

Comparison of fasting glucose and oral glucose tolerance tests in diagnosis of diabetes mellitus in liver cirrhosis

A. A. Haji-Agha-Mohammadi*

N. Mohammadi****

Y. Mohammadikebar**

A. Javadi*****

A. Ziaei***

*Assistant Professor of Gastroenterology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

**Resident of Internal Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

***Associate Professor of Endocrinology, Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

****Assistant Professor of Community Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*****Instructor of Statistics, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

*Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) and glucose intolerance are commonly associated with liver cirrhosis and considered as important prognostic factors in liver cirrhosis.

Objective: To determine the more sensitive test for diagnosis of diabetes mellitus in liver cirrhosis.

Methods: A total of 92 patients with liver cirrhosis were enrolled in a descriptive-analytic study. The levels of FBS and blood sugar two hours after ingestion of 75g glucose (OGTT) were measured. FBS and 2-hPG concentrations were analysed for all subjects. Chi-square test and Fisher's exact test were used to analyse the data and p values <0.05 were considered as significant.

Findings: A total of 92 cirrhotic cases with mean age of 54.1 ± 14.1 years were enrolled in this study of which 51 cases were males (55.4%) and 41 females (44.6%). Using FBS measurement test, DM was diagnosed in 14 subjects (15.2%), impaired fasting glucose (IFG) in 16 subjects (17.4%), and normal fasting glucose in 62 subjects (67.4%). However, when OGTT was employed, DM found to be present in 36 subjects (39.1%), impaired glucose tolerance (IGT) in 26 subjects (28.3%), and normal glucose tolerance (NGT) in 30 subjects (32.6%). Comparison of FBS and OGTT (as gold standard test) showed that there was a significant difference between two tests ($p < 0.001$).

The sensitivity of FBS test to diagnose DM was 46.7% with a specificity of 96.7%. The P.P.V and NPV were 96.7% and 46.7%, respectively. The FBS cut off was estimated at 83.50 mg/dl.

Conclusion: The determination of FBS level seems to be insufficient in detecting DM in patients with liver cirrhosis. Thus, in addition to FBS measurement, the OGTT, as a routine test for cirrhosis, is recommended.

Keywords: Liver Cirrhosis, Diabetes Mellitus, Fasting Plasma Glucose, Oral Glucose Tolerance Test

Corresponding Author: Ali Akbar Haji-Agha-Mohammadi, Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Booali Hospital, Qazvin, Iran

E-mail: ahmohamadi@qums.ac.ir

Tel: +98-281-3360084

Received: 22 Sep 2009

Accepted: 7 April 2010

مقایسه گلوکز ناشتا با آزمون تحمل گلوکز خوراکی در تشخیص دیابت شیرین در سیروز کبدی

دکتر علی اکبر حاج آقامحمدی* دکتر یوسف محمدی کبار** دکتر امیر ضیایی*** دکتر نوید محمدی**** مهندس امیر جوادی*****

*استادیار و فوق تخصص گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی قزوین

**دستیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

***دانشیار گروه غدد و متابولیسم مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین

****استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی تهران

*****مربی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، مرکز آموزشی، درمانی بوعلی سینا، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، تلفن: ۰۲۸۱-۳۳۶۰۰۸۴

E-mail: ahmohamadi@qums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۸/۶/۳۱ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱/۱۸

*چکیده

زمینه: اختلال تحمل گلوکز و دیابت شیرین در سیروز کبدی شایع بوده و به عنوان عامل پیشگویی کننده پیش آگهی در این بیماران مطرح هستند.

هدف: مطالعه به منظور مقایسه گلوکز ناشتا با آزمون تحمل گلوکز خوراکی در تشخیص دیابت شیرین در سیروز کبدی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی تمام بیماران مبتلا به سیروز کبدی مراجعه کننده به درمانگاه گوارش مرکز آموزشی-درمانی بوعلی سینای قزوین (۹۲ نفر) در سال ۱۳۸۷ انجام شد. بعد از تکمیل پرسش‌نامه برای هر بیمار، آزمون گلوکز ناشتای سرم و تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) با ۷۵ گرم گلوکز و اندازه‌گیری قند ۲ ساعت بعد به عمل آمد. داده‌ها با آزمون‌های آماری برآورد نسبت، مجذور کای و دقیق فیشر تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $54/4 \pm 14/1$ سال (محدوده ۱۵ تا ۸۴ سال) بود. از ۹۲ بیمار مورد بررسی، ۴۱ نفر (۴۴/۶٪) زن و ۵۱ نفر (۵۴/۴٪) مرد بودند. بر اساس نتایج آزمون گلوکز ناشتای سرم، ۶۲ بیمار (۶۷/۴٪) طبیعی، ۱۶ بیمار (۱۷/۴٪) دچار اختلال گلوکز ناشتا و ۱۴ بیمار (۱۵/۲٪) مبتلا به دیابت شیرین بودند. براساس نتایج OGTT، ۳۰ بیمار (۳۲/۶٪) طبیعی، ۲۶ بیمار (۲۸/۳٪) دچار اختلال تحمل گلوکز و ۳۶ بیمار (۳۹/۱٪) مبتلا به دیابت شیرین بودند. تفاوت میزان تشخیص دیابت شیرین بر اساس FBS و OGTT از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$). حساسیت گلوکز ناشتای سرم ۴۶/۷٪ و ویژگی آن ۹۶/۷٪ و ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آزمون به ترتیب ۹۶/۷٪ و ۴۶/۷٪ بود. cut off به دست آمده برای گلوکز ناشتا، ۸۳/۵۰ بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها، آزمون گلوکز ناشتا برای تشخیص دیابت شیرین در بیماران مبتلا به سیروز کبدی کافی نیست. همچنین به نظر می‌رسد بیماران سیروزی با گلوکز ناشتای سرم بالاتر از ۸۳/۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر احتمال بیش‌تری برای ابتلا همزمان به دیابت یا اختلال تحمل گلوکز داشته باشند و انجام آزمون OGTT برای ایشان توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: سیروز کبدی، دیابت قندی، گلوکز ناشتای سرم، تست تحمل گلوکز خوراکی

*مقدمه

به کارسینوم هپاتوسلولر منجر شود. از علل آن می‌توان به

هپاتیت ویروسی، مصرف الکل، علل متابولیک، دارویی و سیروز کریپتوژنیک اشاره کرد. اخیراً استئاتوز کبدی غیر الکلی به عنوان یک عامل اصلی سیروز کریپتوژنیک مطرح شده است.^(۱-۳)

عدم تحمل گلوکز و دیابت شیرین در سیروز کبدی شایع است؛ به طوری که در ۱۵ تا ۳۰ درصد بیماران

سیروز کبدی با فیروز پارانشیم کبد و ندول‌های رزرناتیو مشخص می‌شود. این بیماری با ایجاد نارسایی سلول‌های کبدی به اختلال انعقادی و هیپوآلبومینمی منجر می‌شود و با ایجاد فشار خون بالا در ورید پورت باعث آسیت، اسپلنومگالی، هیپراسپلینسم، انسفالوپاتی و خون‌ریزی واریزی می‌شود و با گذشت زمان ممکن است

انتخاب شدند، انجام شد. شرایط ورود به مطالعه شامل اثبات تشخیص سیروز کبدی با بیوپسی سوزنی کبد یا شواهد سیروز کبدی و اثبات تشخیص سیروز کبدی قبل از تشخیص اختلال تحمل گلوکز بود. شرایط خروج از مطالعه عبارت از وجود دیابت شیرین قبل از تشخیص سیروز کبدی، بارداری، تنش شدید، عفونت یا بیماری شدید فعلی، سابقه مصرف کورتیکواستروئید، مصرف فعلی الکل یا مصرف بیش از ۲۰ گرم الکل در روز طی شش ماه اخیر بودند. بعد از انتخاب و اطلاع رسانی و آگاهی کامل، از تمام بیماران رضایت نامه کتبی گرفته شد. FBS و سپس آزمون تحمل گلوکز خوراکی (75g-OGTT) بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت انجام شد.^(۱۱) در آزمون OGT، در حالت ناشتا ۷۵ گرم گلوکز به صورت محلول در ۲۵۰ سی سی آب به بیماران خوراندند و دو ساعت بعد گلوکز خون (2hPG) اندازه گیری شد.

اندازه گیری گلوکز ناشتا و گلوکز دو ساعته با روش گلوکز اکسیداز و کیت پارس آزمون و توسط یک کارشناس انجام شد.

بر اساس نتایج FBS، بیماران به سه گروه با گلوکز ناشتای طبیعی (FBS کمتر از ۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر)، گلوکز ناشتای مختل (FBS بین ۱۰۰ تا ۱۲۵ میلی گرم بر دسی لیتر) و دیابت شیرین (FBS بالاتر یا مساوی ۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر) تقسیم بندی شدند. بر اساس نتایج OGTT بیماران به سه گروه با تحمل گلوکز طبیعی (2hPG کمتر از ۱۴۰ میلی گرم بر دسی لیتر)، تحمل گلوکز مختل (2hPG بین ۱۴۰ تا ۱۹۹ میلی گرم بر دسی لیتر) و دیابت شیرین (2hPG بالاتر یا مساوی ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر) تقسیم بندی شدند.

داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آزمون‌های آماری تی، برآورد نسبت، مجذور کای و دقیق فیشر تحلیل شدند. P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در گرفته شد.

در انتها نتایج آزمایش‌ها به اطلاع بیماران رسانده شد.

مبتلا به سیروز کبدی، دیابت آشکار آزمایشگاهی یا بالینی وجود دارد. مقاومت به انسولین علت شایع اختلال تحمل گلوکز در این بیماران است.^(۵و۴) در برخی مطالعه‌ها میزان شیوع عدم تحمل گلوکز در سیروز کبدی، ۶۰ تا ۸۰ درصد و میزان دیابت آشکار تا ۲۰ درصد و حتی بالاتر ذکر شده است.^(۶-۸) خطر ایجاد دیابت شیرین به مرحله سیروز یا وجود شانت پورتال - سیستمیک بستگی دارد.^(۹)

اهمیت پیشگویی کننده دیابت در سیروز کبدی موضوع جدیدی است. بر اساس مطالعه‌های جدید عدم تحمل گلوکز و دیابت شیرین می‌تواند باعث تشدید پیشرفت فیبروز کبدی شود و حتی احتمال دارد ایجاد کارسینوم هپاتوسلولر را تسریع نماید. کنترل دقیق قندخون در این بیماران می‌تواند میزان بقا را بهبود بخشد و مرگ میر و ابتلا را کاهش دهد.^(۹) نیشیدا و همکاران طی مطالعه‌ای آینده‌نگر گزارش کردند که میزان بقا در بیماران دچار سیروز کبدی با دیابت شیرین و اختلال تحمل گلوکز به مراتب کم‌تر از بیماران با تحمل گلوکز طبیعی است.^(۱۰)

بنابراین، اهمیت پیشگویی کننده اختلال تحمل گلوکز و دیابت شیرین در سیروز کبدی آشکار است و باید هر چه سریع‌تر تشخیص داده شود. در مراحل اولیه سیروز، دیابت هپاتوژنوس با هیپرگلیسمی پس از غذا و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود و ممکن است علائم بالینی دیابت وجود نداشته باشد و حتی قند خون ناشتا (FBS) نیز طبیعی باشد.^(۴) با توجه به این که با تکیه بر آزمایش FBS نمی‌توان به تنهایی تعداد زیادی از بیماران سیروتیک مبتلا به دیابت را تشخیص داد، این مطالعه با هدف مقایسه گلوکز ناشتا با آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) در تشخیص دیابت شیرین در بیماران مبتلا به سیروز کبدی انجام شد.

* مواد و روش‌ها :

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۷ در درمانگاه گوارش مرکز آموزشی - درمانی بوعلی سینای قزوین بر روی ۹۲ بیمار مبتلا به سیروز کبدی که به روش سرشماری

*** یافته‌ها :**

میانگین سنی بیماران $56/4 \pm 14/1$ سال و دامنه سنی آنها ۱۵ تا ۸۴ سال بود. بیش‌ترین فراوانی (۳۷ نفر یا ۴۰/۲ درصد) در محدوده سنی ۴۵ تا ۵۹ سال قرار داشت. تعداد بیماران مؤنث، ۴۱ نفر (۴۴/۶ درصد) و تعداد بیماران مذکر، ۵۱ نفر (۵۵/۴ درصد) بود.

میزان بروز دیابت در بیماران مورد مطالعه بر اساس FBS، ۱۵/۲ درصد و بر اساس OGTT، ۳۹/۱ درصد بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$). مجموع اختلال گلوکز ناشتا و دیابت بر اساس FBS، ۳۲/۶ درصد و مجموع تحمل گلوکز مختل و دیابت بر اساس OGTT، ۶۷/۴ درصد بود (جدول شماره ۱).

جدول ۱- میزان بروز دیابت در افراد مورد مطالعه بر حسب نوع آزمون

نوع آزمون		گلوکز ناشتا		نتیجه
		تعداد	درصد	
طبیعی	تعداد	۳۰	۶۷/۴	۶۲
	درصد	۳۰	۶۷/۴	۶۲
مختل	تعداد	۲۶	۱۷/۴	۱۶
	درصد	۲۶	۱۷/۴	۱۶
دیابت شیرین	تعداد	۳۶	۱۵/۲	۱۴
	درصد	۳۶	۱۵/۲	۱۴

میانگین FBS در بیماران $100/54$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. حساسیت و ویژگی آزمون FBS در تشخیص دیابت شیرین بر اساس آزمون استاندارد (OGTT)، $46/7$ و $96/7$ درصد به دست آمد.

ارزش اخباری مثبت و منفی آزمون FBS به ترتیب $46/7$ و $96/7$ درصد به دست آمد. عدد cut-off گلوکز ناشتا، $83/5$ بود. در واقع افرادی که FBS بالاتر از این مقدار داشتند در معرض ابتلا به اختلال تحمل گلوکز یا دیابت بودند.

در این مطالعه شایع‌ترین علت زمینه‌ای سیروز کبدی به ترتیب عبارت بود از: علل کریپتوزنیک (۳۳ مورد یا $35/9$ درصد)، هیپاتیت C مزمن (۲۷ مورد یا $29/3$ درصد)، هیپاتیت B مزمن (۲۶ مورد یا $28/3$ درصد) و علل دیگر

شامل سیروز صفراوی اولیه، سیروز به علت مصرف مزمن دارو و بیماری ویلسون هیپاتیت اتو ایمنیون (۶ مورد یا $6/5$ درصد) بودند. بین علت سیروز کبدی و وضعیت تحمل گلوکز ارتباط معنی‌داری وجود نداشت.

*** بحث و نتیجه‌گیری :**

این مطالعه نشان داد تعداد زیادی از بیماران سیروزی که بر اساس آزمون FBS در محدوده طبیعی قرار داشتند، دچار اختلال OGTT بودند (از ۶۲ بیمار مبتلا سیروز با FBS طبیعی، ۳۲ نفر دچار اختلال OGTT بودند). این مطالعه همچنین میزان بالای شیوع اختلال تحمل گلوکز و دیابت شیرین را در مبتلایان به سیروز کبدی نشان داد (فقط $32/6$ درصد از بیماران مطالعه حاضر، آزمون تحمل گلوکز خوراکی طبیعی داشتند).

در مطالعه نیشیدا، میزان شیوع اختلال تحمل گلوکز ۲۳ درصد، دیابت شیرین ۳۸ درصد و میزان شیوع تحمل گلوکز طبیعی ۳۹ درصد بوده است.^(۱۰)

در مطالعه حاضر، حساسیت آزمون FBS برای غربال‌گری دیابت در بیماران سیروتیک، معادل $46/7$ درصد بود که به معنای پایین بودن توانایی این آزمون برای تشخیص صحیح افراد مبتلا به دیابت در بیماران سیروتیک است. ارزش اخباری منفی آزمون FBS نشان می‌دهد که احتمال سالم بودن فردی که نتیجه آزمایش گلوکز ناشتای وی طبیعی بوده، پایین است.

بر اساس مطالعه حاضر، عدد $83/50$ برای تعیین مرز مناسب جهت غربال‌گری دیابت با استفاده از آزمایش FBS به دست آمد. مطالعه ایمانو و همکاران نشان داد که FBS برابر 107 میلی‌گرم در دسی‌لیتر، معادل گلوکز دو ساعته 200 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده است.^(۱۲)

در این مطالعه بین علت سیروز کبدی و وضعیت تحمل گلوکز ارتباط معنی‌دار آماری وجود نداشت. در مطالعه کوان نتیجه‌گیری شده است که کنترل دقیق قند خون در بیماران دچار هیپاتیت C می‌تواند میزان بقا را بهبود بخشد.^(۹) در مطالعه نیشیدا هم مشخص شده که

- findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002 Nov; 33(11): 1098-104
4. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, et al. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994 Mar; 19(3): 616-27
5. Shmueli E, Record CO, Alberti KG. Liver disease, carbohydrate metabolism and diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992 Oct; 6(4): 719-43
6. Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev* 1994; 2: 2-18
7. Muller MJ, Pirlich M, Balks HJ, Selberg O. Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994 Oct; 32(10): 749-58
8. Kwon SY. Prevalance and clinical significance of diabetes mellitus in liver cirrhosis. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2003 Sep; 9(3): 205-11
9. Kwon SY, Kim SS, Kwon OS, et al. Prognostic significance of glycemic control in patients with HBV and HCV-related cirrhosis and diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005 Nov; 22(11): 1530-5
10. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006 Jan; 101(1): 70-5
11. Narita R, Abs S, Kihara Y, et al. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2004 Jul; 41(1): 132-8
12. Imano E, Kanda T, Nakatani Y, et al. Impaired splnchnic and peripheral glucose uptake in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1999 Sep; 31(3): 469-73

تفاوت بقا در بین بیماران دچار سیروز کبدی با تحمل گلوکز طبیعی، اختلال تحمل گلوکز و دیابت شیرین از نظر آماری قابل توجه است.^(۱۰)

با توجه به تأیید اختلال تحمل گلوکز و دیابت شیرین و اهمیت پیش آگهی آن در بیماران سیروزی در مطالعه حاضر و مطالعه‌های مشابه، اتخاذ تدابیر مناسب و درمان مقتضی در راستای بهبود این شرایط الزامی است.

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، FBS برای تشخیص دیابت شیرین در بیماران مبتلا به سیروز کبدی، کافی نیست و پیشنهاد می‌شود که در این بیماران آزمون OGTT به طور معمول انجام شود و در صورت تشخیص دیابت و اختلال تحمل گلوکز در بیماران مبتلا به سیروز کبدی و با توجه به اهمیت پیش آگهی آن، درمان مناسب جهت جلوگیری از پیشرفت دیابت و نیز بیماری زمینه‌ای آغاز شود. با توجه به اهمیت پیشگویی کننده اختلال تحمل گلوکز خوراکی در بقای بیماران سیروزی پیشنهاد می‌شود بیماران مورد مطالعه ما از این نظر پی‌گیری شوند.

* سپاس‌گزاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین جهت تأمین هزینه‌های این پایان‌نامه دستیاری تقدیر می‌شود.

* مراجع:

1. Sherlock SH, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 11th ed. Biritish: Wiley Blackwell; 2002. 365-80 [vol 1]
2. Braunwald E, Fauci AS, Jameson JL, et al. *Harrisons principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. 1921-3, 2275-8 [Vol 2]
3. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathogenic