



رویکرد شناسه‌گزینی منطقی در تعیین مهم‌ترین اثرات متقابل میان سطوح خونی اینترلوکین ۶ و دوپلی مورفیسیم تک‌نوکلئوتیدی ژن آن (IL-6-174 و IL-6-572) با برخی عوامل دیگر در ارتباط با پرفشاری خون

حمید علوی‌مجد^۱ (Ph.D.)، فاطمه پاک‌نظر^{۲*} (M.Sc.)، یدالله محرابی^۳ (Ph.D.)، مریم‌السادات دان‌شپور^۴ (Ph.D.)، مجید میرمحمدخانی^۵ (Ph.D.)، مهدی هدایتی^۶ (M.D.)، فریدون عزیزی^۷ (M.D.)

۱- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - گروه آمار زیستی - لتهنبار، ۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - گروه آمار زیستی - کارشناس ارشد آمار زیستی، ۳- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - گروه آمار زیستی - استاد، ۴- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم - پژوهشگر، ۵- دانشگاه علوم پزشکی سمنان - گروه پزشکی اجتماعی - استادیار، ۶- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم - استادیار، ۷- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم - استند

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۹/۸، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۵/۱۰

چکیده

مقدمه: هدف مطالعه حاضر، بررسی تأثیرات متقابل میان اینترلوکین ۶ و نیز دوپلی مورفیسیم‌های تک‌نوکلئوتیدی ژن آن (IL-6-174 و IL-6-572) با برخی دیگر از عوامل شامل: جنس، سن، نمایه توده‌بدنی و سطح خونی قند، لیپید و پروتئین واکنشگر با ماده C در ارتباط با پرفشاری خون می‌باشد.
مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، داده‌های طرح "بررسی عوامل خطر نوین بیماری‌های غیرواکبیر در جامعه شهری تهران" پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، استفاده شد. برای شناسایی اثرات متقابل از رویکرد شناسه‌گزینی منطقی و برای تحلیل از روش رگرسیون لجستیک استفاده شد و رابطه به شکل نسبت شانس تطبیق‌یافته بیان گردید.

نتایج: مدل رگرسیونی برگزیده از تحلیل داده‌های ۱۲۶ مرد و ۲۰۸ زن ۱۸ ساله و بالاتر تهرانی، ضرایب معناداری را برای هریک از متغیرهای قند خون $\leq 126 \text{ mg/dl}$ ($P=0/01$)، نمایه توده‌بدنی < 25 ($P=0/03$) و سن < 40 سال ($P<0/001$) و نیز برای ترکیب منطقی "کلسترول $< 200 \text{ mg/dl}$ + سن < 40 سال + اینترلوکین ۶ $< 29 \text{ pg/ml}$ + قند خون $> 126 \text{ mg/dl}$ " ($P=0/003$) نشان داد.

نتیجه‌گیری: این تحقیق با به‌کارگیری رویکرد شناسه‌گزینی منطقی نشان داد علاوه بر سن، نمایه توده‌بدنی و قند خون ناشتای بالا، سطوح افزایش‌یافته اینترلوکین ۶ در خون نیز در تعامل با کلسترول بالا، در شرایط سنی بالاتر و داشتن قندخون غیردیابتی، شانس پرفشاری خون را افزایش می‌دهند.

واژه‌های کلیدی: اثر متقابل، پرفشاری خون، شناسه‌گزینی منطقی، اینترلوکین ۶، پلی مورفیسیم تک‌نوکلئوتیدی.

Original Article

Knowledge & Health 2012;7(3):93-100

Logic Features Selection in Identification of the Most Important Interactions of Interleukin-6 and Two Important Single Nucleotide Polymorphisms of Its Gene (IL-6-174, IL-6-572) with Some Other Factors in Association with hypertension

Hamid Alavi Majd¹, Fatemeh Paknazar^{2*}, Yadollah Mehrabi³, Maryamossadat Daneshpour⁴, Majid Mirmohammadkhani⁵, Mahdi Hedayati⁶, Fereidoun Azizi⁷

1- Associate Professor, Dept. of Biostatistics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 2- M.Sc. in Biostatistics, Dept. of Biostatistics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 3- Professor, Dept. of Biostatistics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 4- Researcher, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 5- Assistant Professor, Dept. of Community Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran. 6- Assistant Professor, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 7. Professor, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract:

Introduction: The study aimed to identify important interactions between Interleukin-6 and two single nucleotide polymorphisms of its gene expression (IL-6-174, IL-6-572) with some other factors including gender, age group, BMI, as while as blood concentration of sugar, lipids, and C-reactive protein, in association with hypertension.

Methods: In this cross-sectional study, the data of first phase of the "Evaluation of Novel Risk Factors of NCD" project conducted in 2001 by the Research Institute for Endocrine Sciences was used. To identify the interactions we used logic Features Selection approach. Analyses were done by logistic regression models using adjusted odds ratio (OR) to demonstrate the associations of interest.

Results: Based on final selected model on data of 126 men and 208 women with age of 18 or more, significant regression coefficients were reported for individual variables including fasting blood sugar $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($P=0.001$), body mass index > 25 ($P=0.03$), and age > 40 years of old ($P<0.001$) as well as a combinational variable combined from total cholesterol $> 200 \text{ mg/dl}$ + age > 40 + interloukin-6 > 29 + fasting blood sugar $< 126 \text{ mg/dl}$ ($P=0.003$).

Conclusion: Findings suggested that in addition to age, body mass index and fasting blood sugar, having high level of interleukin-6 besides high plasma concentration of total cholesterol in older adults with non diabetic fasting blood sugar can significantly increase hypertension prevalence, applying logic Features Selection approach.

Keywords: Interaction, Hypertension, Logic feature selection, Single nucleotide polymorphism.

Conflict of Interest: No

Received: 29 November 2011

Accepted: 31 July 2012

*Corresponding author: F. Paknazar, Email: Paknazar2306@yahoo.com

مقدمه

امروزه بیماری‌های غیرواگیر از مهم‌ترین علل ناتوانی و مرگ در جهان هستند و پیچیدگی تأثیر عوامل خطر و نیز حضور تأثیرات متقابل مهم میان آنها، به مراتب در بروز این بیماری‌ها بیشتر است. فشارخون بالا نه فقط در جایگاه یک عامل خطر، بلکه خود به‌عنوان یک بیماری و جزئی از سندروم متابولیک دارای اهمیت است. پرفشاری خون شایع‌ترین عامل خطر برای وقوع سکت‌های قلبی و مغزی می‌باشد (۱). طبق ساده‌ترین تعریف، پرفشاری خون عبارت است از فشارخون سیستولی حداقل ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و یا فشارخون دیاستولی حداقل ۹۰ میلی‌متر جیوه. البته این تعریف برای بالغین سالمی کاربرد دارد که داروی ضدفشارخون مصرف نمی‌کنند (۲). پرفشاری خون در گروه‌های سنی بالاتر افزایش می‌یابد و اغلب موارد از نوع اولیه می‌باشد (۳). گرچه هنوز آسیب‌شناسی پرفشاری اولیه خون به‌طور دقیق روشن نیست، اما عوامل خطر متعددی در ارتباط با آن شناخته شده‌اند. مهم‌ترین این عوامل شامل رنگین‌پوست بودن، داشتن سابقه فشارخون بالا در والدین، چاقی، مصرف بالای نمک و الکل، بی‌تحرکی، بالا بودن سطح چربی‌های خون و نیز عوامل روحی- روانی می‌باشند (۴-۱۲). برخی مطالعات نشان داده‌اند که بالا بودن سطح چربی‌های خون به‌طور مستقل از چاقی، خطر بروز پرفشاری خون را افزایش می‌دهند (۶ و ۱۱). پرفشاری خون ثانویه نیز به مواردی از آن اطلاق می‌گردد که به‌دلیل حضور طیفی از بیماری‌ها نظیر مشکلات کلیوی و ناهنجاری‌های مادرزادی عروق و نیز برخی شرایط مانند حاملگی و یا مصرف داروها، از جمله قرص‌های ضدبارداری، ایجاد می‌شود.

پرفشاری خون در کشور ما نیز مشکل بهداشتی مهمی می‌باشد. طبق مطالعات انجام‌شده در کشور، پرفشاری خون در میان حدود ۲۴٪ از افراد ۱۸ سال و بالاتر وجود دارد و این نسبت با افزایش سن بیشتر می‌شود. مطالعات انجام‌شده در ایران نیز مؤید این موضوع هستند که بین دیابت، چاقی و اختلالات مربوطه مولکول‌های چربی در خون از یک سو و تصلب شرایین (آترواسکلروز) و پرفشاری خون از سوی دیگر، رابطه شناخته‌شده‌ای وجود دارد (۱۳، ۱۴ و ۱۵).

در تحقیقات اخیر، ارتباط میان شاخص‌ها و واسطه‌گران التهاب شامل پروتئین‌های فاز حاد و اینترلوکین‌ها با بیماری‌های غیرواگیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. افزایش پروتئین واکنشگر با ماده C (C- Reactive Protein, CRP) در مطالعات متعددی با بیماری‌های عروق کرونر و انفارکتوس‌های قلبی همراهی داشته است، به‌طوری‌که بسیاری از محققان افزایش CRP را به‌عنوان یک عامل خطر ساز مستقل برای بیماری‌های شرایین کرونری به‌شمار می‌آورند (۱۶-۲۱). مولکول CRP یک پروتئین سرمی فاز حاد می‌باشد که در خون افراد کاملاً طبیعی، معمولاً سطح بسیار پایینی دارد (کمتر از ۲۰۰ ng/ml-).

(۱۰۰۰) و تحت شرایط التهاب نظیر عفونت، بدخیمی، صدمات حاد فیزیکی و یا برخی بیماری‌های دیگر در سطوح بالا توسط کبد تولید می‌شود، به‌طوری‌که سطح آن می‌تواند بیش از ۳۰۰۰ برابر گردد (۲۲) و (۲۳). همچنین طبق یافته‌های برخی از مطالعات اخیر، افزایش اینترلوکین‌ها خصوصاً اینترلوکین ۶، به‌عنوان عامل خطر مستقل در ایجاد بیماری‌های ترومبوتیک مطرح شده است (۲۴). اینترلوکین‌ها در کنار نقش‌های متعددی که در بدن ایفا می‌کنند، جزء سایتوکاین‌های واسطه‌گر التهاب نیز به‌شمار می‌آیند و سنتز CRP خود تا حدودی تحت کنترل اینترلوکین‌ها می‌باشد (۲۵). رابطه میان فرایندهای التهابی و بالا بودن فشارخون نیز در مطالعات معدودی گزارش و مورد بحث قرار گرفته است (۲۶ و ۲۷).

علی‌رغم پذیرش رابطه میان عوامل وابسته به فرآیند التهاب با بیماری‌های فوق، هنوز درخصوص بیولوژی و آسیب‌شناسی دقیق آنها اختلاف نظر وجود دارد و این امر نیازمند مطالعات بیشتر درخصوص ارتباط میان عوامل خونی و ژنتیکی شاخص‌های التهاب و بیماری‌های قلبی- عروقی می‌باشد. در این زمینه اقدام مهم و راهگشای پژوهشی، شناخت تأثیرات مهم متقابل و چندطرفه میان عوامل تحت بررسی روی بیماری موردنظر می‌باشد؛ چرا که در بسیاری از موارد ممکن است یک عامل به‌تنهایی روی بیماری تأثیری نداشته باشد، اما تأثیر آن در حالت تعامل با سایر عوامل از نظر تئوری یا بالینی حائز اهمیت باشد، اما یافتن و لحاظ کردن اثرات متقابل در مراتب بالا، در مواردی که تعداد متغیرهای مورد مطالعه نسبتاً زیاد است، با دشواری‌های زیادی همراه می‌باشد. در بسیاری از شرایط، استفاده از مدل‌های آماری ساده (تحلیل‌های رگرسیونی معمولی) تنها می‌تواند ارتباط اثرات اصلی متغیرهای پیش‌بین را روی پاسخ نشان دهد و اثرات متقابل بین متغیرها در صورت لحاظ‌شدن در مدل، به‌دلیل تعدد و پیچیدگی، از دوطرفه و یا نهایتاً سه‌طرفه تجاوز نمی‌کند (۲۸). یک روش آماری جدید برای شناسایی اثرات متقابل مهم، رویکرد شناسه‌گزینی منطقی (Logic FS) است که در مطالعات اکتشافی، خصوصاً در تحلیل ریز آرایه‌های ژنتیکی از آن استفاده می‌شود (۲۹).

هدف از انجام مطالعه حاضر، شناخت و بررسی مهم‌ترین تأثیرات متقابل میان شاخص‌های مهم مرتبط با فرایند التهاب؛ یعنی سطوح خونی CRP و اینترلوکین ۶ و نیز پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی شناخته‌شده در کنترل بیان ژن اینترلوکین ۶ (IL-6-174 و IL-6-572) در کنار برخی دیگر از عوامل خطر مهم شناخته‌شده شامل اختلالات قند و لیپید، گروه سنی و نمایه توده‌بدنی در ارتباط با پرفشاری خون با استفاده از رویکرد شناسه‌گزینی منطقی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

تحلیل حاضر یک مطالعه مقطعی است که با استفاده از داده‌های جمع‌آوری‌شده مرتبط با افراد بزرگسال ساکن شهر تهران که در سال ۱۳۸۰ در مرحله اول طرح شماره ۸۳۰۷۵ پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با عنوان "بررسی عوامل خطر نوین بیماری‌های غیرواگیر در جامعه شهری تهران" شرکت داشته‌اند، انجام شده است. در واقع این افراد، خود یک نمونه تصادفی از جمعیت شرکت‌کننده در مطالعه بزرگ قند و لیپید تهران (۱۳ تا ۱۵، ۳۰ تا ۳۳) بوده‌اند که براساس معیارهای ورود و خروج خاصی در مطالعه شرکت کرده‌اند. جمع‌آوری داده‌ها با حضور یافتن شرکت‌کنندگان در محل کلینیک قند و لیپید شرق تهران و توسط پرسشگران آموزش‌دیده و پزشکان مرکز و با استفاده از پرسش‌نامه استاندارد همان مطالعه انجام شده است. شرکت‌کنندگان موردنظر، صبح‌هنگام، بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا بودن، به واحد مربوطه مراجعه کرده‌اند. روش جمع‌آوری داده‌ها به این ترتیب بوده است که ابتدا از ایشان نمونه‌خون با روش استاندارد و یکسان اخذ گردیده است. سپس پرسشگران آموزش‌دیده پرسش‌نامه مربوطه هر فرد را تکمیل کردند. آنگاه پزشک مستقر در واحد، معاینات بالینی لازم شامل اندازه‌گیری قند، وزن و فشارخون را انجام داده است. افراد مورد مطالعه، شامل مردان و زنان ایرانی‌الأصل ۱۸ سال و بالاتر بوده‌اند که به مدت دو هفته قبل از خون‌گیری، تحت رژیم غذایی معمول خود بوده و اخیراً سابقه افزایش یا کاهش وزن نداشته‌اند. همچنین افرادی که شرایط ذیل را داشتند از بررسی خارج شدند: (۱) سطح سرمی تری‌گلیسرید بیشتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، (۲) مصرف داروهای ضد فشارخون، قرص‌های ضد بارداری و استروژن‌هایی که بعد از یائسگی مصرف می‌شوند و نیز مصرف داروهای ضد انعقاد، (۳) داشتن سابقه بیماری‌هایی که منجر به پرفشاری خون ثانویه می‌شوند و (۴) داشتن سابقه برخی شرایط و بیماری‌ها شامل بیماری‌های تیروئید، مشکلات کبدی و کلیوی، انسداد وریدی، سکته قلبی، سکته مغزی، کاترتری‌اسیون قلبی، ترومای حاد، عفونت حاد، گرسنگی مفرط و حاملگی.

متغیرهای مستقل در این مطالعه شامل جنس، سن، نمایه توده‌بدنی، غلظت سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید و قند در شرایط ناشتا، سطح سرمی CRP و اینترلوکین ۶ و نیز پلی‌مرفیسم تک‌نوکلئوتیدی در دو پروموتور مربوط به ژن کدکننده اینترلوکین ۶ شامل IL6-174 و IL6-572 بوده است. متغیر وابسته فشارخون افراد تحت مطالعه بوده است. برای انجام تحلیل ابتدا کلیه متغیرها براساس نقاط برش بالینی به شکل دو حالت تبدیل شدند. به منظور بررسی تأثیر عوامل التهابی بر پرفشاری خون از مدل‌های رگرسیونی لجستیک و نرم‌افزار SPSS-16 استفاده شد و برای دستیابی به مدل مناسب‌تر، ابتدا بدون در نظر گرفتن

اثرهای متقابل میان متغیرها و صرفاً با در نظر گرفتن اثرهای اصلی آنها مدل رگرسیونی لجستیک ساخته شد. در مرحله دوم، پس از شناسایی تأثیرات متقابل مهم، پنج اثر متقابل مهم‌تر در قالب ترکیبات منطقی و به شکل متغیرهای جدید در مدل وارد شدند و تحلیل تکرار گردید. برای شناسایی مهم‌ترین اثرات متقابل، از روش شناسه‌گزینی منطقی و از دستور LogicFS نرم‌افزار R-2-13-1 استفاده شد و انتخاب پنج ترکیب منطقی مهم‌تر براساس شاخص VIM_{single} صورت گرفت (۲۹). توضیح اینکه هرچه مقدار عددی این شاخص بیشتر باشد آن ترکیب از اهمیت بیشتری برخوردار است. در هریک از دو مرحله فوق یک مدل کاسته با استفاده از رویکرد Backward Likelihood Ratio Test نیز ساخته شد. به منظور مقایسه مدل‌ها و انتخاب مدل مناسب‌تر معیار AIC (Akaike's Information Criterion) محاسبه و مدنظر قرار گرفت، به طوری که انتخاب مدل برحسب کمترین مقدار شاخص فوق بوده است. تفسیر نهایی نتایج براساس مدل برگزیده و با در نظر گرفتن سطح معناداری آماری برای مقادیر $P < 0.05$ صورت گرفت.

نتایج

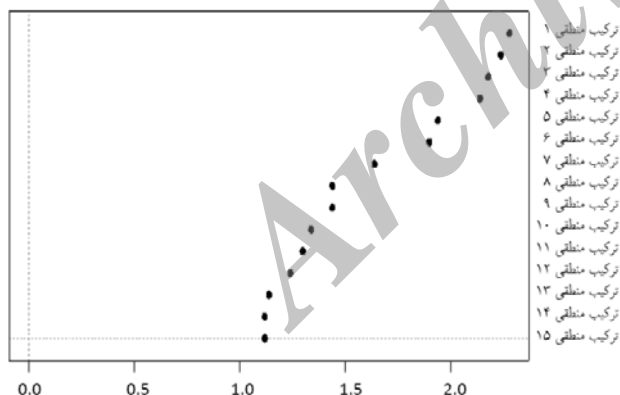
افراد مورد مطالعه ۱۲۶ نفر (۲۷/۷٪) مرد و ۲۰۸ نفر (۶۲/۳٪) زن، در گروه سنی بین ۱۸ تا ۷۴ سال بودند. میانگین (انحراف معیار) سن شرکت‌کنندگان ۴۲/۱۷ (۱۴/۵۷) سال بوده است. جدول ۱، میانگین (یا میانه) و نیز انحراف معیار متغیرهای کمی مربوط به مشخصات ۳۳۲ فرد شرکت‌کننده در مطالعه را به تفکیک جنس نشان می‌دهد. جدول ۲، معیارهای موردنظر در تعریف متغیرهای دو حالت و نیز توزیع فراوانی مطلق و نسبی افراد مورد بررسی برحسب هریک از آنها را به تفکیک جنس ارائه می‌کند. همان‌طور که در این جدول ملاحظه می‌شود، ۲۱/۶٪ از افراد تحت مطالعه (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲۶/۰ - ۱۷/۲) دارای فشارخون سیستولی حداقل ۱۴۰ و یا فشارخون دیاستولی حداقل ۹۰ میلی‌متر جیوه بوده‌اند. جدول ۳ نشان‌دهنده ضرایب رگرسیون متغیرهای مستقل براساس مدل‌های رگرسیونی لجستیک چندگانه ۱ و ۲ به همراه مقدار شاخص نکویی برازش AIC برای هر مدل می‌باشد. در این مدل‌ها اثرات متقابل وارد نشده‌اند. همان‌طور که قابل ملاحظه است چهار متغیر سن، قند خون، کلسترول تام و نمایه توده‌بدنی در مدل ۲ باقی می‌مانند و ضرایب همگی معنادار می‌باشند ($P < 0.05$). نمودار ۱ نشان‌دهنده ترتیب ترکیبات منطقی مهم و مؤثر بر شیوع پرفشاری خون در مطالعه می‌باشد که با استفاده از روش شناسه‌گزینی منطقی تعیین شده‌اند و براساس شاخص اهمیت VIM_{single} مرتب شده‌اند. تعریف و مقدار عددی پنج ترکیب مهم‌تر در جدول ۴ آورده شده است. جدول ۵، ضرایب رگرسیون متغیرهای مستقل (اثرهای اصلی) و نیز ترکیبات منطقی تعیین‌شده آنها (اثرهای متقابل) به روش شناسه‌گزینی منطقی (۵ ترکیب مهم‌تر) را براساس مدل‌های رگرسیونی لجستیک چندگانه ۳ و ۴ به همراه مقدار شاخص نکویی

جدول ۱- شاخص‌های مرکزی و پراکندگی متغیرهای کمی مربوط به مشخصات افراد شرکت‌کننده در مطالعه شناسایی تأثیرات تعاملی مهم در ارتباط با پرفشاری خون در جمعیت افراد بزرگسال شهر تهران به تفکیک جنس

میانگین ± انحراف معیار / میانه (دامنه میان چارگی)			متغیر
کل (۳۳۴ نفر)	مرد (۱۲۶ نفر)	زن (۲۰۸ نفر)	
۴۲/۲±۱۴/۶	۴۳/۲±۱۵/۷	۴۱/۶±۱۳/۶	سن (سال)
۱۶۱/۴±۹/۰	۱۶۹/۸±۶/۹	۱۵۶/۳±۵/۸	قد (cm)
۶۹/۴±۱۱/۴	۷۳/۷±۱۰/۷	۶۶/۹±۱۱/۱	وزن (kg)
۲۶/۸±۴/۶	۲۵/۶±۳/۶	۲۷/۵±۵/۰	نمایه توده بدنی (kg/m ²)
۹۵/۷±۳۱/۶	۹۲/۴±۱۶/۸	۹۷/۶±۳۷/۸	قند خون ناشتا (mg/dl)
۲۰۹/۸±۴۸/۹	۲۰۴/۰±۴۴/۸	۲۱۳/۴±۵۱/۱	غلظت کلسترول توتال (mg/dl)
۴۲/۵±۱۰/۴	۳۸/۷±۹/۸	۴۴/۸±۱۰/۲	غلظت تری‌گلیسیرید (mg/dl)
۹۸۷/۴ (۲۱۸۷/۸)	۸۷۵/۱ (۱۹۶۳/۹)	۱۱۶۷/۶ (۲۵۳۳/۶)	غلظت hs-CRP (ng/ml)
۴/۴۴ (۱۱/۰۸)	۴/۴۶ (۸/۴۷)	۴/۸۶ (۱۳/۶۷)	غلظت اینترلوکین ۶ (pg/ml)

جدول ۲- معیارهای مورد نظر در تعریف متغیرهای دوحالته و توزیع فراوانی مطلق و نسبی افراد مورد بررسی بر حسب وضعیت هریک از آنها به تفکیک جنس در مطالعه شناسایی تأثیرات تعاملی مهم در ارتباط با پرفشاری خون در جمعیت افراد بزرگسال شهر تهران

وضعیت	زن (%)	مرد (%)	کل (%)
سن < ۴۰ سال	۱۱۰ (۳۲/۹)	۶۵ (۱۹/۵)	۱۷۵ (۵۲/۴)
نمایه توده بدنی < ۲۵	۱۳۹ (۴۱/۶)	۷۵ (۲۲/۵)	۲۱۴ (۶۴/۱)
فشارخون سیستولی ≤ ۱۴۰ یا دیاستولی ≤ ۹۰ mmHg	۴۶ (۱۳/۸)	۲۶ (۷/۸)	۷۲ (۲۱/۶)
قندخون ناشتا ≤ ۱۲۶ mg/dl	۱۶ (۴/۸)	۳ (۰/۹)	۱۹ (۵/۷)
غلظت سرمی کلسترول توتال < ۲۰۰ mg/dl	۱۱۸ (۳۵/۳)	۶۱ (۱۸/۳)	۱۷۹ (۵۳/۶)
غلظت سرمی تری‌گلیسیرید < ۲۵۰ mg/dl	۲۵ (۷/۵)	۱۹ (۵/۷)	۴۴ (۱۳/۲)
سطح سرمی hs-CRP ≤ ۲۰۰ ng/ml	۱۹۴ (۵۸/۱)	۱۰۹ (۳۲/۶)	۳۰۳ (۹۰/۷)
سطح سرمی اینترلوکین ۶ < ۲۹ pg/ml	۳۸ (۱۱/۴)	۱۷ (۵/۱)	۵۵ (۱۶/۵)
ال‌های حامل C برای IL6-174	۴۰ (۱۲/۰)	۲۴ (۷/۲)	۶۴ (۱۹/۲)
ال‌های حامل C برای IL6-572	۹ (۲/۷)	۱۰ (۳/۰)	۱۹ (۵/۷)
کل	۲۰۸ (۶۲/۳)	۱۲۶ (۳۷/۷)	۳۳۴ (۱۰۰/۰)



نمودار ۱- ترکیبات منطقی مهم و مؤثر بر شیوع پرفشاری خون در مطالعه شناسایی تأثیرات تعاملی مهم در ارتباط با پرفشاری خون در جمعیت افراد بزرگسال شهر تهران که با استفاده از روش شناسه‌گزینی منطقی تعیین شده‌اند و مقدار اهمیت آنها بر اساس شاخص VIM_{single}

برازش AIC برای هر مدل نشان می‌دهد. همان‌طور که از این جدول قابل گزارش است، سه متغیر انفرادی و دو متغیر ترکیبی در مدل نهایی باقی مانده‌اند، به طوری که متغیرهای قند ≤ ۱۲۶ mg/dl، نمایه توده بدنی < ۲۵ kg/m² و سن < ۴۰ سال از میان متغیرهای منفرد و ترکیب منطقی دوم (کلسترول < ۲۰۰ mg/dl + سن < ۴۰ سال + اینترلوکین ۶ < ۲۹ pg/ml) قند > ۱۲۶ mg/dl دارای ضرایب رگرسیونی معناداری بوده‌اند. جدول ۶ نسبت‌های شانس خام و تطبیق یافته به همراه ۹۵٪ فاصله اطمینان برای متغیرهای باقی مانده در مدل برگزیده و نهایی رگرسیون لجستیک در مطالعه را نشان می‌دهد. در این جدول ملاحظه می‌گردد، سطوح خونی بالاتر از ۲۹ پیکوگرم در میلی‌لیتر برای اینترلوکین ۶ حتی در غیاب متغیرهای کنترلی نیز ارتباط معناداری را با فشارخون بالا نشان نمی‌دهد، اما در درون ترکیب منطقی چهارم که نسبت شانس خام و تعدیل شده پرفشاری خون را به طور معناداری افزایش می‌دهد، حضور دارد.

بحث

محققان در مطالعه "سلامت زنان در ایالات متحده آمریکا" که به‌صورت آینده‌نگر بر روی ۲۰۰۰۰ زن شاغل در مراکز بهداشتی درمانی آن کشور انجام شده است، نشان داده‌اند که افزایش سطوح پایه CRP سرم به‌عنوان مهم‌ترین شاخص التهاب می‌تواند میزان بروز پرفشاری خون را به‌طور معناداری افزایش دهد (۲۶). گرچه این شاخص به‌عنوان یک عامل خطر ساز مستقل و مهم برای بیماری‌های عروق کرونری معرفی گردیده‌است، پزشکان و پژوهشگران هنوز نقش قابل توجهی برای آن در مورد پرفشاری خون قائل نیستند. در واقع ارتباط‌های مشاهده‌شده میان هر کدام از عوامل التهابی و فشارخون بالا ممکن است تاحدی به‌دلیل اثر مخدوش‌کننده رابطه التهاب با سندروم متابولیک باشد (۲۷)، اما این احتمال نیز مطرح است که عوامل التهابی با افزایش تولید نیتریک اکساید باعث افزایش مقاومت عروقی و بالا رفتن فشارخون گردند (۲۴). در مطالعه ما نیز با توجه به اینکه تاحدودی عوامل مخدوش‌کننده مذکور کنترل شده است، رابطه معناداری میان سطوح CRP و فشارخون بالا چه به‌صورت اثر اصلی و چه در قالب تأثیرات متقابل مشاهده نشد. اما نتایج تحلیل در مطالعه ما

در خصوص اینترلوکین ۶ قابل توجه بود. علی‌رغم عدم مشاهده اثر اصلی معنادار میان سطوح افزایش‌یافته اینترلوکین ۶ با شیوع فشارخون بالا در جمعیت بزرگسالان عموماً سالم، مطالعه ما نشان داد این ماده در تعامل با برخی عوامل دیگر، دارای تأثیرات متقابل مهم و معناداری در ارتباط با شیوع فشارخون می‌باشد. بررسی نتایج حاصل از شناسه‌گزینی منطقی نشان داد که در چهار ترکیب از پنج ترکیب منطقی مهم‌تر، سطح خونی بالای اینترلوکین ۶ حضور دارد. یافته قابل توجه دیگر این است که در ترکیب منطقی پنجم ال‌های غیر حامل C؛ یعنی ال‌های GG برای ژن IL6-572 نیز در کنار خود اینترلوکین ۶ شناسایی شده است، گرچه این ترکیب در مدل نهایی باقی نمی‌ماند. همان‌طور که از مدل برگزیده استنباط می‌شود، در افراد بالاتر از ۴۰ سال، بالا بودن اینترلوکین ۶ به بیش از ۲۹ پیکوگرم در میلی‌لیتر در کسانی که کلسترول تام آنها بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و قندخون آنها کمتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده است، شانس دارا بودن فشارخون بالا، بیش از ۱۰ برابر می‌شود.

جدول ۳- ضرایب رگرسیون متغیرهای مستقل بر اساس مدل‌های رگرسیونی لجستیک ۱ و ۲ به همراه مقدار شاخص نکویی برازش AIC* برای هر مدل در مطالعه شناسایی تأثیرات تعاملی مهم در ارتباط با پرفشاری خون در جمعیت افراد بزرگسال شهر تهران

متغیر	مدل (۱) با حضور همه متغیرها به‌صورت انفرادی (اثر اصلی) در مدل		مدل (۲) کاسته مدل ۱ بر اساس روش Backward LR test	
	ضریب رگرسیون	انحراف معیار	ضریب رگرسیون	انحراف معیار
جنسیت (مرد)	-۰/۲۸	۰/۳۳	-	-
قند ≤ 126 mg/dl	۱/۶۰	۰/۵۶	۱/۵۰	۰/۵۵
کلسترول < 200 mg/dl	۰/۷۷	۰/۳۶	-۰/۷۲	۰/۳۵
سن < 40 سال	۲/۴۷	۰/۴۹	۲/۵۰	۰/۴۹
تری‌گلیسیرید < 250 mg/dl	-۰/۲۲	۰/۴۳	-	-
hs-CRP ≤ 200 mg/l	-۰/۰۴	۰/۶۶	-	-
اینترلوکین < 6 pg/ml	۰/۴۱	۰/۴۰	-	-
ال‌های حامل C برای IL6-174	۰/۰۷	۰/۳۹	-	-
ال‌های حامل C برای IL6-572	-۰/۰۴	۰/۶۶	-	-
نمایه توده‌بدنی < 25 kg/m ²	۰/۹۶	۰/۳۹	۰/۸۷	۰/۳۸
عرض از میدا	-۴/۵۴	۰/۸۶	-۴/۳۴	۰/۵۷
شاخص AIC	۲۷۹/۲۳		۲۶۸/۹۵	

* Akaike's Information Criterion

جدول ۴- مقدار شاخص VIM_{single} برای ۵ ترکیب منطقی مهم‌تر تعیین‌شده مؤثر بر شیوع پرفشاری خون با استفاده از روش شناسه‌گزینی منطقی به همراه تعریف هر ترکیب در مطالعه شناسایی تأثیرات تعاملی مهم در ارتباط با پرفشاری خون در جمعیت افراد بزرگسال شهر تهران

شاخص VIM _{single}	تعریف	نام ترکیبات منطقی (به ترتیب اهمیت)
۲/۲۸	کلسترول < 200 mg/dl + سن < 40 سال + اینترلوکین < 6 pg/ml	ترکیب منطقی اول
۲/۳۴	کلسترول < 200 mg/dl + سن < 40 سال + اینترلوکین < 6 pg/ml + قند > 126 mg/dl	ترکیب منطقی دوم
۲/۱۸	کلسترول < 200 mg/dl + سن < 40 سال + اینترلوکین < 6 pg/ml + جنسیت زن	ترکیب منطقی سوم
۲/۱۴	جنسیت مرد + کلسترول < 200 mg/dl + سن < 40 سال + نمایه توده‌بدنی ≥ 25 kg/m ² + تری‌گلیسیرید ≥ 250 mg/dl	ترکیب منطقی چهارم
۱/۹۴	کلسترول < 200 mg/dl + سن < 40 سال + اینترلوکین < 6 pg/ml + جنسیت زن + ال‌های حامل C برای IL6-572	ترکیب منطقی پنجم

جدول ۵- ضرایب رگرسیون متغیرهای مستقل (اثرهای اصلی) و ترکیبات منطقی تعیین شده آنها (اثرهای متقابل) به روش شناسه‌گزینی منطقی (ه) ترکیب مهم‌تر) براساس مدل‌های رگرسیونی لجستیک ۳ و ۴ به همراه مقدار شاخص نکویی برازش AIC* برای هر مدل در مطالعه شناسایی تأثیرات تعاملی عوامل التهابی بر پرفشاری خون در جمعیت افراد بزرگسال شهر تهران

متغیر	مدل (۳) با حضور همه متغیرها به‌طور انفرادی و مهم‌ترین ترکیبات منطقی** آن‌ها در مدل			مدل (۴) کاسته مدل ۳ براساس روش Bakward LR test		
	ضریب رگرسیون	انحراف معیار	مقدار پی	ضریب رگرسیون	انحراف معیار	مقدار پی
جنسیت مرد	۰/۱۵	۰/۴۴	۰/۷	۰/۱۵	۰/۴۴	۰/۷
قند ≤ 126 mg/dl	۲/۱۱	۰/۶۴	۰/۰۰۱	۲/۱۱	۰/۶۴	۰/۰۰۱
کلسترول < 120 mg/dl	۰/۳۹	۰/۴۳	۰/۴	۰/۳۹	۰/۴۳	۰/۴
سن < 40 سال	۲/۲۸	۰/۵۱	< 0.001	۲/۲۸	۰/۵۱	< 0.001
تری گلیسرید < 150 mg/dl	-۰/۳۴	۰/۴۹	۰/۶	-۰/۳۴	۰/۴۹	۰/۶
hs-CRP ≤ 200 ng/ml	-۰/۰۳	۰/۶۶	۱/۰	-۰/۰۳	۰/۶۶	۱/۰
اینترلوکین ۶ < 29 pg/ml	-۱/۱۳	۱/۰۹	۰/۳	-۱/۱۳	۱/۰۹	۰/۳
الل‌های حامل C برای IL6-174	۰/۰۹	۰/۴۱	۰/۸	۰/۰۹	۰/۴۱	۰/۸
الل‌های حامل C برای IL6-572	-۰/۳۷	۰/۷۴	۰/۶	-۰/۳۷	۰/۷۴	۰/۶
نمایه توده بدنی < 25	۰/۹۶	۰/۴۴	۰/۰۳	۰/۹۶	۰/۴۴	۰/۰۳
ترکیب منطقی اول	-۱/۵۲	۲/۲۱	۰/۵	-۱/۵۲	۲/۲۱	۰/۵
ترکیب منطقی دوم	۳/۲۵	۱/۵۱	۰/۰۳	۳/۲۵	۱/۵۱	۰/۰۳
ترکیب منطقی سوم	۲۴/۷۴	۴۰۱۹۰	۱/۰	۲۴/۷۴	۴۰۱۹۰	۱/۰
ترکیب منطقی چهارم	۰/۶۱	۰/۶۴۴	۰/۳	۰/۶۱	۰/۶۴۴	۰/۳
ترکیب منطقی پنجم	-۲۲/۰۴	۴۰۱۹۰	۱/۰	-۲۲/۰۴	۴۰۱۹۰	۱/۰
عرض از مبدا	-۴/۱۷	۰/۹۰	< 0.001	-۴/۱۷	۰/۹۰	< 0.001
شاخص AIC	۲۷۶/۴۲			۲۶۱/۶۵		

* Akaike's Information Criterion، ترکیب منطقی اول: کلسترول < 120 mg/dl + سن < 40 سال + اینترلوکین ۶ < 29 pg/ml؛ ترکیب منطقی دوم: کلسترول < 120 mg/dl + سن < 40 سال + اینترلوکین ۶ < 29 pg/ml؛ ترکیب منطقی سوم: کلسترول < 120 mg/dl + سن < 40 سال + اینترلوکین ۶ < 29 pg/ml؛ ترکیب منطقی چهارم: جنسیت مرد + کلسترول < 120 mg/dl + سن < 40 سال + نمایه توده بدنی < 25 ؛ ترکیب منطقی پنجم: کلسترول < 120 mg/dl + سن < 40 سال + اینترلوکین ۶ < 29 pg/ml + جنسیت زن + الل‌های غیر حامل C برای IL6-572

جدول ۶- نسبت شناسی خام و تطبیق یافته به همراه ۹۵٪ فاصله اطمینان برای متغیرهای باقی مانده در مدل برگزیده و نهایی رگرسیون لجستیک در مطالعه شناسایی تأثیرات تعاملی مهم در ارتباط با پرفشاری خون در جمعیت افراد بزرگسال شهر تهران

متغیر	نسبت شناسی خام (فاصله اطمینان ۹۵٪)	نسبت شناسی تطبیق یافته (فاصله اطمینان ۹۵٪)
قند ≤ 126 mg/dl	۷/۲۸ (۲/۱۹-۷۵/۳۹)	۷/۵۹ (۲/۲۴-۴۰/۰)
سن < 40 سال	۱۹/۱۰ (۷/۴۸-۴۵/۹۸)	۱۰/۵۰ (۳/۹۲-۲۸/۰۹)
اینترلوکین ۶ < 29 pg/ml	۱/۴۶ (۰/۲-۷۵/۸۳)	۰/۲۱ (۰/۱-۴/۱۸)
نمایه توده بدنی < 25	۳/۵۱ (۱/۶-۸۰/۸۳)	۲/۳۸ (۱/۵-۸/۲۴)
کلسترول < 120 mg/dl + سن < 40 سال + اینترلوکین ۶ < 29 pg/ml	۶/۹۹ (۲/۱۷-۷۷/۶۴)	۱۸/۶۹ (۲/۱۲۹-۷۱/۰۳)
جنسیت مرد + کلسترول < 120 mg/dl + سن < 40 سال + نمایه توده بدنی < 25	۲/۵۵ (۲/۱۳-۳۲/۲۷)	۲/۲۱ (۰/۵-۸۶/۷۰)
تری گلیسرید ≥ 150 mg/dl		

التهابی در کنار متغیرهایی بوده است که اندازه‌گیری آنها عینی و یا آزمایشگاهی باشد. کاملاً روشن است که مواردی مانند فشارها یا استرس‌های زندگی، استعمال دخانیات، مصرف نمک و الکل و نیز وضعیت افراد از نظر تحرک فیزیکی یا فعالیت‌های بدنی اجزای مهمی از سبک زندگی هستند که می‌توانند با فشارخون رابطه داشته باشند، اما اندازه‌گیری آنها عینی نیست و به دلیل اینکه به اظهارات افراد وابستگی دارد، بررسی دقیق و صحیح آنها با دشواری‌هایی همراه است که مانع از حضور آنها در تحلیل ما شد. اما برای کمتر شدن تأثیر این محدودیت، از نمایه توده بدنی به عنوان شاخص مرتبط با سبک زندگی استفاده

این یافته تاحدی این را مطرح می‌کند که اینترلوکین ۶ در شرایط خاصی ممکن است در ایجاد فشارخون بالا نقش داشته باشد و چون طبق مطالعات قبلی هنوز نقش شناخته شده‌ای برای CRP در این مورد قائل نیستند، ممکن است تأثیر آن نه از طریق فرایندهای معمول التهابی، بلکه از مسیرهای ناشناخته دیگر صورت پذیرد که اینترلوکین ۶ در آنها حضور دارد. مطالعات بیشتر در این زمینه راهگشا خواهد بود. علی‌رغم جامعه‌محور بودن مطالعه حاضر به عنوان یک نقطه قوت، تحلیل پیش‌رو دارای برخی محدودیت‌ها نیز هست که در تفسیر نتایج باید به آنها توجه داشت. تلاش ما در این تحقیق، بررسی شاخص‌های

کارشناسان و پژوهشگران این مرکز که داده‌های ارزشمند مطالعه را در اختیار نویسندگان گذاشتند، تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین این کار با مساعدت مالی صندوق حمایت از پژوهشگران و فن‌آوران کشور طبق طرح مصوب شماره ۸۳۰۷۵ اجرا شده است.

References

- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003;290(7):891-7.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
- Kaplan NM. *Kaplan's clinical hypertension*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2002.
- Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 2008;168(6):643-8.
- Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med* 1999;159(18):2177-83.
- de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Best LG, Welty TK, et al. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the strong heart study. *Hypertension* 2006;47(2):162-7.
- Sonne-Holm S, Sorensen TI, Jensen G, Schnohr P. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men. *BMJ* 1989;299(6702):767-70.
- Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA* 2009;302(4):401-11.
- Carnethon MR, Evans NS, Church TS, Lewis CE, Schreiner PJ, Jacobs DR Jr, et al. Joint associations of physical activity and aerobic fitness on the development of incident hypertension: coronary artery risk development in young adults. *Hypertension* 2010;56(1):49-55.
- Pereira MA, Folsom AR, McGovern PG, Carpenter M, Arnett DK, Liao D, et al. Physical activity and incident hypertension in black and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Prev Med* 1999;28(3):304-12.
- Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension* 2006;47(1):45-50.
- Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *JAMA* 2003;290(16):2138-48.
- Azizi F, Allahverdian S, Mirmiran P, Rahmani M, Mohammadi F. Dietary factors and body mass index in a group of Iranian adolescents: Tehran lipid and glucose study--2. *Int J Vitam Nutr Res* 2001;71(2):123-7.
- Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Praventivmed* 2002;47(6):408-26.
- Azizi F, Ghanbarian A, Madjid M, Rahmani M. Distribution of blood pressure and prevalence of hypertension in Tehran adult population: Tehran lipid and glucose study (TLGS), 1999-2000. *J Hum Hypertens* 2002;16(5):305-12.

کرده‌ایم و این درحالی‌است که نمایه توده‌بدنی، خود یک عامل خطر مستقل برای فشارخون بالا نیز می‌باشد. در مطالعه حاضر نشان داده شد که بالابودن نمایه توده‌بدنی، شانس پرفشاری خون را به‌طور معناداری (حدود دو برابر) افزایش می‌دهد که با مطالعات قبلی سازگاری دارد (۵ و ۶).

در مطالعه ما ارتباط میان بالابودن قند خون با بالا بودن فشارخون به‌طور معنادار گزارش شده است. گرچه در انتخاب افراد سعی شد اشخاص مبتلا به بیماری‌های کلیوی از مطالعه خارج شوند، اما درهرحال به‌نظر می‌رسد مشاهده این ارتباط به‌دلیل تأثیر عوارض بیماری دیابت، خصوصاً عوارض کلیوی آن، بر سطح فشارخون باشد. توضیح دیگر این است که چون تأثیر اصلی افزایش قند خون با تأثیر متقابل آن در یک جهت نمی‌باشد، نمی‌توان درخصوص اثر نهایی و خالص آن قضاوت قطعی داشت.

با مراجعه به جدول ۳ و به استناد مدل اول ملاحظه می‌گردد که بالابودن سطح خونی کلسترول تام به‌طور معناداری با پرفشاری خون ارتباط دارد که این یافته نیز با مطالعات قبلی همخوانی دارد (۶-۱۱). قابل توجه است که علی‌رغم حذف اثر اصلی آن در مدل برگزیده، این عامل در تمامی پنج ترکیب مهم شناسایی شده و نیز در مدل نهایی در ترکیب منطقی دوم باقی می‌ماند. عدم‌ملاحظه ارتباط میان بالابودن تری‌گلیسیرید با فشارخون بالا نیز تا حدی قابل انتساب به معیارهای ورود و خروج افراد تحت مطالعه می‌باشد؛ چراکه در مطالعه اصلی افراد با سطوح تری‌گلیسیرید بالاتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر حذف شده‌اند و این در حالی است که تأثیرات تری‌گلیسیرید به‌عنوان یک عامل خطر عمدتاً در سطوح بالاتر آن در خون رخ می‌دهد. البته در هر صورت محدودیت‌های مربوط به حجم نمونه نیز در مطالعه حاضر باید مورد توجه باشد.

به‌طور خلاصه این تحقیق ضمن معرفی کاربرد روش جدید شناسه‌گزینی منطقی در تعیین اثرات متقابل مهم و تعیین مقدار اهمیت آن‌ها در مطالعات بر روی متغیرهای متعدد، نشان داد علاوه‌براینکه افزایش سن، بالابودن نمایه توده‌بدنی و بالابودن قندخون ناشناختاری تأثیرات اصلی و معنادار بر شیوع پرفشاری خون هستند، بالابودن سطح خونی اینترلوکین ۶ نیز در تعامل با بالابودن کلسترول تام خون، در شرایط سنی بالا و داشتن قندخون طبیعی، شانس حضور پرفشاری خون را به‌طور معناداری افزایش می‌دهد. تحقیقات بیشتر در این زمینه پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این تحقیق بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد آمار زیستی می‌باشد که با همکاری مستقیم پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است. از

16. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99(2):237-42.
17. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002;55(5):445-51.
18. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(20):2007-11.
19. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002;144(2):233-8.
20. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(20):2007-11.
21. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100(1):96-102.
22. Razeghi E, Parkhideh S, Ahmadi F, Khashayar P. Serum CRP levels in pre-dialysis patients. *Ren Fail* 2008;30(2):193-8.
23. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(20):2007-11.
24. Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, Katzmann JA, Greipp PR. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med* 1994;97(4):374-8.
25. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:39-48.
26. De Beer FC, Mallya RK, Fagan EA, Lanham JG, Hughes GR, Pepys MB. Serum amyloid-A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982;2(8292):231-4.
27. Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, et al. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1998;31(3-4):351-7.
28. Mehrabi Y, Sarbakhsh P, Hadaegh F, Khadem-Maboudi A. Prediction of diabetes using logic regression. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2010;12(1):16-24.[Persian].
29. Schwender H, Ickstadt K. Identification of SNP interactions using logic regression. *Biostatistics* 2008;9(1):187-98.
30. Azizi F, Madjid M, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hadjipour R. Tehran lipid and glucose study (TLGS): rationale and design. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2000;2(2):77-86.[Persian].
31. Azizi F, Rahmani M, Ghanbarian A, Emami H, Salehi P, Mirmiran P, et al. Serum lipid levels in an Iranian adults population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Epidemiol* 2003;18(4):311-9.
32. Azizi F, Rahmani M, Madjid M, Allahverdian S, Ghanbili J, Ghanbarian A, et al. Serum lipid levels in an Iranian population of children and adolescents: Tehran lipid and glucose study. *Eur J Epidemiol* 2001;17(3):281-8.
33. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61(1):29-37.