



ارائه شده توسط :

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتربر

نشانگرهای التهابی و خطر ابتلا به دیابت نوع ۲: یک مرور سیستمی و تحلیل

گستردگی

چکیده

اهداف

شوahد نشان می دهد که نشان گر های التهابی، نقش بسیار مهمی در توسعه دیابت نوع ۲ دارند. هدف ما در این مقاله، ارزیابی سیستمی مطالعه های موجود در رابطه با ارتباط بین افزایش سطح اینترلوکین ۶ (IL-6) و پروتئین واکنشی C (CRP) با افزایش خطر دیابت نوع ۲ از طریق یک تحلیل کلی می باشد.

روش های تحقیق و طراحی

یک تحقیق سیستمی از Cochrane و PubMed، EMBASE، ISI Web of Knowledge و مجموعه داده های Library تا ۱۰ فوریه ۲۰۱۲ انجام شد تا بتوان مطالعه های موجود در رابطه با عبارات مد نظر را پیدا کرد. ما از تخمین گرایش حداقل مربعات به صورت عمومی استفاده کردیم تا بتوانیم روابط دوز - پاسخ را ارزیابی کنیم. خلاصه تخمین خطانیز با استفاده از روش تاثیر ثابت یا تاثیر رندوم گرداوری شد که می تواند تغییرات مختلف بین مطالعه ها را در نظر بگیرد.

نتایج

یک تحلیل کلی که شامل ۱۰ مطالعه می باشد، تعداد کلی ۱۹۷۰۹ شرکت کننده و ۴۴۸۰ مورد در این ارزیابی بررسی شدند و مشخص شد که یک رابطه محسوس بین دوز - پاسخ سطح IL-6 با خطر دیابت نوع ۲ وجود دارد (R² ۰.۷۳۵، RR [95% CI ۱.۱۷-۱.۴۶]، برای CRP). تحلیل کلی شامل ۲۲ گروه متشكل از ۴۰۷۳۵ شرکت کننده و ۵۷۳۵ مورد، نشان داد که افزایش سطح CRP به صورت محسوس مرتبط با افزایش خطر دیابت نوع ۲ می باشد (R² ۰.۱۶-۰.۲۶ [1.16-1.37]) که در این مطالعه، گرایش خاصی بین نشریات وجود ندارد. حساسیت و تحلیل گروه های فرعی نیز از این ارتباط پشتیبانی می کند.

جمع بندی

این تحلیل کلی شواهد بیشتری را نشان می دهد که سطح افزایش یافته از IL-6 و CRP به صورت محسوس مرتبط با افزایش خطر دیابت نوع ۲ می باشد.

افزایش گسترده شیوع دیابت نوع ۲ به یکی از مهم ترین مشکلات درمانی تبدیل شده است. دیابت نوع ۲ ممکن است همراه با مشکلات قلبی عروقی کوچک و بزرگ باشد که باعث افزایش نرخ مرگ و ناتوانی در بیماران می شود. به علاوه، به این علت که تا یک سوم از افرادی که به دیابت نوع ۲ مبتلا هستند، بیماری شان تشخیص داده نمی شود. اما، شواهد کلی نشان می دهد که التهاب ممکن است نقش بسیار مهمی در آسیب شناسی دیابت نوع دو داشته باشد ازین رو باعث می شود که دیابت با شرایط و مشکلات مرتبط با مکانیزم های التهابی نیز مرتبط باشد. در این زمینه، داده های جدیدتر نشان می دهد که اینترلوکین (IL-6) و CRP (پروتئین واکنشی C) با دیابت نوع ۲ ارتباط دارند. IL-6 که یک سیتوکین پس التهابی چند اثری می باشد، توسط سلول های مختلف تولید می شود که شامل لوکوسیت های فعال، سلول های بافت پوششی و سلول های بافت چربی می باشد. CRP یک پروتئین پلاسمای در فاز فعال می باشد که توسط کبد سنتز می شود و یک نشان گر زیستی سیستمی و حساس از التهاب می باشد. پایداری این پروتئین در طول ذخیره سازی خون به صورت یخزده در بلند مدت و دسترسی روش های استاندارد، دقیق و ارزان برای ارزیابی، باعث شده که بتوان CRP ها را به صورت گسترده بررسی کرد.

یکی از کاربردهای احتمالی بسیاری از مطالعه ها نشان دهنده یک رابطه بین التهاب و دیابت می باشد به این صورت که نشان گر های التهابی می توانند برای اصلاح پیش بینی خطر دیابت مورد استفاده قرار بگیرند و ازین رو، می توان افراد را به صورت بهتر برای اصلاح سبک زندگی، مشخص کرد. اما، نتایج گزارش شده در زمینه ارتباط بین IL-6 و ریسک دیابت در مطالعه های مختلف، متفاوت بوده است. تا به امروز، هیچ مرور سیستمی برای ارزیابی شواهد موجود برای رابطه بین سطح IL-6 و خطر دیابت نوع دو، انجام نشده است. دو تحلیل کلی که رابطه بین CRP و دیابت نوع دو را نشان می دهد، نتایج متضادی ارائه کرده است. یکی از تحلیل های قبلی نشان می دهد که یک رابطه مثبت بین

و ریسک دیابت وجود دارد. در مقابل، یک تحلیل کلی دیگر نشان داده است که CRP نمی تواند یک عامل ریسک مستقل برای توسعه دیابت باشد.

هدف این مطالعه، ارزیابی مقدار رابطه بین IL-6 و سطح CRP و خطر دیابت نوع ۲ در مطالعه های موجود و کمی سازی این رابطه در یک تحلیل کلی می باشد.

روش ها و طراحی تحقیقات

استراتژی تحقیقاتی

ما این تحلیل کلی را مطابق با رهنمود های تحلیل های کلی در گروه همه گیر شناسی، انجام دادیم. یک جستجو مقاله سیستمی نیز در این مطالعه انجام شده است تا بتوان تمام مطالعه های منتشر شده قبل از ۱۰ فوریه ۲۰۱۲ بررسی کرد که رابطه بین نشان گر های التهابی و خطر دیابت نوع ۲ را بررسی کرد. دیتابیس های الکترونیکی شامل Cochrane Library و PubMed، EMBASE، ISI Web of Knowledge گرفتند و ما از ترکیب عباراتی مانند عبارت مقابله استفاده کردیم : التهاب، نشان گر های التهابی، نشان گر های زیستی التهابی، واسط های التهابی، سیتوکین های التهابی، پروتئین های واکنشی C، CRP، اینترلوکین ۶، IL-6، دیابت نوع ۲، T2D، دیابت قندی نوع ۲، DM، دیابت قندی، T2DM و دیابت. مطالعه ها به زبان های مختلف نوشته شده اند و هیچ محدودیت خاصی در نظر گرفته نشده است. ما مقاله های اضافی را از طریق یک جستجوی دستی از مراجع لیست شده در مراجع و تحلیل های قبلی، به دست آوردیم.

انتخاب مطالعه

ما تنها مطالعه های آینده نگر را در نظر گرفتیم که داده های اصیل مرتبط با اندازه گیری ریسک افزایش یافته دیابت نوع ۲ را در ارتباط با افزایش سطح IL-6 و CRP نشان می دهد. یک مطالعه در صورتی در این مرور در نظر گرفته شد که طراحی آن مطالعه به صورت آینده نگر، مطالعه گروهی و یا مطالعه کنترلی طراحی شده بود. در این مطالعه ها، شرکت کننده ها بر اساس داشتن گزارش دیابت و مدت زمان پیگیری کمتر از ۱ سال، از مطالعه کنار گذاشته شده

بودند. ما مطالعه های مشترک ، مرور مقالات و مطالعه های مرتبط با گروه های سلوی و یا حیوانی را کنار گذاشتم و مطالعه هایی که دیابت گوارشی نوع ۱ را در نظر گرفته بودند را کنار گذاشتم.

استخراج داده ها

فرم جمع آوری داده های استاندارد شده برای استخراج اطلاعات زیر از مقاله منتشر شده برای هر مقاله شامل: نام نویسنده اول، سال انتشار، اندازه نمونه، طراحی مطالعه، میانگین (SD) برای IL-6 و سطح CRP، موقعیت جغرافیایی شرکت کنندگان میانگین سن، نژاد / قومیت، مدت پیگیری، نسبت زنان، ارزیابی نتیجه، خطرات نسبی گزارش شده (RR) یا نسبت خطر (HR) دیابت نوع ۲ و CI ۹۵٪ مربوطه، تعديل آماری برای اختلالات عمدۀ عوامل و روش های آماری مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل می باشد. متن کامل و هرگونه مواد تكمیلی برای استخراج داده مورد بررسی قرار گرفت. جستجوی کتابشناسی و استخراج اطلاعات توسط دو نویسنده (W.B. و L.J.) به طور مستقل انجام شد و هر اختلاف نظر بین دو نویسنده با توافق با یک محقق سوم (L.-G.L.) حل شد.

برای اکثر مطالعات اصلی، سطوح IL-6 و CRP توسط ، یک سوم، چارک و یک پنجم طبقه بندی شدند. برای هر دسته، تعداد موارد / عدم مورد، مقادیر متوسط، RR ها و CI ۹۵٪ را استخراج کردیم. ما همچنین تخمین تاثیرات را استخراج کردیم که به صورت کامل برای عوامل مخدوش کننده احتمالی تنظیم شده است در صورتی که مطالعه ها RR های تنظیم شده برای متغیر های مختلف را گزارش کرده باشد.

ارزیابی کیفی مطالعه

ما کیفیت مطالعه را ارزیابی کردیم و مقیاس ارزیابی کیفیت را با توجه به مقیاس ارزیابی کیفی نیوکاسل-اتاوا (جدول تکمیلی ۱) تعیین کردیم. کیفیت مطالعه بر مبنای انتخاب شرکت کنندگان و طراحی مطالعه، اندازه گیری سطوح IL-6 و CRP، قابلیت اطمینان مطالعات براساس ارزیابی نتایج و مقایسه پذیری مطالعات مربوط به عوامل مخدوش کننده مورد بررسی قرار گرفت. ما برچسب های کم، متوسط و با کیفیت بالا را به ترتیب امتیازات ۰-۳، ۴-۵ و ۵-۶ تعیین کردیم.

تحلیل آماری

نسبت HR یا نسبت شانس تعديل شده چند متغیره که در مطالعات واجد شرایط گزارش شده است، استخراج و به طور مستقیم به عنوان RR در تجزیه و تحلیل ما در نظر گرفته شده است. RR برای اندازه گیری رابطه بین IL-6 و سطح CRP و خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گرفت. برای ارزیابی ارتباطات دوز-پاسخ، ما بر اساس روش های توسعه یافته گرانلند و Longncker (۲۰، ۲۱) با استفاده از مقادیر IL-6 و سطح CRP در دوز متوسط، تعداد از شرکت کنندگان و موارد، و برآوردهای اثر با خطاهای استاندارد مربوطه را انجام دادیم. اگر مقدار میانه برای مقادیر IL-6 و CRP گزارش نشده باشد، ما با استفاده از میانه مرزهای پایین و بالایی یا با استفاده از میانگین، و یا متوسط میانگین، میانه تقریبی را برآورد کردیم. با توجه به مقادیر باز، مقادیر متوسط تخمین زده می شود و فرض می شود کهتابع چگالی توزیع نرمال (۲۲) باشد. علاوه بر این، شش مطالعات نتایج را برای CRP تبدیل شده (۲۳، ۱۵، ۱۳، ۷، ۲۵) گزارش کردند و یک مطالعه برای سطوح IL-6 تبدیل شده (۱۵) که می تواند در تجزیه و تحلیل 6-IL و سطح CRP و خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر این، ۱۳ مطالعه که RR در آن ها گزارش شده برای دسته های سطح IL-6 و CRP واجد شرایط برای تجزیه و تحلیل پاسخ دوز GLST واجد شرایط بودند. برای این مطالعات، ما RR را به ازای $\log \text{mg/L}$ افزایش در CRP و هر ۱ افزایش در سطح IL-6 تخمین زدیم و از روش رگرسیون لگاریتم طبیعی RR بر اساس دسته های سطح CRP و IL-6 استفاده کردیم که در این قسمت از روش GLST استفاده شده است.

ناهمگونی در میان مطالعه های مختلف، با استفاده از تست Q گروهی انجام شده است. داده های به دست آمده از مطالعه ها با استفاده از مدل تاثیر ثابت و یا مدل تاثیر رندوم، با یکدیگر ترکیب شده است. در حضور ناهمگونی های محسوس از نظر آماری، یک مدل تاثیر رندوم برای محاسبه کردن مقادیر کلی QR، مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی کردن ناهمگونی در منابع، ما نخست تحلیل های مستقیم را با استفاده از رگرسیون کلی انجام دادیم و سپس تحلیل های گروه های فرعی را بر اساس مکان (ایالات متحده، اروپا، آسیا، جمعیت بومی)، جنسیت (درصد زنان و دو دسته بندی)، جمعیت مطالعه (پیوسته و دو دسته بندی) مدت زمان پیگیری (پیوسته و دو دسته بندی)، تنظیم گلیسمی (ارزیابی مدل خونی، گلوکز خون در حالت ناشتا، تلورانس ناقص گلوکز، و یا HbA1c) (دو دسته

بندی)، تنظیم بر اساس محیط کمر و یا نسبت کمر به باسن (WC/WHR) (دو دسته بندی)، و کیفیت مطالعه دسته بندی کردیم (سه دسته بندی).

برای تایید کردن صلابت یافته ها و بررسی کردن منابع احتمالی ناهمگونی آماری، ما همچنین تحلیل های حساسیت را هم انجام دادیم. حضور یا عدم حضور گرایش در نشریات نیز با استفاده از تست بگ و اگر انجام شد. سپس وجود گرایش در نشریات نیز با استفاده از رسم های قیفی شکل بهبود یافته با کانتور، ارزیابی شد.

تمام تحلیل های آماری در این قسمت با استفاده از نرم افزار Stata 11.2 (Stata-Corp, College Station, TX) انجام شده است.

نتایج

شناسایی مطالعه ها

ما نخست ۳۰۷۱ مقاله منتشر شده را از دیتابیس ها به دست آوردیم. از میان این نشریات، اکثریت آن ها از مطالعه حذف شدند. پس از مرور متن کامل ۳۳ مقاله، ۱۵ مطالعه حذف شدند زیرا آنها اطلاعات کافی نداشتند، برآورد RR یا HR را گزارش نکردند و بیماری قلبی عروقی را با دیابت نوع ۲ یا انواع ژنتیک CRP ارزیابی کردند. دو مطالعه (۱۸,۲۸) بعد از آن حذف شدند زیرا آنها اطلاعات کافی برای استفاده از تجزیه و تحلیل پاسخ دوز GLST گزارش نشده است. سه مطالعه دیگر از کتابشناسی تحلیل کلی پیشین شامل شد. در نهایت، ۱۹ مطالعه باقی مانده (۱۰,۱۳-۴) در تحلیل کلی ما گنجانده شدند. یک نمودار فلوچارت که ارائه مطالعه انتخاب را در شکل زیر نشان می دهد.

مشخصه های مطالعه

جدول ۱ ویژگی های ۱۹ مطالعات شامل مقادیر IL-6 و / یا CRP و خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را نشان می دهد. از این تعداد، ۱۰ مطالعه (۱۰,۱۳,۱۶,۲۴,۳۰,۳۲-۵) گزارش شده در مورد رابطه دیابت IL-6 و نوع ۲ و ۱۸ مطالعات (۴-۹,۱۳,۲۵,۳۲-۲۹) در CRP و دیابت نوع ۲ هستند. مطالعات واحد شرایط شامل ۱۲ مطالعه همگروه، ۵

مطالعه مورد شاهدی و ۲ مورد مطالعات گروهی بود. دو مطالعه (۱۳، ۲۴) نمونه های کوچک (کمتر از ۵۰۰ نفر) را شامل می شود. چهار مطالعه (۴، ۸، ۲۳، ۳۰) نتایج را به طور جداگانه برای مردان و زنان گزارش دادند.

جدول ۱

مشخصه های مطالعه و RR های خطر دیابت نوع ۲ مرتبط با IL-6 و CRP

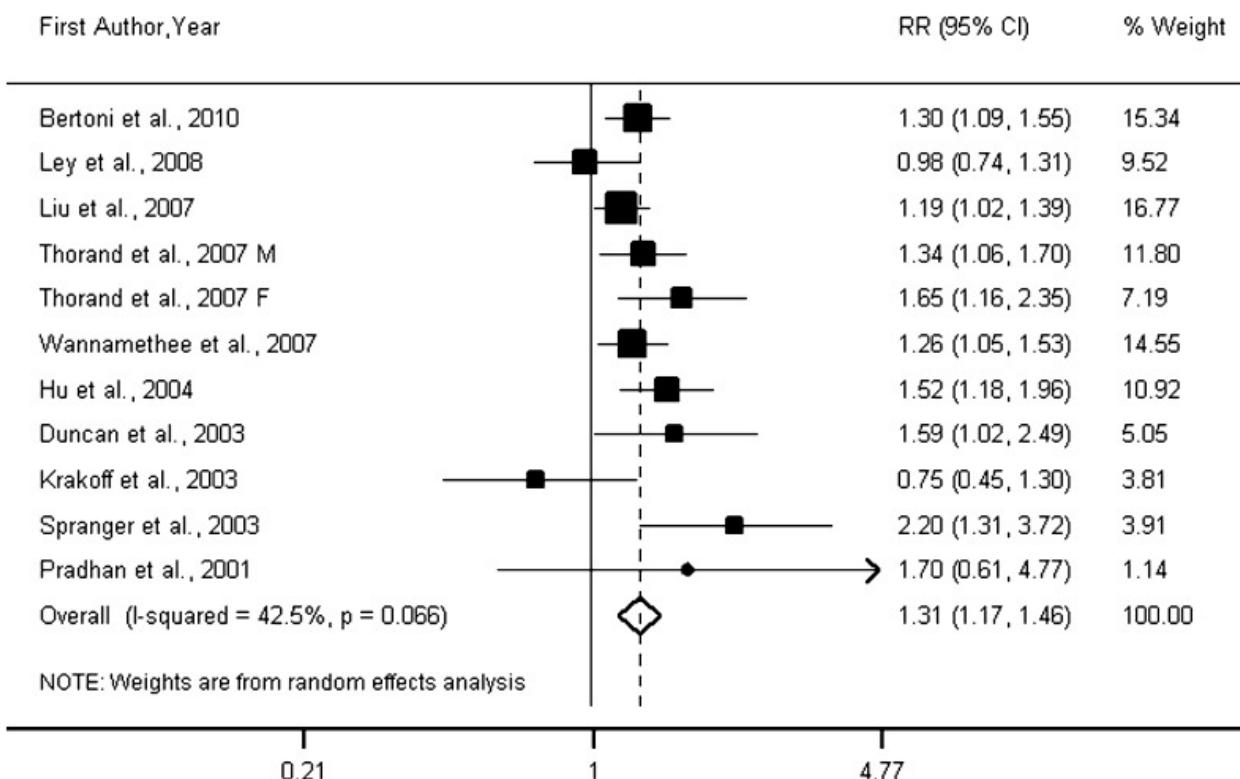
Study, year (reference)	Population (cases)	Proportion of women (%)	Study design	Duration (years)	Case subject ascertainment	Comparison of IL-6 and CRP	Adjusted RR (95% CI)	Adjustment for covariates
Bertoni et al., 2010 (15)	5,571 individuals, U.S. (410)	53	Cohort	4.7	Using hypoglycemic medication or FG ≥ 7 mmol/L	Per 1 log pg/mL (IL-6) Per 1 log mg/L (CRP)	1.30 (1.09–1.55) 1.17 (1.06–1.29)	Age, sex, race, education, site, alcohol, smoking, exercise, SBP, antihypertensive medication, HOMA-IR, and BMI
Ley et al., 2008 (24)	492 subjects, 207 men and 285 women, Aboriginal Canadian (86)	58	Cohort	10	Clinical diagnosis or FG ≥ 7.0 mmol/L or PG2h ≥ 11.1 mmol/L	Per 1 log pg/mL (IL-6) Per 1 log mg/L (CRP)	0.98 (0.74–1.31) 0.99 (0.77–1.26)	Age, sex, TG, HDL-C, hypertension, WC, and IGT
Dehghan et al., 2007 (17)	5,901 participants, 2,388 men and 3,513 women, the Netherlands (544)	60	Cohort	9.8	ADA and WHO criteria	Highest quartile vs. lowest (CRP)	1.73 (1.29–2.33)	Age, sex, DBP, SBP, HDL-C, BMI, and WC
Liu et al., 2007 (14)	3,782 female subjects, U.S. (1,584)	100	Nested case-control	5.9	Confirmed self-report	Highest quartile vs. lowest (IL-6) Highest quartile vs. lowest (CRP)	2.17 (1.34–3.49) 2.34 (1.38–3.96)	Age, race, clinic, time of blood draw, BMI, alcohol, physical activity, smoking, PMT, FH of diabetes, and FG
Thorand et al., 2007 (30)	2,225 subjects, 1,194 men and 1,031 women, Germany (527)	46	Case cohort	10.8	Confirmed self-report	Highest tertile vs. lowest (IL-6) Highest tertile vs. lowest (CRP)	Women: 2.08 (1.23–3.51) Men: 1.58 (1.09–2.30) Women: 2.74 (1.47–5.11) Men: 1.09 (0.71–1.66)	Age, survey, smoking, alcohol, physical activity, SBP, total-to-HDL cholesterol ratio, BMI, and FH of diabetes
Wannamethee et al., 2007 (10)	3,707 male subjects, U.K. (108)	0	Cohort	5	Confirmed self-report	Highest tertile vs. lowest (IL-6)	2.12 (1.18–3.81)	Age, social class, physical activity, smoking, alcohol, use of statins, CHD or stroke, SBP, treatment for hypertension, BMI, and HOMA-IR

Study, year (reference)	Population (cases)	Proportion of women (%)	Study design	Duration (years)	Case subject ascertainment	Comparison of IL-6 and CRP	Adjusted RR (95% CI)	Adjustment for covariates
Doi et al., 2005 (4)	1,759 subjects, 694 men and 1,065 women, Japan (131)	61	Cohort	9.0	ADA criteria	Highest tertile vs. lowest (CRP)	Women: 2.25 (1.01–5.01) Men: 2.63 (1.23–5.65)	Age, FH of diabetes, TC, HDL-C, TG, SBP, drinking, smoking, physical activity, BMI, and FI
Hu et al., 2004 (32)	1,522 female subjects, U.S. (737)	100	Nested case-control	10	Classic symptoms plus elevated glucose levels; two elevated plasma glucose if no symptoms; treatment with agents or insulin, after 1998, ADA criteria	Highest quintile vs. lowest (IL-6) Highest quintile vs. lowest (CRP)	1.91 (1.27–2.86) 4.36 (2.80–6.80)	Age, race, time at blood drawn, alcohol, physical activity, smoking, FH of diabetes, PMT, MP, diet score, fasting status, and BMI
Laaksonen et al., 2004 (29)	762 male subjects, Finland (78)	0	Cohort	11	FG ≥6.1 mmol/L or clinical diagnosis	Highest tertile vs. lowest (CRP)	2.30 (1.04–5.07)	Age, CVD, socioeconomic status, physical activity, alcohol, smoking, FH of diabetes, SBP, medication of BP, WC, BMI, and levels of insulin and glucose
Duncan et al., 2003 (16)	1,153 individuals, 456 men and 697 women, U.S. (581)	60	Case cohort	9	Reported physician diagnosis, use of antidiabetes medications, FG ≥7.0 mmol/L, or a nonfasting glucose of ≥11.1 mmol/L	Highest quartile vs. lowest (IL-6) Highest quartile vs. lowest (CRP)	1.65 (1.01–2.68) 1.23 (0.74–2.03)	Age, center, sex, ethnicity, FH of diabetes, hypertension, BMI, WHR, FG, and FI
Krakoff et al., 2003 (13)	142 subjects, 48 men and 94 women, Pima Indians (71)	66	Nested case-control	4.6	WHO criteria	Per 1 log pg/mL (IL-6) Per 1 log mg/L (CRP)	0.75 (0.45–1.30) 0.96 (0.60–1.55)	Age, WC, FPG, PG2h, HbA _{1c} , and FI
Nakanishi et al., 2003 (23)	947 subjects, 96 men and 551 women, Japan (122)	58	Cohort	6.5	FG ≥7.0 mmol/L or PG2h ≥11.1 mmol/L	Per 1 log mg/L (CRP)	Women: 1.40 (1.09–1.80) Men: 1.14 (0.89–1.45)	Age, smoking, FH of diabetes, classification of a 75-g GTT, HRT, BMI, and HOMA-IR
Study, year (reference)	Population (cases)	Proportion of women (%)	Study design	Duration (years)	Case subject ascertainment	Comparison of IL-6 and CRP	Adjusted RR (95% CI)	Adjustment for covariates
Spranger et al., 2003 (9)	565 subjects, 333 men and 118 women, Germany (188)	21	Nested case-control	2.3	Confirmed self-report	Highest quartile vs. lowest (IL-6) High vs. low (CRP)	2.57 (1.24–5.47) 1.9 (1.2–3.2)	Age, sex, sporting activities, smoking, alcohol, educational attainment, BMI, WHR, and HbA _{1c}
Thorand et al., 2003 (31)	2,052 male subjects, Germany (101)	0	Cohort	7.2	Questionnaire	Highest quartile vs. lowest (CRP)	1.49 (0.76–2.91)	Age, survey, smoking, SBP, and BMI
Barzilay et al., 2001 (6)	5,888 participants, U.S. (45)	61	Cohort	3–4	ADA criteria	75th percentile vs. 25th (CRP)	1.83 (1.24–2.86)	Age, sex, FI, subclinical CVD, use of thiazide diuretics, BMI, and FG
Festa et al., 2002 (25)	1,047 subjects, 455 men and 592 women, U.S. (144)	56	Cohort	5.2	WHO criteria	Per 1 log mg/L (CRP)	1.17 (0.95–1.43)	Age, sex, clinic, smoking, and BMI
Freeman et al., 2002 (7)	5,245 male individuals, U.K. (127)	0	Cohort	5	ADA criteria	Per 1 log mg/L (CRP)	1.30 (1.07–1.58)	Age, alcohol, smoking, TG, TC, HDL-C, WCC, SBP, pravastatin treatment, BMI, and glucose
Han et al., 2002 (8)	1,132 participants, 460 men and 672 women, U.S. (89)	59	Cohort	6	FPG ≥7 mmol/L (126 mg/dL) or a 2-h glucose level ≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)	Highest tertile vs. lowest (CRP)	Women: 3.1 (1.2–8.1) Men: 0.8 (0.4–1.9)	Age and BMI
Pradhan et al., 2001 (5)	550 female subjects, U.S. (188)	100	Nested case-control	4	Confirmed self-report	Highest quartile vs. lowest (IL-6) Highest quartile vs. lowest (CRP)	1.5 (0.5–4.8) 4.3 (1.1–17.1)	Age, FH of diabetes, smoking, physical activity, alcohol, PMT, fasting status, BMI, and FI

ADA, American Diabetes Association; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; DBP, diastolic blood pressure; FG, fasting glucose; FH, family history; FI, fasting insulin; FPG, fasting plasma glucose; GTT, glucose tolerance test; HDL-C, HDL cholesterol; HRT, hormone replacement therapy; IGT, impaired glucose tolerance; MP, menopausal; PG2h, 2-h plasma glucose; PMT, postmenopausal with hormone replacement therapy; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; WCC, white cell count; WHO, World Health Organization.

تحلیل 6 IL-6

ده مطالعه آینده نگر در این مطالعه در تحلیل کلی ارتباط سطح IL-6 با خطر دیابت نوع ۲، مورد استفاده قرار گرفت. از میان این مطالعات، ۵ مورد شامل زنان و مردان، ۵ مورد تنها شامل زنان و یک مورد تنها شامل مردان بود. ۵ مورد از این مطالعه ها در ایالات متحده، سه مورد در اروپا، و دو مورد در جمعیت بومی آمریکای شمالی انجام شد. ۹۵% RR کلی دیابت نوع ۲ نیز به صورت $1 \log \text{pg/mL}$ در ۱,۳۱ افزایش برای سطح IL-6 می باشد ($1.17 - 1.46$). (شکل ۱) که دقیقاً مطابق با تفاوت های بین میانه و بیشترین و کمترین یک گروه های دسته بندی شده در مطالعه می باشد. ناهمگون بودن بین مطالعه ها نیز در میان مطالعه های مختلف شناسایی شد ($0.066; I^2 = 42.5\%$).

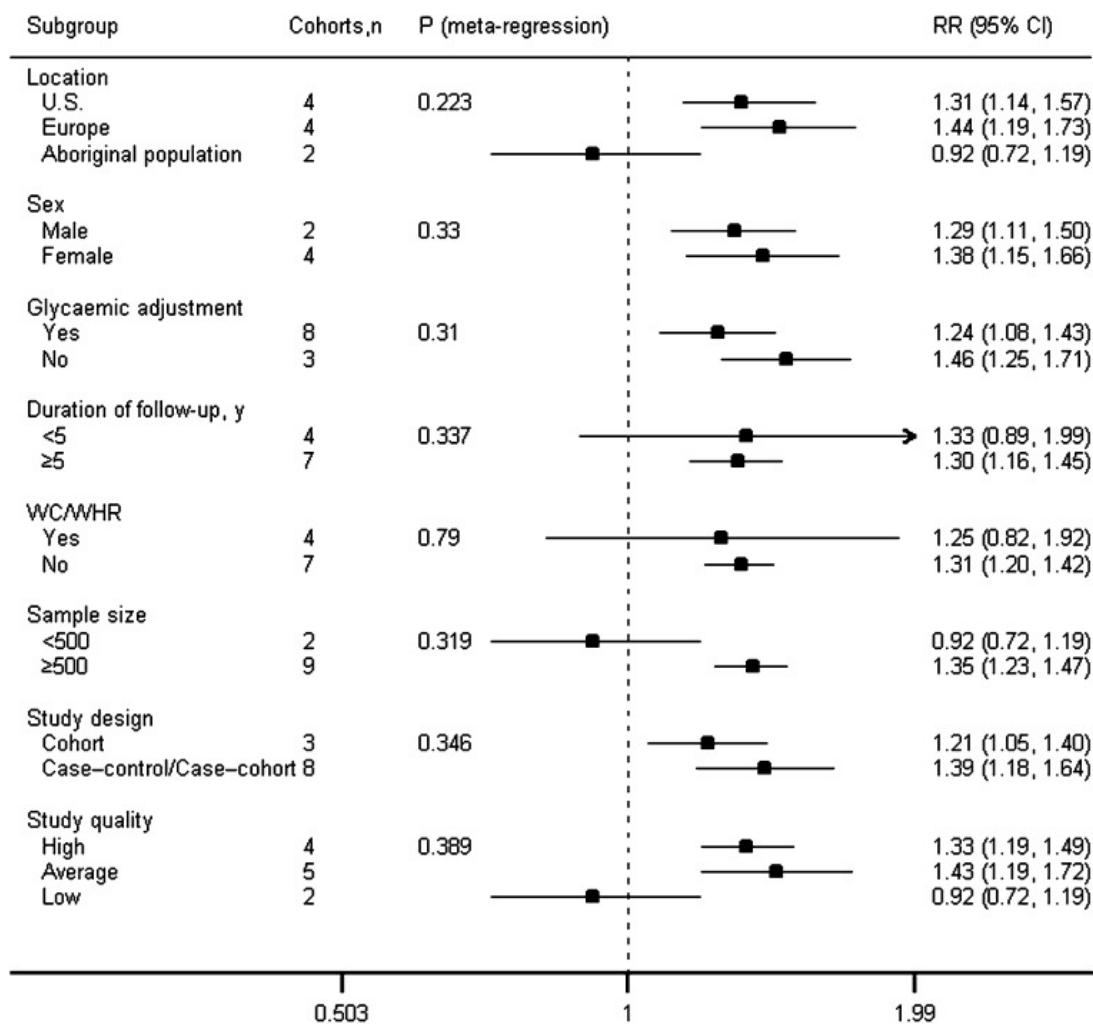


شکل ۱ : نمایش نمودار انباشتی از مطالعه های آینده نگر که سطح IL-6 و دیابت نوع ۲ را نشان میدهد. F زنان و M مردان

حساسیت و تحلیل های گروه فرعی.

یک تحلیل حساسیت نیز در این قسمت انجام شده است که برای تایید استواری یافته های ما، مورد استفاده قرار می گیرد. ما تخمین های کلی خطر را برای بقیه این مطالعه با حذف کردن یک مطالعه در یک زمان انجام دادیم که این کار باعث تغییر اندک در تخمین های خطر مشاهده شده از 1.28 (95% CI $1.14-1.41$) به 1.34 (1.20-1.19) شد. علاوه بر این، ما همچنین RR های کلی دیابت نوع ۲ را با استفاده از مدل تاثیر ثبت شده به جای مدل تاثیر رندوم انجام دادیم که باعث شکل گیری RR به صورت 1.29 شد (1.19-1.39) که این موضوع به صورت محسوس نسبت به تخمین ریسک اولیه، متفاوت نبود. به علاوه، کنار گذاشتن دو مطالعه کوچک به صورت محسوس باعث تغییر کلی برای دیابت نوع ۲ نشد اما ناهمگونی بین مطالعه ها به صورت محسوس با حذف کردن دو مطالعه (از 42.5 به 13.7%) کاهش پیدا کرد.

برای تست کردن استواری نتایج، ما تحلیل هایی را بر روی گروه های فرعی انجام دادیم. شکل ۲ نشان دهنده نتایج تحلیل تمام گروه های فرعی در سطح $|L-6|$ می باشد. ارتباط بین سطح افزایش یافته از خطر دیابت و $|L-6|$ به صورت پایدار در مطالعه های اروپا و ایالات متحده شناسایی شد. اما، داده های به دست آمده از دو مطالعه در جمعیت بومی نشان داد که $|L-6|$ نمی تواند دیابت را پیش بینی کند ($RR = 0.92$ [95% CI $0.72-1.19$]; $P = 0.531$). در یک تحلیل گروه فرعی بر اساس جنسیت، $|L-6|$ به صورت محسوس مرتبط با افزایش خطر دیابت در مردان و زنان بود. ما همچنین تحلیل های گروه فرعی را با تنظیم کردن مطالعه برای WC/WHR یا قند خون، تنظیم کردیم و یا این پارامتر ها را دست نخورده کنار گذاشتیم. در مطالعه هایی که ما پارامتر قند خون را تعديل کرده بودیم، رابطه ما به صورت محسوس باقی ماند اما اندکی تضعیف شد ($RR = 1.24$ [95% CI $1.08-1.43$]; $P = 0.002$). در مطالعه هایی که برای WC/WHR تنظیم شده بودند، سطح $|L-6|$ ارتباطی با خطر دیابت نداشت ($P = 0.303$). اما، بعد از کنار گذاشتن مطالعه های کم کیفیت، رابطه باز هم توانست حالت محسوس خود را حفظ کند.



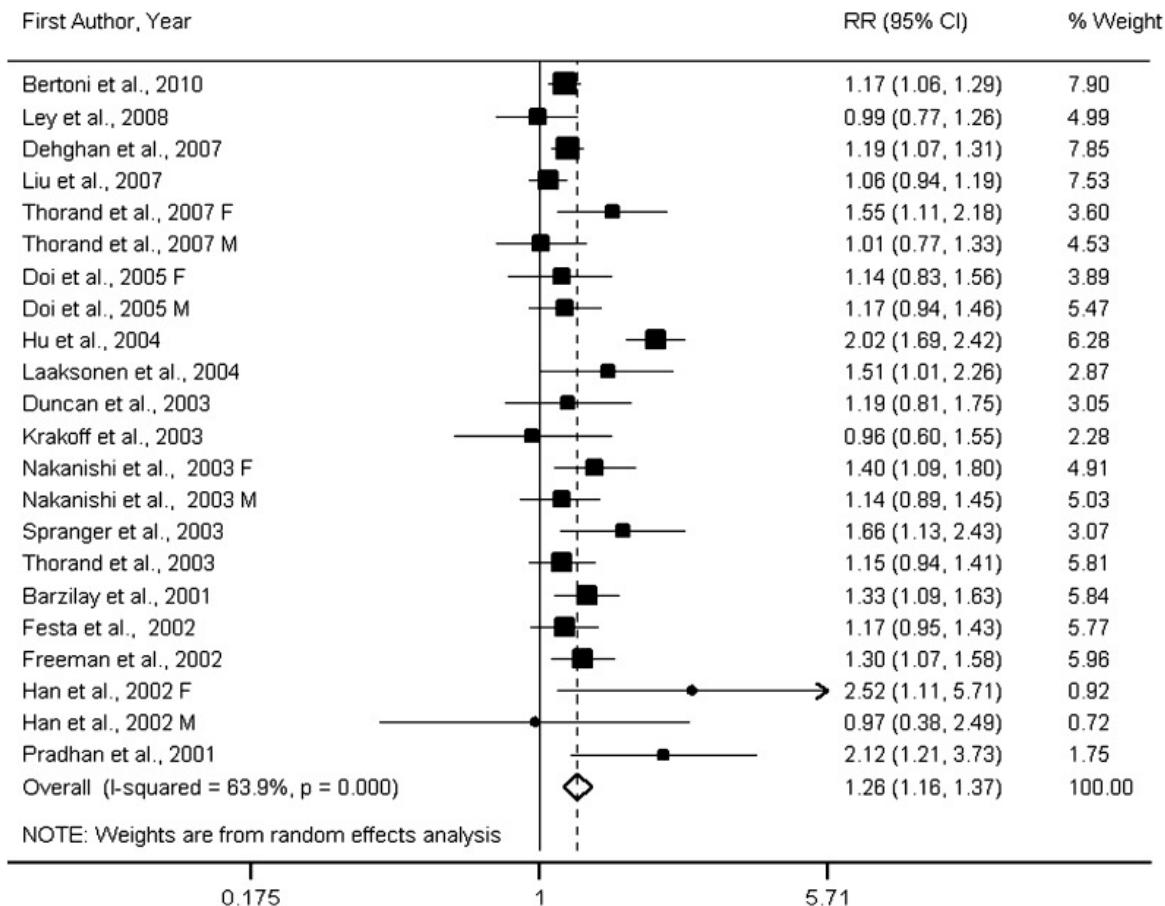
شکل ۲ تحلیل های گروه های فرعی ارتباط IL-6 به دیابت نوع ۲. برای جنسیت (درصد زنان)، سایز نمونه، و مدت زمان پیگیری، مقادیر P نیز در این مطالعه ها با مدل سازی این متغیر ها به صورت متغیر های پیوسته در تحلیل های کلی، به دست آمده است.

فارغ از دو مطالعه کوچک، رابطه بین IL-6 و خطر دیابت نوع دو به صورت محسوس در اثر طول پیگیری، کیفیت مطالعه و طراحی مطالعه تحت تاثیر قرار نداشت.

تحلیل CRP

۱۸ مطالعه آینده نگر در این مطالعه برای تحلیل کلی برای بررسی رابطه بین سطح CRP و دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گرفتند. سه مطالعه به کلی مشکل از مردان، سه مطالعه به کلی مشکل از زنان و دوازده مطالعه نیز شامل مردان و زنان بود. چهار مطالعه نیز داده ها را برای زنان و مردان به صورت مجزا گزارش داده بودند و تحلیل ما از CRP ازین

رو شامل ۲۲ گروه می باشد. از میان این گروه ها، نه گروه در ایالات متحده، چهار گروه در آسیا، هفت گروه در اروپا و دو گروه در جمیعت بومی آمریکای شمالی بررسی شده اند. بر اساس این ۲۲ گروه، RR کلی دیابت نوع ۲ به صورت $1 \log mg/L$ (95% CI ۱.۱۶–۱.۳۷; $P = 0.000$) به ازای افزایش در سطح CRP در نظر گرفته شد (شکل ۳). ناهمگونی های محسوس بین هر مطالعه نیز در این تحلیل ها شناسایی شد. (ناهمگونی : (Pheterogeneity = 0.000; $I^2 = 63.9\%$)



شکل ۳ نمودار انباشتی از مطالعه های مرتبط با ارزیابی سطح CRP و خطر دیابت نوع ۲، F زنان، M مردان

تحلیل های حساسیت و گروه های فرعی

تجزیه و تحلیل حساسیت انجام شد که طیف وسیعی از RR را از ۱.۲۰ (CI ۱.۱۳-۱.۲۷)٪ ۹۵ به ۱.۲۸ (CI ۱.۱۷-۱.۳۹) را شناسایی کرد. تجزیه و تحلیل نشان داد که یک مطالعه (۳۲) تأثیر قابل توجهی بر ناهمگونی بین مطالعه دارد. با وجودی که میزان ارتباط آن به طور معنی داری تغییر نیافت (۱.۲۰ [۱.۲۷-۱.۱۳]، ناهمگونی با حذف آن

مطالعه (۳۲) بین مطالعه بین دو مطالعه کم شد (۱۲ از ۶۳,۹ به ۲۳,۲٪). محدود کردن تجزیه و تحلیل به مطالعات با کیفیت بالا و با کیفیت میانگین، به صورت محسوس نتایج را تغییر نمی دهد (۱,۲۸ [۱,۴۰-۱,۱۸]).

برای تأیید نتایج بیشتر ما تحلیلهای طبقه بندی شده انجام دادیم. ضمیمه شکل ۲ نتایج تجزیه و تحلیل تمام زیر گروه ها در سطح CRP را نشان می دهد. ارتباط بین CRP و دیابت در ایالات متحده آمریکا، اروپا و آسیا به صورت پایدار وجود داشت، اما در جمعیت بومی، مشاهده نشد. این ارتباط همچنان قابل توجه بوده اما در مطالعاتی که برای گلیسمی یا WC / WHR تنظیم شده اند، کاهش یافته است.

به طور مشخص، طبقه بندی جنسیت نشان داد که سطح بالاتری از CRP با افزایش خطر ابتلا به دیابت در زنان و مردان همراه بود. با این حال، برای زیر گروه های مختلف در زنان، ناهمگونی قابل توجهی بین مطالعات وجود داشت (Pheterogeneity = 0.000). در مقابل، برای زیر گروه در مردان، هیچ گونه ناهمگونی بین مطالعات مشاهده نشد. یک مطالعه از زیر گروه زنانها برای سن و BMI در زنان تنظیم شد (۰.۱۲ = 0.0). Pheterogeneity = 0.685). جدا کردن این مطالعه ها نتایج زیر گروه زنان را به طور قابل ملاحظه ای تغییر نداد.

به جز دو مطالعه کوچک، ارتباط بین CRP و خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ بر اساس طول پیگیری، کیفیت مطالعه و طراحی مطالعه تغییر قابل ملاحظه ای نداشت.

ارتباط ۶ IL-6 و CRP با دیابت نوع ۲

برای تعیین بیشتر اینکه آیا IL-6 بیشتر به دیابت نوع ۲ مرتبط است نسبت به CRP، ما همچنین یک تجزیه و تحلیل زیر گروه برای نتایج IL-6 و CRP را با استفاده از مطالعات مشابه انجام دادیم. در مجموع ۱۰ گروه مطالعاتی، IL-6 و CRP را همزمان در مطالعات مشابه گزارش کردند. غلظت سرمی دیابت نوع ۲ به ترتیب ۱,۳۳ (CI ۱,۱۷-۱,۵۱٪ ۹۵) برای IL-6 و ۱,۲۸ (۱,۰۹-۱,۵۱) برای CRP بود.

کیفیت مطالعه و گرایش نشریات

با توجه به کیفیت مطالعه، ما تجزیه و تحلیل زیرگروه (شکل ۲ و تصویر اضافی ۲) را هم انجام دادیم. IL-6 و CRP به طور معنی داری با دیابت نوع ۲ در مطالعات با کیفیت بالا و متوسط مرتبط می باشد اما این ارتباط در مطالعه های کم کیفیت مشاهده نمی شود.

آزمون (P = 0.350) Begg و Egger (P = 0.422)، عدم وجود گرایش نشريات را در تجزیه و تحلیل IL-6 نسبت به دیابت نوع ۲ را نشان می دهد. بازرگانی ویژهای از نمودار قیفی با کانتور (شکل ۳ تکمیلی) منجر به شناسایی عدم مقارن قابل توجّهی نشد. برای ارتباط CRP و دیابت، نمودار قیفی با کانتور (شکل ۴ اضافی) مقارن بودند و نه Begg (P = 0.063) و نه تست اژه (P = 0.149) هیچ گونه گرایش نشريات را نشان نداد.

نتیجه گیری

در حال حاضر متاناالیز مطالعات آینده نگر نشان دهنده ارتباط قابل توجّهی از میزان بالای IL-6 و CRP با خطر دیابت نوع ۲ است. یافته های ما از این فرضیه حمایت می کند که التهاب مزمن پیش بینی کننده دیابت نوع ۲ است. در تجزیه و تحلیل زیر گروه ها، ارتباطات IL-6 و CRP با دیابت به واسطه جمعیت جغرافیایی به طور قابل ملاحظه ای تغییر نیافته است. با توجه به تنها دو مطالعه کوچک در مورد این جمعیت ها، مطالعات بیشتری برای تأیید این اطلاعات در سرتاسر پیمایی / کانادایی های بومی ضروری خواهد بود.

اختلاف بین جنس ها در ریسک ابتلاء به دیابت با نشانگرهای التهابی گزارش شده است (۳۰، ۲۸، ۸). دو مطالعه در ژاپن نشان داد که CRP به طور قابل توجّهی مرتبط با خطر ابتلاء به دیابت نوع ۲ در مردان و زنان (۲۳، ۴) است. مطابق با این یافته، نتایج ما از طبقه بندی بر اساس جنسیت نشان داد که افزایش سطح IL-6 و CRP پیش بینی کننده افزایش دیابت نوع ۲ در مردان و زنان است. توجه داشته باشید که در تجزیه و تحلیل CRP، طبقه بندی براساس جنسیت نشان داد که ناهمگونی میان مطالعه ها در زیرگروه زمانی که تنها زنان شامل می شدند، زیاد بود اما در هر گروه تنها زمانی که شامل مردان بودند، هیچگونه ناهمگونی بین مطالعه وجود نداشت. ما با بررسی این مطالعات در زنان تلاش کردیم تا دلیل را تعیین کنیم. اولاً، در میان مطالعات انجام شده از گروه های فرعی در زنان، طیف وسیعی از RR ها برای دیابت وجود دارد. دوم، صرف نظر از یک مطالعه (۸) که فقط برای سن و شاخص توده بدنی تنظیم شد، نتایج

تغییرات زیادی نداشت. علاوه بر این، عدم تعدیل برای درمان جایگزینی هورمون در برخی مطالعات ممکن است نتایجی را در میان زنان ایجاد کند. دو مطالعه در زنان (۳۲/۵) نشان داد که CRP به شدت با دیابت نوع ۲ مرتبط است، اما این دو مطالعه برای درمان پس از یائسگی با درمان جایگزینی هورمون تنظیم شده است. بنابراین، هنوز معلوم نیست که آیا این یک انعکاس در اثر تفاوت در این مطالعات در زنان است یا اینکه آیا تغییرات در میزان CRP فرایند بیولوژیکی در زنان است که این تفاوت‌ها را ایجاد می‌کند.

در بعضی از مطالعات هیچ ارتباط معنی داری بین IL-6 و سطح CRP و دیابت نوع ۲ پس از تنظیم WC / BMI یا WHR (۱۳، ۱۸) مشاهده نشد. اگر چه RRS برای شاخص توده بدنی در مطالعات اصلی در تجزیه و تحلیل‌های ما مورد استفاده قرار گرفت، یافته‌های ما ارتباطات قابل توجهی را نشان داد. ارتباط CRP با دیابت همچنان قابل توجه بوده اما در مطالعاتی که برای WC / WHR تنظیم شده اند، این ارتباط کاهش یافته است. برای IL-6، پس از حذف دو مطالعه با کیفیت پایین، رابطه نیز باقی مانده است. این یافته نشان می‌دهد که گرچه بین چاقی، التهاب و دیابت ارتباطات پیچیده‌ای وجود دارد، ارتباط بین شاخص‌های التهابی و خطر ابتلاء به دیابت نمی‌تواند به طور کامل توسط چاقی توضیح داده شود.

تحلیل‌های مستقیم همچنین نشان داد که مقدار ارتباط بین IL-6 و CRP و دیابت به صورت محسوس باقی می‌ماند اما در مطالعه‌هایی که تنها بر اساس قند خون تنظیم شده اند، این ارتباط تضعیف می‌شود. ممکن است که التهاب به صورت مستقیم باعث افزایش در قند خون و یا مقاومت نسبت به انسولین و در نتیجه دیابت شده باشد. در دهه گذشته، نقش نشان گر های التهابی در توسعه دیابت نوع دو همیشه به صورت روز افزون قابل قبول تر می‌شد. اما مکانیزم‌های زیستی که از طریق آن سطح IL-6 و CRP باعث افزایش خطر دیابت نوع ۲ می‌شود، هنوز به خوبی مشخص نشده است. عوامل تحریک کننده احتمالی محیطی مانند عفونت، مواد شیمیایی و آلودگی می‌تواند از طریق یک سری آزمایش‌های سلوی تعیین شود که این خط‌های سلوی، می‌توانند قسمت‌های اصلی سیستم ایمنی ما باشند. بر روی و داخل این سلوی‌های نگهبان، انواع مختلفی از رسپتور‌های شناسایی الگوی مدد شده بر اساس خط جرمی وجود دارد که می‌توانند مواد خطرناک را شناسایی کرده و به آن‌ها متصل شود و این موضوع باعث فعال شدن مسیر‌های

سیگنال دهی و آزاد شدن سیتوکین های التهابی شود که بیشتر شامل IL-6 و عامل رشد توموری آلفا می باشد. IL-6 ممکن است بر روی آسیب شناسی و فیزیولوژی دیابت نوع دو از طریق تعامل با مسیر های سیگنال دهی انسولین و عملکرد سلول های بتا، مرتبط باشد. به علاوه IL-6 باعث تحریک شدن تولید CRP ها می شود. در این مطالعه یافته های ما نشان داد که IL-6 ارتباطی قوی با دیابت نوع ۲ در مقایسه با CRP دارد. تحلیل های زیر گروه ها برای نتایج مرتبط با IL-6 و CRP که از همین مطالعه ها به دست آمده است می تواند مقایسه های دقیق تری از این رابطه را در اختیار ما قرار دهد. این موضوع باز هم از این ایده پشتیبانی می کند که احتمالاً CRP ها یک جریان پایین دستی هستند نه یکی از واسطه های مهم. علاوه بر این، رندوم سازی های مندلی اخیر که توسط برنر و همکارانش انجام شده است، نتوانسته یک رابطه علی بین سطح CRP و دیابت را نشان دهد.

بر خلاف تحلیل های کلی انجام شده، نخست این مطالعه به صورت همزمان رابطه بین دو سیتوکین التهابی یعنی IL-6 و CRP را برای ریسک دیابت بررسی می کند. این کار می تواند شواهد کامل تری نسبت به این ایده ایجاد کند که IL-6 و CRP به صورت علی در آسیب شناسی دیابت موثر هستند. دوم این که به دلیل اضافه شدن مطالعه های اخیر، تحلیل ما شامل ۲۲ گروه مطالعاتی متتشکل از ۴۰۷۳۵ فرد و ۵۷۳۳ مورد می باشد و ما از تحلیل های GSLT استفاده کرده ایم تا بتوانیم رابطه بین دوز - پاسخ را بررسی کنیم. در مقال، یکی از تحلیل های کلی قبلی که شامل ۱۶ مطالعه بود با استفاده از تبدیل تخمین به صورت یک سوم از توزیع های CRP، ارزیابی ها را انجام داده بود. یک تحلیل کلی دیگر شامل ۱۰ مطالعه بود و تخمین ها را با توزیع های مختلف از CRP ایجاد کرده بود. سوم این که این مطالعه شامل ۱۰ مطالعه آینده نگر با تعداد کلی ۱۹۷۰۹ شرکت کننده و ۴۴۸۰ پرونده می باشد که برای اولین بار ارائه شده اند و بر اساس دانش ما، تخمین های کلی از ارتباط سطح افزایش یافته از IL-6 با دیابت را نشان می دهند. تحلیل های کلی قبلی بیشتر بر روی ارتباط بین CRP و دیابت نوع ۲ متمرکز بوده اند. در نهایت ما از همان ارتباط با دیابت نوع دو بین سطح IL-6 و CRP استفاده کردیم.

محدودیت های این مطالعه را هم می توان بررسی کرد. محدودیت اصلی این مطالعه مرتبط با روش های مورد استفاده برای تشخیص دیابت می باشد که در هر مطالعه متفاوت است. به عنوان مثال میزان تلورانس قند خوراکی می تواند در

مقایسه با FPG ، حساسیت بالایی داشته باشد FPG برای پویش دیابت مورد استفاده قرار می گیرد و نمی تواند در افراد چاق، حساسیت کافی داشته باشد. دسته بندی اشتباه موارد دیابت، غیر قابل اجتناب می باشد. این دسته بندی های اشتباه می تواند روابط به دست آمده در یافته ها را کاهش دهد. علاوه بر این، تنظیم برای عوامل مخدوش کننده داده ها در مطالعه های اصلی، متفاوت هستند . اگرچه ما از تخمین های تنظیم شده از مدل های چند متغیره برای هر کدام از مطالعه ها در این تحلیل استفاده کردیم، اما ما نمیتوانیم این احتمال را از بین ببریم که این بعد بر روی نتایج این مطالعه تاثیر دارد. در نهایت ما نمی توانیم به صورت کامل این احتمال را از بین ببریم که IL-6 و CRP که به صورت اشتباه اندازه گیری شده اند، بر روی ارتباط به دست آمده تاثیر نداشته باشند.

این یافته ها کاربرد های بسیار مهمی برای پیش گیری و درمان دیابت نوع ۲ دارند. اندازه گیری های IL-6 و CRP در افرادی که به نظر سالم هستند می تواند به ما کمک کند تا جمعیت پر خطر برای دیابت نوع ۲ را شناسایی کنیم. تغییرات در سبک زندگی مانند کاهش وزن و ورزش می تواند باعث کاهش سطح CRP و دیگر نشان گر های التهابی در بدن شود. علاوه بر این، افزایش IL-6 و CRP می تواند یک هدف مشترک باشد که از دیابت نوع دو، پیش گیری می کند. اما داده های آزمایش های رندوم همچنین نشان می دهد که استفاده از آسپیرین با دوز کم ، نمی تواند در زنان از شکل گیری دیابت نوع دو جلوگیری کند. مطالعه های آتی برای درک ارتباط بالینی احتمالی از التهاب با دیابت، ممکن است مسیر های جدید برای پیش گیری و درمان دیابت نوع ۲ را پیش روی ما قرار دهد. در هر صورت، ما باید بر روی اصلاح سبک زندگی و رژیم غذایی اشتباه تمرکز داشته باشیم تا بتوانیم دیابت را مدیریت کرده و از آن پیش گیری کنیم.

به صورت خلاصه، این مرور سیستمی و تحلیل کلی نشان می دهد که افزایش سطح IL-6 و CRP به صورت محسوس با خطر دیابت نوع ۲، مرتبط می باشد. یافته های ما از مفهوم آسیب شناسی دیابت نوع ۲ پشتیبانی می کند که می توان آن را به صورت یک بیماری خود التهابی در نظر گرفت.

تقدیر تشكرات

این مطالعه توسط برنامه ملی تحقیقات و توسعه فن آوری چین (۰۱۰۲۳۰۰۳AA) و برنامه پشتیبانی ملی علوم و فناوری چین (B02B02۰۱۲) پشتیبانی شد.

هیچ گونه مناقشه بالقوه مربوط به این مقاله گزارش نشده است.

X.W. مطالعه، جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها را انجام داد، کمک به بحث، نوشتمن، بررسی و ویرایش مقاله را ارائه کرد. W.B., L.J., و Y.Y.O. Y.Z. Z.-L.S. X.X. S.R. D.W. مطالعه، جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها، و کمک به بحث را انجام دادند. P.Y. جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها و کمک به بحث را انجام دادند. G.L. مطالعه، جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها، کمک به بحث، و بررسی و ویرایش مقاله را انجام دادند. با تشکر از نویسندهای فرانک بو هو (دانشکده بهداشت عمومی هاروارد و دانشکده پزشکی هاروارد، بوستون، MA) برای کمک به بازنگری و ویرایش نسخه اولیه این مقاله.

پانویسها و منابع

این مقاله شامل اطلاعات تکمیلی آنلاین

است. [ttt://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc12-0702/-DC1](http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc12-0702/-DC1)

References

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–1053
- Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes* 2011;29:116–122
- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:98–107
- Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 2005;28:2497–2500
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327–334
- Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50:2384–2389
- Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al.; West of Scotland Coronary Prevention Study. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002;51:1596–1600
- Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean MEJ, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25:2016–2021
- Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003;52:812–817
- Wannamethee SG, Lowe GDO, Rumley A, Cherry L, Whincup PH, Sattar N. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2007;30:1200–1205
- Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;8 (Suppl 2):S3
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al.; Centers for Disease Control and

- Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
13. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CDA, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003;26:1745–1751.
 14. Liu S, Tinker L, Song Y, et al. A prospective study of inflammatory cytokines and diabetes mellitus in a multiethnic cohort of postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2007;167:1676–1685.
 15. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2010; 33:804–810.
 16. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al.; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2003;52:1799–1805.
 17. Dehghan A, Kardys I, de Maat MPM, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes* 2007;56:872–878.
 18. Lee CC, Adler AI, Sandhu MS, et al. Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. *Diabetologia* 2009;52:1040–1047.
 19. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–2012.
 20. Berlin JA, Longnecker MP, Greenland S. Meta-analysis of epidemiologic dose-response data. *Epidemiology* 1993;4:218–228.
 21. Orsini N, Bellocchio R, Greenland S. Generalized least squares for trend estimation of summarized dose-response data. *Stata J* 2006;6:40–57.
 22. Gravetter FJ, Wallnau LB. *Essentials of Statistics for the Behavioral Sciences*. 6th ed. Belmont, CA, Wadsworth, 2008.
 23. Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, Okubo M, Kohno N. Elevated C-reactive protein is a risk factor for the development of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003;26:2754–2757.
 24. Ley SH, Harris SB, Connelly PW, et al. Adipokines and incident type 2 diabetes in an Aboriginal Canadian [corrected] population: the Sandy Lake Health and Diabetes Project. *Diabetes Care* 2008;31:1410–1415.
 25. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002;51:1131–1137.
 26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–560.
 27. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol* 2008;61: 991–996.
 28. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, et al. Prospective relation of C-reactive protein with type 2 diabetes: response to Han et al. *Diabetes Care* 2003;26:1656–1657; author reply 1657–1658.
 29. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyssönen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47:1403–1410.
 30. Thorand B, Baumert J, Kolb H, et al. Sex differences in the prediction of type 2 diabetes by inflammatory markers: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002. *Diabetes Care* 2007;30:854–860.
 31. Thorand B, Löwel H, Schneider A, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984–1998. *Arch Intern Med* 2003;163:93–99.
 32. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693–700.
 33. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338–344.
 34. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27: 813–823.
 35. Feve B, Bastard JP. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5: 305–311.
 36. Oh J, Teoh H, Leiter LA. Should C-reactive protein be a target of therapy? *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 2):S155–S160.
 37. Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR, et al. Inflammation, insulin resistance, and diabetes—Mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream. *PLoS Med* 2008;5:e155.
 38. Cox ME, Edelman D. Tests for screening and diagnosis of type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2009;27:132–138.
 39. Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ* 2005;172: 1199–1209.
 40. Pradhan AD, Cook NR, Manson JE, Ridker PM, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the prevention of clinical type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2009;32:3–8.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✓ لیست مقالات ترجمه شده

✓ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✓ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی