

اساس ژنتیک سندرم متابولیک

هاجر میرانزاده مهابادی^۱، سیده غزاله فاطمی^۱، دکتر پروانه نیک‌پور^۲، دکتر مجتبی عمادی بایگی^۳،
دکتر رویا کلیشادی^۴

مقاله مروری

چکیده

سندرم متابولیک یکی از اختلالات رایج در کودکان است که با مجموعه‌ای از فاکتورهای خطر از قبیل چاقی، افزایش قند خون، تری‌گلیسرید و فشار خون و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا (High-density lipoprotein یا HDL) همراه است. این اختلال چند عاملی به علت افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی - عروقی در بزرگسالی، یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. مطالعات اخیر نشان داده است که این سندرم، شیوع بالایی در کودکان و نوجوانان چاق دارد. اتیولوژی سندرم متابولیک پیچیده است و نتیجه‌ای از برهم‌کنش عوامل ژنتیک و محیطی است که در پیشرفت چاقی، مقاومت به انسولین و چندین فرایند التهابی تأثیر می‌گذارد. مطالعه روی جوانان ایرانی، شیوع نزدیک به ۲۳ درصد سندرم متابولیک را نشان می‌دهد. در این مقاله مروری، به تعریف سندرم متابولیک، شیوع، علل ابتلا و مهم‌ترین ژن‌های درگیر در این اختلال اشاره می‌شود.

واژگان کلیدی: سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین، چاقی، ژنتیک

ارجاع: میرانزاده مهابادی هاجر، فاطمی سیده غزاله، نیک‌پور پروانه، عمادی بایگی مجتبی، کلیشادی رویا. اساس ژنتیک سندرم متابولیک. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۲۷): ۳۶۷-۳۵۵

High-density lipoprotein cholesterol یا

(HDL-C)، دیس‌گلیسمی (افزایش قند خون) و فشار خون بالا است. به طور کلی، علل ایجاد این سندرم پیچیده است و از برهم‌کنش بین ژنتیک و فاکتورهای محیطی و تأثیرشان در بروز چاقی، مقاومت به انسولین و فاکتورهای التهابی مختلف ایجاد می‌شود (۱). استعدادپذیری ژنتیکی این سندرم به طور کامل شناخته نشده است (۳). در مقاله مروری حاضر، به تعدادی از ژن‌های مستعد در بروز سندرم متابولیک اشاره شد.

مقدمه

سندرم متابولیک در طول سال‌های اخیر مورد توجه زیاد محققین قرار گرفته است. مطالعات کلینیکی سعی در تشخیص افراد با خطر دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی - عروقی و یا هر دو را دارند (۱-۲). سندرم متابولیک به صورت مجموعه‌ای از چندین اختلال متابولیکی شامل چاقی شکمی، دیس‌لیپدمی [افزایش سرمی تری‌گلیسرید (Triglyceride یا TG) و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا

۱- کارشناس ارشد، گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی و مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان و پژوهشکده پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیرواگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم و پژوهشکده زیست فناوری، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۴- استادیار، مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان و پژوهشکده پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیرواگیر و گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: pnikipour@med.mui.ac.ir

نویسنده مسؤول: دکتر پروانه نیک‌پور

سندرم متابولیک چیست؟

سندرم متابولیک ترکیبی از اختلالات متابولیکی است که اولین بار در سال ۱۹۲۳ توسط Alberti و همکاران به صورت مجموعه‌ای از اختلالات همچون نقرس، افزایش فشار خون و قند خون بیان شد (۴). در سال ۱۹۵۶، Avogaro و Crepaldi به فاکتورهایی مانند چاقی، افزایش فشار خون و قند خون بالا به عنوان اجزای سندرم متابولیک اشاره کردند (۵). Reaven در سال ۱۹۸۸ اصطلاح سندرم X به همراه افزایش خطر دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی، مقاومت به انسولین، افزایش فشار خون، افزایش قند و چربی خون را به کار برد (۶). چهار بخشی کشنده (The deadly quartet) و مقاومت به انسولین از دیگر نام‌های این اختلال است (۷-۸). امروزه واژه سندرم متابولیک بهترین معرف برای این اختلال متابولیکی می‌باشد (۴).

تعاریف متعددی برای شرح دقیق سندرم متابولیک ارائه شده است (۴). از آن جمله مؤسسه بین‌المللی دیابت (International Diabetes Federation) با تقسیم جمعیت به سه گروه ۱۰-۱۶، ۱۶-۱۰ و بالای ۱۶ سال، تعریفی برای سندرم متابولیک ارائه کرد که در هر سه گروه، چاقی شکمی جزء اصلی اختلال عنوان شد. بر اساس این تعریف، امکان تشخیص قطعی سندرم متابولیک در گروه کودکان زیر ۱۰ سال وجود ندارد. در نوجوانان ۱۰ تا ۱۶ سال، علاوه بر چاقی شکمی حضور حداقل دو مورد از فاکتورهایی مانند TG بالای ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کلسترول HDL پایین‌تر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، فشار خون بالای ۱۳۰/۸۵ میلی‌متر جیوه، گلوکز ناشتای بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و دور کمر بیش از ۹۰ سانتی‌متر در تشخیص

سندرم متابولیک الزامی است (۹).

خصوصیات عمومی سندرم متابولیک

بر اساس مطالعات مختلف، توزیع چربی در بدن به صورت غیر طبیعی یکی از خصوصیات عمومی سندرم متابولیک همراه با خطر افزایش ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی است (۴). مقاومت به انسولین نیز در اغلب افراد مبتلا به سندرم متابولیک مشاهده می‌شود که ارتباط تنگاتنگی با سایر اجزای سندرم به جز فشار خون بالا دارد (۱۰). از دیگر خصوصیات سندرم متابولیک می‌توان به دیس‌لیپیدی اشاره کرد. ناهنجاری‌های لیپیدی در مبتلایان به سندرم متابولیک به صورت افزایش TG و کاهش HDL وجود دارد. آنالیزهای جزئی‌تری بیشتر، ناهنجاری‌های لیپوپروتئینی شامل افزایش آپولیپوپروتئین B و افزایش ذرات کوچک LDL را نشان می‌دهد (۴). افزایش فشار خون نیز در ارتباط با چاقی و عدم تحمل گلوکز است که اکثر در افراد مقاوم به انسولین وجود دارد. میزان این ارتباط در هر جمعیت با جمعیت‌های دیگر متفاوت است (۴). علاوه بر این، شرایط پیش‌تهابی با افزایش سطوح پروتئین فعال‌کننده C (C-reactive protein) یا CRP در مبتلایان به سندرم متابولیک مشاهده می‌شود (۱۱). آدیپوسیت‌ها (Adipocyte) و ماکروفاژها با ترشح سیتوکین‌های التهابی در بافت‌های چربی، باعث افزایش سطوح سرمی CRP و ایجاد مقاومت به انسولین می‌شوند (۴).

عوامل دخیل در ایجاد سندرم متابولیک

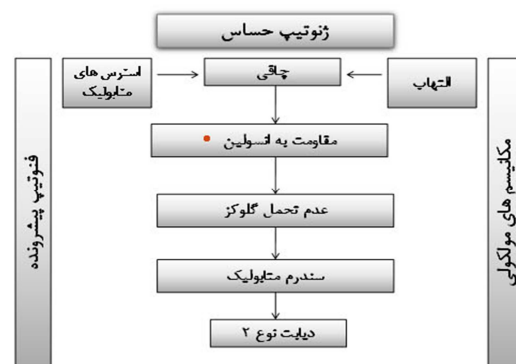
از جمله موارد درگیر در ایجاد سندرم متابولیک

عوامل ژنتیکی

مسیرهای ژنتیکی درگیر در سندرم متابولیک می‌توانند با سلول‌های بتای پانکراس، فعالیت انسولین، متابولیسم گلوکز، فشار خون، متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین در ارتباط باشند (۱۵). فعالیت ناقص انسولین و افزایش قند خون بر روی عملکرد اعضای محیطی از جمله بافت چربی، کبد و ماهیچه‌های اسکلتی تأثیر می‌گذارد (۱۶) و منجر به آغاز توسعه سایر اختلالات سندرم متابولیک مانند افزایش غلظت TG، کاهش HDL-C و هیپرگلیسمی می‌شود. ژن‌ها می‌توانند از هر طریقی در توسعه سندرم متابولیک تأثیرگذار باشند (۱۴). تمام اجزای اصلی این اختلال مانند چاقی، فشار خون، دیس‌لیپیدی و دیس‌گلیسمی، اساس ژنتیکی دارند که برای هر یک، ژن‌هایی شناخته شده‌اند. از جمله این ژن‌ها می‌توان به ADIPOQ در ارتباط با چاقی شکمی (۱۷)، تنوع ژن AGT در ارتباط با فشار خون (کدکننده آنژیوتانسینوزن)، غلظت لیپید پلاسما در ارتباط با تنوع در ژن‌های APOE و APOC3 (کدکننده آپولیپوپروتئین‌های E و CIII) اشاره کرد (۱۸).

برخی محصولات ژنی می‌توانند با بروز اختلال در مسیرهای متابولیکی متفاوت، بر روی چندین جزء سندرم متابولیک اثرگذار باشند. به عنوان مثال ژن NR3C1 (کدکننده گیرنده گلوکوکورتیکوئید) با چاقی، فشار خون و مقاومت به انسولین و ژن ADIPOQ با دیابت، فشار خون و دیس‌لیپیدی ارتباط دارد (۲۰-۱۹). ژن GNB3 کدکننده زیرواحد $\beta 3$ پروتئین G، با چاقی و فشار خون در ارتباط است (۲۱-۲۲). تنوع در ژن‌های کدکننده فاکتورهای رونویسی همچون FOXC2 و SREBF-1، با

می‌توان به زمینه‌های ژنتیکی، عدم فعالیت فیزیکی، افزایش سن، حالت پیش‌تهابی و بی‌نظمی هورمونی اشاره کرد. به نظر می‌رسد که اثر این عوامل به قومیت نیز بستگی دارد (۴). به طور کلی چاقی شکمی و مقاومت به انسولین دو عامل مهم در ایجاد سندرم متابولیک هستند. چاقی شکمی یا چاقی سببی شکل به عنوان عامل اصلی و مهم شیوع سندرم متابولیک در جهان است و با بیماری‌های قلبی-عروقی، افزایش قند خون، فشار خون، TG سرمی و کاهش HDL-C ارتباط دارد (۱۲). کاهش حساسیت به انسولین در بافت‌های کبد، چربی و ماهیچه‌ی اسکلتی، منجر به بروز مقاومت به انسولین و در نهایت افزایش سطوح قند خون می‌شود. Bonora و همکاران با مطالعه‌ی میزان شیوع مقاومت به انسولین در افراد ۴۰ تا ۷۹ سال با استفاده از روش ارزیابی مدل روش ارزیابی مدل هموستازی (Homeostasis model assessment) یا HOMA)، نشان دادند که میزان مقاومت به انسولین با تعدادی از ناهنجاری‌های متابولیکی همبستگی دارد (۱۳). ارتباط چاقی، مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ در شکل ۱ نشان داده شده است (۱۴).



شکل ۱. ارتباط بین چاقی، مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ (۱۴)

HDL-C، چاقی، مقاومت به انسولین و فاکتورهای التهابی، در بروز فاکتورهای اساسی سندرم متابولیک درگیر هستند (۳۳). از جمله ژن‌های مهم درگیر در بروز سندرم متابولیک می‌توان به موارد زیر اشاره کرد. APOA5: ژن آپولیپوپروتئین A5 بر روی

کروموزوم 11q23 و در نزدیکی خوشه‌ی ژنی APOA1/C3/A4/A5 قرار دارد (۳۴-۳۵). این ژن کد کننده‌ی پروتئین APOA5 است که نقش مهمی در کاهش سطوح تری‌گلیسرید پلاسما با تحریک هیدرولیز تری‌گلیسرید از طریق فعال‌سازی لیپوپروتئین لیپاز و مهار تولید VLDL (Very low-density lipoprotein) ایفا می‌کند (۳۶). از پلی‌مورفیسم‌های شایع این ژن می‌توان به rs3135506 و rs662799 اشاره کرد که بر اساس مطالعات متآنالیز، در بروز سندرم متابولیک نقش دارند (۳۷-۳۹، ۳۳). مطالعات مختلف نشان دهنده‌ی ارتباط آلل C پلی‌مورفیسم rs662799 با سطوح بالای TG و سطوح پایین HDL-C سرمی است (۴۰-۴۲، ۳۳).

APOC3: جایگاه کروموزومی ژن APOC3 در مکان 11q23 قرار دارد. پروتئین APOC3 کد شده توسط این ژن، باعث افزایش سطوح تری‌گلیسرید پلاسما از طریق مهار فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و دخالت با تری‌گلیسریدهای وارد شده توسط APOE می‌شود (۴۳-۴۴). مطالعات متآنالیز انجام شده (۴۵-۴۷، ۴۳، ۳۳)، پلی‌مورفیسم شایع rs2854117 را در ارتباط با بروز سندرم متابولیک و مطالعه‌ی دیگری (۴۸) این پلی‌مورفیسم را در ارتباط با افزایش سطوح تری‌گلیسرید خون نشان داد.

APOE: ژن APOE در جایگاه کروموزومی

حساسیت انسولین و غلظت پلاسمایی تری‌گلیسرید مرتبط است (۲۴-۲۳). هر یک از این ژن‌ها می‌توانند گزینه‌ی مورد مطالعه برای فنوتیپ‌های سندرم متابولیک باشند.

توارث پذیری سندرم متابولیک

بر اساس مطالعات انجام شده، احتمال توارثی بودن سندرم متابولیک ۱۰ تا ۳۰ درصد تخمین زده شده است که نشان دهنده‌ی استعدادپذیری ژنتیکی (وراثتی بودن) سندرم متابولیک است (۲۶-۲۵). یافته‌های حاصل از مطالعات خانوادگی و بررسی دو قلوها، توارث‌پذیری فاکتورهای دخیل در ایجاد سندرم متابولیک را نشان می‌دهند (۳۲-۲۷). مطالعه‌ای در آمریکا با بررسی ۲۵۰۸ مرد دو قلو، مجموعه‌ای از عوامل شامل فشار خون بالا، دیابت و چاقی را در ۳۱ درصد از دو قلوهای تک تخمکی و ۶/۳ درصد از دو قلوهای دو تخمکی گزارش کرد (۲۷). یافته‌های مشابهی نیز از مطالعه‌ی زنان دو قلو حاصل شده است (۲۸). نتایج مطالعه بر روی ۴۳۲ فرد از ۶۸ خانواده‌ی ژاپنی-آمریکایی، اثر عوامل ژنتیک در اجزای سندرم متابولیک به ویژه دیس‌لیپیدمی را نشان داد (۲۹). شواهد به دست آمده از مطالعات ژنتیکی سندرم متابولیک، محققین را به مطالعه‌ی فرم‌های تک ژنی این سندرم و آنالیزهای پیوستگی و همراهی سوق می‌دهد (۳).

ژن‌های دخیل در ایجاد سندرم متابولیک

ژن‌ها از مسیرهای مختلفی مانند افزایش کلسترول تام، افزایش TG، افزایش LDL-C (Low-density lipoprotein cholesterol)، کاهش

PPARG₁ و PPARG₂ است که بر اساس رونوشت‌برداری متفاوت از یک ژن ساخته می‌شود. PPARG در بافت‌های چربی بیان بسیار بالایی دارد (۶۰) و ارتباط آن با عوامل درگیر در بروز سندرم متابولیک از قبیل دیابت نوع ۲، دیس‌لیپیدی و فشار خون بالا و همچنین، ارتباط دو پلی‌مورفیسم rs1801282 و rs3856806 با سندرم متابولیک در مطالعات قبلی گزارش شده است. پلی‌مورفیسم rs1801282 با دیابت نوع ۲ نیز مرتبط است (۳۳).

TCF7L2: ژن TCF7L2 در جایگاه 10q25، کد کننده‌ی یک فاکتور رونویسی درگیر در مسیر سیگنالینگ Wnt و ترشح انسولین است و با دخالت در تنظیم تولید GLP-1 (Glucagon-like peptide-1)، ترشح انسولین وابسته به گلوکز را متعادل می‌سازد و نقش مهمی در حفظ هموستازی سلولی ایفا می‌کند (۶۱). واریانت‌های این ژن مانند rs12255372 و rs7903146، در استعدادپذیری ابتلا به دیابت نوع ۲ نقش دارند (۶۲) که هر دو پلی‌مورفیسم در بروز دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک دخیل هستند (۳۳).

FTO: مکان کروموزومی این ژن در 16q12 است. مطالعات پیشین مشخص کرده‌اند که FTO نقش تنظیمی در جذب غذا و فعالیت لیپولیتیک بافت‌های چربی دارد (۶۳). با توجه به مطالعات قبلی، پلی‌مورفیسم rs9939609 با دیابت نوع ۲ و افزایش شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) مرتبط است. همچنین، ارتباط این پلی‌مورفیسم با سندرم متابولیک در مطالعه‌ای از نوع متآنالیز نشان داده شد (۶۴). پژوهش دیگری در جمعیت فرانسه، ارتباط پلی‌مورفیسم rs1421085 با سندرم متابولیک را تأیید نمود (۶۵).

19q13 واقع شده است. آپولیپوپروتئین E نقش مهمی در پاکسازی باقی‌مانده‌های شیلومیکرون و VLDL از سطوح پلاسما دارد. سه نوع ایزوفرم این ژن توسط هاپلوتیپ‌های e2/e3/e4 کد می‌شوند. ایزوفرم e3 شایع‌ترین ایزوفرم است. ایزوفرم e2 در مقایسه با ایزوفرم e3، باعث کاهش سطوح کلسترول و افزایش تری‌گلیسرید می‌گردد؛ در حالی که ایزوفرم e4، سطوح پلاسمایی کلسترول و تری‌گلیسرید را افزایش می‌دهد (۴۹). در مطالعات متآنالیز، ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ e2/e3 یا e2/e2 و کاهش خطر ابتلا به سندرم متابولیک مشاهده نشد (۳۳، ۴۵، ۵۰-۵۳). در مطالعه‌ی یک گروه ژاپنی، پلی‌مورفیسم rs7412 به عنوان جزئی از هاپلوتیپ e2/e3/e4، ارتباط با سندرم متابولیک را نشان داد (۵۴)؛ در حالی که این ارتباط در بیماران قلبی-عروقی جمعیت سفید پوست مشاهده نشد (۵۵).

CETP (Cholesteryl ester transfer protein):

این ژن در جایگاه کروموزومی 16q21 قرار گرفته است و در انتقال معکوس کلسترول (انتقال کلسترول از HDL-C به سایر لیپوپروتئین‌ها) نقش مهمی دارد. پلی‌مورفیسم rs708272 باعث افزایش سطوح پلاسمایی HDL-C و کاهش تری‌گلیسرید و فعالیت CETP می‌شود (۵۶). ارتباط پلی‌مورفیسم مذکور و کاهش خطر ابتلا به سندرم متابولیک، در تحقیقات متآنالیز تأیید شده است (۳۳، ۵۰، ۵۷-۵۹).

PPARG (Peroxisome proliferator-activated)

gamma receptor): ژن PPARG در مکان کروموزومی 3p25 قرار دارد. پروتئین PPARG در تمایز سلولی، حساسیت به انسولین، گرفتگی عروق و سرطان دخالت دارد (۶۰). این ژن دارای دو ایزوفرم

در پاسخ به فاکتورهای التهابی ترشح شده از ماکروفاژها و سلول‌های چربی سنتز می‌شود (۷۶). در مطالعات گذشته، rs3091244 به عنوان شایع‌ترین پلی مورفیسم ژن CRP مطرح شده بود که در ارتباط با ابتلا به سندرم متابولیک می‌باشد (۷۸-۷۷).

عوامل محیطی

با توجه به افزایش شیوع سندرم متابولیک طی ده سال گذشته و عدم تغییر ژنوم انسان، اهمیت تأثیر عوامل محیطی در بروز این اختلال مورد توجه قرار گرفته است. از جمله عوامل محیطی مؤثر می‌توان به عدم تحرک و افزایش سن اشاره کرد که منجر به افزایش چربی بدن به ویژه در ناحیه شکم و مقاومت به انسولین می‌شود. بافت چربی از دو راه بر روی هموستازی گلوکز، ایجاد مقاومت به انسولین و بروز سندرم متابولیک دخالت دارد (۱۴). اول این‌که، ذخیره‌ی بسیار بالای انرژی در بافت چربی باعث افزایش جریان اسیدهای چرب به سایر بافت‌ها و افزایش TG در بافت‌های محیطی و در نتیجه اختلال در سیگنال‌دهی انسولین، مهار ورود گلوکز و افزایش مقاومت به انسولین می‌گردد. دوم این‌که، بافت چربی به عنوان عضو اندوکراین (درون‌ریز) مهم در ترشح فاکتورهای التهابی با نام کلی آدیپوسیتوکین یا آدیپوکین‌ها، تأثیر منفی روی حساسیت به انسولین دارد. جلوگیری از چاقی باعث کاهش ابتلا به سندرم متابولیک، دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شود (۷۹).

تأثیر قومیت در شیوع سندرم متابولیک در کودکان و نوجوانان

طبق مطالعات انجام شده در چندین جمعیت بزرگ، شیوع سندرم متابولیک در کودکان (۴-۳ درصد) کمتر

GNB3: این ژن در ناحیه‌ی 12p13 واقع شده است و کد کننده‌ی زیرواحد بتای G protein می‌باشد. این پروتئین‌ها نقش مهمی در انتقال سیگنال درون سلولی در تمام سلول‌های بدن به عهده دارند و از سه زیرواحد α ، β و γ تشکیل شده‌اند. زیرواحد بتا تنظیم کننده‌ی اصلی زیرواحد آلفا است (۶۶). در مطالعات قبلی ارتباط پلی مورفیسم rs5433 این ژن با فشار خون بالا، چاقی، دیابت نوع ۲ و دیس‌لیپدمی نشان داده شد (۶۸-۶۷). ارتباط این پلی مورفیسم با سندرم متابولیک نیز در مطالعه‌ی Pollex و همکاران (۴۷) تأیید گردید؛ در حالی که مطالعه‌ی متآنالیز انجام شده این ارتباط را تأیید نکرد (۳۳).

SREBF-1: این ژن در ناحیه‌ی 17p11 قرار دارد و کد کننده‌ی دو ایزوفرم a و c است. SREBF-1a بیان ژن‌های دخیل در سنتز کلسترول، اسید چرب و تری‌آسیل گلیسرول را کنترل می‌کند (۶۹) و سبب القای رونوشت‌برداری از ژن‌های دخیل در مسیر سنتز اسید چرب و کربوهیدرات‌ها می‌شود (۷۰). چندین مطالعه ارتباط پلی مورفیسم rs2297508 با دیابت نوع ۲ و افزایش سطح LDL-C را نشان داده‌اند (۷۳-۷۱). ارتباط پلی مورفیسم rs8066560 با خطر بروز سندرم متابولیک در مطالعه‌ای در جمعیت ایران بررسی گردید و نتایج آن حاکی از عدم وجود ارتباط معنی‌دار با بروز سندرم متابولیک بود، اما با فاکتورهای لیپیدی خون ارتباط معنی‌داری مشاهده شد (۷۵-۷۴).

CRP: این ژن در مکان کروموزومی 1q23 قرار گرفته است. پروتئین کد شده توسط این ژن به خانواده‌ی پنتاکسین تعلق دارد که نقش مهمی را در سیستم دفاعی بدن میزبان ایفا می‌کند. پروتئین CRP

درصد و افزایش TG با شیوع ۴۶-۵۴ درصد می‌باشد (۸۷). Schwandt و همکاران در مطالعه‌ی دیگری نشان دادند که شیوع سندرم متابولیک در نوجوانان ایرانی (۲/۱ درصد) چهار برابر شیوع آن نسبت به نوجوانان آلمانی (۰/۵ درصد) است (۸۸). بر اساس نتایج یک تحقیق، شیوع سندرم متابولیک در کودکان ایرانی (۱ درصد) ده برابر شیوع آن در کودکان آلمانی (۰/۱ درصد) بود (۸۹).

نتیجه‌گیری

سندرم متابولیک در کودکان و نوجوانان به صورت مجموعه‌ای از عوامل خطرناک مؤثر در ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت نوع ۲ بیان شده است که از آن جمله می‌توان به چاقی شکمی، تری‌گلیسرید بالا، فشار خون بالا و افزایش قند خون ناشتا اشاره کرد (۱). افراد مبتلا به سندرم متابولیک در مقایسه با افراد عادی، دو تا سه برابر بیشتر در معرض حمله‌های قلبی و پنج برابر بیشتر در معرض ابتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشند (۹۰). سندرم متابولیک از برهم‌کنش عوامل ژنتیکی و فاکتورهای محیطی همچون عدم تحرک و پرخوری حاصل می‌شود (۳)؛ در حالی که مطالعات خانوادگی و دو قلوئی که ژن‌های درگیر در بروز سندرم متابولیک را بررسی کرده‌اند، تاکنون نشانگر ژنتیکی مشخصی را در تشخیص کلینیکی این بیماری نشان نداده‌اند. شاخص‌های متفاوت دیگری از جمله قومیت و جنسیت، پاتولوژی سندرم متابولیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند که وجود این عوامل، معرفی یک عامل ژنتیکی خاص در شناسایی افراد مستعد به سندرم متابولیک را دشوار می‌سازد.

از نوجوانان است (۸۰، ۳۵-۳۴). مطالعه Johnson و همکاران، شیوع این سندرم را در نوجوانان ۸/۶ درصد گزارش کردند (۸۱). شیوع بالای این اختلال در سنین نوجوانی در سراسر جهان، اهمیت پیشگیری و درمان سندرم متابولیک را نشان می‌دهد (۸۴-۸۲). در مطالعه‌ی مؤسسه‌ی Bogalusa Heart بر روی کودکان سفید و سیاه پوست، شیوع سندرم متابولیک در این کودکان به ترتیب ۴ و ۳ درصد گزارش شد. همچنین، میزان شیوع در پسران (۶/۱ درصد) بیشتر از دختران (۲/۱ درصد) بود (۳۴). در تحقیق Chen و همکاران، شیوع سندرم متابولیک در نوجوانان آمریکایی بیشتر از اسپانیایی (۳۱/۹ درصد) گزارش شد (۸۵). همچنین با بررسی سندرم متابولیک در کودکان چاق اسپانیایی (۸ تا ۱۳ سال) با سابقه‌ی خانوادگی دیابت نوع ۲، مشخص شد که ۳۰ درصد آنان به سندرم متابولیک مبتلا هستند (۸۵).

بر اساس مطالعات پیشین، در حالی که چاقی در نوجوانان آفریقایی-آمریکایی در ایالات متحده‌ی آمریکا شیوع بالایی دارد (۲۳/۶ درصد)، اما شیوع سندرم متابولیک در این افراد نسبت به سایر افراد دارای اضافه وزن، پایین‌تر است (۸۰، ۳۴). در مطالعه‌ی افخمی اردکانی و همکاران، روند رو به رشد سندرم متابولیک در نوجوانان ایرانی ۱۰ تا ۱۹ ساله‌ی شهر تهران قابل توجه بود (۸۶). کلیشادی و همکاران در مطالعه‌ی خود بر روی جوانان ایرانی، شیوع نزدیک به ۲۳ درصد سندرم متابولیک را در جوامع شهری و روستایی گزارش کردند. در مطالعه‌ی آنان مشخص شد که متداول‌ترین اجزای سندرم متابولیک، پایین بودن HDL-C با شیوع ۵۶-۶۹

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم

پزشکی اصفهان به جهت تأمین هزینه‌های این مطالعه،
قدردانی می‌نمایند.

References

- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415-28.
- Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1769-78.
- Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(9): 482-9.
- Alberti KG, 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.
- Shen BJ, Todaro JF, Niaura R, McCaffery JM, Zhang J, Spiro A, III, et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. *Am J Epidemiol* 2003; 157(8): 701-11.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* 1997; 13(1): 65.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52(5): 1210-4.
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149(7): 1514-20.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 299-306.
- Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97(10): 996-1001.
- Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(6): 961-7.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353(9164): 1547-57.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47(10): 1643-9.
- Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc* 2005; 64(3): 371-7.
- Barroso I, Luan J, Middelberg RP, Harding AH, Franks PW, Jakes RW, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in beta-cell function as well as insulin action. *PLoS Biol* 2003; 1(1): E20.
- Le Marchand-Brustel Y, Gual P, Gremeaux T, Gonzalez T, Barres R, Tanti JF. Fatty acid-induced insulin resistance: role of insulin receptor substrate 1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling. *Biochem Soc Trans* 2003; 31(Pt 6): 1152-6.
- Sutton BS, Weinert S, Langefeld CD, Williams AH, Campbell JK, Saad MF, et al. Genetic analysis of adiponectin and obesity in Hispanic families: the IRAS Family Study. *Hum Genet* 2005; 117(2-3): 107-18.
- Sing CF, Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet* 1985; 37(2): 268-85.
- Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51(7): 2325-8.
- Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(7): 1195-200.
- Siffert W, Rosskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998; 18(1): 45-8.

22. Siffert W, Forster P, Jockel KH, Mvere DA, Brinkmann B, Naber C, et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(9): 1921-30.
23. Ridderstrale M, Carlsson E, Klannemark M, Cederberg A, Kosters C, Tornqvist H, et al. FOXC2 mRNA Expression and a 5' untranslated region polymorphism of the gene are associated with insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51(12): 3554-60.
24. Kotzka J, Muller-Wieland D. Sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1: gene regulatory target for insulin resistance? *Expert Opin Ther Targets* 2004; 8(2): 141-9.
25. Bosy-Westphal A, Onur S, Geisler C, Wolf A, Korth O, Pfeuffer M, et al. Common familial influences on clustering of metabolic syndrome traits with central obesity and insulin resistance: the Kiel obesity prevention study. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(5): 784-90.
26. Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesauro M, Di FG, Cusumano G, et al. "The Linosa Study": epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(7): 455-61.
27. Carmelli D, Cardon LR, Fabsitz R. Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments? *Am J Hum Genet* 1994; 55(3): 566-73.
28. Edwards KL, Newman B, Mayer E, Selby JV, Krauss RM, Austin MA. Heritability of factors of the insulin resistance syndrome in women twins. *Genet Epidemiol* 1997; 14(3): 241-53.
29. Austin MA, Edwards KL, McNeely MJ, Chandler WL, Leonetti DL, Talmud PJ, et al. Heritability of multivariate factors of the metabolic syndrome in nondiabetic Japanese americans. *Diabetes* 2004; 53(4): 1166-9.
30. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. The association of cardiovascular risk factor clustering related to insulin resistance syndrome (Syndrome X) between young parents and their offspring: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1999; 145(1): 197-205.
31. Lee KE, Klein BE, Klein R. Familial aggregation of components of the multiple metabolic syndrome in the Framingham Heart and Offspring Cohorts: Genetic Analysis Workshop Problem 1. *BMC Genet* 2003; 4(Suppl 1): S94.
32. Wu KD, Hsiao CF, Ho LT, Sheu WH, Pei D, Chuang LM, et al. Clustering and heritability of insulin resistance in Chinese and Japanese hypertensive families: a Stanford-Asian Pacific Program in Hypertension and Insulin Resistance sibling study. *Hypertens Res* 2002; 25(4): 529-36.
33. Povel CM, Boer JM, Reiling E, Feskens EJ. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. *Obes Rev* 2011; 12(11): 952-67.
34. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(10): 3120-7.
35. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157(8): 821-7.
36. Merkel M, Loeffler B, Kluger M, Fabig N, Geppert G, Pennacchio LA, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem* 2005; 280(22): 21553-60.
37. Yamada Y, Ichihara S, Kato K, Yoshida T, Yokoi K, Matsuo H, et al. Genetic risk for metabolic syndrome: examination of candidate gene polymorphisms related to lipid metabolism in Japanese people. *J Med Genet* 2008; 45(1): 22-8.
38. Kisfali P, Mohas M, Maasz A, Hadarits F, Marko L, Horvatovich K, et al. Apolipoprotein A5 IVS3+476A allelic variant associates with increased triglyceride levels and confers risk for development of metabolic syndrome in Hungarians. *Circ J* 2008; 72(1): 40-3.
39. Kisfali P, Mohas M, Maasz A, Polgar N, Hadarits F, Marko L, et al. Haplotype analysis of the apolipoprotein A5 gene in patients with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(7): 505-11.
40. Maasz A, Kisfali P, Horvatovich K, Mohas M, Marko L, Csongei V, et al. Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. *Pathol Oncol Res* 2007; 13(3): 243-7.
41. Hsu LA, Ko YL, Chang CJ, Teng MS, Wu S, Hu CF. Apolipoprotein A5 gene -1131T/C polymorphism is associated with the risk of metabolic syndrome in ethnic Chinese in Taiwan. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(12): 1714-9.
42. Fatemi SG, Emadi-Baygi M, Nikpour P, Kelishadi R, Hashemipour M. Absence of Association between -1131T>C Polymorphism in the Apolipoprotein APOA5 Gene and Pediatric Metabolic Syndrome. *Iran J Pediatr* 2014; 24(3): 319-22.
43. Guettier JM, Georgopoulos A, Tsai MY, Radha

- V, Shanthirani S, Deepa R, et al. Polymorphisms in the fatty acid-binding protein 2 and apolipoprotein C-III genes are associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in a South Indian population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1705-11.
44. Waterworth DM, Ribalta J, Nicaud V, Dallongeville J, Humphries SE, Talmud P. ApoCIII gene variants modulate postprandial response to both glucose and fat tolerance tests. *Circulation* 1999; 99(14): 1872-7.
 45. Miller M, Rhyne J, Chen H, Beach V, Ericson R, Luthra K, et al. APOC3 promoter polymorphisms C-482T and T-455C are associated with the metabolic syndrome. *Arch Med Res* 2007; 38(4): 444-51.
 46. Niculescu LS, Vladica M, Sima AV. Association of APOA5 and APOC3 gene polymorphisms with plasma apolipoprotein A5 level in patients with metabolic syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391(1): 587-91.
 47. Pollex RL, Hanley AJ, Zinman B, Harris SB, Khan HM, Hegele RA. Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: prevalence and genetic associations. *Atherosclerosis* 2006; 184(1): 121-9.
 48. Hegele RA, Connelly PW, Hanley AJ, Sun F, Harris SB, Zinman B. Common genomic variation in the APOC3 promoter associated with variation in plasma lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11): 2753-8.
 49. Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. *J Lipid Res* 1992; 33(4): 447-54.
 50. Ranjith N, Pegoraro RJ, Rom L. Lipid profiles and associated gene polymorphisms in young Asian Indian patients with acute myocardial infarction and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7(6): 571-8.
 51. Sima A, Iordan A, Stancu C. Apolipoprotein E polymorphism--a risk factor for metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(9): 1149-53.
 52. Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, Trabetti E, Girelli D, Pizzolo F, et al. ApoE epsilon2/epsilon3/epsilon4 polymorphism, ApoC-III/ApoE ratio and metabolic syndrome. *Clin Exp Med* 2007; 7(4): 164-72.
 53. Onat A, Komurcu-Bayrak E, Can G, Kucukdurmaz Z, Hergenc G, Erginel-Unaltuna N. Apolipoprotein A-I positively associated with diabetes in women independently of apolipoprotein E genotype and apolipoprotein B levels. *Nutrition* 2010; 26(10): 975-80.
 54. Yamada Y, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Matsuo H, Segawa T, et al. Prediction of genetic risk for metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007; 191(2): 298-304.
 55. McCarthy JJ, Meyer J, Moliterno DJ, Newby LK, Rogers WJ, Topol EJ. Evidence for substantial effect modification by gender in a large-scale genetic association study of the metabolic syndrome among coronary heart disease patients. *Hum Genet* 2003; 114(1): 87-98.
 56. Thompson A, Di AE, Sarwar N, Erqou S, Saleheen D, Dullaart RP, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *JAMA* 2008; 299(23): 2777-88.
 57. Junyent M, Lee YC, Smith CE, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, et al. The effect of a novel intergenic polymorphism (rs11774572) on HDL-cholesterol concentrations depends on TaqIB polymorphism in the cholesterol ester transfer protein gene. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(1): 34-40.
 58. Ozsait B, Komurcu BE, Poda M, Can G, Hergenc G, Onat A, et al. CETP TaqIB polymorphism in Turkish adults: association with dyslipidemia and metabolic syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8(5): 324-30.
 59. Sandhofer A, Tatarczyk T, Laimer M, Ritsch A, Kaser S, Paulweber B, et al. The Taq1B-variant in the cholesteryl ester-transfer protein gene and the risk of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(4): 919-22.
 60. Fajas L, Debril MB, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: from adipogenesis to carcinogenesis. *J Mol Endocrinol* 2001; 27(1): 1-9.
 61. Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 2007; 50(4): 747-51.
 62. van Vliet-Ostapchouk JV, Shiri-Sverdlov R, Zhernakova A, Strengman E, van Haften TW, Hofker MH, et al. Association of variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) with susceptibility to type 2 diabetes in the Dutch Breda cohort. *Diabetologia* 2007; 50(1): 59-62.
 63. Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev* 2008; 9(3): 246-50.
 64. Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA, Pouta A, Ben-Shlomo Y, Ruukonen A, et al. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes* 2008; 57(5): 1419-26.
 65. Attaoua R, Ait El MS, Lautier C, Kaouache S, Renard E, Brun JF, et al. Association of the FTO gene with obesity and the metabolic

- syndrome is independent of the IRS-2 gene in the female population of Southern France. *Diabetes Metab* 2009; 35(6): 476-83.
66. Meirhaeghe A, Cottel D, Amouyel P, Dallongeville J. Association between peroxisome proliferator-activated receptor gamma haplotypes and the metabolic syndrome in French men and women. *Diabetes* 2005; 54(10): 3043-8.
 67. Meirhaeghe A, Cottel D, Amouyel P, Dallongeville J. Lack of association between certain candidate gene polymorphisms and the metabolic syndrome. *Mol Genet Metab* 2005; 86(1-2): 293-9.
 68. Andersen G, Overgaard J, Albrechtsen A, Glumer C, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, et al. Studies of the association of the GNB3 825C>T polymorphism with components of the metabolic syndrome in white Danes. *Diabetologia* 2006; 49(1): 75-82.
 69. Raghov R, Yellaturu C, Deng X, Park EA, Elam MB. SREBPs: the crossroads of physiological and pathological lipid homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19(2): 65-73.
 70. Ferre P, Foufelle F. SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Horm Res* 2007; 68(2): 72-82.
 71. Liu JX, Liu J, Guo Q, Liu J. [Association of sterol regulatory element binding protein-1c genetic polymorphisms rs2297508 and rs11868035 with type 2 diabetes mellitus in Gansu Han and Dongxiang population]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2012; 29(3): 328-33.
 72. Felder TK, Oberkofler H, Weitgasser R, Mackevics V, Krempler F, Paulweber B, et al. The SREBF-1 locus is associated with type 2 diabetes and plasma adiponectin levels in a middle-aged Austrian population. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(7): 1099-103.
 73. Liu JX, Liu J, Li PQ, Xie XD, Guo Q, Tian LM, et al. Association of sterol regulatory element-binding protein-1c gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus, insulin resistance and blood lipid levels in Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(1): 42-7.
 74. Nikpour P, Miranzadeh-Mahabadi H, Emadi-Baygi M, Kelishadi R. Association of rs8066560 variant in the sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1) and miR-33b genes with hyperglycemia and insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27(7-8): 611-5.
 75. Miranzadeh-Mahabadi H, Nikpour P, Emadi-Baygi M, Kelishadi R. Comparison of TaqMan real-time and tetra-primer ARMS-PCR techniques for genotyping of rs8066560 variant in children and adolescents with metabolic syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2015.
 76. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3): 363-9.
 77. Hsu LA, Chang CJ, Wu S, Teng MS, Chou HH, Chang HH, et al. Association between functional variants of the ICAM1 and CRP genes and metabolic syndrome in Taiwanese subjects. *Metabolism* 2010; 59(12): 1710-6.
 78. Komurcu-Bayrak E, Erginel-Unaltuna N, Onat A, Ozsait B, Eklund C, Hurme M, et al. Association of C-reactive protein (CRP) gene allelic variants with serum CRP levels and hypertension in Turkish adults. *Atherosclerosis* 2009; 206(2): 474-9.
 79. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92(3): 347-55.
 80. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156(11): 1070-7.
 81. Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(4): 371-7.
 82. Moraes AC, Fulaz CS, Netto-Oliveira ER, Reichert FF. [Prevalence of metabolic syndrome in adolescents: a systematic review]. *Cad Saude Publica* 2009; 25(6): 1195-202.
 83. Misra A, Khurana L. The metabolic syndrome in South Asians: epidemiology, determinants, and prevention. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7(6): 497-514.
 84. Lafortuna CL, Adorni F, Agosti F, De Col A, Sievert K, Siegfried W. Prevalence of the metabolic syndrome among extremely obese adolescents in Italy and Germany. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2015; 88(1): 14-21.
 85. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150(7): 667-74.
 86. Afkhami-Ardekani M, Zahedi-Asl S, Rashidi M, Atifah M, Hosseinpanah F, Azizi F. Incidence and trend of a metabolic syndrome

- phenotype among Tehranian adolescents: findings from the Tehran Lipid and Glucose Study, 1998-2001 to 2003-2006. *Diabetes Care* 2010; 33(9): 2110-2.
- 87.** Kelishadi R, Derakhshan R, Sabet B, Sarraf-Zadegan N, Kahbazi M, Sadri GH, et al. The metabolic syndrome in hypertensive and normotensive subjects: the Isfahan Healthy Heart Programme. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34(3): 243-9.
- 88.** Schwandt P, Kelishadi R, Ribeiro RQ, Haas GM, Poursafa P. A three-country study on the components of the metabolic syndrome in youths: the BIG Study. *Int J Pediatr Obes* 2010; 5(4): 334-41.
- 89.** Schwandt P, Kelishadi R, Haas GM. Ethnic disparities of the metabolic syndrome in population-based samples of German and Iranian adolescents. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8(2): 189-92.
- 90.** Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366(9491): 1059-62.

Genetic Basis of the Metabolic Syndrome

Hajar Miranzadeh-Mahabadi MSc¹, Sayedeh Ghazaleh Fatemi MSc¹,
Parvaneh Nikpour PhD², Modjtaba Emadi-Baygi PhD³, Roya Kelishadi MD⁴

Review Article

Abstract

Metabolic syndrome (MetS) is a prevalent disorder in children and it is described as a group of risk factors including obesity, increased fasting blood sugar, increased triglyceride, high blood pressure and decreased high-density lipoprotein (HDL) levels. This multifactorial disorder has been considered as one of the leading causes of mortality throughout the world and has been considered as a major risk factor for type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular diseases. Recent studies have shown that the syndrome is highly prevalent among overweight children and adolescents. The etiology of the metabolic syndrome is complex, and is determined by the interaction between genetic and environmental factors and their influence on the development of obesity, insulin resistance and various inflammatory processes. Recent findings on Iranian children and adolescents show the prevalence of 23%. In this review, we looked at the definition, prevalence etiology and the main determinant genes in the development of this disorder.

Keywords: Metabolic syndrome, Insulin resistance, Obesity, Genetics

Citation: Miranzadeh-Mahabadi H, Fatemi SGh, Nikpour P, Emadi-Baygi M, Kelishadi R. **Genetic Basis of the Metabolic Syndrome.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(327): 355-67

1- Department of Genetics, School of Basic Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

2- Assistant Professor, Applied Physiology Research Center AND Child Growth and Development Research Center AND Research Institute for Primordial Prevention of Non-communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Genetics, School of Basic Sciences AND Research Institute of Biotechnology, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

4- Professor, Child Growth and Development Research Center AND Research Institute for Primordial Prevention of Non-communicable Disease AND Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Parvaneh Nikpour PhD, Email: pnikpour@med.mui.ac.ir