

دور کمر اثر متفاوتی در تشخیص سندرم متابولیک و بروز دیابت در جوامع مختلف دارد: مطالعه طولی مقایسه‌ای بین استرالیا و ایران

نصیر رستم بیگی^۱، جاناناتان ای. شاو^۲، پروین میرمیران^۳، آرش قنبریان^۴، روبرت سی. اتکینز^۵، مهدیه گل زرنده^۶، امیرعباس مومنان^۳، فرزاد حدائق^۷، آدریان جی. کامرون^۸، اندرو فوربس^۹، پاول زد. زیمت^{۱۰}، اندرو ام. تونکین^{۱۱}، فریدون عزیزی^{۱۲*}

چکیده

مقدمه: هدف از مطالعه حاضر مقایسه نقش دور کمر در تشخیص سندرم متابولیک و پیشگویی خطر دیابت در جوامع مختلف بود. **روش‌ها:** دو جمعیت مورد مطالعه در سال ۱۳۷۹ به صورت نمونه‌گیری خوشه‌ای تصادفی در تهران (n= ۸۲۵۹) و استرالیا (n= ۹۰۲۶) انتخاب و حدود ۴ سال پیگیری شدند. میانگین سن در استرالیا ۵۱ سال و در تهران ۴۷ سال بود. ارتباط دور کمر با اجزای سندرم متابولیک با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون و نقش دور کمر در پیشگویی بروز دیابت با استفاده از منحنی ROC تعیین شد.

یافته‌ها: شیوع سندرم متابولیک (۴۸٪ در برابر ۲۸٪)، دور کمر بالا (۵۸/۵ در برابر ۵۴/۵٪)، HDL-C پایین (۳۵٪ در برابر ۱۱/۲٪) و تری‌گلیسرید بالا (۵۲/۲٪ در برابر ۲۹/۶٪) به طور معنی‌داری در ایران و گلوکز ناشتا $\leq 100 \text{ mg/dl}$ در استرالیا بالاتر بود (۲۶٪ در برابر ۲۳٪). فشارخون بالا در هر دو گروه تقریباً ۳۸٪ بود. همبستگی بین دور کمر و اجزای سندرم متابولیک در استرالیایی‌ها قوی‌تر بود: گلوکز پلاسمای ناشتا (۰/۳۲٪ در برابر ۰/۲٪)، HDL (۰/۴۷٪ در برابر ۰/۱۶٪)، تری‌گلیسرید (۰/۳۸٪ در برابر ۰/۳۰٪) و فشارخون سیستولی (۰/۳۸٪ در برابر ۰/۳۶٪). ناحیه زیر منحنی ROC برای دور کمر به عنوان پیشگویی کننده دیابت در زنان استرالیایی بالاتر بود (۰/۷۶٪ در برابر ۰/۶۸٪، $P < 0.001$) اما در مردان تفاوتی نداشت (۰/۶۹٪ در برابر ۰/۷۱٪، $P = 0.04$).

نتیجه‌گیری: دور کمر ارتباط محکمی با اجزای سندرم متابولیک در استرالیا دارد. ارتباط بین دور کمر و سندرم متابولیک یا بروز دیابت بین قومیت‌های مختلف متفاوت است.

واژگان کلیدی: چاقی، دور کمر، سندرم متابولیک، دیابت، قومیت

۱- مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- مرکز قلب و دیابت Baker IDI استرالیا

۳- مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۵- گروه اپیدمیولوژی و پزشکی پیشگیر، دانشگاه Monash استرالیا

۶- مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۷- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* **نشانی:** تهران، اوین، جنب بیمارستان طالقانی، پلاک ۲۴، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۰۲۲۴۳۲۵۰۰، نمابر: ۰۲۲۴۱۶۲۶۴، پست الکترونیک: azizi@erc.ac.ir

مقدمه

وضعیت اجتماعی-اقتصادی متفاوت بودند [۹،۱۰]. چند دلیل برای انتخاب این دو کشور (استرالیا و ایران) وجود داشت: اول، هر دو کشور دارای مطالعات طولی در دسترس با نقاط آغاز یکسان و حجم نمونه زیاد بودند. دوم، این دو مطالعه دارای پیگیری‌های منظم در فواصل زمانی از پیش تعیین شده و مشابه بودند. سوم، در هر دو مطالعه طولی داده‌های آزمایشگاهی و بالینی با روش‌های یکسان اندازه‌گیری شده بودند [۱۱]. در آخر دو کشور دارای تفاوت‌های محیطی و نژادی هستند که می‌تواند قابلیت اعتبار یک مطالعه مقایسه‌ای را افزایش دهد.

در سال‌های ۲۰۰۰-۱۹۹۹ استرالیا و ایران به ترتیب دارای جمعیتی در حدود ۱۹/۵ میلیون و ۶۷/۵ میلیون نفر بودند [۱۲،۱۳]. توزیع دو جنس در جمعیت‌های اصلی تقریباً برابر بود و ۵۰٪ جمعیت را زنان تشکیل می‌دادند. همچنین، در فاصله سال‌های ۲۰۰۰-۱۹۹۹ در استرالیا و ایران به ترتیب، ۲۱٪ و ۴۰٪ شرکت‌کنندگان در گروه سنی > 25 سال، ۶۷٪ و ۵۶٪ در گروه سنی ۲۵-۵۶ سال و ۱۳٪ و ۴٪ در گروه سنی < 65 سال بودند. تقریباً ۶۵٪ جمعیت هر دو کشور ساکن مناطق شهری بودند. در بررسی حاضر برخی عوامل خطر ساز بیماری‌های غیرواگیر در دو جمعیت مقایسه شده و هدف اصلی تحقیق بررسی اثر دور کم بر بروز دیابت و ارتباط آن با سندرم متابولیک در هر دو جمعیت مورد مطالعه بود.

روش‌ها

مطالعه‌های AusDiab و TLGS

مطالعه‌های AusDiab و TLGS به ترتیب توسط مرکز بین‌المللی دیابت Baker (Baker-IDI) در استرالیا و پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز (RIES) در ایران انجام گرفت. روش انجام دو مطالعه در جای دیگری به طور کامل توضیح داده شده است [۹،۱۰] ولی به طور خلاصه، پروتکل هر دو مطالعه بر اساس توصیه‌های WHO (World Health Organization) برای بررسی بیماری‌های غیرواگیردار نوشته شده بود [۱۱]. در استرالیا ۶ منطقه از هر ایالت انتخاب شد (۴۲ ایالت وجود داشت) و نمونه‌ها

در بسیاری از جوامع، افزایش اخیر شیوع سندرم متابولیک با همه‌گیری چاقی ارتباط دارد [۱]. در حالی که ارتباط سندرم متابولیک با بیماری‌های قلبی-عروقی (Cardiovascular disease; CVD) و دیابت پذیرفته شده است [۲]، برخی از جنبه‌های این سندرم مورد بحث است. بر خلاف حالت خاصی که به درمان نیاز دارد، کاربرد این سندرم به عنوان نشانگر یک بیماری به کرات مورد سوال است [۳-۶]. همچنین، تفاوت‌های قومیتی در این نشانگر خطر و اهمیت این سندرم در وضعیت‌های اجتماعی-اقتصادی مختلف به طور کامل مشخص نشده است [۷]. علاوه بر این، معلوم نشده است که آیا سندرم متابولیک می‌تواند به طور مستقل خطر پیامدهای قلبی-عروقی را پیشگویی کند یا میزان خطر آن کاملاً منعکس کننده مجموع عوامل خطر آن است [۸].

برای پاسخ به این سوالات استفاده از داده‌های اپیدمیولوژیک از مطالعات جمعیتی می‌تواند فهم پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک را بهتر کنند و اطلاعاتی در مورد سبب‌شناسی پیامدهای آن تهیه کنند. علاوه بر این، در این مطالعات تجزیه و تحلیل همبستگی سندرم متابولیک با پیامدها می‌تواند تفاوت‌های قومیتی و اهمیت بالینی آنها را نشان دهد. از این رو، با مقایسه مطالعات انجام گرفته در نقاط مختلف دنیا می‌توان نقش عوامل خطر ساز قومیتی و محیطی را بررسی کرد. قومیت‌های انتخاب شده باید از نظر فرهنگی و اجتماعی-اقتصادی تفاوت داشته باشند. انجام همزمان این مطالعه‌ها مهم است زیرا جهانی شدن می‌تواند باعث تغییرات پیش رونده‌ای در عادات غذایی و سایر عوامل شیوه زندگی شود. همچنین، داشتن روش کار یکسان شرط مسلم این مقایسه‌ها است. در این مطالعه با توافق مجریان دو طرح بزرگ قند و لیپید تهران (TLGS) و مطالعه دیابت، چاقی و شیوه زندگی استرالیایی‌ها (AusDiab)، یافته‌های این دو طرح تجزیه و تحلیل شد زیرا هر دو مطالعه بسیاری از معیارهای قابل قبول برای یک مقایسه اپیدمیولوژیک را داشتند.

مطالعه‌های AusDiab و TLGS در فاصله سال‌های ۲۰۰۰-۱۹۹۹ انجام شده بودند و نشان دهنده جمعیتی با قومیت و

در هر دو مطالعه بعد از دوره‌های زمانی خاص بررسی‌های پیگیری انجام گرفت. میانگین زمان پیگیری در استرالیا و ایران به ترتیب ۵ و ۳/۷ سال بود. در زمان پیگیری میزان پاسخ‌دهی جمعیت در استرالیا و ایران به ترتیب ۶۵۳۷ نفر و ۵۷۱۰ نفر یا ۵۸/۱٪ و ۵۷/۸٪ بود [۱۵، ۱۴].

کمیته اخلاق در Baker-IDI استرالیا و RIES ایران انجام مطالعه‌های اصلی را تایید کرده بودند و کمیته معتبر اخلاق در پژوهش (Standing Committee on Ethics in Research; SCERH) در دانشگاه Monash انجام مطالعه حاضر را تایید کرد.

تعریف سندرم متابولیک

در تمام تعاریف موجود از سندرم متابولیک، پنج جزء چاقی شکمی، گلوکز پلاسمای ناشتای بالا، تری‌گلیسرید بالا، HDL-C پایین و فشارخون بالا وجود دارد که از میان این تعاریف، تعریف IDF و ATPIII کاربردی‌تر هستند زیرا نیاز به اندازه‌گیری مقاومت به انسولین ندارند [۱۶]. علاوه بر این، تعریف IDF قومیت را نیز در نظر گرفته است، به این دلایل، در این مطالعه مقایسه‌ای از تعریف IDF استفاده شد. معیار تشخیص سندرم متابولیک عبارت بود از چاقی شکمی ($WC \leq 94\text{cm}$ برای مردان اروپایی و ≤ 90 برای مردان آسیایی، ≤ 80 برای زنان) به علاوه دو مورد از چهار مورد زیر: سطح تری‌گلیسرید $\leq 150\text{ mg/dl}$ یا درمان اختصاصی برای آن، HDL-C $> 40\text{ mg/dl}$ برای مردان و $> 50\text{ mg/dl}$ برای زنان یا درمان اختصاصی برای آن، فشارخون سیستولی $\leq 130\text{ mmHg}$ یا فشارخون دیاستولی $\leq 85\text{ mmHg}$ یا درمان فشارخون بالایی که قبلاً تشخیص داده شده است، گلوکز پلاسمای ناشتای (FPG) $\leq 100\text{ mg/dl}$ یا دیابت نوع ۲ تشخیص داده شده [۶]. برای تعیین قومیت در اندازه‌گیری دور کمر از زبانی که در خانه با آن صحبت می‌شد استفاده گردید [۱۶]. این مسئله در استرالیا که تنوع قومیتی دارد از اهمیت زیادی برخوردار بود. برای مردان ایرانی حد نصاب (cut-point) مردان اروپایی را استفاده شد. همچنین برای ارزیابی نقش دور کمر در تعریف سندرم متابولیک، دور کمر به عنوان یک معیار غیرضروری در تعریف IDF در نظر گرفته شد و

به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای طبقه‌بندی شده جمع‌آوری شدند. در ایران نیز همین روش نمونه‌گیری خوشه‌ای تصادفی در یک منطقه نمونه از شهر تهران انجام شده بود. این منطقه نمونه جمعیت ثابتی داشت و توزیع سنی آن مشابه بقیه شهر بود. ۱۱۲۴۷ نفر در استرالیا (۵۵/۳٪) و ۱۵۰۰۵ نفر در ایران (۵۷/۵٪) رضایت خود را برای شرکت در مطالعه اعلام کرده بودند. از بین افراد شرکت کننده در دو مطالعه، بزرگسالان ۶۵-۲۵ ساله برای انجام این مطالعه انتخاب شدند (جدول ۱). سالمندان (افراد بالای ۶۵ سال) از مطالعه خارج شدند، زیرا استرالیا دارای جمعیت سالمند زیادی بود که می‌توانست داده‌ها را به سمت جمعیت مسن‌تر منحرف کند.

برای اطمینان از اعتبار مقایسه‌ها، پرسشنامه‌های به کار رفته در مطالعات مذکور بازنگری شدند. پرسشنامه‌ها از طریق مصاحبه پر شده و شامل سابقه قلبی بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت، داروهای مصرفی و فعالیت بدنی بودند. نمونه‌های آزمایشگاهی و اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی در مراکز تحقیق از پیش تعیین شده هر مطالعه جمع‌آوری شد (جدول ۱). برای این منظور شرکت کنندگان با ارسال چند نامه به این مراکز دعوت می‌شدند. در هر دو مطالعه شاخص‌های تن‌سنجی توسط دستیاران آموزش دیده و با همان جنسیت اندازه‌گیری و نمونه خون برای اندازه‌گیری غلظت گلوکز و لیپیدهای پلازما بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شد. در هر دو مطالعه غلظت گلوکز ۲ ساعت، پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز اندازه‌گیری شد. لیپیدهای پلازما به روش آنزیماتیک در دو مطالعه اندازه‌گیری شد [۹، ۱۰]. فعالیت بدن بر اساس تعداد فعالیت‌های سنگین انجام گرفته در خانه و محل کار بررسی شد. سپس فعالیت بدنی به دو گروه ≤ 3 فعالیت سنگین در هفته و > 3 فعالیت سنگین در هفته یا اصلاً طبقه‌بندی شد.

مطالعه استرالیا هم در مناطق شهری و هم روستایی انجام شده بود ولی مطالعه ایران در شهر پایتخت، تهران، انجام شده بود [۹، ۱۰]. بنابراین، مقایسه داده‌ها یک بار دیگر با در نظر گرفتن تنها مناطق شهری استرالیا تکرار شد. با خروج مناطق روستایی استرالیا از تحلیل آماری، هیچ تغییری مشاهده نشد.

در میان زنان استرالیایی، شیوع چاقی به طور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر بود (۲۱ در برابر ۳۴٪، $P < 0.001$). از طرف دیگر، میزان چاقی در مردان استرالیایی بیشتر از مردان ایرانی بود (۲۱ در برابر ۱۷٪، $P < 0.001$). چاقی شکمی در زنان ایرانی دو برابر مردان ایرانی بود (زنان نسبت به مردان، ۷۹/۹ در برابر ۳۶/۲٪)، در حالی که نیمی از هر دو جنس در استرالیا چاقی شکمی داشتند (زنان نسبت به مردان، ۵۶/۶ در برابر ۵۷٪) (جدول ۲). در استرالیا و ایران به ترتیب ۱۰ و ۳۳٪ دارای HDL-C پایین و ۲۷ و ۵۰٪ تری‌گلیسرید بالا داشتند ($P < 0.001$ برای دو مقایسه). گلوکز ناشتای بالا در استرالیا شایع‌تر بود (۲۴ در برابر ۱۶/۶٪، $P < 0.001$). گلوکز ناشتای بالا در ۱۷ از زنان و ۳۶٪ مردان استرالیایی دیده شد اما در ایران ۲۴٪ در هر دو جنس بود. (جدول ۲). شیوع فشارخون بالا بعد از تعدیل برای سن در استرالیا و ایران به ترتیب ۳۷/۸ و ۳۸٪ بود. میزان فشارخون سیستولی بالا در هر دو جامعه با بالا رفتن سن افزایش یافت (اطلاعات نشان داده نشده است). توزیع جنسیتی فشارخون بالا مانند سایر اجزای سندرم متابولیک در زنان ایرانی و مردان استرالیایی بالاتر بود (در ایران در زنان ۲۶ و در مردان ۲۱/۷٪ و در استرالیا در زنان ۱۹/۶ و در مردان ۲۷/۵٪).

سندرم متابولیک در ایران شایع‌تر بود (۴۱ در برابر ۲۸٪، $P < 0.001$) (جدول ۲). شیوع آن در دو جامعه با بالا رفتن سن افزایش یکنواختی داشت. همچنین، سندرم متابولیک در مردان استرالیایی و زنان ایرانی شایع‌تر بود (در ایران در زنان ۵۲ و در مردان ۲۶٪ و در استرالیا در زنان ۲۴ و در مردان ۳۴٪).

دور کم به عنوان پیشگوی کننده بروز سندرم

متابولیک و دیابت

با در نظر گرفتن دور کم به عنوان یکی از اجزای معمول سندرم متابولیک، نه به عنوان یک جزء اختصاصی و تغییر تعریف این سندرم از بین ۸۸۷۴ و ۸۰۳۴ فرد شرکت کننده در استرالیا و ایران که مقادیر دور کم آنها موجود بود به ترتیب ۱۵۴ و ۴۳۰ مورد جدید سندرم متابولیک شناسایی شد. شیوع سندرم متابولیک از ۲۸ به ۳۰٪ در استرالیا و از ۴۱ به ۴۷٪ در ایران افزایش یافت. در واقع تفاوت بین جمعیت‌ها بیشتر از دو برابر بود. در هر دو مطالعه این

شیوع سندرم متابولیک با و بدون وجود چاقی شکمی ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) به عنوان یک جزء اجباری مقایسه شد. در زمان پیگیری، ابتلا به دیابت به صورت mg/dl $FPG \geq 126$ یا $PLG \geq 200 \text{ mg/dl}$ یا تشخیص پزشکی دیابت بعد از مطالعه پایه تعریف شد [۱۷].

آنالیز آماری

داده‌های هر دو مطالعه با استفاده از STAT 10 (StataCrop, College Station, TX, USA) تجزیه و تحلیل گردید. شرکت کنندگان به گروه سنی ۲۶-۶۵ سال طبقه‌بندی و سپس یافته‌های این گروه برای سن تعدیل شدند. از آزمون‌های t -test و χ^2 برای مقایسه میانگین‌ها و نسبت‌ها استفاده شدند. اثر فعالیت بدنی، دور کم و سندرم متابولیک بر بروز دیابت در مدت پیگیری با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیک بررسی شد. برای مقایسه مقادیر فشارخون در سنین مختلف از Lowess plot استفاده شد. آنالیز منحنی ROC (Receiver Operating Characteristics) برای بررسی توانایی دور کم در پیشگویی بروز دیابت استفاده شد. ناحیه زیر منحنی‌های ROC نشان دهنده نسبت کل افرادی بود که در زمان پیگیری با استفاده از دور کم به عنوان پیش‌گویی کننده به درستی در گروه افراد مبتلا به دیابت طبقه‌بندی شده بودند. ضریب همبستگی پیرسون بین دور کم و سایر اجزای سندرم متابولیک در هر گروه محاسبه شد. سطح معنی دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در استرالیا و ایران به ترتیب ۵۵/۱٪ و ۵۶٪ جمعیت مورد مطالعه را زنان تشکیل داده بودند. میانگین سن بزرگسالان در استرالیا و ایران $46/2 \pm 0/2$ و $46/2 \pm 0/2$ بود (جدول ۱). میانگین سن در زمان پیگیری $51 \pm 0/2$ در برابر $47 \pm 0/3$ بود.

اجزای سندرم متابولیک

شیوع چاقی بین استرالیا و ایران نزدیک اما از نظر آماری معنی‌دار بود (۲۲/۵ در برابر ۲۵/۹٪، $P < 0.001$) (جدول ۲).

اثر فعالیت بدنی و سایر عوامل خطر ساز در بروز دیابت

سی درصد استرالیایی‌ها و ۱۳٪ ایرانی‌ها یک یا دوبار در هفته فعالیت بدنی سنگین داشتند. به طور مشابه ۳۱ و ۲۳٪ استرالیایی‌ها و ایرانی‌ها سه بار یا بیشتر در هفته فعالیت بدنی سنگین انجام می‌دادند. این مطلب نشان می‌دهد که سطح فعالیت بدنی به طور معنی‌داری در استرالیایی‌ها بالاتر است ($P=0/001$). پس از مقایسه بر اساس دو جنس نیز همین نتیجه به دست آمد. در استرالیا مردان و زنان در هر دو گروه فعالیت بدنی (≤ 3 یا > 3) فعال‌تر از ایرانی‌ها بودند (در گروه فعالیت بدنی ≤ 3 در هفته، ۳۵ مردان استرالیایی در برابر ۲۱٪ مردان ایرانی و ۳۰ زنان استرالیایی در برابر ۲۶٪ زنان ایرانی، و در گروه فعالیت بدنی > 3 در هفته، ۳۰ مردان استرالیایی در برابر ۱۵٪ مردان ایرانی و ۳۰ زنان استرالیایی در برابر ۱۲٪ زنان ایرانی). با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیک تک متغیره سطوح مختلف فعالیت بدنی تأثیری در بروز دیابت نداشت. OR فعالیت بدنی در استرالیا ۰/۹ ($P=0/5$) و در ایران ۰/۷ ($P=0/054$) بود. در مقابل اثر چاقی شکمی ($P=0/001$ ، $OR=3$)، سندرم متابولیک ($P=0/001$)، تری‌گلیسرید ($P=0/001$ ، $OR=1/5$) و فشارخون سیستولی ($P=0/002$ ، $OR=1/03$) در بروز دیابت به مقدار زیادی در دو جامعه معنی‌دار بود. سطح HDL با بروز دیابت ارتباط معنی‌داری نداشت ($P=0/1$ در ایران و $P=0/06$ در استرالیا، $OR=0/5$).

افزایش بیشتر در مردان مشاهده شد (۸۲٪ از مواردی که به تازگی تشخیص داده شده بودند). در طول مدت پیگیری ۲۱۸ و ۱۲۲ مورد جدید دیابت به ترتیب در دو مطالعه ایران و استرالیا شناسایی شد. دور کمر در افراد دیابتی ایرانی $95/9 \pm 10/8$ سانتی‌متر ($11/1 \pm 96/2$) در زنان و $95/4 \pm 10/3$ سانتی‌متر در مردان) و در استرالیا $102/2 \pm 14/8$ سانتی‌متر ($15/8 \pm 97/9$ در زنان و $105/7 \pm 13/0$ سانتی‌متر در مردان) بود. با استفاده از دور کمر ابتدای مطالعه و اطلاعات پیگیری دیابت، ناحیه زیر منحنی ROC در جمعیت استرالیا کمی بیشتر از ایران بود (۰/۷۲ در برابر ۰/۶۸، $P=0/007$). در مقایسه زنان و مردان دو کشور، AUCs در مردان تفاوت نداشت (۰/۶۹ در برابر ۰/۷۱، $P=0/4$)، در حالی که AUCs در زنان ایرانی به طور معنی‌داری کوچک‌تر از زنان استرالیایی بود (۰/۶۸ در برابر ۰/۷۶، $P<0/0001$) (شکل ۱).

همبستگی بین دور کمر و سایر اجزای سندرم متابولیک

همبستگی بین دور کمر و سایر اجزای سندرم متابولیک در استرالیایی‌ها محکم‌تر از ایرانی‌ها بود [FPG ($0/32$) در برابر $0/2$)]، HDL ($0/47$) در برابر $0/16$)، تری‌گلیسرید ($0/38$) در برابر $0/30$) و فشارخون سیستولی ($0/38$) در برابر $0/36$]. همبستگی‌ها به تفکیک جنس در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۱- خصوصیات جمعیتی مطالعات اصلی (AusDiab و TLGS) (A) و جمعیت مورد مطالعه این پژوهش (B)

A		B	
TLGS	AusDiab	TLGS	AusDiab
≤ 3 سال	≤ 25 سال	≤ 3 سال	≤ 25 سال
۸۳۹۷ / ۶۶۱۳	۶۱۹۹ / ۵۰۴۸	۱۳۷۸-۱۳۷۹	۱۳۷۸-۱۳۷۹
پرسشنامه تست فیزیکی	پرسشنامه تست فیزیکی	پرسشنامه تست فیزیکی	پرسشنامه تست فیزیکی
اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی	اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی	اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی	اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی
۵۷/۵٪	۵۵/۳٪	۵۷/۸٪	۵۸/۱۵٪
خاورمیانه	اروپایی، آسیایی، بومی	خاورمیانه	اروپایی، آسیایی، بومی
گروه مطالعه شده TLGS (n = ۸۲۵۹)	گروه مطالعه شده AusDiab (n = ۹۰۲۶)	گروه مطالعه شده TLGS (n = ۸۲۵۹)	گروه مطالعه شده AusDiab (n = ۹۰۲۶)
۶۵-۲۵ سال	۶۵-۲۵ سال	۶۵-۲۵ سال	۶۵-۲۵ سال
(۱۰) ۴۶	(۱۱) ۴۳	(۱۰) ۴۶	(۱۱) ۴۳
۴۸۴۲ / ۳۴۱۷	۴۹۹۴ / ۴۰۳۲	۴۸۴۲ / ۳۴۱۷	۴۹۹۴ / ۴۰۳۲
محدوده سن	محدوده سنی	محدوده سن	محدوده سنی
مرد/زن	مرد/زن	مرد/زن	مرد/زن
سال شروع مطالعه	سال شروع مطالعه	سال شروع مطالعه	سال شروع مطالعه
روش تحقیق	روش تحقیق	روش تحقیق	روش تحقیق
میزان پاسخ‌دهی در مرحله اول (از کل افراد دعوت شده)	میزان پاسخ‌دهی در مرحله دوم (از جمعیت مرحله اول)	میزان پاسخ‌دهی در مرحله اول (از کل افراد دعوت شده)	میزان پاسخ‌دهی در مرحله دوم (از جمعیت مرحله اول)
میزان پاسخ‌دهی در مرحله اول (از جمعیت مرحله اول)	میزان پاسخ‌دهی در مرحله دوم (از جمعیت مرحله اول)	میزان پاسخ‌دهی در مرحله اول (از جمعیت مرحله اول)	میزان پاسخ‌دهی در مرحله دوم (از جمعیت مرحله اول)
قومیت	قومیت	قومیت	قومیت
B	B	B	B
محدوده سنی	محدوده سنی	محدوده سنی	محدوده سنی
میانگین (انحراف معیار) سن	میانگین (انحراف معیار) سن	میانگین (انحراف معیار) سن	میانگین (انحراف معیار) سن
مرد/زن	مرد/زن	مرد/زن	مرد/زن

جدول ۲- میزان شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪) ناهنجاری‌ها و ارتباط بین دور کمر با اجزای سندرم متابولیک در بزرگسالان

مردان ایرانی	مردان استرالیایی	زنان ایرانی	زنان استرالیایی
۱۷ (۱۶-۱۹)*	۲۱ (۱۹-۲۲)	۳۴(۳۲-۳۶)*	۲۱ (۱۹-۲۲)
چاقی (BMI بالا)	۳۷ (۳۵-۳۹)*	۵۵ (۵۲-۵۷)	۵۴ (۵۲-۵۰)
چاقی شکمی	۴۷ (۴۴-۴۹)*	۵۲ (۵۰-۵۴)	۴۰ (۳۸-۴۲)
LDL بالا	۵۶ (۵۴-۵۸)*	۳۲ (۳۰-۳۴)	۱۹ (۱۸-۲۱)
تری گلیسرید بالا	۴۷ (۴۵-۵۰)*	۱۵ (۱۴-۱۷)	۳/۸ (۳-۴/۵)
HDL پایین	۴۴(۴۱-۴۶)*	۵۲(۵۰-۵۴)	۴۹ (۴۷-۵۱)
کلسترول تام بالا	۲۴(۲۲-۲۶)*	۳۶ (۳۴-۳۸)	۱۷ (۱۶-۱۹)
گلوکز ناشتای پلاسما بالا	۱۱ (۱۰-۱۳)*	۶/۹ (۶-۷)	۴(۳-۵)
دیابت (در سال ۱۳۷۹)	۱۵ (۱۴-۱۷)*	۹ (۸-۱۰)	۶ (۵-۷)
دیابت (در سال ۱۳۸۴)	۲۴ (۲۲-۲۶)*	۴۳ (۴۱-۴۶)	۲۶ (۲۴-۲۷)
فشارخون سیستولی بالا	۲۶ (۲۴-۲۸)*	۱۳ (۱۲-۱۵)	۴ (۳/۴-۴/۸)
فشارخون دیاستولی بالا	۳۵ (۳۳-۳۷)*	۴۶ (۴۴-۴۸)	۲۹ (۲۷-۳۰)
فشارخون بالا	۲۶ (۲۵-۲۸)*	۳۴ (۳۳-۳۶)	۲۴ (۲۲-۲۵)
سندرم متابولیک (براساس تعریف IDF)			

BMI: نمایه توده بدن، HDL: لیپوپروتئین با دانسیته بالا، LDL: لیپوپروتئین با دانسیته پائین، IDF: فدراسیون بین المللی دیابت داده ها به صورت میزان شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪) در هر گروه جنس- کشور تعدیل شده برای سن نشان داده شده است. * نشان دهنده تفاوت معنی دار در مقایسه با استرالیا است (P<۰/۰۱)

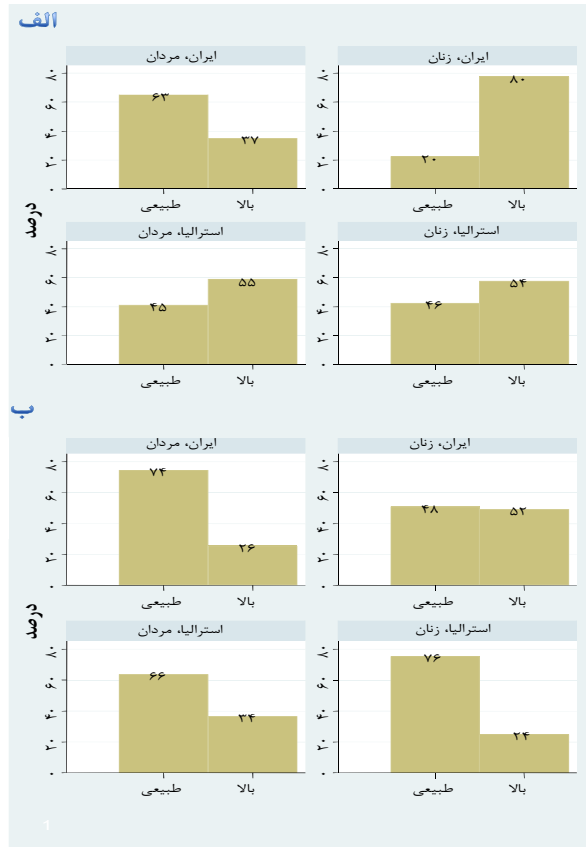
جدول ۳- همبستگی پیرسون بین دور کمر و هر یک از اجزای سندرم متابولیک در هر جنس*

مردان ایرانی	مردان استرالیایی	زنان ایرانی	زنان استرالیایی
-۰/۲ [†]	-۰/۳۳ [†]	-۰/۱۵ [†]	-۰/۳۹ [†]
دور کمر و HDL	۰/۲۸ [†]	۰/۲۹ [†]	۰/۳۲ [†]
دور کمر و تری گلیسرید	۰/۱۸ [†]	۰/۲۶ [†]	۰/۳۱ [†]
دور کمر و گلوکز ناشتا	۰/۳۳ [†]	۰/۲۹ [†]	۰/۳۵ [†]
دور کمر و فشارخون سیستولی	۰/۳۵ [†]	۰/۲۶ [†]	۰/۲۰ [†]
دور کمر و فشارخون دیاستولی			

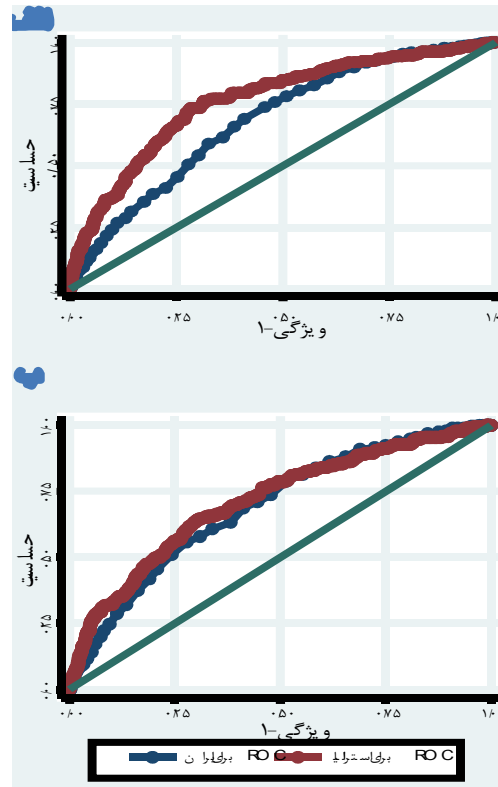
داده ها به صورت ضریب همبستگی پیرسون (r) نشان داده شده است.

* آزمون Correlation برای بررسی همبستگی بین دور کمر و اجزای سندرم متابولیک استفاده گردید.

[†] نشان دهنده تفاوت معنی دار است (P<۰/۰۰۱).



نمودار ۱- الف) شیوع دور کمر بالا بر اساس تعریف IDF در سال ۲۰۰۵ در بزرگسالان به تفکیک جنس (ب) شیوع سندرم متابولیک بر اساس تعریف IDF در سال ۲۰۰۵ در بزرگسالان به تفکیک جنس



نمودار ۲- منحنی ROC برای بروز دیابت در مدت پیگیری در گروه سنی بزرگسال با استفاده از دور کمر به عنوان پیش‌گویی کننده. الف) در زنان (۰/۶۸ در ایران و ۰/۷۴ در استرالیا، $P < ۰/۰۰۱$) ب) در مردان (۰/۶۵ در ایران و ۰/۶۳ در استرالیا، $P = ۰/۴۴$).

بحث

یافته‌های این مطالعه طولی مقایسه‌ای روی بیشتر از ۱۵۰۰۰ بزرگسال در استرالیا و ایران نشان داد که دور کمر ارتباط متفاوتی با دیابت در جوامع مختلف دارد و در دو جمعیت همبستگی یکسانی با سایر اجزای سندرم متابولیک ندارد. در حالی که اهمیت سندرم متابولیک توسط افرادی که آن را به عنوان یک بیماری جداگانه تشخیص نمی‌دهند، مورد بحث است [۱۸]، دیگران آن را به عنوان شاخه‌ای از عوامل خطر ساز با سینرژیستی بالا در نظر می‌گیرند [۱۹] و از ضرورت تشخیص آن حمایت می‌کنند. رابطه بین سندرم متابولیک و دور کمر یا مقاومت به انسولین کاملاً مشخص شده است [۲۰]. در این مطالعه نشان داده شد که اگرچه دور کمر بالا افراد در معرض خطر دیابت را مشخص می‌کند ولی تفاوت‌های قومیتی روی آن اثر دارد. یافته‌ها نشان دادند که اگر دور کمر به عنوان یک عامل غیرضروری در تشخیص سندرم متابولیک در نظر گرفته شود، بسیاری از بیماران ایرانی با تشخیص سندرم متابولیک در مقایسه با بیماران استرالیایی به عنوان افرادی سالم تشخیص داده می‌شوند.

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که اختلالات سرمی سطح HDL-C و تری‌گلیسرید در میان شرکت کنندگان در مطالعه TLGS در ایران به مراتب بیشتر از استرالیا بود. ارتباط بین سطح اسیدهای چرب آزاد پلاسما و سطح تری‌گلیسرید به همراه نقش اساسی اسیدهای چرب در بروز سندرم متابولیک [۲۱] و شیوع بیشتر غلظت بالای تری‌گلیسرید و سندرم متابولیک در ایران، ارتباط بین سندرم متابولیک و جریان بالای اسیدهای چرب آزاد را بیان می‌کند.

در این مطالعه، تفاوت‌های جنسیتی همیشگی در چاقی، چاقی شکمی، گلوکز پلاسما ناشتای بالا، فشارخون و سندرم متابولیک مشاهده شد. عوامل محیطی مانند الگوی متفاوت فعالیت بدنی، استعمال سیگار، مصرف الکل و دریافت چربی غذایی ممکن است الگوی همیشگی ناهنجاری‌ها در زنان ایرانی و مردان استرالیایی را توجیه کند. همچنین تفاوت‌های عوامل پیش‌التهابی مرتبط با زمینه ژنتیک نیز ممکن است دخیل باشد. در این مطالعه، هنگامی

که دور کمر به عنوان پیشگویی کننده دیابت در نظر گرفته شد، تفاوتی بین ناحیه زیر منحنی ROC در مردان دیده نشد (شکل ۲). این مطلب با این یافته که دور کمر ارتباط یکسانی با تری‌گلیسرید در مردان دو مطالعه دارد، سازگار می‌باشد (جدول ۳). از طرف دیگر، ممکن است زنان ایرانی دارای استعداد ژنتیکی برای دور کمر بالاتر باشند، اما به نظر می‌رسد که در زنان ایرانی خطر چاقی شکمی در بروز دیابت کمتر از زنان استرالیایی باشد (شکل ۲).

اگرچه اثر مصرف الکل بر بروز دیابت بیان شده است [۲۲]، به دلیل منع مصرف الکل از نظر فرهنگی و مذهبی در ایران، ما نتوانستیم ارتباط آن با بروز دیابت را بررسی کنیم. در این مطالعه فعالیت بدنی در بروز دیابت تاثیری نداشت که ممکن است به طول دوره پیگیری مربوط باشد و این احتمال وجود دارد که در پیگیری‌های طولانی مدت‌تر، این اثر دیده شود. مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی و منابع غذایی خوب با ۳۸٪ کاهش خطر بروز دیابت ارتباط دارند [۲۳]. به نظر می‌رسد که ارزیابی دریافت غذایی و توجه به تاثیر آن در بروز دیابت ضروری باشد، اما نقش آن هدف این مطالعه نبود.

تفاوت در منحنی‌های ROC بین دو کشور نشان داد که دور کمر پیشگویی کننده قوی‌تر دیابت در استرالیا است. در این مطالعه با در نظر گرفتن دور کمر به عنوان یک اندازه گیری ثابت، تعیین ارتباط آن با رخداد‌های بدون مقادیر حد نصاب اختیاری میسر شد. بافت چربی ناحیه دور کمر ممکن است رابطه متفاوتی با مقاومت به انسولین و سایر علل متابولیک آترواسکلروز در دو قومیت متفاوت داشته باشد. چند مطالعه قدرت دور کمر در پیشگویی چاقی یا رخداد‌های قلبی-عروقی را در مردم شرق مدیترانه بررسی کرده‌اند [۲۴-۲۶]. با این حال، هیچ کدام از این مطالعه‌ها آینده‌نگر طولی و یا یک مطالعه مقایسه‌ای با حجم بزرگ نبوده‌اند. Al-Lawati یک امتیاز پیشگویی کننده جدید برای مردم عمان ارائه کرد که در آن دور کمر تنها یک اثر متوسط داشت [۲۷]. Onat و همکاران در تعریف سندرم متابولیک در ترکیه حد نصاب دور کمر را ۹۱ cm پیشنهاد کردند [۲۸]. مطالعه چند قومیتی آترواسکلروز (MESA) در آمریکا نشان داد که رابطه بین دور کمر و نسبت کمر به

به داده‌های مناطق روستایی ایران و جمعیت جوان استرالیا از دیگر محدودیت‌ها بود. با این وجود مقایسه‌های اصلی تنها در گروه سنی ۶۵-۲۵ ساله انجام گرفت و نتایج با خروج افراد مناطق روستایی استرالیا تغییر نکرد. ما جامعه ایرانی را با سایر جوامع آسیایی مقایسه نکردیم با این حال یافته‌های ما، کاربرد حد نصاب‌های آسیایی برای مردم خاورمیانه را تایید نکرد.

از یافته‌های این مطالعه چنین نتیجه‌گیری می‌شود که استفاده از دور کمر در تشخیص سندرم متابولیک هم کاربردی و هم آگاه کننده است اما این احتمال وجود دارد که برای قرار دادن آن به عنوان جز اصلی تعریف سندرم متابولیک توجه به نوع قومیت ضروری باشد. بارز بودن آن برای برخی جوامع ممکن است به شواهد بیشتری در طولانی مدت نیاز داشته باشد. علاوه بر این برای تعیین اثر این یافته‌ها بر رخدادهای قلبی-عروقی تحقیقات بیشتری انجام گیرد.

سپاسگزاری

از هر دو گروه تحقیق AusDiab و TLGS به خاطر بزرگواری در دادن اطلاعات اصلی به ما و کارمندان واحد قند و لیپید تهران و پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی و گروه اپیدمیولوژی و پزشکی پیشگیر دانشگاه Monash به دلیل تلاش و حمایت بی دریغشان تشکر می‌نماید. این مطالعه با حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مرکز بین‌المللی دیابت Baker استرالیا انجام شد.

باسن در میان ۴ قومیت (آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار، آمریکایی‌های قفقازی‌تبار، آمریکایی‌های مکزیکی‌تبار و آمریکایی‌های چینی‌تبار) تفاوت دارد [۲۹]. Chateau- Degat و همکاران نشان دادند که در ۳ گروه قومیتی در کانادا ارتباط متفاوتی بین دور کمر و مقاومت به انسولین وجود دارد [۳۰]. این مطالعات متفاوت بودن چاقی شکمی در جوامع مختلف را نشان می‌دهند. تفاوت‌های مشاهده شده در رابطه بین دور کمر و بروز دیابت ممکن است علاوه بر وابسته بودن حد نصاب‌های دور کمر به قومیت، اهمیت دور کمر در تعریف سندرم متابولیک را نشان دهد. به نظر نمی‌رسد که تفاوت‌های مشاهده شده بین مردم استرالیا و ایران تنها مربوط به حد نصاب‌های تعیین شده باشد. در مقابل وقتی که به دور کمر به عنوان یک متغیر ثابت در منحنی‌های ROC توجه شود، در دیابت‌زایی دور کمر تفاوت وجود دارد. بنابراین ممکن است حضور دور کمر به عنوان معیار اصلی تشخیص سندرم متابولیک در مردم ایران ضروری نباشد.

یکی از اجزای قابل توجه این مطالعه مقایسه‌ای فواصل زمانی مشابه بود. زیرا زمان روی مدرن شدن، مهاجرت جوامع و عادات غذایی اثر دارد. علاوه بر این، حجم بزرگ نمونه قدرت مطالعه را زیاد می‌کند. همچنین، توزیع سنی در جوامع خیلی مشابه بود و هر دو کشور از دو قومیت مختلف تشکیل شده بودند. در پایان، میزان پاسخ‌دهی و روش تحقیق دو مطالعه کاملاً یکسان بود که می‌تواند به فهم بهتر تفاوت‌های قومیتی کمک کند.

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی است. اگر چه روش‌های آزمایشگاهی یکسان بودند، تفاوت‌هایی در ابزارهای اندازه‌گیری و کیت‌ها وجود داشت. همچنین، عدم دسترسی

مأخذ

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-7.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
3. Daskalopoulou SS, Athyros VG, Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis DP. Definitions of metabolic syndrome: where are we now? *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 185-97.
4. Reisin E, Alpert MA. Definition of the metabolic syndrome: current proposals and controversies. *Am J Med Sci* 2005; 330:269-72.
5. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, Seclen S, Villena A, et al. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006; 29: 685-91.

6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
7. Denke MA. Metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 444-7.
8. Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jago B, Benetos A. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care* 2007; 30: 2381-7.
9. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, Cameron AJ, Shaw J, de Courten M, et al. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab)—methods and response rates. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57: 119-29.
10. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Praventivmed* 2002; 47: 408-26.
11. Dowse GK, Zimmet P. A model protocol for diabetes and other noncommunicable disease field survey. *World Health Stat Q* 1992; 45: 360-72.
12. Statistical Centre of Iran, Total Population, General Census of Population and Housing, 2006. <http://www.sci.org.ir/portal/faces/public/ecensus85> (access 2008).
13. Australian Standard Geographical Classification (ASGC); Total Population by Age and Sex, 2006. <http://abs.gov.au/AUSSTATS/abs@.nsf/Latestproducts> (access 2008).
14. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper CA, Zimmet PZ, Shaw JE. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1349-54.
15. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials* 2009; 10: 5.
16. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn T, Shaw JE. The metabolic syndrome in Australia: prevalence using four definitions. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 471-8.
17. World Health Organization/ International Diabetes Federation. *Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia*. Geneva: WHO; 2006.
18. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-47.
19. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399-404.
20. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179-84.
21. Eckel RH. Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 82-95.
22. Crandall JP, Polsky S, Howard AA, Perreault L, Bray GA, Barrett-Connor E, et al. Alcohol consumption and diabetes risk in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 595-601.
23. Auchincloss AH, Diez Roux AV, Mujahid MS, Shen M, Bertoni AG, Carnethon MR. Neighborhood resources for physical activity and healthy foods and incidence of type 2 diabetes mellitus: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1698-704.
24. Mansour AA, Al-Hassan AA, Al-Jazairi MI. Cut-off values for waist circumference in rural Iraqi adults for the diagnosis of metabolic syndrome. *Rural Rem Health* 2007; 7: 765.
25. Al-Lawati JA, Jousilahti P. Body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio cut-off points for categorisation of obesity among Omani Arabs. *Public Health Nutr* 2008; 11: 102-8.
26. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Comparative evaluation of anthropometric measures to predict cardiovascular risk factors in Tehranian adult women. *Public Health Nutr* 2006; 9: 61-9.
27. Al-Lawati JA, Tuomilehto J. Diabetes risk scores in Oman: a tool to identify prevalent type 2 diabetes among Arabs of the Middle East. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 438-44.
28. Onat A, Sari I, Hergenc G, Yazici M, Uyarel H, Can G, et al. Predictors of abdominal obesity and high susceptibility of cardiometabolic risk to its increments among Turkish women: a prospective population-based study. *Metabolism* 2007; 56: 348-56.
29. Vaidya D, Szklo M, Ding J, Tracy R, Liu K, Saad M, et al. Agreement of two metabolic syndrome definitions and their association with subclinical atherosclerosis: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis cross sectional study. *Metab Syndr Relat Disord* 2007; 5: 343-52.
30. Chateau-Degat ML, Dewailly E, Poirier P, Gingras S, Egeland GM. Comparison of diagnostic criteria of the metabolic syndrome in 3 ethnic groups of Canada. *Metabolism* 2008; 57: 1526-32.