

Elevated white blood cell counts and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis

Hemmati R^{1,2}, Rastaghi S³, Sarmadi M⁴, Bidel Z^{5,6}, Menati V¹

1. Assistant Professor, Student Research Committee, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

2. Assistant Professor, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

3. MSc of Biostatistics, Department of Biostatistics, Social Determinants of Health Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

4. MSc of Environmental Health Engineering, Department of Environmental Health, School of Health, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran.

5. MSc of Epidemiology, Department of Public Health, School of Health, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran.

6. MSc of Epidemiology, Collaboration Center of Meta-Analysis Research, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran (Corresponding Author), Tel: +98-5152226013, Email: zeinab.bidel@yahoo.com

7. Medical Student, Student Research Committee, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

ABSTRACT

Background and Aim: Elevated white blood cell count has been a known risk factor for cardiovascular diseases. Cardiometabolic diseases have some risk factors in common. Therefore, we assessed the association between elevated white blood cell counts and risk of metabolic syndrome using dose-response meta-analysis method.

Materials and Methods: We searched for observational studies including white blood cell counts as exposure and metabolic syndrome as outcome through international databases (PubMed, Embase, and Scopus) up to October 2017. Multi-adjusted odds ratio (OR) and corresponding 95% confidence intervals (CIs) were extracted from eligible articles. Random-effects model was used to estimate the relationship between elevated white blood cell counts and risk of metabolic syndrome.

Results: After independent screening, 17 studies were selected and included in this meta-analysis. Compared with lowest quartile of white blood cell, OR for highest quartile was 2.35 (CI 1.81 to 3.05). Ten studies were included in dose-response meta-analysis and the result showed OR 1.21 (CI 1.10 to 1.34) per unit increase (1000/ml) in white blood cell counts. We did not find any evidence of publication bias using Egger's regression ($P=0.11$).

Conclusion: This meta-analysis suggested that there might be a dose response association between higher white blood cell count as an inflammatory factor and increased risk of metabolic syndrome. Also risk of metabolic syndrome is higher in the women and individuals of older age. In order to draw causal inference projective studies using genetic factors will be necessary.

Keywords: White blood cell, Metabolic syndrome, Systematic review and meta-analysis

Received: Jan 7, 2019

Accepted: May 4, 2019

How to cite the article: Hemmati R, Rastaghi S, Sarmadi M, Bidel Z, Menati V. Elevated white blood cell counts and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis. SJKU 2019;24(2):1-16.

افزایش سطح گلbul های سفید خون و خطر ابتلا به سندروم متابولیک: یک مطالعه

متا آنالیز دوز-پاسخ

روح الله همتی^{۱,۲}، صدیقه رستاقی^۳، محمد سرمدی^۴، زینب بیدل^{۵,۶}، وحیده متی^۷

۱. استادیار، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

۲. استادیار، گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

۳. کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۴. کارشناس ارشد مهندسی بهداشت محیط، گروه مهندسی بهداشت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران.

۵. کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران.

۶. کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات متا آنالیز، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، ایران (مؤلف مسئول)، تلفن ثابت: ۰۵۱-۵۲۲۶۰۱۳، پست الکترونیک: zeinab.bidel@yahoo.com

۷. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: افزایش سطح گلbul های سفید خون از عوامل خطر شناخته شده بیمارهای قلبی-عروقی می باشد. با توجه به عوامل خطر مشترک بین بیماری های کاردیومتابولیک، در این مطالعه متا آنالیز به بررسی ارتباط سطح گلbul های سفید خون و خطر ابتلا به سندروم متابولیک خواهیم پرداخت.

روش بررسی: جستجوی مطالعات مربوطه از پایگاه اطلاعاتی Scopus, Embase, PubMed تا ۵ آبان ۱۳۹۶ (۱۲۷ اکتبر ۲۰۱۷) انجام شد. نسبت شانس تطبیق یافته و فاصله اطمینان ۹۵ درصد از مقالات استخراج شدند و برای بررسی ارتباط از مدل اثرات تصادفی استفاده شد.

یافته ها: از تعداد ۳۵۴۲ مقاله یافت شده، پس از مرور عنوانی، ۶۸ مقاله مرتبط شناسایی و وارد مرحله ارزیابی چکیده مقالات شدند و در نهایت ۱۷ مقاله معیارهای ورود به مرحله نهایی متا آنالیز را کسب کرد. بر اساس یافته ها، نسبت شانس تطبیق یافته ۲/۳۵ (فاصله اطمینان ۹۵٪؛ ۱/۸۱-۳/۰۵) برای نسبت بزرگترین چارک به کوچکترین چارک گلbul های سفید خون با خطر سندروم متابولیک مشاهده شد. علاوه بر این، بر اساس ده مطالعه وارد شده به آنالیز دوز-پاسخ، نسبت شانس ابتلا به سندروم متابولیک ۱۰۰ میکرولیتر افزایش سطح گلbul های سفید خون برابر با ۱/۲۱ (فاصله اطمینان ۹۵٪؛ ۱/۱۰-۱/۳۴) بدست آمد.

نتیجه گیری: یافته ها نشان می دهد که سطح بالای گلbul های سفید خون به عنوان یک فاکتور التهابی ممکن است با ابتلا به سندروم متابولیک ارتباط داشته باشد و این ارتباط از نوع دوز-پاسخ می باشد. همچنین احتمال خطر در گروه سنی بالاتر و در زنان نسبت به سایرین بیشتر است. برای بررسی رابطه علیتی نیاز به مطالعات آینده نگر و استفاده از فاکتورهای ژنتیکی در پژوهش های آینده خواهد بود.

کلید واژه ها: سندروم متابولیک، گلbul های سفید خون، مرور سیستماتیک و متا آنالیز

مقدمه

نشانگر التهابی مهم در عفونت های حاد، آسیب بافت و سایر شرایط التهابی می باشد که با افزایش خطر و بروز بیماری های قلبی و عروقی و آترواسکلروز در ارتباط است (۱۰) و حتی به عنوان مارکرزیستی برای پیش گویی بیماری های قلبی و عروقی نیز پیشنهاد شده است (۱۱). با توجه به اینکه از اقدامات مهم پیشگیری اولیه و ثانویه برای سندروم متابولیک، جلوگیری از پیشرفت بیماری های قلبی و عروقی است (۱۲) و همچنین با توجه به اینکه هیچ مطالعه متآنالیزی در سطح بین المللی در بررسی این رابطه مشاهده نشد، هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین افزایش سطح گلbul های سفید خون و خطر سندروم متابولیک با استفاده از رویکر متابولیک بوده است. نتایج این مطالعه می تواند پیش زمینه ای برای انجام مطالعات کوهورت و ژنتیکی در آینده باشد.

روش بورسی

استاد مرور شده محدود به جستجوی اینترنتی می باشد که از پایگاه اینترنتی Scopus، PubMed و Embase و به روز شده تا ۵ آبان ۱۳۹۶ (۲۷ اکتبر ۲۰۱۷) می باشد و از میان مجلات علمی خارجی انتخاب شده است. به طور خلاصه برای جستجو در پایگاه های بین المللی از کلید واژه های استاندارد شده ("Metabolic Syndrome X"[Mesh] AND "Leukocytes"[Mesh] استفاده گردید و علاوه بر این، فهرست منابع مقالات انتخاب شده، برای یافتن مطالعات مرتبط بیشتر، مورد ارزیابی قرار گرفتند.

در ابتدا دو پژوهشگر به طور مستقل، لیستی از عنوانین تمام مقالات تهیه کردند، در مرحله بعد عنوانین تکراری خارج شد و در ادامه چکیده مقالات برای بررسی بیشتر مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مدیریت مقالات جستجو شده در تمامی مراحل جستجو از نرم افزار EndNote X7 استفاده گردید. معیار ورود شامل مطالعاتی بود که نسبت شناس/نسبت خطر ارتباط بین سندروم متابولیک و سطح گلbul های سفید خون را گزارش کرده باشند یا اطلاعاتی

سندروم متابولیک یکی از مهم ترین ریسک فاکتورهای بیماری های قلبی-عروقی و دیابت می باشد و به همین علت از مهم ترین چالش های بهداشت عمومی در جهان است (۱). سندروم متابولیک همراه با چاقی شکمی، عدم تحمل گلوكز (دیابت نوع دو)، فشارخون، کاهش کلسترول با چگالی بالا و تری گلیسرید بالا توصیف می شود (۲) و همچنین به سندروم مقاومت به انسولین، سندروم X، سندروم رایون، سندروم دیس متابولیک نیز شناخته می شود (۳). تعاریف متعددی درباره سندروم متابولیک منتشر شده است که یکی از مهم ترین تعاریف مربوط است به NCEP/ATPIII که در آن وجود سه مورد از پنج مورد گفته شده برای تشخیص سندروم متابولیک کافی پیشنهاد شده است (۴). رشد سریع وضعیت اجتماعی اقتصادی و تغیر سبک زندگی مردم به سمت رژیم غذایی چاق کننده و رفتارهای کم تحرک در طی دهه های گذشته باعث افزایش شیوع سندروم متابولیک در بین جمعیت جهان شده است (۵). معمولاً شیوع سندروم متابولیک بین ۱/۶ تا ۱۵ درصد می باشد و این شیوع در کسانی که توده بدنی بالای ۳۵ دارد تا ۵۰ درصد افزایش پیدا می کند. علاوه بر این، در جمعیت سالخورده شیوع آن به ۴۰ درصد نیز رسیده است (۵). مطالعات پیشین به وضوح نشان داده اند که شیوع بیماری کرونری قلبی در کسانی که مبتلا به سندروم متابولیک هستند در مقایسه با سایر افراد حداقل دو برابر بیشتر است (۶).

مطالعه ای نشان داده است که نشانگرهای التهابی نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی سندروم متابولیک و همچنین بیماری های قلبی-عروقی بازی می کنند (۷). مطالعات متعددی نقش نشانگرهای التهابی را در ایجاد بیمارهای قلبی و عروقی و آترواسکلروز نشان داده است و یافته های اپیدمیولوژیک از رابطه مستقیم بین سندروم متابولیک و نشانگر التهابی خبر می دهند (۸, ۹). آزمایش شمارش گلbul های سفید خون جز نشانگرهای التهابی هستند که معمولاً به عنوان آزمون خون برای بررسی روتین سلامت استفاده می شود و یک

شامل آنالیز بر اساس جنسیت، سن، تعداد مورد ها، حجم نمونه، معیار تشخیص سندرم متابولیک بودند. همچنین برای اینکه تاثیر برآورده هر مطالعه وارد شده به متآنالیز بر روی برآورده کلی بررسی شود از آنالیز حساسیت استفاده شد. Egger's regression بررسی و نمودار قیفی بر اساس لگاریتم نسبت شانس بر انحراف استاندارد لگاریتم نسبت شانس رسم گردید. کلیه تحلیل های این مطالعه توسط نرم افزار Stata نسخه ۱۴ انجام گردیده است.

یافته ها

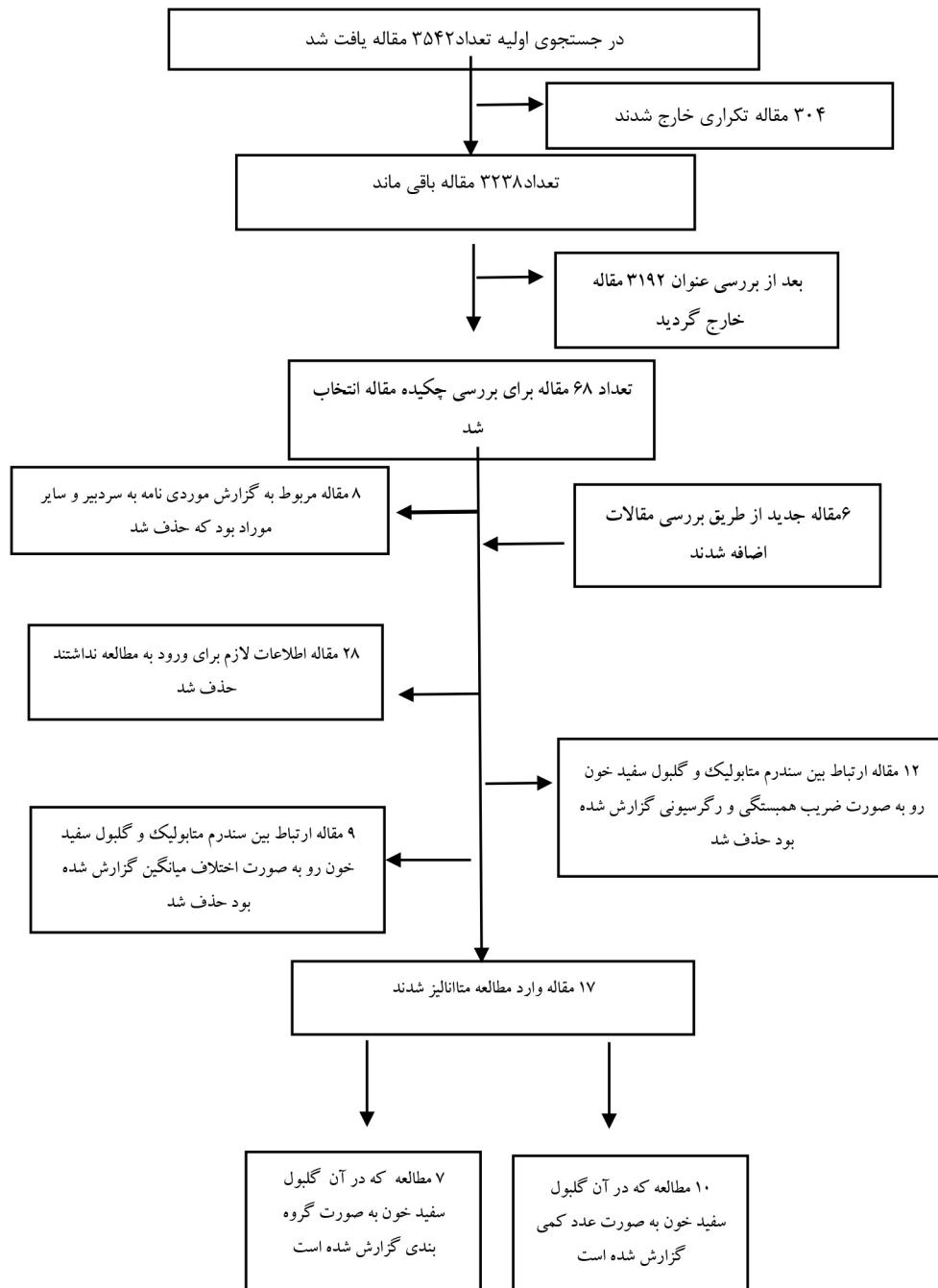
در مرحله اول جستجو تعداد ۳۵۴۲ مقاله یافت شد. پس از مرور عنوانین ۶۸ مقاله مرتبط شناسایی و وارد مرحله دوم یعنی ارزیابی چکیده مقالات شدند، در نهایت ۱۷ مقاله مرتبط به منظور ورود به مرحله نهایی متآنالیز انتخاب گردید که از این تعداد، ۷ مقاله اندازه اثر برای گلbul های سفید خون را به صورت چارک بندی (۱۹-۱۶-۱۲-۱۰-۸) و ۱۰ مقاله به صورت پیوسته (۲۰-۲۸-۴) گزارش نموده بودند (شکل ۱). ویژگی مطالعات انتخاب شده برای متآنالیز به صورت جداگانه برای مطالعاتی که گلbulهای سفید خون به صورت کمی گزارش شدند (جدول ۱) و برای مطالعاتی که گلbul های سفید خون به صورت چارک بندی گزارش شدند (جدول ۲) آورده شده است. با توجه به اینکه اطلاعات مطالعه برای گروه های سنی و جنسیت به طور جداگانه استخراج شده در کل، ۲۶ نسبت شانس تطبیق یافته ترکیب شده است.

در مقاله داده شده باشد که نسبت شانس از آن قابل استخراج باشد. همچنین در این مطالعه اندازه گیری گلbul های سفید خون به صورت پیوسته (دوز-پاسخ) و چارک بندی در نظر گرفته شد و علاوه بر این از مقلالاتی استفاده شد که جمعیت مورد مطالعه آن در ابتدا سالم بودند. مطالعاتی که بر روی بیماران خاص مانند بیماران مبتلا به دیابت و سایر بیماری ها انجام شده بود حذف گردید و همچنین مطالعاتی مانند نامه به سردبیر، کارآزمایی بالینی، مقالات موروری و گزارش موردنی حذف شد.

روش های آماری

نسبت شانس تطبیق داده شده به همراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای آنالیز آماری استفاده شد. مدل اثر تصادفی که بواسیله دیرسیمونین و لارید معرفی شده است (۱۳) برای تطبیق اثر ناهمگنی بین مطالعات و برآورده کلی از نسبت شانس ترکیبی استفاده گردید. در آنالیز طبقه بندی شده، نسبت شانس بزرگترین چارک نسبت به کوچکترین چارک در نظر گرفته شد و همچنین برای آنالیز دوز-پاسخ، افزایش نسبت شانس برای هر واحد ۱۰۰۰ سلوول در میکرولیتر در نظر گرفته شد. به منظور انجام متآنالیز دوز-پاسخ ابتدا طبقات مختلف نسبت شانس (در صورتی که اطلاعات کامل شامل تعداد موردها، تعداد کنترل ها، نسبت شانس و فاصله اطمینان برای هر طبقه در مقاله گزارش شده باشد) با استفاده از روش گریلن-لونگنکر (۱۴) با هم ترکیب گردید تا نسبت شانس به ازای هر واحد افزایش در متغیر مواجهه به دست آید. دستور استفاده شده برای این آنالیز، دستور glst (۱۵) در نرم افزار Stata نسخه ۱۴ می باشد. نهایتاً بعد از بدست آوردن نسبت شانس های دوز-پاسخ برای هر مطالعه، تمامی آنها با استفاده از مدل اثرات تصادفی که در بالا توضیح داده شد با یکدیگر ترکیب شدند. ناهمگنی مطالعه با استفاده از آزمون آماری کوکران Q^2 بررسی گردید. آنالیز زیرگروه برای بررسی منبع بالقوه ناهمگنی و بررسی میزان اثر در زیرگروه های مختلف انجام شد که

شکل ۱: فلوچارت مراحل ورود مطالعات به مرور منظم و متأنیز



جدول ۱: ویژگی مطالعات انجام شده ارتباط گلوبول سفید خون با سندرم متابولیک دارای اندازه اثر پیوسته که واجد معیارهای ورود به متابولیز بودند.

نام نویسنده (سال)	نوع مطالعه (جنسیت)	حجم نمونه	میانگین سن	معیار سندرم متابولیک	شرکت کنندگان	محل انجام	تعداد مورد ها	متغیر مخدوش کننده
نیکانشی (۲۰۰۲)	مقطعي (مرد)	۵۲۱۸	۴۱	Japanese Expert Committee	پایش سلامت سالیانه کارگران	ژاپن	-	سن، سیگار، مصرف الكل
دیسی (۲۰۰۶)	مقطعي (مرد)	۴۳۱	۴۶	ATP III	پایش سلامت سالیانه کارگران	برزیل	۱۰۸	سن، وضعیت سیگار، لپیدرمانی، فعالیت فیزیکی
کنگ (۲۰۰۸)	مقطعي (مرد)	۲۵۰۱	۴۸	ATP III	پایش سلامت سالیانه	کره	۴۷۵	سن، وضعیت سیگار، مصرف الكل، چربی کبد
کنگ (۲۰۰۸)	مقطعي (زن)	۲۵۱۹	۴۷	ATP III	پایش سلامت سالیانه	کره	۳۹۳	سن، وضعیت سیگار، مصرف الكل، چربی کبد
ریو (۲۰۰۶)	مقطعي (مرد)	۶۱۲	۵۸	ATP III	پایش سلامت ساکنین منطقه روسیایی	کره	۲۱۹	سن، وضعیت سیگار، مصرف الكل
ریو (۲۰۰۶)	مقطعي (زن)	۹۶۶	۵۸	ATP III	پایش سلامت ساکنین منطقه روسیایی	کره	۳۸۶	سن، وضعیت سیگار، مصرف الكل
کاوادا (۲۰۱۰)	مقطعي (مرد)	۱۰۸۸	۴۳	ATP III	پایش سلامت سالیانه کارگران	ژاپن	۲۱۸	سن، وضعیت سیگار، مصرف الكل
فدنی (۲۰۱۲)	مقطعي (مرد و زن)	۱۳۲۹	۴۱	ATP III	پایش سلامت سالیانه کارگران	ایتالیا	۲۷۴	-
چیانگ (۲۰۱۶)	مقطعي	۷۶۴۸	۶۸/۷	IDF	پایش سلامت روئین	تایوان	۲۵۹۹	وضعیت توده بدن

										(مرد)
										مقطعي (مرد)
وضعیت توده بدن	۶۹۰	تایوان	پایش سلامت سالیانه	IDF	۷۷/۹	۱۹۶۳			چیانگ (۲۰۱۶)	
وضعیت توده بدن	۳۸	تایوان	پایش سلامت سالیانه	IDF	۸۷	۱۲۱			چیانگ (۲۰۱۶)	
وضعیت توده بدن	۳۵۱۷	تایوان	پایش سلامت سالیانه	IDF	۶۸/۷	۷۵۲۱			چیانگ (۲۰۱۶)	(زن)
وضعیت توده بدن	۸۵۵	تایوان	پایش سلامت سالیانه	IDF	۷۷/۹	۱۵۷۳			چیانگ (۲۰۱۶)	(زن)
سن، وضعیت سیگار، صرف الکل، وضعیت توده بدن	۹۰	کره	پایش سلامت روتین نیروهای هوایی جمهوری کره	National Cholesterol Education Program	۳۶	۹۱۱			ریو (۲۰۰۸)	
سن، میانگین جرم پلاکت، پروتئین فعال C	۵۳۹	ترکیه	پایش سلامت مراجعه کنندگان کلینیک قلب	ATP III	۵۵	۱۱۴۶			اکبوقا (۲۰۱۶)	(مرد و زن)
سن، فعالیت فیزیکی، صرف سیگار، صرف الکل، طیقه اجتماعی، استفاده از داورهای استاتین و اسپرین	۷۳۸	بریتانیا	پایش سلامت مردان غیردیابتی	ATP III	۷۰	۲۷۲۲			وانامس (۲۰۰۵)	کوهورت (مرد)

-(خط تیره) به معنی نبود اطلاعات در متغیر مربوطه است

جدول ۲: ویژگی مطالعات انجام شده ارتباط گلبول سفید خون با سندرم متابولیک دارای اندازه اثر طبقه بندی شده که واجد معیار های ورود بودند.

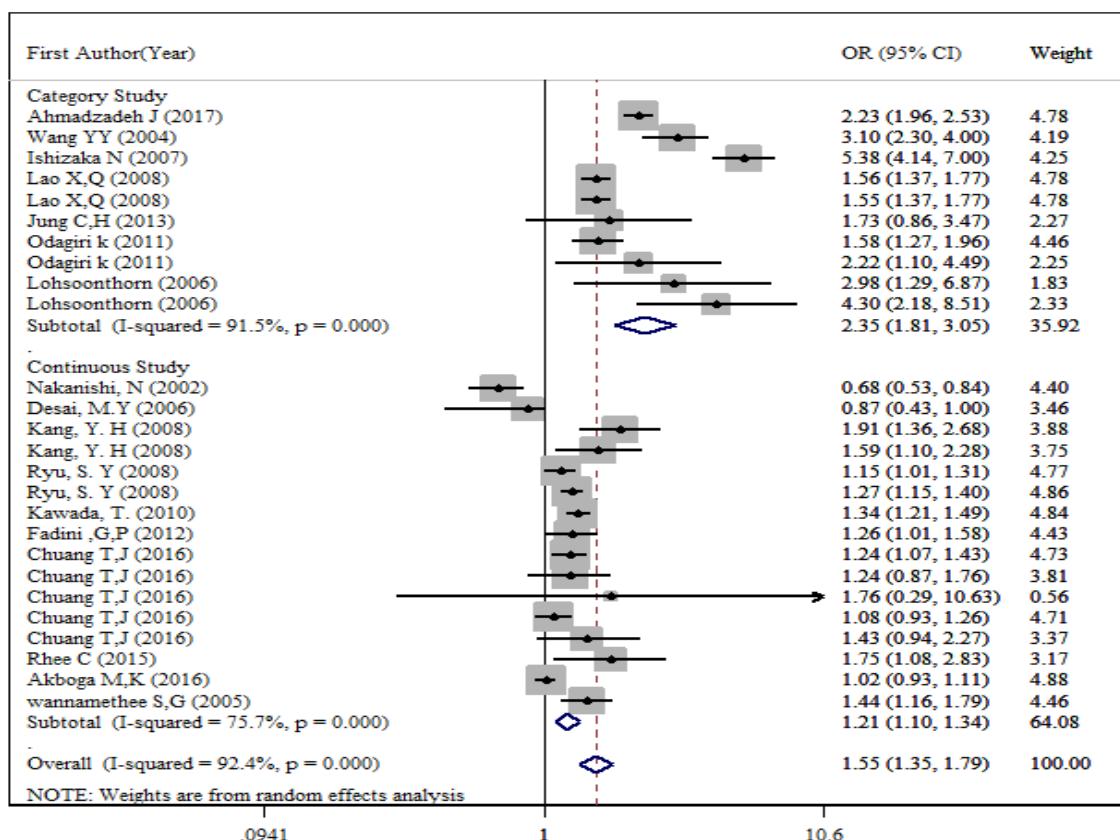
نام نویسنده (سال)	نوع مطالعه (جنسیت)	حجم نمونه	میانگین سن	معیار سندرم متابولیک	شرکت کنندگان	محل انجام مطالعه	تعداد مورد (متغیر مخدوش کننده)	به سندرم متابولیک)
احمدزاده (۲۰۱۷)	مقطعي (مرد)	۱۱۱۱۴	۴۰	IDF	پايش سلامت ايرانيان	ايران	۳۲۰۳	صرف سيگار
ونگ (۲۰۰۴)	مقطعي (مرد و زن)	۴۹۳۸	۵۰	ATPIII	پايش سلامت جمعیت چين	تايوان	۳۴۶	-
ايشيزاگا (۲۰۰۷)	مقطعي (زن)	۱۶۳۸۳	۵۱	ATPIII	پايش سلامت عمومي	ژاپن	-	-
لئو (۲۰۰۸)	کوهورت (مرد و زن)	۳۰۲۰	۶۶/۲	IDF	-	چين	۴۸۰	-
لئو (۲۰۰۸)	کوهورت (زن)	۷۲۵۶	۶۴	IDF	-	چين	۲۳۲۲	صرف الكل، فعالیت فیزیکی، وضعیت تحصیل، وضعیت سن، وضعیت مصرف سیگار، وضعیت مصرف الکل، پروتئین فعال ۶، روز تست خون
چنگ (۲۰۱۳)	کوهورت گذشته نگر (مرد و زن)	۱۱۳۵	۴۹	ATPIII	پايش سلامت ساليانه	کره	۹۷	سيگار، ترى گلسيرييد، فشارخون، قند خون، توده وضعیت بدنش، ليپوپروتئين چگالی بالا
اواداگيري (۲۰۱۱)	کوهورت گذشته نگر (مرد)	۳۹۴۶	۴۲	AHA	پايش سلامت كارگران	ژاپن	-	وضعیت مصرف الکل، سن، وضعیت مصرف سیگار، هاپر كلسترون، بیماری کلیه
اواداگيري (۲۰۱۱)	کوهورت	۱۱۳۲	۴۲	AHA	پايش سلامت	ژاپن	-	سن، وضعیت مصرف سیگار،

گذشته نگر (زن)	لوحسونسین (۲۰۰۱)	مقطعي (مرد)	لوحسونسین (زن)	مقطعي (۲۰۰۱)	پايش سلامت ساليانه	تايلند	۵۹	کارگران هاير كلستروول، بيماري كليه وضعيت مصرف الكل،
					پايش سلامت ساليانه	تايلند	۱۱۸	سن، مصرف الكل ، مصرف سيگار
					پايش سلامت ساليانه	تايلند		ATP III

-(خط تيره) به معني نبود اطلاعات در متغير مربوطه است

معنی داری را نشان می دهد ($P < 0.001$) و در مطالعات طبقه بندی شده، نسبت چارک بالا به چارک پایین گلbul های سفید خون و خطر ابتلا به سندرم متابولیک ۲/۳۵ (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۰/۵-۳/۰۵) با ناهمگی ۹۱/۵ درصد رابطه معنی داری نشان می دهد ($P < 0.001$). حتی زمانی که مطالعات کمی و طبقه بندی شده بر روی هم ریخته شد ارتباط معنی داری بین سطح گلbul های سفید خون با سندرم متابولیک دیده شد (نسبت شانس گزارش شده ۱/۵۵ (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۱/۷۹-۱/۳۵) با ناهمگی ۹۲/۴ درصد می باشد) (نمودار ۱).

از بین ۱۷ مطالعه، چهار مطالعه در کره، چهار مطالعه در ژاپن و یک مطالعه در کشورهای مانند تایوان، ایتالیا، بربادیل، ترکیه، تایلند، ایران، بریتانیا و چین انجام شده است که در مجموع دو مطالعه کوهورت و دو مطالعه کوهورت گذشته نگر و ۱۳ مطالعه آن مقطعی بود. بیشترین معیار تشخیص سندرم متابولیک در مطالعه به تعداد ۱۱ مقاله مربوط به معیار ATPIII بود. نتایج مطالعه ما نشان داد که در مطالعات پیوسته (دوز-پاسخ) به ازای افزایش هر واحد گلbul های سفید خون خطر ابتلا به سندرم متابولیک ۱/۲۱ (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۱/۳۴-۱/۱۰) با ناهمگی ۷۵/۷ درصد رابطه



نمودار ۱: نمودار انباشت نسبت شانس تطبیق یافته در متانالیز بررسی ارتباط بین افزایش سطح گلbul سفید خون و خطر سندرم متابولیک، تفکیک شده بر اساس نحوه گزارش اندازه اثر

جنس، سن، اندازه نمونه و طراحی مطالعه بررسی شدند که نشان داد قبل از انجام متارگرسیون مقدار χ^2 و I^2 در مطالعه ۰/۱۷ و ۹۲/۴ درصد به ترتیب می باشد بعد از اینکه

برای ارزیابی منبع ناهمگی آنالیز زیرگروه و متارگرسیون انجام شد. برای بررسی عامل یا عوامل ایجاد کننده منبع ناهمگی با استفاده از مدل های متارگرسیونی متغیرهای مانند

تعداد نمونه به طور جداگانه در مطالعاتی که گلوبول های سفید خون به صورت گروه بندی شده و به صورت مقدار کمی گزارش شده بودند انجام شد (جدول ۳).

متغیرها را وارد مدل متارگرسیون شدند مقدار I^2 و χ^2 به ترتیب به $0/01$ و $48/2$ درصد کاهش پیدا کرد. در آنالیز زیرگروه متغیرهای مانند جنس، گروه سنی، تعداد مورد،

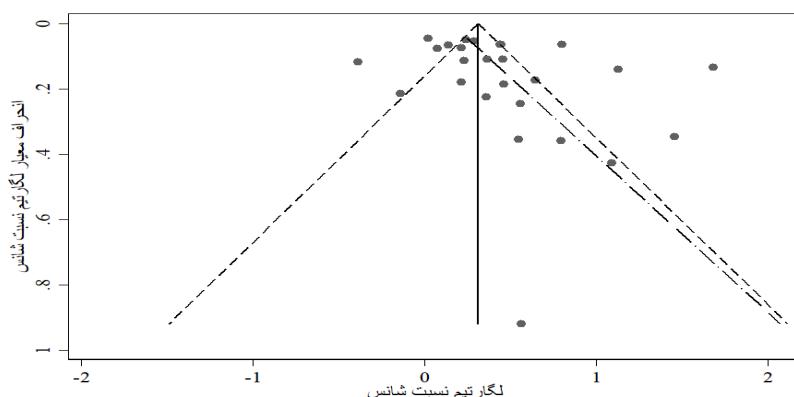
جدول ۳: آنالیز زیرگروه برای ارتباط بین گلوبول های سفید خون با سندروم متابولیک در مطالعات با اندازه اثر گروه بندی شده و پیوسته

آنالیز زیرگروه		تعداد	مطالعه	گلوبول های سفید خون	$I^2(\%)$	p	نسبت شانس (فاصله اطمینان)
مطالعات گروه بندی گلوبول های سفید خون							
		۱۰	کل مطالعه				
		۳	مرد				
		۴	زن				
		۳	هردو				
		۵	زیر ۵۰ سال				
		۵	بالای ۵۰ سال				
		۵	زیر ۳۵۰۰				
		۵	بالای ۳۵۰۰				
		۳	زیر ۲۰۰				
		۴	بالای ۲۰۰				
		۵	مطالعه مقطعی				
		۲	مطالعه کوهورت				
		۳	کوهورت گذشته نگر				
		۵	ATPIII				
		۵	سایر				
مطالعات کمی گلوبول های سفید خون							
		۱۶	کل مطالعه				
		۱۰	مرد				
		۴	زن				
		۲	هردو				
		۸	زیر ۵۵ سال				

%۰/۰	۰/۴۴	۱/۲۲(۱/۱۵-۱/۳۰)	۸	بالای ۵۵ سال	
%۷۰/۳	۰/۰۰۱	۱/۲۰(۱/۰۷-۱/۳۴)	۸	۲۰۰۰ زیر	حجم نمونه
%۸۱/۶	۰/۰۰۰۱	۱/۲۵(۱/۰۲-۱/۵۳)	۸	۲۰۰۰ بالای	
%۲۶/۳	۰/۰۲	۱/۲۶(۱/۱۶-۱/۳۶)	۹	۳۹۰ زیر	تعداد موردها
%۷۲/۷	۰/۰۰۱	۱/۲۸(۱/۱۱-۱/۴۸)	۷	۳۹۰ بالای	
%۷۶/۲	۰/۰۰۰۱	۱.۲۶(۱.۱۳-۱.۴۱)	۹	ATPIII	معیار تشخیص
%۷۶/۱	۰/۰۰۰۱	۱.۱۴(۰.۹۲-۱.۴۳)	۷	سایر	

برای ارزیابی تورش انتشار، نمودار قیفی و آزمون ایگر انجام شده که اختلاف معنی داری نشان داده نشد ($P=0.11$) (نمودار ۲). پس می توان گفت تورش انتشار به طور معنی داری وجود نداشته است. همچنین تحلیل حساسیت نیز نشان داد که در عدم حضور تک تک مطالعات، تغییر قابل توجهی در برآورد کلی نسبت شانس اتفاق نمی افتد به عبارتی هیچ کدام از مطالعات به صورت تکی نتایج تاثیر گذاری بر نتایج کلی مطالعه نداشتند.

همانطور که مشاهده می شود ناهمگنی مطالعه ما در طراحی مطالعه برای مطالعات کوهورت و کوهورت گذشته نگر صفر می شود و در متغیرهای مانند جنس، سن و تعداد موردها به $74/9$ درصد، $67/8$ درصد و $40/8$ درصد برای مطالعات گروه بندی شده و برای مطالعات کمی به $46/2$ درصد، صفر درصد و $26/3$ درصد به ترتیب کاهش پیدا می کنند.



نمودار ۲: نمودار قیفی بررسی احتمال تورش انتشار در مطالعه بررسی ارتباط بین گلوبول های سفید خون و خطر سیدرم متابولیک.

متabolیک را 135 درصد افزایش می دهد. علاوه بر این، آنالیز دوز-پاسخ نشان داد که به ازای هر واحد $1/1000$ میکرولیتر) افزایش سطح گلوبول های سفید خون میزان خطر

بحث

نتایج مطالعه متأنالیز نشان داد که بیشترین چارک گلوبول های سفید در مقایسه کمترین چارک، خطر ابتلا به سیدرم

می کند (۳۴، ۳۳). مطالعه ما همچنین نشان داد هم در مردان و هم در زنان احتمال بالا بودن سطح گلوبول های سفید خون باعث افزایش سندروم متابولیک می شود، اگرچه در زنان این احتمال خطر نسبت به مردان بیشتر بود. در مطالعاتی که سطح گلوبول های سفید خون به صورت چارک بندی بود نسبت شانس ۲/۹۷ (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۶/۶۷-۱/۳۲) در مقابل نسبت شانس ۱/۹۹ (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۲/۷۰-۱/۴۷) در گزارش شد و در مطالعاتی که سطح گلوبول های سفید خون به صورت کمی بود نیز مقدار خطر در گروه زنان اندکی بیشتر از مردان نشان داده شد. مطالعات قبلی نیز ارتباط مثبت بین گلوبول های سفید خون با سندروم متابولیک در مردان و زنان را تایید کرده اند و در مطالعه آن ها نیز میزان نسبت شانس در زنان نسبت به مردان بیشتر بوده است (۲/۲۶ در مقابل ۱/۸۶) که همسو با یافته ما بوده است (۱۷).

مطالعه انجام شده شامل چندین محدودیت بود از جمله، ما در این مطالعه کسانی را به عنوان سندروم متابولیک در نظر گرفتیم که طبق معیار معتبر ATPIII دارای حداقل سه یا بیشتر از معیارهای سندروم متابولیک را دارا بودند، به علت اینکه مطالعاتی که در این زمینه انجام شده بود براساس اجزاء سندروم متابولیک نسبت شانس را گزارش نکرده و به همین دلیل انجام بررسی ارتباط بین اجزاء سندروم متابولیک و گلوبول های سفید خون محدود نبود. از دیگر محدودیت های این مطالعه، برای بررسی دور-پاسخ ارتباط بین سندروم متابولیک و گلوبول های سفید خون، عدم استفاده از مطالعاتی بود که گلوبول های سفید خونی به صورت چارک بندی یا گروه بندی گزارش شده بود. به دلیل اینکه بروز سندروم متابولیک برای هر طبقه از گلوبول های سفید خون مشخص نشده بود تبدیل کردن آن مطالعه به صورت یک مطالعه پیوسته امکان پذیر نبود. همچنین در این مطالعات با میانگین سنی بالای سی سال وارد شد و مطالعاتی که بر روی نوجوانان، کودکان و جوانان بالغ بود به دلیل متفاوت بودن شیوه سندروم متابولیک در بین آنها نسبت به بزرگسالان

ابتلا به سندروم متابولیک ۲۱ درصد افزایش پیدا می کند. همسو با نتایج مطالعه ما، مطالعات قبلی نیز ارتباط بین بالا بودن سطح گلوبول های سفید خون و سندروم متابولیک را نشان داده اند (۲۹، ۳۰). در مطالعه مقطعی که بر روی مردان تایلندی انجام شده بود نشان دادند کسانی که سطح گلوبول های سفید خون بالا دارند سندروم متابولیک ۲/۹۸ برابر بیشتر از کسانی بود که میزان گلوبول های سفید خون آنها طبیعی بود (۱۷) و همچنین در مطالعه کوھورت نیز نشان داده شده بود که افرادی که سطح گلوبول های سفید خون آنها چارک بالایی در مقابل با چارک پایین دارند با نسبت شانس ۲/۴۷ (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۲/۹۹-۲/۰۳) خطر ابتلا به سندروم متابولیک بودند. مکانیسم مشخصی برای افزایش سطح گلوبول های سفید خون با سندروم متابولیک شناخته نشده است، اگرچه بیان شده است ارتباط بین این دو ممکن است بخاطر ارتباط بین تحمل انسولین و گلوبولهای سفید خون باشد. می توان گفت که انسولین فعالیت سیستم ایمنی بدن را بالا می برد و مقدار پیش التهاب سیتوکین مانند فاکتور نکروسیز A و ایترلوکین ۶ را افزایش می دهد. همچنین نشان داده شده است که بالا رفتن مقدار پیش التهاب سیتوکین باعث افزایش مقدار گلوبول های سفید خون می شود (۲۹، ۳۱، ۳۲).

برای بررسی ارتباط بیشتر متغیرها بین سندروم متابولیک و گلوبول های سفید خون به انجام تحلیل زیر گروه ها پرداختیم. مطالعه ما نشان داد افرادی که در گروه سنی بالاتر قرار دارند خطر ابتلا به سندروم متابولیک برای آنها بیشتر می باشد. در مطالعه ای مشابه، نشان داده شده است در کسانی که سن آنها بالای ۶۵ سال هست میزان سطح گلوبول های سفید خون بالا است و با سندروم متابولیک ارتباط دارد (۲۰). از مهم ترین دلایل آن می توان به این اشاره کرد که در گروه سنی جوان تر میزان انسولین کمتر است و با بالا رفتن سن میزان آن بیشتر می شود هرچند در مطالعات قبلی نیز نشان داده شده است با افزایش سن سندروم متابولیک نیز افزایش پیدا

عنوان یک عامل خطر برای احتمال مبتلا شدن به سندرم متابولیک مطرح باشد هر چند که علیتی بودن این رابطه را نمی توان با استفاده از نتایج این متابولیز اثبات کرد و برای اثبات آن به مطالعات ژنتیکی و همچنین مطالعات آینده نگر با پیگیری طولانی مدت نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان: بررسی ارتباط بین سندرم متابولیک و گلوبول های سفید خون: مطالعه متابولیز" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایلام می باشد که با حمایت مالی کمیته تحقیقات دانشجویی اجرا شده است.

حذف گردید. شیوع سندرم متابولیک در نوجوانان بین ۱۲ تا ۱۹ سال ۴/۲ درصد گزارش شده است (۳۵) هر چند تعداد مقاله لازم برای انجام مطالعه متابولیز بر روی این گروه سنی وجود نداشت.

علی رغم محدودیت های مطالعه، این تحقیق اولین مطالعه ای است که به بررسی ارتباط بین سندرم متابولیک و گلوبول های سفید خون به صورت مرور سیستماتیک و متابولیز پرداخته است و در آن سطح گلوبول های سفید خون به صورت چارک بندی از بزرگترین چارک در مقابل کوچکترین چارک و هم به صورت آنالیز دوز-پاسخ در جمعیت و گروه های سنی مختلف بررسی شده است.

نتیجه گیری

به طور خلاصه، این مطالعه متابولیز نشان داد که خطر سندرم متابولیک با افزایش سطح گلوبول های سفید خون بالا می رود و بالا بودن سطح گلوبول های سفید خون می تواند به

References

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365:1415-28.
2. Weng C, Yuan H, Tang X, Huang Z, Yang K, Chen W, et al. Age- and gender dependent association between components of metabolic syndrome and subclinical arterial stiffness in a Chinese population. Int J Med Sci 2012; 9:730-7.
3. Ajayi EA, Ajayi OA, Adeoti OA. Metabolic syndrome: prevalence and association with electrocardiographic abnormalities in Nigerian hypertensive patients. Metab Syndr Relat Disord 2014;12:437-42.
4. Desai MY, Dalal D, Santos RD, Carvalho JA, Nasir K, Blumenthal RS. Association of body mass index, metabolic syndrome, and leukocyte count. Am J Cardiol 2006;97:835-8.
5. Lee YJ, Shin YH, Kim JK, Shim JY, Kang DR, Lee HR. Metabolic syndrome and its association with white blood cell count in children and adolescents in Korea: The 2005 korean national health and nutrition examination survey. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20:165-72.
6. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003;52:1210-4.
7. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.
8. Wang YY, Lin SY, Liu PH, Cheung BM, Lai WA. Association between hematological parameters and metabolic syndrome components in a Chinese population. J Diabetes Complications 2004;18:322-7.
9. Yen ML, Yang CY, Yen BL, Ho YL, Cheng WC, Bai CH. Increased high sensitivity C-reactive protein and neutrophil count are related to increased standard cardiovascular risk factors in healthy Chinese men. Int J Cardiol 2006;110:191-8.

10. Jung C, Lee W, Kim B, Park SE, Rhee E, Park C, et al. The risk of metabolic syndrome according to the white blood cell count in apparently healthy Korean adults. *Yonsei Med J* 2013;54:615-20.
11. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
12. Odagiri K, Uehara A, Mizuta I, Yamamoto M, Kurata C. Longitudinal study on white blood cell count and the incidence of metabolic syndrome. *Intern Med* 2011;50:2491-8.
13. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials* 2015;45:139-45.
14. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epi* 1992;135:1301-9.
15. Orsini N, Li R, Wolk A, Khudyakov P, Spiegelman D. Meta-Analysis for linear and nonlinear dose-response relations: examples, an evaluation of approximations, and software. *Am J Epi* 2012;175:66-73.
16. Ahmadzadeh J, Mansorian B, Attari MM, Mohebbi I, Naz-Avar R, Moghadam K, et al. The association between hematological parameters and metabolic syndrome in Iranian men: A single center large-scale study. *Diabetes Metab syndr* 2018;12:17-21.
17. Lohsoonthorn V, Dhanamun B, Williams MA. Prevalence of metabolic syndrome and its relationship to white blood cell count in a population of Thai men and women receiving routine health examinations. *Am J Hypertens* 2006;19:339-45.
18. Lao XQ, Neil Thomas G, Jiang C, Zhang W, Adab P, Lam TH, et al. White blood cell count and the metabolic syndrome in older Chinese: the guangzhou biobank cohort study. *Atherosclerosis* 2008;201:418-24.
19. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Koike K, Hashimoto H, et al. Relationship between smoking, white blood cell count and metabolic syndrome in Japanese women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:72-6.
20. Chuang TJ, Liu JS, Li PF, Chang H, Hsieh CH, Chang JB, et al. The relationships between hematogram and metabolic syndrome in elderly subgroups: a taiwan cohort study. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;63:59-66.
21. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. White blood cell count and clustered features of metabolic syndrome in Japanese male office workers. *Occup Med* 2002;52:213-8.
22. Fadini GP, Marcuzzo G, Marescotti MC, De Kreutzenberg SV, Avogaro A. Elevated white blood cell count is associated with prevalence and development of the metabolic syndrome and its components in the general population. *Acta Diabetol* 2012;49:445-51.
23. Kawada T, Otsuka T, Inagaki H, Wakayama Y, Katsumata M, Li Q, et al. Association of hematological parameters and uric acid with clustered components of metabolic syndrome among Japanese male workers. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 2010;4:165-7.
24. Kang YH, Min HG, Kim IJ, Kim YK, Son SM. Comparison of alanine aminotransferase, white blood cell count, and uric acid in their association with metabolic syndrome: A study of Korean adults. *Endocr J* 2008;55:1093-102.
25. Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M, Yayla C, Yilmaz S, Turak O, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. *Platelets* 2016;27:178-83.

26. Ryu SY, Kim KS, Park J, Kang MG, Han MA. The association between circulating inflammatory markers and metabolic syndrome in Korean rural adults. *J Prev Med Public Health* 2008;41:413-8.
27. Rhee C, Kim J, Kim JY, Chang E, Park SY, Lee W, et al. Clinical markers associated with metabolic syndrome among military aviators. *Aerospace Med Hum Perform* 2015;86:970-5.
28. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis* 2005;181:101-8.
29. Nagasawa N, Tamakoshi K, Yatsuya H, Hori Y, Ishikawa M, Murata C, et al. Association of white blood cell count and clustered components of metabolic syndrome in Japanese men. *Circ J* 2004;68:892-7.
30. Ble A, Palmieri E, Volpatto S, Costantini F, Fellin R, Zuliani G. White blood cell count is associated with some features of metabolic syndrome in a very old population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:221-6.
31. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftness. *Diabetologia* 1999;42:1367-74.
32. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:813-23.
33. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002;105:1088-92.
34. Wilson PW, Anderson KM, Harris T, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of change in total cholesterol and HDL-C with age: the Framingham study. *J Gerontol* 1994;49:M252-7.
35. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.