جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال پنجم، ضمیمهٔ شمارهٔ ۴، صفحه‌های ۳۶۱ ـ ۳۵۵ (زمستان ۱۳۸۲)

مقالهٔ پژوهشی

ارتباط پلی‌مورفیسم ژن CETP (TaqI) با میزان کم HDLC در جمعیت تهرانی

مریم‌السادات دانشپور[۱ و ۲]، دکترمهدی هدایتی[۲]، دکتر فرشته آذری[۲]، فرشته قاسمی[۲]، دکتر فریدون عزیزی[۲]

چکیده

مقدمه: ارتباط معنی‌داری میان افزایش غلظت و عملکرد CETP و کاهش غلظت HDL درخون محیطی مشاهده شده است. از آنجا که میزان HDL کلسترول خون محیطی در جمعیت تهرانی پایین است، در این مطالعه پلی‌مورفیسم (TaqI) CETP در جمعیت قند و لیپید تهران مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: از ۱۰۲۱ نفر، ۴۶۷ مرد و ۵۵۴ زن اطلاعات دموگرافیک اخذ و سپس دو نمونه خون گرفته شد. کلسترول، تری‌گلیسرید و HDL-C اندازه‌گیری و LDL محاسبه گردید. عواملی مانند فشارخون، مصرف سیگار و نمایهٔ تودهٔ بدنی که بر این پلی‌مورفیسم اثر می‌گذارند، ثبت گردید. DNA ژنومی استخراج و قطعه‌ای از اینترون ۱ ژن CETP با روش PCR تکثیر گردید و سپس با روش RFLP اثر آنزیم TaqI بر این قطعه بررسی گردید. یافته‌ها: فراوانی الل B2 در مردان ۰/۳۷۸ و در زنان ۰/۳۸۶ و میزان HDL کلسترول در گروه B2B2 (۱/۰۹±۰/۲۸mmol/L) بیشتر از میزان آن در گروه B1B1 (۰/۹۷±۰/۲۰ mmol/L) است (p<۰/۰۰۱). این تفاوت بعد از تفکیک جمعیت مورد بررسی بر حسب جنس در زنان نیز مشاهده گردید اما در مردان ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم این الل و میزان HDL مشاهده نشد. عوامل محیطی نیز در این رابطه تأثیرگذار نبودند. نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد با توجه به پایین بودن میزان HDL در جمعیت تهرانی و همچنین پایین بودن فراوانی پلی‌مورفیسم TaqI در این جمعیت، ارتباط معنی‌داری بین کاهش میزان HDL کلسترول و پلی‌مورفیسم CETP (TaqI) در جمعیت تهرانی وجود دارد.

واژه‌گان کلیدی : پروتئین انتقال دهندهٔ کلسترول استریفیه، HDL کلسترول، پلی‌مورفیسم، TaqI، تهران

مقدمه

امروزه یکی از مباحث نوین بیولوژی ملکولی، ژنتیک و پزشکی بررسی میزان بیان ژن‌ها در شرایط سلامت و بیماری است. بیماری‌های قلبی ـ عروقی از مهمترین عوامل مرگ و میر درجوامع بشری محسوب می‌گردند. میزان پایین HDL کلسترول یکی از عوامل مؤثر در بالا بردن خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی ـ عروقی (CAD) می‌باشد.[۱] پروتئین انتقال دهندهٔ کلسترول استر (CETP) نقش مهمی در انتقال کلسترول از بافت‌ها به کبد دارد، این عمل به واسطهٔ برداشت کلسترول‌های استریفیه از لیپوپروتئین‌هایی با دانسیتهٔ بالا (HDL) و انتقال این کلسترول‌ها به لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید انجام می‌گیرد.[۲] گزارش‌هایی مبنی بر افزایش غلظت و عملکرد CETP و کاهش HDL کلسترول خون محیطی وجود دارد.[۳] این پروتئین واسطهٔ انتقال کلسترول استر، فسفولیپیدها و تری‌گلیسریدها می‌باشد.

از نظر ساختمانی CETP انسانی گلیکوپروتئینی با وزن ملکولی ۷۴KD است. ژن مربوط به این مولکول شامل ۲۵۰۰۰ جفت باز، ۱۶ اگزون و ۱۵ اینترون می‌باشد.

(۱) دانشگاه خاتم
(۲) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
نشانی مکاتبه: تهران، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر فریدون عزیزی
E-mail: azizi@erc.ac.ir

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

جهش‌های مختلفی بر روی ژن CETP گزارش شده است. برخی از این جهش‌ها بر غلظت و فعالیت این پروتئین اثر می‌گذارند.[۴] یکی از جهش‌هایی که بیشترین ارتباط را با میزان CETP و متابولیسم HDL نشان داده، جهشی در اینترون شماره ۱ است. الل‌های B1 و B2 حاصل برش یا عدم برش این ناحیه توسط آنزیم TaqI هستند.[۵] مطالعات مختلف ارتباط معنی‌داری میان الل B2 و میزان بالای HDL نشان داده‌اند.[۶]

در مطالعهٔ قند و لیپید تهران مشخص شده است که ۳۲٪ از جمعیت مورد مطالعه HDL پایین دارند[۷] و ۳۰/۱٪ به سندرم متابولیک دچارند.[۸] از آنجا که تا کنون مطالعه‌ای در زمینهٔ ارتباط ژن و کاهش HDL در تهران انجام نشده است، این مطالعه به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم TaqI و میزان HDL کلسترول در جمعیت تهرانی پرداخته است و به دلیل اهمیت فاکتورهای محیطی در این پلی‌مورفیسم؛ نقش سیگار، وزن و فشارخون در این مطالعه بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

مطالعهٔ قند و لیپید تهران برنامهٔ آینده‌نگری است که به منظور بررسی عوامل خطرساز بیماری‌های غیرواگیر در ۱۵۰۰۵ نفر از جمعیت تهران انجام می‌شود. در این مطالعهٔ مقطعی از تمامی افراد مراجعه کننده به واحد تحقیقات قند و لیپید واقع در شرق تهران از ابتدای فروردین ۱۳۸۲ تا پایان شهریور ۱۳۸۲ 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 به صورت پرسشنامه‌ای ثبت گردید. داده‌های مربوط به قد، وزن و فشارخون اندازه‌گیری گردید و نمایهٔ تودهٔ بدنی (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 به وسیلهٔ کیت‌های تجاری (پارس آزمون ـ تهران) اندازه‌گیری شد. HDL-C پس از رسوب با فسفوتنگستات اندازه‌گیری گردید. سپس LDL-C با استفاده از فرمول فریدوالد برای نمونه‌هایی که میزان تری‌گلیسرید آنها کمتر از ۴۰۰ mg/dL بود محاسبه شد و بیمارانی با سطح تری‌گلیسرید بالاتر از ۴۰۰ mg/dL از مطالعه حذف گردیدند.

استخراج DNA ژنومی

ابتدا نمونه‌ها توسط Lysis Buffer (Tris-HCl 10mmol/L, $MgCl_2$ 5mmo/L, Triton X %lpH 7.6) و بافر PBS شسته شد و RBCها از محیط حذف گردید، سپس DNA توسط روش جوشاندن قلیایی از WBCها استخراج گردید[۹] و عصارهٔ سلولی حاصل در ۲۰°C- نگهداری شد. پس از بررسی کمی و کیفی DNA استخراجی با اسپکتروفتومتر و الکتروفورز، تکثیر بخشی از اینترون ۱ ژن CETP شامل ۵۳۵ bp به روش PCR انجام گردید.

PCR: هر محلول PCR (کوکتل) به مقدار ۲۵ µL شامل: Taq DNA $MgCl_2$ (1.5mM)،dNTPs mix (0.2mM) 10X PCR buffer Polymerase (0.25U)، و جفت پرایمرهای رفت و برگشت :

5'CACTAGCCCAGAGAGAGGAGTGCC'-3

و

5'-CTGAGCCAGCCGCACACTAAC-3' (تهیه شده از شرکت سینا ژن) بود. به هر لوله ۱۰۰ ng از DNA استخراج شده اضافه گردید و پس از افزودن روغن معدنی استریل به نمونه‌ها، این لوله‌ها سانتریفوژ و سپس به دستگاه ترموسایکلر (ساخت کارخانه Hybid انگلستان) منتقل گردیدند. شرایط ترموسایکلر پس از بهینه سازی شامل این موارد بود: ۱ـ مرحلهٔ دناتوراسیون[i] ابتدایی، ۵ دقیقه در دمای ۹۵°C (یک سیکل) ؛ ۲ـ مرحلهٔ دناتوراسیون ۳۰ ثانیه در دمای ۹۵°C؛ ۳ـ مرحلهٔ آنیلینگ[ii] ۳۰ ثانیه در دمای ۶۰°C؛ ۴ـ مرحلهٔ اکستنشن[iii] ۴۵ ثانیه در دمای۷۲°C (مراحل ۲ تا ۴، ۳۰ سیکل تکرار شد) ؛ ۵- مرحلهٔ اکستنشن نهایی ۵ دقیقه در دمای°C ۷۲ (یک سیکل). کنترل صحت تکثیر PCRبا استفاده از کنترل‌های مثبت و منفی بررسی گردید.

RFLP: ۱۲ µL از محصولات PCR تحت اثر هضم با ۴ U آنزیم TaqI (تهیه شده از شرکت فرمنتاز، کانادا) به مدت ۲ ساعت در دما ی °C ۶۵ انکوبه شدند. سپس نتیجهٔ الکتروفورز محصولات هضم آنزیمی، (ژل آگارز ۱/۵٪ و بافر TBE، رنگ آمیزی با اتیدیوم برماید) پس از تصویربرداری از الگوی باندها توسط دستگاه ترانس لومیناتور[iv] روی

i- Denaturation
ii- Annealing
iii- Extention
iv- Transluminator

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

جدول ۱- متغیرهای بالینی و تن‌سنجی در کل جمعیت و گروه‌های مرد و زن به تفکیک

متغیر	کل جمعیت (n=۱۰۲۱)	مرد (n=۴۶۷)	زن (n=۵۵۴)
سن (سال)	۳۵/۳±۱۸	۳۵/۲±۱۸	۳۵/۳±۱۸
نمایهٔ تودهٔ بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۵/۳±۷/۹	۲۵/۸±۹/۹	۲۵/۶±۵/۶
فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	۱۱۱±۱۸	۱۱۳±۱۷	۱۰۹±۱۹*
فشارخون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	۷۲±۱۱	۷۲/۸±۱۲	۷۱/۸±۱۱
درصد افراد سیگاری	٪۱۰/۲	٪۱۹/۳	٪۲/۵*
تعداد نخ سیگار مصرفی در روز	۸/۴	۸/۶	۷/۱

* p<۰/۰۰۱ در مقایسه با مردان

جدول۲- مقادیر سرمی متغیرهای آزمایشگاهی در کل جمعیت و گروه‌های مرد و زن به تفکیک

متغیر	کل جمعیت (n=۱۰۲۱)	مرد (n=۴۶۷)	زن (n=۵۵۴)
کلسترول تام (میلی‌مولار در لیتر)	۲۵/۳±۷/۹۰	۴/۴۶±۱/۰۰	۴/۶۳±۱/۰۰
تری‌گلیسرید (میلی‌مولار در لیتر)	۳/۳۹±۱/۸۰	۳/۵۷±۱/۸۰	۳/۲۵±۱/۸۰*
HDL-C (میلی‌مولار در لیتر)	۱/۰۰+۰/۲۴	۰/۹۴±۰/۲۲	۱/۰۵±۰/۲۴†
LDL-C (میلی‌مولار در لیتر)	۲/۸۴± ۰/۸۵	۲/۵۸± ./۸۸	۲/۹۳±۰/۸۵
قند خون ناشتا (میلی‌مولار در لیتر)	۵/۰۶±۱/۵۰	۵/۱۰±۱/۳۶	۵/۰۰±۱/۵۶
نسبت TC/HDL	۵/۲۰±۱/۷۰	۵/۴۰±۱/۷۰	۴/۸۰±۱/۵۰†

* p<۰/۰۰۱ در مقایسه با مردان؛ † p<۰/۰۰۶؛ در مقایسه با مردان

دیسکت ذخیره گردیدند. الگوی باندهای حاصل برای الل، B1 قطعات ۱۷۴ bp و ۳۶۱ bp، و برای الل B2 یک قطعه به طول ۵۳۵ bp می‌باشد.

روش‌های آماری

داده‌ها به وسیلهٔ نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد. متغیرهای کمی با میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شد. از آزمون ANOVA دو دامنه به دنبال post-hoc با آزمون‌های چندگانهٔ توکی برای مقایسهٔ یافته‌های آزمایشگاهی دو گروه مرد و زن همچنین در سه گروه B1B1, B1B2, B2B2 استفاده گردید. سطح معنی‌دار آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

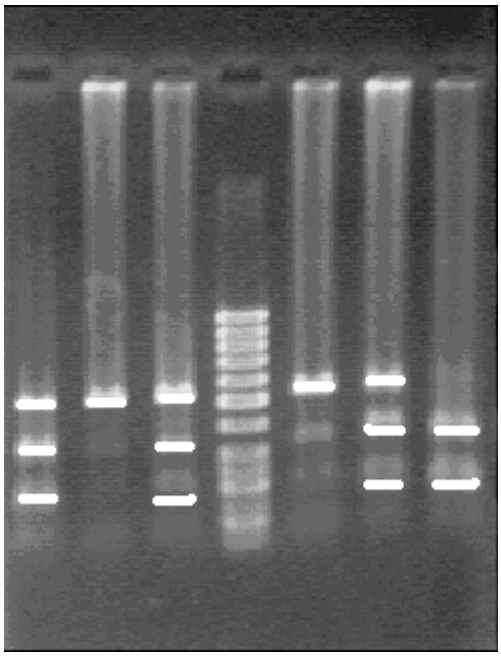
در این مطالعه ۱۰۲۱ نفر با میانگین سنی ۱۸±۳۵ سال مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۴۶۷ نفر مرد و ۵۵۴ نفر زن بودند. متوسط متغیرهای بالینی و تن‌سنجی شامل: سن، نمایهٔ تودهٔ بدنی، فشارخون، تعداد افراد سیگاری و متوسط تعداد نخ سیگار مصرفی در کل جمعیت و گروه‌های مرد و زن به تفکیک در جدول (۱) آورده شده است. همان طور که در جدول مذکور مشاهده می‌شود میانگین سنی و نمایهٔ تودهٔ بدنی مردان و زنان شرکت کننده در این مطالعه تقریباً برابر بود. فشارخون سیستولیک مردان به مقدار معنی‌داری بیشتر از زنان (p<۰/۰۰۱) بود و فشارخون دیاستولیک در این دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. درصد سیگاری‌ها در مردان بیشتر از زنان بود (۱۹/۲٪ در مقابل ۲/۵٪). اما میانگین تعداد نخ مصرفی سیگار در این دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

میزان سرمی کلسترول تام و HDL کلسترول در زنان به میزان معنی‌داری بیشتر از میزان آن در مردان و میزان تری‌گلیسرید و نسبت کلسترول تام به میزان HDL کلسترول به مقدار معنی‌داری در زنان کمتر بود. در متغیرهای قند خون ناشتا و میزان LDL-C تفاوت معنی‌داری بین زنان و مردان مشاهده نشد (جدول۲).

الگوی قطعات بریده شده توسط آنزیم TaqI

پس از تکثیر قطعات مورد نظر در اینترون شماره ۱ ژن CETP و بریده شدن این قطعات تحت اثر آنزیم TaqI الگوی قطعات حاصل پس از الکتروفورز روی ژل آگارز ۱/۵٪ به این شرح است: دو قطعه با طول ۱۷۴ bp و ۳۶۱ bp نمایانگر ژنوتیپ B1B1، سه قطعه با طول ۱۷۴ bp و ۳۶۱ bp و ۵۳۵ bp نمایانگر ژنوتیپ B1B2، یک قطعه با طول ۵۳۵ bp نمایانگر ژنوتیپ B2B2. الگوی باندهای حاصل روی ژل آگارز در تصویر (۱) قابل مشاهده است.

تصویر ۱- الگوی باندهای حاصل از هضم آنزیمی TaqI بر ژل آگارز ۱/۵٪



فراوانی الل B2 در کل جمعیت مورد بررسی ۰/۳۸۲ و فراوانی الل B1 در این جمعیت ۰/۶۱۸ بود (جدول ۳). درصد افراد هموزیگوت برای الل B2 کمتر از درصد افراد هموزیگوت برای الل B1 بود (۷/۲٪ در مقابل ۳۰/۸٪). با بررسی فراوانی این دو الل در دو جنس مرد و زن، فراوانی الل B2 در زنان بیش از مردان (۰/۳۸۶ در مقابل ۰/۳۷۸) و از طرفی درصد ژنوتیپ B1B1 در زنان کمتر از مردان (۲۹/۶٪ در مقابل ۳۲/۱٪) به دست آمد، در حالی که فراوانی ژنوتیپ B2B2 در مردان بیشتر از میزان آن در زنان بود.

جدول۳- پلی‌مورفیسم الل‌های B1 و B2 مربوط به ژن CETP در کل جمعیت و گروه‌های مرد و زن به تفکیک

	کل جمعیت	مرد	زن
فراوانی الل B2	۰/۳۸۲	۰/۳۷۸	۰/۳۸۶
فراوانی الل B1	۰/۶۱۸	۰/۶۲۲	۰/۶۱۴
%B1B1	۳۰/۸	۳۲/۱	۲۹/۶
%B1B2	۶۰/۴	۶۰/۲	۶۳/۵
%B2B2	۷/۲	۷/۷	۶/۹

ارتباط فاکتورهای مورد بررسی با ژنوتیپ‌های مورد نظر در کل جمعیت در جدول (۴) آورده شده است. میزان HDL کلسترول خون محیطی در سه ژنوتیپ تفاوت معنی‌داری دارد ($p<۰/۰۰۱$) به طوری که در ژنوتیپ B1B1 میزان HDL کلسترول برابر با ۰/۹۷±۰/۲۰ mmol/L، در ژنوتیپ B1B2 برابر با ۱/۰۰±۰/۲۴ mmol/L و در افراد هموزیگوت با ژنوتیپ B2B2 معادل، ۱/۰۹±۰/۲۸ mmol/L است. با تفکیک دو جنس مرد و زن در جدول (۵)، میزان HDL کلسترول تنها در زنان ارتباط معنی‌داری با الل B2 دارد و این ارتباط در مردان مشاهده نمی‌شود.

بحث

بررسی حاضر برای اولین بار در کشور ارتباط ژنتیک با HDL-C پایین را مطالعه نمود. یافته‌ها نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین کاهش میزان HDL کلسترول و فراوانی الل B1 در جمعیت تهرانی وجود دارد. در مسیر متابولیسم لیپیدها، LDL کلسترول به عنوان فاکتور خطر و HDL کلسترول به عنوان عامل محافظت کننده در نظر گرفته می‌شود. در انتقال کلسترول از بافت‌ها به کبد توسط HDL، پروتئین انتقال دهندهٔ کلسترول استر (CETP) نقش مهمی بازی می‌کند. برخی از جهش‌های ژن مربوط به این گلیکوپروتئین میزان یا عملکرد آن را تغییر می‌دهند. جهش در اینترون ۱ این ژن از شناخته شده ترین جهش‌های مذکور به شمار می‌رود. با توجه به میزان پایین HDL کلسترول در جمعیت تهرانی، ناحیه‌ای با طول ۵۳۵ bp در اینترون شمارهٔ ۱ ژن CETP با روش PCR و با استفاده از پرایمرهای مورد نظر تکثیر گردید و قطعهٔ حاصل پس از قرار گرفتن تحت اثر آنزیم TaqI (برش یا عدم برش قطعات تکثیر یافته توسط آنزیم) روی ژل آگارز بررسی شد.

جدول۴- ارتباط الل‌های B1 و B2 با متغیرهای بالینی و تن‌سنجی و مقادیر سرمی متغیرهای آزمایشگاهی و شاخص‌های لیپیدی در کل جمعیت

متغیر	B1B1 (n=۳۱۴)	B1B2 (n=۶۳۳)	B2B2 (n=۷۴)
سن (سال)	۳۵/۶±۱۷/۶	۳۵/۲±۱۸/۶	۳۴/۷±۱۷/۴
نمایهٔ تودهٔ بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۰±۱۱/۸	۲۵/۰±۵/۴	۲۵/۷±۵/۴
فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	۱۱۱/۶±۱۸/۸	۱۱۱/۶±۱۸/۱	۱۱۱/۷±۱۷/۳
فشارخون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	۷۳/۱۵±۱۱/۳	۷۱/۸±۱۰/۹	۷۲/۱±۱۱/۸
درصد افراد سیگاری	٪۱۰/۸	٪۹/۵	٪۱۰/۸
تعداد نخ سیگار مصرفی در روز	۸/۱±۷/۵	۸/۷±۷/۲	۶/۸±۳/۵
کلسترول تام (میلی‌مولار در لیتر)	۴/۴۹±۱/۰۰	۴/۵۸±۱/۱۸	۴/۵۵±۰/۹۷
تری گلیسرید(میلی‌مولار در لیتر)	۳/۴۰±۱/۷۸	۳/۳۶±۱/۷۸	۳/۳۴±۱/۹۰
HDL-C (میلی‌مولار در لیتر)	۰/۹۷±۰/۲۰	۱/۰۰±۰/۲۴	۱/۰۹±۰/۲۸*
LDL-C (میلی‌مولار در لیتر)	۲/۸۳±۰/۸۳	۲/۹۰±۰/۹۰	۲/۸۵±۰/۸۵
قند خون ناشتا(میلی مولار در لیتر)	۵/۲±۱/۹۰	۴/۹۷±۱/۱۷	۵/۱۰±۱/۸۴
نسبت TC/HDL	۵/۴۰±۱/۹۰	۵/۱۰±۱/۶۰	۴/۷۰±۱/۴۰

* p<۰/۰۰۱ در مقایسه با مردان

نتایج نشان می‌دهد افرادی که برای الل B2 هموزیگوت‌اند، به طور معنی‌داری میزان بیشتری HDL-C در خون محیطی دارند. این ارتباط علاوه بر این که در کل جمعیت مشاهده می‌شود، در جمعیت زنان نیز پس از تفکیک از مردان دیده می‌شود، ولی در مردان هیچ ارتباط معنی‌داری بین هموزیگوت بودن الل B2 و میزان HDL-C وجود ندارد، علاوه بر این که میزان HDL-C مردان به طور معنی‌داری پایین‌تر از میزان آن در زنان است. از طرفی فراوانی اللB2 در مردان کمتر از میزان آن در زنان، اما درصد فراوانی ژنوتیپ B2B2 در مردان بیشتر از زنان است. با حذف افراد سیگاری و اثر کلسترول بیش از۶/۴۷ mmol/L و تری‌گلیسرید بیشتر از ۱۰/۳۶ mmol/L در جمعیت مردان و آنالیز مجدد باز هم ارتباط معنی‌داری بین میزان HDL-C و الل B2 در مردان مشاهده نشد. این نتایج می‌تواند بیانگر این واقعیت باشد که بین پلی‌مورفیسم TaqI در ژن CETP و میزان HDL-C خون محیطی در مردان تهرانی ارتباطی وجود ندارد و عوامل محیطی چون سیگار، کلسترول و تری‌گلیسرید نیز، در بر هم زدن این ارتباط نقشی ندارند. اما این ارتباط در زنان به صورت معنی‌دار مشاهده می‌شود و با در نظر گرفتن نتایج کل جمعیت، بدون تفکیک جنسیت، ارتباط بین فراوانی الل B2 و HDL-C مشاهده شده است.

بعضی از مطالعات ارتباط معنی‌داری نیز بین پلی‌مورفیسم ژن CETP و میزان تری‌گلیسرید و LDL یافته‌اند[۱۰] که در این مطالعه ارتباط معنی‌داری مشاهده نگردید.

مکانیسم اثر پلی‌مورفیسم TaqI بر میزان HDL هنوز ناشناخته است اما به نظر می‌رسد که جهش در ناحیه‌ای از اینترون ۱ ژن CETP باعث یک جهش در عملکرد CETP می‌شود که این جهش در افرادی که الل B2 دارند، مشاهده می‌شود.[۱] بروز الل B2 باعث افزایش فعالیت CETP می‌شود و نهایتاً افزایش میزان و فعالیت CETP منجر به کاهش میزان HDL خون محیطی می‌شود.[۱] مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که یک ارتباط منفی بین میزان HDL و شیوع بیماری‌های قلبی وجود دارد و بیمارانی که نقص ژنتیک در HDL دارند معمولاً دچار بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شوند.[۱۱]

یافته‌ها در این مطالعه نشان می‌دهد که فراوانی الل B2 از ژن CETP در جامعهٔ مورد بررسی کمتر از فراوانی‌های گزارش شده در جوامع آسیایی،[۱۲] آمریکایی[۲] و اروپایی[۱۳] است و با توجه به پایین بودن میزان HDL-C در این جامعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که بین پلی‌مورفیسم CETP و میزان HDL خون محیطی در جمعیت تحت بررسی ارتباط

معنی‌داری مشاهده می‌شود. با اندازه‌گیری غلظت CETP در خون محیطی این افراد می‌توان نقش پلی‌مورفیسم TaqI را در ارتباط با غلظت CETP و نهایتاً میزان HDL و ارتباط آن با بیماری‌های قلبی ـ عروقی بررسی نمود.

جدول۵- ارتباط الل‌های B1 و B2 با متغیرهای بالینی و تن‌سنجی و مقادیر سرمی متغیرهای آزمایشگاهی و شاخص‌های لیپیدی در گروه‌های مرد و زن به تفکیک

متغیر	B1B1	B1B2	B2B2
مردان			
تعداد	۱۵۰	۲۸۱	۳۶
سن (سال)	۳۷/۷±۱۸/۲	۳/۴±۱۸/۱	۳۱/۲±۱۶/۵
نمایهٔ تودهٔ بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۵/۷±۱۵/۹	۲۴/۷±۵/۰	۲۵/۰±۵/۷
فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	۱۱۶/۶±۱۷/۸	۱۱۲/۶±۱۸/۱	۱۱۳/۷±۱۵/۳
فشارخون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	۷۵±۱۱	۷۲±۱۱	۷۳±۱۱
درصد افراد سیگاری	۱۴/۷	۲۷/۵	۳/۵
تعداد نخ سیگار مصرفی در روز	۸/۱±۷/۵	۸/۷±۷/۲	۶/۸±۳/۵
کلسترول تام (میلی‌مولار در لیتر)	۴/۴۹±۱/۰۰	۴/۵۸±۱/۱۸	۴/۵۵±۰/۹۷
تری گلیسرید(میلی‌مولار در لیتر)	۳/۴۰±۱/۷۸	۳/۳۶±۱/۷۸	۳/۳۴±۱/۹۰
HDL-C (میلی‌مولار در لیتر)	۰/۹۲±۰/۲۳	۰/۹۴±۰/۲۲	۰/۹۸±۰/۲۰
LDL-C (میلی‌مولار در لیتر)	۲/۸۳±۰/۸۳	۲/۹۰±۰/۹۰	۲/۸۵±۰/۸۵
قند خون ناشتا (میلی‌مولار در لیتر)	۵/۷۳±/۹۷	۵/۴۰±۱/۷۰	۵/۴۲±۱/۵۰
نسبت TC/HDL	۵/۴۰±۱/۹۰	۵/۱۰±۱/۶۰	۴/۷۰±۱/۴۰
زنان			
تعداد	۱۶۴	۳۵۲	۳۸
سن (سال)	۳۷/۷±۱۸/۱	۳۴/۴±۱۸/۱	۳۱/۲±۱۶/۶
نمایهٔ تودهٔ بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۵/۷±۱۵/۹	۲۴/۴±۵/۰	۲۴/۹±۵/۷
فشارخون سیستولیک	۱۱۵±۱۹	۱۱۲±۱۵	۱۱۳±۱۴/۷
فشارخون دیاستولیک	۷۴±۱۲	۷۲±۱۱	۷۲±۱۱
درصد افراد سیگاری	٪۲۳/۳۳	٪۲۸/۸۹	٪۱۹/۴۰
تعداد نخ سیگار مصرفی در روز	۸/۱	۹/۱	۶/۸
کلسترول تام (میلی مولار در لیتر)	۴/۴±۱/۰۲	۴/۴۶±۱/۰۲	۴/۴۲±۱/۰۲
تری گلیسرید(میلی مولار در لیتر)	۳/۶±۱/۸	۴/۳±۱/۷	۴/۱±۲/۲
HDL-C (میلی مولار در لیتر)	۱/۰۱±۰/۲۰	۱/۰۶±۰/۲۴	۱/۱۹±۰/۲۴
LDL-C (میلی مولار در لیتر)	۲/۸±۰/۸	۲/۸۴±۰/۹۳	۲/۷±۰/۹۵
قند خون ناشتا(میلی مولار در لیتر)	۵/۳±۱/۹	۴/۹±۰/۹	۵/۰±۱/۱
نسبت TC/HDL	۵/۷±۲/۰	۵/۴±۱/۷	۵/۴±۱/۵

*p<۰/۰۰۱ درمقابل B2B2

References

1. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1977;62:707-14.
2. Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, et al. Association of holesteryl ester transfer protein-TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1323-9.
3. Kondo I, Berg K, Drayna DT, Lawn RM. DNA polymorphism at the locus for human CETP is associated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein levels. Clin Genet 1989; 35:49-56.
4. Drayna D, Lawn R. Multiple RFLPs at the human cholesteryl ester transfer protein (CETP) locus. Nucleic Acids Res 1987;15:4698.
5. Freeman DJ, Packard CJ, Shepherd J, Gaffney D. Polymorphisms in the gene coding for cholesteryl ester transfer protein are related to plasma high-density lipoprotein cholesterol and transfer protein activity. Clin Sci (Lond) 1990;79:575-81.
6. Kuivenhoven JA, de Knijff P, Boer JM, Smalheer HA, Botma GJ, Seidell JC, et al. Heterogeneity at the CETP gene locus. Influence on plasma CETP concentrations and HDL cholesterol levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:560-8.
7. 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.
8. 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 Pract 2003;61:29-37.
9. Ferrie RM, Schwarz MJ, Robertson NH, Vaudin S, Super M, Malone G, et al. Development, multiplexing, and application of ARMS tests for common mutations in the CFTR gene. Am J Hum Genet 1992;51:251-62.
10. Corbex M, Poirier O, Fumeron F, Betoulle D, Evans A, Ruidavets JB, et al. Extensive association analysis between the CETP gene and coronary heart disease phenotypes reveals several putative functional polymorphisms and gene-environment interaction. Genet Epidemiol 2000;19:64-80.
11. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Bruschke AV, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. N Engl J Med 1998;338:86-93.
12. Park KW, Choi JH, Kim HK, Oh S, Chae IH, Kim HS, et al. The association of cholesteryl ester transfer protein polymorphism with high-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease in Koreans. Clin Genet 2003;63:31-8.
13. Brousseau ME, O'Connor JJ Jr, Ordovas JM, Collins D, Otvos JD, Massov T, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqI B2B2 genotype is associated with higher HDL cholesterol levels and lower risk of coronary heart disease end points in men with HDL deficiency: Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1148-54.