

## ارتباط پلی مورفیسم C-514T در ژن LIPC ، با میزان کم HDL- C در جمعیت تهران

مریم السادات دانشپور\* M.Sc. ، مهدی هدایتی\* Ph.D. ، فریدون عزیزی\* M.D.

### چکیده

هدف: بررسی ارتباط پلی مورفیسم C-514T در ژن LIPC ، با میزان کم HDL-C در جمعیت تهران.

روش بررسی: در نمونه سرمی ۲۵۸ مرد و ۲۸۷ زن، میزان گلوکز، کلسترول، تری گلیسرید، HDL-C و LDL-C اندازه گیری گردید. DNA ژنومی استخراج، و قطعه‌ای از ژن LIPC با روش PCR تکثیر گردید و سپس با روش RFLP اثر آنزیم NlaIII بر آن بررسی گردید.

یافته‌ها: فراوانی ال T در مردان ۰/۱۶۴ و در زنان ۰/۱۴۴ می‌باشد. با تعدیل اثر سیگار، BMI و فشارخون ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم این ال و میزان HDL-C مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: این بررسی نشان داد که در جمعیت تهران، فراوانی ال T در پلی مورفیسم C-514T در ژن LIPC مشابه سایر سفیدپوستان است و بین آن و میزان کم HDL-C ارتباط معنی داری وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: LIPC ، HDL کلسترول، پلی مورفیسم، NlaIII ، تهران

قلبی - عروقی شوند می‌توان عوامل سن، جنس، فشار خون،

### مقدمه

امروزه یکی از مباحث نوین بیولوژی ملکولی، ژنتیک و پزشکی بررسی میزان بیان ژنها در شرایط سلامت و بیماری است. بیماریهای قلبی- عروقی از مهمترین عوامل مرگ و میر در جوامع بشری محسوب می‌گردند. میزان کم High Density Lipoprotein (HDL-C) یکی از عوامل موثر در بالا بردن خطر ابتلا به بیماریهای قلبی - عروقی Cardio Arterial Disease (CAD) می‌باشد. (۱) از دیگر عواملی که می‌توانند باعث بیماریهای

دیابت، سابقه فامیلی و میزان بالای LDL-C را نام برد. (۲) کاهش میزان HDL-C می‌تواند در نتیجه فاکتورهای محیطی مانند چاقی (۳) ، نحوه زندگی و مصرف سیگار (۲) و یا عوامل ژنتیکی (۴) بوجود آید. مطالعات فامیلی و بررسی‌های انجام شده بر روی دوقلوها نشان داده است که پلی مورفیسم‌های ژنتیکی مسئول حدود ۶۰٪ تغییرات غلظت HDL-C می‌باشند. (۵) آنزیم لیپاز کبدی (LIPC) باعث تبدیل LDL و LDL های بزرگ به قطعات کوچکتر و

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۸/۱۶ ، پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۴/۱۵

\* نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان طالقانی - مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم - تهران - ایران

\* دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان طالقانی - مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم

آدرس پست الکترونیک: [azizi@erc.ac.ir](mailto:azizi@erc.ac.ir)

می‌باشد و میزان HDL در سرم  $2/47\%$  این افراد کمتر از  $35\text{mg/dl}$  است. سپس صدک ۱۵ در ابتدا، وسط و انتهای منحنی مشخص گردید و تعداد ۲۷۰ نفر در سه گروه HDL به شرح زیر قرار گرفتند: صدک ۱۵:  $HDL \leq 28\text{mg/dl}$  (۸۲ نفر)، صدک ۴۲/۵-۵۷/۵:  $HDL = 35-39\text{mg/dl}$  (۱۰۱ نفر) و صدک ۸۵:  $HDL \geq 47\text{mg/dl}$  (۸۷ نفر) از کلیه نمونه‌های مورد بررسی، پس از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتا بودن، دو نمونه خون محیطی لخته و حاوی ضد انعقاد EDTA گرفته شد. همچنین اطلاعات مربوط به سن، جنس، مصرف سیگار، سطح فعالیت بدنی، بیماری کرونر قلبی و وضعیت افراد از نظر بارداری و یا یائسگی بصورت پرسشنامه‌ای ثبت گردید. داده‌های مربوط به قد، وزن و فشار خون اندازه‌گیری گردید و نمایه توده بدنی (Body Mass Index (BMI)) حاصل تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر) محاسبه گردید. روش‌های آزمایشگاهی. میزان کلسترول تام و تری‌گلیسرید سرم و قند خون ناشتا بوسیله کیت‌های تجاری (پارس آزمون - تهران) اندازه‌گیری شد. HDL-C پس از رسوب با فسفوتنگستات اندازه‌گیری گردید. سپس LDL-C با استفاده از فرمول فریدوالد (۱۳) برای نمونه‌هایی که میزان تری‌گلیسرید آنها کمتر از  $400\text{mg/dl}$  بود محاسبه و بیمارانی با سطح تری‌گلیسرید بالاتر از  $400\text{mg/dl}$  از مطالعه حذف گردیدند.

در این مطالعه تعداد ۲۷۰ نفر در سه گروه HDL مورد بررسی قرار گرفتند. این سه گروه از نظر سن و میزان کلسترول هماهنگ شدند به نحوی که این متغیرها در گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشته باشند.

**استخراج DNA ژنومی.** ابتدا نمونه‌ها توسط (Tris-HCl 10mmol/L, MgCl<sub>2</sub> 5mmol/L, Lysis Buffer Phosphate Buffer (P B S) و بافر Triton X %1 pH 7.6) Saline شسته شد و (RBC ها) Red Blood Cell از محیط حذف گردید، سپس DNA توسط روش Salting out از White Blood Cell (ها) استخراج گردید (۱۴) و DNA حاصل در  $20^\circ\text{C}$  - نگهداری شد. پس از بررسی کمی

فشرده‌تر LDL و همچنین HDL<sub>2</sub> به HDL<sub>3</sub> می‌شود. از دیگر نقش‌های این آنزیم می‌توان نقش واسطه‌ای آن در برداشت کلسترول از HDL و انتقال آن به کبد را نام برد. (۶) ژن این پروتئین به طول ۳۵kb شامل ۹ اگزون بر روی کروموزوم 15q21 قرار دارد. (۷) در ناحیه پروموتور این ژن پلی مورفیسم C-514T با کاهش فعالیت این آنزیم و افزایش میزان HDL-C، در برخی جمعیت‌ها ارتباط نشان داده است. (۸)

در مطالعه قند و لیپید تهران مشخص شده است که  $32\%$  از جمعیت مورد مطالعه دارای HDL پایین هستند (۹) و  $30/1\%$  به سندرم متابولیک دچارند. (۱۰) از آنجا که تاکنون مطالعه‌ای در زمینه ارتباط این ژن و کاهش HDL در تهران نشده است، هدف این مطالعه بررسی ارتباط پلی مورفیسم C-514T در ژن LIPC و میزان HDL کلسترول در جمعیت تهرانی بوده و بدلیل اهمیت فاکتورهای محیطی در این پلی مورفیسم، نقش سیگار، وزن و فشارخون در این مطالعه بررسی شده است.

## روش بررسی

جامعه مورد بررسی از مطالعه قند و لیپید تهران می‌باشد. مطالعه قند و لیپید تهران بررسی آینده‌نگری است که به منظور بررسی عوامل خطر ساز بیماری‌های غیرواگیر و مداخله برای کاهش بروز آنها طی دو مرحله در ۱۵۰۰۵ نفر از جمعیت تهران انجام می‌شود. (۱۰-۱۲)

**انتخاب گروه‌های مورد بررسی.** در این مطالعه مقطعی از شرکت کنندگان در طرح قند و لیپید که تا تاریخ ۸۲/۶/۳۰ برای انجام مرحله دوم مطالعه مراجعه کرده بودند، افرادی در محدوده سنی ۷۰-۳۰ انتخاب گردیدند و افرادی که که دارای میزان کلسترول بیشتر از  $250\text{mg/dl}$  و تری‌گلیسرید بیشتر از  $400\text{mg/dl}$  و سابقه بیماری‌های قلبی - عروقی داشتند از این مطالعه حذف گردیده و سپس منحنی توزیع HDL در ۵۴۵ نفر افراد باقی‌مانده مطابق شکل ۱ رسم گردید. همانطور که مشاهده می‌شود توزیع میزان HDL در این جامعه نرمال

برای ال C یک قطعه 285 bp می‌باشد. روش‌های آماری. داده‌ها بوسیله نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد. متغیرهای کمی با میانگین  $\pm$  انحراف معیار و متغیرهای کیفی بصورت درصد بیان شد. از آزمون ANOVA دو دامنه به دنبال post-hoc با آزمون‌های چندگانه توکی برای مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی دو گروه مرد و زن همچنین در سه گروه CC, CT, TT استفاده گردید. سطح معنی‌دار آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## نتایج

در این مطالعه تعداد ۵۴۵ نفر با میانگین سنی ۴۶/۹ سال مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۲۵۸ نفر مرد و ۲۷۸ نفر زن بودند. متوسط متغیرهای بالینی و تن سنجی شامل: سن، نمایه توده بدنی، فشار خون، تعداد افراد سیگاری و متوسط تعداد نخ سیگار مصرفی در کل جمعیت و گروه‌های مرد و زن به تفکیک در جدول ۱ آورده شده است. فراوانی ال T در کل جمعیت مورد بررسی ۰/۱۵۴ و فراوانی ال C در این جمعیت ۰/۸۴۶ بود. درصد افراد هموزیگوت برای ال T در زنان و مردان کمتر از درصد افراد هموزیگوت برای ال C بود (۷۳/۲٪ و ۶۹/۸٪ در مقابل ۲/۱٪ و ۲/۷٪). با بررسی فراوانی این دو ال در دو جنس مرد و زن، فراوانی ال T در مردان بیش از زنان (۰/۱۶۴ در مقابل ۰/۱۴۴) بدست آمد، همانطور که در جدول مذکور مشاهده می‌شود میانگین سنی، فشارخون سیستمولیک و دیاستولیک و میزان قند ناشتا مردان و زنان شرکت کننده در این مطالعه تقریباً برابر می‌باشد. میزان نمایه توده بدنی و نسبت کلسترول تام به میزان HDL کلسترول در مردان بطور معنی داری بیشتر از زنان ( $P < 0.001$ ) و میزان سرمی کلسترول تام و HDL-C در زنان بطور معنی‌داری بیشتر از میزان آن در مردان می‌باشد. ارتباط فاکتورهای مورد بررسی با ژنوتیپ‌های مورد نظر در کل جمعیت در جدول ۲ آورده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود ارتباط معنی داری بین میزان HDL-C خون محیطی در سه ژنوتیپ CC, CT, TT مشاهده نگردید، البته در زنان

و کیفی (Dioxy Nucleotide Acide (DNA استخراجی با اسپکتروفتومتر، تکثیر بخشی از پروموتور ژن LIPC شامل ۲۸۵ bp به روش PCR انجام گردید.

PCR. هر محلول (Polymerase Chain Reiction (PCR (کوکتل) به مقدار ۲۵  $\mu$ L شامل: dNTPs, 10X PCR buffer,  $MgCl_2$  (1.5mM) mix (0.2mM) Taq DNA Polymerase (0.25U) و جفت پرایمرهای رفت و برگشت به غلظت ۴۰ pmol: 5'-TCT AGG ATC ACC TCT CAA TGG GTC A-3' و 5'-GGT GGC TTC CAC GTG GCT GCC TAA G-3' (تهیه شده از شرکت سیناژن) بود. به هر لوله میزان ۱۰۰ ng از DNA استخراج شده اضافه گردید و پس از افزودن روغن معدنی استریل به نمونه‌ها، این لوله‌ها سانتیفریژ و سپس به دستگاه ترموسایکلر (ساخت کارخانه Hybid انگلستان) منتقل گردیدند. شرایط ترمال سایکلر پس از بهینه‌سازی شامل این موارد بود: ۱. مرحله واسرشت (Denaturation) ابتدایی، ۳ دقیقه در دمای ۹۵°C (یک سیکل)، ۲. مرحله واسرشت ۳۰ ثانیه در دمای ۹۵°C، ۳. مرحله اتصال (Annealing) ۳۰ ثانیه در دمای ۶۳°C، ۴. مرحله طولی‌سازی (Extension) ۴۵ ثانیه در دمای ۷۲°C (مراحل ۲ تا ۴، ۳۵ سیکل تکرار شد)، ۵. مرحله واسرشت نهایی ۳ دقیقه در دمای ۷۲°C (یک سیکل) کنترل صحت تکثیر PCR با استفاده از کنترل‌های مثبت و منفی بررسی گردید (۸).

RFLP (Restriction Fragment Polymorphism) ۱۰  $\mu$ L. از محصولات PCR تحت اثر هضم با ۱ U NlaIII (تهیه شده از شرکت فرمتاز، کانادا) به مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷°C انکوبه شدند.

الکتروفورز. نتیجه الکتروفورز محصولات RFLP (ژل آگارز ۴٪ و بافر TBE، رنگ‌آمیزی با اتیدیوم برامید) پس از تصویربرداری از الگوی باندها توسط دستگاه Transluminator بر روی دیسکت ذخیره گردیدند. الگوی باندهای حاصل برای ال T، قطعات 215 bp و 70 bp و

بررسی می‌باشد. غلظت تری‌گلیسرید و نسبت TC/HDL-C در گروه HDL-C پایین بطور معنی‌داری ( $p < 0.001$ ) بالاتر از گروه‌های دیگر می‌باشد و برعکس این نتایج برای غلظت LDL-C مشاهده می‌شود. در گروه با HDL-C پایین درصد فراوانی ژنوتیپ CC بیشتر از گروه با HDL-C بالا می‌باشد ( $73/2\%$  در مقابل  $63/2\%$ ) و در مقابل درصد فراوانی ژنوتیپ TT در گروه یا HDL بالا بیشتر می‌باشد ( $4/6\%$  در مقابل  $0\%$ ) به همین ترتیب فراوانی ال‌ال T با افراد HDL-C بالا بیشتر از گروه با HDL-C پایین می‌باشد ( $206/0$  در مقابل  $134/0$ ). تنها تفاوت معنی‌دار مشاهده شده در تفاوت میزان HDL-C در این گروه

میزان HDL-C افراد با ژنوتیپ TT بیشتر از میزان آن در افرادی می‌باشد که ژنوتیپ آنان CC می‌باشد ( $47 \pm 10$ ) در مقابل  $40 \pm 9$ )، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. برای بررسی دقیق‌تر این ارتباط، تنها حضور ال‌ال T مدنظر قرار گرفت و بدین منظور افراد تحت بررسی در دو گروه CC و HDL-C/TT قرار گرفتند. در این بررسی میانگین HDL-C در گروه TT/CT نسبت به گروه CC افزایش نشان داد اما این افزایش، حتی پس از اثر دادن عوامل سن، BMI، فشارخون و سیگار، از نظر آماری معنی‌دار نبود. افراد تحت بررسی از نظر میزان HDL-C به سه گروه کم متوسط و بالا تقسیم گردیدند و خصوصیات این سه گروه در جدول ۳ قابل

جدول ۱. متغیرهای ژنتیکی، بالینی، تن‌سنجی و سرمی در گروه‌های مرد و زن به تفکیک

متغیر	مرد (n=258)	زن (n=287)	ارزش p
ژنوتیپ LIPC:			
CC (%)	180 (69/8)	210 (73/2)	-
CT (%)	71 (27/5)	71 (24/7)	-
TT (%)	7 (2/7)	6 (2/1)	-
فراوانی ال‌ال T	0/164	0/144	-
سن (سال)	46/9 ± 11	46/9 ± 11	0/985
نمایه توده بدنی BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26/4 ± 3/7	28/7 ± 4/5	<0/001
فشار خون سیستولیک	117 ± 15	116 ± 19	0/322
فشار خون دیاستولیک	76 ± 10	75 ± 10	0/244
تعداد نخ سیگار مصرفی در روز	8/9 ± 7/5	7/8 ± 7/8	0/602
کلسترول تام (mg/dl)	185 ± 37	194 ± 40	0/007
تری‌گلیسرید (mg/dl)	159 ± 71	147 ± 77	0/074
HDL-C (mg/dl)	35/2 ± 8/6	40/1 ± 9/2	<0/001
LDL-C (mg/dl)	159 ± 71	147 ± 77	0/063
نسبت TC/HDL	6/1 ± 1/7	5/4 ± 1/7	<0/001
قند خون ناشتا (mg/dl)	97 ± 31	97 ± 36	0/830

جدول ۲. ارتباط الی های C و T با متغیرهای بالینی و تن سنجی و مقادیر سرمی متغیرهای آزمایشگاهی و شاخصهای لیپیدی در گروههای مرد و زن به تفکیک

متغیر	CC	CT	TT
مردان			
تعداد	۱۸۰	۷۱	۷
سن(سال)	۴۷±۱۱	۴۷±۱۰	۳۹±۵
نمایه توده بدنی BMI(kg/m <sup>2</sup> )	۲۶/۳±۳/۹	۲۶/۵±۳/۰	۲۶/۸±۲/۵
فشار خون سیستولیک(mm/Hg)	۱۱۹±۱۷	۱۱۵±۱۱	۱۱۸±۱۲
فشار خون دیاستولیک(mm/Hg)	۷۶±۱۱	۷۶±۱۰	۸۰±۵
کلسترول تام (mg/dl)	۱۸۲±۳۶	۱۹۳±۳۸	۱۷۵±۳۱
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۵۸±۷۲	۱۵۸±۶۷	۲۰۵±۵۷
HDL-C (mg/dl)	۳۴/۷±۸/۷	۳۶/۸±۸/۱	۳۲/۳±۳/۰
LDL-C (mg/dl)	۱۷۱±۳۱	۱۲۵±۳۲	۱۰۸±۲۶
قند خون ناشتا (mg/dl)	۹۷±۳۳	۹۷±۳۰	۸۹±۳/۵
نسبت TC/HDL	۶/۱±۱/۷	۶/۰±۱/۷	۶/۹±۱/۸
زنان			
تعداد	۲۱۰	۷۱	۶
سن(سال)	۴۷±۱۱	۴۶±۱۱	۵۱±۱۰
نمایه توده بدنی BMI(kg/m <sup>2</sup> )	۲۸/۳±۴/۶	۲۹/۸±۴/۴	۲۸/۱±۴/۰
فشار خون سیستولیک(mm/Hg)	۱۱۶±۱۹	۱۱۶±۱۸	۱۱۲±۱۶
فشار خون دیاستولیک(mm/Hg)	۷۵±۱۰	۷۵±۹	۷۵±۱۱
کلسترول تام (mg/dl)	۱۹۳±۴۱	۱۹۶±۳۷	۲۰۱±۴۳
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۴۴±۷۸	۱۴۹±۷۷	۱۴۰±۴۶
HDL-C (mg/dl)	۴۰±۹	۳۹±۹	۴۷±۱۰
LDL-C (mg/dl)	۱۲۳±۳۲	۱۲۶±۳۵	۱۳۱±۳۵
قند خون ناشتا (mg/dl)	۹۸±۳۸	۹۳±۲۹	۸۴±۸/۶
نسبت TC/HDL	۵/۴±۱/۸	۵/۵±۱/۷	۴/۸±۰/۷

جدول ۳. متغیرهای ژنتیکی، بالینی، تن سنجی و سرمی در سه گروه HDL-C

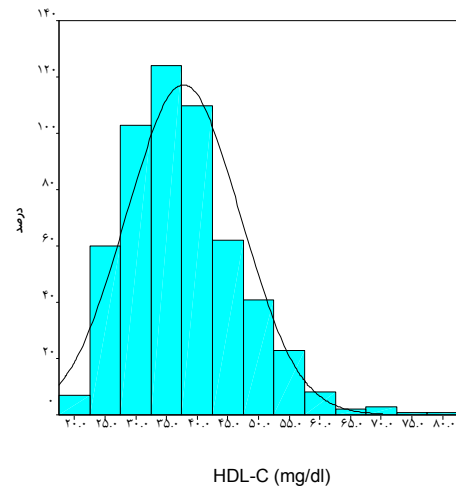
متغیر	HDL < ۱۵ صدک < ۲۸mg/dL (n=۸۲)	HDL = صدک ۴۲/۵-۵۷/۵ ۳۵-۳۹mg/dl (n=۱۰۱)	HDL > ۸۵ صدک > ۴۷mg/dL (n=۸۷)
ژنوتیپ LIPC:			
CC (%)	۶۰ (۷۳/۲)	۷۱ (۷۰/۳)	۵۵ (۶۳/۲)
CT (%)	۲۲ (۲۶/۸)	۲۹ (۲۸/۷)	۲۸ (۳۲/۲)
TT (%)	-	۱ (۱)	۴ (۴/۶)
فراوانی الی T	۰/۱۳۴	۰/۱۵۳	۰/۲۰۶
سن(سال)	۴۶±۱۱	۴۴±۱۰	۴۹±۱۱
نمایه توده بدنی BMI(kg/m <sup>2</sup> )	۲۸±۴	۲۸±۴	۲۷±۴
فشار خون سیستولیک(mm/Hg)	۱۱۹±۱۸	۱۱۵±۱۹	۱۱۵±۱۶
فشار خون دیاستولیک(mm/Hg)	۷۶±۱۰	۷۶±۱۰	۷۴±۱۱
کلسترول تام (mg/dl)	۱۸۵±۳۹	۱۸۶±۳۸	۱۹۷±۳۷
تری گلیسرید (mg/dl)	۲۰۸±۸۰ <sup>†</sup>	۱۵۳±۷۶	۱۱۳±۴۹
LDL-C (mg/dl)	۱۱۰±۳۲	۱۱۹±۳۰	۱۲۷±۳۴
نسبت TC/HDL	۷/۴±۱/۹ <sup>†*</sup>	۵/۷±۱/۷	۴/۴±۱/۳

† (p < ۰/۰۰۱) در مقایسه با صدک > ۸۵

\* (P < ۰/۰۰۱) در مقایسه با صدک ۴۲/۵-۵۷/۵ و صدک > ۸۵

رژیم غذایی، کاهش فعالیت فیزیکی، افزایش شیوع هایپرتری گلیسریدمی، شیوع چاقی و استعمال دخانیات باشد. (۱۰) عوامل ژنتیکی مختلفی می‌توانند بر میزان HDL-C تاثیرگذار باشند، همانطور که در تحقیق پیشین بین پلی‌مورفیسم TaqI در ایترون ۱ ژن CETP و میزان HDL-C در جمعیت تهران ارتباط مشاهده گردید. (۱۶، ۱۷) از آنجا که آنزیم لیپاز کبدی در متابولیسم HDL-C نقش مهمی بازی می‌کند بررسی‌های مختلفی بر روی پلی‌مورفیسم‌های ژن این آنزیم انجام شده است. یکی از جهش‌های شناخته شده که با میزان HDL-C ارتباط نشان داده است پلی‌مورفیسم C-514T در ناحیه پروموتور ژن LIPC می‌باشد که در این پلی‌مورفیسم ال T با افزایش میزان HDL-C ارتباط نشان داده است.

مطالعات پیشین نشان داده است که فراوانی ال T در سفیدپوست‌ها (۰/۲۱-۰/۱۵)، آمریکائی‌های افریقایی (۰/۵۳-۰/۴۵) و ژاپنی‌های امریکایی (۰/۴۷) می‌باشد. (۱۸) نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر هماهنگی فراوانی ال در تهران با سایر سفیدپوست‌ها می‌باشد، بطوریکه فراوانی ال T در زنان ۰/۱۴۴ و در مردان ۰/۱۶۴ می‌باشد. در جمعیت‌های تحت بررسی در نژادهای مختلف بین این پلی‌مورفیسم و فعالیت آنزیم لیپاز کبدی و در نتیجه میزان HDL-C ارتباط مشاهده شده است. (۸) اما در بررسی‌های انجام شده در این مطالعه ارتباط معنی‌داری در این خصوص مشاهده نشده است. تفاوت بین میزان HDL-C در دو گروه حاوی ژنوتیپ TT و CC کاملاً مشهود می‌باشد (۴۷±۱۰ در مقابل ۴۰±۹/۱) اما بررسی‌های آماری نشان داد که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. این تفاوت را می‌توان در تفاوت فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف این ال در سه گروه HDL-C مشاهده نمود بطوریکه در گروه HDL-C پایین فراوانی ژنوتیپ CC بیشتر می‌باشد و در این گروه افرادی با ژنوتیپ TT وجود



نمودار ۱. توزیع HDL در جمعیت مورد مطالعه

انتخاب شده بین دو گروه CC و TT می‌باشد  
 TT: ۴۹±۹mg/dl در مقابل CC: ۳۸±۱۲mg/dl (p<۰/۰۰۱).

## بحث

بررسی حاضر ارتباط یکی از عوامل ژنتیکی تاثیرگذار در میزان HDL-C را با فراوانی HDL-C پایین در جامعه ایرانی، مطالعه نمود. یافته‌ها نشان داد که فراوانی ال T در پلی‌مورفیسم C-514T در ژن لیپاز کبدی (LIPC) در جمعیت تهران مشابه سایر سفیدپوستان (Caucasian) می‌باشد ولی ارتباط معنی‌داری بین کاهش میزان HDL کلسترول و فراوانی ال T در جمعیت تهران، وجود ندارد.

بیماری‌های قلبی-عروقی از عوامل اصلی مرگ و میر در جوامع صنعتی می‌باشند و در بروز این بیماری‌ها عوامل محیطی و ژنتیکی زیادی تاثیرگذار می‌باشند. (۱) میزان کم HDL-C بعنوان یکی از عوامل خطر در بروز بیماری‌های قلبی-عروقی شناخته شده است. در مطالعات قند و لیپید تهران مشخص شده است که در ۷۳٪ جمعیت مورد بررسی غلظت HDL-C کمتر از حد طبیعی می‌باشد (۱۵) این کاهش، می‌تواند در اثر تغییر نحوه زندگی، نامناسب بودن

and hepatic lipases in the heritage Family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3263-69.

6. Johnson WJ, Bamberger MJ, Latta RA, Rapp PE, Phillips MC, Rothblat GH. The bidirectional flux of cholesterol between cells and lipoproteins: effects of phospholipid depletion of high density lipoprotein. *J Biol Chem* 1986; 261: 5766-76.

7. Datta S, Luo C-C, Li W-H, van Tuinen P, Ledbetter DH, Brown MA et al. Human hepatic lipase: cloned cDNA sequence, restriction fragment length polymorphisms, chromosomal location, and evolutionary relationship with lipoprotein lipase and pancreatic lipase. *J Biol Chem* 1988; 263: 1107-10.

8. Guerra R, Wang J, Grundy SM, Cohen JC. A hepatic lipase (LIPC) allele associated with high plasma concentrations of high density lipoprotein cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 94: 4532-37.

9. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Ghanbarian A. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population. *Soc Prev Med* 1988; 47: 408-26.

10. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Practice* 2003; 61: 29-37.

11. Azizi F, Rahmani M, Majid M. Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS): Rational and Design. *CVD Prevention* 2000; 3: 50-3.

12. Azizi F, Rahmani M, Ghanbarian A, Emami H, Salehi P, Mirmiran P et al. A serum lipid level in an Iranian adult's population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(4): 311-19.

ندارند از طرفی در گروه HDL-C بالا فراوانی ژنوتیپ CC کمتر و ۴/۶٪ افراد حاوی ژنوتیپ TT می باشند. عدم امکان اندازه گیری فعالیت آنزیم لیپاز کبدی یکی از محدودیت های این تحقیق بود زیرا در مطالعات دیگران بین پلی مورفیسم C-514T در ژن LIPC و فعالیت این آنزیم ارتباط مشاهده شده است. (۱۹-۲۲)

**نتیجه گیری:** بطور خلاصه نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که فراوانی ال T در پلی مورفیسم C-514T در ژن LIPC مشابه سایر سفید پوستان می باشد و بین این پلی مورفیسم و میزان کم HDL-C در جمعیت تهران ارتباط معنی داری مشاهده نگردید. با مطالعات بیشتر در این زمینه، از جمله بررسی همزمان فعالیت این آنزیم و پلی مورفیسم C-514T، می توان به نتایج قطعی تری دست پیدا نمود.

## References

1. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary artery disease. *Am J Med* 1977; 62: 707-14.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershartz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
3. Sespre's JP. Dyslipidaemia and obesity. *Ballieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 626-660.
4. Funke H. Genetic determinants of high density lipoprotein levels. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 189-96.
5. Pe'russe L, Rice T, Despre's JP, Bergeron J. plasma lipids, lipoproteins and post heparin lipoprotein

- 13.** Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
- 14.** Truett G.E, Walker J.A, Tuett A, Mynatt R.L, Heeger P, Warman M. Preparation of PCR-Quality DNA with Hot Sodium Hydroxide and Tris (HOTSHOT). *Biotechniques* 1972; 29: 52-54.
- 15.** Azizi F, Raiszadeh F, Salehi P, Rahmani M, Emami H, Ghanbarian A et al. Determinants of serum HDL-C level in Tehran urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12(2): 80-89.
- ۱۶.** دانشپور م، هدایتی م، آذری ف، قاسمی ف، عزیزی ف. ارتباط پلی‌مورفیسم ژن ETP (TaqI) با میزان کم HDL-C در جمعیت ایرانی. *مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران*، ۱۳۸۲، سال پنجم (ضمیمه شماره ۴)، ۳۶۱-۳۵۵.
- ۱۷.** دانشپور م، هدایتی م، آذری ف، قاسمی ف، عزیزی ف. ارتباط فراوانی الل B2 در ژن CETP، با میزان HDL-C در جمعیت ایرانی، *۱۳۸۳، مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران*، ۱۳۸۳، سال ۱۱، شماره ۴۳، صفحات ۷۶۴ - ۷۵۷.
- 18.** Zambon A, Deeb SS, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Common variants in the promoter of the hepatic lipase gene are associated with lower levels of hepatic lipase activity, buoyant LDL, and higher HDL2 cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1723–29.
- 19.** Tahvanainen E, Syvanne M, Frick MH, Motomuaki-Repo S, Antikainen M, Kesaniemi YA LOCAT Study Investigators. *J Clin Invest* 1998; 101: 956-60.
- 20.** Deep S, Peng R. The C-514T polymorphism in the human hepatic lipase gene promoter diminishes its activity. *J Lipid Res*; 41: 155-158.
- 21.** Isaacs A, Sayed-Tabatabaei FA, Njajou OT, Witteman JC, van Duijn CM. The -514 C->T hepatic lipase promoter region polymorphism and plasma lipids: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3858-63.
- 22.** Machicao F, Staiger H, Fritsche A, Guirguis A, Weisser M, Stumvoll M et al. Association of the -514C->T polymorphism in the hepatic lipase gene (LIPC) promoter with elevated fasting insulin concentrations, but not insulin resistance, in non-diabetic Germans. *Horm Metab Res* 2004; 36(5): 303-6.



Archive of SID