

نقش سندرم متابولیک در بروز دیابت و اختلال تحمل گلوکز

دکتر آرش اعتمادی، دکتر نوید سعادت، دکتر پرهام پزشکی، دکتر محمدرضا میربلوکی، دکتر علی سیامک حبیبی
معینی، دکتر فریدون عزیزی

چکیده

مقدمه: چنین به نظر می‌رسد که دیابت آخرین مرحله سیر سندرم متابولیک است. هدف این مطالعه تعیین اهمیت سندرم متابولیک و اجزای آن در پیدایش دیابت است. **مواد و روش‌ها:** در مرحله دوم مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS)، تا دی ماه سال ۱۳۸۲، ۳۹۹۵ فرد بالای ۲۰ سال (۲۳۵۳ زن) که داروهای ضد لیپید مصرف نمی‌کردند برای بار دوم مورد پیگیری قرار گرفتند. در این مطالعه همگروهی، سندرم متابولیک در ابتدای پیگیری براساس معیار تشخیصی NCEP به صورت وجود ۳ یا بیش از ۳ مورد از معیارهای زیر تعریف شد: چاقی شکمی، تری‌گلیسرید سرمی بالا، HDL-C سرمی پایین، پرفشاری خون و قند ناشتای بیش از ۱۱۰ mg/dL. دیابت به صورت قند ناشتای سرم بیشتر یا مساوی ۱۲۶ mg/dL یا قند سرم بیشتر یا مساوی ۲۰۰ mg/dL دو ساعت پس از مصرف گلوکز، یا استفاده مرتب از داروهای کاهش دهنده قند خون تعریف شد. بروز دیابت پس از پیگیری، بین افراد غیردیابتی که در ابتدای مطالعه مبتلا به سندرم متابولیک بودند و افراد شاهد سالم مقایسه شد. از آزمون‌های مجذور کای، رگرسیون لجستیک (با تعدیل برای سن و جنس) و آنالیز ROC برای ارزیابی اثر سندرم متابولیک و هر یک از عوامل خطر به تنهایی در پیدایش دیابت استفاده شد. یافته‌ها: میانگین زمان پیگیری ۳/۲ سال بود. در این مدت ۱۱۷ نفر که قبلاً دیابتی نبودند به دیابت مبتلا شدند (۴٪). بروز دیابت قندی جدید در افرادی که قبلاً دیابتی نبودند ولی سندرم متابولیک داشتند، بیش از افراد سالم بود (۸٪ در مقابل ۲/۳٪، $p < ۰/۰۰۱$). شانس ابتلا به دیابت قندی پس از این دوره در افراد غیردیابتی مبتلا به سندرم متابولیک بیش از افراد سالم بود ($OR = ۳/۱$ ، $95\% CI: ۲/۱-۴/۶$). آزمون رگرسیون لجستیک چند متغیره نشان داد که گلوکز سرمی بالا ($OR = ۱۱/۴$ ، $95\% CI: ۷/۱-۱۸/۳$)، چاقی شکمی ($OR = ۲/۱$ ، $95\% CI: ۱/۴-۳/۱$) و پرفشاری خون ($OR = ۲/۰$ ، $95\% CI: ۱/۴-۳/۰$) در شروع مطالعه، عوامل خطر مستقلی برای پیدایش دیابت قندی هستند. با افزایش تعداد اجزای سندرم شانس ابتلا به دیابت نیز افزایش یافت. همچنین نسبت شانس بروز IGT و IFG در افراد طبیعی با تمام اجزای سندرم متابولیک رابطه معنی‌دار داشت ($p < ۰/۰۵$). نتیجه‌گیری: افراد غیردیابتی مبتلا به سندرم متابولیک از نظر ابتلا به دیابت و اختلالات خفیف‌تر متابولیسم گلوکز در معرض خطر بیشتری در آینده هستند و این خطر در آنهایی که قند پلاسمای بالا، چاقی شکمی و پرفشاری خون دارند بیشتر است.

واژگان کلیدی: سندرم متابولیک، دیابت، اختلالات تحمل گلوکز، اختلال گلوکز ناشتا، چاقی شکمی، پرفشاری خون، مقاومت به انسولین

مقدمه

دیابت نوع دو در واقع مرحله پایانی اختلالی مزمن و پیشرونده‌ای است که خود تظاهرات مختلف مقاومت به انسولین، کاهش عملکرد سلول‌های β و افزایش تولید گلوکز توسط کبد است.^۱ در حال حاضر دیابت نوع ۲ با افزایش قند خون بیش از میزان طبیعی و یا هنگام تظاهر عوارض دیابت

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
نشانی مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۴۷۶۳، مرکز
تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر فریدون عزیزی
E-mail: azizi@erc.ac.ir

تشخیص داده می‌شود، در حالی که به نظر می‌رسد این مرحله تنها نقطه انتهایی و قله کوه یخی است که مقاومت به انسولین و اختلالات متابولیک ناشی از آن پایه آن را تشکیل می‌دهند.^۱ این اختلال متابولیک قاتل پنهانی است که تنها وقتی به دیابت و عوارض آن می‌انجامد، تشخیص داده می‌شود. سندرم متابولیک (یا سندرم X) به صورت مجموعه‌ای از پرفشاری خون، اختلال متابولیسم گلوکز، دیسلیپیدی و چاقی (به خصوص چاقی مرکزی) تعریف می‌شود.^۲ به نظر می‌رسد اختلال زمینه‌ای این سندرم، مقاومت به انسولین باشد.^۳ چاقی که از اجزای اصلی این سندرم است، حتی در فرم‌های خفیف با افزایش خطر دیابت همراه است. چنین همراهی‌ای در حضور مقاومت به انسولین تشدید می‌شود.^{۴،۵} و همین موضوع باعث شده است بسیاری از پژوهشگران در مورد ارتباط آن با ایجاد دیابت نوع ۲ یا عوارض دیابت فرضیاتی را مطرح کنند. مطالعه‌ای آینده‌نگر در افرادی که برای ۵ سال مورد پیگیری قرار گرفته بودند، نشان داد که سندرم متابولیک به طور مستقل می‌تواند به افزایش خطر ایجاد دیابت نوع ۲ یا اختلال تحمل گلوکز در افراد طبیعی بینجامد.^۶ در مطالعه ستار و همکاران نشان داده شد که سندرم متابولیک حتی بیش از آنکه خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را افزایش دهد با افزایش خطر ابتلا به دیابت همراه است.^۷ در همین مطالعه نشان داده شد که با افزایش تعداد اجزای سندرم متابولیک در فرد مبتلا، خطر ابتلا به دیابت افزایش می‌یابد.

در مورد پیشرفت سندرم متابولیک به دیابت نوع ۲ در جمعیت ایرانی اطلاعاتی در دست نیست. در این مطالعه کوهورت، بروز دیابت در نمونه‌های بالای ۲۰ سال از شهر تهران در ارتباط با سندرم متابولیک بررسی شد.

مواد و روش‌ها

برای این بررسی از بانک اطلاعاتی مطالعه قند و لیپید تهران (مرحله اول به علاوه قسمتی از اطلاعات پیگیری مرحله کوهورت طرح که تا پایان دی ماه ۱۳۸۲ گردآوری شده است) استفاده شد. مطالعه قند و لیپید تهران^۱ مطالعه‌ای است که به منظور تعیین عوامل خطر ساز بیماری‌های غیرواگیر در جمعیت شهری تهران و اتخاذ اقدامات مبتنی بر

جمعیت برای تغییر شیوه زندگی این جمعیت و جلوگیری از سیر پیشرونده دیابت قندی و دیسلیپیدی‌ها انجام می‌شود.^{۸،۹} این مطالعه شامل دو مرحله اصلی است. مرحله اول آن یک مطالعه مقطعی به منظور تعیین شیوع بیماری‌های عمده غیرواگیر و عوامل خطر ساز مربوط به آنهاست و مرحله دوم مطالعه، یک بررسی همگروهی است که برای ۲۰ سال طراحی شده است. در مرحله اول مطالعه، ۱۵۰۰۵ نفر از افراد ۳ تا ۶۹ ساله منطقه ۱۳ تهران از سال ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۰ به روش خوشه‌ای تصادفی انتخاب شدند که ۱۰۳۶۸ نفر از آنان در گروه سنی ۲۰ سال به بالا بودند. در مرحله دوم مطالعه تا پایان دی ماه ۱۳۸۲، ۵۷۶۲ نفر برای پیگیری مراجعه کردند که ۴۲۳۹ نفر از آنها در مرحله اول در گروه سنی بالای بیست سال بودند. از این تعداد، افرادی که داروهای ضد لیپید مصرف می‌کردند، حذف شدند و به این ترتیب ۳۹۹۵ نفر برای این آنالیز مورد بررسی قرار گرفتند.

اندازه‌گیری‌ها

روش کار در مطالعه قند و لیپید تهران، نحوه اندازه‌گیری‌های مختلف، روش‌های آزمایشگاهی و دقت آنها قبلاً به تفصیل منتشر شده است.^{۱۵،۱۶} به طور خلاصه همه افراد دعوت شده بعد از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه، به وسیله پزشکان آموزش دیده و براساس یک برنامه واحد مورد مطالعه قرار گرفتند. برای اندازه‌گیری فشار خون، فرد مورد مطالعه به مدت ۱۵ دقیقه استراحت کرد و سپس یک پزشک، فشار خون فرد را به وسیله یک دستگاه فشار خون استاندارد اندازه‌گیری کرد. سنجش‌های آنتروپومتری بعد از در آوردن کفش‌ها و پوشیدن یک لباس سبک توسط شرکت‌کنندگان انجام شد. دور کمر در سطح ناف اندازه‌گیری شد. از افراد مورد مطالعه یک نمونه خون بین ساعت ۹-۷ صبح در وضعیت ناشتا (بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی شبانه) گرفته شد. آزمون‌ها در تمام موارد در آزمایشگاه مرکز تحقیقات مطالعه قند و لیپید تهران در همان روز اخذ نمونه انجام می‌شد. بررسی گلوکز نمونه به طریق رنگ سنجی آنزیمی با روش گلوکز اکسیداز صورت پذیرفت. غلظت تری‌گلیسرید توسط آزمون‌های کالریمتریک آنزیمی کلوسترول استراز^{۱۱}، کلوسترول اکسیداز^{۱۲} و گلیسرول فسفات

ii- Cholesterol esterase

iii- Cholesterol oxidase

i- Tehran lipid and glucose study (TLGS)

جدول ۱- مقایسه خصوصیات پایه افرادی که در انتهای پیگیری به دیابت مبتلا شدند با افرادی که دیابتی نشدند (مطالعه قند و لیپید تهران)

دیابتی‌های جدید (n=۱۱۷)	غیردیابتی‌ها (n=۲۹۰۲)
سن (سال)	۵۲/۰ (۱۲/۸)*
کلسترول (mg/dL)	۲۱۹ (۵۳)†
LDL-C (mg/dL)	۱۳۷ (۴۰)
HDL-C (mg/dL)	۴۰ (۱۰)*
تری‌گلیسرید (mg/dL)	۲۲۱ (۱۹۹)*
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۲۹ (۲۲)*
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۸۲ (۱۱)*
قند خون ناشتا (mg/dL)	۱۰۳ (۱۱)*
قند خون ۲ ساعت بعد از مصرف گلوکز (mg/dL)	۱۴۵ (۳۵)*
BMI (kg/m ²)	۲۸/۹ (۱/۴)*
دور کمر (سانتی‌متر)	۹۴/۴ (۹/۷)*
نسبت دور کمر به باسن	۰/۹۱ (۰/۰۷)*
غیردیابتی‌ها (n=۲۹۰۲)	۴۶/۲ (۱۳/۶)
	۲۱۰ (۴۵)
	۱۳۵ (۳۷)
	۴۲/۷ (۱۱)
	۱۶۴ (۹۸)
	۱۱۹ (۱۸)
	۷۸ (۱۰)
	۹۰ (۹)
	۱۰۵ (۲۸)
	۲۶/۸ (۴/۷)
	۸۷/۸ (۱۱/۵)
	۰/۸۷ (۰/۰۹)

اعداد بیانگر میانگین (انحراف معیار) هستند.

* p<۰/۰۰۱, † p<۰/۰۵ نسبت به غیردیابتی‌ها.

از مصرف گلوکز بیشتر از ۲۰۰ mg/dL یا مصرف داروی ضد دیابت به تجویز پزشک تعریف شد. دیابت جدید به صورت ابتلا به دیابت طبق تعریف بالا در طول مدت پیگیری در فردی که در ابتدای مطالعه دیابت نداشته است تعریف شد. بروز دیابت پس از پیگیری، بین افراد غیردیابتی که در ابتدای مطالعه مبتلا به سندرم متابولیک بودند و افراد شاهد سالم مقایسه شد.

آنالیز آماری

نتایج تحلیل‌های توصیفی به صورت فراوانی، درصد و فاصله اطمینان ۹۵٪ عرضه شده‌اند. آزمون t برای مقایسه مقادیر پایه متغیرها در دو گروهی که بعداً دیابتی شدند و افراد سالم استفاده شد. برای مقایسه فراوانی‌ها بین افراد گروه‌های مختلف از مربع کایⁱⁱⁱ استفاده شد. با کمک آنالیز ROC حساسیت و ویژگی سندرم متابولیک در پیش‌بینی ابتلا به دیابت تعیین شد. در این آنالیز، دیابت به عنوان پیامد و تعاریف مختلف سندرم متابولیک به عنوان آزمون‌های مختلف تعیین این پیامد استفاده شدند. آنالیزهای رگرسیون

اکسیدازⁱ اندازه‌گیری و غلظت HDL-C بعد از رسوب آپولیپوپروتئین B توسط اسیدفسفوتانگستیک تعیین شد.

تعریف سندرم متابولیک و دیابت

براساس گزارش ATP III^{vii} سندرم متابولیک به صورت وجود سه معیار یا بیشتر از موارد زیر تعریف شد:

- **چاقی شکمی:** دور کمر بیشتر از ۱۰۲ سانتی‌متر در مردان و ۸۸ سانتی‌متر در زنان.

- **هیپرتری‌گلیسریدمی:** تری‌گلیسرید سرم بزرگتر یا مساوی ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر.

- **HDL-C پایین:** غلظت HDL-C کمتر از ۴۰ mg/dL در مردان و ۵۰ mg/dL در زنان.

- **پرفشاری خون:** فشار خون بیشتر یا مساوی ۱۳۰/۸۵ میلی‌متر جیوه یا سابقه مصرف داروهای ضد فشار خون.

- **قند ناشتای بالا:** قند خون ناشتا ۱۱۰ mg/dL یا بالاتر یا سابقه درمان دیابت.

ابتلا به دیابت طبق معیارهای ADA به صورت قند پلاسمای ناشتای بالاتر از ۱۲۶ mg/dL یا قند دو ساعت بعد

i- Glycerol phosphate oxidase

ii- Adult Treatment Panel III

iii- Chi-Square

جدول ۲- نسبت شانس ابتلا به دیابت IGT و IFG برای اجزای سندرم متابولیک (مطالعه قند و لیپید تهران)

نسبت شانس برای IGT	نسبت شانس برای IFG	نسبت شانس برای دیابت*	
-	-	۱۱/۴ (۷/۱-۱۸/۳)	گلوکز بالای سرمی
۱/۵ (۱/۱-۲/۰)	۱/۶ (۱/۲-۲/۲)	۲/۱ (۱/۴-۳/۱)	چاقی شکمی
۱/۳ (۰/۹-۱/۹)	۱/۴ (۱/۰-۲/۰)	۱/۰ (۰/۷-۱/۷)	HDL-C پایین
۱/۹ (۱/۴-۲/۶)	۱/۵ (۱/۲-۲/۰)	۱/۲ (۰/۸-۱/۸)	تری‌گلیسرید بالا
۱/۴ (۱/۰-۱/۹)	۱/۲ (۰/۹-۱/۷)	۲/۰ (۱/۴-۳/۰)	پرفشاری خون

* نسبت‌های شانس با کمک مدل رگرسیون محاسبه شده‌اند و هر یک برای سایر متغیرهای این جدول به علاوه سن و جنس تعدیل شده‌اند. اعداد داخل پرانتز بیانگر فاصله اطمینان ۹۵٪ هستند.

در مدل رگرسیون، سن، جنس و اجزای سندرم متابولیک وارد شدند. با روش Backward stepwise اختلالاتی که در مدل باقی ماندند، قند خون بالا، چاقی شکمی و پرفشاری خون بودند (جدول ۲). در مدل رگرسیون دوم افرادی که یکی از اجزای سندرم متابولیک در آنها بالا بودن قند خون بود حذف شدند. به این ترتیب ۴ جزء سندرم متابولیک به علاوه سن و جنس در مدل آزمون شدند. اجزایی که در مدل ماندند همان چاقی شکمی ($OR=2/7$)، فاصله اطمینان ۹۵٪؛ $1/7-4/2$ و پرفشاری خون ($OR=1/7$)، فاصله اطمینان ۹۵٪؛ $1/02-2/7$ بودند. وجود تعداد بیشتر اختلالات با افزایش شانس ابتلا به دیابت جدید همراه بود. در حالی که وجود یک جزء سندرم متابولیک با افزایش معنی‌دار شانس ابتلا به دیابت همراه نبود، وجود هر ۵ جزء، شانس را تا ۲۴ برابر افزایش می‌داد (جدول ۳).

انجام شده به روش رگرسیون لجستیک و همگی با تعدیل برای سن و جنس بودند. روش آزمون Backward stepwise بود و نسبت‌های شانس به دست آمده براساس فاصله اطمینان ۹۵٪ تفسیر شد.

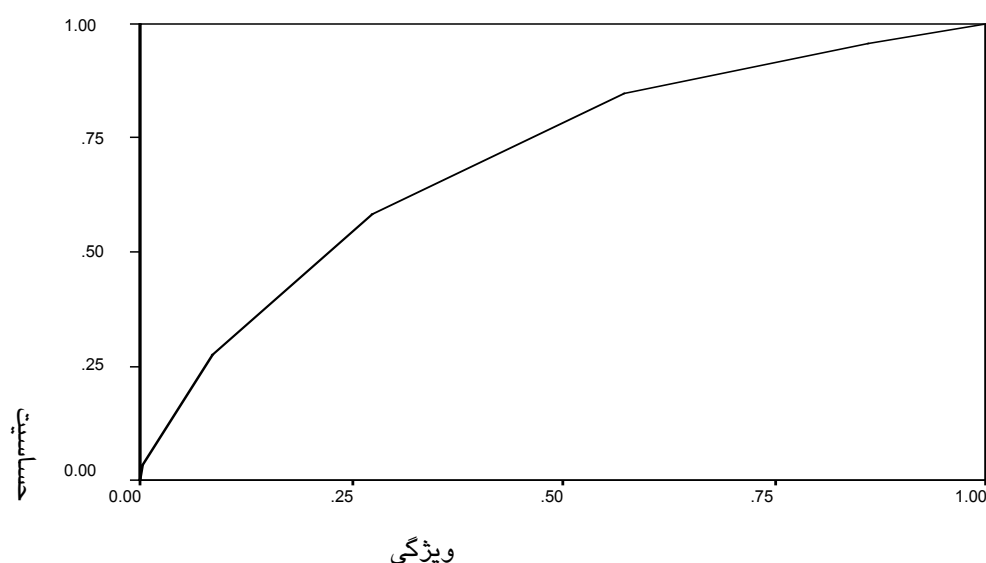
یافته‌ها

طول پیگیری ۱ تا ۶ سال با متوسط $3/2 \pm 0/9$ سال بود. در این مدت ۱۱۷ نفر - که قبلاً دیابتی نبودند - به دیابت مبتلا شدند (۴٪). میزان بروز دیابت در مدت یاد شده در مردان و زنان تقریباً برابر بود. در مقایسه افرادی که به دیابت مبتلا شدند، نسبت به افرادی که در طول مدت پیگیری دیابتی نشدند، مشاهده شد که دیابتی‌های جدید در ابتدای پیگیری کلسترول، تری‌گلیسرید، فشار خون، دور کمر، BMI، و اختلالات گلوکز بیشتر و HDL-C کمتری داشتند (جدول ۱). تفاوتی بین LDL-C در دو گروه مشاهده نشد.

ابتلا به دیابت در پایان مدت پیگیری در افراد مبتلا به سندرم متابولیک شایع‌تر از سایرین بود. ۸٪ مبتلایان به سندرم متابولیک و ۲/۳٪ باقی افراد در پایان مدت پیگیری به دیابت جدید مبتلا شدند ($p<0/001$). به این ترتیب نسبت شانس (تعدیل شده برای سن) برای ابتلا به دیابت در افراد مبتلا به سندرم متابولیک نسبت به افراد بدون این سندرم برابر ۳/۱ (فاصله اطمینان ۹۵٪: $2/1-4/6$) بود. نسبت شانس بعد از حذف افرادی که FPG بالا یکی از اجزای سندرم متابولیک را در آنها تشکیل می‌داد، همچنان معنی‌دار بود ($OR=2/3$)، فاصله اطمینان ۹۵٪: $1/5-3/6$).

جدول ۳- شانس ابتلا به دیابت براساس تعداد اجزای سندرم متابولیک (مطالعه قند و لیپید تهران)

تعداد اجزای سندرم	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪
صفر	۱	-
۱	۱/۲	۰/۴-۳/۵
۳	۲/۹	۱/۱-۷/۵
۳	۵/۲	۲/۰-۱۳/۵
۴	۹/۶	۳/۶-۲۵/۰
۵	۲۴/۱	۵/۸-۱۰۰/۴



نمودار ۱- منحنی Roc حساسیت و ویژگی تعاریف سندرم متابولیک در پیش‌بینی ابتلا به دیابت (مطالعه قند و لیپید تهران)

لزوم جدا کردن یک تعریف بالینی را به عنوان «سندرم متابولیک» نیز زیر سؤال می‌برند و معتقدند ابتدا باید ثابت شود که این سندرم با خطری بالاتر از خطر اجزای خود همراه است.

برای اثبات وجود سندرمی متشکل از عوامل خطر ساز مختلف بیماری‌های قلبی - عروقی و دیابت که جدا از اجزای خود به عنوان یک پاتوفیزیولوژی جداگانه عمل می‌کند، فاکتور آنالیز^{۱۴} به صورت گسترده به کار رفته است. اساس این روش کاستن از مجموعه‌ای از متغیرهای مستقل و رسیدن به مجموعه کوچکی از متغیرهاست که می‌تواند زیربنای روابط مشاهده شده را توضیح دهد. تعداد زیادی از فاکتور آنالیزهای انجام شده در سندرم متابولیک بر وجود چنین مکانیسم پایه‌ای و مدلی که همراهی عوامل خطر ساز و اثر آنها بر بروز دیابت را توضیح دهد صحه گذاشته‌اند.^{۱۲،۱۶،۱۷}

با این وجود لالور و همکاران در بررسی اخیری که روی این فاکتور آنالیزها انجام داده‌اند،^{۱۸} صحت پایه تئوریک آنها را زیر سؤال برده، آنها را به دلیل روشن نبودن سؤال تحقیق و زمینه انجام کار نقد کرده‌اند. این نویسندگان فعلاً طراحی‌های دیگر را که با پایه تئوریک قوی‌تر انجام می‌شوند مرجح دانسته‌اند.

ارزش اجزای سندرم متابولیک در پیش‌بینی ایجاد IFG و IGT بررسی شد که نتایج آن نیز در جدول (۲) آمده است. برای این آنالیز فقط از کسانی استفاده شد که در ابتدای مطالعه قند زیر ۱۰۰ و 2hPG کمتر از ۱۴۰ داشتند. نسبت شانس بروز دیابت برای تمام اجزای باقی‌مانده سندرم متابولیک (غیر از گلوکز) معنی‌دار بود. حساسیت و ویژگی تعاریف مختلفی از سندرم متابولیک در پیش‌بینی ایجاد دیابت بررسی شد (جدول ۴). همان‌گونه که مشخص است، تعریف رایج سندرم متابولیک (وجود سه معیار یا بیشتر) با حساسیت ۵۸/۱٪ و ویژگی ۷۲/۴٪ همراه است. نمودار (۱) منحنی ROC را برای تعاریف مختلف سندرم متابولیک نشان می‌دهد.

بحث

رابطه دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی - عروقی بسیاری را واداشته است تا به دنبال زمینه‌ای مشترک برای این دو باشند.^{۱۱،۳} این زمینه مشترک می‌تواند مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک باشد.^۲ شواهد روزافزونی نشان می‌دهد که افراد مبتلا به این سندرم در معرض خطر بالای ابتلا به دیابت جدید و بیماری‌های قلبی - عروقی هستند.^{۱۲-۱۴} از طرف دیگر بسیاری از صاحب‌نظران معتقدند چنین ارتباطی نباید جای تعجب داشته باشد چون اجزای این سندرم خود عوامل خطر دیابت و اختلالات قلبی - عروقی هستند.^{۱۵} این افراد

جدول ۴- اعتبار cut-off های مختلف برای تعریف سندرم متابولیک در پیش‌بینی ایجاد دیابت جدید (مطالعه قند و لیپید تهران)

حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی
یک معیار یا بیشتر	٪۹۵/۷	٪۱۳/۸	٪۹۸/۷
دو معیار یا بیشتر	٪۸۴/۶	٪۴۲/۷	٪۹۸/۵
سه معیار یا بیشتر	٪۵۸/۱	٪۷۲/۴	٪۹۷/۷
چهار معیار یا بیشتر	٪۲۷/۴	٪۹۱/۴	٪۹۶/۸
پنج معیار	٪۳/۴	٪۹۹/۵	٪۹۶/۲

بویکو و همکاران در یک مطالعه کوهورت ارتباط ایجاد دیابت و IGT را بعد از ۵ سال پیگیری با اجزای سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین بررسی کردند.^{۱۹} در این مطالعه «سندرم متابولیک» به عنوان یک متغیر مورد بررسی قرار نگرفت ولی تعامل اجزای آن بررسی شد. آنها نتیجه گرفتند که چون نسبت شانس همزمان اختلالات مختلف (برای مثال نسبت دور کمر به باسن و تری‌گلیسرید) تقریباً برابر حاصل ضرب نسبت شانس تک تک آنهاست، این اختلالات فاقد اثر سینرژیک در ایجاد دیابت و IGT هستند. آنالیزهای بویکو و همکاران گرچه از نظر توجه آنها به تعامل اجزای سندرم متابولیک حایز توجه است، از این نظر که مکانیسم‌های ساده‌ای را برای ایجاد دیابت در نظر گرفته است، قابل انتقاد بوده، شاید آنها به نوعی بتوان مصداق مطالعاتی دانست که با وجود کار آماری قوی، از زمینه تئوریک کافی برخوردار نیستند. در مطالعه حاضر، نشان داده شد که نسبت شانس ابتلا به دیابت در افرادی که فقط یکی از اجزای سندرم متابولیک (قند پلاسمای بین ۱۱۰ و ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) داشتند بسیار بیشتر از افرادی بود که سندرم متابولیک داشتند. سندرم متابولیک تنها به عنوان رویه و نمود قابل اندازه‌گیری مکانیسم مقاومت به انسولین مطرح است و احتمالاً نباید به دنبال تعامل یا سینرژسم اجزای آن در ایجاد دیابت نوع دو گشت، چون علت زمینه‌ای به وجود آورنده دیابت و این سندرم مشابه است. در این مورد هم علت بالاتر بودن نسبت شانس دیابت در مورد گلوکز بالا نسبت به سندرم متابولیک می‌تواند دو چیز باشد: اولاً تمام کسانی که قند بالا دارند مبتلا به سندرم متابولیک نیستند و ثانیاً ممکن است گلوکز بالای ۱۱۰ به

عنوان عامل خطری مجزا از طریق مکانیسم‌هایی که قبلاً نیز تشریح شده است^{۲۰} (اثر گلوکز در دفع خودشⁱⁱ و هورمون‌های تنظیم‌کننده معکوسⁱⁱⁱ) عمل کند.

دو یافته دیگر در مطالعه حاضر به اثبات رابطه علیتی بین سندرم متابولیک و بروز دیابت کمک می‌کنند: رابطه سندرم با IFG و IGT و افزایش تدریجی نسبت شانس با افزایش تعداد اجزای سندرم متابولیک. اگر IFG و IGT را به عنوان مراحل اولیه دیابت بدانیم، افزایش خطر آنها به دنبال سندرم متابولیک در تأیید مدل کوه یخی است^۱ که قبلاً نیز به آن اشاره شد. طبق این مدل مرحله اول اختلالات متابولیسم در فردی که آزمون تحمل گلوکز و قند ناشتای خون او طبیعی است، وجود اختلالات متابولیک و زمینه‌ای چون چاقی، افزایش لیپوژنز، دیس‌لیپیدمی، پرفشاری خون، آتروژنز، هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین است. در مرحله بعدی این بیماری خود را به شکل اختلال تحمل گلوکز و IFG نشان می‌دهد و در نهایت دیابت مرحله نهایی این اختلالات است. مشخص است که همه افراد دارای مرحله اول به مراحل بعدی نمی‌رسند. به همین دلیل با وجود شیوع بالای سندرم متابولیک (برای مثال ٪۲۳/۷ در آمریکا^{۲۱} و ٪۲۳/۷ در ایران^{۲۲})، شیوع دیابت بسیار کمتر است. ارتباط اجزای سندرم متابولیک با IGT قبلاً توسط بویکو و همکاران^{۱۹} نیز نشان داده شده بود. با افزایش تعداد اجزای سندرم متابولیک نسبت شانس بروز دیابت افزایش می‌یابد. این مشاهده تداعی‌کننده رابطه دوز - پاسخ^{iv}، یکی از اصول علیتی هیل است^{۲۳} و احتمالاً تأیید می‌کند که همراهی اجزای این سندرم نشانه اختلالی زمینه‌ای است که خطر ابتلا به دیابت را افزایش می‌دهد. این همراهی

ii- Glucose effectiveness

iii- Counter-regulatory

iv- Dose-response

i - Interaction

هستند. در مقابل همین شیوع پایین بیماری همراه با حساسیت نسبتاً قابل قبول سندرم متابولیک در پیش‌بینی دیابت، سبب شده است که ارزش اخباری منفی آن بسیار بالا باشد (۹۷/۷٪). این بدان معناست که عدم حضور سندرم متابولیک در ۹۷/۷٪ موارد به معنای در امان بودن فرد از ابتلای بعدی به دیابت است. این موضوع اهمیت پیشگیری را در جلوگیری از ابتلا به دیابت پر رنگ‌تر می‌کند و نشان می‌دهد هدف اصلی پیشگیری دیابت باید افراد مبتلا به اختلالات پیش دیابتی از قبیل اجزای سندرم متابولیک باشند.^{۲۵}

به طور کلی مطالعه حاضر یافته‌های قبلی را در مورد افزایش خطر ابتلا به دیابت در افراد مبتلا به سندرم متابولیک تأیید می‌کند. برای چنین ارتباطی دلایل مختلفی را می‌توان در نظر گرفت. سیتوکین‌های مترشح از بافت چربی افراد چاق،^{۲۶} مقاومت به انسولین،^{۲۸،۲۷} فرایندهای التهابی بدون علامت^۷ و حتی اثر تک تک اجزای سندرم متابولیک بدون وجود یک مکانیسم مشترک می‌توانند از جمله این دلایل باشند. با این حال به نظر می‌رسد حتی در غیاب یک مکانیسم اثبات شده، باز هم می‌توان توجه به سندرم متابولیک و اقدامات مناسب در جهت اصلاح آن را توصیه نمود.

سپاسگزاری

این پروژه تحقیقاتی از طریق طرح ملی تحقیقاتی به شماره ۱۲۱ و با حمایت شورای پژوهش‌های علمی کشور توسط مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به انجام رسیده است. جا دارد که از تمامی کارکنان این مرکز و پایگاه تحقیقاتی قند و لیپید تهران که در مراحل مختلف طرح یاریگر ما بودند، سپاسگزاری کنیم.

همراهی آنجا اهمیت بیشتری می‌یابد که وجود یک جزء سندرم به تنهایی نمی‌تواند پیشگویی‌کننده خطر بالاتری برای ابتلا به دیابت باشد. ستار و همکاران^۷ قبلاً این ارتباط dose-reponse را هم در مورد ابتلا به دیابت و هم در مورد بروز بیماری‌های قلبی - عروقی نشان داده بودند. در مطالعه آنها نیز نسبت خطر دیابت در مورد وجود یک عامل به تنهایی معنی‌دار نبود و در مورد ۲ عامل به ۴/۵، سه عامل به ۷/۲۶ و چهار یا بیشتر به ۲۴/۴ می‌رسید. چنین افزایش تدریجی در مورد خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی نیز به چشم می‌خورد.

لاکسون و همکاران^{۲۴} برای مقایسه معیارهای مختلف سندرم متابولیک (ATP III و WHO) حساسیت و ویژگی این معیارها را در پیش‌بینی بروز دیابت بررسی کردند. آنها نشان دادند که حساسیت تعریف رایج ATP III در پیش‌بینی دیابت بعد از ۴ سال، ۴۱٪ و ویژگی آن ۹۰٪ بود. در مطالعه حاضر، حساسیت بیشتر و ویژگی کمتری برای تعریف به دست آمد (به ترتیب ۵۸/۱٪ و ۷۲/۴٪). آنچه شاید اهمیت بالینی بیشتری داشته باشد، ارزش اخباری سندرم متابولیک به عنوان یک مرحله پیش دیابت است. ارزش اخباری مثبت ابتلا به سندرم متابولیک (که نشان می‌دهد چه نسبتی از مبتلایان بعداً دچار دیابت می‌شوند) تنها ۸٪ بود. پایین بودن ارزش اخباری مثبت در این مورد کاملاً طبیعی است. پیامدهایی که شیوع پایین دارند (مانند دیابت) طبعاً در غیر حالتی که ویژگی آزمون مورد نظر ۱۰۰٪ باشد، ارزش اخباری مثبت کمی خواهند داشت. این به آن معنی است که گرچه شانس ابتلا به دیابت در فرد مبتلا به سندرم متابولیک ۲-۳ برابر فرد عادی همان جمعیت است، باز هم رقم قابل توجهی را تشکیل نمی‌دهد چون میزان بروز کلی دیابت چندان بالا نیست. در این مورد نسبت شانس یا خطر نسبی برآوردهای مناسب‌تری برای تعیین خطر ابتلا به بیماری

References

- Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000;21:585-618.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000. (WHO technical report series, 894).
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-9.

6. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in beaver dam. *Diabetes Care* 2002;25:1790-4.
7. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-9.
8. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Madjid M. Tehran Lipid and Glucose Study: rationale and design. *CVD Prev* 2000;3:242-7.
9. Azizi F, Rahmani M, Madjid M, Allahverdi S, Ghanbili J, Ghanbarian A, et al. Serum lipid levels in an Iranian population of children and adolescents: Tehran lipid and glucose study. *Eur J Epidemiol* 2001;17:281-8.
10. National Institutes of Health. Third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). National Institutes of Health, Bethesda, MD; 2001. NIH publication 01-3670).
11. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995;44:369-74.
12. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120-7.
13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
14. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000;152:908-11.
15. Meigs JB. The metabolic syndrome. *BMJ* 2003;327:61-2.
16. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897-907.
17. Shen BJ, Todaro JF, Niaura R, McCaffery JM, Zhang J, Spiro A 3rd, et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. *Am J Epidemiol* 2003;157:701-11.
18. Lawlor DA, Ebrahim S, May M, Davey Smith G. (Mis)use of factor analysis in the study of insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2004;159:1013-8.
19. Boyko EJ, de Courten M, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG. Features of the metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance: a prospective study in Mauritius. *Diabetes Care* 2000;23:1242-8.
20. Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989;38:1512-27.
21. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
22. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:29-37.
23. Rothman K, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
24. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7.
25. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, Chin MH, Eddy D, Fradkin J, et al. American Diabetes Association; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S47-54.
26. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:447-52.
27. Hayden MR. Islet amyloid, metabolic syndrome, and the natural progressive history of type 2 diabetes mellitus. *JOP* 2002;3:126-38.
28. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999;48:989-94.