مجله دیابت و متابولیسم ایران. مهر-آبان ۱۳۹۴؛ دوره ۱۵ (شماره ۱)۵۲-۴۵

مقاله پژوهشی

بررسی ارتباط میان پلی‌مورفیسم اگزون ۱ ژن SR-BI(G→A) و نمایه‌های چربی در جمعیت تهرانی: جمعیت مورد بررسی مطالعه قند و لیپید تهران

بیتا فام[۱]، آسیه زاهدی[۱]، مهدی هدایتی[۱]، فریدون عزیزی[۲]، محمد علی منصورنیا[۳]، مریم السادات دانشپور[۱*]،

چکیده

مقدمه: گیرنده رفتگر کلاس B نوع I(SRB-I) به‌عنوان گیرنده لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) نقش کلیدی در انتقال معکوس کلسترول بر عهده دارد. هدف مطالعه کنونی بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم اگزون ۱ ژن SR-BI(G→A) با غلظت چربی‌های سرمی در افراد شرکت کننده در مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) می‌باشد.

روش‌ها: مطالعه مقطعی حاضر بر روی ۷۷٤ فرد بالغ با محدوده سنی ۲۰ تا ۷۰ سال (۳۲۲ مرد و ٤٥۲ زن) که به‌صورت تصادفی از میان جمعیت TLGS انتخاب شده بودند، انجام شد. اطلاعات تن سنجی و بیوشیمیایی برای هر یک از افراد شرکت کننده اندازه‌گیری شد و سپس طول قطعه چند شکلی انتخاب شده از ژن SR-BI تحت اثر آنزیم محدود کننده Alu مشخص گردید.

یافته‌ها: براساس یافته‌های این مطالعه، فراوانی اللی برای چند شکلی SR-BI در جمعیت تهرانی برابر (A=۰/۱۵۹، G=۰/۸٤۱) بود و فراوانی الل‌ها از تعادل هاردی- واینبرگ تبعیت می‌کرد. نتایج این مطالعه نشان داد که در حضور الل A، پس از تعدیل اثر سن، سطح HDL-C و HDL3 کاهش می‌یابد (به‌ترتیب P=۰/۰٤٦ و P=۰/۰٤۱).

نتیجه‌گیری: بروز اختلال در میزان چربی‌های سرمی ناشی از میانکنش عوامل محیطی و ژنتیکی است بنابراین علی‌رغم وجود ارتباط میان ژن SR-BI و این اختلالات، پلی‌مورفیسم اگزون ۱ ژن SR-BI نمی‌تواند به تنهایی موجب بروز اختلال در میزان HDL-C شود ولی ممکن است در آینده، این تغییر ژنتیکی به‌عنوان یکی از مارکرهای مولکولی برای تشخیص مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: ژنگیرنده رفتگر کلاس B نوع I، پلی‌مورفیسم، نمایه چربی

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

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

۳- دپارتمان اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* ***نشانی***: تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، پلاک۲۴، صندوق پستی: ۴۷۶-۱۹۳۹۵، تلفن: ۰۲۱۲۲۴۳۲۵۰۰، نمابر: ۰۲۱۲۲۴۱۶۲۶۴، پست الکترونیک: daneshpour@endocrine.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۶/۱۷ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۴/۰۸/۲۰** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۸/۳۰**

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

کاهش سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) یکی از شایع‌ترین اختلالات لیپیدی است که به‌عنوان یکی از شرایط متابولیکی معمول و مرتبط با افزایش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی (CVD[1]) محسوب می‌شود. بروز این اختلال به‌طور تقریبی در هر یک نفر از چهارنفر گزارش شده است [۱]. با توجه به میزان توارث پذیری قابل توجه اختلال‌های چربی در جمعیت‌های گوناگون، میزان اثر عوامل ژنتیکی در غلظت چربی‌های پلاسمایی و سطح لیپوپروتئین‌ها، تعیین شده است [۲].

اگرچه مطالعات GWAS[2] ژن‌های کاندید بسیاری را در ارتباط با متابولیسم چربی‌ها گزارش نموده‌اند ولی هر یک از تغییرات ژنتیکی مرتبط سهم کوچکی در تغییر سطح سرمی چربی‌ها و لیپوپروتئین‌ها برعهده دارند [۳، ٤]. به‌طور کلی، HDL-C عملکرد آنتی آگونیستی خود را از طریق دریافت کلسترول از بافت‌های محیطی و تحویل به کبد برای خارج شدن از بدن نشان می‌دهد، بنابراین تحت عنوان ناقل معکوس کلسترول شناخته شده است [۵]. یکی از دستاوردهای قابل توجه در این مسیر، شناسایی گیرنده رفتگر کلاس B نوع I(SR-BI) می‌باشد [٦]. ویژگی‌های ساختاری و عملکردی SR-BI برای نخستین بار توسط Acton و همکاران در سال ۱۹۹٦ مشخص گردید [۷]. این گیرنده نوعی گلیکو پروتئین غشایی است که به‌عنوان اولین گیرنده HDL-C شناسایی شده و ویژگی‌های آن به‌طور کامل در شرایط in vitro و مطالعات حیوانی تعیین گردیده است. این گیرنده علاوه بر نقش کلیدی که به‌عنوان گیرنده اصلی در فرآیند انتقال معکوس کلسترول بر عهده دارد، در متابولیسم آپولیپوپروتئین B به‌عنوان جز اصلی لیپوپروتئین‌هایی مانند لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C) و لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین (VLDL) نیز نقش دارد [۱۰-۸]. پروتئین SR-BI به‌عنوان یکی از گیرنده‌های دارای لیگاندهای چندگانه شناخته شده و علاوه بر HDL-C، به‌عنوان گیرنده LDL-C نیز عمل می‌کند [۱۱]. ژن کد کننده SR-BI (SCARB1) بر روی کروموزوم ۱۲ و در ناحیه 12q24 قرار گرفته و متشکل از ۱۳ اگزون است که پروتئینی با وزن مولکولی ۸۲ کیلودالتون و ۵۰۹ اسید آمینه را کد می‌کند. ایزوفرم‌های این گیرنده پس از رونویسی و پیرایش‌های متناوب چهار مورد است که از میان آن‌ها، SR-BI و SR-BII دارای فعالیت عملکردی هستند، SR-BI حاصل رونویسی از کل ژن است و SR-BII یک واریانت پیرایشی است که فاقد اگزون ۱۲ می‌باشد و در انسان کارایی کمتری جهت انتقال کلسترول دارد [۱۲]. توزیع بافتی SR-BI و SR-BII متفاوت است و با روش‌های گوناگون برتبادل و تعادل سلولی تأثیر گذار هستند [۱٤-۱۲]. از آن‌جا که این گیرنده در تنظیم متابولیسم HDL-C نقش دارد و اختلال در سطح سرمی HDL-C از عوامل خطر شناسایی شده برای بیماری‌های قلبی-عروقی محسوب می‌شود، بررسی ارتباط تغییرات ژنتیکی SR-BI با میزان چربی‌های سرمی از جمله HDL-C بسیار قابل توجه می‌باشد. با وجود اهمیت نقش این گیرنده، تعداد مطالعات در این زمینه بسیار محدود است، بنابراین هدف مطالعه پیش رو، بررسی ارتباط میان پلی‌مورفیسم اگزون ۱ ژن SR-BI(G→A) و میزان چربی‌های سرمی در جمعیت مورد بررسی مطالعه قند و لیپید تهران می‌باشد.

روش‌ها

مطالعه مقطعی کنونی در چهارچوب مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS[3]) انجام شده است. TLGS یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر است که با هدف تعیین شیوع عوامل خطرساز بیماری‌های غیر واگیر و ارزیابی تاثیر شیوه زندگی سالم در بهبود عوامل خطر و پیشگیری یا به تأخیرانداختن بیماری‌های غیرواگیر طراحی شده است. این مطالعه از سال ۱۳۷۸ آغاز شده و تا کنون ادامه دارد. شرکت کنندگان شامل ۱۵۰۰۵ فرد بالای سه سال ساکن منطقه ۱۳ شهر تهران هستند که به روش خوشه‌ای تصادفی انتخاب شده‌اند [۱٦، ۱۵]. پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه کتبی، داده‌های مربوط به عوامل تن سنجی، میزان تحصیلات، مصرف سیگار، فعالیت بدنی، سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی- عروقی، دیابت نوع دو و همچنین سابقه مصرف دارو برای هر یک از افراد انتخاب شده در پرسشنامه TLGS ثبت گردیده است. فشار خون افراد پس از ۱۵ دقیقه استراحت، در حالت نشسته به‌وسیله دستگاه

[1] Cardiovascular Disease
[2] Genome-wide association study
[3] Tehran Lipid and Glucose Study

Archive of SID

www.SID.ir

فشار سنج جیوه‌ای استاندارد- که توسط موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی مدرج شده بود- دو مرتبه اندازه گیری و متوسط آن به‌عنوان فشار خون فرد ثبت گردید. در این مطالعه، از میان جمعیت TLGS، ۷۷٤ نفر (۳۲۲ مرد و ٤٥۲ زن) از بزرگسالان تهرانی با محدوده سنی ۲۰ تا ۷۰ سال به‌صورت تصادفی انتخاب شده‌اند. از تمام افراد پس از ١٤-١٢ ساعت ناشتایی، ۵ میلی‌لیتر خون بین ساعت‌های ۹-۷ صبح گرفته شد. سپس نمونه‌ها در فاصله زمانی ٤٥-۳۰ دقیقه از زمان خونگیری به‌مدت ۱۰ دقیقه در ۳۰۰۰ دور سانتریفیوژ شدند. میزان قند خون ناشتا (FBS) در همان روز نمونه گیری، به روش رنگ سنجی آنزیمی با استفاده از کیت گلوکزاکسیداز (پارس آزمون-ایران) اندازه‌گیری شد. مقادیر سطح تری‌گلیسیرید و کلسترل تام با روش رنگ سنجی آنزیمی، به‌ترتیب با استفاده از آنزیم گلیسرول فسفات اکسیداز و کلسترول اکسیداز اندازه گیری شد [۱۸، ۱۷]. میزان HDL-C در سرم خون افراد پس از رسوب محتویات آپولیپوپروتئین B، به روش دکستران سولفات منیزیم تعیین شد [۱۹]. زیر واحدهای HDL-C به روش رسوب پلی آنیونی تفکیک شدند [۲۰]. برای افراد با میزان تری‌گلیسیرید بالای ٤۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر LDL-C از راه معادله فریدوالد محاسبه گردید [۲۱]. دامنه تغییرات آزمایشگاهی داخلی و خارجی به‌ترتیب برای FBS برابر ۲ درصد و ۲/۲ درصد، برای کلسترول تام و HDL-C ۲ درصد و ۰/۵ درصد و برای تری‌گلیسرید ۱/٦ درصد و ۰/٦ درصد بود. برای بررسی پلی‌مورفیسم اگزون ۱ ژن SR-BI، DNA ژنومی از گلبول‌های سفید خون افراد به روش نمک اشباع/پروتئیناز K استخراج شد [۲۲]. برای تکثیر قطعه bp ۲۳۰ از ژن SR-BI واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) با استفاده از پرایمرهای رفت:

5'-CCGGCGATGGGGCATAAAACCACT-3'

و برگشت:

5'-CGCCCAGCACAGCGCACAGTAGC-3'

انجام شد. محلول واکنشPCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر حاوی ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، ٤۰ پیکومول از هریک از پرایمرها، ۰/۲ میلی‌مول در لیتر dNTP، ۱/۵ میلی‌مول در لیتر $MgCl_2$ و ۲/۵ واحد آنزیم Taq پلیمراز تهیه شد وتکثیر DNA در دستگاه ترموسایکلر (شرکت Corbet، کشور استرالیا) با برنامه دمایی، دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت شش دقیقه جهت واسرشت کردن اولیه رشته‌های DNA، مرحله تکثیر(۳۳ سیکل) شامل ۵۰ ثانیه دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ٤۰ ثانیه دمای ٦۳ درجه سانتی‌گراد و یک دقیقه دمای ۷۲ درجه و مرحله طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۵ دقیقه انجام شد. برای تشخیص پلی‌مورفیسم مورد نظر، محصولات PCR درون دستگاه انکوباتور (شرکت Roche، کشور آلمان) به‌مدت دو ساعت در دمایی ۳۷ درجه سانتی‌گراد در معرض آنزیم اندونوکلئاز محدود کننده Alu قرار گرفتند. با توجه به جایگاه برش آنزیم که توالی 5'AGCT3' می‌باشد، قطعات به‌دست آمده به روش الکتروفورز بر روی ژل دو درصد آگارز از هم تفکیک شدند. قطعه bp ۲٦۳ به تنهایی مشخص کننده ژنوتیپ GG بود. نمونه دارای ژنوتیپ AG با قطعات ۲٦۳، ۱۹۲ و bp۷۱ شناسایی شد و قطعات ۷۱ و ۹۲ bp معرف ژنوتیپ AA بودند.

پژوهش حاضر به تصویب شورای پژوهشی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی رسید و رضایت‌نامه آگاهانه توسط شرکت کنندگان امضا گردید.

تحلیل آماری

تعداد نمونه‌ها با توجه به کمینه فراوانی ۰/٤ برای پلی‌مورفیسم مورد نظر در جوامع مشابه تعیین گردید. بررسی چگونگی توزیع متغیرها در جامعه مورد مطالعه با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف انجام شد. متغیرهای پیوسته با توزیع نرمال به‌صورت میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای گسسته به‌صورت فراوانی یا درصد گزارش شدند. متغیرهایی که لگاریتم آن‌ها در مبنای عدد نپر نرمال بود به‌صورت میانگین هندسی ± انحراف معیار بیان شدند. براساس معیار اطلاعاتی Akaike (AIC) بهترین مدل ژنتیکی برای پلی‌مورفیسم مورد مطالعه، مدل dominant (گروه هتروزیگوت با هموزیگوت الل مغلوب) انتخاب شد. آزمون تی برای مقایسه متغیرهای بیوشیمیایی بین زنان و مردان و همچنین میان حاملین ژنوتیپی استفاده شد. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک برای بررسی اثر عوامل مداخله‌گر از جمله سن و جنس مورد استفاده قرار گرفت. آنالیزهای آماری با کمک نرم افزار SPSS نسخه ١٦ و

Archive of SID

www.SID.ir

نرم افزار R[1] نسخه ۲.۱۰.۱ انجام شد. برای تمام آزمون‌ها سطح معنی‌داری دوطرفه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. بررسی تبعیت از قانون هاردی- واینبرگ با استفاده از نرم افزار Power Marker [2] انجام شد.

یافته‌ها

از میان ۷۷٤ فرد شرکت کننده با متوسط سنی ۱٦/۱± ٤۳/۹ سال، ۳۲۲ نفر مرد و ٤۵۲ نفر زن بودند. مقایسه ویژگی‌های بیوشیمیایی در میان جمعیت زنان و مردان نشان داد که مطابق انتظار، سطح سرمی HDL-C در مردان پایین‌تر از زنان بود (٤۲/۱±٦/٦mg/dl) در مقابل ۱۱/۸± mg/dl ٤۸/٦؛ سطح معنی‌داری<۰/۰۰۱) همچنین غلظت سرمی ApoCIII در گروه مردان کمتراز زنان بود (۱۲۵±۵٤/۹mg/dl) در مقابل ٦٤/۹ mg/dl ±۱۵۰؛ سطح معنی‌داری= ۰/۰۱۵). میزان فشار خون در جمعیت مردان به‌طور معنی‌داری بالاتر از زنان بود (فشار خون دیاستولی:mmHg ۹/۹± mmHg ۷۵/۸ در مقابلmmHg ۱۰/۲± ۷۲/۳؛ سطح معنی‌داری<۰/۰۰۱) (فشار خون سیستولی: mmHg ۱۱۸± ٦/۱۷ در مقابلmmHg ۱۱٤±٦/۱۹؛ سطح معنی‌داری= ۰/۰۰۲). تفاوت میزان کلسترول تام، تری‌گلیسرید، کلسترول-LDL، ApoB و ApoA IV بین جمعیت زنان و مردان از نظر آماری معنی‌دار نبود. در هر دو گروه، حدود۸٤ درصد از افراد برای پلی‌مورفیسم SR-BI حامل الل G بودند. توزیع ژنوتیپ‌ها به‌صورت حاملین A و G و فراوانی الل‌ها در جمعیت زنان و مردان تفاوت معنی‌داری نشان نداد (جدول۱).

جدول۱- ویژگی‌های تن سنجی و بیوشیمیایی جمعیت مورد مطالعه به تفکیک جنسیت

متغیرها	کل جمعیت (تعداد=۷۷٤)	مردان (تعداد=۳۲۲)	زنان (تعداد=٤۵۲)	مقدار P*
سن (سال)	٤۳/۹±۱٦/۱ †	٤۵/۷±۱٦/٦	٤۲/۸±۱۵/٦	۰/۰۱۳
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۹۰±۳۹/۸	۱۸۸±۳۵/۹	۱۹۱±٤۳/۷	۰/۳۹۳
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱٤۹±۸۷/۸	.۱۵٤±۷٦/۸	۱٤۵±۹٤/۸	۰/۱۳۱
کلسترول-HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	٤۵/۸±۱۱/٤	٤۲/۱±۹/٦	٤۸/٦±۱۱/۸	<۰/۰۰۱
HDL_2 (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱٦/٤±۸	۱۳/۱±٦/۱	۱۸/۷±۸/۵	<۰/۰۰۱
HDL_3 (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۲۹/۹±۷	۲۸/۹±٦/٦	۳۰/۵±۷/۲	۰/۰۰٤
کلسترول-LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۱٤±۳٦/۷	۱۱۵±۳۳/۲	۱۱٤±۳۹/۲	۰/۹۰۸
آپولیپوپروتئین A1 (میلی گرم در دسی‌لیتر)	۱٤۳±۳۲/۵	۱۳۲±۲۷/٦	۱۵۱±۳۳/٤	<۰/۰۰۱
آپولیپوپروتئین B (میلی گرم در دسی‌لیتر)	۱۱۲±۳۵/۵	۱۱۵±۳۳/٤	۱۱۰±۳٦/۹	۰/۰۸٤
آپولیپوپروتئین CIII (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱٤۰±٦۲/۲	۱۲۵±۵٤/۹	۱۵۰±٦٤/۹	۰/۰۱۵
آپولیپوپروتئین AIV (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۹/۷±۸/۵	۲۰/۷±۹/۸	۱۹/۱±۷/٦	۰/۳۱۵
فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)	۷۳/۷±۱۰/۲	۷۵/۸±۹/۹	۷۲/۳±۱۰/۲	<۰/۰۰۱
فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)	۱۱۵±۱۸/۹	۱۱۸±۱۷/٦	۱۱٤±۱۹/٦	۰/۰۰۲
ژنوتیپ‌های SRBI (درصد)				
حاملین G (درصد)	٦۳٦ (۸٤/۱)	۲٦٦ (۸۳/۹)	۳۷۰ (۸٤/۳)	
حاملین A (درصد)	۱۲۰ (۱۵/۹)	۵۱ (۱٦/۱)	٦۹ (۱۵/۷)	

سطح معنی‌داری مربوط به مقایسه میانگین متغیرها در میان مردان و زنان می‌باشد. *: مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است، †: اعداد به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

[1] http://www.r-project.org;Mashhad, Iran
[2] www.powermarker.net; North Carolina State University, USA

Archive of SID

www.SID.ir

همان‌طور که انتظار می‌رفت، توزیع ژنوتیپ‌ها از تعادل هاردی-واینبرگ تبعیت می‌کرد (از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین فراوانی اللی مورد انتظار و مشاهده شده وجود نداشت «$p \geq ۰/۰۵$») و فراوانی الل مغلوب برای این پلی‌مورفیسم در کل جمعیت مورد مطالعه، ۰/۱۵۹ تخمین زده شد. همچنین ٦٤٩ نفر از کل افراد شرکت کننده (۸۳/۹ درصد) دارای ژنوتیپ GG، ۱۲۱ نفر (۱۵/٦ درصد) دارای ژنوتیپ GA و ٤ نفر (۰/۵ درصد) دارای ژنوتیپ AA بودند. میانگین نمایه‌های چربی در حاملین ژنوتیپی براساس مدل Dominant در جدول ۲ آورده شده است، که تعدیل اثر سن و جنس تاثیری بر ارتباط این پلی‌مورفیسم و سایر نمایه‌های چربی نداشت.

جدول ۲- مقایسه میانگین متغیرهای تن سنجی و بیوشیمیایی در گروه‌های ژنوتیپی SR-BI

متغیرها	AA/AG (تعداد=۱۲٤)	GG (تعداد =٦۵۰)
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۸۸/۱ ±۱/۲*	۱۸٦/۱±۱/۲
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۳۳/۲ ±۱/٦	۱۳۰/۱ ±۱/۷
کلسترول-HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	٤۳/۳ ±۱/۳	٤٤/۸ ±۱/۳
HDL_2 (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۳/۷ ±۱/٦	۱٤/۸±۱/٦
HDL_3 (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۲۸/۹ ±۱/۲	۲۹/۱±۱/۳
کلسترول-LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۱۱/۱ ±۱/٤	۱۰۸/۱±۱/٤
آپولیپوپروتئین A1 (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۳۹/۳ ±۱/۲	۱٤۰/۲ ±۱/۲
آپولیپوپروتئین B (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۰۸/۲ ±۱/٤	۱۰۷/۱ ±۱/٤
آپولیپوپروتئین CIII (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۲٤/۱ ±٥٤/۳	۱٤۳/۱ ±٦۳/٦
آپولیپوپروتئین AIV (میلی گرم در دسی‌لیتر)	۲۰/۹ ±۱/۵	۱۷/٤ ±۱/۵
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۳/۷ ±۹/۸	۷۳/۷ ±۱۰/۳
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱٤/۱ ±۱٦/٦	۱۱٦/۲ ±۱۹/۳

* اعداد به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.
تفاوت میان ژنوتیپ‌های SR-BI و متغیرها از نظر آماری معنی‌دار نبود.

یافته‌های این مطالعه حاکی از آن است که در جمعیت تهرانی، تفاوت میان متغیرها در گروه‌های ژنوتیپی پلی‌مورفیسم اگزون ۱ ژن SR-BI (G→A) از نظر آماری معنی‌دار نبود. اگرچه پس از تعدیل اثر عامل مداخله‌گر سن، در حضور الل A میزان HDL-C و HDL_3 تحت مدل ژنتیکی Dominant به‌صورت معنی‌داری کاهش یافت (به‌ترتیب$P=۰/۰٤٦$ و $P=۰/۰٤۱$). علاوه بر بررسی نقش عوامل مداخله‌گر بر ارتباط پلی‌مورفیسم SR-BI و HDL-C، اثر این عوامل بر ارتباط پلی‌مورفیسم نامبرده و سایر نمایه‌های چربی از جمله غلظت کلسترول تام و تری‌گلیسیرید بررسی گردید، یافته‌های به‌دست آمده نشان داد که تعدیل اثر سن و جنس تاثیری بر ارتباط این پلی مورفیسم و سایر نمایه های چربی نداشت.

بحث

یافته‌های به‌دست آمده از این مطالعه نشان داد که پلی‌مورفیسم اگزون ۱ ژن SR-BI، پس از تعدیل اثر سن، با میزان HDL-C و زیر واحدهای آن ارتباط دارد. به‌طوری که مشابه بررسی‌های انجام شده در سایر جمعیت‌ها، در حضور الل A، میزان لیپوپروتئین با چگالی بالا کاهش می‌یابد. بررسی‌های مولکولی نشان داده‌اند که میان کنش‌های ژن-ژن و ژن -محیط از عوامل تاثیرگذار بر میزان نمایه‌های چربی از جمله HDL-C هستند [۲۳، ۲٤]. مطالعات اولیه در زمینه بررسی عملکرد گیرنده SR-BI نشان داده‌اند که این پروتئین به‌عنوان گیرنده برای ناقلین کلسترول (HDL-C, LDL-C) عمل می‌کند ولی تمایل اتصالی آن برای HDL-C بیش از LDL-C بوده و سازوکار جذب انتخابی چربی‌ها به‌طور اساسی متفاوت از گیرنده‌هایی است که به روش کلاسیک ذرات پوشش‌دار و وزیکول‌ها را به درون سلول جذب می‌کنند (مانند مسیر گیرنده LDL-C) [۲۵، ۷]. یافته‌های موجود حاکی از آن است که سه پلی‌مورفیسم در ژن SR-BI شامل پلی‌مورفیسم اگزون ۱(G→A)، اگزون ۸ (C→T) و اینترون ۵ (C→T) در جمعیت‌های گوناگون باغلظت HDL-C وLDL-C ارتباط دارند. مشابه آنچه که تا کنون گزارش شده

Archive of SID

است، در جمعیت تهرانی نیز پلی‌مورفیسم اگزون ۱ ژن SR-BI، پس از تعدیل سن، با میزانHDL-C سرمی ارتباط دارد. Osgood و همکاران با فرض اینکه دیابت می‌تواند با ارتباط میان پلی‌مورفیسم‌های SR-BI و غلظت لیپیدهای سرمی و اندازه ذرات میانکنش داشته باشد، به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های شایع ژن SR-BI (بر روی اگزون‌های شماره ۱و ۵ و ۸) با غلظت HDL-C در جمعیت فرامینگهام پرداختند. براساس یافته‌های این مطالعه، اثر میانکنشی بر روی پلی‌مورفیسم‌های اگزون ۵ و ۸ معنی‌دار نبود، در صورتی که این میانکنش بین پلی‌مورفیسم اگزون ۱ و دیابت نوع دو ارتباط نشان داد و غلظت ذرات انتقال دهنده کلسترول در افراد دیابتی و غیردیابتی در گروه حاملین ژنوتیپAA/GA کمتر از گروه GG بود [۲۵]. مطالعه‌ای در سال ۲۰۱٤ با هدف بررسی تغییرات ژنتیکی شایع و نادر ژن SR-BI، در ۹۵ فرد مبتلا به اختلال HDL-C، کل ۱۳ اگزون این ژن را تعیین توالی نمودند، آن‌ها نشان دادند که تغییرات ژنتیکی SR-BI با غلظت پلاسمایی آپولیپوپروتئین B و متابولیسم HDL-C ارتباط دارد [۲٦]. مطالعه‌ای دیگر بر روی ۱۷۱٦ فرد چینی با بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs588 در ژن SR-BI و خطر بروز بیماری کرونر قلب نشان داد که این پلی‌مورفیسم با میزان چربی‌های سرمی از جمله HDL-C ارتباط دارد، بنابراین این تغییر ژنتیکی می‌تواند به‌عنوان یکی از عوامل ژنتیکی مرتبط با بیماری کرونر قلب محسوب شود [۲۷]. همچنین مطالعه‌ای توسط Mu و همکاران در سال ۲۰۱۳ با بررسی پلی‌مورفیسم اگزون یک G4A در ژن SRBI بر روی ۳۰۰ فرد که سابقه سکته قلبی داشتند پیشنهاد داد که احتمالاً پلی‌مورفیسمG4A یک عامل خطر پیش‌گویی کننده برای بیماری آترواسکلروزیس است و حضور الل A با متابولیسم HDL-C ارتباط دارد [۲۸]. بنابر گزارش‌های موجود، BISR- از ژن‌های کاندید برای بیماری‌های قلبی- عروقی محسوب می‌شود، به‌طوری که معمولاً اختلالات مربوط به HDL-C که در ارتباط با تغییرات ژنتیکی -BISRهستند در این زمینه نقش دارند. براساس گزارش‌های موجود، علاوه بر عوامل ژنتیکی، شرایط محیطی از جمله سن، جنس و مصرف سیگار نیز نقش مهمی در بروز بیماری‌های قلبی- عروقی دارند. یافته‌های یک مطالعه در سال ۲۰۱۰ اهمیت توجه به جنسیت را به‌عنوان یک عامل مداخله‌گر بر ارتباط میان ژن SR-BI و نمایه‌های چربی برجسته کرد. بر این اساس، ممکن است استروژن و ژنوتیپ‌های SR-BI به‌صورت سینرژیکی جهت تنظیم بیان ایزوفرم‌های گوناگون این ژن و سطوح سرمی HDL-C و تری‌گلیسیرید عمل کنند [۲۹]. با وجود آنکه در مطالعه حاضر سن و جنس به عنوان عوامل مداخله گر مورد توجه قرار گرفتند، جنسیت تاثیر قابل توجه‌ای بر روی ارتباط SR-BI و سطح کلسترول-HDL سرمی نداشت که این موضوع می‌تواند براساس ویژگی جمعیت مورد مطالعه قابل توجیه باشد. در صورتی که سن به‌عنوان یک عامل مداخله‌گر بر روی ارتباط ژن SRBI و HDL-C اثر داشت. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به کمبودهای مالی جهت بررسی سایر پلی‌مورفیسم‌های این ژن اشاره نمود.

نتیجه‌گیری

اگرچه براساس یافته‌های این مطالعه و گزارش‌های پیشین، پلی‌مورفیسم‌های ژنSR-BI نقش مهمی در تعیین غلظت سرمی HDL-C بر عهده دارند، ولی بروز اختلال در میزان چربی‌های سرمی ناشی از میانکنش مجموعه‌ای از عوامل محیطی و ژنتیکی است، بنابراین پلی‌مورفیسم مورد بررسی در این مطالعه نمی‌تواند به تنهایی موجب بروز اختلال در میزان HDL-C شود، ولی ممکن است در آینده به‌عنوان یکی از مارکرهای مولکولی برای تشخیص مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری

از تمام افراد شرکت کننده و کسانی که در طراحی و جمع‌آوری داده‌های TLGS مشارکت داشتند، تشکر و قدردانی می‌گردد. این مطالعه با حمایت مالی صندوق حمایت از پژوهشگران جوان، با کد ۸۳۰۷٦ به انجام رسیده است.

Archive of SID

www.SID.ir

مآخذ

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-9.
2. 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; 94:331-7.
3. Wang XB, Han YD, Cui NH, Gao JJ, Yang J, Huang ZL, et al. Associations of lipid levels susceptibility loci with coronary artery disease in Chinese population. *Lipids Health Dis* 2015; 14:80.
4. Carty CL, Keene KL, Cheng YC, Meschia JF, Chen WM, Nalls M, et al. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies Identifies Genetic Risk Factors for Stroke in African Americans. *Stroke* 2015; 46:2063-8.
5. Silver DL, Jiang XC, Arai T, Bruce C,Tall AR. Receptors and lipid transfer proteins in HDL metabolism. *Ann NY Acad Sci* 2000; 902:103-11; discussion 111-2.
6. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. Science 1996; 271:518-20.
7. Brodeur MR, Luangrath V, Bourret G, Falstrault L, Brissette L. Physiological importance of SR-BI in the in vivo metabolism of human HDL and LDL in male and female mice. *Journal of lipid research* 2005; 46:687-696.
8. Trigatti BL, Rigotti A,Braun A. Cellular and physiological roles of SR-BI, a lipoprotein receptor which mediates selective lipid uptake. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2000; 1529:276-286.
9. Van Eck M, Hoekstra M, Out R, Bos IST, Kruijt JK, Hildebrand RB, et al. Scavenger receptor BI facilitates the metabolism of VLDL lipoproteins in vivo. *Journal of Lipid Research* 2008; 49:136-146.
10. Xu S, Laccotripe M, Huang X, Rigotti A, Zannis V, Krieger M. Apolipoproteins of HDL can directly mediate binding to the scavenger receptor SR-BI, an HDL receptor that mediates selective lipid uptake. *Journal of lipid research* 1997; 38:1289-1298.
11. Kent AP, Stylianou IM. Scavenger receptor class B member 1 protein: hepatic regulation and its effects on lipids, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. Hepatic Medicine: *Evidence and Research* 2011; 3: 29-44.
12. Eckhardt ER, Cai L, Sun B, Webb NR,Van der Westhuyzen DR. High density lipoprotein uptake by scavenger receptor SR-BII. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279:14372-14381.
13. Webb NR, Connell PM, Graf GA, Smart EJ, de Villiers WJ, de Beer FC, et al. SR-BII, an isoform of the scavenger receptor BI containing an alternate cytoplasmic tail, mediates lipid transfer between high density lipoprotein and cells. *Journal of Biological Chemistry* 1998; 273:15241-15248.
14. Azizi F, Mirmiran P, Azadbakht L. Predictors of cardiovascular risk factors in Tehranian adolescents: Tehran Lipid and Glucose Study. International journal for vitamin and nutrition research 2004; 74:307-312.
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). *Sozial-und präventivmedizin* 2002; 47:408-426.
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. *European Journal of Cardiovascular Risk* 2003; 10:65-73.
17. Daneshpour MS, Hedayati M, Eshraghi P, Azizi F. Association of Apo E gene polymorphism with HDL level in Tehranian population. *European Journal of Lipid Science and Technology* 2010; 112:810-816.
18. Warnick G, Benderson J, Albers J. Dextran sulfate-Mg2+ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clinical chemistry* 1982; 28:1379-1388.
19. 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. *Journal of Lipid Research* 1982; 23:1206-1223.
20. Friedewald WT, Levy R I, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry* 1972; 18:499-502.
21. Truett G, Heeger P, Mynatt R, Truett A, Walker J, Warman M. Preparation of PCR-quality mouse genomic DNA with hot sodium hydroxide and tris (HotSHOT). Biotechniques 2000; 29:52-54.
22. Plat J, Mensink R. 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. *European journal of clinical investigation* 2002; 32: 242-250.

Archive of SID

www.SID.ir

23. Durst R, Colombo R, Shpitzen S, Avi L B, Friedlander Y, Wexler R, et al. Recent origin and spread of a common Lithuanian mutation, G197del LDLR, causing familial hypercholesterolemia: positive selection is not always necessary to account for disease incidence among Ashkenazi Jews. *The American Journal of Human Genetics* 2001; 68:1172-1188.
24. Krieger M. Charting the fate of the "good cholesterol": identification and characterization of the high-density lipoprotein receptor SR-BI. *Annual review of biochemistry* 1999; 68:523-558.
25. Osgood D, Corella D, Demissie S, Cupples L A, Wilson PW, Meigs JB, et al. Genetic variation at the scavenger receptor class B type I gene locus determines plasma lipoprotein concentrations and particle size and interacts with type 2 diabetes: the framingham study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88:2869-2879.
26. Niemsiri V, Wang X, Pirim D, Radwan ZH, Hokanson JE, Hamman RF, et al. Impact of genetic variants in human scavenger receptor class B type I (SCARB1) on plasma lipid traits. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7:838-47.
27. Wu DF, Yin RX, Cao XL, Chen WX, Aung LH, Wang W, et al. Scavenger receptor class B type 1 gene rs5888 single nucleotide polymorphism and the risk of coronary artery disease and ischemic stroke: a case-control study. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1771-7.
28. Mo D, Xu H, Zhou W, Yang Q, Yang J,Xiao B. Susceptibility gene for stroke or cerebral infarction in the Han population in Hunan Province of China. *Neural Regen Res* 2013; 8:1519-27.
29. Chiba-Falek O, Nichols M, Suchindran S, Guyton J, Ginsburg GS, Barrett-Connor E, et al. Impact of gene variants on sex-specific regulation of human Scavenger receptor class B type 1 (SR-BI) expression in liver and association with lipid levels in a population-based study. *BMC medical genetics* 2010; 11:9.

Archive of SID

www.SID.ir

ASSOCIATION BETWEEN SR-BI EXON1 (G→A) POLYMORPHISM AND LIPID PROFILE IN TEHRAN POPULATION: TEHRAN LIPID AND GLUCOSE STUDY

Bita Faam[1], Asieh Zahedi[1], Mehdi Hedayati[1], Fereidoun Azizi[2], Mohammad ali Mansournia[3], Maryam SD Daneshpour[1*]

1. *Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for endocrine sciences, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
2. *Endocrine Research Center, Research Institute for endocrine sciences, Shaheed Beheshti University of Medical Science*
3. *Department of Epidemiology and Biiostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciencess, Tehran, Iran*

Archive of SID

ABSTRACT

Background: The scavenger receptor class B type I (SR-BI), as the high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) receptor, is a key component in the reverse cholesterol transportation. The objective of this study was to assess the association between exon1 (G→A) polymorphism of SR-BI gene and lipid profiles among the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS) population.
Methods: This cross-sectional study included 774 adults (322 males and 452 females) aged 20–70 years, who were randomly selected from among TLGS population. Anthropometrical and biochemical variables for participants were measured. Selected SR-BI gene polymorphism was determined with restriction fragment length polymorphism (RFLP) using the Alu restriction enzyme.
Results: according to the results of current study, in the Tehran population, the allele frequency of SR-BI (G→A) polymorphism was 0.159 for an allele (minor allele) and 0.841 for G allele. Allele frequencies were in conformity with Hardy–Weinberg equilibrium. The result of this study showed that Subjects with the less common allele (allele A), after adjusting for age, have lower HDL-CandHDL3concentrations (p=0.046, p=0.041 respectively).
Conclusion: lipid disorders are caused by the interaction of environmental and genetic factors; therefore, exon1 (G→A) polymorphism of SR-BI gene could not be the only cause for the abnormality in the HDL-C levels. In future, this polymorphism may be use as a molecular marker for diagnosis.

Keywords: Scavenger receptor class B type I gene, Polymorphism, Lipid profiles

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

www.SID.ir