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات نرم افزار SPSS for windows نسخه ۶ مورد استفاده قرار گرفت و $P < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

از مجموع افراد مورد بررسی، ۱۹ نفر به دلایل مختلف (از جمله عدم رعایت شرایط OGTT، اشکال در سنجش قند یا HbA1c) از مطالعه حذف گردیدند.

بحث

یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهند که با انتخاب عدد ۷/۵ به عنوان نقطه قطع، می‌توان به ترتیب به حساسیت

جدول ۱- تعریف از نقاط قطع یاد شده برای تشخیص بیماران دیابتی و افراد دچار اختلال تحمل گلوکز

| نتایج آزمون تحمل گلوکز خوراکی | نرمال | دیابتی - IGT - مجموع دیابتی و IGT |
|-------------------------------|------------|-----------------------------------|
| HbA1c ≤ cut-off level | منفی حقیقی | منفی کاذب |
| HbA1c > cut-off level | مثبت کاذب | مثبت حقیقی |

جدول ۲- وضعیت سن، جنس، BMI، سابقه فامیلی دیابت، فشار خون و مقادیر قند خون ناشتا و قند خون دقیقه‌های ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ و HbA1c در گروه‌های مختلف مورد بررسی

| متغیر | *D | †I | ‡N | D+I |
|---------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| سن | ۴۶/۶±۱۲/۱ | ۴۴±۱۰/۹ | ۳۴/۵±۱۱/۹ | ۴۵/۲±۱۱/۵ |
| تعداد مردان | (%)۳۳(۴۰/۷) | (%)۳۰(۲۹/۷) | (%)۱۵۲(۴۸/۳) | (%)۶۳(۳۴/۶) |
| تعداد زنان | (%)۴۸(۵۹/۳) | (%)۷۱(۷۰/۳) | (%)۱۶۳(۵۱/۷) | (%)۱۱۹(۶۵/۴) |
| شاخص توده بدن (BMI) | ۲۸±۵/۳ | ۲۹/۳±۵ | ۲۵/۸±۵/۱ | ۲۹/۱±۵/۱ |
| سابقه فامیلی دیابت | (%)۵۹(۷۲/۸) | (%)۸۱(۸۰/۲) | (%)۲۳۶(۷۴/۹) | (%)۱۴۰(۷۶/۹) |
| فشارخون سیستولی | ۱۲/۴±۲/۱ | ۱۲/۱±۱/۹ | ۱۱/۳±۱/۶ | ۱۲/۲±۲ |
| فشارخون دیاستولی | ۷/۹±۱/۲ | ۷/۹±۱/۱ | ۷/۳±۱/۱ | ۷/۹±۱/۱ |
| FBS | ۱۴۱/۲±۴۵ | ۱۰۶/۷±۱۵ | ۸۶/۶±۱۲/۴ | ۱۲۲/۱±۳۶/۲ |
| BS ۳۰ | ۲۲۵/۶±۶۲/۱ | ۱۷۶/۴±۳۴/۲ | ۱۳۲±۲۵/۴ | ۱۹۸/۳±۵۴/۳ |
| BS ۶۰ | ۲۸۴/۸±۷۶ | ۲۰۱/۲±۳۶ | ۱۲۶/۶±۳۲/۷ | ۲۳۸/۵±۷۱ |
| BS ۱۲۰ | ۲۶۸±۷۱/۱ | ۱۶۰/۶±۲۰ | ۹۸±۲۱/۵ | ۲۰۸/۴±۷۳ |
| HbA1c | ۹/۲±۱/۵ | ۷/۹±۰/۸ | ۶/۸±۰/۷ | ۸/۴±۱/۳ |

* بیماران دیابتی؛ † افراد دچار اختلال تحمل گلوکز؛ ‡ نرمال

FBS: قند خون ناشتا؛ BS: قند خون

جدول ۳- حساسیت و ویژگی نقاط قطع مختلف HbA1c به عنوان یک شاخص تشخیصی در گروه‌های مورد بررسی

| D+I | | †I | | *D | | |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| SP | SE | SP | SE | SP | SE | |
| ٪۸۶/۶۶ | ٪۸۰/۲۲ | ٪۶۹/۴۴ | ٪۶۶/۳۷ | ٪۷۳/۸ | ٪۹۷/۵۳ | HbA1c>۷/۵ |
| ٪۹۷/۷۷ | ٪۵۰ | ٪۸۲/۵۷ | ٪۲۸/۷۱ | ٪۹۱/۳۴ | ٪۷۶/۵۴ | HbA1c>۸/۲ |
| ٪۹۹/۶۸ | ٪۲۴/۷۲ | ٪۹۰/۹ | ٪۹/۹ | ٪۹۷/۳۵ | ٪۴۳/۲ | HbA1c>۹/۸ |
| ٪۱۰۰ | ٪۱۰/۴۴ | ٪۹۵/۹۵ | ٪۲/۹۷ | ٪۹۹/۳ | ٪۱۹/۷۵ | HbA1c>۹/۶ |

* بیماران دیابتی

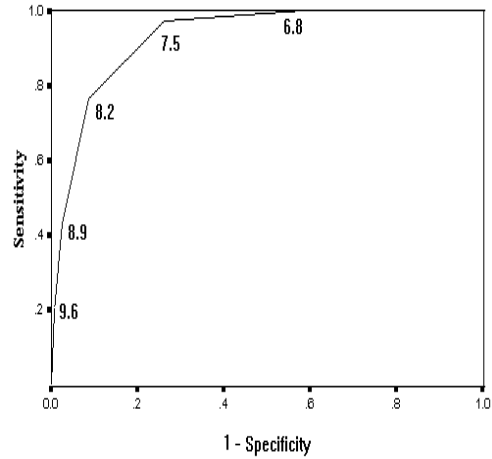
† افراد دچار اختلال تحمل گلوکز

SE: حساسیت؛ SP: ویژگی؛ FBS: قند خون ناشتا؛ BS: قند خون

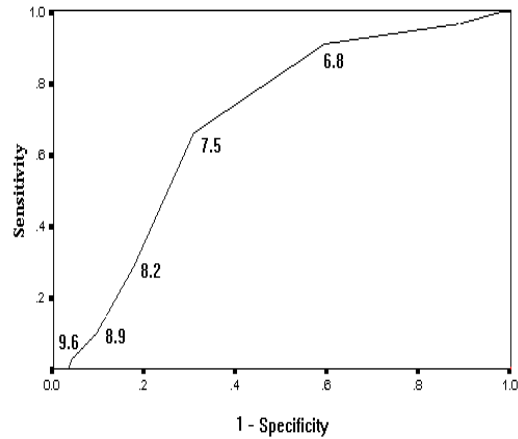
گلوکز در مجموع

و ویژگی ۹۷/۵۳ و ۷۳/۸ درصد برای تشخیص موارد دیابت، ۶۶/۳۷ و ۶۹/۴۴ درصد برای تشخیص IGT و ۸۰/۲۲ و ۸۶/۶۶ درصد برای تشخیص مجموع موارد دیابت و اختلال تحمل گلوکز دست یافت. این نقطه در واقع برابر با میانگین به علاوه یک انحراف معیار مقادیر HbA1c در افراد نرمال مورد بررسی می باشد. افزایش نقطه قطع، اگرچه میزان ویژگی را به مقدار زیادی افزایش می دهد، همزمان باعث کاهش حساسیت آن نیز می گردد. لذا چنین به نظر می رسد که Cut-off point یادشده بهترین انتخاب به منظور غربالگری افراد به ویژه از نظر دیابت و مجموع گروه دیابتی و IGT باشد.

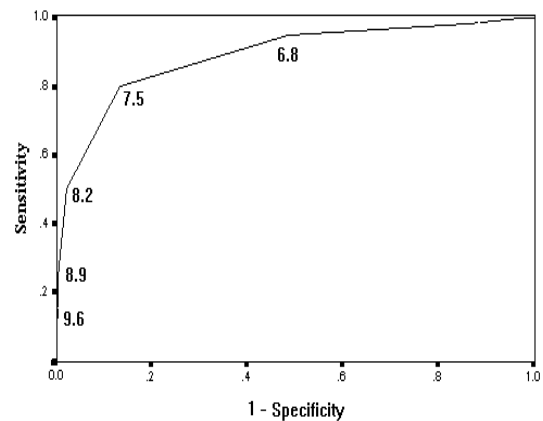
هرچند استفاده از هموگلوبین گلیکوزیله برای پایش قند خون و تنظیم درمان ضد دیابت کاملاً معمول شده است، درباره کاربرد آن جهت تشخیص و غربالگری دیابت، نظرهای متفاوتی وجود دارد. تیان و همکارانش (۵) در مطالعه ای که به منظور سنجش حساسیت و ویژگی HbA1c جهت تشخیص دیابت انجام دادند به این نتیجه رسیدند که هموگلوبین گلیکوزیله از حساسیت نسبی ۸۸٪ و ویژگی نسبی ۹۳/۷۵٪ برای تشخیص دیابت برخوردار است. همچنین مطالعات Rohlffing (۶) نشان داد که در صورت در نظر گرفتن Cut-off point معادل با یک انحراف معیار بالاتر برای هموگلوبین گلیکوزیله، حساسیت آن به ۸۳/۴٪ و ویژگی آن به ۸۴/۴٪ بالغ می گردد. با تغییر نقطه قطع به دو انحراف معیار بالای میانگین، حساسیت به ۶۳/۲٪ و ویژگی به ۹۷/۴٪ می رسد. بنابر نتایج این پژوهش، هموگلوبین گلیکوزیله معیاری بسیار اختصاصی و جایگزینی مناسب برای قند خون ناشتا (FBS) به منظور



شکل ۱- منحنی ROC مربوط به HbA1c به عنوان یک شاخص تشخیصی برای دیابت



شکل ۲- منحنی ROC مربوط به HbA1c به عنوان یک شاخص تشخیصی برای اختلال تحمل گلوکز



شکل ۳- منحنی ROC مربوط به HbA1c به عنوان یک شاخص تشخیصی برای دیابت و اختلال تحمل

که نیازمند بررسی بیشتر و انجام آزمون تحمل گلوکز می‌باشند، مشخص نمود.

در پایان، پیشنهاد می‌گردد تحقیقات وسیع‌تر و جامع‌تری با استفاده از روشهای استانداردشده اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله در سطح کشوری به انجام برسد تا ارزش این شیوه به‌عنوان یک روش غربالگری در کل ایران مورد بررسی قرار گیرد.

سپاسگزاری

از همکاران محترم معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که امکانات لازم برای اجرای این طرح پژوهشی را فراهم آوردند و نیز از آقای مجید

آبیار و خانم مهری فروغی‌فر که به ترتیب در امر تایپ و تجزیه و تحلیل آماری کمال همکاری را مبذول داشتند، سپاسگزاریم.

غربالگری دیابت معرفی گردیده است. از سوی دیگر هانسون (۷) در مطالعات خود نشان داده که با وجود حساسیت ۷۸/۸ درصدی برای نسبت HbA1c معادل با ۷/۵ درصد یا بیشتر (با در نظر گرفتن ویژگی ۹۸٪) در افراد ناشتا، FBS از حساسیت بیشتری در مقایسه با HbA1c برای تشخیص دیابت برخوردار است. همچنین نتایج حاصل از تحقیقات مول‌کرین (۸) نیز بیانگر حساسیت و ویژگی پایین هموگلوبین گلیکوزیله (به ترتیب ۳۶ و ۴۴ درصد) برای تشخیص دیابت در افراد سالمند می‌باشد. تعداد دیگری از محققان از جمله Ko (۹) نیز استفاده همزمان از قند خون ناشتا و HbA1c یا فروکتوزآمین را جهت تشخیص و غربالگری دیابت پیشنهاد نموده‌اند.

در مجموع، چنین به نظر می‌رسد که استفاده از هموگلوبین گلیکوزیله برای غربالگری بیماری دیابت و موارد IGT روش مناسبی است و می‌توان در شهر اصفهان با استفاده از نقطه قطع برابر با ۷/۵، افرادی را

مآخذ

۱. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، اداره کل پیشگیری و مبارزه با بیماریها، اداره قلب و عروق، غدد و متابولیک. طرح کشوری پیشگیری و کنترل بیماری دیابت و ادغام آن در نظام شبکه‌های بهداشتی - درمانی جمهوری اسلامی ایران، تهران؛ ۱۳۷۷. ص ۲۵-۳۰
2. Galenok VA, Grinshpun MN, Mazovetskii AG, Dikker VE. Diagnosticheskoe Znachenie opredeleniia glikozilirovannogo gemoglobina V vyivlenii rannikh form sakharnogo diabeta. (Diagnostic significance of determining glycosylated hemoglobin in the detection of early forms of diabetes mellitus). *Probl Endokrinol (Mosk)* 1988; 34: 18-20.
3. Deepa R, Viswanathan M, Rema M. Glycosylated hemoglobin levels and new diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1998; 21: 2198.
4. Qiu WS. [Evaluation of glycated hemoglobin in the early diagnosis of diabetes mellitus]. *Chang Hua Nei Ko Tsa Chih* 1989; 28: 407-9,443-4.
5. Tian H, Lian J, Zhang X. [Glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus]. *Hua-Hsi I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao* 1990; 21: 197-200.
6. Rohlifing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Madsen R, Maureen IH. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care* 2000; 23: 187-91.
7. Hanson RL, Nelson RG, McCance DR, Beart JA, Charles MA, Pettitt DJ. Comparison of screening tests for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine* 1993; 153: 2133-40.

8. Mulkerrin EC, Arnold JD, Dewar R, Sykes D, Rees A, Pathy MS. Glycosylated haemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus in elderly people. *Age and Ageing* 1992; 21: 175-7.
9. Ko GTC, Chan JCN, Yeung VTF, Chow CC, Tsang Lww, Li JKY, et al. Combined use of a fasting plasma glucose concentration and HbA1c or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 1221-5.