بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های شایع ژن GCKR با سندرم متابولیک

آسیه سادات زاهدی[1]، بهاره صداقتی خیاط[1]
سارا بهنامی[1]، فریدون عزیزی[2]
مریم السادات دانشپور[1*]

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

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

*نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه چمران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی.
کدپستی: ۱۹۸۵۷۱۷۴۱۳ تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۶۹
E-mail: daneshpour@sbmu.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۱۴ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۲/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۷/۱۵ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۷/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: سندرم متابولیک مجموعه‌ای از ناهنجاری‌های متابولیکی است که خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد. مطالعات فراوانی نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های (rs۷۸۰۰۹۴ و rs۱۲۶۰۳۲۶) ژن پروتیین تنظیم‌کننده گلوکوکیناز (GCKR) با مقادیر گلوکزخون، تری‌گلیسرید پلاسما و سندرم متابولیک در ارتباط هستند. هدف این پژوهش، بررسی ارتباط این دو پلی‌مورفیسم ژن GCKR با سندرم متابولیک و شاخص‌های آن در جمعیت بزرگسالان مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) بود.

روش بررسی: در مطالعه مورد-شاهدی کنونی که از فروردین تا مرداد ۱۳۹۶ انجام شد، تعداد ۸۷۱۰ فرد (۳۵۲۲ مرد و ۵۱۸۸ زن) بالای ۱۹ سال غیرمرتبط خونی از افراد شرکت‌کننده در مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شدند. بر مبنای معیار Joint interim statement (JIS) افراد در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند. نمونه‌های ژنومی با HumanOmniExpress-24 v1.0 BeadChips (Illumina, San Diego, CA, USA) تعیین ژنوتیپ شدند.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ TT هر دو پلی‌مورفیسم به‌صورت معناداری در گروه افراد مبتلا به سندرم متابولیک بیشتر بود و برحسب نسبت شانس تعدیل‌یافته (OR= ۲/۷۱ برای rs۱۲۶۰۳۲۶، OR= ۲/۵۲ برای rs۷۸۰۰۹۴)، هر دو پلی‌مورفیسم با سندرم متابولیک ارتباط داشتند. ژنوتیپ TT در افرادی که میزان C-reactive protein (CRP) آن‌ها بیشتر از ۳ mg/l بود، فراوانی بیشتری داشت. آلل T هر دو پلی‌مورفیسم با میزان تری‌گلیسرید ارتباط افزایشی و با میزان قندخون ارتباط کاهشی نشان داد.

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های این پژوهش بین rs۷۸۰۰۹۴ و rs۱۲۶۰۳۲۶، دو پلی‌مورفیسم رایج ژن GCKR و سندرم متابولیک در جمعیت مورد بررسی تهرانی ارتباط وجود دارد. این دو پلی‌مورفیسم با سطح تری‌گلیسرید و قندخون نیز به‌صورت معکوس ارتباط نشان دادند که تاییدکننده نتایج مطالعات پیشین است.

کلمات کلیدی: ارتباط، GCKR، پلی‌مورفیسم، گلوکوکیناز، سندرم متابولیک، TLGS.

مقدمه

سندرم متابولیک به مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک گفته می‌شود که خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت شیرین نوع دو را افزایش می‌دهند.[1] شاخص‌های تشخیصی سندرم متابولیک شامل چاقی مرکزی، مقاومت به انسولین، فشارخون و اختلالات لیپیدی است که این شاخص‌ها خود تحت تأثیر تعامل با عوامل محیطی بیوشیمیایی و ژنتیکی هستند.[2] یکی از شاخص‌های تشخیصی سندرم متابولیک افزایش سطح سرمی گلوکز است که عوامل مختلفی در تنظیم سطح آن اثرگذار هستند. از عوامل موثر بر تنظیم سطح گلوکز می‌توان به آنزیم گلوکوکیناز (GCK) اشاره کرد که به‌عنوان سنسور گلوکز عمل می‌کند و در اولین مرحله گلیکولیز مسئول فسفریلاسیون گلوکز است.

پژوهش‌ها نشان می‌دهد جهش غیرفعال‌کننده در ژن گلوکوکیناز موجب دیابت نوع دو در موش‌های تازه بالغ‌شده و جهش فعال‌کننده این ژن موجب افت قندخون ناشی از مقدار زیاد انسولین می‌شود که مؤید نقش کلیدی آنزیم گلوکوکیناز در متابولیسم گلوکز است. پروتیین تنظیم‌کننده گلوکوکیناز (GCKR)، پروتیینی کلیدی در کبد و جزایر پانکراس است که به گلوکوکیناز (GCK) متصل می‌شود و میزان گلوکز داخل سلولی را تنظیم می‌کند. در موش‌های دارای نقص در ژن GCKR، بیان و فعالیت گلوکوکیناز کمتر و کنترل قندخون با اختلال همراه است.[۳] در مطالعه‌ای نیز با افزایش بیان GCKR در کبد موش به واسطه‌ی آدنوویروس، حساسیت به انسولین و قدرت تحمل گلوکز بهبود و قندخون کاهش یافته و موجب کاهش غلظت لپتین و افزایش سطح تری‌گلیسرید شده است.[٤] ژن GCKR در ناحیه ژنی 2p23.3–p23.2 بر روی کروموزوم دو قرار دارد و دارای ۱۹ اگزون است. این ژن پروتیینی حاوی ٦٢٥ آمینو اسید با وزن ٦٨ کیلودالتون را کد می‌کند. این پروتیین با اتصال غیرکوالانسی به آنزیم و تشکیل یک کمپلکس غیرفعال در حضور فروکتوز ٦–فسفات مانع فعالیت گلوکوکیناز در سلول می‌شود.[٥] در این بین، مطالعات متفاوتی در سطح جهانی نشان داده‌اند، سطح خونی بعضی از پروتیین‌های ایمونولوژیک در افراد مبتلا به سندرم متابولیک افزایش می‌یابد که در این میان می‌توان به افزایش غلظت پروتیین واکنشگر C (C-reactive protein, CRP) اشاره کرد.[٦] مشخص شده است که ناحیه ژن پروتیین تنظیم‌کننده گلوکوکیناز با شاخص‌های سندرم متابولیک مانند قندخون ناشتا، سطوح انسولین و تری‌گلیسرید، HDL-C و LDL-C سرمی ارتباط دارد و سطح غلظت CRP در پلاسما نیز با تغییرات در جایگاه کروموزومی GCKR ارتباط نشان داده است. افزون بر ارتباط با شاخص‌های تشخیصی سندرم متابولیک، در مطالعاتی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن GCKR با سندرم متابولیک نیز به اثبات رسیده است.[۳و۹-۷]

هدف پژوهش کنونی بررسی ارتباط بین دو پلی‌مورفیسم C>T rs۷۸۰۰۹٤ و C>T rs۱۲٦۰۳۲٦ در روی ژن GCKR و همچنین تغییرات غلظت CRP با سندرم متابولیک در جمعیت تهرانی بود.

روش بررسی

این مطالعه مورد–شاهدی از فروردین تا مرداد ۱۳۹٦، در محل پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و در چهارچوب مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران (Tehran cardiometabolic genetic study, TCGS) انجام شده است. مطالعه TCGS یک بررسی ژنتیکی خانوادگی از نمونه‌های شرکت‌کننده در طرح ۲۰ ساله قند و لیپید تهران است که به‌منظور تعیین شیوع عوامل خطرساز بیماری‌های غیرواگیر مانند سندرم متابولیک و ارزیابی تاثیر شیوه زندگی سالم در بهبود عوامل خطر و پیشگیری از روند رو به رشد بیماری‌های غیرواگیر مانند دیابت نوع دو و اختلالات چربی‌های سرمی از سال ۱۳۷۸ آغاز شده و تاکنون ادامه دارد.[۱۰] بررسی ژنومیک شرکت‌کنندگان در مطالعه TCGS، در بستر خانوادگی صورت گرفته است و جزییات آن در مقاله مرجع این مطالعه بیان شده است.[۱۱] تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه کتبی، داده‌های مربوط به خود را در پرسشنامه‌هایی در مورد میزان تحصیلات، مصرف سیگار، شاخص‌های تن‌سنجی، فعالیت بدنی، سابقه خانوادگی بیماری‌های غیرواگیر و همچنین سابقه مصرف دارو ثبت می‌نمایند. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک با روش‌های استاندارد ثبت گردید. از تمام افراد پس از ١٤–١٢ ساعت ناشتایی، ۱۰ ml خون بین ساعت‌های ۹–۷ صبح گرفته شده و سپس نمونه‌ها در لوله‌های حاوی ضد انعقاد و فاقد آن جهت آزمایشات بیوشیمیایی و ژنتیکی تقسیم گردیده است.

میزان قندخون ناشتا در همان روز نمونه‌گیری، به‌روش رنگ‌سنجی آنزیمی با استفاده از کیت گلوکزاکسیداز (Pars Azmoon Inc., Tehran, Iran) اندازه‌گیری شد. مقادیر سطح تری‌گلیسرید و کلسترول تام با روش رنگ‌سنجی آنزیمی، به‌ترتیب با استفاده از آنزیم گلیسرول فسفات اکسیداز و کلسترول اکسیداز اندازه‌گیری شد.[۱۲و۱۳] میزان HDL-C در سرم خون افراد پس از رسوب محتویات آپولیپوپروتیین B، به‌روش دکستران سولفات منیزیوم تعیین شد.[١٤] برای تمامی افراد LDL–C از معادله تغییر یافته فریدوالد (Friedewald formula, FF) محاسبه گردید.[١٥] دامنه تغییرات آزمایشگاهی برای قندخون ناشتا، کلسترول تام، HDL-C و تری‌گلیسرید کمتر از ۵٪ در نظر گرفته شد. میزان CRP به‌روش الایزا با استفاده از کیت تجارتی (hsCRP, ELISA, Diagnostic Biochem Inc, Ontario, Canada) سنجیده شد. جهت انجام مطالعه ژنومیک، DNA ژنومی از گلبول‌های سفید نمونه‌های خون افراد با روش نمک اشباع/ پروتیناز K استخراج شد.[١٦]

برای انجام این پژوهش، ۸۷۱۰ فرد ۱۹ سال و بالاتر انتخاب گردید و جهت نرمال کردن متغیرهای مورد بررسی مقادیر بالاتر و کمتر از سه برابر انحراف‌معیار حذف شد. تشخیص سندرم متابولیک در این مطالعه بر مبنای معیار Joint interim statement (JIS) تغییر یافته بر اساس جمعیت ایرانی بود.[17] براساس این معیار وجود سه مورد یا بیشتر، از پنج مورد زیر سبب می‌شود فرد در گروه افراد مبتلا به سندرم متابولیک قرار گیرد:

۱) سطح کلسترول-HDL پایین (کمتر از ٤٠ mg/dl در مردان و کمتر از ۵۰ mg/dl در زنان یا مصرف داروهای افزایش‌دهنده سطح کلسترول-HDL)، ۲) سطح تری‌گلیسرید بالا (بیشتر یا مساوی با ۱۵۰ mg/dl یا مصرف داروهای کاهش‌دهنده تری‌گلیسرید)، ۳) فشارخون بالا (فشارخون سیستولی ≥ ۱۳۰ mmHg یا فشارخون دیاستولی ≥ ۸۵ mmHg یا مصرف داروهای کاهش‌دهنده فشارخون)، ٤) افزایش قندخون (غلظت قندخون ناشتا ≥ ۱۰۰ mg/dl یا مصرف داروهای کاهش‌دهنده قندخون)، ۵) چاقی شکمی (براساس تعریف خاص هر جمعیت و کشور،[18] دور کمر ≥ ۹۰ cm در مردان و زنان.[19]

آنالیزهای ژنتیکی: ابتدا نمونه‌ها توسط Lysis Buffer و بافر PBS شسته شد و RBCها از محیط حذف شد، سپس با روش جوشاندن قلیایی، DNA از WBCها استخراج شد و عصاره سلولی حاصل در ۲۰ °C- نگهداری شد. بررسی‌های کیفی و کمی بر روی DNA استخراجی با الکتروفورز و اسپکتروفتومتر انجام شد. نمونه‌های ژنومی با چیپ HumanOmniExpress-24 v1.0 BeadChips (Illumina, San Diego, CA, USA) برای ٦٤٩٩٣٢ مارکر تعیین ژنوتیپ شدند.[11] داده‌های ژنوتیپی دو مارکر rs۷۸۰۰۹٤ و rs۱۲٦۰۳۲٦ از ژن GCKR پس از انجام مراحل کنترل کیفی به داده‌های جمعیت مورد بررسی اضافه گردید.

متغیرهای پیوسته به‌صورت خطای استاندارد± میانگین و متغیرهای گروه‌بندی‌شده به‌صورت فراوانی و درصد بیان شدند. آنالیز آماری با SPSS software, version 21 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) انجام شد. برای تمام آزمون‌ها سطح معناداری دوطرفه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. برای بررسی تبعیت فراوانی ژنوتیپ‌ها از قانون هاردی-واینبرگ و همین‌طور مقایسه دیگر داده‌های کیفی از Chi-square test استفاده شد. ویژگی‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی افراد شرکت‌کننده در گروه‌های مختلف به‌وسیله آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌راهه (One-way ANOVA) و Tukey مقایسه شد. ارتباط میزان CRP با در نظر گرفتن سه مدل Co-dominant (سه گروه ژنوتیپی جداگانه)، مدل Dominant (مقایسه افراد حامل آلل ریسک با افراد هموزیگوت برای آلل غیر ریسک)، مدل Recessive (مقایسه افراد حامل آلل غیر ریسک با افراد هموزیگوت برای آلل ریسک) در گروه‌های مختلف آللی به‌وسیله آزمون One-way ANOVA بررسی شد. از آزمون رگرسیون لوژستیک برای بررسی ارتباط بین گروه‌های ژنوتیپی و سندرم متابولیک و نیز بررسی اثر عوامل مداخله‌گر مانند سن، جنسیت و مقدار CRP استفاده شد. برای همه نسبت شانس‌ها، ۹۵٪ فاصله اطمینان محاسبه شد.

یافته‌ها

در پژوهش کنونی ۱٤۰۰ مرد و ۱۹۷۳ زن به‌عنوان فرد مبتلا به سندرم متابولیک مورد بررسی قرار گرفتند که برای آن گروه کنترلی معادل ۱/۵ برابر از افراد سالم در نظر گرفته شده است. متوسط متغیرهای تن‌سنجی و بیوشیمیایی شامل سن، فشارخون، نمایه توده بدنی، دور کمر و همچنین متوسط میزان سرمی قندخون ناشتا، کلسترول تام، تری‌گلیسرید، کلسترول-HDL، کلسترول-LDL و میزان CRP در گروه‌های جنسی به‌تفکیک ابتلا و عدم ابتلا به سندرم متابولیک در جدول ۱ آورده شده است. فراوانی آللی دو مارکر مورد بررسی از تعادل هاردی-واینبرگ تبعیت نمود و درصد فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های دو پلی‌مورفیسم مورد مطالعه نیز در جدول ۱ مشخص شده است.

افراد براساس میزان CRP گروه‌بندی شدند، نتایج (در جداول آورده نشده است) نشان داد، در گروه افرادی که میزان CRP بیشتر از ۳ mg/ml بود فراوانی ژنوتیپ TT rs۷۸۰۰۹٤ نیز به‌طور معناداری بیشتر بود و در همین گروه با مدل ژنتیکی Recessive فراوانی آلل T به‌صورت هموزیگوت در هر دو پلی‌مورفیسم به‌طور معناداری افزایش نشان داد (P=۰/۰۰٤ برای rs۷۸۰۰۹٤ و P=۰/۰۰۱ برای rs۱۲٦۰۳۲٦).

در جداول ۲ و ۳ متغیرهای بالینی، تن‌سنجی و بیوشیمیایی به‌تفکیک جنس در سه ژنوتیپ rs۷۸۰۰۹٤ و rs۱۲٦۰۳۲٦ ژن GCKR بررسی شده‌اند که نتایج به‌دست‌آمده در گروه زنان و مردان هر دو پلی‌مورفیسم مشابه هم بود.

جدول ۱: مقایسه ویژگی‌های تن‌سنجی، بیوشیمیایی و فراوانی ژنوتیپی و آللی جمعیت مورد مطالعه به‌تفکیک جنسیت

	مردان (تعداد: ۳۵۲۲)			زنان (تعداد: ۵۱۸۸)		
متغیرها	**شاهد (۲۱۲۲)**	**مورد (۱۴۰۰)**	**P***	**شاهد (۳۲۱۵)**	**مورد (۱۹۷۳)**	**P***
سن (سال)	۴۲(۱۷) †	۵۳(۱۵)	<۰/۰۰۱	۳۹(۱۴)	۵۶(۱۳)	<۰/۰۰۱
اندازه دور کمر (cm)	۹۱(۱۱)	۱۰۲(۸)	<۰/۰۰۱	۸۶(۱۱)	۱۰۰(۱۰)	<۰/۰۰۱
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	۲۵(۴)	۲۹(۴)	<۰/۰۰۱	۲۷(۵)	۳۱(۴)	<۰/۰۰۱
قندخون ناشتا mg در صد ml	۹۳(۱۱)	۱۱۰(۲۲)	<۰/۰۰۱	۹۱(۹)	۱۰۹(۲۳)	<۰/۰۰۱
کلسترول تام (mg/dl)	۱۸۴(۳۵)	۱۹۴(۳۹)	<۰/۰۰۱	۱۸۶(۳۵)	۱۹۹(۳۹)	<۰/۰۰۱
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۱۸(۵۴)	۱۹۴(۷۶)	<۰/۰۰۱	۱۰۲(۴۶)	۱۷۹(۷۱)	<۰/۰۰۱
کلسترول- لیپوپروتیین پرچگالی (mg/dl)	۴۸(۹)	۴۲(۹)	<۰/۰۰۱	۵۶(۱۱)	۴۷(۱۰)	<۰/۰۰۱
کلسترول- لیپوپروتیین کم‌چگالی (mg/dl)	۱۱۲(۳۱)	۱۱۳(۳۵)	۴۱۴/۰	۱۰۹(۳۱)	۱۱۵(۳۶)	<۰/۰۰۱
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	۷۶(۹)	۸۴(۱۰)	<۰/۰۰۱	۷۲(۹)	۸۰(۱۰)	<۰/۰۰۱
فشارخون سیستولیک (mmHg)	۱۱۳(۱۳)	۱۲۹(۱۵)	<۰/۰۰۱	۱۰۷(۱۴)	۱۲۵(۱۸)	<۰/۰۰۱
پروتیین واکنشگر C (ng/ml)	۱۰۹۵(۱۲۷۹)	۲۰۱۸(۲۰۹۶)	<۰/۰۰۱	۱۷۶۰(۲۲۷۲)	۲۵۳۴(۲۶۵۹)	۰۰۳/۰
ژنوتیپ rs۱۲۶۰۳۲۶			<۰/۰۰۱			۰/۲۰۷
CC	۶۲۷ (۲۹/۵)	۳۶۴ (۲۶)		۹۴۸ (۲۹/۵)	۵۴۲ (۲۷/۵)	
CT	۱۰۷۲ (۵۰/۵)	۶۸۱ (۴۸/۶)		۱۵۶۲ (۴۸/۶)	۹۶۷ (۴۹)	
TT	۴۲۳ (۱۹/۹)	۳۵۵ (۲۵/۴)		۷۰۵ (۲۱/۹)	۴۶۴ (۲۳/۵)	
آلل C	٪۵۵	٪۵۰		٪۵۴	٪۵۲	<۰/۰۰۰۱ #
آلل T	٪۴۵	٪۵۰		٪۴۶	٪۴۸	
ژنوتیپ rs۷۸۰۰۹۴			۰/۰۰۱			۰/۱۲۱
CC	۶۴۵ (۳۰/۴)	۳۷۲ (۲۶/۶)		۹۸۰ (۳۰/۵)	۵۴۹ (۲۷/۸)	
CT	۱۰۶۹ (۵۰/۴)	۶۹۳ (۴۹/۵)		۱۵۴۰ (۴۷/۹)	۹۷۵ (۴۹/۴)	
TT	۴۰۸ (۱۹/۲)	۳۳۵ (۲۳/۹)		۶۹۵ (۲۱/۶)	۴۴۹ (۲۲/۸)	
آلل C	٪۵۵	٪۵۱		٪۵۴	٪۵۲	<۰/۰۰۰۱ #
آلل T	٪۴۵	٪۴۹		٪۴۶	٪۴۸	

آزمون آماری مورد استفاده: One-way ANOVA و Chi-square test، سطح معناداری مربوط به مقایسه میانگین متغیرها در میان گروه شاهد و گروه مورد است. * P<۰/۰۵ از نظر آماری معنادار است.
† اعداد به‌صورت میانگین (انحراف‌معیار) بیان شده‌اند. # مقدار P برای کل جمعیت محاسبه شده است.

جدول ۲: مقایسه میانگین متغیرهای تن‌سنجی و بیوشیمیایی در گروه‌های ژنوتیپی rsV٨٠٠٩٤

متغیرها	مردان (تعداد: ۳۵۲۲)				زنان (تعداد: ۵۱۸۸)			
rsV٨٠٠٩٤	CC	CT	TT	P*	CC	CT	TT	P*
گروه شاهد (تعداد)	٦٤٥	١٠٦٩	٤٠٨		٩٨٠	١٥٤٠	٦٩٥	
سن (سال)	٤٣ (١٨)†	٤١ (١٦)	٤٣ (١٨)	*٠/٠٠٣	٤٠ (١٤)	٣٩ (١٣)	٣٩ (١٤)	٠/٤١٧
اندازه دور کمر (cm)	٩٢ (١٠)	٩١ (١١)	٩١ (١٠)	٠/٠٥١	٨٦ (١١)	٨٦ (١١)	٨٦ (١١)	٠/٨٤٦
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	٢٦ (٤)	٢٥ (٤)	٢٥ (٤)	٠/١١٢	٢٧ (٥)	٢٧ (٥)	٢٦ (٥)	٠/٦٩٠
قندخون ناشتا mg در صد ml	٩٤ (١٢)	٩٣ (١٠)	٩٢ (١٠)	*٠/٠٠٤	٩٢ (٩)	٩٠ (٩)	٨٩ (٨)	*<٠/٠٠١
کلسترول تام (mg/dl)	١٨٣ (٣٣)	١٨٣ (٣٥)	١٨٦ (٣٨)	٠/١٧٦	١٨٥ (٣٥)	١٨٦ (٣٦)	١٨٧ (٣٥)	٠/٤٥٠
تری‌گلیسرید (mg/dl)	١٠٩ (٤٥)	١١٨ (٥٣)	١٣١ (٦٥)	*<٠/٠٠١	٩٦ (٤١)	١٠٢ (٤٤)	١١٠ (٥٣)	*<٠/٠٠١
کلسترول- لیپوپروتیین پرچگالی (mg/dl)	٤٨ (٩)	٤٨ (٩)	٤٨ (٩)	٠/٩٦٢	٥٦ (١١)	٥٥ (١١)	٥٦ (١١)	٠/٢٦٩
کلسترول- لیپوپروتیین کم‌چگالی (mg/dl)	١١٣ (٣٠)	١١١ (٣١)	١١١ (٣١)	٠/٤٥٠	١٠٩ (٣١)	١٠٩ (٣١)	١٠٩ (٣١)	٠/٩٨٧
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	٧٦ (٩)	٧٥ (٩)	٧٦ (٩)	٠/٤٣٠	٧٢ (٩)	٧٢ (٩)	٧٣ (٩)	٠/٨٨٠
فشارخون سیستولیک (mmHg)	١١٣ (١٣)	١١٣ (١٣)	١١٤ (١٣)	٠/٧١١	١٠٧ (١٤)	١٠٧ (١٤)	١٠٧ (١٤)	٠/٨٧٣
CRP (ng/ml)	١٢٦٤ (١١٣٢)	٩٥٧ (١٣٣١)	١٢٣٠ (١٤٣٨)	٠/٣٨٢	٢٠٠٧ (٢٦٣٠)	١٦٣٩ (٢٠٣٥)	١٦١٠ (٢١٢٤)	٠/٥١٩
گروه مورد (تعداد)	٣٧٢	٦٩٣	٣٣٥		٥٤٩	٩٧٥	٤٤٩	
سن (سال)	٥٣ (١٥)	٥٤ (١٥)	٥٢ (١٥)	٠/١٤٢	٥٧ (١٣)	٥٦ (١٣)	٥٦ (١٣)	٠/١٥٦
اندازه دور کمر (cm)	١٠٢ (٨)	١٠٢ (٩)	١٠١ (٨)	٠/٢٦١	١٠٠ (١٠)	١٠٠ (١٠)	١٠١ (١٠)	٠/٧٤٠
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	٢٩ (٤)	٢٩ (٤)	٢٩ (٣)	٠/١٦١	٣١ (٤)	٣١ (٤)	٣١ (٤)	٠/٩٨٣
قندخون ناشتا mg در صد ml	١١٠ (٢١)	١١٠ (٢١)	١٠٩ (٢٣)	٠/٥٢٥	١١١ (٢٣)	١٠٩ (٢٣)	١٠٦ (٢٢)	*٠/٠١١
کلسترول تام (mg/dl)	١٩٤ (٤٠)	١٩٤ (٤٠)	١٩٥ (٣٧)	٠/٨٣٥	١٩٦ (٣٨)	١٩٩ (٤٠)	٢٠١ (٤٠)	٠/١٢٢
تری‌گلیسرید (mg/dl)	١٨٥ (٧٧)	١٩١ (٧٤)	٢١٠ (٧٨)	*<٠/٠٠١	١٦٩ (٧٠)	١٧٨ (٦٩)	١٩٦ (٧٤)	*<٠/٠٠١
کلسترول- لیپوپروتیین پرچگالی (mg/dl)	٤١ (٩)	٤٢ (٩)	٤١ (٨)	٠/٠٦٩	٤٨ (١١)	٤٧ (١٠)	٤٧ (١١)	٠/١٦٦
کلسترول- لیپوپروتیین کم‌چگالی (mg/dl)	١١٥ (٣٥)	١١٢ (٣٥)	١١٢ (٣٣)	٠/٤٨١	١١٤ (٣٥)	١١٦ (٣٦)	١١٥ (٣٦)	٠/٧٥١
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	٨٣ (١٠)	٨٤ (١٠)	٨٤ (٩)	٠/٢٥٠	٨٠ (١١)	٨٠ (١٠)	٨٠ (١٠)	٠/٣٧١
فشارخون سیستولیک (mmHg)	١٢٧ (١٥)	١٢٨ (١٦)	١٣٠ (١٥)	٠/٠٦١	١٢٥ (١٨)	١٢٦ (١٨)	١٢٥ (١٨)	٠/٧٣٨
CRP (ng/ml)	١٨٣٤ (٢٣٣٤)	٢٠٧٠ (٢١٢٢)	٢١٠٢ (١٩٠٢)	٠/٨٨٣	٢١٨٢ (١٩٤٠)	٢٥٥٦ (٢٩٥١)	٢٧٦٧ (٢٦٧٤)	٠/٦١٩

آزمون آماری مورد استفاده: One-way ANOVA و سطح معناداری مربوط به مقایسه میانگین متغیرها در میان گروه‌های ژنوتیپی است. * P<٠/٠٥ از نظر آماری معنادار است. † اعداد به‌صورت میانگین (انحراف‌معیار) بیان شده‌اند. CC: افراد دارای ژنوتیپ CC در rsV٨٠٠٩٤ CT: افراد دارای ژنوتیپ CT در rsV٨٠٠٩٤ TT: افراد دارای ژنوتیپ TT در rsV٨٠٠٩٤

جدول ۳: مقایسه میانگین متغیرهای تن‌سنجی و بیوشیمیایی در گروه‌های ژنوتیپی rs۱۲٦۰۳۲٦

متغیرها	مردان (تعداد: ۳۵۲۲)				زنان (تعداد: ۵۱۸۸)			
rs۱۲٦۰۳۲٦	**CC**	**CT**	**TT**	**P***	**CC**	**CT**	**TT**	**P***
گروه شاهد (تعداد)	٦۲۷	۱۰۷۲	٤۲۳		۹٤۸	۱۵٦۲	۷۰۵	
سن (سال)	† (۱۸) ٤۳	٤۱ (۱۷)	٤۳ (۱۷)	۰/۰۵۱	٤۰ (۱٤)	۳۹ (۱۳)	۳۹ (۱٤)	۰/٤۳۰
اندازه دور کمر (cm)	۹۲ (۱۱)	۹۱ (۱۱)	۹۱ (۱۰)	* ۰/۰٤۲	۸۷ (۱۱)	۸٦ (۱۱)	۸٦ (۱۱)	۰/۷۲۹
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	۲٦ (٤)	۲۵ (٤)	۲۵ (٤)	۰/۰۹٤	۲۷ (۵)	۲٦ (۵)	۲٦ (٤)	۰/۵۳۷
قندخون ناشتا mg در صد ml	۹٤ (۱۲)	۹۳ (۱۰)	۹۲ (۱۰)	۰/۰۰٦	۹۲ (۹)	۹۰ (۹)	۹۰ (۸)	*<۰/۰۰۱
کلسترول تام (mg/dl)	۱۸۳ (۳۳)	۱۸۳ (۳۵)	۱۸۷ (۳۸)	۰/۰۹۳	۱۸٤ (۳۵)	۱۸٦ (۳٦)	۱۸۷ (۳۵)	۰/۲۵٤
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۰۸ (٤۳)	۱۱۷ (۵۳)	۱۳۲ (٦٦)	*<۰/۰۰۱	۹۵ (٤۰)	۱۰۳ (٤۵)	۱۱۰ (۵۲)	*<۰/۰۰۱
کلسترول- لیپوپروتیین پرچگالی (mg/dl)	٤۸ (۹)	٤۸ (۹)	٤۸ (۹)	۰/۸۷٦	۵٦ (۱۱)	۵۵ (۱۱)	۵٦ (۱۱)	۰/۳۹٤
کلسترول- لیپوپروتیین کم‌چگالی (mg/dl)	۱۱۳ (۲۹)	۱۱۱ (۳۱)	۱۱۲ (۳۱)	۰/۳۳٤	۱۰۹ (۳۱)	۱۱۰ (۳۱)	۱۰۹ (۳۱)	۰/۸۷۱
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	۷٦ (۸)	۷۵ (۹)	۷٦ (۸)	۰/٤۸٦	۷۲ (۹)	۷۳ (۹)	۷۳ (۹)	۰/۵۳۳
فشارخون سیستولیک (mmHg)	۱۱۳ (۱۳)	۱۱۳ (۱٤)	۱۱٤ (۱۳)	۰/٦۳۰	۱۰۷ (۱٤)	۱۰۷ (۱٤)	۱۰۷ (۱٤)	۰/۹٤۹
CRP (ng/ml)	۱۲۸۵ (۱۱۳۳)	۹۷۵ (۱۳۲٤)	۱۱۵۳ (۱٤۳۰)	۰/٤۲٤	۲۰٤۱ (۲٦۲۲)	۱٦۳۳ (۲۰۷۹)	۱۵۵۵ (۲۰۱۷)	۰/٤۱۵
گروه مورد (تعداد)	۳٦٤	٦۸۱	۳۵۵		۵٤۲	۹٦۷	٤٦٤	
سن (سال)	۵۳ (۱۵)	۵٤ (۱۵)	۵۲ (۱۵)	۰/۳٦۱	۵۷ (۱۳)	۵٦ (۱۳)	۵٦ (۱۳)	۰/۱٦٤
اندازه دور کمر (cm)	۱۰۲ (۸)	۱۰۲ (۹)	۱۰۱ (۸)	۰/۳۵۹	۱۰۰ (۱۰)	۱۰۱ (۱۰)	۱۰۰ (۱۰)	۰/٦۳۸
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	۲۹ (٤)	۲۹ (٤)	۲۹ (۳)	۰/۱۹۵	۳۱ (٤)	۳۱ (٤)	۳۱ (٤)	۰/۸۱۳
قندخون ناشتا mg در صد ml	۱۱۱ (۲۱)	۱۱ (۲۱)	۱۰۸ (۲۲)	۰/۳۲۰	۱۱۰ (۲۳)	۱۰۹ (۲۳)	۱۰٦ (۲۳)	*۰/۰۱۸
کلسترول تام (mg/dl)	۱۹٤ (٤۱)	۱۹۳ (٤۰)	۱۹٦ (۳۷)	۰/۵۱۷	۱۹۷ (۳۸)	۱۹۹ (٤۰)	۲۰۱ (٤۰)	۰/۳٤۱
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۸٤ (۷٦)	۱۹۱ (۷۵)	۲۰۹ (۷۸)	*<۰/۰۰۱	۱٦۹ (۷۱)	۱۷۷ (٦۷)	۱۹۵ (۷۵)	*<۰/۰۰۱
کلسترول- لیپوپروتیین پرچگالی (mg/dl)	٤۱ (۹)	٤۲ (۹)	٤۱ (۸)	۰/۱۳٦	٤۸ (۱۱)	٤۷ (۱۰)	٤۷ (۱۰)	۰/۱۱٤
کلسترول- لیپوپروتیین کم‌چگالی (mg/dl)	۱۱٤ (۳٦)	۱۱۲ (۳۵)	۱۱۳ (۳۳)	۰/۵۹۱	۱۱۵ (۳۵)	۱۱٦ (۳٦)	۱۱۵ (۳٦)	۰/۹۳٦
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	۸۳ (۱۰)	۸۳ (۱۰)	۸۵ (۹)	۰/۰۹۵	۸۰ (۱۱)	۸۰ (۱۰)	۸۰ (۱۱)	۰/۷٤۱
فشارخون سیستولیک (mmHg)	۱۲۷ (۱۵)	۱۲۸ (۱٦)	۱۳۰ (۱٦)	*۰/۰۳۲	۱۲۵ (۱۹)	۱۲۵ (۱۷)	۱۲۵ (۱۸)	۰/۹٦۱
CRP (ng/ml)	۱۸۳٦ (۲۳۳۳)	۲۱۲٤ (۲۱۲۷)	۲۰۱۷ (۱۸۸۳)	۰/۸٦۸	۲۵۲۸ (۲۲۷۰)	۲٤۵۱ (۲۸۵۱)	۲٦٦٤ (۲٦۷٦)	۰/۹۱٤

آزمون آماری مورد استفاده: One-way ANOVA و سطح معناداری مربوط به مقایسه میانگین متغیرها در میان گروه‌های ژنوتیپی است. * P<۰/۰۵ از نظر آماری معنادار است. † اعداد به‌صورت میانگین (انحراف‌معیار) بیان شده‌اند. CC: افراد دارای ژنوتیپ CC در rs۷۸۰۰۹٤ CT: افراد دارای ژنوتیپ CT در rs۷۸۰۰۹٤ TT: افراد دارای ژنوتیپ TT در rs۷۸۰۰۹٤

جدول ٤: ارتباط بین گروه‌های ژنوتیپی هر دو پلی‌مورفیسم با سندرم متابولیک بر حسب نسبت شانس خام و نسبت شانس پس از تعدیل عوامل مداخله‌گر

ژنوتیپ		نسبت شانس خام (٩٥٪ فاصله اطمینان)	P	نسبت شانس تعدیل‌یافته (٩٥٪ فاصله اطمینان)	P
rs١٢٦٠٣٢٦	CC (مرجع)	١		١	
	CT	١/٠٩ (٠/٩٨–١/٢٠)	٠/١٠٧	١/٢٣ (٠/٨٠–١/٩١)	٠/٣٤٩
	TT	١/٢٦ (١/١٢–١/٤٢)	*<٠/٠٠١	٢/٧١ (١/٦١–٤/٥٦)	*<٠/٠٠١
rs٧٨٠٠٩٤	CC (مرجع)	١		١	
	CT	١/١٣ (١/٠٢–١/٢٥)	*٠/٠٢	١/٢٢ (٠/٧٩١–١/٨٩)	٠/٣٦٨
	TT	١/٢٥ (١/١١–١/٤٢)	*<٠/٠٠١	٢/٥٢ (١/٥٠–٤/٢٣)	*<٠/٠٠١

آزمون آماری مورد استفاده: رگرسیون لوژستیک. * P<٠/٠٥ از نظر آماری معنادار است.

جدول ٤، ارتباط بین گروه‌های ژنوتیپی و سندرم متابولیک را بر حسب نسبت شانس نشان می‌دهد. نسبت شانس خام ارتباط بین سندرم متابولیک و افراد دارای ژنوتیپ TT (OR= ١/٢٥) و CT (OR= ١/١٣) پلی‌مورفیسم rs٧٨٠٠٩٤ را معنادار نشان داد. اما پس از تعدیل سن، جنس و میزان CRP این ارتباط با نسبت شانس بیشتری تنها در افراد دارای ژنوتیپ TT (OR= ٢/٥٢) دیده شد. برای پلی‌مورفیسم rs١٢٦٠٣٢٦ نسبت شانس خام و تعدیل‌شده نشان‌دهنده ارتباط سندرم متابولیک با ژنوتیپ TT (OR= ١/٢٦، OR= ٢/٧١) به‌تنهایی بودند که مقادیر آن‌ها نسبت به rs٧٨٠٠٩٤ بیشتر بود.

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد حضور آلل T در هر دو مارکر با افزایش خطر بروز سندرم متابولیک و میزان CRP همراه می‌باشد و شانس ابتلا به این بیماری را ١/٢ برابر افزایش می‌دهد. همچنین ارتباط حضور این دو آلل با افزایش میزان شاخص‌های تشخیص سندرم متابولیک مانند میزان تری‌گلیسرید و کاهش میزان قندخون همراه می‌باشد. بر اساس این مطالعه فراوانی آلل T در هر دو پلی‌مورفیسم مورد بررسی، فراوانی مشابه (٤٥٪) داشتند که فراوانی بالاتری را نسبت به جمعیت اروپایی (٢٥٪) و پروژه هزار ژنوم (٣٠٪) نشان داد.[٢٠]

بررسی افراد شرکت‌کننده در یک مطالعه اپیدمیولوژیک کوهورت آینده‌نگر در سال ٢٠٠٧ نشان داد که در یک جمعیت فرانسوی آلل T rs١٢٦٠٣٢٦ به‌شدت با افزایش سطح تری‌گلیسرید، سطوح پایین قندخون ناشتا در ارتباط است.[٢١] با مطالعه Melander و همکاران که داده‌های ١٢ مطالعه کوهورت مستقل را تجمیع کرده بود و ٤٥٠٠ نفر از قومیت‌های مختلف در آن حضور داشتند، تأیید شد که دو پلی‌مورفیسم تک-نوکلئوتیدی rs٧٨٠٠٩٤ و rs١٢٦٠٣٢٦ در ژن GCKR هر دو اثر متضادی روی تری‌گلیسرید ناشتا و میزان قندخون دارند.[٣] ارتباطات گزارش‌شده پیشین rs٧٨٠٠٩٤ و rs١٢٦٠٣٢٦ با متابولیسم گلوکز و تری‌گلیسرید، در جمعیت تهرانی مطالعه کنونی تکرار شده است و نتایج مطالعه کنونی نیز نشان داد که ژنوتیپ TT هر دو پلی‌مورفیسم با افزایش تری‌گلیسرید سرم (در همه گروه‌ها) و کاهش سطوح گلوکز پلاسما (به‌جز گروه مردان مبتلا به سندرم متابولیک)، به‌صورت معناداری ارتباط دارد.

مطالعات در دو جمعیت آمریکایی و ژاپنی نشان داد که واریانت‌های رایج ژن GCKR با سطوح انسولین، کلسترول-HDL و کلسترول-LDL خون دارای ارتباط هستند که در جمعیت‌های دیگر نیز تأیید شده است[٨،٧] اما در جمعیت تهرانی پژوهش کنونی ارتباطی بین این دو واریانت و کلسترول-HDL و کلسترول-LDL مشاهده نشد. عدم وجود این ارتباط می‌تواند به‌علت بزرگ‌تر و متفاوت بودن جمعیت مورد بررسی نسبت به مطالعات گذشته باشد.

در برخی جمعیت‌ها باوجود ارتباط این دو مارکر ژنومی با قندخون و تری‌گلیسرید، ارتباطی با سندرم متابولیک مشاهده نشده است که پژوهشگران علت احتمالی آن را اثر کاهشی آلل T روی قندخون و بالعکس اثر افزایشی روی تری‌گلیسرید (دو شاخص

تشخیصی مهم سندرم متابولیک) دانستند.[۲۲و۲۳] برخلاف این مطالعات در مطالعه کنونی آلل T هر دو پلی‌مورفیسم به‌صورت معناداری در افراد مبتلا به سندرم متابولیک بیشتر بود.

براساس یافته‌های این پژوهش در افراد دارای میزان CRP بالا، فراوانی هموزیگوت آلل T هر دو مارکر بیشتر است. برخی مطالعات پیشین نشان دادند که آلل T موجب افزایش میزان CRP در هر دو پلی‌مورفیسم می‌شود.[۳و۲٤] اما در پژوهش کنونی ارتباط مستقیمی بین میزان CRP و دو پلی‌مورفیسم یافت نشد و پس از گروه‌بندی افراد برحسب میزان CRP این ارتباط مشاهده شد. گفتنی است که تعداد افرادی که در جمعیت حاضر میزان CRP مشخصی دارند نسبت به کل جمعیت اندک است (٦۰۰ نفر) و لزوم بررسی ارتباط این متغیر در جمعیت بزرگ‌تر احساس می‌شود. البته برخی جمعیت‌های آسیایی این ارتباط را نشان ندادند[۲۵] و در مطالعه که ارتباط پلی‌مورفیسم rsV۸۰۰۹٤ در دو گروه نژاد سیاه‌پوست و سفیدپوست به‌طور جداگانه بررسی شده است، CRP با این پلی‌مورفیسم در افراد سفیدپوست ارتباط دارد اما در سیاهان آلل T تنها با مقدار تری‌گلیسرید و سطح انسولین رابطه داشته است.[۷] بنابراین تفاوت نژاد و قومیت می‌تواند روی این ارتباط تاثیرگزار باشد. در مطالعه کنونی نیز در صورت تفکیک جنسیت ارتباطی بین آلل‌ها و میزان CRP دیده نمی‌شود. پیشنهاد می‌شود این آزمون بر روی گروه‌هایی با دسته‌بندی بر اساس مقاومت به انسولین و همچنین بر اساس دسته‌بندی قندخون نیز انجام شود تا بتوان به ارتباط با قدرت بیشتری بین آلل‌های خطر مارکرهای ژن GCKR و ارتباط آن‌ها با CRP دست یافت.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که پلی‌مورفیسم‌های rs۱۲٦۰۳۲٦ و rsV۸۰۰۹٤ ژن GCKR با سطوح قندخون، تری‌گلیسرید و CRP ارتباط معناداری در جمعیت قند و لیپید تهران دارند و فراوانی آلل T هر دو پلی‌مورفیسم در افراد مبتلا به سندرم متابولیک این جمعیت بیشتر است و برحسب نسبت شانس، بین ژنوتیپ TT هر دو پلی‌مورفیسم و سندرم متابولیک ارتباط معناداری وجود دارد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل (بخشی از) طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های rs780094 و rs780093 و rs1260326 ژن GCKR با سندرم متابولیک در جمعیت قند و لیپید تهران" مصوب پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۱۳۹۷ با کد رهگیری ۱۲۲۲۸ می‌باشد که با حمایت پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا شده است.

References

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
2. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146(6):483-94.
3. Orho-Melander M, Melander O, Guiducci C, Perez-Martinez P, Corella D, Roos C, et al. Common missense variant in the glucokinase regulatory protein gene is associated with increased plasma triglyceride and C-reactive protein but lower fasting glucose concentrations. *Diabetes* 2008;57(11):3112-21.
4. O'Doherty RM, Lehman DL, Télémaque-Potts S, Newgard CB. Metabolic impact of glucokinase overexpression in liver: lowering of blood glucose in fed rats is accompanied by hyperlipidemia. *Diabetes* 1999;48(10):2022-7.
5. Horvatovich K, Bokor S, Polgar N, Kisfali P, Hadarits F, Jaromi L, et al. Functional glucokinase regulator gene variants have inverse effects on triglyceride and glucose levels, and decrease the risk of obesity in children. *Diabetes Metab* 2011;37(5):432-9.
6. Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Mc Monagle J, Gulseth HL, Ordovas JM, et al. Glucokinase regulatory protein genetic variant interacts with omega-3 PUFA to influence insulin resistance and inflammation in metabolic syndrome. *PLoS One* 2011;6(6):e20555.
7. Bi M, Kao WH, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, Rasmussen-Torvik LJ, Astor BC, et al. Association of rs780094 in GCKR with metabolic traits and incident diabetes and cardiovascular disease: the ARIC Study. *PLoS One* 2010;5(7):e11690.
8. Onuma H, Tabara Y, Kawamoto R, Shimizu I, Kawamura R, Takata Y, et al. The GCKR rs780094 polymorphism is associated with susceptibility of type 2 diabetes, reduced fasting plasma glucose levels, increased triglycerides levels and lower HOMA-IR in Japanese population. *J Hum Genet* 2010;55(9):600-4.
9. Tam CH, Ma RC, So WY, Wang Y, Lam VK, Germer S, et al. Interaction effect of genetic polymorphisms in glucokinase (GCK) and glucokinase regulatory protein (GCKR) on metabolic traits in healthy Chinese adults and adolescents. *Diabetes* 2009;58(3):765-9.
10. Azizi F, Emami H, Salehi P, Ghanbarian A, Mirmiran P, Mirbolooki M, et al. Cardiovascular risk factors in the elderly: the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Cardiovasc Risk* 2003;10(1):65-73.
11. Daneshpour MS, Fallah MS, Sedaghati-Khayat B, Guity K, Khalili D, Hedayati M, et al. Rationale and design of a genetic study on cardiometabolic risk factors: protocol for the Tehran Cardiometabolic Genetic Study (TCGS). *JMIR Res Protoc* 2017;6(2):e28.
12. Daneshpour MS, Hedayati M, Eshraghi P, Azizi F. Association of Apo E gene polymorphism with HDL level in Tehranian population. *Eur J Lipid Sci Technol* 2010;112(7):810-816.

13. Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate-Mg2+ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1982;28(6):1379-88.
14. Gidez LI, Miller GJ, Burstein M, Slagle S, Eder HA. Separation and quantitation of subclasses of human plasma high density lipoproteins by a simple precipitation procedure. *J Lipid Res* 1982;23(8):1206-23.
15. Chen Y, Zhang X, Pan B, Jin X, Yao H, Chen B, et al., A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values. *Lipids Health Dis* 2010;9:52.
16. Plat J, Mensink RP. Relationship of genetic variation in genes encoding apolipoprotein A-IV, scavenger receptor BI, HMG-CoA reductase, CETP and apolipoprotein E with cholesterol metabolism and the response to plant stanol ester consumption. *Eur J Clin Invest* 2002;32(4):242-50.
17. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, 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):1640-5.
18. Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, Sharifian A, Kelishadi R. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care* 2009;32(6):1092-7.
19. Azizi F, Khalili D, Aghajani H, Esteghamati A, Hosseinpanah F, Delavari A, et al. Appropriate waist circumference cut-off points among Iranian adults: the first report of the Iranian National Committee of Obesity. *Arch Iran Med* 2010;13(3):243-4.
20. Ling Y, Li X, Gu Q, Chen H, Lu D, Gao X, Associations of common polymorphisms in GCKR with type 2 diabetes and related traits in a Han Chinese population: a case-control study. *BMC Med Genet* 2011;12(1):66.
21. Vaxillaire M, Cavalcanti-Proença C, Dechaume A, Tichet J, Marre M, Balkau B, et al; DESIR Study Group. 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):2253-7.
22. Kristiansson K, Perola M, Tikkanen E, Kettunen J, Surakka I, Havulinna AS, 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):242-9.
23. Mohás M, Kisfali P, Járomi L, Maász A, Fehér E, Csöngei V, et al. GCKR gene functional variants in type 2 diabetes and metabolic syndrome: do the rare variants associate with increased carotid intima-media thickness? *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:79.
24. Ridker PM, Pare G, Parker A, Zee RY, Danik JS, Buring JE, et al. Loci related to metabolic-syndrome pathways including LEPR,HNF1A, IL6R, and GCKR associate with plasma C-reactive protein: the Women's Genome Health Study. *Am J Hum Genet* 2008;82(5):1185-92.
25. Qi Q, Wu Y, Li H, Loos RJ, Hu FB, Sun L, et al. Association of GCKR rs780094, alone or in combination with GCK rs1799884, with type 2 diabetes and related traits in a Han Chinese population. *Diabetologia* 2009;52(5):834-43.

TUMJ Tehran University Medical Journal, October 2018; Vol. 76, No. 7: 459-468 Original Article

Associations of common polymorphisms in GCKR with metabolic syndrome

Asiyeh Sadat Zahedi M.Sc.[1]
Bahareh Sedaghati-Khayat M.Sc.[1]
Sara Behnami M.Sc.[1]
Fereidoun Azizi M.D.[2]
Maryam Sadat Daneshpour Ph.D.[1*]

1- Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*] Corresponding author: Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Research Institute for Endocrine Sciences, No. 24, Parvaneh St., Yaman St., Velenjak, Chamran Highway, Tehran, Iran.
Postal code: 1985717413
Tel: +98 21 22432569
E-mail: daneshpour@sbmu.ac.ir

Abstract

Received: 04 May 2018 Revised: 11 May 2018 Accepted: 07 Oct. 2018 Available online: 22 Oct. 2018

Background: Metabolic syndrome (MetS) is characterized by a combination of cardiometabolic risk factors. Given that genetic factors have been shown to contribute to individual susceptibility to MetS, the identification of genetic markers for disease risk is essential. Recent studies revealed that rs780094 and rs1260326 of glucokinase regulatory gene (GCKR) are associated with serum triglycerides, plasma glucose levels and metabolic syndrome. The aim of this study was to investigate associations of GCKR gene variants with metabolic syndrome and its components.

Methods: This case-control study was conducted from April to August 2017. In this study, 8710 adults (3522 males and 5188 females), over 19 years, were randomly selected from the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS) population. Based on joint interim statement (JIS) criteria, the subjects were divided into two groups: case and control. Genotyping was performed by HumanOmniExpress-24 v1.0 BeadChips (Illumina, San Diego, CA, USA).

Results: Allele frequencies were in conformity with Hardy-Weinberg equilibrium. Comparisons of allele frequencies by the Chi-square test revealed that frequencies of TT genotype of both polymorphisms were significantly higher among patient group than healthy group. Logistic regression analysis with adjustment for age, gender and CRP revealed that the GCKR polymorphisms (rs1260326: odds ratio 2.7, 95% CI 1.6-4.6, rs780094: odds ratio 2.5, 95% CI 1.5-4.2) were significantly associated with MetS. Frequency of TT genotype was more in persons who had C-reactive protein (CRP) levels above 3 mg/l. The minor T allele of both polymorphisms was significantly associated with increases in the blood serum concentration triglyceride and to a decrease in fasting plasma glucose levels.

Conclusion: The results of our study indicated that, rs780094 and rs1260326 common polymorphisms of the GCKR gene were associated with serum triglycerides levels, fasting plasma glucose levels, and metabolic syndrome in a sample of the Tehranian population (TLGS), as it was already confirmed the inverse effect of this polymorphisms on triglycerides and glucose levels in previous studies.

Keywords: association, GCKR, genome-wide association study, glucokinase, metabolic syndrome, Tehran lipid and glucose study.