

آیا تعاریف مختلف سندرم متابولیک، مستقل از اجزایشان قادر به پیش‌بینی سکنه مغزی می‌باشند؟ پیگیری ۹ ساله در یک مطالعه کوهورت در خاورمیانه

هاله افشار^۱، فرزاد حدائق^{۱*}، ناهید بلادی مقدم^۱، رضا محبی^۱، فرهاد شیخ‌الاسلام^۱، فریدون عزیزی^۲

چکیده

هدف: مقایسه توانایی تعاریف مختلف سندرم متابولیک (Mets) در برابر هریک از اجزای تشکیل دهنده آنها در پیش‌بینی میزان بروز سکنه مغزی و این که آیا سندرم متابولیک، مستقل از اجزایش، خطری دارد. **روش‌ها:** این مطالعه در بین ۲۵۴۸ فرد ایرانی، بالای ۵۰ سال و بدون سابقه حوادث قلبی عروقی در ابتدای مطالعه، انجام شد. جهت تعریف سندرم متابولیک از معیارهای WHO, IDF و JIS استفاده شد. از آنالیز Cox proportional hazards regression جهت تخمین نسبت خطر (HR) و فاصله اطمینان (CI) ۹۵٪ میزان بروز سکنه مغزی برای هر یک از تعاریف و اجزایشان استفاده شد.

یافته‌ها: در طی ۹/۳ سال پیگیری، ۷۲ مورد سکنه مغزی رخ داد. نسبت خطر مولتی واریانت (فاصله اطمینان ۹۵٪) بروز سکنه مغزی ۲/۷۱ (۱/۵۷-۴/۶۸)، ۲/۰۴ (۱/۲۷-۳/۲۷) و ۱/۸۷ (۱/۱۷-۳/۰۰) به ترتیب برای WHO, IDF, JIS به دست آمد. در تعاریف JIS و IDF، فشار خون بالا، سطح بالای گلوکز پلاسما و چاقی مرکزی پیش‌بینی کننده‌های مهمی بودند. (نسبت خطر مولتی واریانت به ترتیب ۳/۹۸ (۲/۰۱-۷/۸۸)، ۲/۰۱ (۱/۲۵-۳/۲۲) و ۱/۷۳ (۱/۰۸-۲/۷۹) بود). تفاوتی بین تعاریف مختلف سندرم متابولیک در پیش‌بینی بروز سکنه مغزی وجود نداشت. با استفاده از تست paired homogeneity مشخص شد که تعریف کامل سندرم در مقایسه با فشار خون بالا، سطح بالای گلوکز پلاسما و چاقی مرکزی قادر به پیش‌بینی بهتری نمی‌باشد. در تمام تعاریف، بعد از تعدیل هریک از اجزای سندرم متابولیک، ارتباط آن با سکنه مغزی از بین رفت؛ در این مدل فقط فشار خون بالا به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده باقی ماند. **نتیجه‌گیری:** تمام تعاریف سندرم متابولیک با سکنه مغزی ارتباط داشتند. بعد از تعدیل هر یک از اجزای سندرم، این ارتباط از بین رفت و فقط فشار خون بالا به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده باقی ماند.

واژگان کلیدی: سکنه مغزی، سندرم متابولیک، فشار خون بالا، دیس گلیسمی، دیس لیپیدمی

۱- مرکز پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ایران، تهران

۲- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ایران، تهران

* **نشانی:** تهران، اوین، جنب بیمارستان طالقانی، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، کدپستی: ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۰۹۳۰۱-۵، نمابر: ۰۲۱-۲۲۴۰۲۴۶۳، پست الکترونیک: fzhadaegh@endocrine.ac.ir

مقدمه

سکنه مغزی دومین عامل مهم مرگ و میر در دنیاست و حدود ۸۵٪ موارد مرگ ناشی از سکنه مغزی در کشورهای درحال توسعه رخ می‌دهد [۱]. با این حال طبق مطالعات اپیدمیولوژیک، بروز سکنه مغزی در مناطق خاورمیانه نسبت به کشورهای پیشرفته کمتر بوده است [۲]. اخیراً Azarpazhooh و همکاران شواهدی به نفع بروز بالاتر سکنه مغزی در ایران نسبت به کشورهای غربی نشان دادند [۳]. همچنین جمعیت جوان‌تر ایران، نشانی از این مطلب است که، سکنه مغزی در آینده به طور فزاینده‌ای به عامل تهدید کننده سلامت عمومی تبدیل می‌شود [۴]. فشار خون بالا، دیس لیپیدی، دیس لیپیدی و چاقی از عوامل خطر ساز سکنه مغزی هستند [۵]. این عوامل خطر همراه چاقی مرکزی به عنوان اجزای سندرم متابولیک تعریف می‌شوند. در JIS^۱، Albert و همکاران [۶]، جهت غلبه بر تفاوت‌های موجود در تعاریف IDF^۷ [۷] و ATPIII^۸ [۸]، معیارهای مشترکی برای تشخیص بالینی سندرم متابولیک مطرح کردند. با این حال، علی‌رغم ارائه یک تعریف مشترک، برخی مطالعات نگرانی‌هایی در مورد لزوم ادغام این عوامل خطر به صورت یک سندرم و تعیین ارتباط آن با بیماری‌های قلبی-عروقی (CVD)^۹ بیان داشته‌اند [۱۰،۹].

در سال ۲۰۱۰ در یک مرور سیستماتیک، Mottillo و همکاران [۱۱] به این نتیجه رسیدند که سندرم متابولیک باعث افزایش ۲/۲ برابری در بروز سکنه مغزی می‌شود، اما بر نیاز به مطالعات آینده‌نگر جهت بررسی خطر سکنه مغزی در ارتباط با سندرم متابولیک بعد از تعدیل هر یک از اجزای آن تاکید کردند.

هدف این مطالعه مقایسه توانایی پیش‌بینی بروز سکنه مغزی توسط تعاریف مختلف سندرم متابولیک در برابر هر یک از اجزایش و تعیین خطر سندرم متابولیک مستقل از هر یک از اجزایش می‌باشد.

روش‌ها

مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS)^۵؛ مطالعه آینده‌نگری است که عوامل خطر بیماری‌های غیر مسری و عواقب حاصله از آنها را بررسی می‌کند. این بررسی در گروهی متشکل از ۱۵۰۰۵ فرد ۳ ساله و بالاتر ساکن منطقه ۱۳ تهران انجام شد [۱۲]. از مجموع این افراد، ۳۳۹۴ فرد ۵۰ ساله و بالاتر در فاز مقطعی TLGS (۱۹۹۹ تا ۲۰۰۱) مورد بررسی قرار گرفتند؛ افرادی که سابقه بیماری‌های قلبی-عروقی (۴۳۵ نفر) داشته یا اطلاعاتشان ناقص بوده، از برنامه حذف شدند و ۲۸۱۸ نفر باقی ماندند که از بین آنها ۲۵۴۸ نفر از مارچ ۲۰۰۹ به مدت ۹/۳ سال پیگیری شدند. رضایت‌نامه کتبی از تمامی افراد اخذ شد و کمیته اخلاق سازمان تحقیق علوم اندوکرین این مطالعه را تایید کرد.

بررسی پایه شامل اطلاعات دموگرافیک، سابقه مدیکال، سابقه فامیلی بیماری‌های قلبی-عروقی، مصرف دارو و عادات سیگار کشیدن بود. وزن، قد، دور کمر، طبق پروتکل استاندارد اندازه‌گیری شد [۱۲]. بعد از ۱۵ دقیقه استراحت در وضعیت نشسته، دو نوبت فشارخون سیستمولیک و دیاستولیک در بازوی راست به وسیله فشارسنج جیوه‌ای اندازه‌گیری شد، و میانگین دو نوبت اندازه‌گیری فشار خون منظور شد.

از تمام شرکت کنندگان در مطالعه بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی، نمونه خون گرفته شد. تست استاندارد قند خون ۲ ساعت بعد از مصرف گلوکز (2 h-PCPG)^۶ شامل قند خون ناشتا (FPG)^۷ انجام شد. سطوح گلوکز پلاسما، کلسترول توتال و لیپوپروتئین بادانسیته بالا (HDL)^۸، تری گلیسرید اندازه‌گیری شد [۱۲].

سندرم متابولیک بر اساس تعاریف JIS، IDF، WHO^۹ (جدول ۱) بیان شد. تعریف WHO از سندرم متابولیک برای استفاده در مطالعات اپیدمیولوژیک تعدیل شده و میکروآلبومینوری از تعریف قبلی حذف شده است. همچنین برای زنان و مردان ایرانی در تمامی تعاریف معیار یکسانی

5- Tehran Lipid & Glucose Study
6- 2-hour post challenge plasma glucose
7- fasting plasma glucose
8- High Density Lipoprotein
9- World Health Organization

1- Joint Interim Statement
2- International Diabetes Federation
3- Adult Treatment Panel III
4- Cardiovascular Disease

کلسترول توتال، عادات سیگار کشیدن، سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی- عروقی زودرس. در آنالیز مولتی واریانت تعامل سندرم متابولیک * جنسیت و هریک از اجزا * جنسیت با بروز سکتة مغزی به وسیله تست log-likelihood ratio بررسی شد؛ آنالیزها در یک جمعیت انتخاب شده، انجام شد. نسبت خطر را با تعدیل عوامل خطر کلاسیک بیماری‌های قلبی- عروقی، با فاصله اطمینان ۹۵٪ ارزیابی کردیم. همان آنالیز روی هر یک از اجزای سندرم متابولیک مستقل از یکدیگر و عوامل خطر بیماری‌های قلبی- عروقی نیز انجام شد. جهت مقایسه شدت نسبت خطر برای تعاریف مختلف سندرم متابولیک و اجزای آنها، تست paired homogeneity در یک مدل تعدیل شده برای دو متغیر دلخواه و عوامل خطر انجام شد. جهت ارزیابی خطر مرتبط با تعریف کلی سندرم متابولیک مستقل از اجزای آن، بعد از تعدیل هر یک از اجزای آن، آنالیز Cox regression انجام شد. آنالیزها با استفاده از برنامه کامپیوتری STATA ویرایش شد. (StataCorp LP, College Station, Texas) ۱۱ انجام شد.

یافته‌ها

نمونه‌های مورد مطالعه شامل ۲۵۴۸ نفر با متوسط سنی ۶۰/۳ سال بود. در طی ۹/۳ سال پیگیری، ۷۲ مورد سکتة مغزی (شامل ۱۵ مورد سکتة مغزی هموراژیک و ۵۷ مورد ایسکمیک) رخ داد. میانگین (SD) و شیوع خصوصیات پایه‌ای شرکت کنندگان براساس پیامدهای سکتة مغزی در جدول ۲ بیان شده است. مقایسه بین گروه‌های دچار حادثه و سالم، نشان داد که افراد دچار سکتة مغزی، مشخصاً مسن‌تر (۶۴/۸ ساله در مقابل ۶۰/۲ ساله، $P<۰/۰۰۱$) با احتمال بیشتر مرد (۵۸٪ در مقابل ۴۵٪، $P=۰/۰۴۱$)، دارای سطح بالاتر فشار خون سیستولیک (۱۵۳/۲ در مقابل ۱۳۲/۵ mmhg، $P<۰/۰۰۱$) و دیاستولیک (۹۰/۹ در مقابل ۸۱/۴ mmhg، $P<۰/۰۰۱$)، قند خون ناشتا (۶/۷ در مقابل ۶/۱ mmol/L، $P=۰/۰۰۵$)، قند خون ۲ ساعت بعد از مصرف گلوکز (۹/۵۴ در مقابل ۷/۷۰ mmol/L، $P=۰/۰۰۷$) و نسبت کمر به لگن (WHR) (۰/۹۶ به ۰/۹۳، $P=۰/۰۰۱$) هستند.

برای دور کمر در نظر گرفته شد (دور کمر <۹۵ سانتی‌متر در هر دو جنس) [۱۳].

تعریف پیامدهای سکتة مغزی

جزئیات پیامدهای بیماری‌های قلبی- عروقی در جای دیگری چاپ شده است [۱۲]. به طور خلاصه، سالانه هر فردی در مورد حوادث مدیکال به صورت تلفنی مورد بررسی قرار می‌گرفتند. یک پرستار آموزش دیده، در مورد حوادث مدیکال از آنها سوال کرده و سپس یک پزشک آموزش دیده، اطلاعات تکمیلی در مورد آن حادثه را در طی یک ویزیت خانگی جمع‌آوری می‌کرد. سپس اطلاعات جمع‌آوری شده توسط کمیته نتیجه‌گیری متشکل از یک متخصص داخلی، متخصص غدد، متخصص قلب، متخصص اپیدمیولوژی و سایر متخصصین در صورت نیاز، ارزیابی شده و برای هر حادثه‌ای نتیجه خاصی در نظر گرفته شد.

سکتة مغزی به صورت " علائم بالینی سریعاً پیشرونده یا اختلال گلوبال عملکرد مغزی، که بیش از ۲۴ ساعت طول کشیده و بدون وجود دلیل آشکار دیگری به جز منشأ عروقی، منجر به مرگ شود" تعریف شده است [۱۵، ۱۴]. سکتة مغزی احتمالی به صورت بروز ناگهانی نقص نورولوژیک فوکال در غیاب شواهد تصویربرداری تعریف شده، که طبق تعریف WHO از سکتة مغزی قطعی، علائم و زمان بروز علائم کافی نیست. افراد دچار حملات ایسکمیک گذرا (TIA) علائم شبیه سکتة مغزی احتمالی را بروز داده اما علائم طی ۲۴ ساعت رفع می‌شود. تمام موارد فوق، بدون توجه به تعاریف حملات ایسکمیک گذرا، سکتة مغزی احتمالی یا قطعی، در تعریف کلی سکتة مغزی گنجانده شدند.

از آنالیز Cox proportional hazards regression جهت ارزیابی نسبت خطر و فاصله اطمینان ۹۵٪ بروز سکتة مغزی استفاده شد. مدت پیگیری به صورت فاصله زمانی بین ورود به مطالعه و نقطه نهایی در هر آنالیز تعریف شد. نقطه نهایی در صورت بروز اولین سکتة مغزی و حذف شدن در صورت ترک منطقه سکونت، مرگ ناشی از موارد غیر سکتة مغزی، ترک پیگیری تعریف شد. مدل برای عوامل خطر تعدیل شده؛ سن به عنوان عامل وابسته به زمان، جنس،

مقایسه بین تأثیر سندرم متابولیک (طبق JIS) و اجزای آن در پیش‌بینی خطر سکنه مغزی، نشان داد که سندرم متابولیک خطر بالاتری از بروز سکنه مغزی را نسبت به فشار خون، قند خون ناشتا و دور کمر بالا به همراه ندارد. در بین اجزای WHO، چاقی (نسبت خطر؛ ۲/۱۹ فاصله اطمینان: ۴/۵۹-۱/۰۴)، فشار خون بالا (نسبت خطر؛ ۳/۲۷ فاصله اطمینان: ۵/۵۹-۱/۹۱) خطر سکنه مغزی را افزایش می‌دهند، از طرفی دیس گلیسمی نیز خطر واضحی را به همراه دارد (نسبت خطر؛ ۱/۵۷ فاصله اطمینان: ۲/۵۱-۰/۹۸، $P=0/06$). سندرم متابولیک (بر اساس WHO) خطر بالاتری از سکنه مغزی را نسبت به چاقی، فشار خون بالا و دیس گلیسمی به همراه ندارد.

در نهایت، در آنالیز مولتی واریانت، بعد از تعدیل همه اجزای سندرم متابولیک، نسبت خطر بروز سکنه مغزی به ترتیب برای تعاریف JIS، IDF و WHO، ۱/۸۹ (فاصله اطمینان: ۴/۷۲-۰/۷۶، $P=0/174$)، ۱/۵۱ (فاصله اطمینان: ۵/۵۶-۰/۴۱، $P=0/535$) و ۱/۴۷ (فاصله اطمینان: ۵/۵۲-۰/۳۹، $P=0/565$) بدست آمد. در این مدل، فشار خون بالا در تمامی تعاریف و قند خون ناشتای بالا در تعریف IDF خطر بالای بروز سکنه مغزی را به همراه دارد (جدول ۵).

جدول ۳، نسبت خطر حوادث سکنه مغزی را برای اجزای سندرم متابولیک (به عنوان متغیرهای پیوسته استفاده شده) نشان می‌دهد. در هر دو مدل سن-جنس و مولتی واریانت تمام اجزا به جز BMI (نمایه توده بدنی)، تری گلیسرید و لیپوپروتئین با دانسیته بالا به طور مشخص با بروز سکنه مغزی مرتبط هستند. در جدول ۴، تأثیر سندرم متابولیک و هر یک از اجزای آن (به عنوان متغیرهای رتبه‌ای) در بروز سکنه مغزی مشخص شده است. در آنالیزی که عوامل خطر تعدیل شده، نسبت خطر سکنه مغزی ۲/۷۲ (۴/۶۸-۱/۵۷)، ۲/۰۴ (۳/۲۷-۱/۲۷) و ۱/۸۷ (۳/۰۰-۱/۱۷) به ترتیب برای تعاریف JIS، IDF و WHO به دست آمد. با استفاده از تست paired homogeneity، شدت نسبت خطر برای تعاریف مختلف از نظر آماری تفاوت چندانی ندارند.

در بین اجزای سندرم متابولیک، در صورت استفاده از تعاریف JIS و IDF، بروز سکنه مغزی با قند خون ناشتای بالا (نسبت خطر مولتی واریانت؛ ۲/۰۱ فاصله اطمینان: ۳/۲۲-۱/۲۵)، فشار خون بالا (نسبت خطر مولتی واریانت؛ ۱/۷۳ فاصله اطمینان: ۲/۷۹-۱/۰۸) مرتبط بود، اما با سطح بالاتر گلیسرید و سطح پایین لیپوپروتئین با دانسیته بالا در هر دو آنالیز سن-جنس و مولتی واریانت ارتباط نداشت.

جدول ۱- تعاریف مختلف سندرم متابولیک بر اساس JIS، IDF و WHO

تعریف WHO	تعریف JIS	تعریف IDF
قند خون ناشتای ≤ 110 یا ۲ ساعت بعد از گلوکز ≤ 140 mg/dl یا استفاده از درمان به اضافه دو مورد از موارد زیر: نمایه توده بدنی ≤ 30 kg/m ² یا نسبت دور کمر به لگن در آقایان ≤ 0.9 و در زنان ≤ 0.85 .	سه مورد یا بیشتر از موارد زیر: دور کمر ≤ 95 cm	دور کمر ≤ 95 cm به اضافه دو مورد از موارد زیر: تری گلیسرید ≤ 150 mg/dl یا استفاده از درمان
تری گلیسرید ≤ 150 mg/dl یا کلسترول HDL ≥ 35 mg/dl در آقایان و ≥ 39 mg/dl در زنان یا استفاده از درمان	تری گلیسرید ≤ 150 mg/dl یا استفاده از درمان	کلسترول HDL ≥ 40 mg/dl در آقایان و ≥ 50 mg/dl در زنان یا استفاده از درمان
فشار خون سیستولیک ≤ 140 mmHg یا فشار خون دیاستولیک ≤ 90 mmHg یا استفاده از درمان	کلسترول HDL ≥ 40 mg/dl در آقایان و ≥ 50 mg/dl در زنان یا استفاده از درمان فشار خون سیستولیک ≤ 130 mmHg یا فشار خون دیاستولیک ≤ 85 mmHg یا استفاده از درمان	فشار خون سیستولیک ≤ 130 mmHg یا فشار خون دیاستولیک ≤ 85 mmHg یا استفاده از درمان قند خون ناشتای ≤ 100 mg/dl یا استفاده از درمان
قند خون ناشتای ≤ 100 mg/dl یا استفاده از درمان	قند خون ناشتای ≤ 100 mg/dl یا استفاده از درمان	قند خون ناشتای ≤ 100 mg/dl یا استفاده از درمان

JIS; joint interim statement, IDF; international diabetes federation, WHO; world health organization

جدول ۲- مشخصات پایه‌ای افراد بر اساس پیامد

p-value	بدون حادثه	دچار حادثه	مشخصات پایه
/۰۰۰۱	۶۰/۲ (۷/۴)	۶۴/۸ (۷/۶)	سن (سال)
۰/۴۱	۴۵/۷	۵۸/۳	جنس (مرد/.)
/۰۰۰۱	۱۳۲/۵ (۲۱/۵)	۱۵۳/۲ (۲۹/۷)	فشارخون سیستولیک (mmhg)
/۰۰۰۱	۸۱/۴ (۱۱/۶)	۹۰/۹ (۱۶/۲)	فشارخون دیاستولیک (mmhg)
۰/۰۵۰	۶/۱ (۲/۵)	۶/۷ (۲/۶)	قند خون ناشتا (mmol/L)
۰/۰۰۷	۷/۷۰ (۳/۹)	۹/۵۴ (۵/۰)	قند خون ۲ ساعت بعد از گلوکز (mmol/L)
۰/۱۳۷	۹۳/۴۸ (۱۱/۱)	۹۵/۴۶ (۱۲/۳)	دور کمر (cm)
۰/۸۴۵	۲۷/۸ (۴/۵)	۲۷/۷ (۳/۴)	نمایه توده بدنی (kg/m ²)
/۰۰۰۱	۰/۹۳ (۰/۰۸)	۰/۹۶ (۰/۲۹)	نسبت دور کمر به لگن
۰/۷۷۱	۵/۹۸ (۱/۲)	۵/۹۴ (۱/۵)	کلسترول تام (mmol/L)
۰/۵۳۰	۱/۱۱ (۰/۲۹)	۱/۰۹ (۰/۲۹)	لیپوپروتئین بادنسیته بالا (mmol/L)
۰/۵۱۰	۱/۹۱ (۱/۳۶-۲/۷۰)	۱/۹۹ (۱/۳۴-۲/۷۱)	تری گلیسرید (mmol/L)
۰/۱۸۴	۱۵/۱	۲۰/۸	سابقه خانوادگی بیماری های قلبی- عروقی (%)
۰/۱۵۱			سیگار (%)
	۷۸/۶	۶۹/۴	غیر سیگاری
	۱۰/۹	۱۳/۹	مصرف کننده قبلی سیگار
	۱۰/۵	۱۶/۷	مصرف کننده کنونی سیگار

برای متغیرهای پیوسته از میانگین \pm انحراف معیار و از % برای متغیرهای رتبه‌ای استفاده شد. برای تری گلیسرید میانه و مقادیر صدک‌های ۱/۴ بیان شد. برای مقایسه بین گروه‌ها از Fisher's test، Chi-Square و non-parametric test استفاده شد.

جدول ۳- نسبت خطر پیش‌بینی بروز سکنه مغزی بوسیله متغیرهای پیوسته

p-value	بر اساس مولتی واریانت تعدیل شده	p-value	بر اساس جنس و سن تعدیل شده	متغیرها
۰/۰۳۱	۱/۲۹(۱/۰۲-۱/۶۳)	۰/۰۳۴	۱/۲۹(۱/۰۲-۱/۶۳)	دور کمر (SD=۱۱/۱ cm)
۰/۰۰۴	۱/۳۹(۱/۱۱-۱/۷۳)	۰/۰۰۳	۱/۳۹(۱/۱۲-۱/۷۲)	نسبت دور کمر به لگن (SD= ۰/۰۸)
۰/۱۷۰	۱/۱۹(۰/۹۳-۱/۵۳)	۰/۱۹۹	۱/۱۸(۰/۹۲-۱/۵۰)	نمایه توده بدنی (SD =۴/۴۸ kg/m ²)
۰/۰۰۰۱	۱/۹۸(۱/۶۶-۲/۳۷)	۰/۰۰۰۱	۱/۹۳(۱/۶۲-۲/۳۰)	فشارخون سیستولیک (SD=۲۲ mmhg)
۰/۰۰۰۱	۲/۱۴(۱/۷۶-۲/۶۰)	۰/۰۰۰۱	۲/۱۰(۱/۷۲-۲/۵۶)	فشارخون دیاستولیک (SD=۱۱/۸ mmhg)
۰/۳۴۷	۱/۱۲(۰/۸۷-۱/۴۵)	۰/۳۵۱	۱/۱۱(۰/۸۹-۱/۴۱)	تری گلیسرید (SD = ۰/۵۲ mmol/L)
۰/۷۱۷	۰/۹۵(۰/۷۴-۱/۲۳)	۰/۷۵۵	۰/۹۶(۰/۷۵-۱/۲۴)	لیپوپروتئین بادنسیته بالا (SD = ۰/۲۹ mmol/L)
۰/۰۲۱	۱/۲۳(۱/۰۳-۱/۴۷)	۰/۰۱۵	۱/۲۴(۱/۰۴-۱/۴۸)	قند خون ناشتا (SD =۲/۴۶ mmol/L)
۰/۰۰۲	۱/۳۱(۱/۱۱-۱/۵۵)	۰/۰۰۱	۱/۳۳(۱/۱۳-۱/۵۷)	قند خون ۲ ساعت بعد از گلوکز (SD =۳/۹۷ mmol/L)

مدل مولتی واریانت برای سن به عنوان متغیر وابسته، جنس، کلسترول تام، عادات سیگار کشیدن و سابقه خانوادگی بیماری های قلبی- عروقی زودرس تعدیل شده است.

جدول ۴- نسبت خطر نشان دهنده ارتباط تعاریف با تعاریف مختلف سندرم متابولیک با اجزایشان

متغیر	بر اساس جنس و سن تعدیل شده		بر اساس مولتی واریانت تعدیل شده	
	نسبت خطر	p-value	نسبت خطر	p-value
سندرم متابولیک JIS	۲/۷۱(۱/۳۸-۴/۱۶)	۰/۰۰۲	۲/۷۱(۱/۵۷-۴/۶۸) [^]	۰/۰۰۰۱
سندرم متابولیک IDF	۲/۰۲(۱/۲۶-۳/۲۳)	۰/۰۰۳	۲/۰۴(۱/۲۷-۳/۲۷)*	۰/۰۰۳
دور کمر بالا	۱/۷۳(۱/۰۸-۲/۷۸)	۰/۰۲۳	۱/۷۳(۱/۰۸-۲/۷۹)	۰/۰۲۴
قند خون ناشتای بالا	۲/۰۱(۱/۲۶-۳/۲۱)	۰/۰۰۳	۲/۰۱(۱/۲۵-۳/۲۲)	۰/۰۰۴
فشارخون بالا	۳/۷۳(۱/۹۰-۷/۳۴)	۰/۰۰۰۱	۳/۹۸(۲/۰۱-۷/۸۸)	۰/۰۰۰۱
تری گلیسرید بالا	۱/۱۶(۰/۷۲-۱/۸۷)	۰/۵۴۸	۱/۱۳(۰/۶۸-۱/۸۸) ^{^*}	۰/۶۳۹
سطح پایین لیپوپروتئین بادنسیته بالا	۱/۲۸(۰/۷۸-۲/۱۰)	۰/۳۲۷	۱/۳۱(۰/۸۰-۲/۱۵) [^]	۰/۲۸۵
سندرم متابولیک WHO	۱/۸۳(۱/۱۵-۲/۹۱)	۰/۰۱۱	۱/۸۷(۱/۱۷-۳/۰۰)#	۰/۰۰۹
چاقی	۲/۱۷(۱/۰۴-۴/۵۳)	۰/۰۴۰	۲/۱۹(۱/۰۴-۴/۵۹)	۰/۰۳۸
نمایه توده بدنی بالا	۱/۴۳(۰/۸۵-۲/۴۳)	۰/۱۸۰	۱/۴۴(۰/۸۵-۲/۴۶)	۰/۱۷۶
نسبت دور کمر به لگن بالا	۲/۰۰(۱/۰۲-۳/۹۰)	۰/۰۴۳	۲/۰۲(۱/۰۳-۳/۹۵)	۰/۰۴۰
دیس لیپیدمی	۱/۰۵(۰/۶۵-۱/۷۰)	۰/۸۴۱	۱/۰۲(۰/۶۲-۱/۶۸)#	۰/۹۲۵
فشارخون بالا	۳/۰۵(۱/۸۰-۵/۱۷)	۰/۰۰۰۱	۳/۲۷(۱/۹۱-۹/۵۹)	۰/۰۰۰۱
دیس گلیسمی	۱/۵۵(۰/۹۸-۲/۴۷)	۰/۰۶۲	۱/۵۷(۰/۹۸-۲/۵۱)	۰/۰۶۰
قند خون ناشتای بالا	۱/۹۷(۱/۲۲-۳/۱۸)	۰/۰۰۶	۱/۹۸(۱/۲۲-۳/۲۱)	۰/۰۰۶
قند خون ۲ ساعت بعد از گلوکز بالا	۱/۳۰(۰/۸۰۲-۲/۱۲)	۰/۲۸۵	۱/۳۱(۰/۸۰-۲/۱۳)	۰/۲۸۳

مدل مولتی واریانت برای سن به عنوان متغیر وابسته، جنس، کلسترول تام، عادات سیگار کشیدن و سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی - عروقی زودرس تعدیل شده است. *، #، ^، paired homogeneity test تفاوت‌های واضحی (p < ۰/۰۵) را بین اجزای دارای نشانه‌های یکسان نشان داده است.

جدول ۵- نسبت خطر بروز سکنه مغزی برای سندرم متابولیک و هر یک از اجزایش در مدل تعدیل شده برای سندرم متابولیک و هر یک از اجزایش

متغیر	نسبت خطر/فاصله اطمینان	p-value
سندرم متابولیک JIS	۱/۸۹(۰/۷۶-۴/۷۲)	۰/۱۷۴
دور کمر بالا	۱/۱۱(۰/۴۶-۱/۹۲)	۰/۷۱۷
قند خون ناشتای بالا	۱/۵۰(۰/۸۹-۲/۵۴)	۰/۱۳۲
فشارخون بالا	۳/۰۵(۱/۴۶-۶/۳۴)	۰/۰۰۳
تری گلیسرید بالا	۰/۶۱(۰/۳۳-۱/۱۵)	۰/۱۲۸
سطح بالای لیپوپروتئین بادنسیته بالا	۱/۱۱(۰/۶۳-۱/۹۶)	۰/۷۰۸
سندرم متابولیک IDF	۱/۵۱(۰/۴۱-۵/۵۶)	۰/۵۳۵
دور کمر بالا	۰/۹۸(۰/۴۸-۲/۰۲)	۰/۹۱۵
قند خون ناشتای بالا	۱/۷۶(۱/۰۲-۲/۷۶)	۰/۰۴۴
فشارخون بالا	۳/۴۸(۱/۷۲-۷/۰۲)	۰/۰۰۰۱
تری گلیسرید بالا	۰/۷۴(۰/۴۲-۱/۳۰)	۰/۲۸۹
سطح پایین لیپوپروتئین بادنسیته بالا	۱/۲۵(۰/۷۴-۲/۱۴)	۰/۴۰۶
سندرم متابولیک WHO	۱/۴۷(۰/۳۹-۵/۵۲)	۰/۵۶۵
چاقی	۱/۶۷(۰/۷۷-۳/۶۳)	۰/۱۹۴
دیس لیپیدمی	۰/۷۵(۰/۴۴-۱/۲۸)	۰/۲۹۴
فشارخون بالا	(۱/۶۳-۵/۰۶)	۰/۰۰۰۱
دیس گلیسمی	۰/۹۷(۰/۲۸-۳/۳۶)	۰/۹۶۳

مدل مولتی واریانت برای سن به عنوان متغیر وابسته، جنس، کلسترول تام، عادات سیگار کشیدن، سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی - عروقی زودرس، سندرم متابولیک و تمام اجزای آن تعدیل شده است.

بحث

در طی مطالعه کوهورت، نشان دادیم که تمامی تعاریف سندرم متابولیک شامل JIS، IDF و WHO با خطر بالای حوادث سکته مغزی در طی پیگیری بیش از ۹ سال همراه هستند. در بین این تعاریف ارجحیتی از نظر پیش‌بینی حوادث سکته مغزی وجود ندارد. در بین اجزای سندرم متابولیک، فشار خون بالا، قند خون ناشتای بالا و چاقی مرکزی به خوبی تعاریف کامل سندرم متابولیک قادر به پیش‌بینی حوادث سکته مغزی هستند. در مطالعه حاضر، علی‌رغم ارتباط موجود بین فشار خون بالا (در تمامی تعاریف) و قند خون ناشتای بالا (فقط در تعریف IDF) با بروز سکته مغزی، بعد از در نظر گرفتن اجزای سندرم متابولیک در آنالیز مولتی واریانت، ارتباطش از بین می‌رود. در موازات یافته‌های ما، در کوهورت‌های Finish و Swedish تفاوتی در بین تعاریف در مورد پیش‌بینی سکته مغزی ایسکمیک نبوده است [۱۶]. اما از طرفی، سه جمعیت مورد مطالعه در Danes [۱۷]، American Indians [۱۸] و Swedes [۱۹] ریسک نسبی پایین‌تری را برای معیارهای IDF نسبت به NCEP^۱ در پیش‌بینی حوادث سکته مغزی نشان دادند. Mottillo و همکاران [۱۱] در یک مرور سیستماتیک ارتباط مشخصی بین سندرم متابولیک و افزایش خطر سکته مغزی در صورت استفاده از تعریف NCEP و NCEP اصلاح شده نشان دادند. در آنالیز داده‌های ما، نسبت خطر تعدیل شده برای بروز سکته مغزی در ارتباط با تعاریف مختلف سندرم متابولیک بین ۱/۸۷ و ۲/۷۱ برابر یافته‌های سایر کوهورت‌ها بود [۱۱]. به علاوه با استفاده از یک روش بررسی آماری مناسب، نشان دادیم بین تعاریف مختلف سندرم متابولیک جهت پیش‌بینی حوادث سکته مغزی تفاوت چندانی وجود ندارد. از این رو توانایی تعیین پیش‌آگهی سندرم متابولیک، به وسیله تعریف به کار رفته برای آن تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد و در بین گروه‌های قومی مختلف نیز تفاوت چندانی ندارد [۲۰]. همان‌طور که Mottillo و همکاران [۱۱] بیان کردند "جهت ارزیابی خطر مرتبط با سندرم متابولیک بعد از تعدیل اجزای آن به مطالعات طولی نیاز داریم." اخیراً

Gupta و همکاران [۲۱] با استفاده از تعریف اصلاح شده‌ای از سندرم متابولیک، که در آن نمایه توده بدنی جایگزین دور کمر شده، نشان دادند که سندرم متابولیک مستقل از اجزایش با افزایش خطر سکته مغزی در بیماران مبتلا به پرفشاری خون همراه بوده است. در مطالعه حاضر بعد از در نظر گرفتن اجزای سندرم متابولیک در آنالیز مولتی واریانت، هیچ یک از تعاریف به عنوان پیش‌بینی کننده مستقل سکته مغزی باقی نماند؛ با این حال، تأثیر فشار خون بالا در هر سه مدل بعد از تعدیل همزمان همچنان قوی باقی ماند. در آنالیز مولتی واریانت، نشان دادیم که فشار خون بالا خطر سکته مغزی را تا ۴ برابر (آستانه ۱۳۰/۸۰ برای فشار خون بالا در نظر گرفته شد) افزایش می‌دهد. در بررسی مرورها، Carlene و همکاران [۲۲] به این نتیجه رسیدند که فشار خون بالا مهمترین عامل خطر تمامی انواع سکته مغزی می‌باشد.

در مطالعه حاضر تا ۸۰٪ جمعیت ایرانی نمایه توده بدنی و نسبت کمر به لگن بالا داشتند و در افراد دچار چاقی شکمی (که به وسیله اندازه‌گیری دور کمر یا نسبت کمر به لگن مشخص می‌شوند) مانند افراد دارای معیارهای کامل سندرم متابولیک، افزایش خطر بروز سکته مغزی وجود داشت. یافته‌های ما هم جهت با مطالعاتی است که چاقی شکمی را به عنوان پیش‌بینی کننده قوی‌تر بروز سکته مغزی نسبت به چاقی شکمی بیان کردند [۲۰].

در بین اجزای تعریف WHO، دیس گلیسمی خطر سکته مغزی را ۵۷٪ افزایش می‌دهد. در آنالیزهای مختلف بین قند خون ناشتا و قند خون ۲ساعت بعد از مصرف گلوکز، قند خون ناشتای بالا با خطر بالای بروز سکته مغزی همراه بود. بعد از در نظر گرفتن قند خون ۲ساعت بعد از مصرف گلوکز به عنوان متغیر خطی، به جای متغیرهای رتبه‌ای، در صورت افزایش یک SD در قند خون ۲ساعت بعد از مصرف گلوکز، بروز سکته مغزی در آنالیز مولتی واریانت به طور واضحی افزایش می‌یابد (معادل ۳۱٪). اخیراً بررسی که بین ۹ مطالعه کوهورت اروپایی [۲۳] انجام شد، نشان داد که قند خون بالای ۲ساعت بعد از مصرف گلوکز به عنوان متغیر پیوسته، نسبت به قند خون ناشتای بالا، قدرت پیش‌بینی بهتری دارد. از این رو، همان‌طور که Priess و

1- National Cholesterol Education Program

نشد، از تعریف WHO تعدیل شده برای مطالعات اپیدمیولوژیک استفاده شد. سوم، مطالعه ما در خاورمیانه در افراد بالای ۵۰ سال انجام شد؛ از این رو نمی‌توان یافته‌های آن را به سایر جمعیت‌ها بسط داد.

در نتیجه، تمامی تعاریف سندرم متابولیک بدون هیچ ارجحیتی، پیش‌بینی کننده مستقل بروز سکنه مغزی هستند. با این حال بعد از کنترل تمام اجزای سندرم متابولیک، هیچ یک از تعاریف پیش‌بینی کننده مستقل نبودند. در میان اجزای سندرم متابولیک، فشار خون بالا، هایپرگلیسمی و چاقی شکمی همانند تعریف کامل سندرم متابولیک با خطر بالای بروز سکنه مغزی همراه هستند.

سپاسگزاری

این مطالعه با Grant شماره ۱۲۱ انجمن ملی تحقیق جمهوری اسلامی ایران حمایت شد. از ساکنین منطقه ۱۳ تهران، به دلیل اشتیاق و همکاری آنها در انجام مطالعه تشکر می‌کنیم.

همکاران [۲۴] نیز تصدیق کردند، "افزایش خطر حوادث عروقی در ارتباط با یک عامل خطر، پیوسته بوده، که به نفع نامناسب بودن و ابتدایی بودن مقادیر آستانه می‌باشد."

در این مطالعه، تری گلیسرید و لیپو پروتئین با دانسیته بالا به عنوان متغیرهای رتبه‌ای و یا پیوسته، با بروز سکنه مغزی مرتبط نبودند. نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک در مورد ارتباط تری گلیسرید و لیپو پروتئین با دانسیته بالا با سکنه مغزی ایسکمیک، متناقض هستند [۲۰]. در مطالعه Northern Manhattan [۲۵] و The Atherosclerosis Risk In Communities Study [۲۶]، ارتباطی بین پارامترهای لیپید و بروز سکنه مغزی وجود نداشته است. علی‌رغم تشابه مورفولوژیک بین پلاک‌های آترواسکلروز در بسترهای عروقی متفاوت، ممکن است آتروژنز در شریان‌های اینتراکرانیا با شریان‌های کرونری متفاوت باشد [۲۶].

برخی از محدودیت‌های این مطالعه را باید در نظر داشت. نخست به دلیل محدودیت تعداد حوادث، سکنه مغزی ایسکمیک و هموراژیک را به عنوان پیامدهای جدا در نظر نگرفتیم. دوم، از آنجایی که آلبومین ادرار افراد اندازه‌گیری

ماخذ

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors.; Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-1757.
- Tran J, Mirzaei M, Anderson L, Leeder SR. The epidemiology of stroke in the middle east and north africa. *Journal of the neurological sciences*. 2010;295:38-40.
- Azarpazhooh MR, Etemadi MM, Donnan GA, Mokhber N, Majdi MR, Ghayour-Mobarhan M, et al. Excessive incidence of stroke in iran: Evidence from the mashhad stroke incidence study (msis), a population-based study of stroke in the middle east. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41:e3-e10.
- Hosseini AA, Sobhani-Rad D, Ghandehari K, Benamer HT. Frequency and clinical patterns of stroke in iran - systematic and critical review. *BMC neurology*. 2010;10:72.
- Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27:63-68.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a who consultation. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15:539-553.
- Third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel iii) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal: Joint statement from the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes care*. 2005;28:2289-2304.
- Hadaegh F, Zabetian A, Khalili D, Safarkhani M, James WP, Azizi F. A new approach to compare the predictive power of metabolic syndrome defined by a joint interim statement versus its

- components for incident cardiovascular disease in middle east caucasian residents in tehran. *Journal of epidemiology and community health*. 2010.
11. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:1113-1132.
 12. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, Mehrabi Y, Zahedi-Asl S. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran lipid and glucose study phase ii. *Trials*. 2009;10:5.
 13. Hadaegh F, Zabetian A, Sarbakhsh P, Khalili D, James WP, Azizi F. Appropriate cutoff values of anthropometric variables to predict cardiovascular outcomes: 7.6 years follow-up in an iranian population. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:1437-1445.
 14. Organization WH. *Cerebrovascular disorders : A clinical and research classification*.; 1978.
 15. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association council on stroke: Co-sponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention: The american academy of neurology affirms the value of this guideline. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37:577-617.
 16. Qiao Q, Laatikainen T, Zethelius B, Stegmayr B, Eliasson M, Jousilahti P, et al. Comparison of definitions of metabolic syndrome in relation to the risk of developing stroke and coronary heart disease in finnish and swedish cohorts. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:337-343.
 17. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: A population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49:2112-2119.
 18. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Galloway JM, et al. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: The strong heart study. *Diabetes care*. 2007;30:1851-1856.
 19. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects-- a population-based study comparing three different definitions. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24:464-472.
 20. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42:517-584.
 21. Gupta AK, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Metabolic syndrome, independent of its components, is a risk factor for stroke and death but not for coronary heart disease among hypertensive patients in the ascot-bpla. *Diabetes care*. 2010;33:1647-1651.
 22. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: An overview of published reviews. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35:776-785.
 23. Hyvarinen M, Tuomilehto J, Mahonen M, Stehouwer CD, Pyorala K, Zethelius B, et al. Hyperglycemia and incidence of ischemic and hemorrhagic stroke-comparison between fasting and 2-hour glucose criteria. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:1633-1637.
 24. Preiss D, Sattar N. Metabolic syndrome, dysglycaemia and vascular disease: Making sense of the evidence. *Heart*. 2007;93:1493-1496.
 25. Willey JZ, Xu Q, Boden-Albala B, Paik MC, Moon YP, Sacco RL, et al. Lipid profile components and risk of ischemic stroke: The northern manhattan study (nomas). *Archives of neurology*. 2009;66:1400-1406.
 26. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: The atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003; 34:623-631.