

## Familial Clustering of Metabolic Syndrome and Its Risk Factors in Tehran Lipid and Glucose Study

Zarkesh M<sup>1</sup>, Guity K<sup>1</sup>, Hosseinzadeh N<sup>1</sup>, Azizi F<sup>2</sup>, Daneshpour MS\*<sup>1</sup>

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

2. Endocrine and Metabolism Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* *Corresponding author.* Tel: +982122432569 Fax: +982122416264 E-mail: daneshpour@endocrine.ac.ir

Received: Jun 15, 2015 Accepted: Dec 8, 2015

### ABSTRACT

**Background & objectives:** In this study, we aimed to determine the extent of possible genetic influence on cardio-metabolic risk factors and to evaluate the familial aggregation of metabolic syndrome (MetS) in a Tehranian population.

**Methods:** In a cross-sectional observational study, the anthropometry, blood pressure and biochemical measurements were examined in each member of 566 nuclear families. The role of risk factors in MetS and the Pearson partial correlation between MetS and lipid related factors were calculated.

**Results:** The prevalence of MetS among the mothers and girls was 78.4 and 12.9%, respectively. Grandmothers had the highest incidence of atherosclerotic risk factors. Four factors were found which explained 77.7% of the overall variance. Recurrence risk ratio among siblings was 5.61 (95% confidence interval [CI]: 3.15-9.97). The adjusted odds ratio (OR) of proband's MetS status was 1.33 (95% CI: 1.06-1.67) and adjusted OR for the four factors to predict MetS were all significant with the obesity factor having the highest risk (OR: 7.50, CI: 5.91-9.52) followed by dyslipidemia/hyperglycemia factor (OR: 4.86, CI: 4.03-5.87), and blood pressure factor (OR: 4.20, CI: 3.51-5.02).

**Conclusion:** The present findings confirm the idea of familial aggregation and the recurrence risk ratio in MetS traits. Sibling correlations were higher than other relatives indicating the high genetic factors of these quantitative components in which a high risk of MetS (two-fold) was found.

**Keywords:** Familial Clustering; Metabolic Syndrome; Tehran Lipid and Glucose Study.

## تجمع خانوادگی سندرم متابولیک و عوامل خطر ساز آن: فاز سوم مطالعه قند و لیپید تهران (۱۳۸۷-۱۳۸۴)

مریم زرکش<sup>۱</sup>، کامران گیتی<sup>۱</sup>، نیما حسین زاده<sup>۱</sup>، فریدون عزیزی<sup>۲</sup>، مریم السادات دانشپور<sup>۱\*</sup>

۱. مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، 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  
 \* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۱۲۲۴۳۲۵۶۹، فکس: ۰۲۱۲۲۴۱۶۲۶۴، پست الکترونیک: daneshpour@yahoo.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به اهمیت مطالعات ژنتیکی بر روی سندرم متابولیک، هدف از این مطالعه بررسی تجمع خانوادگی این سندرم و خطر ابتلای آن در میان خواهر و برادرها در جمعیت تهرانی بود.

**روش کار:** در مطالعه مقطعی حاضر، شاخص‌های تن‌سنجی، بیوشیمیایی و فشار خون ۵۶۶ خانواده از افراد شرکت کننده در مطالعه قند و لیپید تهران اندازه‌گیری شد. سپس، نقش عوامل خطر ساز در سندرم متابولیک، همبستگی نسبی پیرسون بین اجزای سندرم متابولیک و عوامل مربوط به فاکتورهای لیپیدی افراد محاسبه گردید.

**یافته‌ها:** شیوع سندرم متابولیک در میان مادران و دختران به ترتیب ۷۸/۴ و ۱۲/۹ درصد بود. میزان عوامل خطر ساز از جمله کلسترول تام، لیپوپروتئین با دانسیته پایین، فشار خون سیستولی، تری‌گلیسیرید و قند خون ناشتا در مادر بزرگ‌ها بیشتر بود. چهار فاکتور خطر ساز از جمله فاکتور ۱ تری‌گلیسیرید و کلسترول-LDL، فاکتور ۲ اندازه دور کمر و شاخص توده بدنی، فاکتور ۳ فشار خون سیستولی و دیاستولی و در نهایت فاکتور ۴ لیپوپروتئین با دانسیته بالا، تری‌گلیسیرید و قند خون ناشتا مشخص گردید که ۷۷/۷ درصد از کل واریانس جمعیت را شامل بودند. نسبت خطر ابتلا به سندرم متابولیک در بین خواهر و برادرها ۵/۶۱ بود (ضریب اطمینان ۹۵٪: ۱/۹۵-۳/۱۵). بخت ابتلای تعدیل شده برای سن و جنس نسبت به فرد مبتلا در خانواده ۱/۳۳ (ضریب اطمینان ۹۵٪: ۱/۶۷-۱/۰۶) که از بین چهار فاکتور به دست آمده عامل چاقی از خطر بالاتری ۷/۵۰، برخوردار بود (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵/۱۹-۹/۵۲).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های حاضر وجود تجمع خانوادگی سندرم متابولیک و بخت خطر ابتلای آن را در جمعیت مورد مطالعه تایید کرد. همبستگی میان خواهر و برادرها بسیار بالاتر از سایر اعضای خانواده بود، که نشان‌دهنده نقش عوامل ژنتیکی در این سندرم بود و افزایش خطر ابتلا حدود ۲ برابر را نشان داد.

**واژه‌های کلیدی:** تجمع خانوادگی، سندرم متابولیک، مطالعه قند و لیپید تهران

پذیرش: ۹۴/۸/۱۷

دریافت: ۹۴/۰۳/۲۵

### مقدمه

سندرم متابولیک به عنوان مجموعه‌ای از عوامل خطر ساز (قندخون بالا، فشارخون بالا، چربی خون بالا و چاقی شکمی) شناخته می‌شود که خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت نوع ۲ و سرطان را افزایش می‌دهد [۱]. سازوکارهای دخیل در این سندرم پیچیده می‌باشند و همچنین، فاکتورهای محیطی مانند شیوه زندگی، رژیم غذایی و عدم

فعالیت بدنی و عوامل ژنتیکی جزء عوامل مهم در بیماریزایی این سندرم هستند [۲]. مطالعات ژنتیکی بر روی سندرم متابولیک به علت خصوصیات پیچیده و بروز احتمالی آرترواسکلروزیس، یک چالش بزرگ به حساب می‌آید. شیوع این سندرم در میان نژادهای مختلف متفاوت است. در شهرهای مختلف ایران شیوع سندرم متابولیک از ۲۲/۸ درصد در جمعیت اهواز تا ۵۵/۴ درصد در جمعیت تبریز در گروه سنی

سندرم متابولیک و نسبت خطر ابتلا مجدد به این بیماری بین خواهر و برادرها در جمعیت تهرانی مورد بررسی قرار گرفت.

## روش کار

### جمعیت مورد مطالعه

در مطالعه مقطعی حاضر، خانواده‌ها از میان تمامی خانواده‌های شرکت‌کننده در مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب گردید. مطالعه قند و لیپید تهران یک مطالعه آینده‌نگر و ملی به منظور تعیین عوامل خطر آترواسکلروز در میان جمعیت شهری تهران، با هدف ایجاد تغییر در شیوه زندگی مردم و پیشگیری روند رو به رشد بیماری‌های غیرواگیر طراحی شده است. این مطالعه از دو قسمت اصلی تشکیل شده است: بخش اول، یک تحقیق مقطعی روی شیوع بیماری قلبی-عروقی و عوامل خطر مربوطه می‌باشد و بخش دوم پیگیری بیست ساله آینده‌نگر می‌باشد. بیش از ۱۵۰۰۰ شهروند ۳ تا ۶۹ سال با روش نمونه‌گیری خوشه‌ای طبقه‌بندی شده تصادفی از منطقه ۱۳ شهر تهران انتخاب و وارد مطالعه شدند. افراد شرکت‌کننده در این مطالعه در چندین فاز با فاصله زمانی تقریبی ۳/۶ فاز اول ۱۳۸۰-۱۳۷۸، فاز دوم ۱۳۸۳-۱۳۸۱، فاز سوم ۱۳۸۷-۱۳۸۴، فاز چهارم ۱۳۹۰-۱۳۸۸، فاز پنجم ۱۳۹۳-۱۳۹۱ و فاز ششم از سال ۱۳۹۴ در حال انجام است [۱۱]. در مطالعه حاضر، خانواده‌ها از فاز سوم مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شدند. سندرم متابولیک برای تمامی افراد تعریف شد و خانواده‌هایی که حداقل دارای دو فرد مبتلا بودند انتخاب شدند. از میان کل خانواده‌ها، ۱۱۰۸ خانواده (۱۷۶ پدربزرگ و مادربزرگ، ۱۱۹۳ پدر و مادر و ۱۸۱۴ فرزند) برای ورود به مطالعه واجد شرایط بودند. از بین خواهر و برادرها، پروبند<sup>۲</sup> از طریق نمونه‌گیری تصادفی انتخاب شد (تعداد=۶۱۱، سن بالای ۶ سال). پروبند به اولین فرد

بالتر از ۲۰ سال گزارش شده‌اند و شیوع این سندرم در میان زنان بیشتر بوده و با افزایش سن شیوع آن نیز افزایش یافته است که نشان‌دهنده بالاترین شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی در آینده‌ای نزدیک می‌باشد، و دلایل این اختلافات به طور کامل مشخص نیست [۵-۳]. همچنین، در جمعیت مطالعه قند و لیپید تهران، شیوع این سندرم در مردان و زنان بترتیب ۲۴ و ۴۲ درصد گزارش شده است [۶]. با این حال، علاوه بر عوامل محیطی مختلف، زمینه و تغییرات ژنتیکی می‌تواند تفاوت‌های مشاهده شده را توجیه کند. خانواده به علت دارا بودن عوامل محیطی و ژنتیکی مشترک در میان اعضای آن، به عنوان یکی از مهمترین شاخص‌های نشان‌دهنده خطر ابتلا به سندرم متابولیک مورد بررسی قرار می‌گیرد [۷]. مطالعات ژنتیکی بسیاری بر روی عوامل دخیل در سندرم متابولیک بر روی خانواده انجام شده است؛ به عنوان مثال، در مطالعه خانوادگی فرامینگهام<sup>۱</sup>، نسبت احتمالی ابتلای مجدد در بین خواهر و برادرها دو برابر گزارش شده است [۸]. مطالعات طولی انجام‌شده بر روی فاکتورهای خطر بیماری‌های قلبی-عروقی از دوران کودکی تا بزرگسالی، حاکی از آن است که تشخیص افراد در معرض خطر، همراه با برنامه‌های مداخله‌کننده در خانواده، می‌تواند فواید بلندمدتی در پیشگیری از ابتلا به بیمارهای قلبی-عروقی داشته باشد [۹]. نتایج مطالعات بر روی دوقلوها، توارث‌پذیری بالای عوامل سندرم متابولیک تا ۷۰٪ را نشان می‌دهد که حاکی از تاثیر چشمگیر عوامل ژنتیکی در این سندرم می‌باشد [۱۰]. با توجه به اهمیت سندرم متابولیک در جمعیت ایران و وجود گزارشات ناهمسو در شیوع آن در کشورهای مختلف و عدم انجام چنین مطالعاتی در خاورمیانه، هدف این تحقیق بررسی میزان تاثیر عوامل ژنتیکی بر روی عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد. همچنین، در این تحقیق، تجمع خانوادگی

<sup>2</sup> Proband

<sup>1</sup> Framingham

تری گلیسرید، و لیپوپروتئین با وزن مولکولی بالا بر روی سرم این بیماران اندازه‌گیری شد [۱۱]. میزان کلسترول-LDL در افراد با میزان تری گلیسرید کمتر از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر با استفاده از معادله فریدوالد محاسبه [۱۲] و دامنه تغییرات (CV) برای گلوکز، کلسترول-HDL و تری گلیسرید کمتر از ۵٪ محاسبه گردید.

#### معیار انتخاب سندرم متابولیک

سندرم متابولیک در جمعیت بزرگسال بالای ۱۹ سال بر اساس تعریف [۱۳] JIS<sup>۱</sup> در سال ۲۰۰۹ با دارا بودن ۳ معیار از ۵ معیار (۱) سطح کلسترول-HDL پایین (کمتر از ۴۰ میلی گرم در دسی لیتر در مردان و کمتر از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر در زنان یا مصرف داروهای تغییر دهنده سطح چربی خون؛ ۲) سطح تری گلیسرید بالا (۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر یا مصرف داروهای کاهش دهنده تری گلیسرید)؛ ۳) فشار خون بالا (فشار خون سیستولی ۱۳۰ میلی متر جیوه یا فشار خون دیاستولی ۸۵ میلی متر جیوه یا مصرف داروهای کاهش دهنده فشار خون)؛ ۴) افزایش قند خون (غلظت قند خون ناشتا ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر یا مصرف داروهای کاهش دهنده قند خون)؛ ۵) چاقی شکمی (دور کمر ۹۵ سانتی متر برای هر دو جنس) بر اساس دستورالعمل کمیته ملی چاقی ایران تعریف شد [۱۴]. در کودکان و نوجوانان زیر ۱۸ سال سندرم متابولیک بر اساس دستورالعمل کوکز<sup>۲</sup> و همکاران با دارا بودن ۳ شاخص از ۵ معیار فوق تعریف شد [۱۵]:

۱) تری گلیسرید ۱۱۰ میلی گرم بر دسی لیتر؛ ۲) کلسترول-HDL ۴۰ میلی گرم بر دسی لیتر؛ ۳) اندازه دور کمر صدک ۹۰ برای سن و جنس منطبق با منحنی مرجع ملی سلامت [۱۶]؛ ۴) فشار خون سیستولی یا دیاستولی صدک ۹۰ برای سن و جنس و قد از روی نقاط حداکثری و حداقلی منطبق بر

انتخاب شده در خانواده گفته می‌شود که به صورت تصادفی از میان فرزندان خانوارها انتخاب شده است. فرد انتخاب شده می‌تواند مبتلا به سندرم متابولیک و یا سالم باشد که افراد دیگر خانواده نسبت به پروبند در نظر گرفته شد. اطلاعات مربوط به سن، جنس و دموگرافیک افراد توسط یک پرسشنامه استاندارد جمع‌آوری شد. داده‌های سایر افراد خانواده مانند خواهر و برادرها و پدربزرگ‌ها نیز به اطلاعات موجود اضافه شد و افرادی که اطلاعات مربوط به فاکتورهای بیوشیمیایی و یافته‌های خانوادگی کاملی نداشتند از مطالعه خارج شدند. در نهایت، ۵۶۶ خانواده (۱۶۸۳ مرد و ۱۵۰۰ زن) در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفتند. از شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه کتبی گرفته شد و مطالعه از سوی کمیته اخلاقی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران تایید شد.

#### اندازه‌گیری‌های فشارخون و تن سنجی

شاخص توده بدنی از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مربع قد بر حسب متر مربع محاسبه شد. قد، وزن و دور کمر اندازه‌گیری شد. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در موقعیت نشسته با یک فشارسنج جیوه استاندارد روی بازوی چپ بعد از حداقل ۱۰ دقیقه استراحت اندازه‌گیری شد.

#### اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی

نمونه‌های خون بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی شبانه در یک حالت استاندارد نشسته گرفته شد و بعد از لخته شدن خون در دمای اتاق، به کمک سانتریفوژ (۱۰ دقیقه ۳۰۰۰ دور در دقیقه) سرم‌ها جدا شده و برای آنالیز بیوشیمیایی استفاده گردید. نمونه‌های خون تا زمان سنجش تست‌های آنزیمی استاندارد در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. تمامی آزمایشات در آزمایشگاه مرکز تحقیقات قند و لیپید تهران در همان روز نمونه‌گیری انجام گرفت. فاکتورهای بیوشیمیایی مانند قند خون ناشتا،

<sup>1</sup> Joint Interim Statement (JIS)

<sup>2</sup> Cooks

تعاریف مرجع ملی سلامت [۱۷] و ۵) قند خون ناشتا ۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر طبق تعریف اخیر موسسه دیابت آمریکا [۱۸].

### آنالیزهای آماری

جهت بررسی فرض نرمال بودن داده‌ها، از آزمون غیرپارامتری نیکویی برازش<sup>۱</sup> کلموگروف- اسمیرنوف استفاده شد. همچنین، در راستای نرمال کردن توزیع متغیر تری گلیسرید، از تبدیل لگاریتم طبیعی (Ln) بهره گرفته شد. کلیه متغیرهای پیوسته به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و کلیه متغیرهای گسسته به صورت درصد نشان داده شده‌اند.

برای اندازه‌گیری میزان همبستگی موجود بین سندرم متابولیک و اجزای آن، بعد از تعدیل<sup>۲</sup> اثر متغیرهای سن و جنس، از ضریب همبستگی پیرسون<sup>۳</sup> و در راستای کاهش ابعاد صفات کمی لیپید و سندرم متابولیک، از تحلیل عاملی اکتشافی<sup>۴</sup> استفاده شد. جهت اجرای تحلیل عاملی و تهیه بارهای عاملی<sup>۵</sup> نهایی تعدیل شده و همچنین، سهم واریانس<sup>۶</sup> توضیح داده شده توسط عامل‌های نهایی، از روش مولفه‌های اصلی<sup>۷</sup> به همراه دوران واریماکس<sup>۸</sup> بهره گرفته شد. لازم به ذکر است که تعداد عامل‌ها، بر اساس تعداد مقادیر ویژه<sup>۹</sup> بالاتر از ۱، معین شد. کلیه تحلیل‌های مذکور با استفاده از نرم‌افزار SPSS-20 انجام گرفت. سطح معنی‌داری آزمون‌ها (آلفا) ۰/۰۵ فرض شده و مقدارهای کمتر از آن به عنوان معنی‌دار آماری در نظر گرفته شدند. ضریب همبستگی درون خانوادگی<sup>۱۰</sup> (ICC) (بین پدر و مادر، خواهر و برادر، والدین و فرزندان، پدربزرگ و مادربزرگ و نوه‌ها)

بین سندرم متابولیک و اجزای آن، توسط برنامه FCOR از سری برنامه‌های آنالیز آماری برای اپیدمیولوژی ژنتیکی (S.A.G.E) تعیین شدند [۱۹]. خواهر و برادر مبتلا، از روی اندازه خانواده، طبقه‌بندی وضعیت سندرم متابولیک فرد پروبند و نسبت بخت‌های ابتلا به بیماری در بین خواهر و برادر (با توجه به وضعیت ابتلای سندرم متابولیک فرد پروبند)، دسته‌بندی شدند. در انتها از روش GEE و با کمک رگرسیون لجستیک چندگانه مربوط به وضعیت سندرم متابولیک فرد پروبند (متغیر پاسخ) در مقابل چهار عامل سندرم متابولیک (متغیرهای مستقل) جهت برآورد نسبت بخت‌های تعدیل‌شده و فواصل اطمینان ۹۵٪ آن‌ها کمک گرفته شد. تمامی این تحلیل‌ها نیز توسط نرم‌افزار SPSS-20 انجام گرفت.

### یافته‌ها

داده‌های مربوط به اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی افراد مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه گردیده است. برای تعیین نقش عوامل خطر ساز در سندرم متابولیک، همبستگی نسبی پیرسون بین اجزای سندرم متابولیک و عوامل مربوط به فاکتورهای لیپیدی افراد (تعدیل شده برای سن و جنس) محاسبه گردید (داده‌ها نشان داده نشده است). بیشترین همبستگی بین کلسترول-LDL و کلسترول تام ( $r=۰/۹۲۵$ ) و کمترین بین قند خون ناشتا و اندازه دور کمر ( $r=۰/۰۴۱$ ) مشاهده شد. الگوهای تاثیر گذار مشاهده شده در این تحقیق به صورت چهار الگو از پنج جزء سندرم متابولیک و سایر عوامل متابولیکی مورد مطالعه به دست آمد (داده‌ها نشان داده نشده است). فاکتور ۱ بیانگر کلسترول تام و کلسترول-LDL (فاکتور کلسترول، ۲۲/۷٪ از کل واریانس داده-ها)؛ فاکتور ۲ معرف اندازه دور کمر و شاخص توده بدنی (فاکتور چاقی، ۲۱/۸٪ از کل واریانس داده‌ها)؛ فاکتور ۳ بیانگر فشار خون سیستولی و دیاستولی

<sup>1</sup> Goodness of Fit

<sup>2</sup> Adjusted

<sup>3</sup> Pearson Correlation Coefficient

<sup>4</sup> Exploratory Factor Analysis

<sup>5</sup> Factor Loading Score

<sup>6</sup> Explained Variance

<sup>7</sup> Principle Component

<sup>8</sup> Varimax Rotation

<sup>9</sup> Eigen Value

<sup>10</sup> Familial Intra Class Correlation

فاکتور فشار خون، ۱۷/۷٪ از کل واریانس داده‌ها) و گلیسیرید و قند خون ناشتا (فاکتور اختلالات لیپیدی و قند خون، ۱۵/۴٪ از کل واریانس داده‌ها) بود.

جدول ۱. ویژگی‌های بیوشیمیایی و تن سنجی در میان اعضای خانواده، به تفکیک نسل و جنس

| متغیرها                            | پدر بزرگ<br>(تعداد=۱۵) | مادر بزرگ<br>(تعداد=۶۱) | پدر<br>(تعداد=۵۸۱) | مادر<br>(تعداد=۶۰۷)     | پسر<br>(تعداد=۱۰۰۹) | دختر<br>(تعداد=۸۰۵)     |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| سن (سال)                           | ۷۳/۷±۸/۵ <sup>‡</sup>  | ۶۹/۰±۷/۷                | ۵۶/۳±۱۰/۲          | ۴۹/۶±۹/۲ <sup>‡</sup>   | ۲۴/۷±۹/۳            | ۲۳/۳±۹/۱ <sup>‡</sup>   |
| اندازه دور کمر (سانتی‌متر)         | ۱۰۰/۷±۸/۳              | ۹۹/۴±۱۲/۵               | ۹۹/۶±۹/۳           | ۹۷/۶±۱۱/۵ <sup>‡</sup>  | ۸۹/۸±۱۵/۱           | ۷۶/۲±۱۲/۶ <sup>‡</sup>  |
| نمایه توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع)  | ۲۸/۴±۳/۵               | ۲۹/۹±۵/۴                | ۲۸/۱±۳/۷           | ۳۱/۳±۴/۶ <sup>‡</sup>   | ۲۵/۶±۵/۵            | ۲۴/۲±۵/۵ <sup>‡</sup>   |
| کلسترول-HDL (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)    | ۳۳/۵±۴/۸               | ۴۲/۷±۷/۹ <sup>‡</sup>   | ۳۶/۶±۷/۶           | ۴۱/۲±۸/۸ <sup>‡</sup>   | ۳۷/۹±۸/۴            | ۴۴/۴±۱۰/۱ <sup>‡</sup>  |
| تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)*  | ۱۷۱/۴±۱/۵              | ۱۷۷/۵±۱/۶               | ۱۶۵/۱±۱/۷          | ۱۶۴/۷±۱/۶               | ۱۲۷/۷±۱/۷           | ۹۳/۴±۱/۶ <sup>‡</sup>   |
| قند خون ناشتا (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)  | ۱۲۲/۳±۴۳/۱             | ۱۳۵/۵±۵۸/۹              | ۱۰۹/۱±۴۰/۱         | ۱۰۵/۹±۳۷/۸              | ۸۹/۱±۱۳/۸           | ۸۵/۵±۹/۱ <sup>‡</sup>   |
| فشار خون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)  | ۱۳۱/۷±۱۶/۲             | ۱۳۲/۶±۲۴/۳              | ۱۲۷/۴±۲۰/۱         | ۱۲۰/۱±۱۹/۱ <sup>‡</sup> | ۱۱۰/۹±۱۲/۲          | ۱۰۲/۱±۱۱/۵ <sup>‡</sup> |
| فشار خون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه) | ۷۶/۰±۶/۸               | ۷۶/۹±۱۱/۹               | ۷۹/۹±۱۰/۶          | ۷۶/۷±۱۰/۲ <sup>‡</sup>  | ۷۲/۴±۱۰/۵           | ۶۷/۲±۹/۶ <sup>‡</sup>   |
| کلسترول-LDL (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)    | ۱۲۰/۳±۲۹/۵             | ۱۳۱/۵±۴۱/۷              | ۱۲۱/۴±۲۹/۱         | ۱۲۹/۵±۳۳/۳ <sup>‡</sup> | ۱۰۲/۸±۳۰/۹          | ۱۰۱/۱±۲۸/۷              |
| کلسترول تام (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)    | ۱۹۰/۶±۲۵/۹             | ۲۱۳/۸±۴۴/۲              | ۱۹۴/۳±۳۴/۴         | ۲۰۶/۹±۳۹/۶ <sup>‡</sup> | ۱۶۹/۴±۳۶/۲          | ۱۶۶/۳±۳۳/۹              |
| سندرم متابولیک (%)                 | ۹(۶۰)                  | ۴۵(۷۳/۸)                | ۴۴۵(۷۶/۶)          | ۴۷۶(۷۸/۴)               | ۳۶۹(۳۶/۶)           | ۱۰۴(۱۲/۹) <sup>‡</sup>  |
| چاقی شکمی (%)                      | ۸(۵۳/۳)                | ۳۴(۵۵/۷)                | ۳۸۵(۶۶/۳)          | ۳۸۰(۶۲/۶)               | ۳۵۶(۳۵/۳)           | ۶۴(۸) <sup>‡</sup>      |
| کلسترول-HDL پایین (%)              | ۱۰(۶۶/۷)               | ۴۰(۶۵/۶)                | ۳۷۳(۶۴/۲)          | ۵۰۵(۸۳/۲) <sup>‡</sup>  | ۵۲۹(۵۲/۴)           | ۵۲۱(۶۴/۷) <sup>‡</sup>  |
| تری‌گلیسیرید بالا (%)              | ۱۰(۶۶/۷)               | ۴۹(۸۰/۳)                | ۵۱۵(۸۸/۶)          | ۵۸۷(۹۶/۷) <sup>‡</sup>  | ۸۳۴(۸۲/۷)           | ۷۲۹(۹۰/۶) <sup>‡</sup>  |
| قند خون بالا (%)                   | ۷(۴۶/۷)                | ۳۴(۵۵/۷)                | ۲۱۲(۳۶/۵)          | ۲۳۸(۳۹/۲)               | ۷۶(۷/۵)             | ۴۴(۵/۵) <sup>‡</sup>    |
| فشار خون بالا (%)                  | ۵(۳۳/۳)                | ۲۷(۴۴/۳)                | ۲۵۹(۴۴/۶)          | ۲۲۳(۳۶/۷) <sup>‡</sup>  | ۱۲۶(۱۲/۵)           | ۳۳(۴/۱) <sup>‡</sup>    |

\*تبدیل لگاریتمی † میانگین ± انحراف از معیار ‡ سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵: پدر بزرگ‌ها در مقابل مادر بزرگ‌ها، پدران در مقابل مادران، پسران در مقابل دختران

همبستگی درون خوشه‌ای اجزای سندرم متابولیک و سایر متغیرهای متابولیکی (تعدیل شده برای سن و جنس) بین زوج‌ها، والدین-فرزندان و خواهر و برادرها، پدر و مادر بزرگ‌ها-نوه‌ها در جدول ۲ ارائه شده‌اند.

جدول ۲. همبستگی داخلی خانواده‌های سندرم متابولیکی و اجزای آن در جمعیت مورد مطالعه

| متغیرها                             | همسران<br>(تعداد=۲۶۶)* | والدین/فرزندان<br>(تعداد=۱۴۰۳) | خواهر و برادر<br>(تعداد=۶۵۴) | پدر و مادر بزرگ/نوه<br>(تعداد=۱۶۲) |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| کلسترول تام                         | ۰/۰۶                   | ۰/۳۰ <sup>‡</sup>              | ۰/۳۳ <sup>‡</sup>            | ۰/۲۲ <sup>‡</sup>                  |
| کلسترول-LDL                         | ۰/۰۳                   | ۰/۳۰ <sup>‡</sup>              | ۰/۳۱ <sup>‡</sup>            | ۰/۲۰ <sup>‡</sup>                  |
| اندازه دور کمر                      | ۰/۱۱ <sup>‡</sup>      | ۰/۲۲ <sup>‡</sup>              | ۰/۲۵ <sup>‡</sup>            | ۰/۱۰                               |
| نمایه توده بدنی                     | ۰/۰۶                   | ۰/۱۸ <sup>‡</sup>              | ۰/۳۱ <sup>‡</sup>            | ۰/۰۴                               |
| فشار خون سیستولیک                   | ۰/۲۲ <sup>‡</sup>      | ۰/۲۱ <sup>‡</sup>              | ۰/۳۰ <sup>‡</sup>            | ۰/۰۹                               |
| فشار خون دیاستولیک                  | ۰/۰۴                   | ۰/۱۶ <sup>‡</sup>              | ۰/۳۱ <sup>‡</sup>            | ۰/۰۴                               |
| کلسترول-HDL                         | ۰/۱۰ <sup>‡</sup>      | ۰/۱۶ <sup>‡</sup>              | ۰/۲۴ <sup>‡</sup>            | ۰/۲۷ <sup>‡</sup>                  |
| تری‌گلیسیرید <sup>‡</sup>           | -۰/۰۳                  | ۰/۱۹ <sup>‡</sup>              | ۰/۱۵ <sup>‡</sup>            | ۰/۲۰ <sup>‡</sup>                  |
| قند خون ناشتا                       | ۰/۰۷                   | -۰/۰۲                          | ۰/۱۹ <sup>‡</sup>            | ۰/۱۰                               |
| فاکتور ۱: کلسترول                   | ۰/۰۰۹                  | ۰/۲۵ <sup>‡</sup>              | ۰/۳۳ <sup>‡</sup>            | ۰/۱۲                               |
| فاکتور ۲: چاقی                      | ۰/۱۲ <sup>‡</sup>      | ۰/۰۷ <sup>‡</sup>              | ۰/۲۵ <sup>‡</sup>            | ۰/۰۳                               |
| فاکتور ۳: فشار خون                  | ۰/۰۱                   | ۰/۱۱ <sup>‡</sup>              | ۰/۴۰ <sup>‡</sup>            | ۰/۰۹                               |
| فاکتور ۴: اختلالات لیپیدی و قند خون | ۰/۰۹                   | ۰/۱۹ <sup>‡</sup>              | ۰/۱۹ <sup>‡</sup>            | ۰/۲۸ <sup>‡</sup>                  |

\*تعداد جفت † تبدیل لگاریتمی ‡ سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵

همبستگی بین خواهر و برادرها بیشتر از والدین- فرزندان بود و همبستگی هر دوی آنها از سایر اعضای خانواده بالاتر بود که می‌تواند نشان‌دهنده نقش بسیار موثر عوامل ژنتیکی در این اجزا باشد. بیشترین همبستگی الگویی در فاکتور ۳ (فشار خون) ( $r=0/40$ )، سپس، فاکتور ۱ (کلسترول) ( $r=0/33$ ) در بین خواهر و برادرها؛ فاکتور ۴ (اختلالات لیپیدی و قند خون) ( $r=0/28$ ) در بین پدر و مادر بزرگ‌ها-

نوه‌ها و در نهایت، فاکتور ۲ (چاقی) ( $r=0/25$ ) مشاهده گردید. ضریب همبستگی بین خواهر و برادرها و والدین- فرزندان بیش از ۰/۲ بود، در حالی که فقط همبستگی فشار خون سیستمی بین زوجها بیش از ۰/۲ را نشان داد. نتایج مدل GEE بدست آمده برای تخمین بخت ابتلای سندرم متابولیک در میان خویشاوندان خانوار در جدول ۳ نشان داده شده‌اند.

جدول ۳. شانس خطر تعدیل شده برای سن، جنس، مصرف سیگار و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای پیش بینی ابتلا به سندرم متابولیک در میان جمعیت مورد مطالعه

| متغیرها                                  | نسبت شانس خطر | فاصله اطمینان | p      |
|------------------------------------------|---------------|---------------|--------|
| سن (سال)                                 | ۱/۰۹          | ۱/۰۸-۱/۱۰     | <۰/۰۰۱ |
| پروبند سندرم متابولیک (بله در مقابل خیر) | ۱/۳۳          | ۱/۰۶-۱/۶۷     | ۰/۰۱۴  |
| جنس (مرد در مقابل زن)                    | ۲/۳۵          | ۱/۹۴-۲/۸۳     | <۰/۰۰۱ |
| وضعیت مصرف سیگار (بله در مقابل خیر)      | ۰/۹۸          | ۰/۶۱-۱/۵۶     | ۰/۹۲۰  |
| فاکتور ۱: کلسترول                        | ۱/۲۳          | ۱/۰۶-۱/۴۲     | ۰/۰۰۶  |
| فاکتور ۲: چاقی                           | ۷/۵۰          | ۵/۹۱-۹/۵۲     | <۰/۰۰۱ |
| فاکتور ۳: فشار خون                       | ۴/۲۰          | ۳/۵۱-۵/۰۲     | <۰/۰۰۱ |
| فاکتور ۴: اختلالات لیپیدی و قند خون      | ۴/۸۶          | ۴/۰۳-۵/۸۷     | <۰/۰۰۱ |

بعد از تعدیل سن، جنس و مصرف سیگار، بخت ابتلای پروبند تا ۱/۳۳ برابر افزایش پیدا کرده است (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۰۶-۱/۶۸،  $p=0/014$ ). بخت ابتلای تعدیل‌شده فاکتورهای ۱، ۲، ۳ و ۴ برای تخمین وضعیت سندرم متابولیک معنا دار بود، به طوری که بالاترین بخت ابتلای مشاهده‌شده برای فاکتور ۲ (چاقی)، ۷/۵۰ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵/۹۱-۹/۵۲) بوده، فاکتور ۴ (اختلالات لیپیدی و قند خون ناشتا)، ۴/۸۶ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴/۰۳-۵/۸۷)؛ فاکتور ۳ (فشار خون)، ۴/۲۰ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵/۰۲-۵/۰۲) و در نهایت برای فاکتور ۱ (کلسترول)، ۱/۲۳ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۰۶-۱/۴۲) معنادار گزارش شدند.

### بحث

در مطالعه حاضر، از روش‌های اپیدمیولوژی ژنتیک برای مشخص کردن نقش آن در بخت ابتلای عوامل

خطر ساز بیماری‌های قلبی- عروقی در جمعیت تهرانی استفاده شد. همبستگی درون خانوار معنی‌داری در میان اعضای خانواده مشاهده شد که حاکی از آن است بخت ابتلا به سندرم متابولیک در میان اعضای خانواده نسبت به پروبند مبتلا به سندرم متابولیک افزایش دارد. در مطالعه حاضر، تاثیر عوامل ژنتیکی بر روی عوامل خطر ساز متابولیکی به خوبی ارزیابی شده و نقش این عوامل در ابتلا به سندرم متابولیک نشان داده شد، به طوری که عامل چاقی به عنوان فاکتور پیش‌بینی کننده در این بیماری تعیین گردید. همچنین مطالعاتی که پیش از این بر روی جمعیت حاضر انجام شده است، با بررسی توارث‌پذیری این سندرم و اجزای آن، نقش عوامل ژنتیکی در میزان بالای تری‌گلیسرید، سطح پایین کلسترول-HDL و چاقی را در این افراد نشان می‌دهد [۲۱،۲۰]. نتایج حاضر نشان‌دهنده تجمع خانوادگی سندرم متابولیک در میان خواهر و برادرها

و خویشاوندان بود که بیشترین میزان شیوع سندرم متابولیک در میان اعضای خانواده پروبند مبتلا به سندرم متابولیک مشاهده شد. اکثر مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است از تعاریف مختلفی برای متغیرهای سندرم متابولیک استفاده کرده‌اند، در برخی مطالعات میزان فاکتورهای به دست آمده بیشتر و یا حتی کمتر از نتایج مطالعه حاضر بوده است [۲۳،۲۲]. در این مطالعه چهار فاکتور مستقل شامل فاکتورهای کلسترول، چاقی، فشار خون و اختلالات لیپیدی و قند خون، برای جلوگیری از خطاهای چندگانه در روش‌های آماری، برای سندرم متابولیک به دست آمد.

در مطالعه حاضر، از ضریب همبستگی درون خانوادگی برای ارزیابی تجمع خانوادگی استفاده شد. این شاخص بر اساس تعداد فرزندان خانواده‌ها می‌تواند متفاوت باشد، به طوری که محاسبه شاخص‌های ICC نقش هر فرد در خانواده را به طور مستقل ارزیابی می‌کند. در مطالعات قبلی همبستگی درون خانوادگی معنی‌داری در بین عوامل مختلف سندرم متابولیک در خانواده نشان داده شده است [۲۴،۱۰]. نتایج بدست آمده از این مطالعه با مقادیری که در مقالات قبلی گزارش شده‌اند مطابقت دارد، به عنوان مثال، همبستگی ۰/۲۰-۰/۳۴ برای شاخص توده بدنی و اندازه دور کمر، ۰/۱۵-۰/۳۱ برای تری‌گلیسرید و کلسترول-HDL، ۰/۱۷-۰/۳۹ برای فشار خون و ۰/۰۲-۰/۳۲ برای کلسترول تام و کلسترول-LDL محاسبه شده است [۲۷-۲۴]. در این مطالعه همبستگی عامل قند خون ناشتا در بین زنان و مردان، مشابه با مقادیر گزارش شده از مطالعه چین بود (۰/۱۸-۰/۲۰) [۲۵]. در نتیجه، همبستگی بالا در میان جمعیت ایرانی می‌تواند به علت میزان بالای ازدواج‌های فامیلی باشد که عوامل ژنتیکی در آن نقش کلیدی ایفا می‌کنند [۲۹،۲۸].

همچنین، اجزای سندرم متابولیک به صورت پیوسته و گسسته برای ارزیابی بخت خطر ابتلا در میان خواهر و برادرها مورد استفاده قرار گرفت. بررسی بخت خطر ابتلا به بیماری در بین خواهر و برادرها می‌تواند به خوبی نقش عوامل ژنتیکی را نشان دهد [۳۰]. در تحقیق حاضر، بخت خطر ابتلا معنی‌داری در بین خواهر و برادرها مشاهده شد که نشان‌دهنده تاثیر بسیار زیاد عوامل ژنتیکی در میان جمعیت تهرانی می‌باشد؛ همان‌طور که در مطالعات قبلی بر روی دوقلوها نشان داده شده است، عوامل ژنتیکی و محیطی مشترک در ابتلا به سندرم متابولیک و اجزای آن در میان خواهر و برادر حاکی از نقش مهم آن‌ها در علت‌شناسی سندرم متابولیک است [۳۱،۱۰]. در نهایت، از روش آماری GEE برای بررسی ارتباط میان اعضای خانواده استفاده شد. از آنجا که سندرم متابولیک یک بیماری چند عاملی است، شناسایی آن به صورت یک فنوتیپ واحد و همچنین ارزیابی تاثیر عوامل ژنتیکی در آن بسیار دشوار است. در راستای نتایج مطالعات دیگر، یافته‌های حاضر دیدگاه سایر محققان این حیطه را تایید می‌کند [۲۴]. فاکتور چاقی (نمایه توده بدنی و اندازه دور کمر) به عنوان یکی از مهمترین عوامل در سندرم متابولیک تعیین گردید، که به نظر می‌رسد این عامل با رواج شهرنشینی و صنعتی‌شدن شیوه زندگی خانوار موجب تاثیر و شیوع بیشتر آن در کشورهای در حال توسعه می‌شود [۳۲]. همچنین، در این مطالعه شیوع بالای چاقی مرکزی در میان بزرگسالان تهرانی و خانواده‌های آن‌ها حاکی از آن است که کنترل وزن باید به عنوان یک راه‌حل ضروری در برنامه‌های پیشگیری از سندرم متابولیک باشد. مداخلات مبتنی بر شیوه زندگی خانواده بر روی کنترل وزن و فعالیت بدنی در جمعیت‌ها می‌تواند مفید واقع شوند. مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی همراه بود، از جمله:



### نتیجه گیری

به طور خلاصه تجمع خانوادگی سندرم متابولیک و بخت خطر ابتلای آن در میان جمعیت تهرانی تعیین گردید. نتایج افزایش خطر ابتلا به سندرم متابولیک تا حدود ۲ برابر را نشان داد. همچنین، یافته‌ها اهمیت عوامل چاقی در ارتباط با سندرم متابولیک را اثبات نمود که در جمعیت مورد مطالعه در حدود ۷ برابر تخمین زده شد.

### تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر نتایج به دست آمده از یک طرح تحقیقاتی با کد ۲۰۱۲ EC ۷۵۰ تصویب شده در کمیته تحقیقات پژوهش‌کنده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد.

۱- میزان پاسخ والدین و پدر و مادر بزرگ‌ها بترتیب ۶۰ و ۵۴ درصد بود که به علت حجم کم نمونه، حدود یک چهارم از داده‌های مربوط به پدر بزرگ و مادر بزرگ‌ها و والدین در مطالعه به عنوان داده‌های از دست رفته در نظر گرفته شد؛ که این می‌تواند قدرت برآورد ارتباط بین زوج‌ها و پدر بزرگ و مادر بزرگ- نوه‌ها را کاهش داده باشد؛

۲- فاکتورهایی مانند رژیم غذایی، سطح فعالیت بدنی یا وضعیت اقتصادی افراد در دسترس نبودند و فقط سیگار کشیدن مورد توجه قرار گرفته بود؛

۳- عوامل خالص محیطی از عوامل ژنتیکی قابل تفکیک نبود. با این حال، این تحقیق اولین گزارشی است که از اپیدمیولوژی ژنتیک برای تشریح فاکتور ژنتیک و نقش آن در سندرم متابولیک ارائه شده است و بخت خطر ابتلای عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی- عروقی را در یک جمعیت تهرانی مورد بررسی قرار داده است.

### References

- 1- Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011 May; 9(1):48.
- 2- Novo S, Balbarini A, Belch JJ, Bonura F, Clement DL, Diamantopoulos E, et al. The metabolic syndrome: definition, diagnosis and management. *Int Angiol.* 2008 Jun; 27(3): 220-31.
- 3- Shahbazian H, Latifi SM, Jalali MT, Shahbazian H, Amani R, Nikhoo A, et al. Metabolic syndrome and its correlated factors in an urban population in South West of Iran. *J Diabetes Metab Disord.* 2013 Apr; 12(1): 11.
- 4- Frootan M, Mahdavi R, Moradi T, Mobasseri M, Farrin N. Prevalence of metabolic syndrome in an elderly population of Tabriz, Iran. *Endocrinol Metab Syndr.* 2011 Nov; S1: 2161-1017.
- 5- Karimi F, Jahandideh D, Dabbaghmanesh M, Fattahi M, Omrani GR. The Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components among Adults in a Rural Community, Fars, Iran. *Int cardiovasc res j.* 2015 Apr; 9(2): 94-99.
- 6- Azizi F, Salehi P, Etemadi A, and Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003 Jul; 61(1): 29-37.
- 7- Mo-suwan L, Tongkumchum P, Puetpaiboon A. Determinants of overweight tracking from childhood to adolescence: a 5 y follow-up study of Hat Yai schoolchildren. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Dec; 24(12): 1642-7.
- 8- Chen WJ, Liu PH, Ho YY, Chien KL, Lo MT, Shih WL, et al. Sibling recurrence risk ratio analysis of the metabolic syndrome and its components over time. *BMC Genet.* 2003 Dec; 4 Suppl 1: S33.
- 9- Costa JA, Rodilla E, Cardona J, Gonzalez C, Pascual JM. Metabolic Syndrome as a marker of cardiovascular events in hypertensives in primary prevention. *Med Clin (Barc).* 2012 Jul; 139(4):150-6.
- 10- Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, and Beck-Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Diabetologia.* 2001 May; 44(5): 537-43.

- 11- Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials*. 2009 Jan; 10:5.
- 12- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun; 18(6): 499-502.
- 13- 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 Oct; 120(16): 1640-5.
- 14- 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 May; 13(3): 243-4.
- 15- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Aug; 157(8): 821-7.
- 16- Kelishadi R, Gouya MM, Ardalan G, Hosseini M, Motaghian M, Delavari A, et al. First reference curves of waist and hip circumferences in an Asian population of youths: CASPIAN study. *J Trop Pediatr*. 2007 Jun; 53(3): 158-64.
- 17- Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, Majdzadeh R, Delavari A, Heshmat R, et al. Blood pressure and its influencing factors in a national representative sample of Iranian children and adolescents: the CASPIAN Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006 Dec; 13(6): 956-63.
- 18- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Nov; 26(11): 3160-7.
- 19- Elston RC and Gray-McGuire C. A review of the 'Statistical Analysis for Genetic Epidemiology' (S.A.G.E.) software package. *Hum Genomics*. 2004 Nov; 1(6): 456-9.
- 20- Faam B, Zarkesh M, Fallah MS, Hosseinzadeh N, Guity K, Hosseinpanah F, et al. Heritability of Obesity-Related Variables in Tehran Families: Tehran Lipid and Glucose Study. *Scimetr*. 2014 Aug; 2(4): e18268.
- 21- Zarkesh M, Daneshpour MS, Faam B, Fallah MS, Hosseinzadeh N, Guity K, et al. Heritability of the metabolic syndrome and its components in the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Genet Res (Camb)*. 2012 Dec; 94(6): 331-7.
- 22- Lin HF, Boden-Albala B, Juo SH, Park N, Rundek T, Sacco RL. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia*. 2005 Oct; 48(10): 2006-12.
- 23- Herbeth B, Samara A, Ndiaye C, Marteau JB, Berrahmoune H, Siest G, et al. Metabolic syndrome-related composite factors over 5 years in the STANISLAS family study: genetic heritability and common environmental influences. *Clin Chim Acta*. 2010 Jun; 411 (11-12): 833-9.
- 24- Chien KL, Hsu HC, Chen WJ, Chen MF, Su TC, Lee YT. Familial aggregation of metabolic syndrome among the Chinese: report from the Chin-Shan community family study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jun; 76 (3): 418-24.
- 25- Feng Y, Zang T, and Xu X. Familial aggregation of metabolic syndrome and its components in a large Chinese population. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jan; 16(1): 125-9.
- 26- Park HS, Park JY, Cho SI. Familial aggregation of the metabolic syndrome in Korean families with adolescents. *Atherosclerosis*. 2006 May; 186(1): 215-21.
- 27- Santos DM, Katzmarzyk PT, Tregouet DA, Gomes TN, Santos FK, Maia JA. Familial aggregation of metabolic syndrome indicators in Portuguese families. *Biomed Res Int*. 2013 Aug; 2013: 1-7.
- 28- Saadat M, Ansari-Lari M, Farhud D. Short Report Consanguineous marriage in Iran. *Ann Hum Biol*. 2004 Jul; 31(2): 263-269.
- 29- Rafiee L, Saadat M. Prevalence of consanguineous marriages among Iranian Georgians. *J Biosoc Sci*. 2011 Jan; 43(01): 47-50.

- 
- 30- Das RN. Regression analysis for correlated data. QTQM. 2010 Feb;7(3): 263-277.
- 31- Zhang S, Liu X, Yu Y, Hong X, Christoffel KK, Wang B, et al. Genetic and Environmental Contributions to Phenotypic Components of Metabolic Syndrome: A Population-based Twin Study. Obesity. 2009 Aug;17(8): 1581-1587.
- 32- Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. N Engl J Med. 2004 Jun; 350(24): 2438-40.