

## ارتباط میزان سرمی پروتئین واکنشگر سی، هموسیستئین و اینترلوکین-۶ با سندرم متابولیک

مریم زرکش<sup>۱</sup>، بیتا فام<sup>۱</sup>، مریم السادات دانشپور<sup>۱</sup>، فریدون عزیزی<sup>۱</sup>، مهدی هدایتی<sup>۱\*</sup>

### چکیده

مقدمه: التهاب نقش مهمی در بروز و پیشرفت آترواسکلروزیس دارد و بسیاری از مطالعات بر روی بررسی رابطه بین فاکتورهای التهابی و شدت سندرم متابولیک متمرکز بوده‌اند. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط میان برخی فاکتورهای التهابی از جمله پروتئین واکنشگر سی (hsCRP)، هموسیستئینواینترلوکین-۶ با عوامل خطر ساز متابولیکی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک و افراد سالم، در نمونه‌ای از جمعیت تهرانی می‌باشد.

روش‌ها: در مطالعه مقطعی حاضر، ۳۶۵ نفر (۱۳۴ مرد و ۲۳۱ زن) بالای ۱۹ سال جمعیت مورد مطالعه قند و لیپید تهران به صورت تصادفی انتخاب شدند. سپس هر یک از متغیرهای تن سنجی و بیوشیمیایی برای آنها اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: سندرم متابولیک در ۱۶۰ فرد (۴۳/۸٪) تشخیص داده شد. سطح hsCRP، هموسیستئینواینترلوکین-۶ در افراد مبتلا به سندرم متابولیک بیشتر از گروه نرمال بود. با افزایش تعداد اجزای سندرم متابولیک بعد از تعدیل جنس و سن، افزایش تدریجی معنی‌داری در سطح hsCRP دیده شد، به طوری که متوسط سطح hsCRP برابر ۶/۲۷، ۶/۵۹ و ۷/۵۱ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. بهترین پیش‌بینی کننده hsCRP، اینترلوکین-۶ و هموسیستئین برای هر سه سطح در افراد مبتلا به سندرم متابولیک نسبت اندازه دور کمر به قد بود، ولی در افراد نرمال به ترتیب، نسبت اندازه دور کمر به قد، اندازه دور کمر و نسبت اندازه دور کمر به دور باسن بودند.

نتیجه‌گیری: سطح hsCRP ارتباط گسترده‌ای با عوامل خطر متابولیکی دارد. به علاوه، نسبت اندازه دور کمر به قد پیش‌بینی کننده خوبی برای افزایش سطوح hsCRP، هموسیستئین و اینترلوکین-۶ مرتبط با سندرم متابولیک می‌باشد.

واژگان کلیدی: پروتئین واکنشگر سی، اینترلوکین-۶، هموسیستئین، سندرم متابولیک، مطالعه قند و لیپید تهران

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

\* نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد درون ریز،

صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، تلفن: ۲۲۴۳۲۵۰۰، نمابر: ۲۲۴۱۶۲۶۴، پست الکترونیک: hedayati@endocrine.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۶/۰۵

تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۲/۰۵/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۵/۲۰

## مقدمه

سندرم متابولیک به عنوان یک ناهنجاری بالینی متداول، با مجموعه عوامل خطر قلبی-عروقی مثل چاقی شکمی، افزایش میزان گلوکز خون، فشارخون بالا و اختلال چربی سرمی شناخته می‌شود [۱]. سندرم متابولیک یک عامل خطر ساز برای دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی-عروقی و سرطان محسوب می‌شود و به دلیل اپیدمی گسترده اضافه وزن و چاقی در سرتاسر جهان هر روز بیشتر از قبل مورد توجه قرار می‌گیرد [۲]. همان‌طور که در مطالعات اپیدمیولوژی پیشنهاد شده است، سندرم متابولیک یک وضعیت منحصر به فرد در افراد میان‌سال و مسن تلقی می‌شود [۳]. آترواسکلروزیس یک نقطه شروع پایه ای است که رابطه عمیقی با سندرم متابولیک دارد. اخیراً، بسیاری از محققان علوم پایه ثابت کرده‌اند که التهاب نقش مهمی در بروز و پیشرفت آترواسکلروزیس دارد و بسیاری از مطالعات روی بررسی رابطه بین فاکتورهای التهابی و شدت سندرم متابولیک متمرکز بوده‌اند [۴]. بسیاری از گزارشات در مورد سطح پروتئین واکنشگری سی با حساسیت بالا (hsCRP) و رابطه آن با فاکتورهای خطر متابولیک قلبی در کشورهای غربی انتشار یافته است [۵]. ظاهراً تفاوت‌های نژادی در غلظت hsCRP و درجه رابطه آن با فاکتورهای خطر قلبی-عروقی نقش دارد. به علاوه، چندین مطالعه در مورد ارتباط اینترلوکین-۶ با عوامل خطر ساز غیر متابولیکی یا عوامل التهابی، هموستازی و بدکاری اندوتلیال در جمعیت‌های مختلف انجام شده است [۶، ۷]. میزان اینترلوکین-۶ موجود در گردش خون نقش مهمی در میانجی‌گری التهاب دارد و سایتوکین کلیدی در پاسخ فاز حاد محسوب می‌شود [۸]. هموسیستئین هم یک عامل خطر ساز و هم یک عامل پیش‌بینی کننده برای بروز و پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی به شمار می‌رود [۹، ۱۰]. سطح هموسیستئین در ۳۰٪ بیماران مبتلا به آترواسکلروزیس بالا می‌رود و تنها ۱۲٪ افزایش نسبت به سطح پایه‌ی طبیعی،

با افزایش ۳ برابری خطر انسداد میوکاردیال حاد همراه است [۱۱]. از این میان، hsCRP، هموسیستئین و اینترلوکین-۶ به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های قوی سندرم متابولیک محسوب می‌شوند. هدف این مطالعه، بررسی رابطه‌ی میان سطوح hsCRP، هموسیستئین و اینترلوکین-۶ با عوامل خطر ساز متابولیکی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک و سالم در نمونه‌ای از جمعیت تهران می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

**جمعیت مورد مطالعه:** در پژوهش مقطعی حاضر ۳۶۵ نفر (۱۳۴ مرد و ۲۳۱ زن) از افراد بالای ۱۹ سال جمعیت مورد مطالعه قند و لیپید تهران به صورت تصادفی انتخاب شدند. مطالعه قند و لیپید تهران، مطالعه‌ای آینده‌نگر و ملی است که با هدف تعیین شیوع عوامل خطر ساز بیماری‌های مزمن غیرواگیردار و ایجاد شیوه زندگی سالم در راستای کاهش عوامل خطر ساز انجام شده است. این مطالعه در بر گیرنده ۱۵۰۰۵ نفر در سنین مختلف است که به روش خوشه‌ای تصادفی از منطقه ۱۳ شهر تهران انتخاب شده‌اند [۱۲]. افراد انتخاب شده برای شرکت در این مطالعه به پرسش‌نامه‌ای شامل اطلاعات تن‌سنجی، سابقه ابتلا به بیماری، مصرف دارو، مصرف سیگار و میزان فعالیت بدنی پاسخ دادند.

**اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی:** ابتدا قد، وزن، اندازه دور کمر، دور باسن و فشار خون هر یک از افراد اندازه‌گیری، سپس نمایه توده بدنی (BMI)، نسبت اندازه دور کمر به دور باسن (WHR)، نسبت اندازه دور کمر به قد (WHtR) محاسبه شد. همچنین، نسبت تری‌گلیسرید به کلسترول-HDL، کلسترول تام به کلسترول-HDL و کلسترول-LDL به کلسترول-HDL هم محاسبه گردید. ده میلی‌لیتر نمونه خون محیطی از افراد گرفته شد، سپس ۵ میلی‌لیتر از نمونه مذکور در لوله حاوی ضد انعقاد (حاوی ۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر EDTA) و باقی‌مانده آن در لوله‌ای فاقد

متغیرهایی که توزیع نرمال داشتند به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و برای میزان تری‌گلیسرید، فشار خون دیاستولی، هموسیستئین، hsCRP و اینترلوکین-۶ که لگاریتم آنها در مبنای عدد نپر نرمال بود، به صورت نسبت میانگین هندسی  $\pm$  انحراف معیار بیان شد. متغیرهای گروه‌بندی شده برحسب درصد نشان داده شدند. برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی با توزیع نرمال از آزمون تی و آنالیز واریانس یک طرفه با یک تست نمونه جفت‌نشده دنباله‌ای مقایسه شدند. ارتباط خطی دو متغیر با ضریب ارتباط پیرسون برآورد شد. رابطه خطی متغیرها با ضریب رابطه پیرسون محاسبه شد. آنالیز برگشت خطی گام به گام برای بررسی رابطه میان هموسیستئین، hsCRP و اینترلوکین-۶ به عنوان متغیرهای وابسته با متغیرهای تن‌سنجی و بیوشیمیایی به عنوان متغیرهای مستقل استفاده شد. هم‌چنین، برای تعیین نسبت شاناس (Odds ratio) سندرم متابولیک از تحلیل رگرسیون لجستیک استفاده شد. همه محاسبات آماری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ صورت گرفت و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از میان ۳۶۵ نفر، با میانگین سنی  $46/1 \pm 16/1$  سال، سندرم متابولیک در ۱۶۰ فرد (۴۳/۸٪) تشخیص داده شد. ویژگی‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی جمعیت مبتلا و غیرمبتلا به سندرم متابولیک در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین متغیرها در افراد مبتلا به سندرم متابولیک به طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود، به‌جز غلظت اینترلوکین-۶ و هموسیستئین که معنی‌دار نبودند. به‌علاوه، خطر داشتن سطح پایین HDL-C در گروه مبتلا بالاتر بود. سطح hsCRP، هموسیستئین و اینترلوکین-۶ در افراد مبتلا به سندرم متابولیک بیشتر از گروه نرمال بود.

ضد انعقاد ریخته شد. تمامی آزمایش‌ها در آزمایشگاه مرکز تحقیقات قند و لیپید تهران در همان روز نمونه‌گیری انجام گردید. بعد از لخته شدن خون در دمای اتاق به کمک سانتریفوژ (۱۰ دقیقه ۳۰۰۰ دور در دقیقه) سرم آن جدا شده و در لوله‌های کوچک دردار با حجم نهایی ۱/۵ میلی‌لیتر تقسیم گردید. عوامل بیوشیمیایی مانند قند خون ناشتا (FBS)، تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول تام (TC)، لیپوپروتئین با وزن ملکولی بالا (HDL-C) بر روی سرم این بیماران اندازه‌گیری شدند [۱۳]. میزان کلسترول-LDL در افراد با میزان تری‌گلیسرید کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با استفاده از معادله فریدوالد محاسبه شد [۱۴]. دامنه تغییرات (CV) برای گلوکز سرم، کلسترول تام، کلسترول-HDL و تری‌گلیسرید کمتر از ۵٪ محاسبه گردید. سطح هموسیستئین، hsCRP و اینترلوکین-۶ به روش الیزا اندازه‌گیری شد.

**معیار انتخاب سندرم متابولیک:** سندرم متابولیک بر اساس تعریف [۱۵] Joint Interim Statement (JIS) در سال ۲۰۰۹ شامل دارا بودن ۳ شاخص از ۵ معیار زیر تعریف شد:

- ۱) سطح HDL-C پایین (کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان و کمتر از ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در زنان یا مصرف داروهای کاهش دهنده HDL-C)؛
- ۲) سطح تری‌گلیسرید بالا ( $\geq 150$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا مصرف داروهای کاهش دهنده تری‌گلیسرید)؛
- ۳) فشار خون بالا (فشار خون سیستولی  $\geq 130$  میلی‌متر جیوه یا فشار خون دیاستولی  $\geq 85$  میلی‌متر جیوه یا مصرف داروهای کاهش دهنده فشار خون)؛
- ۴) اختلال در هموستاز گلوکز خون (غلظت قند خون ناشتا  $\geq 100$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر)؛
- ۵) چاقی شکمی (دور کمر  $< 89$  سانتی‌متر در مردان و  $< 91$  سانتی‌متر در زنان) بر مبنای نقطه برش در جمعیت ایرانی تعریف شد [۱۶].

**محاسبات آماری:** نرمال بودن متغیرها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف ارزیابی شد. توصیف آماری برای

جدول ۱- میانگین ویژگی‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی افراد مورد بررسی به تفکیک در گروه مبتلا و غیر مبتلا به سندرم متابولیک

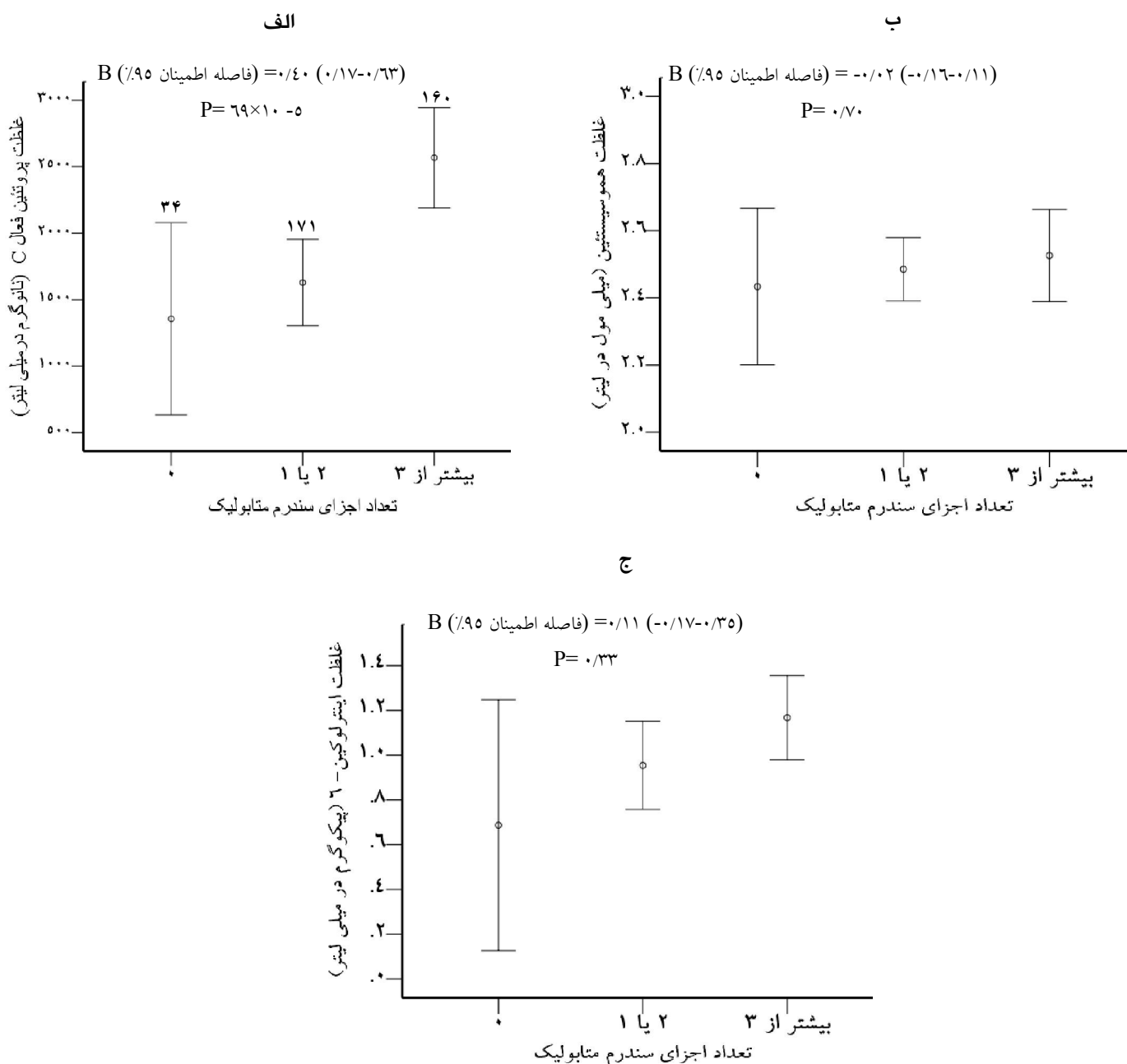
متغیرها	جمعیت کل (تعداد=۳۶۵)	مبتلا به سندرم متابولیک (تعداد= ۱۶۰)	غیر مبتلا سندرم متابولیک (تعداد=۲۰۵)
سن(سال)	۴۵/۷±۱۶/۲	۵۳/۷±۱۳/۸ <sup>†</sup>	۳۹/۵±۱۴/۹
نمایه توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۷/۶±۴/۴	۲۹/۸±۴/۴ <sup>†</sup>	۲۵/۸±۴/۱
دور کمر (سانتی‌متر)	۹۰/۹±۱۲/۷	۹۸/۹±۹/۳ <sup>†</sup>	۸۴/۵±۱۱/۲
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۸۹±۰/۰۱	۰/۹۵±۰/۰۷ <sup>†</sup>	۰/۸۵±۰/۰۹
نسبت دور کمر به قد	۰/۵۶±۰/۰۹	۰/۶۲±۰/۰۷ <sup>†</sup>	۰/۵۲±۰/۰۷
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۹۰/۳±۳۹/۲	۲۰۴/۶±۳۸/۲ <sup>†</sup>	۱۷۹/۱±۳۶/۴
کلسترول-HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴۱/۸±۹/۹	۳۸/۹±۹/۴ <sup>†</sup>	۴۴/۱±۹/۶
کلسترول-LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۱۸/۴±۳۳/۲	۱۲۶/۱±۳۴/۴ <sup>†</sup>	۱۱۲/۴±۳۱/۲
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱۵/۹±۱۷/۵	۱۲۵/۵±۱۸/۱ <sup>†</sup>	۱۰۸/۶±۱۳/۱
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)*	۷۱/۸±۱/۱	۷۵/۵±۱/۱ <sup>†</sup>	۹۶/۲±۱/۱
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)*	۱۳۱/۹±۱/۷	۱۷۹/۹±۱/۶ <sup>†</sup>	۱۰۳/۴±۱/۵
نسبت تری‌گلیسرید به کلسترول-HDL	۰/۱۲±۰/۰۴	۰/۱۴±۰/۰۴ <sup>†</sup>	۰/۱۱±۰/۰۳
نسبت کلسترول تام به کلسترول-HDL	۴/۷±۱/۴	۵/۵±۱/۴ <sup>†</sup>	۴/۲±۱/۱
نسبت کلسترول-LDL به کلسترول-HDL	۲/۹±۰/۹	۳/۳±۱/۱ <sup>†</sup>	۲/۶±۰/۸
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۹۹/۸±۵۶/۴	۱۱۳/۹±۸۱/۲ <sup>†</sup>	۸۸/۷±۱۵/۷
غلظت پروتئین واکنش دهنده C (نانوگرم در میلی‌لیتر)*	۱۰۰/۱±۳/۹	۱۵۸/۶±۳/۱ <sup>†</sup>	۶۹۹/۴±۴/۲
غلظت هموسیستئین (میکرومول در لیتر)*	۱۲/۲±۲/۱	۱۲/۵±۲/۴	۱۱/۹±۱/۹
غلظت اپیتروکین - ۶ (پیکوگرم در میلی‌لیتر)*	۲/۸±۳/۷	۳/۲±۳/۳	۲/۵±۳/۹

\*تبدیل لگاریتمی

<sup>†</sup> مقدار P<۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شده است

تدریجی معنی‌داری در سطح hsCRP دیده شد، به طوری که متوسط سطح hsCRP برابر ۶/۲۷، ۶/۵۹ و ۷/۵۱ نانوگرم در میلی‌لیتر بود (P<sub>trend</sub>=۲۳×۱۰-۵) (شکل ۱).

افراد مورد تحقیق براساس وجود تعداد اجزای سندرم متابولیک به سه زیرگروه تقسیم شدند: (۱) گروهی که حامل هیچ جزعی از سندرم متابولیک نبودند (۰)؛ (۲) گروهی که حامل یک یا دو جزء بودند (۱ یا ۲) و (۳) گروهی که حامل ۳ یا بیش از ۳ جزء بودند(≥۳). با افزایش تعداد اجزای سندرم متابولیک بعد از تعدیل جنس و سن، افزایش



شکل ۱- میانگین سطوح الف) hsCRP، ب) هموسیستئین و ج) اینترلوکین-۶ با افزایش تعداد اجزای سندرم متابولیک تعدیل شده برای جنس و سن؛ اعداد بالای میله‌ها نشان دهنده تعداد افراد در هر گروه می باشد

مخدوش‌کننده‌های بالقوه قبل از گنجاندن آنها در یک مدل برگشت خطی، یک آنالیز ارتباط پیرسون دو وارسته‌ای بین hsCRP، هموسیستئین، اینترلوکین-۶ و همه عوامل خطر متابولیک قلبی انجام شد (جدول ۲).

هم‌چنین، طبق آنالیز برگشت خطی تعدیل شده برای سن و جنس، افزایش ۴۰ درصدی در سطح hsCRP (۹۵٪ فاصله اطمینان: ۶۳ تا ۱۷٪) وقتی دیده شد که هر یک از اجزای سندرم متابولیک افزایش داشتند. برای شناسایی اثر

جدول ۲- ضریب همبستگی جزئی میان عوامل خطر ساز متابولیک قلبی و سطوح پروتئین واکنشگر سی، هموسیستئین و اینترلوکین-۶ در افراد مبتلا به سندرم متابولیک و افراد سالم

متغیرها	پروتئین واکنش دهنده C		هموسیستئین				اینترلوکین ۶	
	گروه مبتلا	گروه غیرمبتلا	گروه مبتلا	گروه غیرمبتلا	p	r	گروه مبتلا	گروه غیرمبتلا
جنس	۰/۱۵۰	۰/۰۵۹	۰/۰۳۳	۰/۰۳۳	<۰/۰۰۱	-۰/۲۷۳	۰/۸۹۹	-۰/۰۳۴
سن	۰/۰۹۲	۰/۲۴۷	۰/۰۵۳	۰/۰۵۶	<۰/۰۰۱	-۰/۱۶۸	۰/۲۳۷	۰/۰۴۲
نمایه توده بدن	۰/۱۹۵	۰/۳۴۸	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸	<۰/۰۰۱	-۰/۱۴۲	۰/۷۲۷	۰/۰۹۸
اندازه دور کمر	۰/۱۲۴	۰/۱۲۶	۰/۰۹۴	۰/۱۰۸	<۰/۰۰۱	-۰/۰۹۴	۰/۱۳۵	۰/۱۷۶
نسبت دور کمر به دور باسن	-۰/۰۴۳	۰/۶۰۰	۰/۰۱۷	۰/۸۳۲	<۰/۰۰۱	-۰/۱۸۶	۰/۱۸۰	۰/۱۱۲
نسبت دور کمر به قد	۰/۲۲۵	۰/۰۰۵	۰/۰۱۷	۰/۰۳۵	<۰/۰۰۱	-۰/۱۷	۰/۳۰۰	۰/۱۷۲
کلسترول تام	۰/۱۸۸	۰/۰۱۷	۰/۳۴۰	۰/۴۶۷	<۰/۰۰۱	-۰/۰۵۸	۰/۹۹۷	-۰/۰۱۸
کلسترول-HDL	۰/۰۴۴	۰/۵۸۳	۰/۰۶۷	۰/۰۷۵	-۰/۱۴۱	۰/۳۳۷	۰/۱۶۹	۰/۰۲۴
کلسترول-LDL	۰/۲۱۰	۰/۰۰۸	۰/۲۹۲	۰/۵۸۲	<۰/۰۰۱	۰/۰۴۴	۰/۷۹۵	۰/۰۰۳
فشار خون سیستولیک	۰/۰۲۹	۰/۷۱۸	۰/۱۵۳	۰/۹۷۹	۰/۰۰۲	۰/۰۲۸	۰/۲۹۵	۰/۰۷۵
فشار خون دیاستولیک*	-۰/۰۰۶	۰/۹۴۰	۰/۱۳۷	۰/۸۵۲	-۰/۰۱۵	۰/۰۱۳	۰/۵۰۲	۰/۰۵۲
تری گلیسرید*	-۰/۰۱۹	۰/۸۱۶	۰/۲۶۸	۰/۹۷۹	<۰/۰۰۱	-۰/۱۲۸	۰/۱۱۸	۰/۲۳۲
نسبت تری گلیسرید به HDL-C	-۰/۰۵۸	۰/۴۶۷	۰/۰۰۸	۰/۳۳۹	۰/۰۷۶	۰/۰۹۱	۰/۲۱۹	-۰/۰۶۳
نسبت کلسترول به HDL-C	۰/۰۸۴	۰/۲۸۹	۰/۰۰۴	۰/۳۶۶	۰/۰۰۷	۰/۰۰۴	۰/۱۹۲	-۰/۰۵۸
نسبت LDL-C به HDL-C	۰/۱۲۹	۰/۱۰۷	۰/۱۹۲	۰/۰۵۷	۰/۱۵۲	۰/۰۰۶	۰/۲۲۵	-۰/۰۳۸
قند خون ناشتا	۰/۰۵۱	۰/۵۲۰	۰/۱۰۵	۰/۵۸۹	۰/۰۴۳	۰/۱۳۵	۰/۱۹۶	۰/۰۴۹
غلظت هموسیستئین*	۰/۰۷۴	۰/۳۵۲	۰/۰۱۶	-	-	۰/۸۲۰	-	-۰/۰۴۹
غلظت پروتئین فعال C*	-	-	-	۰/۳۵۲	۰/۰۷۴	-	۰/۸۲۰	۰/۰۹۰
غلظت اینترلوکین-۶*	۰/۱۸۷	۰/۰۱۸	۰/۰۹۰	۰/۷۶۷	-۰/۰۲۴	۰/۲۰۲	۰/۴۸۳	-

\* تبدیل لگاریتمی

سیستولی، کلسترول تام، کلسترول-LDL، فشار خون دیاستولی، تری گلیسرید، نسبت دور کمر به قد، نسبت کلسترول تام به کلسترول-HDL و نسبت کلسترول-LDL به کلسترول-HDL داشت؛ متغیرهای مرتبط با اینترلوکین-۶ عبارت بودند از: اندازه دور باسن و نسبت دور کمر به قد؛ و متغیرهای مرتبط با هموسیستئین عبارت بودند از جنس، نسبت دور کمر به دور باسن و اندازه دور کمر. قوی ترین متغیرهای مرتبط با سطوح hsCRP، اینترلوکین-۶ و هموسیستئین برای آنالیز گام به گام خطی انتخاب شدند (جدول ۳).

در گروه مبتلا، سطح hsCRP رابطه مستقیمی را با افزایش نمایه توده بدنی، کلسترول تام، کلسترول-LDL، نسبت دور کمر به قد و اینترلوکین-۶ نشان داد؛ متغیرهای مرتبط با سطح اینترلوکین-۶ عبارت بودند از سن، نمایه توده بدنی، اندازه دور کمر، نسبت دور کمر به دور باسن، فشار خون سیستولی، نسبت دور کمر به قد و سطح hsCRP؛ به علاوه، سطح هموسیستئین رابطه مستقیمی با جنس و نسبت دور کمر به قد نشان داد. از سوی دیگر، در گروه نرمال، سطح hsCRP رابطه مستقیمی با سن، نمایه توده بدنی، اندازه دور کمر، نسبت دور کمر به دور باسن، فشار خون

جدول ۳- عوامل پیش‌گویی‌کننده برای هر یک از فاکتورهای التهابی مورد مطالعه به تفکیک در افراد مبتلا به سندرم متابولیک

افراد سالم					
متغیرها	گروه	فاکتور پیش‌بینی‌کننده	$\beta$	p	$R^2$ تعدیل شده
غلظت پروتئین فعال C*	مبتلا	اندازه دور کمر به قد	۰/۲۳	<۰/۰۰۱	۰/۰۵۳
	سالم	اندازه دور کمر به قد	۰/۴۰	<۰/۰۰۱	۰/۱۶۵
غلظت هموسیستئین*	مبتلا	اندازه دور کمر به قد	۰/۱۷	<۰/۰۰۱	۰/۰۶۷
	سالم	اندازه دور کمر به دور باسن	۰/۱۹	۰/۰۰۹	۰/۰۳۵
غلظت ایترلوکین-۶*	مبتلا	اندازه دور کمر به قد	۰/۳۰	<۰/۰۰۱	۰/۰۸۹
	سالم	اندازه دور کمر	۰/۱۷	<۰/۰۰۱	۰/۰۳۱

\*تبدیل لگاریتمی.

مطالعه حاضر، افزایش چشمگیری در سطوح hsCRP، ایترلوکین-۶ و هموسیستئین در افراد مبتلا به سندرم متابولیک دیده شد. آنالیز رگرسیون خطی چندگانه نشان داد که نسبت اندازه دور کمر به قد به عنوان مهمترین متغیر مستقل در غلظت‌های hsCRP، هموسیستئین و ایترلوکین-۶ در افراد مبتلا به سندرم متابولیک می‌باشد، که این مشاهدات مطابق با گزارش‌های قبلی در سایر جمعیت‌ها بود [۲۰، ۱۹]. نسبت اندازه دور کمر به قد در مقایسه با نمایه توده بدنی به‌عنوان یک هشدار زود هنگام برای خطرات قلبی حساسیت بالاتری دارد که با تمام فاکتورهای خطرساز چاقی و سندرم متابولیک همراه است و می‌تواند مرگ و میر و بیماری را در مطالعات آینده‌نگر پیش‌بینی کند، که اغلب بهتر از نمایه توده بدنی می‌باشد [۲۲، ۲۱]. همچنین، کاربرد نسبت اندازه دور کمر به قد می‌تواند افراد را در دامنه متوسط نمایه توده بدنی شناسایی کند که دارای خطر متابولیکی بالاتری هستند و تقریباً به‌خاطر آن است که ارتباط نزدیکی با چاقی مرکزی دارد [۲۳]. در جمعیت‌های مختلف، نسبت اندازه دور کمر به قد می‌تواند حساس‌تر از دور کمر باشد زیرا شامل تعدیل با وضعیت‌های مختلف بوده و رابطه منفی قد و فاکتورهای مختلف خطر متابولیکی را نشان می‌دهد [۲۷-۲۴].

بهترین پیش‌بینی‌کننده hsCRP، ایترلوکین-۶ و هموسیستئین برای هر سه سطح در افراد مبتلا به سندرم متابولیک، نسبت اندازه دور کمر به قد بود، ولی در افراد سالم به ترتیب، نسبت اندازه دور کمر به قد، اندازه دور کمر و نسبت اندازه دور کمر به دور باسن بهترین پیش‌بینی‌کننده برای سطوح فاکتورهای التهابی مذکور بودند.

## بحث

بررسی ارتباط میان سطوح hsCRP، هموسیستئین و ایترلوکین-۶ با عوامل خطرساز متابولیکی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک و افراد سالم نشان داد که فاکتورهای التهابی منتخب با توجه به سن و جنس در افراد مبتلا به سندرم متابولیک افزایش چشمگیری نسبت به افراد سالم دارند. همچنین، با افزایش تعداد اجزای سندرم متابولیک مشخص شد که سطوح این فاکتورها افزایش چشمگیری داشتند. مطالعات نشان داده‌اند که التهاب، فرد را مستعد ابتلا به آترواسکلروزیس می‌کند که با ویژگی‌های سندرم متابولیک همراه است [۱۷]. یافته‌های کنونی حاکی از ارتباط مستقیم میان فاکتورهای التهابی hsCRP، هموسیستئین و ایترلوکین-۶ با نسبت اندازه دور کمر به قد در افراد مبتلا به سندرم متابولیک می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که رابطه بارزی میان سطح hsCRP و سندرم متابولیک وجود دارد [۱۸]. در

اینترلوکین-۶ و هموسیستئین بگذارند و رابطه میان آنها و پارامترهای متابولیکی را کنترل کنند.

این پژوهش نقاط قوتی نیز داشت. بر اساس جستجوی نویسندگان تا زمان نگارش مقاله، این تحقیق اولین بررسی بر روی رابطه سطح hsCRP، هموسیستئینواینترلوکین-۶ با فاکتورهای خطر قلبی متابولیکی و سندرم متابولیک در جمعیت تهرانی در ایران است. مطالعه حاضر شواهد بیشتری برای رابطه چاقی با فاکتورهای التهابی فوق فراهم کرد و رابطه میان سطوح hsCRP، هموسیستئینواینترلوکین-۶ و افزایش خطر سندرم متابولیک را برای اولین بار در ایران اثبات نمود. در نتیجه، سطح hsCRP ارتباط گسترده‌ای با فاکتورهای خطر متابولیکی دارد. به علاوه، نسبت اندازه دور کمر به قد پیش‌بینی‌کننده خوبی برای افزایش سطوح hsCRP، هموسیستئین و اینترلوکین-۶ مرتبط با سندرم متابولیک می‌باشد. پیشنهاد می‌شود مطالعات بعدی در یک جمعیت بزرگ‌تر و بر روی قومیت‌های مختلف انجام شود تا این یافته‌ها، تایید کننده کل جمعیت ایرانی باشد. شیوع بالای سندرم متابولیک در این جمعیت دال بر لزوم غربال فاکتورهای خطر متابولیکی و سندرم متابولیک و لزوم شناخت بهتر علل و سازوکار این فاکتورها می‌باشد، و به درجه دخالت در مواردی مانند رژیم غذایی و فعالیت بدنی ارتباط پیدا می‌کند تا فاکتورهای خطر کاهش یابند و خطر بروز بیماری کمتر شود.

### سپاسگزاری

هزینه انجام این پژوهش توسط صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور با کد ۸۳۰۷۵ تامین شده است. از همه افرادی که در انجام این پژوهش همکاری داشته‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

هر یک از اجزای سندرم متابولیک به صورت جداگانه جزء عوامل خطر ساز مرگ و میر و بیماری‌های قلبی-عروقی محسوب می‌شوند. افراد مبتلا به سندرم متابولیک دو برابر بیشتر از افراد دیگر در اثر بیماری قلبی-عروقی و سه برابر بیشتر از اثر حمله قلبی و سکته می‌میرند. آدیپوز درون‌شکمی نقش اصلی را در افزایش خطر متابولیکی قلبی دارد [۲۹، ۲۸]. بافت چربی احشایی بافت فعال اصلی متابولیکی است که سایتوکین‌های پیش‌التهابی و پروترومبیوتیک مختلفی را تولید می‌کند. به علاوه، رابطه میان کبد چرب و بافت آدیپوز احشایی شکمی با سندرم متابولیک در مطالعه قلب جکسون مطالعه شد [۳۰]. بافت آدیپوز احشایی شکمی و کبد چرب روابط مستقل از خطر قلبی متابولیکی داشته و این رابطه برای بافت آدیپوز احشایی شکمی قوی‌تر از کبد چرب است.

در یک مطالعه مورد-شاهدی توسط Yusuf و همکاران [۳۱]، عوامل قلبی متابولیکی شناسایی شدند که با خطر انسداد میوکارد ارتباط داشتند. نتایج این مطالعه ثابت کرد که نسبت اندازه دور کمر به قد در مقایسه با نمایه توده بدنی و دور کمر پیش‌بینی کننده بهتری برای ابتلا به سندرم متابولیک می‌باشد. اخیراً در مطالعاتی که بر روی بیش از ۳۰۰ هزار بزرگسال به دست آمده است، حق تقدم نسبت دور کمر به قد به عنوان یک عامل خطر قلبی متابولیکی نسبت به اندازه دور کمر و نمایه توده بدنی نشان داده شده است [۳۲].

برخی از محدودیت‌های مطالعه پیش رو شامل موارد زیر می‌باشد: (۱) حجم کم جمعیت مورد مطالعه؛ (۲) نبود اندازه‌گیری وزن چربی و انتشار چربی بدن که می‌تواند تاثیر بالقوه‌ای روی سطوح hsCRP، اینترلوکین-۶ و هموسیستئین داشته باشد و می‌تواند رابطه میان چاقی و فاکتورهای التهابی را روشن کند؛ و (۳) فقدان بررسی دقیق در مورد عادات غذایی که می‌تواند تاثیر بالقوه‌ای بر روی تولید hsCRP،



## مأخذ

- 1- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763-78.
- 2- Strandberg TETilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1057-60.
- 3- He Y, Jiang B, Wang J, Feng K, Chang Q, Fan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1588-94.
- 4- Libby P, Ridker PMMaseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- 5- Ridker PM, Buring JE, Cook NRRifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
- 6- Heald AH, Anderson SG, Ivison F, Laing I, Gibson JMCruickshank K. C-reactive protein and the insulin-like growth factor (IGF)-system in relation to risk of cardiovascular disease in different ethnic groups. *Atherosclerosis* 2003; 170: 79-86.
- 7- Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JERidker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1668-73.
- 8- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
- 9- Wald DS, Law MMorris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202.
- 10- Agoston-Coldea L, Mocan T, Dobie L, Marginean ALupu S. The association between homocysteine level and metabolic syndrome in patients of prior myocardial infarction. *Rom J Intern Med* 2010; 48: 151-8.
- 11- Farhadi D. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1632; *author reply* 1632-3.
- 12- Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: *Tehran Lipid and Glucose Study phase II*. *Trials* 2009; 10: 5.
- 13- Azizi F, Emami H, Salehi P, Ghanbarian A, Mirmiran P, Mirbolooki M, et al. Cardiovascular risk factors in the elderly: the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10: 65-73.
- 14- Friedewald WT, Levy RIFredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- 15- 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: 1640-5.
- 16- Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, Sharifian AKelishadi R. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care* 2009; 32: 1092-7.
- 17- Devaraj S, Rosenson RSJialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 431-53.
- 18- Belfki H, Ben Ali S, Bougateg S, Ben Ahmed D, Haddad N, Jmal A, et al. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in a Tunisian population. *Eur J Intern Med* 2012; 23: e5-9.
- 19- Saiki O, Kuhara M, Kikuchi N, Shiraishi Suda H. Evaluation of lasting high levels of CRP among the patients with metabolic syndrome. *Inflammation* 2012; 35: 730-5.
- 20- Gobel RJ, Jensen SM, Frokiaer H, Molgaard CMichaelson KF. Obesity, inflammation and metabolic syndrome in Danish adolescents. *Acta Paediatr* 2012; 101: 192-200.
- 21- Cox BDWhichelow M. Ratio of waist circumference to height is better predictor of death than body mass index. *BMJ* 1996; 313: 1487.
- 22- Patel S, Unwin N, Bhopal R, White M, Harland J, Ayis SA, et al. A comparison of proxy measures of abdominal obesity in Chinese, European and South Asian adults. *Diabet Med* 1999; 16: 853-60.

- 23- Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T, Sakurai Y, Kosaka K. Health risks among Japanese men with moderate body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 358-62.
- 24- Pannu R, Snyder JE. Waist-hip ratio is a practical and valid predictor of CAD risk. *ACP J Club* 2008; 148: A9; author reply A9.
- 25- De Nicola L, Conte G. Waist: hip ratio is a better predictor of cardiovascular risk than BMI in patients with moderate CKD. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 592-3.
- 26- Henriksson KM, Lindblad U, Agren B, Nilsson-Ehle P, Rastam L. Associations between body height, body composition and cholesterol levels in middle-aged men. the coronary risk factor study in southern Sweden (CRISS). *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 521-6.
- 27- Sayeed MA, Mahtab H, Latif ZA, Khanam PA, Ahsan KA, Banu A, et al. Waist-to-height ratio is a better obesity index than body mass index and waist-to-hip ratio for predicting diabetes, hypertension and lipidemia. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2003; 29: 1-10.
- 28- McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-90.
- 29- Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005;28:1769-78.
- 30- Taylor HA, Jr., Wilson JG, Jones DW, Sarpong DF, Srinivasan A, Garrison RJ, et al. Toward resolution of cardiovascular health disparities in African Americans: design and methods of the Jackson Heart Study. *Ethn Dis* 2005; 15: S6-4-17.
- 31- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
- 32- Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012; 13: 275-86.