

میزان توافق تعریف‌های سندرم متابولیک ارایه شده توسط ATP Modified III و IDF با مقاومت به انسولین در مطالعه‌ی قند و لیپید تهران

دکتر شیوا برزوئی^۱، دکتر فرهاد حسین‌پناه^۱، دکتر فریدون عزیزی^۲

(۱) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی و (۲) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۲۹۵، دکتر فرهاد حسین‌پناه؛ e-mail: fhsphanah@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی دقت تشخیصی تعریف‌های سندرم متابولیک طبق معیارهای Modified ATP III و IDF در شناسایی افراد مبتلا به مقاومت به انسولین و ارزیابی میزان توافق بین این تعریف‌ها و مقاومت به انسولین است. مواد و روش‌ها: نمونه‌ها شامل ۳۴۷ فرد غیردیابتی از مطالعه‌ی قند و لیپید تهران (۱۴۰ مرد و ۲۰۷ زن) با سن ۸۴-۲۱ سال بودند. مرجع استاندارد مقاومت به انسولین، HOMA-IR بود و مقاومت به انسولین به صورت $HOMA-IR \geq 2/5$ در نظر گرفته شد. یافته‌ها: براساس معیارهای ATP III و IDF به ترتیب ۳۸/۹٪ و ۴۵٪ مبتلا به سندرم متابولیک بودند. حساسیت و ویژگی ATP III به ترتیب ۵۲/۳٪ و ۶۵٪ و براساس IDF به ترتیب ۶۰٪ و ۵۹٪ بود. ضریب توافق کاپا بین ATP III و IDF با HOMA-IR به ترتیب ۰/۱۴ و ۰/۱۵ بود. دقت تشخیصی سطح زیر منحنی راک که از طریق شمارش تعداد اجزای سندرم متابولیک رسم شد، به نسبت پایین بود. وقتی که هر یک از اجزای سندرم متابولیک به عنوان مقادیر کمی در نظر گرفته شدند، دور کمر و قند خون ناشتا به تنهایی دقتی معادل یا حتی بیشتر از شمارش اجزای سندرم متابولیک داشتند. نتیجه‌گیری: تعریف‌های Modified ATP III و IDF برای تشخیص مقاومت به انسولین از حساسیت کمی برخوردار بوده، توافق ناچیزی بین این معیارها و مقاومت به انسولین وجود دارد. اندازه‌گیری دور کمر یا قند خون ناشتا ساده‌تر است و برای تشخیص مقاومت به انسولین دقت بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک، توافق، HOMA-IR، Modified ATP III، IDF، TLGS

دریافت مقاله: ۸۷/۵/۷ - دریافت اصلاحیه: ۸۷/۶/۱۰ - پذیرش مقاله: ۸۷/۶/۱۶

مقدمه

همواره امکان‌پذیر نیست و هزینه‌های تحمیلی آن قابل توجه است، معیارهایی که مبتنی بر معاینه‌های بالینی و استفاده از روش‌های آزمایشگاهی ساده‌تر هستند با عنوان «سندرم متابولیک» مطرح شدند تا تشخیص مقاومت به انسولین با سادگی بیشتری همراه شود.^۱ از جمله‌ی این معیارها، تعریف‌های ارایه شده‌ی سندرم متابولیک توسط Modified

مقاومت به انسولین که با کاهش پاسخ طبیعی بافت‌های محیطی نسبت به عملکرد انسولین مشخص می‌شود، به عنوان یک عامل خطر ساز مهم برای بیماری‌های قلبی - عروقی شناخته شده است.^{۱-۳} از آن‌جا که اندازه‌گیری انسولین خون و تشخیص مقاومت به انسولین به عنوان یک اقدام معمول یا برای غربالگری افراد جامعه به منظور پیشگیری از بروز عوارض قلبی - عروقی

ATP III^۱ و IDF^۲ است که در آن‌ها از شاخص‌های دور کمر، فشار خون، تری‌گلیسرید، کلسترول HDL و قندخون ناشتا استفاده شده است.^{۵۶} تشخیص سندرم متابولیک براساس چاقی شکمی، افزایش فشار خون، افزایش سطح تری‌گلیسرید، پایین بودن کلسترول HDL و افزایش قندخون ناشتا انجام می‌شود. در تعریف Modified ATP III^۵ وجود سه معیار از پنج معیار فوق الزامی است و در تعریف IDF^۲، چاقی شکمی به عنوان معیار اصلی و ضروری در نظر گرفته شده است که همراه با دو معیار دیگر تشخیص سندرم متابولیک را مطرح می‌کند. همچنین، حد ممیز چاقی شکمی در Modified ATP III، دور کمر حداقل ۱۰۲ سانتی‌متر در مردان و ۸۸ سانتی‌متر در زنان است. در حالی‌که در تعریف IDF، حد ممیز چاقی شکمی دور کمر حداقل ۹۴ سانتی‌متر در مردان و ۸۰ سانتی‌متر در زنان است. معیارهای دیگر در هر دو تعریف مشترک هستند. مطالعه‌های اخیر یافته‌های متفاوتی در خصوص ارتباط این معیارها با مقاومت به انسولین منتشر کرده‌اند به گونه‌ای که برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ارتباط ضعیفی بین تعریف‌های سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین وجود دارد.^{۷-۹} با توجه به این‌که مقاومت به انسولین نه تنها با عوارض قلبی - عروقی همراهی دارد بلکه نقش آن در دیابت قندی،^{۱۰} سندرم تخمدان پلی‌کیستیک،^{۱۱} کبد چرب غیرالکلی،^{۱۲} آپنه‌های خواب^{۱۳} و بدخیمی‌های مختلف^{۱۴} شناخته شده است و از طرفی همراهی معیارهای سندرم متابولیک با مقاومت به انسولین می‌تواند تحت تأثیر عوامل نژادی و منطقه جغرافیایی قرار گیرد.^{۱۵} لذا لازم است در هر منطقه میزان این همراهی بررسی شود تا بتوان معیارهای مناسب جهت شناسایی افراد دچار مقاومت به انسولین در آن جامعه را یافت. بنا بر این هدف از انجام این مطالعه تعیین دقت تعریف‌های سندرم متابولیک طبق معیارهای Modified ATP III و IDF در تشخیص مقاومت به انسولین توسط روش HOMA-IR^{۱۱} و بررسی توافق بین این تعریف‌ها و مقاومت به انسولین بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از انواع مطالعه‌های توصیفی - تحلیلی است که به روش مقطعی انجام شد. تعداد نمونه‌ی مورد نیاز

براساس حداقل مورد انتظار حساسیت ۴۲٪ و ویژگی ۹۰٪ سندرم متابولیک به منظور تشخیص مقاومت به انسولین و با در نظر داشتن ضریب اطمینان ۹۵٪ و حداکثر خطای ۰/۰۵، ۳۴۷ نفر تعیین شد که براساس معیارهای ورود و خروج به صورت نمونه‌برداری تصادفی ساده و با استفاده از لیست اعداد تصادفی کامپیوتری از نمونه‌های موجود در مطالعه‌ی بزرگ قند و لیپید تهران (TLGS)^{۱۶} انتخاب شدند.

معیارهای ورود شامل سن ۲۰ سال و بالاتر، عدم ابتلا به دیابت، عدم مصرف داروهای کاهنده‌ی قند خون یا انسولین و عدم مصرف داروهای مؤثر بر مقاومت به انسولین (استروئید و متفورمین) بود. افراد حامله، شیرده و افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی، کلیوی، کبدی و تیروئیدی از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات بالینی و آزمایش‌های معمول به طور دقیق از اطلاعات موجود در بانک اطلاعاتی مطالعه‌ی قند و لیپید تهران استخراج شد.

مطالعه‌ی قند و لیپید تهران پژوهشی است که در ۱۵۰۰۵ شهروند بالای ۳ سال به منظور تعیین عوامل خطر ساز آترواسکلروز در میان جمعیت شهری تهران، ارتقای میزان‌های مبتنی بر جمعیت با هدف ایجاد تغییر در شیوه‌ی زندگی مردم و پیشگیری روند رو به رشد دیابت و دیس لیپیدمی، انجام شد.^{۱۶} اطلاعات مربوط به افراد مورد بررسی پس از گرفتن رضایت کتبی در دو بخش داده‌های بالینی و آزمایشگاهی جمع‌آوری شد.

سنجش‌های آنتروپومتری شامل قد و وزن براساس برنامه‌ی استاندارد انجام شد. وزن افراد با حداقل پوشش و بدون کفش با ترازوی دیجیتال با دقت ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری و ثبت شد. همچنین قد آن‌ها با متر نواری در وضعیت ایستاده کنار دیوار و بدون کفش در حالی که کتف‌های آن‌ها در شرایط عادی قرار داشت و با دقت ۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. دور کمر در باریک‌ترین ناحیه‌ی آن در حالتی که فرد در انت‌های بازدم طبیعی خود قرار داشت، اندازه گرفته شد. برای اندازه‌گیری دور باسن، برجسته‌ترین قسمت آن در نظر گرفته و اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری دور کمر و دور باسن با یک متر نواری غیرقابل ارتجاع بدون تحمیل هیچ فشاری به بدن فرد با دقت ۰/۱ سانتی‌متر انجام شد. به منظور حذف خطای فردی، همه‌ی اندازه‌گیری‌ها

iv - Tehran Lipid and Glucose Study

i- Adult Treatment Panel III

ii- International Diabetes Federation

iii- Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance

براساس اطلاق حد ممیز HOMA، میزان مقاومت به انسولین و نیز با استفاده از شاخص‌های ATP III و IDF، ابتلا یا عدم ابتلا هر فرد به سندرم متابولیک مشخص و آنالیزهای آماری انجام شد.

برای یافتن حد ممیز مقاومت به انسولین از یک گروه هشتاد نفر که دارای شرایط زیر بودند، استفاده شد: این افراد دارای $BMI < 25 \text{ Kg/m}^2$ ، قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و قندخون دو ساعته‌ی کمتر از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بودند. محدوده‌ی سن این گروه ۲۵-۸۴ سال و میانگین سن آن‌ها $45/3 \pm 15/5$ سال بود. ۵۲/۵٪ مرد و ۴۷/۵٪ زن بودند. توزیع مقادیر HOMA-IR در این جمعیت غیر نرمال بود و صدک‌های ۷۵ و ۸۰ و ۸۵ و ۹۰ و ۹۵ توزیع HOMA-IR در این گروه به ترتیب ۱/۴۹، ۱/۶۴، ۱/۸۲، ۲/۲۳ و ۲/۵ بود. صدک ۹۵ توزیع HOMA به عنوان حد ممیز مقاومت به انسولین در جمعیت مورد مطالعه در نظر گرفته شد ($2/5 \text{ Mu. mmol/L}^2$).

داده‌های کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت نسبت و درصد گزارش شدند. برای تعیین نرمال بودن توزیع متغیرها آزمون کولموگراف اسمیرنوف به کار گرفته شد. برای بررسی توانایی تعریف‌های مختلف سندرم متابولیک در تشخیص مقاومت به انسولین از محاسبه‌ی حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و نیز به منظور تعیین میزان توافق سندرم با میزان مقاومت به انسولین از ضریب توافق کاپا استفاده شد. در منحنی روک با استفاده از جذر فرمول^۲ (اختصاصیت -۱) + (حساسیت -۱) حد ممیز مناسب برای مؤلفه‌های سندرم متابولیک در تشخیص مقاومت به انسولین به دست آمد. مقدار $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته و برای تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ استفاده شد.

یافته‌ها

در ۳۴۷ بیمار مورد بررسی، محدوده‌ی سن افراد ۲۱-۸۴ سال و میانگین سن و انحراف معیار $47/8 \pm 13/2$ سال بود. از این تعداد، ۱۴۰ نفر (۴۰/۳٪) مرد و ۲۰۷ نفر (۵۹/۷٪) زن بودند. ویژگی‌های پایه‌ی ۳۴۷ داوطلب مذکور در جدول ۱ آورده شده است. براساس این جدول، در گروه مورد مطالعه مردان دارای وزن بیشتری بودند و نیز سطح بالاتر

توسط یک نفر انجام شد. برای اندازه‌گیری فشار خون، فرد مورد مطالعه به مدت ۱۵ دقیقه می‌نشست و سپس پزشک واجد شرایط فشار خون او را دوبار اندازه‌گیری می‌کرد. برای این کار از دستگاه فشارسنج جیوه‌ای استاندارد که توسط انستیتو استاندارد و تحقیقات صنعتی مندرج شده بود، استفاده شد. در هر بار اندازه‌گیری، کاف فشار سنج بر بازوی راست و در راستای قلب قرار گرفت و فشار آن از زمان قطع صدای نبض رادیال ۲۰ میلی‌متر جیوه بالاتر برده شد. حداقل زمان بین این دو اندازه‌گیری ۳۰ ثانیه بود و میانگین این دو فشار خون به عنوان فشار خون موردنظر ثبت شد. فشارخون سیستولی با شنیدن اولین صدا (فاز اول کرتکوف) تعیین و فشارخون دیاستولی با ناپدید شدن این صدا (فاز پنجم کرتکوف) مشخص شد. سرعت خالی شدن هوای کاف حین اندازه‌گیری فشارخون سیستولی، دیاستولی ۲-۳ میلی‌متر در ثانیه بود. از همه‌ی شرکت‌کنندگان پس از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی، ۵ سی‌سی خون بین ساعت‌های ۹-۷ صبح گرفته شد.

سطح قند خون ناشتا در همان روز نمونه‌گیری، با روش رنگ‌سنجی و با روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. غلظت تری‌گلیسرید با استفاده از کیت‌های تجاری شرکت پارس‌آزمون و با دستگاه اتوآنالیزر سلکترا ۲، و غلظت HDL-C سرم پس از رسوب دادن لیپوپروتئین‌های حاوی آپو- β با محلول فسفر تنگستات اسید اندازه‌گیری شد. همه‌ی نمونه‌ها در شرایطی آنالیز شدند که کنترل کیفیت درونی معیارهای قابل بودن را اخذ کرده بودند. CV درون و برون آزمون کمتر از ۵ درصد (به ترتیب ۲/۵، ۴/۱ و ۴/۵ درصد) بود. انسولین با روش رادیوایمونواسی با استفاده از کیت مرکودیا ساخت کشور سوئد اندازه‌گیری شد که CV درون و برون آزمون کمتر از ۴ درصد بود.

با استفاده از رابطه‌ی زیر مقدار شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) به عنوان مرجع استاندارد، برای هر فرد اندازه‌گیری شد.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{(\text{mmol/L}) \text{ قندخون ناشتا} \times (\text{mIU/L}) \text{ انسولین خون ناشتا}}{22/5}$$

در زنان نسبت به مردان بالاتر بود و تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0.05$).

تری‌گلیسرید و سطح پایین‌تر کلسترول HDL نسبت به زنان داشتند. قندخون دو ساعته، میزان انسولین سرم و HOMA

جدول ۱- ویژگی‌های پایه‌ی افراد مورد مطالعه

زن	مرد	کل افراد	
۲۰۷	۱۴۰	۳۴۷	تعداد
۴۶/۴±۱۲/۳	۴۹/۷±۱۴/۲	*۴۷/۸±۱۳/۲	سن (سال)
†۱۵۶±۵/۶	۱۶۸±۶/۵	۱۶۱/۲±۸/۶	قد (سانتی‌متر)
†۶۹/۵±۱۲/۵	۷۵/۸±۱۳	۷۲/۸±۱۳/۱	وزن (کیلوگرم)
۲۸/۶±۵	۲۶/۶±۴	۲۷/۸±۴/۷	نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)
۹۰/۵±۱۱/۸	۹۱/۴±۱۰/۹	۹۰/۹±۱۰/۶	دور کمر (سانتی‌متر)
۹۰±۹/۶	۹۳/۶±۹/۶	۹۱/۴±۹/۸	قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
†۱۱۳/۹±۲۵/۲	۱۰۵/۴±۲۸/۳	۱۱۰/۴±۲۶/۸	قند خون ۲ ساعته (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
†۱۶۴±۹۰/۹	۱۹۴/۳±۱۵۳	۱۷۶/۳±۱۲۰/۶	تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
†۴۴/۵±۱۱/۳	۳۷/۶±۹/۳	۴۱/۷±۱۱	HDL کلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۱۲۱/۸±۲۰/۶	۱۲۲/۸±۱۷/۹	۱۲۲/۲±۱۹/۶	فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)
۷۹/۸±۱۱/۵	۷۹/۴±۱۰/۳	۷۹/۶±۱۱	فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)
۴۲/۵	۴۰	۴۱/۵	پرفشاری خون (درصد)
۱۰/۶	۲۱/۴	۱۵	‡ IFG (درصد)
۸/۲	۷/۹	۸/۱	§ IGT (درصد)
۴/۳	۲/۱	۳/۵	IFG+IGT (درصد)
†۸/۹±۷/۲	۷/۲±۷/۲	۸/۲±۷/۳	انسولین سرم (میکرویونیت در میلی‌لیتر)
†۲/۰۱±۱/۷۳	۱/۶۸±۱/۶۱	۱/۸۸±۱/۶۹	HOMA-IR
۲۷/۵	۲۰/۷	۲۴/۸	مقاومت به انسولین (درصد)
			چاقی مرکزی (%)
†۵۶/۵	۱۸/۶	۴۱/۲	ATP III
†۸۰/۷	۴۳	۶۵/۴	IDF
			سندرم متابولیک (%)
†۴۳	۳۲/۹	۳۸/۹	ATP III
†۵۲/۲	۳۴/۳	۴۵	IDF

* اعداد بیانگر میانگین±انحراف معیار می‌باشند، به جز موارد مربوط به درصدها؛ † $P < 0.05$ برای اختلاف بین دو جنس معنی‌دار است.

‡ Impaired Fasting Glucose; § Impaired Glucose Tolerance

براساس شاخص Modified ATP III، ۱۳۵ نفر (۲۸/۹٪) و براساس شاخص IDF، ۱۵۶ نفر (۴۵٪) دارای سندرم متابولیک بودند. طبق هر دو تعریف، فراوانی سندرم متابولیک در زنان بیشتر بود ($P = 0.01$).

براساس اطلاق حد ممیز $HOMA-IR = 2.5$ ، ۸۶ نفر یعنی ۲۴/۸٪ دارای $HOMA \geq 2.5$ و در نتیجه دارای مقاومت به انسولین بودند به لحاظ تفکیک جنسی از مجموع ۱۴۰ مرد، ۲۹ نفر (۲۰/۷٪) و از مجموع ۲۰۷ زن، ۵۷ نفر (۲۷/۵٪) دارای مقاومت به انسولین بودند. مقایسه‌ی این نسبت‌ها تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد است ($P > 0.05$).

تفکیک جنسی، این نسبت در زن‌ها از مردها کمتر بود. ضریب توافق کاپا که بیانگر میزان توافق سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین است، در کل جمعیت و به تفکیک جنس به خصوص در زنان ضعیف بود (جدول ۲).

فراوانی چاقی مرکزی طبق معیارهای ATP III ۴۱/۲٪ و طبق معیارهای IDF ۶۵/۴٪ بود که در زنان نسبت به مردان بالاتر بود (P=۰/۰۲).

حساسیت و ویژگی Modified ATP III و IDF برای تشخیص مقاومت به انسولین به نسبت پایین بود که در

جدول ۲- خصوصیات تشخیص تعریف‌های ATP III و IDF برای تشخیص مقاومت به انسولین به تفکیک جنس

	IDF			ATP III		
	زن	مرد	کل افراد	زن	مرد	کل افراد
حساسیت	۵۹/۶ (۴۲/۹-۷۲/۳)	۶۲/۵ (۴۴/۴-۷۹/۸)	۶۰/۱ (۵۰/۲-۷۰/۸)	۴۹/۰ (۳۶/۱-۶۲/۱)	۵۸/۶ (۴۰/۷-۷۶/۵)	*۵۲/۳ (۴۱/۷-۶۲/۹)
ویژگی	۴۸/۶ (۴۰/۴-۵۶/۸)	۷۲/۸ (۶۴/۴-۸۱/۲)	۵۹/۴ (۵۳/۱-۶۵/۱)	۵۸/۸ (۵۱/۹-۶۶/۷)	۷۳/۶ (۶۵/۴-۸۱/۸)	۶۵/۵ (۵۹/۳-۷۰/۹)
ارزش اخباری مثبت	۳۱/۵ (۲۲/۷-۴۰/۳)	۳۷/۵ (۲۳/۸-۵۱/۲)	۳۳/۳ (۲۵/۹-۴۷/۰)	۳۱/۵ (۲۱/۸-۴۱/۲)	۳۷/۲ (۲۳/۱-۵۱/۴)	۳۳/۳ (۲۵/۳-۴۱/۲)
ارزش اخباری منفی	۷۵/۳ (۶۶/۵-۸۴/۱)	۸۸/۰ (۸۱/۲-۹۴/۶)	۸۱/۱ (۷۵/۹-۸۷/۱)	۷۵/۵ (۶۷/۱-۸۲/۹)	۸۷/۴ (۸۰/۳-۹۳/۹)	۸۰/۴ (۷۵/۲-۸۵/۸)
ضریب توافق کاپا	۰/۱۲	۰/۲۸	۰/۱۵	۰/۱۱	۰/۲۶	۰/۱۴

* اعداد داخل پرانتز مربوط به فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪ است.

جدول ۳- سطح زیرمنحنی، فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪ و حد ممیز هر یک از اجزای سندرم متابولیک با استفاده از منحنی روک

حد ممیز	زن		مرد		کل	
	AUC*	حد ممیز	AUC	حد ممیز	AUC	حد ممیز
تعداد افراد	۲۰۷		۱۴۰		۳۴۷	
دور کمر (سانتی‌متر)	۰/۵۷ (۰/۴۸-۰/۶۶۰)	۹۳/۵	۰/۷۳ (۰/۶۰-۰/۸۱)	-	†۰/۶۲ (۰/۵۴-۰/۶۸)	-
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۰/۶۸ (۰/۵۷-۰/۷۴)	۹۶	۰/۷۰ (۰/۵۹-۰/۸۱)	۹۲	۰/۶۵ (۰/۵۹-۰/۷۲)	۹۲
HDL کلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۰/۳۷ (۰/۲۹-۰/۴۵)	۳۴	۰/۴۸ (۰/۳۷-۰/۶۰)	-	۰/۴۳ (۰/۳۶-۰/۵۰)	-
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۰/۵۸ (۰/۵۰-۰/۶۷)	۱۷۳	۰/۶۴ (۰/۵۳-۰/۷۶)	۱۷۲	۰/۶۰ (۰/۵۳-۰/۶۶)	۱۷۲
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۰/۵۵ (۰/۴۶-۰/۶۳)	۱۲۰	۰/۶۸ (۰/۵۹-۰/۷۸)	۱۲۲	۰/۶۰ (۰/۵۲-۰/۶۶)	۱۲۲
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۰/۵۲ (۰/۴۴-۰/۶۱)	۸۰	۰/۶۱ (۰/۵۰-۰/۷۲)	۸۰	۰/۵۵ (۰/۴۹-۰/۶۲)	۸۰

* Area Under the Curve؛ † اعداد داخل پرانتز مربوط به فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪ هستند.

هر یک از اجزای سندرم متابولیک به عنوان شاخص پیش‌بینی‌کننده‌ی مقاومت به انسولین در نظر گرفته شد و منحنی هر یک جداگانه رسم و نیز بهترین حد ممیز هر یک از اجزا تعیین شد. یافته‌های استفاده از منحنی روک با استفاده از اجزای سندرم متابولیک و نیز حد ممیزها در جدول ۳ خلاصه شده است.

سطح زیر منحنی قند خون ناشتا در منحنی روک، ۰/۶۵ و دور کمر ۰/۶۲ بوده است که معادل با سطح زیرمنحنی تعداد

سطح زیر منحنی روک براساس تعداد اجزای سندرم متابولیک طبق تعریف‌های ATP III و IDF برای تشخیص مقاومت به انسولین به ترتیب ۰/۶۲ و ۰/۶۴ بود. در تفکیک جنسی، در مردان سطح زیر منحنی روک از زنان بیشتر بود. این مورد در تعریف IDF بیشتر مشهود بود که در مردان ۷۲٪ و در زنان ۵۲٪ موارد مقاومت به انسولین به درستی تشخیص داده شدند.

مؤلفه‌های ATP III و IDF بود. در واقع دقت تشخیصی قند خون ناشتا و یا دور کمر به تنهایی معادل با شمارش تعداد اجزای سندرم متابولیک بود. در مردان سطح زیر منحنی متغیرهای دور کمر و قند خون ناشتا به ترتیب ۰/۷۳ و ۰/۷۰ بود یعنی هر یک از این متغیرها به تنهایی حدود ۷۰٪ موارد مقاومت به انسولین را به درستی تشخیص دادند. در زنان نیز بیشترین سطح زیر منحنی روک مربوط به قند خون ناشتا بود که ۰/۶۸ به دست آمد در واقع ۶۸٪ موارد مقاومت به انسولین به درستی تشخیص دادند.

وقتی براساس حد ممیزهای جدید، سندرم متابولیک دوباره تعریف و منحنی روک براساس تعداد اجزای سندرم رسم شد، دقت تشخیص سندرم متابولیک نیز تغییر کرد. همان‌طور که در جدول ۴ دیده می‌شود، براساس تعریف ATP III سطح زیر منحنی روک در مردان و زنان پس از تطبیق حد ممیزهای جدید افزایش یافت. در مورد IDF سطح زیر منحنی روک در مردان نسبت به تعریف قبل تفاوتی نداشت ولی در زنان نیز سطح زیر منحنی روک پس از تطبیق حد ممیزهای جدید افزایش یافت.

جدول ۴- سطح زیر منحنی روک تعداد مؤلفه‌های سندرم متابولیک، دور کمر و قند خون ناشتا به تفکیک جنس

متغیر	AUC	
	IDF	ATP III
تعداد مؤلفه‌ها	مرد ۰/۷۲ زن ۰/۵۲	مرد ۰/۵۹ زن ۰/۶۷
تعداد مؤلفه‌ها با حد ممیز جدید	مرد ۰/۷۳ زن ۰/۶۳	مرد ۰/۶۵ زن ۰/۷۴
دور کمر (سانتی‌متر)	مرد ۰/۷۳ زن ۰/۵۷	مرد ۰/۵۷ زن ۰/۷۳
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	مرد ۰/۷۰ زن ۰/۶۸	مرد ۰/۶۸ زن ۰/۷۰

در مردان دقت دور کمر یا قند خون ناشتا به تنهایی بیشتر از شمارش تعداد اجزای سندرم متابولیک طبق تعریف ATP III ولی معادل با تعداد اجزای سندرم متابولیک طبق تعریف IDF بود. براساس هر دو تعریف در زنان، قند خون ناشتا به تنهایی دقت تشخیصی بیشتری از شمارش تعداد اجزای سندرم متابولیک داشت.

بحث

یافته‌های حاصل از این مطالعه‌ی مقطعی جمعیت محور نشان می‌دهد که تعریف‌های سندرم متابولیک برای شناسایی افراد دچار مقاومت به انسولین، حساسیت و ویژگی قابل قبولی ندارد و از طرفی میزان توافق بین سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین نیز ناچیز و کم است. با توجه به یافته‌ها، به نظر می‌رسد تفاوت قابل توجهی بین دو تعریف Modified ATP III و IDF برای شناسایی افراد دچار مقاومت به انسولین وجود ندارد و ارزیابی منفرد شاخص‌هایی مانند دور کمر و قندخون ناشتا ممکن است

ارزش تشخیصی مشابه و حتی بیشتر از معیارهای یاد شده داشته باشند.

مطالعه‌ها نشان داده‌اند که خود مقاومت به انسولین به تنهایی بعد از تعدیل همه‌ی عوامل متابولیک منجر به افزایش عوارض قلبی - عروقی می‌شود و این مربوط می‌شود به سایر اجزای شناخته شده سندرم متابولیک که از آن جمله می‌توان به اختلال عملکرد اندوتلیوم عروق، افزایش انعقادپذیری و وجود عوامل التهابی اشاره کرد که در تعریف‌های بالینی سندرم متابولیک جایگاهی ندارند. به هر صورت، با وجود این که شواهد بسیاری دال بر این هستند که اندازه‌گیری مقاومت به انسولین پیش‌بینی‌کننده‌ی بهتر و دقیق‌تری برای شناس خطر بروز بیماری‌های قلبی عروقی است،^{۱۷} اندازه‌گیری آن در طب بالینی به راحتی امکان‌پذیر نیست. از طرف دیگر، نوع تکنیک و روش سنجش مقاومت به انسولین و حد ممیز انتخابی بسیار حایز اهمیت است. هرگاه از روش‌های استاندارد طلایی^۱ مثل گلوکز کلامپ استفاده

حد ممیز مقاومت به انسولین نظر قاطع و واحدی وجود ندارد. در مطالعه‌ی کان^{۱۸} براساس صدک ۷۵، حد ممیز مقاومت به انسولین در یک جمعیت غیردیابتی ۲/۳۲ بود. در مطالعه‌ی سندهورفر^{۱۹} نیز چارک ۷۵ برای حد ممیز مقاومت به انسولین در نظر گرفته شد. استرازولو^{۲۰} نیز حد ممیز ۲/۷۷ براساس صدک ۸۰ در یک جمعیت غیردیابتی و غیرچاق برای تشخیص مقاومت به انسولین به کار رفت. اهمیت چگونگی انتخاب این حد ممیز غیرقابل انکار است به ویژه آن‌که با توجه به چولگی^۳ مثبت منحنی توزیع HOMA در جامعه‌ی مورد بررسی، تغییر کم صدک انتخابی به سمت مقادیر بیشتر، ممکن است تأثیر زیادی در قدر مطلق حد ممیز انتخابی بگذارد و موجب کاهش تعداد افراد دچار مقاومت به انسولین شود. به عبارت دیگر، ویژگی کاهش و موارد منفی کاذب افزایش می‌یابد. در هر حال به نظر می‌رسد با توجه به لزوم شمول ۹۵٪ افراد هر جامعه در گروه طبیعی، صدک ۹۵ در مطالعه‌ی ما به عنوان حد ممیز، انتخاب مناسبی بوده است.

نکته‌ی دیگر این‌که در مطالعه‌های ذکر شده طبق ATP III سال ۲۰۰۱، حد ممیز قند خون ناشتا ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود ولی در مطالعه‌ی ما حد ممیز قند خون ناشتا براساس Modified ATP III^۵ و IDF^۶، ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در نظر گرفته شد و به همین دلیل حساسیت در مطالعه‌ی ما حداقل کمتر از حساسیت مطالعه‌های دیگر نبود.

در مطالعه‌ی سیرا - جانسون^۷ دقت تشخیصی شمارش اجزای سندرم متابولیک براساس سطح زیرمنحنی روک نسبی (۰/۷۶) بود که در مردان بالاتر از زنان گزارش شد و وقتی که هر یک از اجزای سندرم متابولیک به عنوان مقادیر کمی در نظر گرفته شدند، دقت دور کمر به تنهایی در تشخیص مقاومت به انسولین از شمارش اجزاء سندرم متابولیک بیشتر بود. در مطالعه‌ی ما نیز دور کمر و قند خون ناشتا به تنهایی، دقت تشخیصی معادل و حتی بیشتر از تعداد اجزای سندرم متابولیک داشتند در حالی‌که فشار خون، تری‌گلیسرید و HDL کلسترول از ارزش کمتری برخوردار بودند. به نظر می‌رسد اندازه‌گیری ساده‌ی یک متغیر مثل دور کمر یا قند خون ناشتا منجر به افزایش دقت تشخیص نسبت به شمارش تعداد اجزای سندرم متابولیک شود ولی در عین حال باید توجه داشت که روش‌های مختلف آزمایشگاهی و

شود، قطعاً درصد بیشتری از افراد مبتلا به مقاومت به انسولین تشخیص داده می‌شوند.

در مطالعه‌ی ما براساس روش HOMA-IR به عنوان یک روش استاندارد ناکامل^۱ و حد ممیز ۲/۵، براساس صدک ۹۵، ۲۴/۸٪ افراد دچار مقاومت به انسولین بودند که بین مرد و زن تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ولی حساسیت معیارهای ATP III و IDF به ترتیب ۵۲/۳٪ و ۶۰٪ و ویژگی این تعریف‌ها نیز به ترتیب ۶۵٪ و ۵۹٪ بود. ضریب توافق کاپا نیز به ترتیب ۰/۱۴ و ۰/۱۵ بود که حاکی از توافق ناچیز و کم بین این تعریف‌ها و مقاومت به انسولین است.

در مطالعه‌ی سی‌پرا - جانسون^۷ که ۲۵۶ فرد سالم غیردیابتی بررسی شدند، از مدل حداقلی برای تعیین مقاومت به انسولین استفاده شد. ۲۶٪ افراد مقاوم به انسولین و حساسیت ATP III، ۴۲٪ و ویژگی آن ۹۴٪ گزارش شد. در مطالعه لیاثو^۸ با استفاده از روش استاندارد گلوکز کلامپ در یک جمعیت ۷۴ فرد غیردیابتی، ۳۲/۸٪ افراد مقاومت به انسولین بودند و حساسیت ATP III کمتر از ۵۰٪ و ویژگی آن ۹۰٪ بود.

در مطالعه‌ی چیل^۹ نیز با استفاده از روش SSPG^{۱۱} در ۴۴۳ داوطلب سالم، ۲۰٪ افراد مبتلا به مقاومت به انسولین بودند و حساسیت ATP III، ۴۶٪ و ویژگی آن ۹۳٪ گزارش شد. در تمام این مطالعه‌ها، سندرم متابولیک طبق معیارهای ATP III از حساسیت پایین و ویژگی بالایی برای تشخیص مقاومت به انسولین برخوردار بود.

مقایسه‌ی یافته‌های مطالعه‌ی ما با مطالعه‌های ذکر شده نشان می‌دهد که حساسیت به دست آمده تقریباً معادل با حساسیت مطالعه‌های ذکر شده ولی ویژگی آن بسیار کمتر بوده است. یکی از دلایل ویژگی پایین این است که برخلاف مطالعه‌های یاد شده، در مطالعه‌ی ما HOMA-IR، مرجع استاندارد ناکامل برای تشخیص مقاومت به انسولین وجود داشت و استفاده از مرجع استاندارد ناکامل منجر به تخمین کمتر از حد حساسیت و ویژگی می‌شود. همین جا باید متذکر شد که وقتی از مرجع استاندارد ناکامل استفاده شود گزارش ضریب توافق کاپا الزامی است که در مطالعه‌ی ما ضریب توافق کاپا نیز کم و ناچیز بود.

یکی دیگر از دلایل پایین بودن ویژگی، حد ممیز انتخابی است که در تعیین ویژگی بسیار دخیل است. در مورد اعمال

i - Imperfect Reference Standard

ii - Steady-State Plasma Glucos

iii - Skewness

انسولین می‌تواند در دو جنس متفاوت باشد، تعیین حد ممیز به تفکیک جنس منطقی‌تر به نظر می‌رسد.

از نقاط قوت مطالعه‌ی ما این است که حد ممیز مقاومت به انسولین از توزیع HOMA در افراد نرمال یعنی نمایه‌ی توده‌ی بدن کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و قند خون دو ساعته‌ی کمتر از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به دست آمد، در حالی‌که در بیشتر مطالعه‌ها معمولاً در افراد غیردیابتی و غیرچاق تعیین می‌شود. دیگر این که افراد مورد بررسی نمونه‌های یکسان بدون علامت و غیردیابتی انتخاب شده از یک مطالعه‌ی بزرگ مبتنی بر جمعیت بودند.

به طور خلاصه می‌توان گفت تعریف‌های Modified ATP III و IDF برای تشخیص مقاومت به انسولین از حساسیت کمی برخوردار بوده، توافق ناچیزی بین این معیارها و مقاومت به انسولین وجود دارد. به نظر می‌رسد اندازه‌گیری دور کمر یا قند خون ناشتا ساده‌تر است و ممکن است برای تشخیص مقاومت به انسولین دقت بیشتری داشته باشد.

تعیین حد ممیز مقاومت به انسولین و به کارگیری مقادیر مختلف به عنوان حد ممیز اجزای سندرم متابولیک به خصوص در مورد دور کمر که حد ممیز آن در بیشتر جوامع دنیا هنوز یک مشکل تلقی می‌شود و اختلاف‌های نژادی و منطقه‌ی جغرافیایی در یافته‌ها بسیار تأثیر گذارند.

مطالعه‌ی ما محدودیت‌هایی نیز داشت که از جمله‌ی آن‌ها این که مقاومت به انسولین با روش HOMA-IR سنجیده شد، در حالی‌که گلوکز کلامپ به عنوان استاندارد طلایی^۱ تشخیص مطرح است. البته باید متذکر شد که بین HOMA-IR و روش کلامپ همبستگی زیادی وجود دارد^{۲۱} و HOMA-IR روش ساده‌تر و کم هزینه‌تر است. دیگر آن‌که از یک حد ممیز قراردادی معادل صدک ۹۵ برای تعریف مقاومت به انسولین استفاده شد. در همین راستا پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌هایی در آینده انجام شود که در آن‌ها از روش‌های دقیق‌تر مانند گلوکز کلامپ برای سنجش مقاومت به انسولین استفاده شود و به کمک آن بهترین حد ممیز HOMA برای تعریف مقاومت به انسولین و نیز بهترین حد ممیز اجزای سندرم متابولیک با استفاده از این HOMA تعیین شود. همچنین، با توجه به این که حد ممیز مقاومت به

i- Gold Standard

References

- Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
- Reavan Gm. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
- Yip J, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2773-6.
- Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1039-49.
- Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-6.
- International Diabetes Federation. The IDF consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from: URL: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf. Last accessed on July 5, 2007.
- Sierra-Johnson J, Johnson BD, Allison TG, Bailey KR, Schwartz GL, Turner ST. Correspondence between the adult treatment panel III criteria for metabolic syndrome and insulin resistance. *Diabetes Care* 2006; 29: 668-72.
- Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins AJ, et al. Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 2004; 27: 978-83.
- Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 1195-200.
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993; 329: 978-82.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001; 120: 1183-92.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003; 254: 32-44.
- 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.
15. Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, Rewers M, Mykkänen L, Selby J, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996; 45: 742-8.
 16. Azizi F, Rahmani M, Habib E, Madjid M. Tehran lipid and Glucose Study: Rationale and Design. *CVD Prev* 2000; 3: 242-7.
 17. Ascott-Evans BH. The metabolic syndrome, insulin resistance and cardiovascular disease. *SADJ* 2005; 60: 122- 7.
 18. Can AS, Bersot TP. Analysis of agreement among definitions of metabolic syndrome in nondiabetic Turkish adults: a methodological study. *BMC Public Health* 2007; 7: 353.
 19. Sandhofer A, Iglseider B, Paulweber B, Ebenbichler CF, Patsch JR. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 109-16.
 20. Strazzullo P, Barbato A, Siani A, Cappuccio FP, Versiero M, Schiattarella P, et al. Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metabolism* 2008; 57: 355-61.
 21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.

Original Article

Agreement Level of Definitions of the Metabolic Syndrome by Modified ATP III and IDF with Insulin Resistance In The Lipid and Glucose Study (TLGS)

Borzouei Sh¹, Hosseinpanah F¹, Azizi F²

¹Obesity Research Centre, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of (M.C), ²Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University (M.C.) Tehran, I.R.Iran
e-mail: fhospanah@endocrine.ac.ir

Abstract

Introduction: The aim of the present study was to assess the diagnostic accuracy of the modified ATP III and IDF definitions of the metabolic syndrome in identifying of insulin resistant individuals by HOMA-IR and to assess levels of agreement between these definitions and insulin resistance. **Materials and Methods:** The sample consisted of 347 nondiabetic subjects from the TLGS population (140 men and 207 women; aged 27-87 years). The reference standard for insulin resistance was determined by HOMA-IR and insulin resistance was defined as HOMA-IR \geq 2.5. **Results:** According to ATP III and IDF criteria 38.9%, 45% had metabolic syndrome respectively. The sensitivity and specificity of ATP III was 52.3% and 65% respectively, and this was 60% and 59% for IDF criteria respectively. Kappa agreement between modified ATP III and IDF with HOMA-IR was 0.14 and 0.15. Based on the area under the receiver operating characteristic curve constructed by counting metabolic syndrome components as recommended by modified ATP III and IDF diagnostic accuracy was fair. When each component of metabolic syndrome measures were considered as continuous traits, waist circumference and fasting plasma glucose each separately had diagnostic accuracy equal or greater than at all the metabolic syndrome as a whole by ATP III and IDF criteria. **Conclusion:** ATP III and IDF definition, have low sensitivities for detecting insulin resistance and there is poor agreement between those criteria and insulin resistance. Measuring just waist circumference and fasting plasma glucose is simpler and may provide greater accuracy for identifying insulin resistance.

Keywords: Insulin Resistance, Metabolic syndrome, HOMA-IR, Modified ATP III, IDF, Agreement , TLGS