

از ژنوم تا ژن: مروری بر ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی موثر بر بروز سندرم متابولیک

مریم السادات دانشپور^{۱*}، بهاره صدقاتی خیاط^۱، مهدی هدایتی^۱، فریدون عزیزی^۲

چکیده

مقدمه: شیوع بیماری‌های غیرواگیر مانند سندرم متابولیک در کشورهای در حال توسعه به شدت رو به افزایش می‌باشد. همزمانی بروز سه شرط بالینی از میان چاقی شکمی، افزایش فشار خون، افزایش قند ناشتا، افزایش تری گلیسرید و کاهش کلسترول با دانسیته بالا شرط تشخیص این سندرم می‌باشد. در مطالعه مروری حاضر به بررسی تغییرات ژنتیکی مرتبط با این سندرم در دنیا و در مطالعه قند و لیپید تهران پرداخته است.

روش‌ها: به منظور یافتن ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با سندرم متابولیک، بانک داده ژنوتیپ و فنوتیپ (dbGaP) و جستجوگر ژنتیک اپیدمیولوژی انسانی (HuGE navigator) بررسی گردیدند. همچنین، جهت بررسی مطالعات انجام شده در این زمینه در ایران و مطالعه قند و لیپید تهران از بانک اینترنتی PubMed نیز استفاده گردید.

یافته‌ها: ۳۰ فنوتیپ مرتبط با این سندرم انتخاب شد که ۲۱ فنوتیپ آن شاخص‌تر بودند. از بین پلی مورفیسم‌های مرتبط با سندرم متابولیک و یا فاکتورهای خطر آن ۱۷۳ پلی مورفیسم بعد از حذف نتایج مشابه باقی ماند. در انتها شش ناحیه ژنی که در ارتباط بیشتری با بروز این سندرم بودند باقی ماندند.

نتیجه‌گیری: شناسایی ژن‌های مسئول سندرم متابولیک به عنوان یک بیماری چند ژنی می‌تواند به ارتقای سطح درمان و پیشگیری کمک نماید. به طور کلی طی این مسیر نیازمند انجام مطالعات تکمیلی ژنتیکی از ده‌ها هزار نفر از افراد مبتلا به سندرم متابولیک در سطح کشور است، شناسایی و اولویت بندی بررسی این تغییرات ژنتیکی می‌تواند گامی به سمت جلو باشد.

واژگان کلیدی: مطالعه قند و لیپید تهران، سندرم متابولیک، ژنتیک، تغییر تک نوکلئوتیدی، ایران

۱- مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

***نشانی:** تهران، بزرگراه شهید چمران، ولنجک، خ یمن، ابتدای خیابان پروانه، پلاک ۲۴، کد پستی: ۱۹۸۵۷۱۷۴۱۳، تلفن: ۰۲۱۲۲۴۳۲۵۶۹

فاکس: ۰۲۱۲۲۴۱۶۲۶۴، پست الکترونیک: daneshpour@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۲/۱۹

تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۴/۰۱/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۲۵

مقدمه

به‌طور کلی، مبنای تحقیقات زیستی بر اساس دسترسی به اطلاعات ملکولی و جمعیتی است. از این رو بررسی پُلی مورفیسیم‌های موجود در ژنوم را می‌توان نقطه شروعی مناسب برای تحقیق در سطح ملکولی بر مبنای ساختار سیستم‌های بیولوژیکی پیچیده و بررسی ارتباط آن‌ها با یکدیگر به جهت برآورد سطح سلامت جامعه دانست.

در سطح جهانی همزمان با پیشرفت روزافزون تکنولوژی، شیوع بیماری‌های غیرواگیر^۱ به‌خصوص در کشورهای در حال توسعه به‌سرعت در حال افزایش است [۱]. شدت بروز این بیماری‌ها بسته به حضور یا عدم حضور عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی و عروقی مانند مصرف دخانیات، عدم تعادل فشار خون، تغییرات سطح لیپیدها در خون محیطی و حضور یا ایجاد نقایصی در سازوکارهای تنظیمی سطح گلوکز، متفاوت می‌باشد. در طی ۲۰ سال گذشته مطالعه آینده‌نگر قند و چربی تهران^۲ به‌منظور بررسی شیوع بیماری‌های غیر واگیر در جمعیت تهران به جمع آوری منبع بزرگی از اطلاعات فردی، بالینی، تغذیه‌ای، بیوشیمیایی و ژنتیکی در یک جمعیت ۱۵ هزار نفره پرداخته است که نتایج حاصل از آن به‌صورت مقالات متعدد منتشر شده است [۳، ۲]. یکی از فراوان‌ترین بیماری‌های غیرواگیر در این جمعیت سندرم متابولیک^۳ می‌باشد که اساس آن بر مبنای ترکیب تعدادی از فاکتورهای خطر مربوط به بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع دو است که بر اساس تعاریف متعددی معرفی شده‌اند [۴-۲]. عوامل عمده‌ای که به‌صورت مستقیم با سندرم متابولیک در ارتباط هستند عبارتند از: چاقی، افزایش تری‌گلیسرید خون، عدم تحمل گلوکز، فشار خون بالا و مقاومت به انسولین [۵، ۳]. لذا تشخیص سندرم متابولیک در یک فرد می‌تواند نشانه‌ای از تجمع فاکتورهای خطر بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت باشد که خود منجر به افزایش مرگ و میر در جوامع انسانی می‌شود [۶]. به‌دلیل اهمیت این موضوع، تاکنون مطالعات زیادی به‌منظور تعیین میزان شیوع سندرم متابولیک، اعم از مطالعات فردی و خانوادگی و بررسی‌های مروری بر مطالعات گذشته در جهان انجام پذیرفته است [۷، ۶، ۳]. از

سوی دیگر مطالعات توارث پذیری نشان داده‌اند که بیماری سندرم متابولیک با فرکانس ۱۰ تا ۳۰ درصد قابل توارث است و که احتمال به ارث رسیدن فاکتورهای خطر سندرم متابولیک به فرزندان از طرف مادر بیشتر از پدر است [۸-۶]. علاوه بر این هر یک از عوامل تأثیر گذار بر سندرم متابولیک با تعداد زیادی ژن و جهش‌های نقطه‌ای با اثر پلیوتروپی^۴ در ارتباط هستند [۹]. از آنجا که سندرم متابولیک مجموعه‌ای از عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی و عروقی می‌باشد، بررسی تک تک این عوامل در کنار بررسی کلی آن‌ها به‌عنوان سندرم راهکار مناسبی به محققان ارائه می‌دهد. با توجه به حجم زیاد داده‌های نسل جدید تعیین توالی، امروزه دانشمندان جهت تعیین ارتباط تغییرات ژنوتیپی و فنوتیپی مخصوصاً در صفات چند عاملی نیاز روز افزونی به مقایسه نتایج به‌دست آمده از پایگاه‌های ژنتیکی داده دارند. بدین منظور تعداد زیادی پایگاه اطلاعاتی جهت نگهداری داده‌ها، زیر نظر مؤسسات و دانشگاه‌های معتبر دنیا، تاسیس شده‌اند. به‌منظور دستیابی به یک جمع بندی جامع و نیز ترسیم راهی روشن برای تحقیقات پیش روی محققان ایرانی، دسته بندی مطالب ارایه شده توسط هر یک از این بانک‌های اطلاعاتی امری ضروری و اجتناب ناپذیر است. از این رو مقاله مروری حاضر بر آن است تا با مرور مقالات منشر شده در مهم‌ترین بانک‌های اطلاعاتی ژنتیکی از قبیل HuGE^۵ و PheGenI^۶ به بررسی و اولویت بندی نتایج به‌دست آمده در زمینه سندرم متابولیک در مطالعه قند و چربی تهران و جمعیت ایرانی و سایر مراکز پژوهشی دنیا پردازد.

روش‌ها

معیارهای استراتژیک جستجو و نحوه تعیین واجد شرایط بودن مطالعات: در نخستین مرحله به‌منظور انتخاب ژن‌های کاندید، از پایگاه اطلاعاتی موتور جستجوگر HuGE از بخش *phenopedia* به‌عنوان یک بانک در زمینه ارتباط بین ژنتیک و اپیدمیولوژی در بیماری‌های انسانی استفاده شد [۱۱]. سپس اطلاعات به‌دست آمده با ژن‌های کاندید استخراج شده از مقالات مرتبط و سایت شده در PubMed، ادغام شدند. در مرحله بعد به جهت ارزیابی میزان اهمیت و ارتباط ژن‌های

^۴ pleiotropic effects

^۵ HuGE Navigator

^۶ Phenotype-Genotype Integrator (PheGenI)

^۱ non-communicable disorders (NCDs)

^۲ The Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS)

^۳ Metabolic syndrome X (MetS)

مرتبط با عوامل بالینی، محیطی و بیوشیمیایی بودند که از مطالعه خارج شدند (نمودار شماره ۱).

در مطالعه حاضر، از بین فاکتورهای خطر مرتبط با سندرم متابولیک، تمرکز اصلی بر روی چهار فاکتور اصلی چاقی، دیابت، فشار خون و چربی خون بوده است. در این راستا ۲۱ فنوتیپ از بین ۳۰ فنوتیپ مرتبط با سندرم متابولیک بعد از آنالیز انتخاب و در داخل مطالعه گنجانده شده‌اند (جدول ۱). از بین پُلی مورفیسیم‌های مرتبط با سندرم متابولیک و یا فاکتورهای خطر آن ۱۷۳ پُلی مورفیسیم بعد از حذف نتایج مشابه باقی ماند که لیست آن‌ها در پیوست شماره یک مقاله قابل مشاهده است.

یافته‌ها

مهم‌ترین ژن‌های مورد مطالعه در سندرم متابولیک در سطح جهانی

ژن توده چربی و چاقی (FTO)^۴: مطالعات ژنتیکی در سطح مطالعه قند و چربی تهران و همچنین مطالعات جهانی نشان داده‌اند که سندرم متابولیک نقش مهمی در متابولیسم چربی در بدن دارد [۱۴-۲۲، ۸، ۷] در این میان ژن FTO همواره به‌عنوان یکی از فاکتورهای موثر در ابتلاء به سندرم متابولیک مطرح می‌شود و جزء ژن‌های بحث برانگیز در ارتباط با این سندرم شناخته شده است. آنزیم ۲-اگزوکلوپتات و وابسته به اسید نوکلئوتید دمتیلاز توسط FTO در بافت‌های متفاوتی بیان و ترجمه می‌شود. نتایج اغلب مطالعات ژنتیکی انسانی انجام شده در این زمینه نشان دهنده ارتباط بین این ژن با بیماری‌هایی چون دیابت نوع دو [۲۵-۲۳]، چاقی [۲۸-۲۶] و سندرم متابولیک است. مطالعات جمعیتی و همچنین آنالیزهای متا انجام شده بر روی این ژن مشخص کرده‌اند پُلی مورفیسیم rs۹۹۳۹۶۰۹ با نسبت شانس ۱/۱۹ (۱/۱۲۰۹۵٪-۱/۲۷؛ CI)؛ ۱۰-۷x۱/۳۸ (P) بیشترین ارتباط را بین FTO و سندرم متابولیک نشان می‌دهد [۲۹، ۳۰]. همچنین دو پُلی مورفیسیم دیگر به نام‌های rs۱۴۲۱۰۸۵ و rs۸۰۵۰۱۳۶ [۲۹، ۳۱] ارتباط معناداری را با سندرم متابولیک نشان داده‌اند [۳۲، ۳۳].

به‌دست آمده با سندرم متابولیک و فاکتورهای خطر از gene prospector (بخشی از موتور جستجوگر HuGE) استفاده شد. در آخرین مرحله نیز پُلی مورفیسیم‌های مرتبط با سندرم متابولیک مطابق با اطلاعات PheGenI [۱۲]، و با توجه به نتایج کاتالوگ NHGRI [۱۳] در مطالعات همبستگی گسترده ژنوم^۱ و همچنین OMIM و dbSNP (بخش‌هایی از بانک اطلاعاتی NCBI^۲) جمع‌آوری و دسته‌بندی شدند. با در نظر گرفتن اطلاعات جمع‌آوری شده مرتبط با ژن‌ها و پُلی مورفیسیم‌های مرتبط با سندرم متابولیک در هر مرحله، چهار ژن و دو خوشه ژنی با توجه به بیشترین مطالعات متاآنالیز و همبستگی گسترده ژنوم طبقه‌بندی گردید و با در نظر گرفتن بالاترین سطح اطمینان گزارش شده برای پُلی مورفیسیم‌های مورد نظر لیست نهایی تهیه شد.

معیار مورد پذیرش بودن مقالات در این بررسی شامل سندرم متابولیک به‌عنوان یافته، پژوهشی بودن مقاله، بررسی بر روی نمونه انسانی و در نهایت چاپ مقاله به زبان انگلیسی بوده است. ژن‌های مورد بررسی در این مقاله مروری از بین ۹۴۸ مقاله سایت شده در PubMed و HuGE و همچنین پُلی مورفیسیم‌های نقطه‌ای (SNPs)^۳ به کمک PheGenI و HuGE انتخاب شدند. در PheGenI واژه مورد جستجو "metabolic syndrome x [text MesH]" بود که نتیجه به‌دست آمده ارتباط این سندرم در ۳۰ فنوتیپ متفاوت با SNP‌های مختلف را نشان داد (جدول ۱). به‌نظر جستجوی مقالات منتشر شده مرتبط با مطالعه قند و چربی تهران در PubMed از دو کلید واژه "syndrome metabolic" و "Tehran Lipid and Glucose Study" استفاده شد که از بین ۱۲۳ مقاله یافت شده ۶۳ مقاله انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین برای جمع‌آوری مطالعات مربوط به جمعیت ایران به کمک کلید واژه‌های "metabolic syndrome" و "Iran" ۳۰۸ مطالعه از بین ۳۵۹ مطالعه به این مقاله مروری اضافه شدند. شایان ذکر است که در میان مقالات مورد بررسی تنها ۶ مقاله که سه عدد از آن‌ها مربوط به مطالعه TLGS و سه عدد دیگر مربوط به سایر نقاط ایران بودند به دست آمد. مابقی مطالعات در برگیرنده اطلاعاتی

^۱ NHGRI genome-wide association study (GWAS) catalog data

^۲ National Center for Biotechnology Information (NCBI)

^۳ Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

^۴ Fat Mass and Obesity Associated (FTO)

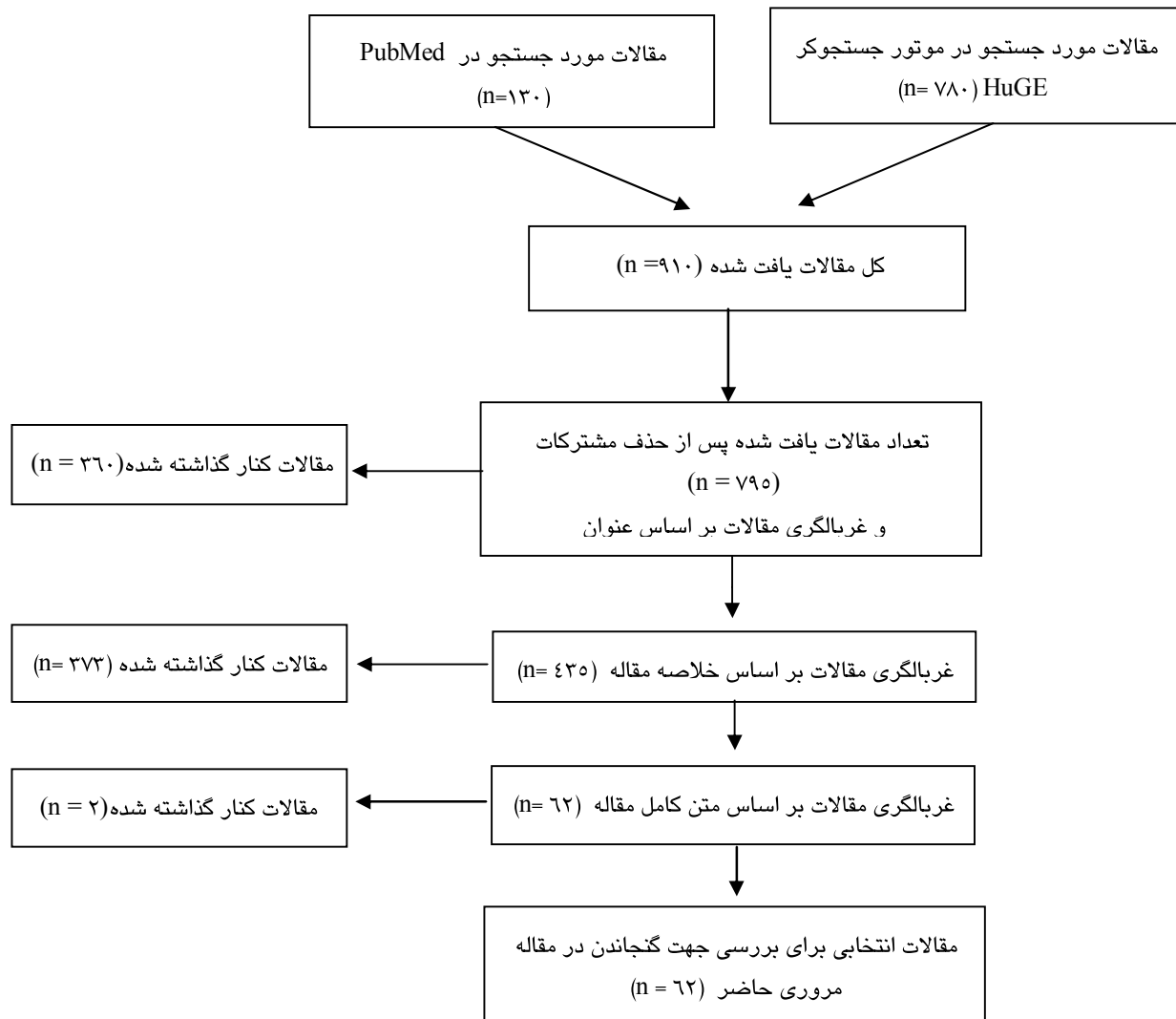
جدول ۱- صفات‌های مرتبط با سندرم متابولیک

سندرم متابولیک			
فشار خون بالا	چربی‌ها	چاقی	دیابت
فشار خون*	کلسترول HDL*	تولد هنگام وزن	قند خون*
تعیین فشار خون	کلسترول LDL*	نمایه توده بدن*	دیابت*
فشار خون	لیپوپروتئین HDL*	وزن بدن*	دیابت نوع یک*
	لیپوپروتئین LDL*	وزن بدن و اندازه گیری چاقی*	دیابت نوع دو*
	تری گلیسیرید*	دور کمر*	دیابت بارداری*
	لیپیدها*	نسبت دور کمر به دور باسن*	رتینوپاتی دیابتی
			آزمون تحمل گلوکز
			گلوکز ترنسپورتر نوع دو
			گلوکز*
			گلوکز یلکرامیداز
			انسولین
			مقاومت به انسولین*

* دارای پلی مورفیسم‌های مشترک با سندرم متابولیک هستند

جدول ۲- ژن‌های انتخاب شده به همراه رفرانس

ژن	کروموزوم	سطح معنی داری	رفرانس
GCKR	۲		
۷۸۰۰۹۴rs		۲۰E-۶/۰۰	۳۲
۷۸۰۰۹۳rs		۱۲E-۲/۰۰	۲۹
ADIPOQ	۳		
۲۲۴۱۷۶۶ rs		۰۲E-۳/۳۰	۴۱/۵۱
APOA1/C3/A4/A5	۱۱		
۲۲۶۶۷۸۸ rs		۱۶E-۲/۰۰	۲۹
۶۵۳۷۴۸ rs		۱۰E-۱/۰۰	۳۲
BUD13/ZNF259	۱۱		
۱۰۷۹۰۱۶۲ rs		۱۶E-۷/۰۰	۲۹
۱۱۸۲۵۱۸۱ rs		۰۹E-۳/۰۰	۲۹
۱۱۸۲۰۵۸۹ rs		۰۹E-۶/۰۰	۲۹
۹۶۴۱۸۴ rs		۳۱E-۳/۰۰	۳۲
۲۰۷۵۲۹۰ rs		۱۶E-۱/۰۰	۲۹
۲۲۶۶۷۸۸ rs		۱۶E-۲/۰۰	۲۹
۱۱۸۲۳۵۴۳ rs		۰۹E-۳/۰۰	۲۹
۱۲۲۸۶۰۳۷ rs		۰۸E-۱/۰۰	۲۹
FTO	۱۶		
۹۹۳۹۶۰۹ rs		۰۷E-۱/۳۸	۲۵
۱۴۲۱۰۸۵ rs		۰۳E-۶/۰۰	۲۵
۸۰۵۰۱۳۶ rs		۰۳E-۸/۰۰	۲۵
CETP	۱۶		
۲۴۷۶۱۷ rs		۶۰E-۹/۰۰	۳۲
۱۷۳۵۳۹ rs		۱۶E-۱/۰۰	۲۹
۳۷۶۴۲۶۱ rs		۱۳E-۳/۰۰	۲۹
۹۹۳۹۲۲۴ rs		۱۲E-۷/۰۰	۲۹



نمودار ۱- مراحل انتخاب مقاله

مستقیمی بر بروز سندرم متابولیک را از خود نشان داده‌اند [۳۵]، [۱۰]. از میان مطالعات متعدد انجام شده بر روی تغییرات ژنی CETP، بیشترین مطالعات مربوط به پلی مورفیسمی با نام rs۷۰۸۲۷۲ می‌باشد که به صورت عمومی با نام (TaqIB G→A خوانده می‌شود [۳۶، ۳۷]. پلی مورفیسم‌های معروف دیگری نیز برای این ژن معرفی شده‌اند (rs۱۷۳۵۳۹ $\times 10^{-9}$ و rs۹۹۳۹۲۲۴ $\times 10^{-12}$)؛ (P=۳/۳ $\times 10^{-13}$ rs۳۷۶۴۲۶۱) و (P=۶/۹ که با اجزاء سندرم متابولیک در ارتباط هستند [۳۴] که موجب افزایش سطح HDL-C و کاهش سطح تری گلیسرید می‌شوند [۱۰]. علاوه بر این پلی مورفیسم‌ها، پلی مورفیسم rs247617 نیز ارتباطی بسیار قوی (P=۹/۳۱ $\times 10^{-6}$) با

پروتئین انتقال دهنده کلسترول استریفیه (CETP)^۱: این ژن بر روی کروموزوم ۱۶ قرار داشته که به میزان گسترده‌ای در بافت‌های محیطی و کبد بیان می‌شود [۱۰]. از جمله مهم‌ترین وظایف این ژن انتقال استرهای کلسترول HDL-C به لیپوپروتئین‌های غنی از TG است که در نتیجه این عمل مقدار کلسترول HDL-C در پلاسما خون کاهش می‌یابد. این سازوکار نشان از ارتباط این ژن با سندرم متابولیک دارد [۳۴]. از سوی دیگر نتایج به دست آمده از مطالعات همبستگی گسترده ژنوم نیز بر اهمیت این ژن بر فرآیندهای متابولیسم تاکید داشته‌اند که بر اساس آن‌ها تغییرات ژنتیکی CETP اثرات

¹ The cholesterol ester transfer protein (CETP)

APOA5 بر تنظیم سطح تری گلیسرید و مهار تولید HDL در انسان و دیگر موجودات زنده به اثبات رسیده است [۴۵، ۱۰]. یکی از معروف ترین پلی مورفیس‌های این ژن rs۲۲۶۶۷۷ است که ارتباط پلیوتروپی با فنوتیپ‌های گوناگونی از قبیل HDL-C، سندرم متابولیک، TG-BP و WC-TG نشان داده است (P= ۲/۰۰۰ X 10^{-۱۱}) [۳۴]. پلی مورفیس دیگری که در مطالعات متا آنالیز مورد مطالعه قرار گرفته است با نام T۱۱۳۱C (rs۶۶۲۷۹۹) شناخته می‌شود [۴۷-۴۵]. علاوه بر پلی مورفیس‌های ذکر شده ارتباط میان پلی مورفیس‌های rs۶۶۲۷۹۹ و rs۳۱۳۵۵۰۶ (G56C) نیز با سندرم متابولیک به اثبات رسیده است. بر مبنای این مطالعات دو آلل C و G به ترتیب مربوط به عنوان آلل‌های موتانت این دو پلی مورفیس شناخته می‌شوند [۱۰]. اگرچه باید همواره به یاد داشت که ارتباطات ژنی و پلی مورفیمی این ژن با این سندرم در جمعیت‌های متفاوت به صورت متفاوتی گزارش شده است [۴۶].

خوشه ژنی مربوط به BUD13 و ZNF259: این دو ژن در میان خوشه ژنی APO بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارند. در این میان دو پلی مورفیس rs۱۰۷۹۰۱۶۲ (P= ۷/۰۰۰ X 10^{-۱۶}) و rs۲۰۷۵۲۹۰ (P= ۲/۰۰۰ X 10^{-۹}) BUD13 به ژن ZNF259 مربوط به ژن ZNF259 به طور روشنی با بعضی از عوامل موثر بر سندرم متابولیک از قبیل تری گلیسرید، فشار خون، HDL-C و گلوکز در ارتباط هستند [۳۴]. به طور کلی لیست گسترده‌ای از پلی مورفیس‌های این دو ژن وجود دارد که به طور عمده ارتباط تنگاتنگی را با تری گلیسرید و سایر فاکتورهای سندرم متابولیک نشان می‌دهند، که از این میان می‌توان به rs۱۱۸۲۵۱۸۱ (P= ۳/۰۰۰ X 10^{-۹}) و rs۱۱۸۲۳۵۴۳ (P= ۳/۰۰۰ X 10^{-۹}) در ژن BUD13 و rs۱۲۲۸۶۰۳۷ (P= ۱/۰۰۰ X 10^{-۸}) در ژن ZNF259 اشاره کرد [۳۳، ۳۴].

ژن تنظیم کننده گلوکوکیناز (GCKR): این ژن‌ها عمدتاً در سلول‌های کبد و سلول‌های بتا پانکراس بیان می‌شوند. محصول این ژن پروتئین تنظیم کننده گلوکوکیناز است که مسئولیت تنظیم گلیکولیز را بر عهده دارد [۴۸]. به طور کلی مطالعات گسترده بر روی این ژن نشان دهنده ارتباط مسقیم آن با سندرم

HDL به عنوان یکی از عوامل اصلی سندرم متابولیک نشان داده است [۳۸].

خوشه ژنی APOA1/C3/A4/A5: این گروه از ژن‌ها روی باند ۲۳ بازوی کوچک کروموزوم ۱۱ قرار دارند. عوامل چربی مرتبط با سندرم متابولیک اعم از تری گلیسرید، کلسترول و HDL-C با این ناحیه کروموزومی در ارتباط هستند [۳۷-۴۰]. همچنین نتایج یک مطالعه گسترده ژنومی بر روی چهار گروه مختلف نشان دهنده ارتباط این خوشه ژنی با سندرم متابولیک بود [۳۸]. قابل ذکر است که از میان تمامی این آپولیپروتئین‌ها ژن APOA5 بیشترین ارتباط را با HDL-C نشان داده است [۳۷].

الف) آپولیپروتئین A1 (APOA1): محصول نهایی این ژن وظیفه اتصال HDL به انتقال دهنده‌های سلولی همچون ABCA1^۲ را بر عهده دارد [۳۷]. در طی این فرآیند پروتئین ABCA1 به HDL متصل شده و عمل انتقال رخ می‌دهد [۴۱]. یکی دیگر از نقش‌های ABCA1 فرم دهی و بیان HDL در سلول‌های بتا پانکراس می‌باشد [۴۲]. به طور کلی نارسایی در آپولیپروتئین‌ها با هایپر لیپیدمی ارتباط مستقیم دارد [۴۱] و سه پلی مورفیس rs۶۷۰، rs۵۰۶۹ و rs۵۰۷۰ در این ژن با HDL ارتباط معناداری را نشان می‌دهند [۴۳].

ب) آپولیپروتئین C3 (ApoC3): این آپولیپروتئین از کبد و روده ترشح می‌شود [۴۴]. به نظر می‌رسد عملکرد ApoC3 اثری مهار کننده بر روی عملکرد LPL دارد. علاوه بر این تری گلیسریدهای غنی از لیپوپروتئین‌ها و ذرات HDL شامل آپولیپروتئین C3 می‌باشند [۳۷]. دو پلی مورفیس معروف این ژن rs۲۸۵۴۱۱۶ (rs2854117 C>T) و rs۴۵۵T->C) (-) به ترتیب با غلظت بالای تری گلیسرید و مقاومت به انسولین و همچنین اختلالات چربی خون در ارتباط می‌باشند [۴۴].

ج) آپولیپروتئین A5: این ژن شامل ۴ اگزون و ۳ اینترون می‌باشد که به طور عمده با VLDL، HDL و Chylomicrons قابل ردیابی می‌باشند. بر مبنای تحقیقات انجام شده اثر

¹ Apolipoprotein A1

² ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1 (ABCA1)

³ apolipoprotein C-III (ApoC3)

⁴ apolipoprotein A-V (APOA5)

⁵ Zinc finger protein 259 (ZNF259) and BUD13 homolog [S. cerevisiae] (BUD13) cluster

⁶ glucokinase (hexokinase 4) regulator (GCKR)

پُلی مورفیسیم‌های مختلفی پرداخته‌اند. Esteghamati و همکاران وی اثر دو پُلی مورفیسیم آدیپونکتین در بیماران مبتلا به آسیب‌های عروق کرونری و دیابت نوع دو را مورد بررسی قرار دادند. این دو پُلی مورفیسیم عبارت‌اند از $G > +\Delta 5T$ و $G > +\Delta 7T$. آن‌ها دریافتند حضور آلل T در $G > +\Delta 7T$ با کاهش خطر ابتلا به CAD در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو همراه است. همچنین، آن‌ها دریافتند دو هاپلو تیپ $T - \Delta 5T$ و $G > +\Delta 5T$ با کاهش خطر ابتلا به CAD همراه است [۵۷]. مطالعه دیگری نیز در ارتباط با این پُلی مورفیسیم‌ها و دیابت نوع دو در افراد چاق انجام و نتایج به دست آمده حاکی از آن بود که، حضور آلل T در $G > +\Delta 5T$ بیش از دیگر پُلی مورفیسیم‌ها امکان ابتلا به دیابت نوع دوم را در این افراد بالا می‌برد [۴۹]. یک مطالعه در شهرستان رفسنجان در جنوب شرق ایران، علاوه بر تغییرات ذکر شده، پُلی مورفیسیم $A > +\Delta 9G$ -۱۱۳۹ را نیز مورد بررسی قرارداد و نشان داد که آدیپونکتین با برخی از اجزای مورفیسیم در هر دو گروه زنان و مردان با سایز دور کمر و نمایه توده بدنی در ارتباط است [۵۸].

ژن **ABCA1**: از آنجایی که غلظت کم HDL-C یکی از شایع‌ترین اختلالات چربی خون در جمعیت ایرانی است، برخی از مطالعات به جهت یافتن تغییرات ژنی موثر بر این بیماری ژن ABCA1 را مورد بررسی قرار داده‌اند. ژن ABCA1 به‌عنوان یکی از عوامل کاهش دهنده سطح HDL پلاسما در نظر گرفته می‌شود [۵۹]. در طی یک مطالعه در تهران، ارتباط سطح چربی خون با $\Delta 2330806$ مورد بررسی قرار گرفته شد و طبق بررسی‌های انجام شده این پُلی مورفیسیم که با تغییر نوکلئوتیدی در موقعیت ۱۰۵۱ بر روی کروموزوم ۹ همراه است به جز با غلظت آپو A1 هیچ گونه ارتباط معنی‌داری را با میزان چربی خون از خود نشان نمی‌دهد. به استناد این تحقیق، این پُلی مورفیسیم را به‌عنوان شاخص مناسبی برای بررسی HDL-C در جامعه ما پیشنهاد کردند [۵۹].

پُلی مورفیسیم‌های مطالعه شده در جمعیت مطالعه قند و چربی تهران

خوشه ژنی **APOA1/C3/A4/A5**: به‌طور کلی این خوشه در جمعیت مطالعه قند و چربی تهران مورد بررسی قرار گرفته

متابولیک و فاکتورهای خطری چون سطح انسولین، قند خون ناشتا و مقاومت به انسولین است. ارتباط بین یکی از پُلی مورفیسیم‌های معروف این ژن $rs780094$ و سندرم متابولیک ($P = 6/00 \times 10^{-12}$) با TG و TG/HDL/WC به‌عنوان یک رابطه مثبت گزارش شده است اگرچه این پُلی مورفیسیم با قند خون دارای رابطه منفی است [۳۸]. همچنین پُلی مورفیسیم $rs780093$ با سطح معنی‌داری ($P = 2/00 \times 10^{-12}$) با فشار خون بالا، تری‌گلیسرید و دور کمر ارتباط نشان داده است [۳۸، ۳۴]. همچنین، GCKR با تری‌گلیسرید سرم و قند خون ۲ ساعته (OGTT) در ارتباط است [۴۸].

آدیپونکتین (ADIPOQ):^۱ در میان نتایج به دست آمده در مسیر یافتن مناسب‌ترین ژن‌ها به جهت بررسی سندرم متابولیک، ژن آدیپونکتین بیشترین امتیاز را در موتور جستجوگر HuGE به خود تخصیص داده است. آدیپونکتین نوعی سایتوکاین می‌باشد و از بافت چربی نشأت گرفته است و جایگاه آن بر روی بازوی بلند کروموزوم ۳ است [۴۹]. به‌عنوان عملکرد این ژن می‌توان به اثرات ضد التهاب، ضد دیابت و ضد آتروژنز آن اشاره کرد و سطح پایین آن با سندرم متابولیک، دیابت نوع دو، مقاومت به انسولین و بیماری چاقی ارتباط نشان داده است. به‌طور کلی از پُلی مورفیسیم‌های این ژن به‌عنوان نوعی میانجی برای سندرم متابولیک یاد می‌شود [۵۰] که در سه تحقیق مجزا مطالعه گسترده ژنومی نیز این ارتباط به ثبت رسیده است [۵۳-۵۱]. بیشترین تحقیقات بر روی پُلی مورفیسیم $rs1501299$ بوده است که نتایج متناقضی را در ارتباط با سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین در جوامع مختلف از خود نشان داده است [۱۰، ۵۴]. مطالعات متا بر روی جمعیت چینی با تحقیق بر روی ۱۳ مطالعه در گذشته بیان می‌دارند $rs2241766$ در این جمعیت با سندرم متابولیک کاملاً در ارتباط است [۵۶، ۵۵] اما در تعداد زیادی از مقالات معتبر، سطح معنی‌داری معتبری برای پُلی مورفیسیم‌های ADIPOQ یافت نشد.

پُلی مورفیسیم‌های مطالعه شده در سطح ایران

آدیپونکتین (ADIPOQ): برخی از مجادلات مربوط به اثر ژن ADIPOQ در سندرم متابولیک در جوامع مختلف وجود دارد. برخی از مطالعات انجام شده در جمعیت ایران نیز به بررسی

¹ Adiponectin, C1Q and collagen domain containing (ADIPOQ)

است که با کمک این بانک‌های اطلاعاتی لیستی از مطرح‌ترین ژن‌های مرتبط سندرم متابولیک تهیه گردد. این مطالعه همچنین به معرفی مهم‌ترین یافته‌های ژنتیکی مربوط به این سندرم در مطالعات داخلی ایران و مطالعه قند و لیپید تهران نیز پرداخته است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ژن توده چربی و چاقی (FTO)، پروتئین انتقال دهنده کلسترول استریفیه (CETP)، خوشه ژنی APOA1/C3/A4/A5، خوشه ژنی BUD13 و ZNF259، ژن تنظیم کننده گلوکوکیناز (GCKR) و آدیپونکتین (ADIPOQ) بر طبق این استراتژی تحقیق در صدر ژن‌های کاندید قرار گرفتند (جدول ۲). این ادعا صرفاً بر مطالعه این ژن‌ها قرار نگرفته بلکه مطالعه این نواحی ژنی را در صدر تحقیقات در این زمینه قرار می‌دهد. چهار ژن و تعدادی از پلی مورفیس‌ها ارتباط معنی‌داری را با این سندرم نشان داده‌اند تعداد زیادی از این ژن‌ها در مسیرهای سوخت و ساز چربی نقش کلیدی را به عهده دارند [۳۸]. شناسایی ژن‌های مسئول سندرم متابولیک به‌عنوان یک بیماری چند ژنی می‌تواند به بهبود سطح درمان و پیشگیری کمک نماید. به‌طور کلی طی این مسیر نیازمند انجام مطالعات تکمیلی ژنتیکی از ده‌ها هزار نفر از افراد مبتلا به سندرم متابولیک در سطح کشور است شناسایی و اولویت بندی بررسی این تغییرات ژنتیکی می‌تواند گامی به سمت جلو باشد.

است و پنج عدد از پلی مورفیس‌های مربوط به آن با رویکردی به سطح چربی خون مورد آنالیز قرار گرفته که در آن سطح معنی‌داری در بین دو گروه مرد و زن مشاهده نشد و البته تحقیقات در همین مطالعه نشان دادند هاپلوتایپی از APOA1/C3/A5 می‌تواند با سطح چربی خون در ارتباط باشند [۱۵].

پروتئین استر ترانسفر کلسترول (CETP): بر اساس مطالعات انجام شد بر روی بیماران مبتلا به سندرم متابولیک و در مطالعه قند و چربی تهران، اظهار داشته‌اند که پلی مورفیس TaqIB (rs۷۰۸۲۷۲) واقع در ایترون شماره یک با غلظت بالای HDL-C و کاهش فعالیت CETP در ارتباط است [۱۹].

بحث و نتیجه‌گیری

با پیشرفت علم ژنتیک و اضافه شدن روز افزون اطلاعات ژنتیکی به بانک‌های داده قدرت تصمیم‌گیری در خصوص انتخاب بهترین گزینه جهت بررسی ژنتیکی کاهش می‌یابد. در این راستا بانک‌های اطلاعاتی در صدد جمع‌آوری سیستماتیک اطلاعات و نگهداری آن می‌باشند. کار این بانک‌های اطلاعاتی به حدی سخت و جدی است که افرادی موظف هستند که در هر لحظه ورود اطلاعات جدید به بانک داده را ثبت نمایند و به اطلاعات قبلی بیافزایند. در مطالعه حاضر تلاش بر آن بوده

مآخذ

1. Boutayeb A, Boutayeb S, and Boutayeb W. Multimorbidity of non communicable diseases and equity in WHO Eastern Mediterranean countries. *Int J Equity Health* 2013; 12(1): p. 60.
2. Azizi F, et al. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61(1): p. 29-37.
3. Hadaegh F, et al. Do different metabolic syndrome definitions predict cerebrovascular events and coronary heart disease independent of their components?: 9 years follow-up of the tehran lipid and glucose study. *Stroke* 2012; 43(6): p. 1669-71.
4. Alberti, KG, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): p. 1640-5.
5. Reaven GM, and Chen YD. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4(7): p. 639-52.
6. Povel, CM, Boer JM, and Feskens EJ. Shared genetic variance between the features of the metabolic syndrome: heritability studies. *Mol Genet Metab* 2011; 104(4): p. 666-9.
7. Zarkesh M, et al. Heritability of the metabolic syndrome and its components in the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Genet Res (Camb)* 2012; 94(6): p. 331-7.
8. Azizi F, et al. Familial Aggregation of the Metabolic Syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. *Ann Nutr Metab* 2009; 54(3): p. 189-96.
9. Povel CM, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) involved in insulin resistance, weight regulation, lipid metabolism and inflammation in

- relation to metabolic syndrome: an epidemiological study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: p. 133.
10. Povel CM, et al. Genetic variants in lipid metabolism are independently associated with multiple features of the metabolic syndrome. *Lipids Health Dis* 2011; 10: p. 118.
 11. Povel CM, et al. Metabolic syndrome model definitions predicting type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2013; 36(2): p. 362-8.
 12. Phenotype-Genotype Integrator. 2013, Bethesda: National Center for Biotechnology Information.
 13. D Welter JM, Morales J, Burdett T, Hall P, Junkins H, Klemm A, Flicek P, Manolio T, Hindorff L, Parkinson H. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. 2014; 42.
 14. Daneshpour MS, et al. Allele frequency distribution data for D8S1132, D8S1779, D8S514, and D8S1743 in four ethnic groups in relation to metabolic syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. *Biochem Genet* 2009; 47(9-10): p. 680-7.
 15. Daneshpour MS, et al. Haplotype analysis of Apo A1-CIII-AIV gene cluster and lipids level: Tehran Lipid and Glucose Study. *Endocrine* 2011; 41(1): p. 103-10.
 16. Daneshpour MS, et al. Haplotype frequency distribution for 7 microsatellites in chromosome 8 and 11 in relation to the metabolic syndrome in four ethnic groups: Tehran Lipid and Glucose Study. *Gene* 2012; 495(1): p. 62-4.
 17. Daneshpour MS, et al. 8q24.3 and 11q25 chromosomal loci association with low HDL-C in metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(10): p. 1105-12.
 18. Faam B, et al. Association between TPO gene polymorphisms and Anti-TPO level in Tehranian population: TLGS. *Gene* 2012; 498(1): p. 116-9.
 19. Kashani Farid MA, et al. Association between CETP Taq1B and LIPC -514C/T polymorphisms with the serum lipid levels in a group of Tehran's population: a cross sectional study. *Lipids Health Dis* 2010; 9: p. 96.
 20. Sarbakhsh P, et al. Logic regression analysis of association of gene polymorphisms with low HDL: Tehran Lipid and Glucose Study. *Gene* 2013; 513(2): p. 278-81.
 21. Zadeh-Vakili A, et al. Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS. *Gene* 2013; 515(1): p. 193-6.
 22. Daneshpour M, et al. Association of genetic variants of Apo E gene with TG, Apo B and LDL-C in Tehranian individuals with or without Combined HDL/LDL-Cholesterol Phenotype, in 11th *International Congress on Obesity* 2010; Stockholm.
 23. Vasan SK, et al. FTO genetic variants and risk of obesity and type 2 diabetes: A meta-analysis of 28,394 Indians. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22(3): p. 964-70.
 24. Kalnina I, et al. Polymorphisms in FTO and near TMEM18 associate with type 2 diabetes and predispose to younger age at diagnosis of diabetes. *Gene* 2013; 527(2): p. 462-8.
 25. Freathy RM, 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): p. 1419-26.
 26. Attaoua R, 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): p. 476-83.
 27. Cheung CY, et al. Genetic variants associated with persistent central obesity and the metabolic syndrome in a 12-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(3): p. 381-8.
 28. Steemburgo T, et al. The rs7204609 polymorphism in the fat mass and obesity-associated gene is positively associated with central obesity and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes from Southern Brazil. *J Ren Nutr* 2012; 22(2): p. 228-36.
 29. Wang H, et al. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39(5): p. 5691-8.
 30. Sjogren M, et al. The search for putative unifying genetic factors for components of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2008; 51(12): p. 2242-51.
 31. Hotta K, et al. Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population. *J Hum Genet* 2011; 56(9): p. 647-51.
 32. Povel CM, et al. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. *Obes Rev* 2011; 12(11): p. 952-67.
 33. Zhou D, et al. Common variant (rs9939609) in the FTO gene is associated with metabolic syndrome. *Mol Biol Rep* 2012; 39(6): p. 6555-61.
 34. Kraja AT, et al. A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEED consortium. *Diabetes* 2011; 60(4): p. 1329-39.
 35. Zabaneh D, and Balding DJ. A genome-wide association study of the metabolic syndrome in Indian Asian men. *PLoS One* 2010; 5(8): p. e11961.
 36. Gaio V, et al. Genetic variation at the CYP2C19 gene associated with metabolic syndrome susceptibility in a South Portuguese population: results from the pilot study of the European Health Examination Survey in Portugal. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6(1): p. 23.
 37. Boes E, et al. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review. *Exp Gerontol* 2009; 44(3): p. 136-60.
 38. Kristiansson K, et al. Genome-wide screen for metabolic syndrome susceptibility Loci reveals strong lipid gene contribution but no evidence for common genetic basis for clustering of metabolic syndrome traits. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5(2): p. 242-9.
 39. Teslovich TM, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466(7307): p. 707-13.
 40. Kathiresan S, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet* 2009; 41(1): p. 56-65.

41. Karadeniz M, et al. Effect Of G2706A and G1051A polymorphisms of the ABCA1 gene on the lipid, oxidative stress and homocystein levels in Turkish patients with polycystic ovary syndrome. *Lipids Health Dis* 2011; 10: p. 193.
42. Vaxillaire M, et al. The common P446L polymorphism in GCKR inversely modulates fasting glucose and triglyceride levels and reduces type 2 diabetes risk in the DESIR prospective general French population. *Diabetes* 2008; 57(8): p. 2253-7.
43. Villarreal-Molina MT, et al, Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes* 2008; 57(2): p. 509-13.
44. Niculescu LS, Vladica M, and 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): p. 587-91.
45. Xu C, et al. Effects of APOA5 -1131T>C (rs662799) on fasting plasma lipids and risk of metabolic syndrome: evidence from a case-control study in China and a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(2): p. e56216.
46. Liu CF, et al. Apolipoprotein a5 gene polymorphism and risk for metabolic syndrome: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16(10): p. 1241-5.
47. Jiang CQ, et al. A single nucleotide polymorphism in APOA5 determines triglyceride levels in Hong Kong and Guangzhou Chinese. *Eur J Hum Genet* 2010; 18(11): p. 1255-60.
48. Bi M, et al. Association of rs780094 in GCKR with metabolic traits and incident diabetes and cardiovascular disease: the ARIC Study. *PLoS One* 2010; 5(7): p. e11690.
49. Mohammadzadeh G, and Zarghami N. Associations between single-nucleotide polymorphisms of the adiponectin gene, serum adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes mellitus in Iranian obese individuals. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69(7): p. 764-71.
50. Peters KE, et al. A comprehensive investigation of variants in genes encoding adiponectin (ADIPOQ) and its receptors (ADIPOR1/R2), and their association with serum adiponectin, type 2 diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome. *BMC Med Genet* 2013; 14: p. 15.
51. Qi L, et al. Novel locus FER is associated with serum HMW adiponectin levels. *Diabetes* 2011; 60(8): p. 2197-201.
52. Heid IM, et al. Clear detection of ADIPOQ locus as the major gene for plasma adiponectin: results of genome-wide association analyses including 4659 European individuals. *Atherosclerosis* 2010; 208(2): p. 412-20.
53. Ling H, et al. Genome-wide linkage and association analyses to identify genes influencing adiponectin levels: the GEMS Study. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(4): p. 737-44.
54. AlSaleh A, et al. Single nucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(1): p. 262-9.
55. Gao M, et al. Association of genetic variants in the adiponectin gene with metabolic syndrome: a case-control study and a systematic meta-analysis in the Chinese population. *PLoS One* 2013; 8(4): p. e58412.
56. Li X, et al. Association of the adiponectin gene (ADIPOQ) +45 T > G polymorphism with the metabolic syndrome among Han Chinese in Sichuan province of China. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012; 21(2): p. 296-301.
57. Esteghamati A, et al. Association of +45(T/G) and +276(G/T) polymorphisms in the adiponectin gene with coronary artery disease in a population of Iranian patients with type 2 diabetes. *Mol Biol Rep* 2012; 39(4): p. 3791-7.
58. Tabatabaei-Malazy O, et al. Gender-specific differences in the association of adiponectin gene polymorphisms with body mass index. *Rev Diabet Stud* 2010; 7(3): p. 241-6.
59. Halalkhor S, et al. Association of ATP-binding cassette transporter-A1 polymorphism with apolipoprotein AI level in Tehranian population. *J Genet* 2011; 90(1): p. 129-32.

FROM GENOME TO GENE: A REVIEW OF GENES AND GENETIC VARIATIONS TO BE ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME

Maryam Sadat Daneshpour^{*1}, Bahareh Sedaghatikhayat¹, Mehdi Hedayati¹, Fereidoun Azizi²

1. Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for endocrine sciences Shahid Beheshti University of Medical Sciences

2. Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

ABSTRACT

Background: The prevalence of non-communicable disorders such as metabolic syndrome (MetS) is high in developing countries. Metabolic syndrome is a disorder of energy utilization and storage, diagnosed by a co-occurrence of three out of five of the following medical conditions: abdominal (central) obesity, elevated blood pressure, elevated fasting plasma glucose, high serum triglycerides, and low high-density cholesterol (HDL) levels. The present review aims to discover the genetic variant reported in association with MetS.

Methods: The database for genotypes and phenotypes (dbGaP) and the database for genetic associations and human genome (HuGE navigator) were utilized in order to search for genes and their corresponding polymorphisms related to MetS. Additionally, an electronic literature search for other Iranian studies and the genetic aspect of TLGS was completed using PubMed.

Results: For phenotype selection in PheGenI, 30 traits were chosen and after the analysis, 21 of them were in common results with MetS. After finding the common variation between traits and MetS, omitting the repeated SNPs, 173 variations were remained. Finally, results distinguished six of the most important genetic regions found to have strong association with MetS.

Conclusion: Identifying major genes that are responsible for the metabolic syndrome may improve the medical care for treating individuals with metabolic syndrome, and eventually may lead to personalized medicine in which treatment is tailored genetically to the patient's needs. The present candidate regions is a respectable start to replicate genetic studies in large affected Iranian individual which we hope leads us to improve our medical care in this field.

Keywords: Tehran Lipid and Glucose Study, metabolic syndrome, genetic, single nucleotide polymorphism, Iran

* No24- Arabi St- Velenjak- Chamran highway- Tehran, Iran. P.O. Box: 1985717413, Tel:+982122432500, Fax: +982122402463, Email: Daneshpour@yahoo.com