







Research Article

Predicting the Onset of Metabolic Syndrome in a Cohort Study Using a Logistic Regression Model

Sara Ghasemi¹ , Majid Ghayour-Mobarhan² , Habibullah Esmaeili^{3*} , Soraya Khafri^{1**} 

¹ Assistant Professor, Research Center for Social Factors Affecting Social Health, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² Professor, Metabolic Syndrome Research Center, School of Medicine, Mashhad, Iran

³ Professor, Social Determinants of Health Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

***Corresponding author:** Habibullah Esmaeili, Professor, Social Determinants of Health Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. E-mail: esmailyH@mums.ac.ir.

****Corresponding author:** Soraya Khafri, Assistant Professor, Research Center for Social Factors Affecting Social Health, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. E-mail: khafri@yahoo.com.

DOI: [10.32592/nkums.16.3.47](https://doi.org/10.32592/nkums.16.3.47)

How to Cite this Article:

Ghasemi S, Ghayour-Mobarhan M, Esmaeili H, Khafri S. Predicting the Onset of Metabolic Syndrome in a Cohort Study Using a Logistic Regression Model. J North Khorasan Univ Med Sci. 2024;16(3):47-54. DOI: 10.32592/nkums.16.3.47

Received: 21 Feb 2024

Accepted: 01 Jun 2024

Keywords:

Logistic Regression
Metabolic Syndrome
Predictive Modeling
Risk Factors

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome (MetS) is a complex condition manifested as a group of metabolic disorders and is associated with the prevalence of certain diseases. Early prediction of MetS risk in the middle-aged population can be effective in controlling and preventing cardiovascular diseases. This study aimed to use logistic regression to predict metabolic syndrome and identify risk factors related to this condition.

Method: This cohort study investigated factors associated with metabolic syndrome in the Mashhad study, which included a total of 11,570 participants. Factors that increase the relative risk of metabolic syndrome were evaluated using logistic regression, and predictive modeling was performed using logistic regression.

Results: The results of the analysis using the logistic regression model showed that some factors, such as body mass index, history of high blood lipids, history of high blood pressure, and diabetes, increased the risk of metabolic syndrome. Various indicators, such as inactivity, high blood urea level, red blood cell hemoglobin content, aging, female gender, high levels of liver gamma-glutamyl transferase, and blood uric acid increase the risk of developing metabolic syndrome.

Conclusion: It seems that body mass index, history of diabetes, and heart disease are related to the relative risk of developing the MetS syndrome compared to the other indicators, such as history of blood lipids, sedentary blood pressure, blood urea, uric acid, and hemoglobin content of red blood cells. These findings were obtained using the logistic regression model.



پیش‌بینی شروع سندرم متابولیک در یک مطالعه کوهورت با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک

سارا قاسمی^۱، مجید غیور مبرهن^۲، حبیب‌الله اسماعیلی^{۳*}، ثریا خفری^{۱*}

^۱استادیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت اجتماعی، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

^۲استاد، مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشکده پزشکی، مشهد، ایران

^۳استاد، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*نویسنده مسئول: حبیب‌الله اسماعیلی، استاد، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

ایمیل: esmailyH@mums.ac.ir

**نویسنده مسئول: ثریا خفری، استاد، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ایمیل:

khafri@yahoo.com

DOI: 10.32592/nkums.16.3.47

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۰۲
مقدمه: سندرم متابولیک (MetS) یک وضعیت پیچیده است که به صورت گروهی از اختلالات متابولیک ظاهر می‌شود و با شیوع برخی از بیماری‌ها مرتبط است. پیش‌بینی زودهنگام خطر MetS در جمعیت میانسالان، می‌تواند برای کنترل و جلوگیری از ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی موثر باشد. هدف این مطالعه، استفاده از رگرسیون لجستیک برای پیش‌بینی سندرم متابولیک و یافتن فاکتورهای خطر مرتبط با این سندرم است.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۱۲
روش کار: در این مطالعه کوهورت، عوامل مرتبط با سندرم متابولیک در مطالعه Mashhad study، که شامل در مجموع ۱۱۵۷۰ شرکت‌کننده است، بررسی شد. با استفاده از رگرسیون لجستیک، فاکتورهایی که نسبت شانس ابتلا به سندرم متابولیک را افزایش می‌دهند، ارزیابی شد و مدل‌سازی پیش‌بینی با استفاده از رگرسیون لجستیک انجام شد.	واژگان کلیدی:
یافته‌ها: نتایج آنالیز با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک نشان می‌دهد عواملی مانند شاخص توده بدنی، سابقه چربی خون بالا، سابقه فشار خون بالا و دیابت، نسبت خطر ابتلا به سندرم متابولیک را افزایش می‌دهند، همچنین شاخص‌هایی مانند کم‌تحركی، سطح بالای اوره خون، محتوای هموگلوبین گلبول‌های قرمز، افزایش سن، جنسیت زن، سطوح بالای گاماگلوبولین ترانسفرز کبدی و اسید اوریک خون، خطر ابتلا به سندرم متابولیک را افزایش می‌دهند.	سندرم متابولیک
نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد شاخص توده بدنی، سابقه دیابت و بیماری قلبی در مقایسه با شاخص‌های دیگر از جمله سابقه چربی خون، فشار خون، کم‌تحركی، اوره خون، اسید اوریک و محتوای هموگلوبین گلبول‌های قرمز خون با افزایش نسبت شانس ابتلا به سندرم رابطه دارد.	عوامل خطر
	رگرسیون لجستیک
	مدل‌سازی پیش‌بینی

مقدمه

سندرم متابولیک (MetS- Metabolic syndrome) خوشه‌ای از عوامل خطر، از جمله چاقی، افزایش سطح تری‌گلیسیرید، سطح کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم، افزایش سطح انسولین ناشتا و فشار خون بالا تعریف شده است. این عوامل تمایل به رخداد همزمان دارند که نشان دهنده یک علت زمینه‌ای شایع است که افراد را در معرض خطر ابتلا به دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی (CVD- Cardiovascular disease) قرار می‌دهد [۱، ۲]. در اصطلاح عامیانه، سندرم متابولیک شامل اجزایی مانند دور کمر غیر طبیعی، افزایش قند خون ناشتا، تری‌گلیسیرید بالا، فشار خون سیستمیک و دیاستولیک بالا و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL- High Density Lipoprotein) است. با این حال، تغییراتی در تعاریف سندرم متابولیک وجود دارد [۳]. تعریف سازمان بهداشت جهانی، افزایش قند خون به علاوه دو عامل بیان‌شده را به

عنوان نشان‌دهنده MetS در نظر می‌گیرد [۴، ۵]. افزون بر آن، پانل معیارهای تشخیصی برنامه ملی آموزش کلسترول بزرگسالان (ATPIII Adult Treatment Panel III) بیان می‌کند که برای تشخیص سندرم متابولیک، فرد باید حداقل سه عامل خطر را به طور همزمان داشته باشد [۵]. با این حال، با شواهد قابل توجهی که از نقش اصلی چاقی شکمی در سندرم متابولیک حمایت می‌کند و به رسمیت شناختن تغییرات قومی قابل توجه در تعاریف چاقی، فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF- International Diabetes Federation) معیارهای تشخیصی جایگزین را برای تاکید بر چاقی مرکزی و تفاوت‌های قومی پیشنهاد کرده است که عبارتند از: چاقی شکمی به‌علاوه حداقل دو عامل خطر دیگر (چربی خون بالا، فشار خون بالا، قند خون بالا، تری‌گلیسیرید بالا و HDL پایین) [۶، ۷]. علل اساسی سندرم متابولیک مشخص نیست،

گرفته شده و از هر قشر، ۹ مرکز بهداشتی به طور تصادفی انتخاب شد که هر کدام به عنوان خوشه در نظر گرفته شدند. خانوارهایی با افراد ۳۵ تا ۶۵ ساله شناسایی شده و مراکز بهداشت محلی بروشورهای اطلاعاتی مربوط به این مطالعه را به این خانواده‌ها ارائه و کمک کردند تا شرکت‌کنندگان مد نظر شناسایی شوند. معیار ورود، افراد ۳۵ تا ۶۵ سال و معیار خروج، افرادی بودند که رضایت‌نامه کتبی را برای شرکت در مطالعه نداشتند.

پس از شناسایی شرکت‌کنندگان واجد شرایط، تماس برای برنامه‌ریزی معاینات فیزیکی با آن‌ها انجام شد. هشتاد و دو درصد از افراد واجد شرایط در این مطالعه شرکت کردند. داده‌های جمعیت‌شناختی، تن سنجی و شیوه زندگی با دو متخصص مراقبت‌های بهداشتی تایید و با یک پرستار ثبت شد. پرسش‌نامه‌های مربوط به سلامت شامل (الف) داده‌های جمعیت‌شناختی، فعالیت بدنی، مصرف دخانیات و الکل، پرسش‌نامه فرکانس غذا (FFQ- Food Frequency Questionnaire) و یادآوری رژیم غذایی ۲۴ ساعته، (ب) اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی، پرسش‌نامه‌های مربوط به خطرات قلبی عروقی و (ج) آزمون اضطراب و افسردگی بوده است.

روش نمونه‌گیری

در مطالعه مشهد در سال ۱۳۸۷، نمونه‌گیری به صورت ترکیبی از روش‌های طبقه‌ای و خوشه‌ای انجام شد. طبقات شامل مراکز بهداشت شماره ۱، ۲ و ۳ شهر مشهد بودند و خوشه‌ها از مناطق تحت پوشش این مراکز تشکیل می‌شدند. در هر مرکز، ۱۰ سرخوشه به طور تصادفی و بر اساس اطلاعات جمعیتی انتخاب شدند. سپس، نمونه‌ها از بلوک‌های مرتبط با این سرخوشه‌ها طبق استاندارد مرکز آمار ایران جمع‌آوری شد. پس از شناسایی خانوارها، آن‌ها توجیه شده و رضایت‌نامه کتبی از آن‌ها گرفته شد تا برای نمونه‌گیری به مرکز بهداشتی مربوط مراجعه کنند. اطلاعات دموگرافیک، اندازه دور کمر، فشار خون، قند خون ناشتا، تری‌گلیسیرید و HDL جمع‌آوری شد و معاینات قلبی-عروقی و آزمایش‌های سرمی (شامل FBS- Fasting Blood Sugar، کلسترول، تری‌گلیسیرید، HDL، LDL- Low-Density Lipoprotein، CBC- Complete Blood Count، HS-CRP- High-Sensitivity C-Reactive Protein و...) با استفاده از نمونه‌های ناشتای شرکت‌کنندگان انجام گرفت [۱۵].

تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه، از مدل‌سازی رگرسیون لجستیک برای پیش‌بینی سندرم متابولیک استفاده شد. مدل رگرسیون لجستیک برآورد شانس ابتلای فرد به سندرم متابولیک را بر اساس پیش‌بینی‌کننده‌های داده‌شده ارائه می‌دهد، به این صورت که اول داده‌ها به دو قسمت آموزش و آزمایش به نسبت ۲۰ به ۸۰ (۸۰ درصد در قسمت آموزش و ۲۰ درصد در قسمت آزمایش) تقسیم شدند و پس از آموزش مدل در ۲۰ درصد مابقی آزمایش یا تست انجام شد و پیش‌بینی سندرم متابولیک صورت گرفت.

اما بسیاری معتقدند که احتمالاً با استعداد ژنتیکی این بیماری‌ها، مقاومت به انسولین و چاقی نقش مهمی دارند. به عبارت دیگر، تعامل پیچیده عوامل ژنتیکی و محیطی به آسیب‌زایی اختلالات متابولیک کمک می‌کند [۱۰-۵، ۸]. سندرم متابولیک در میان بزرگسالان در سراسر جهان، به‌ویژه در میان آسیایی‌ها بسیار شایع است. شیوع MetS در ایران در سال ۱۳۹۰، در افرادی که ۲۰ سال و بالاتر هستند ۲۳/۸٪ (۹۵٪) (۲۸/۶۷-۱۸/۹۹ CI) و کمتر از ۲۰ سال ۱۰/۹۸٪ (۹۵٪) (۲/۲-۷/۷۵ CI) است. شیوع سندرم متابولیک در زنان (۲۵/۵٪) بیشتر از مردان (۱۷/۱۶٪) است و با افزایش سن افزایش می‌یابد. شایع‌ترین جزو سندرم متابولیک کلسترول HDL پایین (۵۹/۷٪) و پس از آن چربی خون بالا (۳۹/۵٪) است [۱۱].

تحقیقات نشان داده است که MetS پیش‌بینی پنج برابر افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و افزایش ۱/۵ برابر در مرگ و میر همه علل و افزایش دو برابر خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی [۱۳، ۱۲] را ایجاد می‌کند. افزون بر آن، MetS با افزایش خطر ابتلا به سرطان و بیماری مزمن کلیه همراه است که همه این اثرات با افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی همراه است [۱۳].

بنابراین، ایجاد یک مدل پیش‌بینی‌کننده برای شناسایی زودهنگام افراد در معرض خطر سندرم متابولیک و ارائه راهبردهای مدیریتی مناسب اهمیت زیادی دارد. برای پیش‌بینی، مدل‌های مختلفی در دسترس هستند که می‌توانند به طور گسترده‌ای به دو دسته تقسیم شوند: اول، مدل‌های تشخیصی که برای شناسایی حضور یک بیماری ایجاد می‌شوند؛ دوم، مدل‌های پیش‌بینی‌کننده که برای تعیین احتمال رخ دادن نتیجه در آینده ایجاد می‌شوند؛ بنابراین، پیش‌بینی دقیق فردی نتایج MetS از طریق استفاده از مدل‌های پیش‌بینی می‌تواند مفید باشد [۱۴]. این نشان می‌دهد که عملکرد مدل پیش‌بینی می‌تواند یک عامل هدایت‌کننده در محیط‌های بالینی باشد. با این حال بیشتر مطالعات پزشکی با داده‌های جمع‌آوری شده به صورت طولی یا خوشه‌ای سروکار دارند. با توجه به همبستگی بین مشاهدات و مدل‌های سنتی که استقلال بین مشاهدات را فرض می‌کنند، ممکن است مناسب نباشند؛ بنابراین، مدل‌های مناسب، مانند مدل رگرسیون لجستیک، که توانایی مدل‌سازی انواع مختلف متغیرهای پاسخ، به‌ویژه آن‌هایی را که دارای توزیع دوجمله‌ای و پواسون هستند، فراهم می‌کند. در این مطالعه، هدف ما پیش‌بینی شروع سندرم متابولیک در یک مطالعه کوهورت با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک است.

روش کار

معرفی مطالعه

این مطالعه کوهورت در مشهد در سال ۲۰۱۰ آغاز شد و تا سال ۲۰۲۰ ادامه یافت. شرکت‌کنندگان از سه منطقه بهداشتی مشهد که در شمال شرقی ایران واقع شده‌اند، با استفاده از روش نمونه‌گیری خوشه‌ای طبقه‌ای انتخاب شدند. در این روش، مناطق به عنوان اقشار در نظر

برای ایجاد هر یک از مدل‌ها از ۸۰ درصد داده‌ها برای ساخت مدل و از ۲۰ درصد داده‌ها برای ارزیابی مدل استفاده شد و پس از برازش دادن مدل‌ها، با حذف ترتیبی متغیرهایی که معناداری نداشتند (روش Backward) مدل نهایی به دست آمد و در آخر متغیرهایی باقی ماندند که همه آن‌ها در برازش مدل، معنادار شدند. در برازش مدل‌ها، تمامی متغیرهای کلینیکی و آماری مهم که بررسی شده بودند، وارد مدل شدند و بخشی از متغیرهای تاثیرگذار در مدل باقی ماندند. جدول (۱) تشکیل‌دهنده ضرایب و نتایج متغیرهایی است که در مدل رگرسیون لجستیک باقی مانده است.

تمامی تحلیل‌های این مقاله با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS و R انجام گرفت.

یافته‌ها

مجموعه داده‌های نهایی شامل ۳۴۴۵ شرکت‌کننده است که در این مطالعه از داده‌های آن‌ها استفاده شده و شامل ۳۴ متغیر است. از این متغیرها، ۳۳ متغیر ورودی یا پیش‌بینی‌کننده در نظر گرفته شدند. شکل (۱) نمودار شرکت‌کنندگان را در طول مطالعه نشان می‌دهد؛ به این صورت که تعداد کل داده‌های سندرم متابولیک در مرحله اول ۷۳۸۵ نفر بوده است (جمع‌آوری شده در سال ۲۰۰۹) که ۲۹۳۳ (۴۰٪) سندرم متابولیک داشتند و ۴۴۵۲ (۶۰٪) افراد سالم بودند. افراد سالم در مطالعه گنجانده شدند. هدف ما بررسی وضعیت سندرم

متابولیک افراد سالم در ۱۰ سال، از سال ۲۰۰۷ تا سال ۲۰۱۷ بود و از این تعداد، ۱۰۰۷ نفر (۲۳٪) به دلیل ثبت نشدن برخی از اطلاعات لازم (اندازه دور کمر، قند خون، فشار خون، HDL، تری‌گلیسیرید) که برای تعریف سندرم متابولیک ضروری هستند، حذف شدند و در نهایت از بین ۳۴۴۵ نفر، ۲۴۰۲ نفر (۷۰٪) سندرم متابولیک نداشتند و ۱۰۴۳ نفر (۳۰٪) سندرم متابولیک داشتند.

با توجه به اطلاعات جمعیت‌شناختی افراد، از ۳۴۴۵ نفر، ۱۶۴۲ نفر (۴۷/۷٪) مرد و ۱۸۰۳ نفر (۵۲/۳٪) زن هستند. متوسط سن افراد مبتلا به سندرم متابولیک میانگین (انحراف معیار) ۴۷ (۰،۰۷) سال و متوسط سن افراد سالم حدود ۴۵/۳ (۱/۴) سال بوده است. افراد بر اساس متغیر هدف (افراد مبتلا به سندرم متابولیک و افراد بدون سندرم متابولیک) به دو گروه تقسیم شدند.

اطلاعات جمعیت‌شناختی شامل سن، جنسیت، شاخص توده بدنی، وضعیت تأهل (۲ دسته)، سطح تحصیلات (۳ دسته)، وضعیت سیگار کشیدن (۲ دسته)، وضعیت اشتغال (۴ دسته)، سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر (۲ دسته)، سطح اضطراب (۳ دسته)، سطح افسردگی (۴ دسته)، فعالیت بدنی، سطح کلسترول (۲ دسته)، LDL (لیپوپروتئین با چگالی کم)، مرکز بهداشت (۳ دسته) و مجموعه‌ای از عوامل خونی (برای مثال، HGB، RBC، WBC و...) بوده که در جدول (۱) ارائه شده است.

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک افراد مورد مطالعه با حضور سندرم متابولیک بر اساس تعریف IDF (۳۴۵۵ نفر)

متغیرها	سندرم متابولیک	
	ندارد	دارد
	تعداد(٪)	تعداد(٪)
جنسیت		
مرد	۱۳۵۰ (۸۲/۲)	۲۹۲ (۱۷/۸)
زن	۱۰۵۲ (۵۸/۳)	۷۵۱ (۴۱/۷)
وضعیت تأهل		
متأهل	۲۳۲۷ (۷۰/۸)	۹۶۰ (۲۹/۲)
مجرد	۷۵ (۴۷/۵)	۸۳ (۵۲/۵)
سطح تحصیلات		
زیاد	۳۴۷ (۷۹/۳)	۹۶ (۲۰/۷)
متوسط	۹۳۶ (۷۱/۸)	۳۶۸ (۲۸/۲)
کم	۱۰۹۹ (۶۵/۵)	۵۷۹ (۳۴/۵)
وضعیت شغلی		
شاغل دولتی	۱۲۳۸ (۷۸/۸)	۳۳۴ (۲۱/۲)
شاغل آزاد	۹۲۸ (۵۹/۸)	۶۲۵ (۴۰/۲)
سایر	۲۳۲ (۷۳/۹)	۸۲ (۲۶/۱)
سابقه خانوادگی بیماری قلبی		
ندارد	۱۶۳۱ (۷۰/۷)	۶۷۶ (۲۹/۳)
دارد	۷۷۱ (۶۹/۸)	۳۶۷ (۳۲/۲)
مصرف دخانیات		
ندارد	۱۶۵۳ (۶۷/۹)	۷۸۰ (۳۲/۱)
دارد	۷۴۹ (۷۴/۰)	۲۶۳ (۲۶/۰)
اضطراب		
کم	۱۳۲۳ (۷۱/۹)	۵۱۸ (۲۸/۱)
خفیف	۶۲۶ (۶۹/۰)	۲۸۱ (۳۱/۰)
متوسط	۲۸۶ (۶۶/۳)	۱۴۶ (۳۳/۸)
شدید	۱۶۷ (۶۳/۰)	۹۸ (۳۷/۰)
افسردگی		
کم	۱۶۲۰ (۷۰/۹)	۶۶۴ (۲۹/۱)
خفیف	۳۹۳ (۶۹/۹)	۱۶۹ (۳۰/۱)
متوسط	۲۸۴ (۶۷/۳)	۱۳۸ (۳۲/۷)
شدید	۱۰۵ (۵۹/۳)	۷۲ (۴۰/۷)

شاخص توده بدنی (Kg/m ²)	لاغر	نرمال	اضافه وزن	چاق
<۰/۰۰۱	۲ (۲/۸)	۱۵۳ (۱۲/۰)	۵۱۱ (۳۶/۶)	۳۷۷ (۵۳/۶)
<۰/۰۰۱	۷۰ (۹۷/۲)	۱۱۱۸ (۸۸/۰)	۸۸۷ (۶۳/۴)	۳۳۷ (۴۶/۴)
<۰/۰۰۱	ندارد	۹۰۸ (۲۸/۹)	۱۳۵ (۴۶/۶)	ندارد
<۰/۰۰۱	ندارد	۲۲۶۷ (۷۰/۳)	۹۹ (۵۷/۶)	ندارد
<۰/۰۰۱	ندارد	۸۱۰ (۲۷/۹)	۲۰۸ (۴۵/۸)	ندارد
۰/۰۲۳	ندارد	۹۸۰ (۲۹/۹)	۵۱ (۳۹/۲)	ندارد

*mg/dl; milligram/deciliter

دارای اثر معناداری بر وجود یا نبود سندرم متابولیک در رگرسینون برآزش یافته داشته‌اند و از میان متغیرهای مستقل کیفی، متغیرهای جنسیت، وضعیت تاهل و سابقه بیماری‌های دیابت، چربی خون و فشار خون، اثر معناداری بر متغیر وابسته داشته‌اند. نتایج مدل رگرسینون لجستیک با استفاده از شاخص‌های تشخیصی ارزیابی شد. عملکرد مدل در داده‌های آموزش و آزمایش بر اساس معیارهای حساسیت، صحت و AUC سنجیده شد. حساسیت مدل در داده‌های آموزش ۰/۶۲ بود که در داده‌های آزمایش به ۰/۵۹ کاهش یافت. صحت مدل نیز در داده‌های آموزش ۰/۷۴ و در داده‌های آزمایش ۰/۶۲ و ۰/۷۳ بود. همچنین، مقدار AUC برای داده‌های آموزش ۰/۶۶ و برای داده‌های آزمایش ۰/۶۴ گزارش شد. این نتایج بیانگر این است که مدل در تشخیص نمونه‌های مثبت و طبقه‌بندی کلی، عملکرد مشابهی در داده‌های آموزش و آزمایش دارد (جدول ۴).

برای متغیرهای کمی، آزمون t مستقل نمونه‌ها انجام شد، در حالی که، برای متغیرهای کیفی، آزمون مجذور کای برای مقایسه بین دو گروه استفاده شد. نتایج تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای نشان‌دهنده ارتباط معنا دار ($P < 0.05$) بین متغیرهای مختلف و شیوع سندرم متابولیک به جز چند متغیر مانند فعالیت بدنی، سابقه خانوادگی بیماری قلبی و پارامترهای آزمایشگاهی خاص (برای مثال اسید اوریک و BUN) است. اطلاعات مربوط به این نتایج در جدول (۲) آمده است. نتایج برآزش مدل رگرسینون لجستیک در جدول (۳) نشان می‌دهد که نسبت بخت برای متغیر سن ۱/۰۳ است؛ بنابراین، با کنترل متغیرهای دیگر، با افزایش یک واحد سن، ابتلا به سندرم متابولیک ۱/۰۳ افزایش پیدا می‌کند. در شاخص توده بدنی نیز نسبت بخت BMI افراد چاق ۲۲/۲۶ برابر افراد لاغر و BMI افراد دارای اضافه وزن ۱۵/۲ برابر افراد لاغر است. همچنین، بقیه متغیرها مانند متغیرهای MPV و RDW و ...

جدول ۲. شیوع مولفه‌های سندرم متابولیک در شرکت‌کنندگان مطالعه با حضور سندرم متابولیک براساس تعریف IDF (3455=n)

متغیر	دارد (میانگین ± انحراف معیار)	ندارد (میانگین ± انحراف معیار)	P-value
سن (سال)	۰/۷۴۷ ±	۱/۴ ± ۴۵/۳	<۰/۰۰۱
کلسترول	۳/۵ ± ۱۸۶/۴۵	۷/۱۲ ± ۱۸۴/۳۸	<۰/۰۰۱
LDL	۳/۰۱ ± ۱۰۵/۱۲	۳/۷ ± ۱۱۳/۵۴	<۰/۰۰۸
HSCRP (mg/L)	۰/۱ ± ۰/۳۱	۰/۲۴ ± ۰/۳۳	<۰/۰۰۱
فعالیت بدنی	۰/۰۲ ± ۱/۳۲	۰/۰۶ ± ۱/۶۱	<۰/۰۰۸
WBC	۰/۱۲ ± ۵/۱۷	۰/۲ ± ۵/۳۳	<۰/۰۰۲
RBC	۰/۰۶ ± ۴/۷	۰/۱ ± ۴/۸۷	<۰/۰۰۱
HGB	۰/۲ ± ۱۳/۷	۰/۳ ± ۱۳/۸	<۰/۰۰۱
HCT	۰/۴ ± ۴۰/۹۹	۰/۸ ± ۴۱/۸	<۰/۰۰۱
MCV	۰/۴ ± ۸۵/۹	۱/۵ ± ۸۶/۱	<۰/۰۰۱
MCH	۰/۲ ± ۲۸/۶۸	۰/۷ ± ۲۸/۵	<۰/۰۰۱
MCHC	۰/۱ ± ۳۳/۵۲	۰/۳ ± ۳۳/۰۸	<۰/۰۰۱
RDW	۰/۳ ± ۴۱/۹۳	۰/۳ ± ۴۱/۸۲	۰/۳۶۷
MPV	۰/۰۹ ± ۱۰/۱۲۴	۰/۱ ± ۱۰/۲۴	۰/۱۴
BUN	۰/۸ ± ۳۰/۹۳	۱/۹ ± ۳۰/۲	<۰/۰۰۱
Gamma.GT	۲/۲ ± ۲۱/۹	۴/۷ ± ۲۷/۰۷	<۰/۰۰۱
بی‌لی‌روبین مستقیم	۰/۰۰۹ ± ۰/۲۶۵	۰/۰۲۱ ± ۰/۲۴۵	۰/۰۵۲
بی‌لی‌روبین کل	۰/۳ ± ۰/۸۷	۰/۷۲ ± ۰/۸۶	۰/۰۰۱
اسید اوریک	۱/۳۸ ± ۴/۷۸	۰/۳۳ ± ۴/۲۵	۰/۵۷۶

LDL; Low-Density Lipoprotein, Hs-CRP; High-Sensitivity C-Reactive Protein, WBC; White Blood Cell, RBC; Red Blood Cell, HGB; Hemoglobin, HCT; Hematocrit, MCV; Mean Corpuscular Volume, MCH; Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC; Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW; Red Cell Distribution Width, MPV; Mean Platelet Volume, BUN; Blood Urea Nitrogen, Gamma.GT; Gamma-Glutamyl Transferase.

جدول ۳. نتایج حاصل از برازش مدل رگرسیون لجستیک

متغیرها	β ±SE	OR (CI 95%)	P-value
جنسیت (زن)	۰/۱۴ ± ۱/۴۷	۴/۱۲ (۳/۱- ۵/۶)	<۰/۰۰۱
وضعیت تاهل (متاهل)	۰/۲۱ ± -۰/۵۳	۰/۱۶ (۰/۳- ۰/۹)	۰/۰۱
BMI*	نرمال	۴/۵۶ (۰/۹۶- ۱۵/۰)	۰/۲۴
	اضافه وزن	۱۵/۱۲ (۳/۲۲- ۵۰/۹۹)	۰/۰۰۷
	چاقی	۲۲/۲۶ (۳/۲۲- ۷۰/۱۸)	۰/۰۰۱
سابقه بیماری فشارخون (HTN) (دارد)	۰/۱۶ ± ۰/۵۴	۱/۷۲ (۱/۲- ۲/۳)	۰/۰۲
سابقه بیماری هایپرلیپیدمی (دارد)	۰/۱۳ ± ۰/۵۴	۱/۷۱ (۱/۳- ۲/۳)	۰/۰۰۰۴
سن	۰/۰۰۷ ± -۰/۰۲۶	۱/۰۳ (۱/۰۱- ۱/۰۴)	۰/۰۰۰۸
فعالیت بدنی	۰/۲۴ ± -۰/۰۷۷	۰/۴۶ (۰/۲۸۸- ۰/۷۳)	۰/۰۰۲
WBC	۰/۰۳ ± -۰/۰۷۷	۱/۰۸ (۱/۰۱- ۱/۱۴)	۰/۰۳
MCH	۰/۰۲ ± -۰/۰۵	۰/۹۶ (۰/۹۱- ۰/۹۹)	۰/۰۲
BUN	۰/۰۰۶ ± -۰/۰۱	۰/۹۸ (۰/۸- ۰/۹۹)	۰/۰۲
Gamma.GT	۰/۰۰۲ ± ۰/۰۰۹	۱/۰۱ (۱/۰۰۵- ۱/۰۲)	<۰/۰۰۱
Uricacid	۰/۰۴ ± ۰/۲۲	۱/۱۷ (۱/۰۸- ۱/۳)	۰/۰۰۰۶

*لاغر به عنوان رفرنس در نظر گرفته شده است.

جدول ۴. بررسی شاخص‌های تشخیصی مدل

آموزش	حساسیت	ویژگی	صحت	AUC
آموزش	۰/۶۲	۰/۷۷	۰/۷۴	۰/۶۶
آزمایش	۰/۵۹	۰/۷۷	۰/۷۳	۰/۶۴

بحث

سندرم متابولیک طیفی از تظاهرات فیزیولوژیکی را با گروه‌هایی از آسیب‌ها نشان می‌دهد که پیچیده و پیشرونده هستند. معیارهای تشخیصی سنتی، بیشتر جمعیت را به افراد مبتلا به سندرم متابولیک و افراد مبتلا نشده به آن تقسیم می‌کنند. یافته‌های ما از طریق مدل رگرسیون لجستیک نشان داد که سابقه ابتلا به دیابت، سابقه بیماری هایپرلیپیدمی (چربی خون) و BMI عوامل اصلی پیش‌بینی‌کننده سندرم متابولیک هستند، اگرچه سابقه فشار خون، جنسیت، مصرف دخانیات، اسید اوریک، گاما گلوتامیل ترانسفراز و سن نیز به طور قابل توجهی بر پیش‌بینی‌ها تاثیر گذاشتند. یافته‌های ما نشان می‌دهند شاخص توده بدن، سابقه چربی خون و سابقه دیابت خطر ابتلای بیشتری را در مقایسه با سایر عوامل پیش‌بینی‌کننده برای ابتلا به سندرم متابولیک نشان می‌دهند. مطالعات گذشته فاکتورهای چاقی، سطح LDL، کلسترول خون و همچنین هموگلوبین A1C (شاخص میانگین سطح قند خون در سه ماه گذشته) را به عنوان فاکتورهای مهم در پیش‌بینی سندرم متابولیک تایید می‌کنند [۱۶]. در این باره، مطالعه کامران باووسی و همکاران نیز نشان داد که چربی ویسرال (VAI) قدرت بالایی در پیش‌بینی ابتلا به سندرم متابولیک دارد. این مطالعه تاکید کرده است که تجمع چربی در ناحیه شکم و چربی ویسرال می‌تواند عامل مهمی در توسعه و پیشرفت سندرم متابولیک باشد. در نتیجه، ترکیب داده‌های مطالعه ما و نتایج مطالعه کامران باووسی نشان می‌دهد که افزایش سطوح LDL و کلسترول همراه با تجمع چربی ویسرال ممکن است به صورت تجمعی به افزایش خطرات مرتبط با سندرم متابولیک منجر شود [۱۶، ۱۷].

همچنین، در این مطالعه، نتایج آنالیز رگرسیون لجستیک، شاخص توده بدنی را یکی از قوی‌ترین فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده بروز سندرم متابولیک نشان می‌دهند. نسبت خطر به‌دست‌آمده از این آنالیزها نشان می‌دهد شاخص توده بدنی در مقیاس شدید، نسبت خطر بروز بیماری را به شدت افزایش می‌دهد. نتایج مطالعه XU نیز نشان می‌دهد شاخص BMI و اندازه دور کمر هر کدام، نشانگرهای بالینی مرتبط با عوامل خطر کاردیومتابولیک مطرح هستند و اهمیت آن‌ها در اطلاع‌رسانی به راهبردهای پیشگیری و درمان چاقی حائز اهمیت است [۱۸].

در بین شاخص‌های پیش‌بینی‌کننده سندرم متابولیک در مطالعه حاضر، سابقه ابتلا به دیابت نیز خطر بالایی را در بروز خطر ابتلا به سندرم متابولیک نشان می‌دهد، بر اساس یافته‌های مطالعات گذشته، سندرم متابولیک، با هر تعریفی که باشد، ارتباط قوی را با ابتلا به دیابت نشان می‌دهد، حتی این ارتباط قوی‌تر از ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی است. در واقع، تعاریف مختلف سندرم متابولیک، از جمله تعاریف سازمان جهانی بهداشت، گروه اروپایی برای مطالعه مقاومت به انسولین، برنامه ملی آمریکایی آموزش کلسترول، انجمن قلب آمریکا/موسسه ملی قلب، ریه و خون و همچنین انجمن بین‌المللی دیابت، همگی ارتباط مثبتی را با ابتلا به دیابت نشان داده‌اند. نتایج مطالعات Meigs و همکاران نشان می‌دهد افرادی که چهار یا بیشتر از چهار متغیر ناهنجار سندرم متابولیک را دارند، خطر ابتلا به دیابت در آن‌ها بین ۱۰/۸۸ تا ۲۴/۴ برابر بیشتر از افرادی است که هیچ یک از این متغیرهای ناهنجار را نداشته‌اند [۱۹].

همچنین بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر مصرف دخانیات نیز یکی از فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده سندرم متابولیک است که خطر ابتلا به سندرم را افزایش می‌دهد، اما خطر آن کمتر از فاکتورهایی مانند شاخص توده بدنی و سابقه هایپرلیپیدمی و سابقه بیماری دیابت است. در یک مطالعه کوهورت Sundström و همکاران که با هدف ارزیابی نسبت شانس مصرف دخانیات بر بروز سندرم متابولیک انجام دادند،

مبتلا به سندرم متابولیک را شناسایی می‌کند؛ بنابراین، با توجه به یافته‌های این مطالعه، در مجموع مدل رگرسیون لجستیک توانایی پیش‌بینی سندرم متابولیک را دارد، اما نیاز به اصلاحات و بهبود مدل برای افزایش دقت و عملکرد مدل وجود دارد.

در مجموع، نتایج آنالیز مدل آماری استفاده‌شده در این مطالعه توانست با استفاده از داده‌های کوهوت Mashhad study شاخص‌هایی که خطر ابتلا به سندرم متابولیک را افزایش می‌دهند شناسایی کنند و امکان ابتلا به سندرم در جمعیت مورد مطالعه را با حساسیت و دقت قابل توجهی پیش‌بینی کند. نتایج این مطالعه می‌تواند در سیاست‌گذاری‌های حوزه سلامت و درمان بهره‌بردار شود. همچنین، یافته‌های این مطالعه می‌توانند بهبود فهم ما را از عوامل موثر در وقوع یا به وقوع نپیوستن سندرم متابولیک افزایش دهد، هر چند توسعه مدل‌های پیش‌بینی‌کننده در این زمینه می‌تواند کمک‌کننده باشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، هدف ما گسترش یک مدل پیش‌بینی برای تشخیص سندرم متابولیک با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک (LR) و محاسبه نسبت شانس عوامل تاثیرگذار بر خطر ابتلا به سندرم متابولیک است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد فاکتورهایی از جمله سابقه ابتلا به دیابت، سابقه بیماری هایپرلیپیدمی (چربی خون) و BMI از عوامل اصلی خطر بروز سندرم متابولیک است، همچنین سابقه فشار خون، جنسیت، مصرف دخانیات، اسید اوریک، گاما گلوتامیل ترانسفراز و سن نیز از عوامل موثر بروز خطر سندرم متابولیک شناسایی شدند. بررسی‌های انجام‌شده بر روی کارایی مدل رگرسیون لجستیک در این مطالعه نشان می‌دهد که این مدل می‌تواند برای پیش‌بینی سندرم متابولیک استفاده شود.

سپاسگزاری

این مطالعه با همکاری دانشگاه علوم پزشکی مشهد و دانشگاه علوم پزشکی بابل انجام شد. قبل از انجام مطالعه، به تایید کمیته اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی بابل (کد اخلاق: IR.MUMS.FHMPM.REC.1402.108) و محرمانه بودن اطلاعات شخصی شرکت‌کنندگان تاکید شد. از دانشگاه علوم پزشکی مشهد و دانشگاه علوم پزشکی بابل به دلیل حمایت و همکاری آن‌ها در انجام این مطالعه قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضاد منافی درباره پژوهش و انتشار این مقاله ندارند.

References

- Hayden MR. Overview and New Insights into the Metabolic Syndrome: Risk Factors and Emerging Variables in the Development of Type 2 Diabetes and Cerebrocardiovascular Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(3):561. [DOI: 10.3390/medicina59030561] [PMID: 36984562]
- Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult US population, 1999–2010. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):697-703. [DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.064] [PMID: 23810877]

مشخص شد مصرف دخانیات بعد از کلسترول بالا، فشار خون بالا و دیابت یک عامل خطر در بروز سندرم متابولیک است [۲۰].

همان‌طور که اشاره شد فشار خون بالا یکی از فاکتورهای خطر ابتلا به سندرم متابولیک است که نسبت خطر این فاکتور بیشتر از عواملی مانند کم تحرکی، اوره خون، اسید اوریک و محتوای هموگلوبین گلیکول‌های قرمز خون است. مطالعه حاضر نشان داد که فشار خون بالا نشان‌دهنده خطر بالای سندرم متابولیک است؛ زیرا فشار خون بالا بخشی از تعریف سندرم متابولیک است. یک مطالعه در این باره نشان می‌دهد که افزایش فشار خون در جامعه، شیوع MetS را افزایش می‌دهد که با نتایج ما مطابقت دارد [۲۱]. همچنین، مطالعات گذشته نشان می‌دهند کنترل ضعیف فشار خون در افراد مبتلا به فشار خون بالا یک عامل خطر مستقل برای MetS است [۲۲]. افزون بر آن، احتمال ابتلا به سندرم متابولیک در کسانی که فشار خون بالا را به خوبی مدیریت مدیریت می‌کنند نسبت به کسانی که کنترل ضعیفی بر فشار خون خود دارند، کمتر است [۲۳]. اگرچه، مکانیسم دقیق سندرم متابولیک ناشی از فشار خون غیرطبیعی نامشخص بود، اعتقاد بر این است که افزایش فعالیت سمپاتیک با خطر بالاتر سندرم متابولیک متعاقب پرفشاری خون یا فشار خون بالا مرتبط است [۲۴].

علاوه بر این، نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد سایر فاکتورها مانند سن بالا، جنسیت مونث و تاهل بر ابتلا به سندرم متابولیک اثرگذار هستند. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد افزایش ORs برای سندرم متابولیک مبتنی بر معیارهای IDF با افزایش سن در زنان بیشتر از مردان بوده است و شیوع آن در زنان به طور قابل توجهی بیشتر از مردان است. همچنین، یافته‌های Grossmann و همکاران نشان می‌دهد نرخ ابتلا به سندرم متابولیک در زنان بالاتر از مردان بوده است [۲۵]. مطالعه حاضر، با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک به پیش‌بینی نسبت شانس ابتلا به سندرم متابولیک پرداخته است. مقادیر AUC در این مدل برای داده‌های آموزش و آزمایش به ترتیب برابر با ۰/۶۶ و ۰/۶۴ به دست آمد. این نتایج توانایی مدل را برای پیش‌بینی سندرم متابولیک تایید می‌کند که ممکن است با بهبود مدل به مقادیر بیشتر AUC دست یافت. با این حال، مقدار AUC برای داده‌های آزمایشی کمی کمتر از داده‌های آموزشی بوده است که شاید به دلیل تفاوت‌هایی در داده‌ها یا نیاز به بهبود دادن مدل باشد.

در آموزش مدل، حساسیت به میزان ۰/۶۲ و صحت به میزان ۰/۷۴ به دست آمد. این نتایج نشان می‌دهند که مدل، با دقت قابل توجهی افراد

- Zhu L, Spence C, Yang WJ, Ma GX. The IDF definition is better suited for screening metabolic syndrome and estimating risks of diabetes in Asian American Adults: Evidence from NHANES 2011–2016. *J Clin Med*. 2020;9(12):3871. [DOI: 10.3390/jcm9123871] [PMID: 33260754]
- Lemieux I, Després JP. Metabolic syndrome: Past, present and future. *Nutrients*. 2020;12(11):3501. [DOI: 10.3390/nu12113501] [PMID: 33202550]
- Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic syndrome

- pathophysiology and predisposing factors. *Int J Sports Med.* 2021;42(3):199-214. [DOI: 10.1055/a-1263-0898] [PMID: 33075830]
6. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-80. [DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x] [PMID: 16681555]
 7. Bahar A, Kashi Z, Kheradmand M, Hedayatizadeh-Omran A, Moradinazar M, Ramezani F, et al. Prevalence of metabolic syndrome using international diabetes federation, National Cholesterol Education Panel-Adult Treatment Panel III and Iranian criteria: results of Tabari cohort study. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(1):205-11. [DOI: 10.1007/s40200-020-00492-6] [PMID: 32550169]
 8. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2017;23(7):804-14. [DOI: 10.1038/nm.4350] [PMID: 28697184]
 9. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. [DOI: 10.3390/ijms23020786] [PMID: 35054972]
 10. Grundy SM. Metabolic syndrome. Diabetes complications, comorbidities and related disorders. 2020:71-107. [DOI: 10.1007/978-3-030-36694-0_3]
 11. Mazloomzadeh S, Khazaghi ZR, Mousavinasab N. The prevalence of metabolic syndrome in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2018;47(4):473-80. [PMID: 29900131]
 12. Alshammary AF, Alharbi KK, Alshehri NJ, Vennu V, Ali Khan I. Metabolic syndrome and coronary artery disease risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1773. [DOI: 10.3390/ijerph18041773] [PMID: 33670349]
 13. Rayyan Assi Ha, Ziv A, Dankner R. The metabolic syndrome and its components are differentially associated with chronic diseases in a high-risk population of 350 000 adults: a cross-sectional study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(4):e3121. [DOI: 10.1002/dmrr.3121] [PMID: 30600581]
 14. Zhang H, Shao J, Chen D, Zou P, Cui N, Tang L, et al. Reporting and methods in developing prognostic prediction models for metabolic syndrome: a systematic review and critical appraisal. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:4981-92. [DOI: 10.2147/DMSO.S283949] [PMID: 33364802]
 15. Ghayour-Mobarhan M, Moohebaty M, Esmaily H, Ebrahimi M, Parizadeh SM, Heidari-Bakavoli AR, et al. Mashhad stroke and heart atherosclerotic disorder (MASHAD) study: design, baseline characteristics and 10-year cardiovascular risk estimation. *Int J Public Health.* 2015;60(5):561-72. [DOI: 10.1007/s00038-015-0679-6] [PMID: 25943424]
 16. Yu CS, Lin YJ, Lin CH, Wang ST, Lin SY, Lin SH, et al. Predicting metabolic syndrome with machine learning models using a decision tree algorithm: Retrospective cohort study. *JMIR Med Inform.* 2020;8(3):e17110. [DOI: 10.2196/17110] [PMID: 32202504]
 17. Baveicy K, Mostafaei S, Darbandi M, Hamzeh B, Najafi F, Pasdar Y. Predicting metabolic syndrome by visceral adiposity index, body roundness index and a body shape index in adults: a cross-sectional study from the Iranian RaNCD cohort data. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:879-87. [DOI: 10.2147/DMSO.S238153] [PMID: 32273739]
 18. Xu H, Li Y, Liu A, Zhang Q, Hu X, Fang H, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among children from six cities of China. *BMC public health.* 2012;12(1):1-8. [DOI: 10.1186/1471-2458-12-13]
 19. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2906-12. [DOI: 10.1210/jc.2006-0594] [PMID: 16735483]
 20. Sundström J, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ.* 2006;332(7546):878-82. [DOI: 10.1136/bmj.38766.624097.1F] [PMID: 16510492]
 21. Pannier B, Thomas F, Bean K, Jégo B, Benetos A, Guize L. The metabolic syndrome: similar deleterious impact on all-cause mortality in hypertensive and normotensive subjects. *J Hypertens.* 2008;26(6):1223-8. [DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282fd9936] [PMID: 18475161]
 22. Arcucci O, de Simone G, Izzo R, Rozza F, Chinali M, Rao MAE, et al. Association of suboptimal blood pressure control with body size and metabolic abnormalities. *J Hypertens.* 2007;25(11):2296-300. [DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282e9a9e4] [PMID: 17921825]
 23. Kjeldsen SE, Naditch-Brulé L, Perlini S, Zidek W, Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens.* 2008;26(10):2064-70. [DOI: 10.1097/HJH.0b013e32830c45c3] [PMID: 18806632]
 24. Linz D, Hohl M, Elliott AD, Lau DH, Mahfoud F, Esler MD, et al. Modulation of renal sympathetic innervation: recent insights beyond blood pressure control. *Clin Auton Res.* 2018;28(4):375-84. [DOI: 10.1007/s10286-018-0508-0] [PMID: 29429026]
 25. Grossmann M, Gianatti EJ, Zajac JD. Testosterone and type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(3):247-56. [DOI: 10.1097/MED.0b013e32833919cf] [PMID: 20418720]