

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده علوم پایه

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک

عنوان پایان نامه: بررسی توزیع فراوانی آللی پلی مورفیسم تک
نوکلئوتیدی rs662799 ژن APOA5 در کودکان مبتلا به سندرم
متابولیک

استادان راهنما:

دکتر مجتبی عمادی بایگی

دکتر پروانه نیک پور

استاد مشاور:

دکتر رویا کلیشادی

توسط:

سیده غزاله فاطمی

تابستان ۱۳۹۱

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات
و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان‌نامه
متعلق به دانشگاه شهرکرد است.

تقدیر و تشکر

سپاس می‌گویم خدای بی‌همتا را که مرا در طول انجام این پروژه همراهی کرد و همواره در کنارم بود، که بی‌لطف او هیچ بودم.

اکنون که توانستم به این مرتبه علمی دست یابم، جا دارد از کلیه‌ی دوستان و همراهان که در این مدت کنارم بودند تشکر و سپاسگذاری به عمل آورم.

در ابتدا از اساتید راهنمای عزیزم جناب آقای دکتر مجتبی‌عمادی بایگی و سرکار خانم دکتر پروانه نیک‌پور که با راهنمایی‌های ارزشمندشان راه را به من نشان دادند، قدردانی می‌کنم.

از پدر و مادر عزیزم که با تشویق‌هایشان به من انگیزه‌ی بیشتر دادند و از همسر مهربانم که با صبوری در کنارم بود، تشکر می‌کنم.

از استاد مشاور مهربانم سرکار خانم دکتر رویا کلیشادی و همکار ارجمندشان سرکار خانم دکتر مهین هاشمی‌پور به خاطر زحمات بی‌شائبه‌شان سپاسگذاری می‌کنم.

همچنین از ریاست محترم آزمایشگاه میلاد، سرکار خانم دکتر مهشید افضل و سایر همکارانشان که در این مدت صمیمانه مرا یاری کردند، تشکر می‌کنم.

در پایان جا دارد از تمامی دوستانم که در آزمایشگاه همواره کنارم بودند و تمام تلاششان را در یاری رساندن به من انجام دادند به خصوص هاجر میران زاده عزیز سپاس‌گذاری کرده و برایشان توفیق روزافزون از خداوند منان خواهانم.

تقدیم به

بزرگترین پشتوانه زندگی

پدرم

زیباترین نغمه زندگی

مادرم

بهترین بهانه زندگی

همسرم

بهترین همراه زندگی

برادرم

و تقدیم به

روح بزرگوار مادر بزرگ عزیزم

چکیده:

سندرم متابولیک گروهی از فاکتورهای خطر را نشان می‌دهد که همزمان با یکدیگر رخ می‌دهند و در واقع گروهی ناهمگن از بیماریهای متابولیک را نشان می‌دهد که جزء اصلی آنها مقاومت به انسولین است. این سندرم شامل چندین مسیر متابولیکی از جمله دیس لیپیدمیا، چاقی شکمی، میکروآلبومینوری و افزایش فشارخون است. ژنهای مختلفی در ایجاد سندرم متابولیک نقش دارند؛ یکی از اینها، ژن *APOA5* است که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۱ قرار گرفته است. از میان چندین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی شناخته شده در لوکوس ژن *APOA5* انسانی، پلی مورفیسم T-1131C (rs662799)، بیشترین موارد مطالعه را به خود اختصاص داده است. به منظور ارزیابی ارتباط بین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی T-1131C و ایجاد سندرم متابولیک در کودکان، با استفاده از روش Mismatch PCR-RFLP در مجموع ۳۰ نفر در گروه مورد و ۳۰ نفر در گروه کنترل تعیین ژنوتیپ شدند. آنالیزهای آماری مربوطه توسط نرم افزار SPSS انجام شد. تست مربع کای برای مقایسه نسبت‌های ژنوتیپی و آلی، آنالیز واریانس یکطرفه به منظور بررسی تفاوت بین فاکتورهای بیوشیمیایی بین دو گروه مورد و کنترل و در ژنوتیپ‌های مختلف و آنالیز رگرسیون لجستیک برای ارزیابی ارتباط بین هر ژنوتیپ و ایجاد سندرم متابولیک به انجام رسید. طبق نتایج به دست آمده در این مطالعه، فراوانی آلل C، در افراد کنترل بیشتر از افراد بیمار بود (۱۸/۳ درصد در برابر ۱۶/۶). همچنین فاکتورهای بیوشیمیایی مورد سنجش قرار گرفته، در گروه کودکان بیمار مورد مطالعه با گروه کودکان کنترل اختلاف چشمگیری نشان داد ($p < 0.05$)؛ بعلاوه، از بین این فاکتورها، تنها سطح HDL بیماران در دو گروه ژنوتیپی اختلاف معناداری را نشان داد و سایر فاکتورها در دو گروه ژنوتیپی، هم در بیماران و هم در افراد کنترل، تفاوت معناداری نشان ندادند. در نهایت آنکه نتایج این مطالعه نشان داد که آلل C با شانس ابتلا به سندرم متابولیک در کودکان رابطه‌ی عکس دارد و حضور این آلل شانس ابتلا را کاهش می‌دهد ($p = 0.037$ ، $OR = 0.583$ ، $95\% CI: 0.178$).

کلمات کلیدی: سندرم متابولیک، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، ژن *APOA5* Mismatch PCR-RFLP

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱.....	فصل اول: مقدمه و مروری بر تحقیقات گذشته.....
۲.....	۱-۱ سندرم متابولیک چیست؟.....
۲.....	۱-۱-۱ تاریخچه سندرم متابولیک.....
۳.....	۲-۱-۱ تعریف سندرم متابولیک.....
۳.....	۱-۲-۱-۱ تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO).....
۳.....	۲-۲-۱-۱ تعریف موسسه بین‌المللی دیابت.....
۴.....	۳-۲-۱-۱ تعریف گروه اروپایی مطالعه کننده مقاومت به انسولین.....
۴.....	۴-۲-۱-۱ تعریف برنامه آموزشی کلسترول جهانی (سومین پانل درمانی بزرگسالان).....
۴.....	۵-۲-۱-۱ تعریف انجمن قلب آمریکا.....
۵.....	۳-۱-۱ کاربردهای کلینیکی تعاریف متفاوت.....
۵.....	۲-۱ خصوصیات عمومی سندرم متابولیک.....
۶.....	۳-۱ عوامل دخیل در ایجاد سندرم متابولیک.....
۸.....	۱-۳-۱ عوامل ژنتیکی.....
۸.....	۲-۳-۱ عوامل محیطی.....
۹.....	۴-۱ شیوع سندرم متابولیک در کودکان و نوجوانان.....
۹.....	۵-۱ تاثیر قومیت بر روی سندرم متابولیک.....
۱۰.....	۶-۱ ژن آپولیپو پروتئین A5 (APOA5) انسانی.....
۱۰.....	۱-۶-۱ جایگاه کروموزومی ژن APOA5.....
۱۰.....	۲-۶-۱ ساختار مولکولی پروتئین آپولیپوپروتئین A5 (APO-AV).....
۱۱.....	۳-۶-۱ نقش پروتئین Apo-AV در بدن انسان.....
۱۳.....	۴-۶-۱ پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن APOA5.....
۱۴.....	۵-۶-۱ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی C>T-1131 در ژن APOA5.....
۱۵.....	۷-۱ مروری بر منابع.....
۱۶.....	۸-۱ اهداف مطالعه.....
۱۷.....	فصل دوم: مواد و روش‌ها.....
۱۹.....	۱-۲ مواد و وسایل.....
۱۹.....	۱-۱-۲ بافرها و محلول‌ها.....
۲۰.....	۲-۱-۲ آنزیم‌ها.....
۲۰.....	۳-۱-۲ الیگونوکلئوتیدها.....
۲۰.....	۴-۱-۲ کیت‌ها.....

۲۰.....	۵-۱-۲ سایر مواد.....
۲۱.....	۶-۱-۲ وسایل.....
۲۱.....	۲-۲ روش‌ها.....
۲۱.....	۱-۲-۲ جمع‌آوری نمونه‌های خون.....
۲۲.....	۲-۲-۲ استخراج DNA از خون تام.....
۲۳.....	۳-۲-۲ کیفیت و کمیت سنجی DNA استخراج شده.....
۲۳.....	۱-۳-۲-۲ ژل آگارز.....
۲۴.....	۲-۳-۲-۲ اسپکتروفوتومتری.....
۲۴.....	۴-۲-۲ تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs662799.....
۲۴.....	۱-۴-۲-۲ تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs662799 با روش Mismatch PCR-RFLP.....
۲۵.....
۲۵.....	۲-۴-۲-۲ واکنش PCR.....
۲۶.....	۳-۴-۲-۲ هضم آنزیمی قطعات حاصل از PCR.....
۲۷.....	۵-۲-۲ ژل پلی‌آکریل آمید (PAGE).....
۲۸.....	۶-۲-۲ رنگ‌آمیزی نیترات نقره.....
۲۸.....	۷-۲-۲ ژل آگارز ۳ درصد.....
۲۸.....	۸-۲-۲ تجزیه و تحلیل‌های آماری.....
۳۰.....	فصل سوم: نتایج.....
۳۱.....	۱-۳ نمونه‌گیری و اطلاعات بیماران.....
۳۲.....	۲-۳ استخراج DNA ژنومی از خون تام.....
۳۲.....	۳-۳ بهینه‌سازی شرایط PCR با پرایمرهای مطالعه MAASZ.....
۳۳.....	۱-۳-۳ تعیین دمای Annealing مناسب برای پرایمرها.....
۳۴.....	۲-۳-۳ تغییر در مقدار DNA ژنومی.....
۳۵.....	۳-۳-۳ تغییر در برنامه‌ی سیکل‌های PCR.....
۳۵.....	۴-۳ هضم آنزیمی با آنزیم محدود کننده MseI (TruII).....
۳۹.....	۵-۳ نتایج نهایی مربوط به فراوانی ژنوتیپی و آلی مربوط به پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs662799 در افراد سالم و بیمار.....
۳۹.....	۱-۵-۳ بررسی‌های آماری.....
۳۹.....	۱-۱-۵-۳ بررسی تعادل هاردی واینبرگ در دو گروه مورد مطالعه.....
۴۰.....	۲-۱-۵-۳ مقایسه‌ی داده‌های بیوشیمیایی بین دو گروه مورد و کنترل.....
۴۰.....	۳-۱-۵-۳ مقایسه‌ی داده‌های بیوشیمیایی در دو گروه مورد و کنترل به تفکیک ژنوتیپ‌های ناقل آلل خطر (C) و غیر ناقل.....

۳-۵-۱-۴ بررسی تاثیر ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم 1131- ژن *APOA5* بر روی ایجاد سندرم

متابولیک.....۴۱

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری.....۴۲

۱-۴ بحث.....۴۳

پیشنهادات.....۴۹

پیوست‌ها.....۵۰

منابع.....۵۸

فهرست شکل‌ها

<u>عنوان</u>	<u>صفحه</u>
شکل ۱-۱: ارتباط بین چاقی، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲.....	۷
شکل ۲-۱: نقشه‌ی جایگاه خوشه‌ی ژنی <i>APOA1/C3/A4/A5</i> بر روی کروموزوم.....	۱۰
شکل ۳-۱: ساختار پروتئین Apo-AV بالغ.....	۱۱
شکل ۱-۳: نتایج الکتروفورز DNA استخراج شده از خون تام افراد مورد مطالعه بر روی ژل آگارز.....	۳۲
شکل ۲-۳: شیب دمایی برای تکثیر قطعه‌ی ۳۹۶ جفت بازی.....	۳۳
شکل ۳-۳: شیب دمایی به منظور به دست آوردن دمای اتصال بهینه‌ی پرایمرها به آمپلیکون.....	۳۴
شکل ۴-۳: تکثیر قطعه ۳۹۶ جفت بازی در دمای ۶۱ درجه.....	۳۵
شکل ۵-۳: هضم آنزیمی یکی از نمونه‌های تکثیر شده توسط آنزیم <i>TruII</i>	۳۶
شکل ۶-۳: برش محصولات تکثیر یافته توسط آنزیم <i>TruII</i>	۳۸
شکل ۷-۳: نتایج تعیین ژنوتیپ با کمک ژل پلی‌آکریل آمید.....	۳۸

فهرست جدول‌ها

<u>عنوان</u>	<u>صفحه</u>
جدول ۱-۲. لیست مواد مصرفی.....	۱۸
جدول ۲-۲. لیست دستگاه‌ها.....	۱۹
جدول ۳-۲. رابطه درصد ژل آگارز با اندازه مولکول DNA.....	۲۴
جدول ۴-۲. توالی پرایمرهای مورد استفاده در واکنش PCR.....	۲۵
جدول ۵-۲. مواد مورد نیاز برای انجام واکنش PCR.....	۲۶
جدول ۶-۲. مواد مورد نیاز برای انجام عمل هضم آنزیمی.....	۲۷
جدول ۷-۲. مواد مورد نیاز برای ساخت ژل پلی آکریل آمید.....	۲۷
جدول ۱-۳. اطلاعات مربوط به نمونه‌های کنترل و بیمار مورد مطالعه.....	۳۱
جدول ۲-۳. توالی ژن و توالی پرایمر دارای Mismatch.....	۳۳
جدول ۳-۳. فراوانی آللی و ژنوتیپی مربوط به پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs662799 در افراد سالم و بیمار	۳۹
جدول ۴-۳. آزمون آنالیز واریانس یکطرفه مربوط به عوامل خطر ایجاد کننده‌ی سندرم متابولیک در دو گروه	مورد و شاهد.....
۴۰	۴۰
جدول ۵-۳. مقایسه‌ی داده‌های بیوشیمیایی در دو گروه مورد و کنترل به تفکیک ژنوتیپ‌های ناقل آلل	خطر(C) و غیر ناقل ژنوتیپ 1131- ژن APOA5.....
۴۰	۴۰
جدول ۶-۳. آنالیز رگرسیون لجستیک بین گروه‌های ناقل و غیر ناقل آلل خطر با سندرم متابولیک.....	۴۱

فصل اول

مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده

فصل اول

مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده

۱-۱-۱ سندرم متابولیک چیست؟

۱-۱-۱-۱ تاریخچه سندرم متابولیک

سندرم متابولیک گروهی از فاکتورهای خطر را نشان می‌دهد که همزمان با یکدیگر رخ می‌دهند. در واقع این سندرم گروهی ناهمگن از بیماریهای متابولیک را نشان می‌دهد که جزء اصلی آنها مقاومت به انسولین است. این سندرم می‌تواند شامل چندین مسیر متابولیکی باشد که در دیس لیپیدمیا^۱، چاقی شکمی، میکروآلبومینوری^۲ و افزایش فشارخون به اوج می‌رسد [۱]. سندرم متابولیک اولین بار توسط کاپلین^۳ در دهه ۱۹۲۰ به صورت مجموعه‌ای از فشارخون بالا، هیپرگلیسمی و نقرس مطرح شد [۲]. دو دهه بعد، ووگ^۴ خاطر نشان کرد که بالا بودن میزان چربی بدن ارتباط نزدیکی با ناهنجاری‌های متابولیکی موجود در دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی دارد [۳]. در سال ۱۹۸۸ ریون^۵ از واژه سندرم X استفاده کرد و اهمیت‌های کلینیکی این سندرم را بیان کرد که شامل چاقی نبود [۴]. در سال ۱۹۸۹ کاپلین^۶ آن را چهاربخشی‌کننده^۷ و سایرین آن را سندرم مقاومت به انسولین نامیدند. اما امروزه توافق بر این است که واژه سندرم متابولیک بهترین، مفیدترین و پرکاربردترین واژه برای بیان دسته‌ای از اختلالات متابولیکی در رابطه با دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی است [۲].

-
1. Dyslipidemia
 2. Microalbuminuria
 3. Kylin
 4. Vogue
 5. Reaven
 6. Kaplane
 7. The Deadly Quartet

۱-۱-۲ تعریف سندرم متابولیک

حداقل ۵ تعریف فنوتیپی متفاوت توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO)^۱، موسسه بین‌المللی دیابت (IDF)^۲، گروه اروپایی مطالعه کننده مقاومت به انسولین (EGIR)^۳، برنامه آموزشی کلسترول جهانی (سومین پانل درمانی بزرگسالان) (NCEPATPIII)^۴ و انجمن قلب آمریکا (AHA)^۵ برای سندرم متابولیک مطرح شده است [۵]. تمامی این سازمان‌ها تلاش نموده اند تا لیستی ساده از علائم سندرم متابولیک را برای تشخیص سریع و آسان آن فراهم کنند و در تمامی این تعریف‌ها توجه به اضافه وزن، دیس لیپیدمیا، هیپرگلیسمیا^۶ و افزایش فشار خون مشابه است و تنها در سطوح آستانه‌ی اجزای سازنده متفاوت هستند.

۱-۱-۲-۱ تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)

این سازمان تعریف خود از سندرم متابولیک را در سال ۱۹۹۹ به صورت زیر بیان کرد [۲]:

- (۱) سطوح انسولین بالا در خون یا سطوح افزایش یافته گلوکز ناشتای خون و به دنبال آن‌ها حداقل دو مورد از موارد زیر:
 - (۲) چاقی شکمی: نسبت دور کمر به دور باسن بیشتر از ۰/۹ و نمای توده‌ی بدنی (BMI)^۷ حداقل ۳۰
 - (۳) دیس لیپیدمیا: تری‌گلیسرید (TG) بالای ۱۵۰ mg/dl و HDL پائین‌تر از ۳۵ mg/dl
 - (۴) فشارخون برابر یا بالاتر از ۱۴۰/۹۰ mmHg
 - (۵) میکروآلبومینوری: نسبت آلبومین به کراتین برابر یا بیشتر از ۳۰ mg/g
- همانطور که مشخص است WHO سندرم متابولیک را به عنوان مقاومت به گلوکز یا دیابت ملیتوس در ترکیب با حداقل دو تا از اختلالات متابولیک شامل چاقی شکمی، دیس لیپیدمیا (سطوح HDL و افزایش سطح TG) و میکروآلبومینوری ادراری تعریف می کند [۶]

۱-۱-۲-۲ تعریف موسسه بین‌المللی دیابت

بر اساس تعریف موسسه بین‌المللی دیابت در سال ۲۰۰۲ چاقی شکمی مهمترین عامل ایجاد کننده سندرم متابولیک است که همراه با حداقل دو مورد از موارد زیر باعث حضور در گروه سندرم متابولیک می شود [۲]:

- (۱) تری‌گلیسرید بالای ۱۵۰ mg/dl
- (۲) کلسترول HDL پائین‌تر از ۴۰ mg/dl در مردان و کمتر از ۵۰ mg/dl در زنان
- (۳) فشارخون بالای ۱۳۰/۸۵ mmHg
- (۴) گلوکز ناشتای بالاتر از ۱۰۰ mg/dl

1 .World Health Organization
2 .International Diabetes Federation
3 . European Group for the Study of Insulin Resistance
4 . National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
5 . American Heart Association
6 . hyperglysemia
7 .Body Mass Index

۱-۲-۳-۱-۱ تعریف گروه اروپایی مطالعه کننده مقاومت به انسولین

این گروه در سال ۱۹۹۹ تعریفی را مطرح کرد تا در افراد غیر دیابتی استفاده شود و نیازی به اندازه‌گیری حساسیت به انسولین نباشد. همچنین به مقدار ناچیزی مقادیر مرزی فشارخون بالا، تری‌گلیسرید، کاهش HDL و نیز میزان چاقی و دور کمر را تغییر داد [۲].

(۱) محیط دور کمر در مردان بیشتر از ۹۴ سانتیمتر و در زنان بیشتر از ۸۰ سانتیمتر

(۲) تری‌گلیسرید برابر و بالاتر از ۲ mmol/L و HDL کمتر از ۱ mmol/L

(۳) فشارخون برابر و بالاتر از ۱۴۰/۹۰ mmHg

(۴) گلوکز ناشتای برابر و بالاتر از ۶.۱ mmol/L

۱-۲-۴-۱-۱ تعریف برنامه آموزشی کلسترول جهانی (سومین پانل درمانی بزرگسالان)

بر اساس مدل NCEPATPIII در سال ۲۰۰۱ داشتن سه مورد از موارد زیر فرد را در گروه مبتلایان به سندرم متابولیک قرار می‌دهد. این تعریف به منظور تشخیص آسان سندرم متابولیک بیان شد و دو تفاوت عمده با تعاریف دیگر داشت؛ اول اینکه اندازه‌گیری مقاومت به انسولین را به عنوان یک جزء نمی‌دانست و دوم اینکه گلوکز محور نبود، یعنی اینکه ناهنجاری‌های گلوکوزی درمان شده اثر یکسانی با سایر اجزا در تشخیص سندرم دارد [۲].

(۱) چاقی شکمی (محیط دور کمر بیشتر از ۱۰۲ سانتیمتر در مردان و بیشتر از ۸۸ سانتیمتر در زنان)

(۲) تری‌گلیسرید سرمی برابر و بالاتر از ۱۵۰ mg/dl

(۳) HDL سرمی پائین تر از ۴۰ mg/dl در مردان و کمتر از ۵۰ mg/dl در زنان

(۴) فشار خون برابر یا بالاتر از ۱۳۰/۸۵ mmHg

(۵) قند ناشتای برابر یا بالاتر از ۱۱۰ mg/dl

۱-۲-۵-۱-۱ تعریف انجمن قلب آمریکا

در سال ۲۰۰۴ انجمن قلب آمریکا تعریفی ساده برای سندرم متابولیک بیان کرد که در واقع فرم به روز شده‌ی تعریف NCEPATPIII بود. بر این اساس داشتن سه مورد از پنج مورد زیر فرد را در گروه مبتلایان به سندرم متابولیک قرار می‌داد [۵]:

(۱) محیط دور کمر بیشتر از ۱۰۲ سانتیمتر در مردان و بیشتر از ۸۸ سانتیمتر در زنان

(۲) تری‌گلیسرید سرمی بالای ۱۵۰ mg/dl

(۳) HDL سرمی پائین تر از ۴۰ mg/dl در مردان و کمتر از ۵۰ mg/dl در زنان

(۴) فشار خون برابر یا بالاتر از ۱۳۰/۸۵ mmHg

(۵) قند ناشتای برابر یا بالاتر از ۱۰۰ mg/dl

به طور کلی گسترده‌ترین تعاریف پذیرفته شده در جهان تعاریفی هستند که توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO)، گروه اروپایی مطالعه کننده مقاومت به انسولین (EGIR) و برنامه آموزشی کلسترول جهانی (NCEPATPIII) ارائه شد [۶]. تمامی این گروه‌ها روی عضو اصلی سندرم متابولیک یعنی چاقی، مقاومت به

انسولین، افزایش فشارخون و دیس لیپیدمی توافق دارند؛ اگرچه ویژگی‌های کلینیکی متفاوتی را برای تشخیص بیان می‌کنند.

از آنجایی که تعریف واحدی برای سندرم متابولیک در کودکان وجود نداشت، در این مطالعه همانند مطالعه کلیشادی و همکاران [۷] از تعریف فرانتی^۱ و همکاران [۸] استفاده شد که بر اساس اجزای یکسان با ATP III [۲] بود. بر این اساس داشتن سه مورد یا بیشتر موارد زیر باعث ابتلا به سندرم متابولیک می‌شود:

(۱) TG ناشتای بالاتر یا مساوی با ۱۰۰ mg/dl

(۲) کلسترول HDL کمتر از ۵۰ mg/dl (به جز پسران ۱۵ تا ۱۹ سال که باید کمتر از ۴۵ mg/dl باشد)

(۳) دور کمر بیش از صدک ۷۵ام که با توجه به سن و جنس در جمعیت مورد مطالعه متفاوت است [۸]

(۴) فشار خون سیستول و دیاستول بیش از صدک ۹۰ام با توجه به جنس، سن و قد برگرفته از موسسه خون، ریه و قلب [۸]

(۵) قند خون ناشتای بالاتر و مساوی ۱۰۰ mg/dl

باید یادآوری شود که فرانتی و همکاران از قند ناشتای بالاتر و مساوی ۱۱۰ mg/dl استفاده کرده اند، که البته در مطالعه کلیشادی و همکاران از پیشنهاد موسسه دیابت آمریکا استفاده شد [۹].

۱-۱-۳ کاربردهای کلینیکی تعاریف متفاوت

تعریف ATP III، آستانه تشخیصی پائین‌تری نسبت به تعریف WHO برای برخی اجزای سندرم متابولیک (مثل HDL و فشارخون) و آستانه بالاتری در چاقی دارد. بنابراین ATP III و WHO نسبت یکسانی از افراد را مبتلا به سندرم متابولیک نشان می‌دهند. وجود تعاریف متعدد برای سندرم متابولیک باعث سردرگمی شده و نیز باعث می‌شود که مطالعات متفاوتی بر روی این بیماری انجام شود در حالیکه گزارشات با یکدیگر تفاوت داشته باشند. از این رو به علت وجود این تفاوت‌ها، امکان مقایسه میزان شیوع سندرم در جمعیت‌های مختلف که از طریق تعاریف مختلف برای شناسایی سندرم متابولیک استفاده شده، مشکل است و شاید بهتر بتوان شیوع اجزای سندرم متابولیک را مقایسه کرد. در هر حال از سال ۲۰۰۷ به بعد، تعریف واحدی از سندرم متابولیک در کودکان و نوجوانان از سوی فدراسیون بین‌المللی دیابت ارائه گردید که امکان مقایسه شیوع این بیماری را در کشورهای مختلف فراهم نموده است [۲]. تفاوت در زمینه‌های ژنتیکی، میزان فعالیت، رژیم غذایی، سن جمعیت و جنسیت می‌تواند روی شیوع سندرم متابولیک و اجزای آن تاثیرگذار باشد.

۱-۲ خصوصیات عمومی سندرم متابولیک

خصوصیات عمومی سندرم متابولیک شامل موارد زیر است:

- توزیع چربی در بدن به صورت غیر نرمال: مطالعات در جوامع مختلف نشان می‌دهد که خطر بیماری‌های قلبی-عروقی با افزایش چربی بدن که توسط BMI نمایان می‌شود، افزایش می‌یابد. همچنین در افراد با BMI برابر، آنهایی بیشتر در معرض خطر هستند که چاقی شکمی بیشتری دارند. بنابراین محیط دور کمر برای

- ارزیابی میزان چاقی بر مقدار BMI ارجحیت دارد؛ مقدار آستانه دور کمر در جمعیت‌های مختلف متفاوت است و به قومیت و تجمع چربی‌ها در شکم وابسته است [۲].
- مقاومت به انسولین: مقاومت به انسولین در اکثر افراد مبتلا به سندرم متابولیک دیده می‌شود که ارتباط تنگاتنگی با سایر اجزای سندرم دارد؛ البته با افزایش فشار خون ارتباط ضعیفی دارد. مقاومت به انسولین همبستگی یکطرفه‌ایی با بیماری‌های قلبی و دیابت نوع ۲ دارد [۱۰].
 - دیس لیپیدمیا: ناهنجاری‌های لیپیدی در مبتلایان به سندرم متابولیک در آنالیزهای لیپیدی مرسوم به صورت TG افزایش یافته و HDL کاهش یافته دیده می‌شود. آنالیزهای جزئی بیشتر، ناهنجاری‌های لیپوپروتئینی دیگری را نشان می‌دهند که شامل افزایش آپولیپوپروتئین B^۱ و افزایش ذرات کوچک LDL است. تمامی این ناهنجاری‌ها به صورت مستقل باعث انسداد عروق می‌شوند [۲].
 - افزایش فشارخون: افزایش فشارخون در ارتباط با چاقی و عدم تحمل گلوکز است که به طور معمول در افراد مقاوم به انسولین دیده می‌شود. میزان تداوم این ارتباط در هر جمعیت با دیگری متفاوت است [۲].
 - شرایط پیش‌التهابی: این شرایط با اندازه‌گیری سطوح افزایش یافته پروتئین فعال‌کننده C^۲ (CRP) سنجیده می‌شود که به طور معمول در مبتلایان به سندرم متابولیک دیده می‌شود. ارتباط چشمگیری بین سطوح سرمی CRP و میزان چربی شکمی و مقاومت به انسولین دیده می‌شود [۱۱]. داده‌ها بر گرفته از جمعیت آمریکا نشان می‌دهد که خطر افزایش CRP با افزایش هر یک از اجزای سندرم متابولیک زیاد می‌شود. یک علت این اتفاق، ارتباط با چاقی است که موجب می‌شود آدیپوسیت‌ها^۳ و ماکروفاژها سیتوکین‌های التهابی ترشح کنند؛ لذا سطوح التهاب را بالا می‌برد [۲].
 - حالت پروترومبیک: اجزای سندرم متابولیک با لخته شدن و فیبرینولیتیک شدن پروتئین‌ها در ارتباط است که از طریق یک مهارکننده‌ی فعال کننده‌ی پلاسمینوژن^۱ انجام می‌گیرد [۱۲].

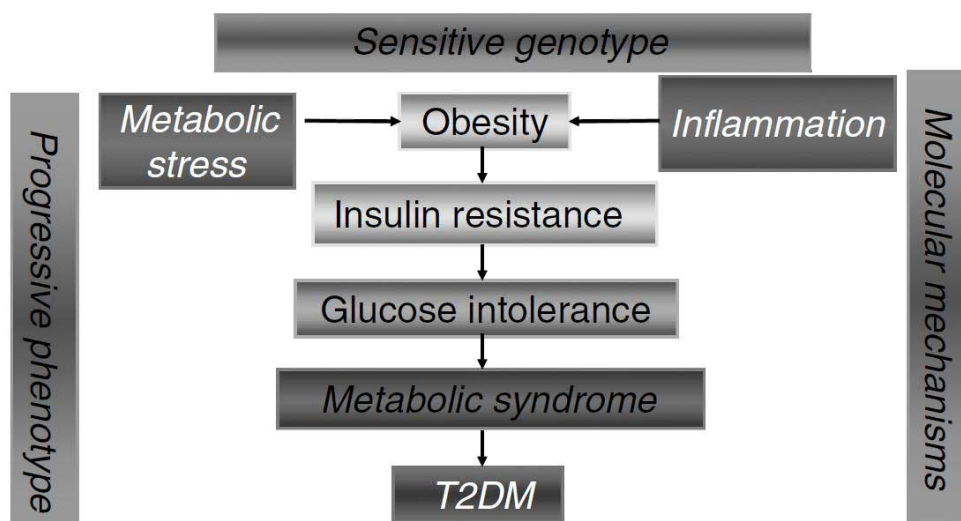
۱-۳ عوامل دخیل در ایجاد سندرم متابولیک

- محققان بر این باورند که نمی‌توان تنها یک عامل برای ایجاد سندرم متابولیک عنوان کرد اما تمامی عوامل با چاقی در ارتباط هستند. مواردی که در ایجاد سندرم متابولیک دخیل هستند شامل زمینه‌های ژنتیکی، عدم فعالیت فیزیکی، پیری، حالت پیش‌التهابی و بی‌نظمی هورمونی هستند. به نظر می‌رسد که اثر این عوامل به قومیت نیز بستگی دارد [۲]. به طور کلی دو عامل مهم در ایجاد سندرم متابولیک عبارتند از:
- چاقی شکمی: که به این نوع، چاقی سیمی شکل هم می‌گویند. چاقی اپیدمیک به عنوان اصل مهم شیوع سندرم متابولیک در جهان مطرح می‌شود. چاقی با افزایش قند خون، افزایش فشار خون، افزایش TG سرمی، کاهش HDL و مقاومت به انسولین در ارتباط است و همگی در ارتباط با بیماری‌های قلبی-عروقی هستند. با این حال در کشورهای توسعه یافته در حالیکه سطوح BMI در حال افزایش است، ولی میزان مرگ و میر بر اثر بیماری‌های قلبی-عروقی رو به افول است یا ثابت مانده است [۱۳].

1 . Apolipoprotein B
2 . C-reactive protein
3 . Adipocyte

- مقاومت به انسولین: که در این حالت بدن نمی‌تواند به طور موثر از انسولین استفاده کند. انسولین برای کنترل سطح قند خون لازم است و در صورت نقص، سطح قند و چربی در بدن افزایش می‌یابد. شواهد بر نقش مهم مقاومت به انسولین در توسعه سندرم متابولیک در مطالعه برونک^۱ که میزان شیوع مقاومت به انسولین را در افراد ۴۰ تا ۷۹ سال با استفاده از روش ارزیابی مدل هموستنازی^۲ (HOMA) سنجیده است، وجود دارد [۱۴]. در این مطالعه میزان مقاومت به انسولین با تعدادی از ناهنجاری‌های متابولیکی همبستگی دارد و زمانی که چندین ناهنجاری متابولیکی با یکدیگر و همزمان با هم اتفاق بیافتند، مقاومت به انسولین حتما بروز می‌کند [۲].

شکل ۱-۱ این موضوع را شرح می‌دهد که چاقی و مقاومت به انسولین باعث ایجاد سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ می‌شود.



شکل ۱-۱: ارتباط بین چاقی، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ [۱].

پائولسن^۳ و همکارانش به بررسی اثر ژنتیک و محیط روی توسعه اجزای سندرم متابولیک در ۳۰۳ دو قلو پرداختند. این مطالعه عنوان کرد که مقاومت به گلوکز، چاقی و کاهش غلظت HDL در خون به طور چشمگیر در دوقلوهای تک تخمکی بالاتر از دوقلوهای دوتخمکی است و این نشان دهنده تاثیر ژنتیک روی توسعه این بیماری است. در عوض فرضیه‌های توارثی بودن افزایش انسولین، افزایش فشار خون و افزایش TG پائین بوده و نشان دهنده یک اثر محیطی مهمتر روی این اجزای سندرم متابولیک است. مخصوصاً تمایل به رژیم و فعالیت‌های فیزیکی همراه با ژنتیک، فاکتورهایی برای ابتلا به سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ می‌باشند که این‌ها نشان دهنده تاثیر مهم ژنتیک-محیط روی سندرم متابولیک است [۱۵].

1 . Bruneck
2 . Homeostasis model assessment
3 . Poulsen

۱-۳-۱ عوامل ژنتیکی

مسیرهای ژنتیکی چندگانه‌ی درگیر در سندرم متابولیک می‌توانند در ارتباط با سلولهای بتای پانکراس و فعالیت انسولین، متابولیسم گلوکز، فشارخون، متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین باشند [۱۶]. یک نکته مهم اینجاست که ژنوم انسان در طول ۱۰ سال گذشته تغییر چندانی نکرده است، اما میزان شیوع سندرم متابولیک افزایش یافته است که نشان دهنده تاثیرات محیطی روی این موضوع می‌باشد. اعضای مختلفی از جمله ماهیچه‌های اسکلتی و کبد و بافت چربی درگیر هستند که مقاوم به انسولین می‌شوند و آغاز ورود گلوکز به طور موثر شکست می‌خورد [۱۷]. سلولهای بتای پانکراس در ابتدا تنظیم می‌شوند که یوگلیسمیا نامیده می‌شود ولی در برخی نقاط نمی‌توانند به طور موثر پاسخ دهند که منجر به مقاومت به گلوکز می‌شوند. فعالیت ناقص انسولین و افزایش قند خون روی عملکرد اعضای محیطی اثر می‌گذارد و منجر به آغاز توسعه سایر اختلالات سندرم متابولیک مانند افزایش غلظت TG، کاهش HDL، هیپرگلیسمی و مقاومت رگی افزایش یافته می‌شود. ژن‌ها می‌توانند از هر طریقی در توسعه سندرم متابولیک تاثیر بگذارند [۱]. هر یک از اجزای کلیدی سندرم مثل چاقی، فشار خون، دیس لیپیدمیا و دیس گلیسمیا یک اساس ژنتیکی دارند که برای هر یک ژن‌های کاندید شناخته شده‌اند. این ارتباطات ممکن است توسعه سندرم را تسهیل یا غیرممکن سازند. به عنوان مثال چاقی شکمی در ارتباط با تنوع در *ADIPOQ* است که کدکننده آدیپونکتین است [۱۸]. به علاوه فشار خون در ارتباط با تنوع در *AGT* است که کدکننده آنژیوتنسینوژن است و غلظت لیپید پلاسما در ارتباط با تنوع در *APOE* و *APOC3* - ژن‌های کدکننده آپولیپوپروتئین‌های E و CIII - به ترتیب، است [۱۹]. در نتیجه تنوع‌های مرتبط با تک تک اجزای سندرم، می‌تواند با کل سندرم هم مرتبط باشد. به علاوه برخی محصولات ژنی می‌توانند از طریق مسیرهایی روی بیش از یکی از اجزای سندرم اثر بگذارند. به عنوان مثال، *NR3C1* که کدکننده گیرنده گلوکوکورتیکوئید است با چاقی، فشارخون و مقاومت به انسولین ارتباط دارد. *ADIPOQ* در ارتباط با دیابت، فشارخون و دیس لیپیدمیا است [۲۰، ۲۱]. *GNB3* که کدکننده زیرواحد $\beta 3$ پروتئین G است در ارتباط با چاقی و فشارخون است [۲۲، ۲۳]. تنوع در ژن‌های کدکننده فاکتورهای رونویسی مثل *FOXC2* و *SREBP1* مرتبط با حساسیت انسولین و غلظت پلاسمایی تری‌گلیسرید است [۲۴، ۲۵]. این ژن‌ها می‌توانند کاندیدهای مورد مطالعه برای فنوتیپ‌های سندرم متابولیک باشند.

۱-۳-۲ عوامل محیطی

از جمله عوامل محیطی موثر می‌توان عدم تحرک که باعث افزایش چاقی و تغییر در حساسیت به انسولین در ماهیچه‌ها می‌شود، را نام برد. پیری نیز به طور معمول باعث کاهش توده‌ی ماهیچه‌ای و به دنبال آن افزایش چربی بدن، به خصوص در ناحیه شکمی می‌شود که هر دوی این تغییرات باعث مقاومت به انسولین می‌شوند. حداقل دو راه برای تاثیر بافت چربی بر روی هموستاز گلوکز و فعالیت به عنوان جزء مهم در توسعه مقاومت به انسولین و ایجاد سندرم متابولیک وجود دارد [۱]. اول اینکه ذخیره بسیار بالای انرژی در بافت چربی باعث افزایش جریان اسیدهای چرب به سایر بافت‌ها و در پی آن افزایش ذخیره TG در بافت‌های محیطی می‌شود که باعث اختلال در سیگنال‌دهی انسولین و مهار ورود گلوکز و افزایش مقاومت به انسولین می‌شود. دوم اینکه بافت چربی یک عضو اندوکراین مهم در ترشح فاکتورهای التهابی که در کل به آنها

آدیپوسیتوکین یا آدیپوکین‌ها می‌گویند، است که اثر مستقیم روی حساسیت به انسولین دارند [۲۶]. هیچ شکلی وجود ندارد که جلوگیری از چاقی باعث کاهش اثرات منفی در ارتباط با سندرم متابولیک، مخصوصاً دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود.

۴-۱ شیوع سندرم متابولیک در کودکان و نوجوانان

به موازات افزایش چاقی در کل دنیا، وقوع دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک نیز در حال افزایش است که نهایتاً باعث بیماری‌های قلبی و مرگ زودرس می‌شود [۲۷]. طبق مطالعات انجام شده در چندین جمعیت بزرگ شیوع این سندرم در کودکان (۳ تا ۴ درصد) کمتر از نوجوانان است [۲۸-۳۰]. در یک مطالعه جمعیتی روی فاکتورهای خطر قلبی در کودکان سفید و سیاه پوست سندرم متابولیک با ۴ جزء تعریف می‌شود که بر این اساس شیوع سندرم متابولیک در کودکان سفید و سیاه به ترتیب ۴ و ۳ درصد بوده است [۲۹]. میزان شیوع در پسران (۶/۱٪) بیشتر از دختران (۲/۱٪) بوده است؛ بیشترین جزء غیرعادی یافت شده تری گلیسرید بالا و HDL پائین بوده است. در عوض شیوع قند ناشتای بالا کم بوده است.

شیوع سندرم متابولیک وابسته به سن است، به طوری که افزایش از ۶/۷٪ از افراد ۲۹-۲۰ سال به ۴۳/۵٪ در افراد ۶۹-۶۰ سال دیده می‌شود [۳۱]. این سندرم در جمعیت جوان تمام دنیا شیوع بالایی دارد که با شدت بیشتری در برخی نژادهای آسیایی دیده می‌شود [۱]. امروزه مشخص شده که سندرم متابولیک می‌تواند در زمان کودکی تشخیص داده شود و شیوع بالایی در در جوامع غربی دارد [۸]. داده‌های محدودی در رابطه با کشورهای در حال توسعه در این زمینه وجود دارد. مطالعات روی جوانان ایرانی یک شیوع نزدیک به ۲۳٪ سندرم متابولیک در جوامع شهری و روستایی را نشان داد. در این مطالعه مشخص شده است که متداول‌ترین اجزای سندرم متابولیک، پائین بودن HDL با شیوع ۶۹٪-۵۶٪ و افزایش TG با شیوع ۴۶٪-۵۴٪ است [۳۲]. این یافته‌ها این موضوع را تایید می‌کند که زمینه‌های نژادی در این نوع از دیس‌لیپیدمیا و سندرم متابولیک در این جمعیت دیده می‌شود.

مطالعه انجام گرفته در ایران نشان می‌دهد شیوع سندرم متابولیک در نوجوانان ایرانی (۲/۱٪) چهار برابر شیوع آن نسبت به نوجوانان آلمانی (۰/۵٪) است [۳۳]. در مطالعه دیگری شیوع سندرم متابولیک در کودکان ایرانی (۱٪) ده برابر شیوع آن در کودکان آلمانی (۰/۱٪) گزارش شده است [۳۴].

۵-۱ تاثیر قومیت بر روی سندرم متابولیک

طبق مطالعات انجام شده شیوع سندرم متابولیک در نوجوانان امریکایی بیشتر از اسپانیایی هاست (۳۱/۹٪) و نیز در بین سیاه پوستان (۲۱/۶٪) کمتر از سفیدپوستان (۲۳/۸٪) است [۳۵]. همچنین شیوع سندرم متابولیک در یک گروه کودکان چاق اسپانیایی (۸ تا ۱۳ سال) با سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ بررسی شد. به علاوه مشخص شد که ۳۰٪ کودکان اسپانیولی با اضافه وزن در خانواده‌ی با سابقه دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک دارند [۳۶]، بنابراین ۹ نفر از ۱۰ نفر کودک چاق اسپانیایی با سابقه دیابت ۲، حداقل یکی از علائم سندرم متابولیک را دارند که مشابه با گزارش‌ها در نوجوانان چاق امریکایی است [۲۸]. شیوع چاقی در نوجوانان آفریقایی-آمریکایی در ایالات متحده بالاست (۲۳/۶٪)، در حالیکه شیوع سندرم متابولیک در این افراد نسبت به سایر افراد دارای اضافه وزن، پائین‌تر است [۲۸، ۲۹]. این نوجوانان، TG پائین و HDL بالایی