مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی دوازدهم، شماره‌ی ۶، صفحه‌های ۵۹۳ ـ ۵۸۸ (اسفند ۱۳۸۹)

مقاله‌ی پژوهشی

افزایش میزان کلسترول تام و غلظت آپولیپوپروتئین B در حضور الل X^+ در ژن Apo B در جمعیت تهرانی

دکتر مریم‌السادات دانشپور[۱]، بیتا فام[۱]، دکتر مهدی هدایتی[۱]، دکتر فریدون عزیزی[۲]

۱) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، ۲) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: بروز تغییر در میزان چربی‌های خون یکی از عوامل موثر در بیماری‌های قلبی ـ عروقی می‌باشد. آپولیپوپروتئین‌ها (APO) در تنظیم سازوکار چربی‌ها نقش کلیدی دارند. در پژوهش حاضر پلی‌مورفیسم XbaI در ژن کدکننده‌ی آپولیپوپروتئین B با هدف بررسی ارتباط آن با تغییرات لیپیدها بررسی شده است. مواد و روش‌ها: در مطالعه‌ی مقطعی حاضر ۸۴۹ نفر از جمعیت TLGS به طور تصادفی انتخاب شدند. میزان فشارخون آنها اندازه‌گیری و نمایه‌ی توده‌ی بدن محاسبه شد. میزان تری‌گلیسرید، کلسترول، قند خون ناشتا، کلسترول-HDL و زیرمجموعه‌های آن، APOB و APOA1 اندازه‌گیری و میزان کلسترول-LDL محاسبه گردید. قطعه‌ی مورد نظر از ژن Apo B به روش PCR تکثیر شد و پلی‌مرفیسم انتخابی با استفاده از آنزیم کوتاه‌اثر XbaI به روش RFLP تعیین گردید. یافته‌ها: فراوانی الل‌ها در جمعیت مورد بررسی برای X^+ و X^- به ترتیب ۲۷/۶٪ و ۷۲/۴٪ بود و هم‌چنین از قانون هاردی-واینبرگ تبعیت می‌کرد. تحلیل یافته‌های پژوهش نشان داد که حضور الل X^+ به طور معنی‌داری با افزایش میزان کلسترول (۱/۲± ۱۹۳: X^+X^+ و ۱/۲± ۱۸۲ : X^-X^- P۰/۰۲۲) و غلظت ApoB (۱/۵±۱۱۶: X^+X^+ و ۱/۴±۱۰۴ :X^-X^-, P۰/۰۲۴) ارتباط داشت. این ارتباط پس از مدل سازی و تعدیل عوامل مداخله‌گر هم‌چنان معنی‌دار بود. نتیجه‌گیری: فراوانی اللی با آنچه که در سایر پژوهش گزارش شده هم‌خوانی داشت. با توجه به ارتباط پلی‌مرفیسم XbaI با فاکتورهای لیپیدی، اهمیت هر چه بیشتر لزوم بررسی ارتباط تغییرات ژنتیکی ژن آپولیپوپروتئین B و سایر ژن‌های مرتبط با سوخت و ساز لیپیدها مشخص می‌شود.

واژگان کلیدی: پلی‌مرفیسم XbaI، ApoB، کلسترول، TLGS

دریافت مقاله: ۸۹/۱/۲۲ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۹/۶/۲۸ ـ پذیرش مقاله: ۸۹/۸/۲۴

مقدمه

بیماری‌های قلبی ـ عروقی یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در جهان می‌باشند.[۱،۲] از جمله عوامل خطرساز این بیماری‌ها چاقی، مصرف سیگار، افزایش فشار خون، کاهش میزان کلسترول-HDL و افزایش میزان کلسترول-LDL می‌باشد.[۳] به تازگی نقش تغییرات ژنتیکی نیز در بروز این بیماری‌ها مشخص شده است.[۴] یافته‌های پژوهش‌های

Archive of SID
www.SID.ir

گوناگون نشان داده که آپولیپوپروتئین B (Apo B) بخش اصلی از ساختار کلسترول-LDL و کلسترول-VLDL می‌باشد[۵] و میانکنش Apo B با گیرنده‌ی کلسترول- LDL در جذب آن از سلول‌های محیطی و کبد نقش مهمی بازی می‌کند.[۶] تعیین توالی ژن Apo B نشان داده که پلی‌مرفیسم‌های بسیاری روی این ژن وجود دارد که برخی از آن‌ها با سوخت و ساز لیپیدها و درنهایت بیماری‌های قلبی ـ عروقی ارتباط دارد.[۷] به دلیل نقش اساسی آپولیپوپروتئین‌ها در سوخت و ساز لیپیدها، بروز تغییرات کوچک در ساختار و عملکرد آن‌ها می‌تواند موجب مشکلات اساسی در سوخت و ساز چربی‌ها شود.[۸] ژن کدکننده‌ی Apo B روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲ در موقعیت ۲P۲۴ واقع شده که به طور تقریبی ۴۳ هزار جفت باز طول دارد و از ۲۹ اگزون تشکیل شده است.[۹] این ژن، پروتئینی با ۴۵۳۶ اسیدآمینه را کد می‌کند.[۱۰] یافته‌های برخی پژوهش‌ها نشان داده که پلی‌مرفیسم XbaI در کدون ۲۴۸۸ اگزون ۲۶ با میزان تری‌گلیسرید، کلسترول-LDL و غلظت آپولیپوپروتئین B ارتباط دارد.[۱۱،۱۲] این پلی‌مرفیسم نتیجه‌ی جابجایی باز آلی سیتوزین (C) در موقعیت ۷۶۷۳ با تیمین (T) است که منجر به ایجاد یک جایگاه برش برای آنزیم کوتاه اثر XbaI می‌شود ولی توالی اسید آمینه‌ای را در ساختار پروتئین Apo B تغییر نمی‌دهد.[۱۳] مطالعه حاضر، با هدف بررسی اثر پلی‌مرفیسم XbaI روی تغییرات میزان چربی‌ها در پلاسمای خون افراد مورد مطالعه در جمعیت قند و لیپید تهران (TLGS)[i] طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

در مطالعه‌ی مقطعی حاضر ۸۴۹ نفر (۳۵۰ نفر مرد و ۴۹۶ نفر زن) از افراد بالای ۱۸ سال جمعیت مورد مطالعه‌ی قند و لیپید تهران به صورت تصادفی انتخاب شدند. مطالعه قند و لیپید تهران پژوهشی است که به منظور تعیین عوامل خطر ساز بیماری‌های غیرواگیر در جمعیت شهری تهران و هم‌چنین اتخاذ اقدام‌های مبتنی بر جمعیت، برای تغییر شیوه‌ی زندگی و ممانعت از سیر پیشرونده‌ی دیابت قندی و دیس‌لیپیدمی در حال انجام است.[۱۴،۱۵] مطالعه قند و لیپید تهران دربرگیرنده‌ی ۱۵۰۰۵ نفر در سنین مختلف است که به روش خوشه‌ای تصادفی از منطقه ۱۳ شهر تهران انتخاب شده‌اند. افراد انتخاب شده برای شرکت در این مطالعه به پرسش‌نامه‌ای شامل اطلاعات تن‌سنجی، عوامل بیوشیمیایی و مصرف سیگار پاسخ داده‌اند. قد و فشار خون هر یک از افراد اندازه‌گیری و نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)[ii] محاسبه شد. نمونه‌ی خون افراد پس از ۱۲ ساعت ناشتایی درون لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد خون (EDTA) و سرم آن‌ها درون لوله‌های فاقد هر نوع ماده ضد انعقادی جمع‌آوری شد. پس از سانتریوفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه در ۳۰۰۰ دور، سرم‌ها در دمای ۷۵- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. میزان گلوکز سرم، کلسترول تام، کلسترول-HDL و تری‌گلیسرید هر یک از نمونه‌ها اندازه‌گیری شد.[۱۶] غلظت آپولیپوپروتئین‌های A1 وB به روش کدورت سنجی تعیین گردید. میزان کلسترول-HDL در سرم خون پس از رسوب محتویات آپولیپوپروتئین B به روش دکستران سولفات منیزیم اندازه‌گیری شد. زیرواحدهای کلسترول-HDL به روش رسوب پلی‌آنیونی تفکیک شدند. میزان کلسترول-LDL در افراد با میزان تری‌گلیسرید بالای ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر از راه معادله‌ی فریدوالد محاسبه شد.[۱۷] دامنه‌ی تغییرات(CV) برای گلوکز سرم، کلسترول تام، کلسترول-HDL و تری‌گلیسرید کمتر از ۵٪ در نظر گرفته شد. برای بررسی پلی‌مرفیسم XbaI در ژن Apo B گلبول‌های سفید از نمونه‌های خون جدا شدند و در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند و DNA ژنومی نمونه‌ها به روش نمک اشباع پروتئیناز K استخراج شد.[۱۸،۱۹] برای تکثیر قطعه‌ای با طول ۲۳۰ جفت باز از ژن ApoB روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز(PCR) با جفت پرایمرهای رفت: 5̀-AAA TAA CCT TAA TCA TCA ATT GG<T>-3̀ و برگشت: 5̀- GGT TCT TAG CAG CAA GAG TC<C>-3̀ انجام گرفت. محلول واکنش PCR با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۴۰ پیکومول از هر یک از پرایمرها، ۱/۵ میلی‌مول در لیتر MgC12، ۰/۲ میلی‌مول در لیتر dNTP و ۰/۲۵ واحد از آنزیم Taq پلیمراز تهیه شد. تکثیر قطعه‌ی مورد نظر در دستگاه ترموسایکلر (شرکت Corbet، کشور استرالیا) براساس برنامه‌ی زیر انجام گرفت. مرحله‌ی واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، مرحله‌ی تکثیر (۳۵ سیکل) در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه و ۷۲ درجه‌ی

i - Tehran Lipid and Glucose Study

ii - Body mass index

Archive of SID

www.SID.ir

سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه انجام شد سپس مرحله‌ی طویل سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه انجام شد. برای تشخیص پلی‌مرفیسم مورد نظر محصولات PCR به مدت ۳ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد مورد تاثیر آنزیم کوتاه اثر XbaI انکوبه شدند. قطعات به دست آمده از برش این آنزیم به روش الکتروفورز در ژل آگارز ۲٪ قابل تفکیک بودند. پس از الکتروفورز، ژل آگارز به مدت ۱۰ دقیقه در ۱ میکروگرم در دسی‌لیتر ازمحلول اتیدیوم برماید قرار گرفت و قطعات DNA با دستگاه ژل خوان (شرکت Optico، کشور هلند) بررسی شدند. ژنوتیپ X^+X^+ با قطعات ۱۶۰ و ۷۰ bp قابل تشخیص بود. قطعات ۱۶۰،۲۳۰ و ۷۰ bp معرف ژنوتیپ X^+X^- و قطعه ۲۳۰ bp نشان دهنده ژنوتیپ X^-X^- است.

محاسبه‌ی آماری به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ انجام گرفت. در این پژوهش سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ درنظر گرفته شد. نرمال بودن متغیرها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف ارزیابی شد. بررسی تبعیت از تعادل هاردی-واینبرگ و فراوانی اللی جمعیت مورد بررسی با استفاده از نرم‌افزار پاور مارکر انجام گرفت. توصیف آماری برای متغیرهایی که توزیع نرمال داشتند به صورت میانگین±انحراف معیار و برای آن دسته که لگاریتم آنها در مبنای عدد نپر نرمال بود به صورت نسبت میانگین هندسی± انحراف معیار و برای متغیرهای غیر نرمال به صورت میانه± انحراف معیار بیان شد. برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی با توزیع نرمال از آزمون تی و آنالیز واریانس یک طرفه آنووا و در صورت لزوم، آزمون پست هاک به روش توکی و در مورد متغیرها با توزیع غیرنرمال آزمون‌های کراس کال-والیس و من-ویتنی استفاده شد. بررسی احتمال مخدوش‌کنندگی متغیرهای زمینه‌ای مختلف با استفاده از مدل آماری رگرسیون خطی انجام گرفت.

یافته‌ها

ویژگی‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی ۸۴۹ نفر از جمعیت مورد مطالعه‌ی بالای ۱۸ سال با متوسط سنی ۱۶/۳±۴۳/۲ سال و هم‌چنین فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مرفیسم XbaI از ژن آپولیپوپروتئین B بررسی گردیده است (جدول ۱).

جدول ۱- ویژگی‌های تن‌سنجی، بیوشیمیایی و ژنوتیپ‌های افراد مورد بررسی

متغیرها	میانگین± انحراف معیار
تعداد (نفر)	۸۴۶
سن(سال)	۱۶/۳±۴۳/۲
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۴/۸±۲۷/۲
مصرف سیگار(٪)	۹/۴
کلسترول تام (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۴۰/۷ ± ۱۸۹
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۸۶/۱ ± ۱۴۷
کلسترول-HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۱/۴ ± ۴۶/۲
HDL2 (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۸/۰ ± ۱۶/۶
HDL3 (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۶/۹ ± ۳۰/۱
کلسترول-LDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۳۶/۵ ± ۱۱۳
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۰/۱ ± ۷۳/۷
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۸/۵ ± ۱۱۵
آپولیپوپروتئین A1 (میلی‌گرم در میلی‌لیتر)	۲۳/۸ ± ۱۴۴
آپولیپوپروتئین B (میلی‌گرم در میلی‌لیتر)	۳۵/۶ ± ۱۱۱
ژنوتیپ‌های ApoB (٪)	
X^+X^+	۸/۵
X^+X^-	۳۹/۲
X^-X^-	۵۲/۳

فراوانی محاسبه شده برای الل X^+ ۰/۲۷۶۰ و الل X^- ۰/۷۲۴۰ بود. ژنوتیپ X^-X^- بیشترین فراوانی (۰/۵۲۳۰) و ژنوتیپ X^+/X^+ کمترین فراوانی (۰/۰۸۵۰) را داشتند. فراوانی اللی در این جمعیت از تعادل هاردی- واینبرگ تبعیت کرد. ارتباط انواع ژنوتیپ‌های پلی‌مرفیسم XbaI با متغیرهای مورد بررسی نشان می‌دهد که حضور الل X^+ با افزایش میزان کلسترول تام (۱/۲ ± ۱۹۳ X^+X^+ و ۱/۲ ± ۱۸۲ X^-X^- P۰/۰۲۲) و غلظت آپولیپوپروتئین B (۱/۵±۱۱۶ X^+X^+و ۱/۴±۱۰۴ X^-X^- P۰/۰۲۴) ارتباط معنی‌داری داشت (جدول ۲).

میزان تری‌گلیسرید (۱/۶±۱۴۶ X^+X^+ و ۱/۶ ± ۱۲۹ X^-X^- P: ۰/۰۹۹) و کلسترول-LDL (۴۷/۱±۱۱۳ X^+X^+ و ۳۳/۹±۱۰۴ X^-X^- P:۰/۱۱۶) با حضور الل X^+ نوعی ارتباط افزایشی نشان داد که این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود. در آنالیز رگرسیون خطی برای تعدیل اثر مداخله‌گرها (جنس، سن، نمایه‌ی توده‌ی بدن، مصرف سیگار، فشارخون، میزان قند خون) ۸ مدل طراحی شد و به ترتیب اثر هر یک از عوامل روی ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی‌مرفیسم XbaI و

Archive of SID

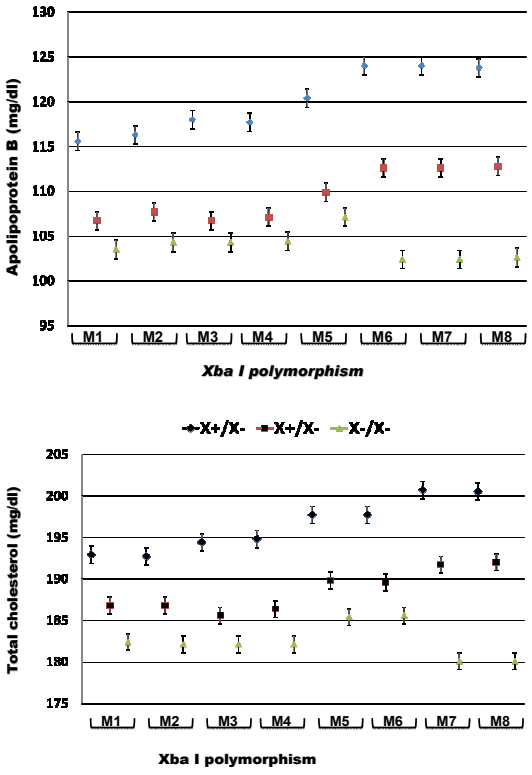
www.SID.ir

میزان کلسترول تام وغلظت آپولیپوپروتئین B بررسی شد. مقدار P نشان داد که پس از تعدیل با مداخله‌گرهای انتخابی ارتباط هم‌چنان معنی‌دار بود (نمودار ۱).

جدول ۲- ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی‌مرفیسم XbaI با متغیرهای مورد بررسی

متغیرها	X^+X^+ (تعداد=۷۲)	X^+X^- (تعداد=۳۳۳)	X^-X^- (تعداد=۴۴۴)	P*
سن(سال)	۴۱/۱±۱۶/۱†	۴۳/۸±۱۶/۲	۴۳/۱±۱۶/۱	۰/۵۱۵
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۹±۴/۶۸	۲۷/۲±۴/۵۶	۲۷/۳±۵/۱۰	۰/۷۹۸
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۳/۱±۱۰/۸	۷۳/۲±۱۰/۳	۲۷/۸±۹/۷	۰/۷۰۵
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱۱±۱/۱	۱۱۵±۱/۲	۱۱۳±۱/۲	۰/۳۳۱
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۹۳±۱/۲	۱۸۷±۱/۲	۱۸۲±۱/۲	۰/۰۲۲
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۴۶±۱/۶	۱۲۷±۱/۶	۱۲۹±۱/۶	۰/۰۹۹
کلسترول- HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴۲/۳±۱/۱	۴۵/۴±۱/۱	۴۴/۹±۱/۱	۰/۰۷۱
HDL2 (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۳/۶±۱/۲	۱۴/۷±۱/۳	۱۵/۱±۱/۲	۰/۲۷۶
HDL3 (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۲۷/۹±۱/۱	۲۹/۶±۱/۶	۲۹/۲±۱/۱	۰/۱۲۱
کلسترول- LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۱۳±۴۷/۱	۱۱۰±۳۷/۱	۱۰۴±۳۳/۹	۰/۱۱۶
آپولیپوپروتئین A1 (میلی‌گرم در میلی‌لیتر)	۱۴۰±۱/۳	۱۴۰±۱/۲	۱۴۰±۱/۳	۰/۹۳۶
آپولیپوپروتئین B (میلی‌گرم در میلی‌لیتر)	۱۱۶±۱/۵	۱۰۷±۱/۴	۱۰۴±۱/۴	۰/۰۲۴

*مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است. †اعداد به صورت میانگین ±انحراف معیار هستند.



▲ افراد با ژنوتیپ X^-X^- ، ■ افراد با ژنوتیپ X^+X^- و ◆ افراد با ژنوتیپ X^+X^+. میانگین هندسی و انحراف معیار استانداردی برای فنوتیپ های آپولیپوپروتئینB به کمک آنالیز کو واریانس به دست آمد. بررسی اثرعوامل مداخله گر: جنس، سن، نمایه‌ی توده‌ی بدن، مصرف سیگار، فشار خون، میزان قند خون M1: بدون حذف اثر وداخله گرها، M2: جنس ، M3: جنس + سن، M4: جنس + سن+ BMI M5: جنس + سن+BMI + مصرف سیگار ، M6: جنس + سن+BMI + مصرف سیگار+ فشار خون دیاستولی، M7: جنس + سن+BMI + مصرف سیگار+ فشار خون دیاستولی+ فشار خون سیستولی، M8: جنس + سن+ BMI+ مصرف سیگار+ فشار خون دیاستولیک+ فشار خون سیستولیک+ قند خون

بحث

یافته‌های به‌دست آمده از این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ‌های پلی‌مرفیسم XbaI در ژن آپولیپوپروتئین B با میزان کلسترول تام وغلظت ApoB در افراد انتخابی از جمعیت مورد مطالعه قند و لیپید تهران ارتباط دارد. با توجه به سازوکار بیوشیمیایی حضور آپولیپوپروتئین B همراه با لیپوپروتئین با دانسیته‌ی پایین که به حلالیت کلسترول در کلسترول-LDL کمک می‌کند، می‌توان به احتمال نقش موثر تغییرات ساختار آن در میزان ذخیره‌ی کلسترول خون پی برد. پژوهش‌های مختلفی برای بررسی ارتباط حضور یا عدم حضور ژنوتیپ C>T ۷۶۷۳ در ژن آپولیپوپروتئین B و

Archive of SID

www.SID.ir

بررسی ارتباط آن با تغییر در لیپیدهای خون انجام شده است. در سال ۲۰۰۳ پژوهشی روی جمعیت آسیایی نشان داد که ژنوتیپ‌های پلی‌مرفیسم XbaI با میزان کلسترول تام و کلسترول-LDL ارتباط دارند.[۲۰] مطالعه‌ای مورد- شاهدی در شمال کشور هند نشان داد که حضور الل X^+ در افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی ـ عروقی با افزایش میزان کلسترول تام و غلظت ApoB ارتباط دارد.[۴] در مقابل یافته‌های پژوهشی در سال ۱۹۹۷ نشان داد که حضور الل‌های X^+ و X^- در جمعیتی از کشور ژاپن با میزان کلسترول تام و کلسترول-HDL ارتباط ندارند.[۲۱] یافته‌های پژوهش حاضر به همراه بررسی‌های پیشین بر نقش این پلی‌مورفیسم در بروز تغییرات در میزان کلسترول، و غلظت آپولیپوپروتئینB تاکید می‌کند. از آنجایی که تغییر رخ داده در این جایگاه ژنی منجر به تغییر توالی اسید آمینه‌ای پروتئین مربوطه نمی‌شود، به نظر می‌رسد که به احتمال زیاد این پلی‌مورفیسم با تغییرات ژنی دیگر در نواحی نزدیک به آن اثر متقابل دارد که با بررسی بیشتر آن شاید به توان دلیل محکم‌تری برای توجیه این ارتباط پیدا کرد.[۲۲] بیشتر بررسی‌ها، بروز تغییرات ژنتیکی در ژن ApoB را یکی از عوامل خطرساز برای بیماری‌های قلبی ـ عروقی می‌دانند.[۸] از آنجایی که عوامل ژنتیکی و محیطی بسیاری در بروز این بیماری نقش دارند پلی‌مرفیسم XbaI به تنهایی نمی‌تواند منجر به بروز بیماری شود[۴،۲۳] ولی ممکن است که در آینده یکی از راه‌های تشخیص برای این بیماری باشد.

References

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1436-42.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420: 868-74.
3. Bhopal R. What is the risk of coronary heart disease in South Asians? A review of UK research. J Public Health Med 2000; 22: 375-85.
4. Vivek Pratap Singh V R, Sonal Somvanshi, Satyendra Tewari, Faisal Khan, Nakul Sinha, Suraksha Agrawal. Association of DNA Polymorphism at the Apolipoprotein B-100 Gene Locus with Plasms Lipid Concentration and Coronary Artery Disease among North Indians. Am J Biochem and Biotech 2006; 2: 138-45.
5. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature 2002; 417: 750-4.
6. Knott TJ, Pease RJ, Powell LM, Wallis SC, Rall SC Jr, Innerarity TL, et al. Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B. Nature 1986; 323: 734-8.
7. Huang LS, Breslow JL. A unique AT-rich hypervariable minisatellite 3' to the ApoB gene defines a high information restriction fragment length polymorphism. J Biol Chem 1987; 262: 8952-5.
8. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. J Lipid Res 1990; 31: 1337-49.
9. Ludwig EH, Friedl W, McCarthy BJ. High-resolution analysis of a hypervariable region in the human apolipoprotein B gene. Am J Hum Genet 1989; 45: 458-64.
10. Law A, Wallis SC, Powell LM, Pease RJ, Brunt H, Priestley LM, et al. Common DNA polymorphism within coding sequence of apolipoprotein B gene associated with altered lipid levels. Lancet 1986; 1: 1301-3.
11. Bentzen J, Poulsen P, Vaag A, Beck-Nielsen H, Fenger M. The influence of the polymorphism in apolipoprotein B codon 2488 on insulin and lipid levels in a Danish twin population. Diabet Med 2002; 19: 12-8.
12. Friedlander Y, Leitersdorf E. Influence of apolipoprotein E genotypes on plasma lipid and lipoprotein concentrations: results from a segregation analysis in pedigrees with molecularly defined familial hypercholesterolemia. Genet Epidemiol 1996; 13: 159-77.
13. Aalto-Setala K, Tikkanen MJ, Taskinen MR, Nieminen M, Holmberg P, Kontula K. Xbal and c/g polymorphisms of the apolipoprotein B gene locus are associated with serum cholesterol and LDL-cholesterol levels in Finland. Atherosclerosis 1988; 74: 47-54.
14. Azizi F, Mirmiran P, Azadbakht L. Predictors of cardiovascular risk factors in Tehranian adolescents: Tehran Lipid and Glucose Study. Int J Vitam Nutr Res 2004; 74: 307-12.
15. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). Soz Praventivmed 2002; 47: 408-26.
16. 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: 65-73.
17. 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; 18: 499-502.
18. Truett GE, Walker JA, Harris RB. A developmental switch affecting growth of fatty rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000; 279: R1956-63.
19. Kallel A, Feki M, Elasmi M, Souissi M, Sanhaji H, Omar S, et al. Apolipoprotein B signal peptide polymo-

Archive of SID

www.SID.ir

rphism: distribution and influence on lipid parameters in Tunisian population. Physiol Res 2007; 56: 411-7.
20. Boekholdt SM, Peters RJ, Fountoulaki K, Kastelein JJ, and Sijbrands EJ. Molecular variation at the apolipoprotein B gene locus in relation to lipids and cardiovascular disease: a systematic meta-analysis. Hum Genet 2003; 113: 417-25.
21. Zaman MM, Ikemoto S, Yoshiike N, Date C, Yokoyama T, Tanaka H. Association of apolipoprotein genetic polymorphisms with plasma cholesterol in a Japanese rural population. The Shibata Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3495-504.
22. Boerwinkle E, Menzel HJ, Kraft HG, Utermann G. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. III. Contribution of Lp(a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation. Hum Genet 1989; 82: 73-8.
23. Ruano G, Seip RL, Windemuth A, Zollner S, Tsongalis GJ, Ordovas J, et al. Apolipoprotein A1 genotype affects the change in high density lipoprotein cholesterol subfractions with exercise training. Atherosclerosis 2006; 185: 65-9.

Archive of SID

www.SID.ir

Original Article

Presence of the X^+ Allele in Apolipoprotein B Gene Increase the Total Cholesterol and Apolipoprotein B Concentration in Tehranian People

Daneshpour M[1], Faam B[1], Hedayati M[1], Azizi F[2]
[1]Obesity Research Center, [2]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran
e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 11/04/2010 **Accepted**: 15/11/2010

Abstract

Introduction: Lipid level variations are among the most important risk factors for cardiovascular disease. Apolipoproteins play a the key role in lipid metabolism. In the present study the association of XbaI apolipoprotein B polymorphisms on lipid variation was examined. Materials and Methods: A cross-sectional study was conducted on 849 subjects from the Tehran Lipid and Glucose Study population. Blood pressure was measured and the body mass index was calculated. TG, Chol, FBS, HDL-C and its subfractions, Apo B and Apo A1 levels were measured, and LDL-C concentration was calculated. A segment of the apo B gene was amplified by PCR and the polymorphism was revealed by RFLP using XbaI restriction enzyme. Results: Allele frequencies obtained for X+ and X- were 27.6 % and 72.4%, respectively and were in the Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE). The presence of the X+ allele was significantly associated with increased total cholesterol (X+X+: 193±1.2 mg/ml vs. X-X-: 182±1.2 mg/ml, P 0.022) and apolipoprotein B (X+X+: 116±1.5 mg/ml vs. X-X-: 104±1.4 mg/ml, P 0.024). The associations were significant even after adjustment for age, sex, BMI, smoking, diastolic and systolic blood pressure and fasting blood sugar. Conclusion: The observed allele frequencies were similar to other studies. Considering the association of XbaI polymorphisms with lipids factors, it is important to examine the relationship of Apo B gene variation and similar gene with lipids metabolisms.

Keywords: XbaI polymorphism, Apo B, Cholestrol, TLGS

Archive of SID

www.SID.ir