

ارتباط سندرم متابولیک، پروتئین واکنشی C و بیماری مزمن کلیوی در سالمندان آسایشگاه کهریزک

(مقاله پژوهشی)

حسین فخرزاده^{۱*}، مریم قادرپناهی^{۲،۳}، فرشاد شریفی^{۴،۵}، احمد علی اکبری کامرانی^۵، زهره بادامچی زاده^{۶،۷}، مژده میرعارفین^{۳،۷}، ربابه صحاف^۷

چکیده

هدف: در این مطالعه ارتباط بینایی میان پروتئین واکنشی C، سندرم متابولیک و بیماری مزمن کلیوی در گروهی از سالمندان ایرانی مورد بررسی قرار گرفت. روش بررسی: در این مطالعه مقطعی، ۱۲۲ سالمند از میان ۱۲۲۰ سالمند مقیم آسایشگاه خیریه کهریزک با میانگین سنی $71/9 \pm 6/73$ مورد مطالعه قرار گرفتند. سندرم متابولیک و بیماری مزمن کلیوی بترتیب بر اساس شاخص های برنامه آموزش ملی کلسترول - پانل درمانی بزرگسالان III و میزان فیلتراسیون گلوبولین زدۀ تخمین زده شده < 60 میلی متر در دقیقه در $73/1$ متر مربع تعریف شدند. پروتئین واکنشی C ≥ 3 میلی گرم در دسی لیتر بعنوان پروتئین واکنشی C بالادر نظر گرفته شد. یافته ها: بیماری مزمن کلیوی در نمونه های دارای سندرم متابولیک و بدون سندرم متابولیک بترتیب $9/82$ و $3/59$ درصد بود ($P < 0/006$). نمونه های دارای سندرم متابولیک و پروتئین واکنشی C بالا نسبت به نمونه های بدون سندرم متابولیک و پروتئین واکنشی C پایین، از شانس $7/1$ برابری بیشتری برای داشتن بیماری مزمن کلیوی برخوردار بودند. نتیجه گیری: سندرم متابولیک عامل خطری برای بیماری مزمن کلیوی در جمعیت مسن این مطالعه بود. همچنین نسبتهای شانس بیماری مزمن کلیوی در حضور پروتئین واکنشی C بالا و سندرم متابولیک، بطور معنی داری افزایش یافت.

کلید واژه ها: سندرم متابولیک، پروتئین واکنشی C، بیماری مزمن کلیوی، سالمندان

۱-دانشیار قلب و عروق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران
۲-کارشناس ارشد تغذیه مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران
۳-محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران
MD، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی.
۵- دانشیار طب سالمندان مرکز تحقیقات سالمندی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی.
۶-کارشناس پرستاری مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران
۷- استادیار، MD، مرکز تحقیقات سالمندی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
تاریخ ارسال: ۲۳/۲/۸۸
*نشانی: تهران - خیابان کارگر شمالی - بیمارستان دکتر شریعتی - طبقه پنجم - مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران - دکتر حسین فخرزاده
تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ - ۰۲۱
فکس: ۸۸۲۲۰۰۵۲ - ۰۲۱
پست الکترونیک: fakhrzad@tums.ac.ir

مقدمه:

عروقی و مرگ نابهنگام است (۱۷-۱۵).

تشخیص و درمان عوامل خطر مربوط به CKD ممکن است بهترین تدبیر جهت پیشگیری و به تأخیر انداختن پیامدهای سوء آن باشد. در تنها مطالعه طولی که در ایران صورت گرفته، مشخص شد که خطر MS برای ایجاد CKD به شدت تحت تأثیر حضور دیابت و پرفشاری بود (۱۰) درحالیکه نتایج این مطالعه مغایر با یافته های تحقیقاتی است که نشان دادند پس از تعدیل دیابت و پرفشاری، سندرم متابولیک به طور مستقل با ایجاد CKD مرتبط بود (۱۳، ۱۲، ۹، ۵)

از سوی دیگر، ارتباطی میان پروتئین واکنشی (CCRP) بعنوان یک مشخصه التهابی با سندرم متابولیک مشاهده شده

سندرم متابولیک با جمع شدن گروهی از عوامل خطر همچون چاقی شکمی، فشارخون بالا، لیپوپروتئین با چگالی بالای (HDL-C) کم، تری گلیسرید بالا، قندخون ناشتای بالا، متجلی می شود (۱). بررسی ها نشان می دهد که حداقل ۲۰٪ جمعیت بزرگسال و ۴۰٪ افراد مسن بالای ۶۰ سال در جوامع غربی مبتلا به سندرم متابولیک هستند (۲)، این رقم برای بزرگسالان ایرانی تا ۲۷٪ برآورد شده است (۳).

ارتباطی میان سندرم متابولیک (MS) و بیماری مزمن کلیوی (CKD) در مطالعات مقطعی (۹-۴) و مطالعات طولی (۱۴-۱۰) نشان داده شده است. CKD یک عامل خطر بزرگ برای بیماری کلیوی مرحله نهایی، بیماریهای قلبی -

جیوه ای استاندارد، کالیبره گردید. اندازه گیری وزن و قد، با حداقل پوشش و بدون کفش، صورت گرفت. وزن با ترازوی سه اهرمی با دقت ۰/۱ کیلوگرم اندازه گیری شد و دستگاه به ازای هر بار وزن کشی با وزنه استاندارد یک و پنج کیلوگرمی، کالیبره گردید. قد با قد سنج سکا با دقت ۰/۵ سانتی متر و در وضعیت ایستاده در کنار دیوار، اندازه گیری شد. نمایه توده بدن (BMI) از تقسیم وزن بدن (به کیلوگرم) بر مجذور قد (به متر مربع) محاسبه شد. دور کمر با استفاده از یک متر نواری غیر قابل ارتجاع با دقت ۰/۵ سانتی متر بدون تحمیل هر گونه فشاری به بدن در باریک ترین ناحیه آن در حالت انتهای بازدم طبیعی ارزیابی شد. جهت اندازه گیری چربی ها، قند و کراتینین سرم، پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه، عمل خون گیری صورت گرفت. سپس بلافاصله با عمل سانتریفوژ با سرعت ۳۵۰۰ rpm، سرم نمونه های خونی از لخته جدا شد و نمونه های سرم تا زمان انجام آزمایشات در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. قند خون ناشتا با استفاده از کیت های GOD-PAP، کلاسترول با استفاده از کیت های CHOD-PAP، تری گلیسرید با استفاده از کیت های GPO-PAP و HDL-C با استفاده از کیت های Direct و همگی به روش کالری متریک آنزیماتیک توسط دستگاه اتوآنالیزور هیتاچی مدل ۹۰۲ اندازه گیری شدند. کراتینین سرم توسط کیت Jaff و به روش کالری متریک آنزیماتیک اندازه گیری شد. پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا (CRP-Enzymetic-Immunturbidometric) به روش اندازه گیری گردید.

مطابق با ملاک پانل درمانی III بزرگسالان (ATP III)، نمونه های دارای سه عامل خطر یا بیشتر از عوامل خطر هیپرتری گلیسریدمی، HDL-C پایین، فشار خون بالا و قند خون ناشتای بالا، مبتلا به سندرم متابولیک بودند (۱). تری گلیسرید $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ، معرف هیپر تری گلیسریدمی و HDL-C کمتر از 40 mg/dl در مردان و کمتر از 50 mg/dl در زنان، نشانگر HDL-C پایین بود. فشار خون بالا به فشارخون سیستولیک $\leq 130 \text{ mmHg}$ و یا فشار خون

است (۱۸). همچنین نقش التهاب در پاتوژنز سندرم متابولیک مطرح شده است (۲۰-۱۹). در مطالعه ای، افزایش CRP با افزایش شیوع CKD مرتبط بود و نسبت شانس (odds ratio:OR) CKD با CRP بالا و حضور سندرم متابولیک، افزایش یافت (۷).

با توجه به بررسی های ما که نشان می دهد تنها یک مطالعه طولی در زمینه سندرم متابولیک و CKD در جمعیت بزرگسال ایرانی صورت گرفته، مطالعه مقطعی حاضر با هدف بررسی ارتباط بین CRP، سندرم متابولیک و خطر CKD در سالمندان ایرانی مقیم بنیاد کهریزک انجام شد.

روش بررسی:

در مطالعه مقطعی حاضر از بین ۱۲۲۰ سالمند ساکن آسایشگاه خیریه کهریزک ۶۰ سال و بالاتر، ۲۱۲ فرد بدون بیماریهای پیشرفته کلیوی، کبدی و قلبی و اختلال سطح هوشیاری که داوطلب ورود به این مطالعه بودند بر اساس کد رایانه ای پرونده هایشان بطور تصادفی ساده انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند.

اطلاعات مربوط به خصوصیات دموگرافیک شامل سن، جنس، وضعیت تحصیلی و استعمال سیگار توسط یک پرستار آموزش دیده با استفاده از پرسشنامه استاندارد جمع آوری شد. اطلاعات مربوط به استفاده از داروهای ضد پرفشاری خون، هیپو گلیسمیک و انسولین از پرونده های پزشکی بیماران استخراج شد. فشارخون و مشخصه های تن سنجی توسط پرستار آموزش دیده اندازه گیری شد. برای هر یک از نمونه ها، فشار خون در سه نوبت مجزا و هر بار پس از ۵ دقیقه استراحت و در وضعیت خوابیده اندازه گیری شد و میانگین آنها به عنوان فشار خون نهایی، تلقی شد. از افراد درخواست شد که حداقل ۳۰ دقیقه قبل از اندازه گیری فشار خون از انجام فعالیت بدنی، استعمال سیگار و مصرف نوشیدنیهای کافئینه، خودداری کنند. فشارخون توسط دستگاه فشارسنج دیجیتال Omron مدل Nv کالیبره شده اندازه گیری شد. پس از هر صد بار اندازه گیری، فشارسنج با یک فشارسنج

یا انسولین تعریف گردید. به منظور تعیین ارتباطات بینابینی میان سطح CRP و سندرم متابولیک، نمونه‌ها به ۴ گروه: گروه ۱، CRP پایین/بدون سندرم متابولیک، گروه ۲، CRP بالا/بدون سندرم متابولیک، گروه ۳، CRP پایین/دارای Modification of Diet in Renal Disease ۱ سندرم متابولیک، گروه ۴، CRP بالا/دارای سندرم متابولیک تقسیم شدند. نسبت‌های شانس گروه‌های ۲، ۳ و ۴ نسبت به گروه ۱ تعیین شدند. برهم کنش CRP بالا و حضور و غیبت سندرم متابولیک در مدل‌های رگرسیون لجستیک چندگانه، بررسی گردید. کلیه تجزیه و تحلیل‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۵ صورت گرفت و از نظر آماری $P < 0/05$ ، معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها:

از بین کل نمونه‌های شرکت کننده (۱۲۲ نفر)، ۳۳/۳ درصد، سندرم متابولیک داشتند و از میان آنها به ترتیب ۸۲/۹، ۸۲/۹، ۷۰/۷، ۳۶/۶، ۹۰/۲ درصد دارای فشارخون بالا، هیپر تری گلیسریدمی، چاقی شکمی، سطح گلوکز ناشتای بالا و سطح HLD-C پایین بودند. ۳۷/۷ درصد از کل نمونه‌ها سطح بالای (CRP \geq mg/dl^۳) داشتند. اگرچه به غیر از قند خون ناشتای بالا، شیوع بقیه اجزای سندرم متابولیک و خود سندرم متابولیک در زنان نسبت به مردان بیشتر بود، تنها شیوع چاقی شکمی و سندرم متابولیک در زنان نسبت به مردان بطور معنی داری بالاتر بود (نمودار ۱). خصوصیات دموگرافیک و بیوشیمیایی نمونه‌ها بر اساس ابتلاء به سندرم متابولیک در جدول ۱ آمده است. در مقایسه با نمونه‌های بدون سندرم متابولیک، افراد دارای سندرم متابولیک، چاق تر بودند. هیچ تفاوت معنی داری میان سطح CRP و CRP بالا، در نمونه‌های دارای سندرم متابولیک و بدون سندرم متابولیک مشاهده نگردید.

دیاستولیک ≤ 85 mmhg و یا استفاده از داروهای ضد پرفشاری و قند خون ناشتای بالا به قند خون ناشتای ≤ 126 mg/dl و یا درمان با داروهای هیپوگلیسمیک یا انسولین اطلاق گردید. دور کمر بیشتر از 102 cm در مردان و بیشتر از 88 cm در زنان نیز بیانگر چاقی شکمی بود. میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) با استفاده از معادله خلاصه شده از اطلاعات مطالعه MDRD ۱ تخمین زده شد (۲۱). بر اساس راهنمای بنیاد ملی کلیه آمریکا، $eGFR < 60/1$ ml/min/²m^{۷۳}، بعنوان تعریف CKD در نظر گرفته شد (۱۵). همچنین مطابق با توصیه‌های شورای انجمن قلب آمریکا و مراکز مربوط به کنترل بیماری (CRP \leq CRP AHA/CDC)، mg/dl^۳، بعنوان CRP بالا، تعیین گردید (۲۲).

متغیرهای پیوسته به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شدند و با استفاده از t-test مقایسه شدند. متغیرهای گسسته به صورت درصد بیان شدند و توسط تست χ^2 مقایسه شدند. شیوع CKD بر اساس تعداد اجزای سندرم متابولیک محاسبه شد، بدلیل کم بودن تعداد نمونه‌های دارای ۵ و ۴ جز سندرم متابولیک، این دو گروه به عنوان یک گروه در نظر گرفته شدند و شیوع CKD در گروه‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ یا ۵ تعیین گردید. جهت تعیین عوامل منجر شونده به CKD، از آنالیز رگرسیون لجستیک استفاده شد. پس از تعدیل بر اساس سن، جنس، نمایه توده بدنی (BMI)، وضعیت استعمال سیگار و سطح تحصیلات، نسبت‌های شانس مربوط به هر یک از اجزای سندرم متابولیک و سندرم متابولیک همراه با CRP بالا، تعیین گردید. از آنجا که پرفشاری خون و دیابت، مهم‌ترین فاکتورهای خطر مشخص شده برای CKD هستند، ارتباط بین CKD با سندرم متابولیک پس از حذف نمونه‌های با پرفشاری خون و دیابت به طور جدا گانه، بررسی گردید. پرفشاری به صورت فشار خون سیستولیک ≤ 140 mmhg و یا فشار خون دیاستولیک ≤ 90 mmhg و یا استفاده از داروهای ضد پرفشاری خون و دیابت به صورت قند خون ناشتای ≤ 126 mg/dl و یا درمان با داروهای هیپوگلیسمیک

جدول ۱- خصوصیات نمونه های دارای سندرم متابولیک و بدون سندرم متابولیک

| P | نمونه های بدون سندرم متابولیک (تعداد=۸۱) | نمونه های دارای سندرم متابولیک (تعداد=۴۱) | |
|--------|--|---|---|
| ۰/۰۳ | ۷۳/۲۲±۱۰/۶۵ | ۷۴/۴۱±۸/۷۶ | سن (سال) |
| <۰/۰۰۰ | ۵۱/۹ | ۳۱/۷ | مرد (درصد) |
| ۰/۰۰۸ | ۱۴/۸ | ۴/۹ | تحصیلات دیپلماتی (درصد) |
| ۰/۰۰۸ | ۱۸/۵ | ۷/۳ | هم اکنون سیگاری بودن (درصد) |
| <۰/۰۰۰ | ۱۲۵/۳۴±۲۳/۳۴ | ۱۴۲/۶±۲۵/۰۷ | فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه) |
| ۰/۰۰۸ | ۷۴/۳۵±۱۵/۴۸ | ۷۹/۳۹±۱۴/۶۲ | فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه) |
| ۰/۳۰ | ۲۴/۶۸±۵/۱۳ | ۲۷/۰۳±۶/۵۴ | نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع) |
| <۰/۰۰ | ۸۸/۴۳±۱۲/۱۵ | ۹۷/۹۸±۱۲/۹۱ | دور کمر (سانتی متر) |
| <۰/۰۰ | ۸۸/۷۹±۱۰/۸۴ | ۱۱۲/۲۶±۰/۳۴ | سطح گلوکز خون ناشتا (میلی مول در لیتر) |
| <۰/۰۰ | ۴۶/۵۳±۱۲/۶۹ | ۳۸/۱۲±۸/۳۷ | سطح کلسترول لیپو پروتئین با دانسیته بالا (میلی مول در لیتر) |
| <۰/۰۰ | ۱۲۳/۵±۱۷/۰۵ | ۱۹۸/۲۶±۶۷/۱۳ | سطح تری گلیسرید سرم (میلی مول در لیتر) |
| ۰/۱۰ | ۱/۲±۰/۳۴۹ | ۱/۳۲±۰/۴۳ | سطح کراتینین سرم (میلی گرم در دسی لیتر) |
| ۰/۰۲ | ۵۶/۱۴±۱۹/۲۹ | ۴۷/۹۶±۱۷/۲۹ | میران فیلتراسیون گلومرولی تخمین زده شده (میلی لیتر در دقیقه در ۱/۷۳ متر مربع) |
| ۰/۰۰ | ۵۹/۳ | ۸۲/۹ | بیماری مزمن کلیوی (درصد) |
| ۰/۳۰ | ۳/۵۴±۴/۱۹ | ۴/۴۴±۵/۱۹ | پروتئین واکنشی C (درصد) |
| ۰/۲۰ | ۳۴/۶ | ۴۳/۹ | افزایش پروتئین واکنشی C (درصد) |

معیارها به صورت میانگین \pm انحراف معیار و یا درصد بیان شده اند.

بیماری مزمن کلیوی به صورت میران فیلتراسیون گلومرولی تخمین زده شده کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه در ۱/۷۳ متر مربع تعریف شده است.

افزایش پروتئین واکنشی C به صورت پروتئین واکنشی ≤ 3 میلی گرم در دسی لیتر تعریف شده است.

متابولیک ($P=0.255$) و CRP پایین/دارای سندرم متابولیک و CRP بالا/دارای سندرم متابولیک ($P=0.955$) مشاهده نگردید.

در یک مدل چند متغیره، از میان اجزای سندرم متابولیک و سطح CRP بالا، تنها فشار خون بالا (نسبت های شانس ۴/۰۱۱؛ [OR]؛ فاصله اطمینان ۹۵٪، ۱۰/۳۷۲-۱/۵۵۱) و تری گلیسرید بالا (OR، ۲/۲۷۳؛ فاصله اطمینان ۹۵٪، ۱/۲۵۵-۸/۵۳۴) بطور مستقل با شیوع CKD مرتبط بودند. در نهایت پس از چندین تعدیل، سندرم متابولیک، یک عامل خطر معنی دار برای CKD به شمار آمد (OR، ۵/۸۱۷؛ فاصله اطمینان ۹۵٪، ۱۹/۵۸۰-۱/۷۲۸) (جدول ۲).

شیوع CKD در کل نمونه ها، ۶۲/۲ درصد بود و شیوع آن در بین نمونه های دارای سندرم متابولیک (۸۲/۹) نسبت به افراد بدون سندرم متابولیک (۵۹/۳) به طور معنی داری بیشتر بود ($P<0.006$). شیوع CKD با افزایش اجزای سندرم متابولیک افزایش یافت اگرچه این ارتباط در نمونه های دارای دو جزء سندرم متابولیک یافت نشد (نمودار ۲). پس از طبقه بندی بر اساس سطح CRP، شیوع CKD در گروههای با CRP پایین/بدون سندرم متابولیک، CRP بالا/بدون سندرم متابولیک، CRP پایین/دارای سندرم متابولیک، CRP بالا/دارای سندرم متابولیک، به ترتیب، ۵۴/۷، ۶۷/۹، ۸۲/۶، ۸۳/۳ بود (نمودار ۳). با این وجود، تفاوت معنی داری میان گروههای CRP پایین/بدون سندرم متابولیک و CRP بالا/بدون سندرم

جدول ۲- نسبت‌های شانس بیماری مزمن کلیوی مرتبط با اجزای سندرم متابولیک و پروتئین واکنشی C

| P | تعدیل نشده نسبت شانس (۹۵٪ فاصله اطمینان) | P | تعدیل شده بر اساس سن و جنس نسبت شانس (۹۵٪ فاصله اطمینان) | P | تعدیل شده بر اساس چند متغیر S نسبت شانس (۹۵٪ فاصله اطمینان) |
|---|--|---|---|---|---|
| ۰ | ۳/۰۴ (۱/۳۲) | ۰ | ۲/۶۹ (۱/۱۴) | ۰ | ۴/۰۱ (۱/۵۵) |
| ۰ | ۰/۸۸ (۰/۳۲) | ۰ | ۰/۹۶ (۰/۳۴) | ۰ | ۱/۲۰ (۰/۳۷-۳/۸۹) |
| ۰ | ۱/۶۵ (۰/۷۳) | ۰ | ۱/۳۸۲ (۰/۵۸) | ۰ | ۱/۴۰ (۰/۴۳-۴/۵۱) |
| ۰ | ۲/۳۹ (۱/۰۵) | ۰ | ۲/۳۸۳ (۱/۰۱) | ۰ | ۳/۲۷ (۱/۲۵-۸/۵۳) |
| ۰ | ۱/۰۹ (۰/۵۰) | ۰ | ۱/۰۴۵ (۰/۴۳۶) | ۰ | ۰/۹۶ (۰/۳۹-۲/۳۵) |
| ۰ | ۳/۲۳ (۱/۳۲) | ۰ | ۳/۱۰ (۱/۱۹) | ۰ | ۵/۸۱ (۱/۷۲) |
| ۰ | ۱/۶۵ (۰/۷۳) | ۰ | ۲/۱۵ (۰/۹۰) | ۰ | ۲/۲۳ (۰/۸۵-۵/۸۵) |

S= تعدیل شده بر اساس سن، جنس، نمایه توده بدنی، استعمال سیگار، تحصیلات بالای دبیرستان

* فشار خون سیستولیک ≤ 130 میلی متر جیوه و یا دیاستولیک ≤ 85 میلی متر جیوه و یا استفاده از داروهای ضد

پرفشاری

† قند خون ناشتای ≤ 110 میلی گرم در دسی لیتر یا استفاده از انسولین یا داروی هیپو گلیسمیک

در مقایسه با کمتر از ۳ جز

متابولیک به ترتیب ۱/۰۹۳ (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۱/۲۵۰-۰/۹۵۵) و ۱/۱۸۲ (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۲/۴۶۱-۰/۵۶۸) بود. نمونه های دارای CRP بالا و سندرم متابولیک، افزایش ۱/۷۱ برابری در نسبت‌های شانس مربوط به CKD داشتند (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۲/۸۴۹-۱/۰۲۹) (جدول ۳).

جهت تعیین ارتباط بینایی میان سطح CRP و سندرم متابولیک، نمونه های مطالعه بر اساس حضور و غیبت سندرم متابولیک و سطح بالا و پایین CRP به چهار گروه تقسیم شدند. در مقایسه با CRP پایین/بدون سندرم متابولیک، نسبت‌های شانس تعدیل شده چند متغیره CKD برای CRP بالا/بدون سندرم متابولیک و CRP پایین/دارای سندرم

جدول ۳- نسبت‌های شانس بیماری مزمن کلیوی مرتبط با سطح پروتئین واکنشی C و سندرم متابولیک

| P | تعدیل نشده نسبت شانس (۹۵٪ فاصله اطمینان) | P | تعدیل شده بر اساس سن و جنس نسبت شانس (۹۵٪ فاصله اطمینان) | P | تعدیل شده بر اساس چند متغیر S نسبت شانس (۹۵٪ فاصله اطمینان) |
|---|--|---|---|---|--|
| ۰ | ۱/۰۷۰ (۰/۹۵۲) | ۰ | ۱/۰۸۱ (۰/۹۵۴) | ۰ | ۱/۰۹۳ (۰/۹۵۵) |
| ۰ | ۰/۹۷۴ (۰/۵۲۵) | ۰ | ۰/۹۸۱ (۰/۵۱۱) | ۰ | ۱/۱۸۲ (۰/۵۶۸) |
| ۰ | ۱/۱۶۸ (۰/۹۷) | ۰ | ۱/۲۰۵ (۰/۹۹۲) | ۰ | ۱/۷۱۲ (۱/۰۲۹) |

S= تعدیل شده بر اساس سن، جنس، نمایه توده بدنی، سیگار کشیدن، تحصیلات بالای دبیرستان

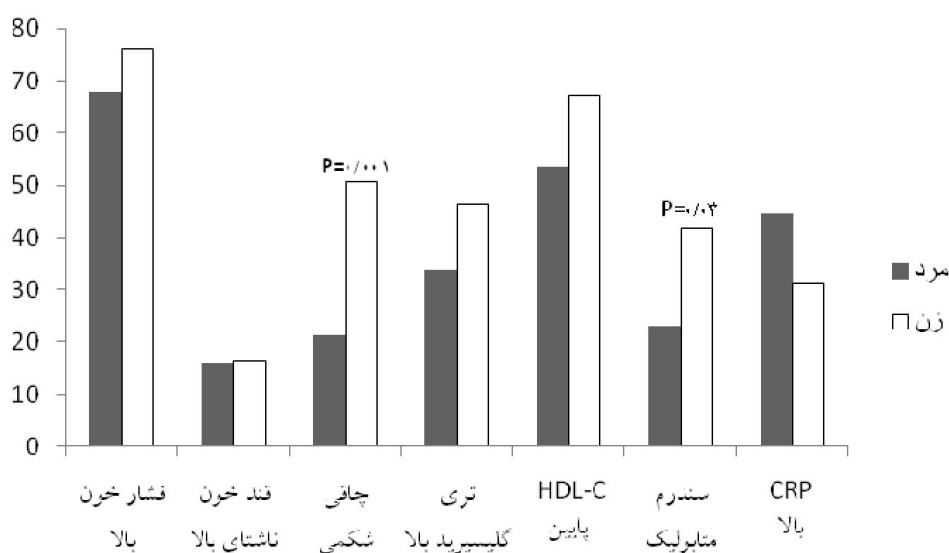
شیوع CKD در کل نمونه ها ۶۷/۲٪ بود، این رقم اگرچه بالا است اما می توان آن را با سن بالای نمونه های مطالعه مرتبط دانست. شیوع سندرم متابولیک در کل نمونه های مطالعه ۳۳/۶٪ بود. در مطالعه حاضر، سندرم متابولیک به طور معنی داری با CKD مرتبط بود و این نتیجه همراستا با یافته های مطالعات انجام شده دیگر می باشد (۱۳-۴).

در مطالعه ما، خطر سندرم متابولیک برای وقوع CKD به شدت تحت تأثیر پرفشاری اما مستقل از دیابت بود که در تناقض با یافته های مطالعاتی است که این ارتباط را مستقل از هر دو بیماری (پرفشاری و دیابت) نشان دادند (۱۳، ۱۲، ۹، ۵). در مطالعه ای طولی که بر روی جمعیت بزرگسال ایرانی غیر دیابتی صورت گرفت پس از حذف نمونه های پرفشاری، سندرم متابولیک دیگر ارتباطی را با CKD نشان نداد (۱۰). در حالیکه دیابت و پرفشاری معمول ترین دلایل وقوع CKD در آمریکا محسوب می گردند (۲۳، ۱۵) شاید بتوان گفت که پرفشاری معمول ترین دلیل CKD در ایران باشد.

پس از حذف نمونه های دیابتی، سندرم متابولیک بطور معنی داری با افزایش نسبتهای شانس CKD در یک مدل تعدیل شده چند متغیره مرتبط بود (OR، ۱۶/۱۴۳؛ فاصله اطمینان ۹۵٪، ۱/۸۷۶-۱۳۸/۹۱۱). اما پس از حذف نمونه های پرفشاری خون از نمونه های مطالعه، سندرم متابولیک دیگر ارتباط معنی داری را با افزایش نسبتهای شانس CKD در یک مدل تعدیل شده چند متغیره نشان نداد (OR، ۸/۰۵۴؛ فاصله اطمینان ۹۵٪، ۰/۷۱۵-۹۰/۷۳۳).

بحث:

ارتباطی قوی، مثبت و معنی دار میان سندرم متابولیک و خطر CKD در جمعیت مسن مطالعه حاضر مشاهده شد. همچنین بر خورداری بیش از دو جزء از اجزای سندرم متابولیک به طور وابسته به دوز با خطر CKD مرتبط بود. به دانش ما، مطالعه حاضر تنها مطالعه ای است که ارتباطی قوی میان سندرم متابولیک و خطر CKD را در گروهی از افراد مسن ایرانی گزارش می نماید. از آنجا که سندرم متابولیک در ایران عارضه نسبتاً شایعی می باشد (۳)، این یافته ها کاربردهای بالینی و بهداشتی مهمی خواهند داشت.

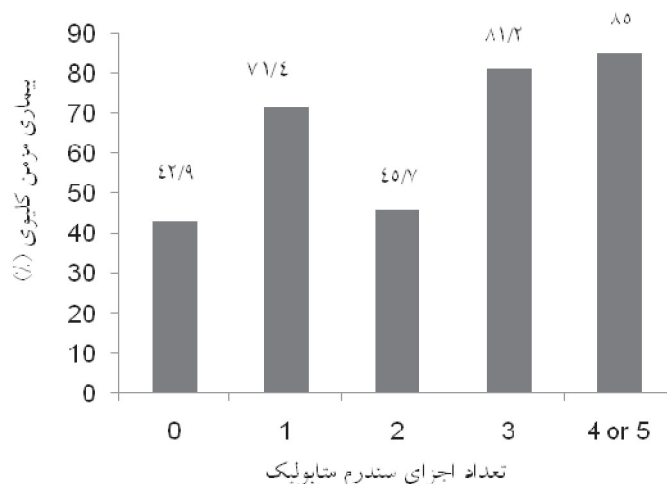


نمودار ۱- درصد شیوع اجزای سندرم متابولیک، سندرم متابولیک و پروتئین واکنشی C در زنان و مردان

HDL-C = کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا، CRP = پروتئین واکنشی C.

گلیسرید بالا در زنان، افت در عملکرد کلیوی را پیشگویی کرد (۲۶). همچنین یک آنالیز لیپوپروتئین در ۴۴ بیمار، ارتباطی قوی میان افت GFR و افزایش غلظت پلاسمایی سطح لیپو پروتئینهای حاوی آپو B غنی از تری گلیسرید را نشان داد (۲۷). بنابراین سطح تری گلیسرید بالا احتمالاً یک عامل خطر برای ایجاد CKD است. اگرچه مکانیزم عمل آن به خوبی مشخص نشده است، چندین سایتوکاین ممکن است در ایجاد آسیب کلیوی نقش ایفا نمایند. با در معرض قرار گرفتن لیپیدها، ترشح اینترلوکین ۶، فاکتور رشد مشتق از پلاکت، فاکتور رشد -b در حال تغییر شکل و فاکتور نکروز تومور -a از سلولهای مزانژیال تقویت می گردد (۲۸). همچنین لیپو پروتئین ها در سلولهای مزانژیال، بیان ژن فایبرونکتین و پروتئین کمواترکتانت مونوسیت-۱ را تحریک می نمایند (۲۹).

از میان اجزای سندرم متابولیک، فشارخون بالا و سطح بالای تری گلیسرید، به طور مستقل و معنی دار با افزایش خطر CKD مرتبط بودند. ارتباط فشارخون بالا با CKD را می توان با نقش بارز پرفشاری در ایجاد اختلالات کلیوی توجیه نمود. اما ارتباط تری گلیسرید بالا با افزایش خطر CKD در مطالعه ما می تواند در تأیید نتایج مطالعه آینده نگر Muntner و همکاران (۲۴) باشد که حالات غیر طبیعی در سطح تری گلیسرید و HDL-C سرم، ایجاد اختلال کلیوی را در بیماران با عملکرد طبیعی کلیوی در ابتدای مطالعه، پیشگویی نمود. همچنین یک متا آنالیز از مطالعات بالینی، اثرات درمانی کاهش دهنده لیپید در کاهش پروتئینوری و آهسته کردن روند افت GFR در بیماران مبتلا به CKD را نشان داده است (۲۵) اگرچه این اثر در پیشگیری از شروع اختلال کلیوی در بیماران با عملکرد طبیعی کلیوی هنوز نامشخص است. در مطالعه Tozawa و همکاران تری



نمودار ۲- شیوع بیماری مزمن کلیوی بر اساس تعداد اجزای سندرم متابولیک

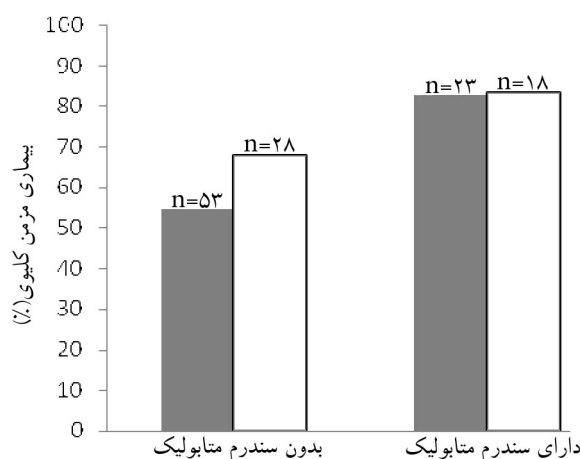
نگردید. نتایج مطالعه ما مغایر با نتایج مطالعه ای است که CRP بالا فاکتوری مستقل برای CKD در جمعیت بزرگسال چینی بدون پرفشاری و دیابت گزارش گردید (۷). باید توجه گردد که در آن مطالعه، CRP بالا بطور معنی داری در نمونه های دارای سندرم متابولیک نسبت به نمونه های بدون سندرم متابولیک بیشتر بود. همچنین تفاوت معنی دار دیده شده در مطالعه Lee و همکاران (۷) در شیوع CKD میان دو

برخی مطالعات، افزودن اندازه گیری پروتئین واکنشی C(CRP) را بعنوان یک عامل مهم پیشگویی کننده سندرم متابولیک پیشنهاد نمودند (۳۰، ۳۱). Bedhu و همکاران اخیراً گزارش کردند که سندرم متابولیک، یک ارتباط مقطعی با سطح CRP در بیماران با اختلال کلیوی داشت (۳۲). در مطالعه حاضر، ۳۷/۷٪ نمونه ها دارای CRP بالا بودند اما CRP بالا بعنوان عاملی برای خطر وقوع CKD مشاهده

در بررسی حاضر، GFR با استفاده از معادله بدست آمده از اطلاعات مطالعه اصلاح رژیم در بیماری کلیوی (MDRD)، تخمین زده شد و از آن در تعریف CKD استفاده گردید. اگرچه معادله بدست آمده از این مطالعه در بررسی های اپیدمیولوژیک بزرگ و در مراکز بالینی به طور وسیع به کار رفته است، اعتبار آن هنوز در ایران به اثبات نرسیده است. متوسط eGFR در نمونه های ما $1\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ /۵۵/۳۹ بود که بسیار کمتر از eGFR گزارش شده در مطالعات دیگر صورت گرفته در جامعه آمریکا است (۱۳، ۴). این یافته را می توان با مسن بودن جمعیت مورد مطالعه حاضر (با میانگین سنی ۷۳/۶) توضیح داد. سومین محدودیت مطالعه ما این بود که دفع پروتئین ادراری اندازه گیری نشد که می تواند منجر به تخمین پایین تر شیوع CKD گردد. چهارم اینکه تنها از یک کراتینین سرم برای تخمین عملکرد کلیوی استفاده گردید که می تواند منجر به دسته بندی بد CKD شود. این خطای اندازه گیری تصادفی بدلیل تنوع روز به روز در سطح کراتینین سرم فردی احتمالاً مرتبط با تورش بازگشت به میانگین است.

گروه CRP پایین/بدون سندرم متابولیک و CRP بالا/بدون سندرم متابولیک ($P=0.04$)، و CRP پایین/دارای سندرم متابولیک و CRP بالا/دارای سندرم متابولیک ($P=0.027$)، در مطالعه حاضر مشاهده نگردید. همچنین در مطالعه حاضر در مورد نسبت های شانس CKD در ۴ گروه یاد شده، مشاهده شد که نسبت شانس CKD تنها در گروه CRP بالا/دارای سندرم متابولیک به طور معنی دار و مستقل افزایش یافت. این بدین معنی است که CRP بالا در عدم حضور سندرم متابولیک و سندرم متابولیک در عدم حضور CRP بالا تعیین کننده معنی دار افزایش خطر وقوع CKD نبودند. در حالیکه این یافته ها مغایر با نتایج بررسی Lee و همکاران (۷) می باشد که در آن نسبت های شانس CKD به طور معنی دار و مستقل، به ترتیب از گروه یک به چهار افزایش یافت.

مطالعه ما علاوه بر حجم محدود نمونه، چندین محدودیت دیگر داشت. اول اینکه طراحی مطالعه مقطعی، توضیح رابطه علت و معلولی بین سندرم متابولیک و CKD را مشکل می سازد. پیشنهاد می شود که تاریخچه طبیعی، عوامل خطر و مکانیسم CKD در سندرم متابولیک بیشتر مطالعه گردد. دوم،



نمودار ۳- شیوع بیماری مزمن کلیوی بر اساس حضور و عدم حضور سندرم متابولیک و سطح پروتئین واکنشی C.

رنگ تیره: سطح پروتئین واکنشی C کمتر از ۳ میلی گرم در دسی لیتر
 رنگ روشن: سطح پروتئین واکنشی C بیشتر یا مساوی ۳ میلی گرم در دسی لیتر
 (بیماری مزمن کلیوی به صورت میزان فیلتراسیون گلوبولینی تخمین زده شده کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه در $1/73$ متر مربع تعریف شده است)

نتیجه گیری:

نتیجه نهایی مطالعه حاضر این است که سندرم متابولیک عامل خطری برای CKD در جمعیت مسن مطالعه ما به حساب آمده و به شدت تحت تأثیر پرفشاری اما مستقل از دیابت بود. همچنین علیرغم فقدان ارتباط میان CRP بالا و CKD، حضور CRP بالا در کنار سندرم متابولیک، نسبتهای شانس CKD را بطور معنی داری افزایش داد. این نتیجه که در تأیید مطالعه Lee و همکاران (۷) می باشد پیشنهاد می کند که ارتباط مثبت بینابینی میان این دو موقعیت و CKD وجود دارد. این یافته ها، بر ضرورت انجام مطالعات آینده نگر و مداخله ای بیشتر در جهت ارزیابی اثر پیشگیری و درمان سندرم متابولیک در رابطه با خطر CKD و تعیین ارتباطات بینابینی میان سندرم متابولیک و CRP، صحنه می گذارند. همچنین ارتباط فشارخون بالا و تری گلیسرید بالا با افزایش خطر CKD، بیانگر ضرورت انجام مطالعات بررسی کننده اثر تصحیح اجزای سندرم متابولیک بر پیشگیری از CKD است.

تشکر و قدردانی:

این مطالعه با حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران انجام شده است. از تمامی شرکت کنندگان که بدون همکاری آنان انجام این مطالعه میسر نبود، سپاسگزاریم. همچنین گروه تحقیق بر خود لازم می داند از همکاری شایسته سرکار خانم ندا نظری جهت هماهنگی اجرای مطالعه در بنیاد خیریه کهریزک تشکر نماید.

REFERENCES

منابع

1. Executive Summary of the 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). *JAMA*. 2001 May 16; 285(19): 2486–97.
2. Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2003 Jul 3; 92(1A): 35i–42.
3. Fakhrzadeh H, Ebrahimpour P, Pourebrahim R, Heshmat R, Larijani B. Metabolic syndrome and its associated risk factors in healthy adults: A population-based study in Iran. *Metab Syndr Relat Disord*. 2006 Spring; 4(1): 28-34.
4. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004 Feb 3; 140: 167–74.
5. Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, Hamm LL, Muntner P, et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Apr; 22(4):1100-6.
6. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A, Iseki K. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int*. 2006; 69: 369–74.
7. Lee JE, Choi SY, Huh W, Kim YG, Kim DJ, Oh HY. Metabolic syndrome, C-reactive protein, and chronic kidney disease in nondiabetic, nonhypertensive adults. *Am J Hypertens*. 2007 Nov; 20(11): 1189-94.
8. Wang Q, Chen X, Zhao Y, Gao K, Sun YG, Yang M. Association between metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2008 Jul; 36(7): 618-22.
9. Zhang L, Zuo L, Wang F, Wang M, Wang SY, LIU Lis, et al. Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in a Chinese Population Aged 40 Years and Older. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(7):822-7.
10. Rashidi A, Ghanbarian A, Azizi F. Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep; 2 (5): 976-83.
11. Kitiyakara C, Yamwong S, Cheepudomwit S, Domrongkitchaiporn S, Unkurapinun N, Pakpeankitvatana V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort. *Kidney Int*. 2007; 71(7):693-700.
12. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis*. 2006 Sep; 48(3): 383–91.
13. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jul; 16 (7): 2134–40.

REFERENCES

منابع

14. Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Chinen S, Kohagura K, Kinjo K, et al. Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res.* 2007; 30: 937-43.
15. Kidney Disease Outcome Quality Initiative, Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1-246.
16. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351:1296-1305.
17. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Mar; 13: 745-53.
18. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997 Apr; 336 (14): 973-9.
19. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 2000 Jul; 102 (1): 42-7.
20. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006 Jan; 97(2A): 3A-11.
21. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 155A (abstract A0828).
22. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003; 107: 499-511.
23. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jan; 41(1):1-12.
24. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int.* 2000 Jul; 58 (1): 293-301.
25. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int.* 2001 Jan; 59 (1): 260-9.
26. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S. Triglyceride, but not total cholesterol or low-density lipoprotein cholesterol levels, predict development of proteinuria. *Kidney Int.* 2002 Nov; 62 (5): 1743-9.

REFERENCES

منابع

27. Samuelsson O, Attman PO, Knight-Gibson C, Larsson R, Mulec H, Weiss L, et al. Complex apolipoprotein B-containing lipoprotein particles are associated with a higher rate of progression of human chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 1482-8
28. Keane WF, O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y. Oxidative modification of low-density lipoproteins by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol*. 1993 Aug; 4 (2): 187-94.
29. Nishida Y, Yorioka N, Oda H, Yamakido M. Effect of lipoproteins on cultured human mesangial cells. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29: 919-930.
30. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai 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 Jan; 107 (3): 391-7.
31. 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 Jul; 108 (4):414-9.
32. Beddhu S, Kimmel PL, Ramkumar N, Cheung AK. Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2005 Oct; 46 (4): 577-86.