مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی پانزدهم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۹۳ ـ ۸۶ (اردیبهشت ۱۳۹۲)

مقاله‌ی پژوهشی

ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های rs۱۰۴۹۹۸۵۹ A>G و rs۱۳۲۴۶۵۱۳C>T ژن CD36 و سندرم متابولیک در جمعیت مطالعه‌ی قند و لیپید تهران

دکتر آزیتا زاده وکیلی[۱]، بیتا فام[۱]، دکتر مریم السادات دانشپور[۱]، دکتر مهدی هدایتی[۱]، دکتر فریدون عزیزی[۲]

۱) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، ولنجک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail:azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: CD36 یک گیرنده‌ی غشایی است که جذب و استفاده‌ی اسیدهای چرب را در ماهیچه‌های قلبی و اسکلتی تنظیم می‌نماید. هدف پژوهش حاضر، بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های rs۱۰۴۹۹۸۵۹ A>G و rs۱۳۲۴۶۵۱۳ C>T ژن یاد شده با سندرم متابولیک بود. مواد و روش‌ها: در بررسی مورد-شاهدی حاضر ۱۴۰ فرد مبتلا به سندرم متابولیک و ۱۸۷ فرد سالم به طور تصادفی از جمعیت مورد مطالعه‌ی قند و لیپید تهران انتخاب شدند. متغیرهای تن‌سنجی و بیوشیمیایی افراد اندازه‌گیری و پلی‌مورفیسم‌ها به روش PCR-RFLP تعیین ژنوتیپ گردیدند. یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌ها و الل‌ها بین گروه شاهد و مورد تفاوت معنی‌داری نداشت. ارتباط بین الل‌های A و T این دو پلی‌مورفیسم با افزایش میزان کلسترول ـ HDL پیش از تعدیل اثر سن و جنس معنی‌دار بود (P=۰/۰۲۷، ۰/۰۱۶). با اعمال مدل ژنتیک غالب (Dominant) حاملین الل A پلی‌مورفیسم rs۱۰۴۹۹۸۵۹ A>G افزایش معنی‌داری در نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) نسبت به مقادیر مشاهده شده در حاملین الل G، دارا بودند (P=۰/۰۰۹). حضور الل G، تحت مدل مغلوب و پیش از تعدیل اثر عوامل مداخله‌گر، با افزایش فشار خون دیاستولی همراه بود (P=۰/۰۲۱). نتیجه‌گیری: یافته‌های بررسی حاضر نشان داد در جمعیت یاد شده تغییرات ژنتیکی ژن CD36 با شاخص‌های سندرم متابولیک، از جمله میزان کلسترول ـ HDL و نمایه‌ی توده‌ی بدن ارتباط دارد، هر چند با توجه به مشارکت عوامل متعدد محیطی و ژنتیکی در بروز سندرم متابولیک، نقش هر یک از پلی‌مورفیسم‌ها به تنهایی اندک می‌باشد.

واژگان کلیدی: سندرم متابولیک، پلی‌مورفیسم‌های CD36، rs۱۰۴۹۹۸۵۹ ، rs۱۳۲۴۶۵۱۳ ، کلسترول ـ HDL، تهران

دریافت مقاله: ۹۱/۴/۵ـ دریافت اصلاحیه: ۹۱/۷/۲۲ـ پذیرش مقاله: ۹۱/۷/۲۵

مقدمه

سندرم متابولیک (MetS) شامل مجموعه‌ای از عوامل خطرزا می‌باشد که احتمال بروز بیماری‌های قلبی ـ عروقی و دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد.[۱،۲] تمام شاخص‌های سندرم متابولیک از جمله فشار خون، چاقی، مقاومت به انسولین و اختلالات لیپیدی علاوه بر عوامل محیطی تحت تاثیر عوامل ژنتیکی نیز هستند.[۳،۴] شیوع سندرم متابولیک نه تنها در کشورهای توسعه یافته، بلکه در کشورهای در حال توسعه نیز رو به گسترش است، بنابراین ارتقا سطح دانش در زمینه‌ی بررسی عوامل ژنتیکی که با بروز سندرم متابولیک در ارتباط هستند، ضروری است. یافته‌های پژوهش‌های ژنتیکی اخیر بیان‌گر ارتباط وسیع بین ناحیه‌ی ژنی q۱۱,۲-q۲۱,۱۱ روی کروموزوم شماره ۷ با شاخص‌های

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

سندرم متابولیک می‌باشد.[۴-۷] ژن CD36 که در این ناحیه واقع شده، گیرنده‌ای غشایی از خانواده‌ی گیرنده‌های رفتگر B[i] را کد می‌کند. مولکول CD36، گلیکوپروتئینی با وزن ۸۸ کیلو دالتون است که در انواع مختلفی از سلول‌ها از جمله سلول‌های قلبی، ماهیچه‌ای، چربی، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود.[۸،۹] این گیرنده به لیگاندهای بسیاری از جمله کلسترول ـ HDL و کلسترول ـ LDL اکسید شده، لیپوپروتئین‌های طبیعی و اسیدهای چرب با زنجیره‌ی بلند متصل می‌شود. علاوه بر موارد یاد شده، CD36 نقش مهمی در جذب کلسترول توسط انتروسیت‌ها دارد. عملکردهای یاد شده، پیشنهادکننده‌ی نقش حیاتی این گلیکوپروتئین در سوخت و ساز لیپیدها و مقاومت به انسولین، به عنوان یکی از اصلی‌ترین فاکتورهای مرتبط با سندرم متابولیک می‌باشد.[۱۰،۱۱] یافته‌های پژوهش‌های مختلف بیانگر ارتباط بین تغییرات ژنتیکی CD36 با میزان لیپیدهای سرمی و سوخت و ساز گلوکز می‌باشد.[۱۲-۱۴] پژوهشی که روی جمعیت دیابتی فرانسه انجام گرفته، نشان‌دهنده‌ی ارتباط بین پلی‌مورفیسم ناحیه‌ی پروموتر این ژن با حساسیت به انسولین بود.[۱۴] بررسی دیگری روی نمونه‌ی بزرگی از جمعیت آمریکایی ـ آفریقایی نیز نشان داد برخی تغییرات نسبتاً شایع ژن CD36 با بروز سندرم متابولیک و سطح کلسترول ـ HDL سرمی مرتبط می‌باشد.[۴]

شناسایی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیک، از جمله پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)، که با یک بیماری خاص در ارتباط هستند در برآورد احتمال بروز بیماری، به ویژه بیماری‌هایی که نتیجه‌ی عملکرد ژن‌های متعددی هستند، بسیار کمک‌کننده است. پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری به طور معمول از راه بررسی‌های مورد- شاهدی شناسایی می‌شوند و با تکرار بررسی در جمعیت‌های متفاوت، به عنوان شاخصی برای پیش‌بینی یا شناسایی بیماری تایید می‌گردند. با توجه به شیوع سندرم متابولیک در ایران (۳۲/۱٪ در بزرگسالان)[۱۵] و عدم بررسی ارتباط تغییرات ژنتیکی CD36 با سندرم متابولیک در ایرانیان، هدف پژوهش حاضر بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G و rs۱۳۲۴۶۵۱۳C>T از ژن یاد شده با سندرم متابولیک و شاخص‌های آن بود. rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G در ناحیه‌ی ترجمه نشدنی ′۵ ژن (′5UTR) و rs۱۳۲۴۶۵۱۳C>T در ناحیه‌ی مجاور ′۳ ژن واقع شده است. این دو پلی‌مورفیسم به سبب آن‌که پیشتر نیز به عنوان واریته‌های موثر بر سندرم متابولیک گزارش شده‌اند و هم‌چنین فراوانی الل‌های نادرشان، که بیش از ۰/۰۵ گزارش شده، انتخاب گردیده‌اند.

مواد و روش‌ها

برای مطالعه‌ی مورد- شاهدی حاضر، با استفاده از فرمول محاسبه‌ی کمینه حجم نمونه برای مشاهده‌ی نادرترین الل مورد بررسی ۳۲۷ نفر در فاصله‌ی سنی ۱۹ تا ۷۰ سال به طور تصادفی از جمعیت مورد بررسی قند و لیپید تهران (TLGS[ii]) انتخاب شدند. مطالعه‌ی قند و لیپید تهران پژوهشی است که به منظور تعیین عوامل خطرساز برای 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 اختلالات چربی خون از سال ۱۳۷۸ آغاز و تاکنون در حال انجام است. در بررسی حاضر آزمودنی‌ها از راه نمونه‌گیری خوشه‌ای تصادفی چند مرحله‌ای انتخاب شده‌اند. جزییات مربوط به طراحی پروژه‌ی یاد شده و روش‌های کاربردی برای انجام آزمایش‌ها در گذشته عنوان گردیده است.[۱۶] این بررسی به تصویب شورای پژوهشی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی رسیده و رضایت‌نامه‌ی آگاهانه توسط شرکت‌کنندگان امضا شده است. برنامه‌ی جمع‌آوری داده‌های بالینی پیش از این یاد شده است.[۱۷،۱۸] میزان قند خون ناشتا، تری گلیسرید (TG)، کلسترول تام(Chol) و کلسترول ـ HDL به روش کالریمتری آنزیمی اندازه‌گیری شد (شرکت پارس آزمون ـ ایران). میزان کلسترول ـ LDL در افراد با غلظت تری‌گلیسرید کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر از راه معادله‌ی فریدوالد محاسبه گردید. زیرواحدهای کلسترول ـ HDL به روش رسوب پلی‌آنیونی تفکیک شدند. دامنه‌ی تغییرات (CV) برای گلوکز سرمی، کلسترول تام، کلسترول ـ HDL و تری‌گلیسرید کمتر از ۵٪ در نظر گرفته شد. برای آنالیز پلی‌مورفیسم‌های ژن CD36، DNA ژنومی به روش نمک اشباع/ پروتئیناز K استخراج شد.[۱۹] واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) برای تکثیر قطعه‌ی ۵۵۵ bp از پلی‌مورفیسم rs۱۳۲۴۶۵۱۳C>T و قطعه

i- Scavenger receptors

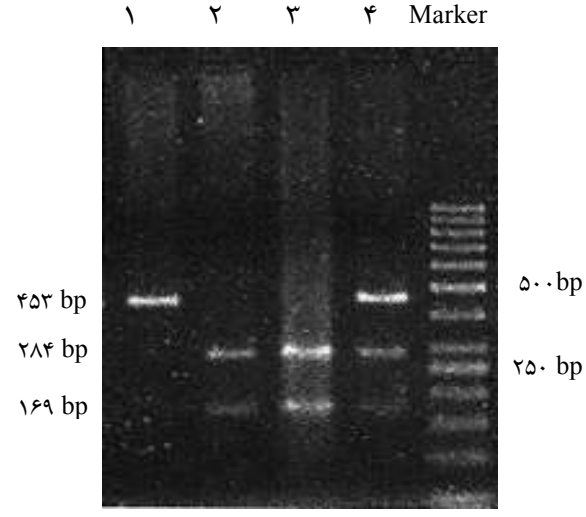
ii- Tehran lipid and glucose study

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

۴۵۳ bp برای rs10499859A>G در ژن CD36 با استفاده از پرایمرهای زیر (به ترتیب) به کار گرفته شد.

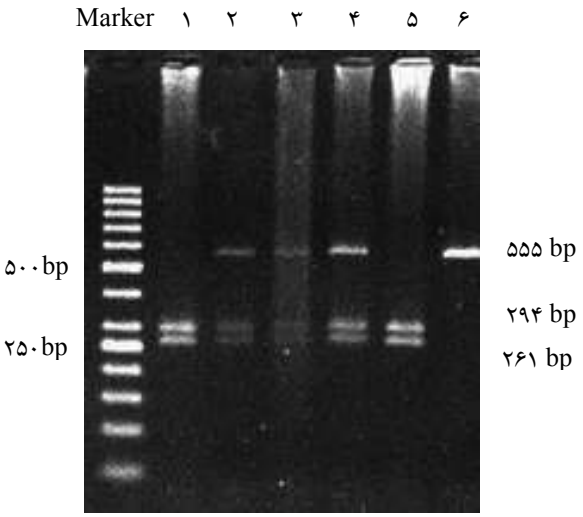
F: 5'-TCT ACC ACT TTG TTC TAG GCT AAT TTT T-3', R: 5'-CAA ATA TCC TAA TGC AAA TAG AAT AAA CC-3', F: 5'-CTT ATT TGG ATG GTA GGT TTG ACA CAG G-3' و R: 5'-GAG GAA AGA AAG CAA CAT TTC AAG ACT TC-3'

محلول واکنش PCR با حجم نهایی ۱۵ میکرولیتر شامل ۲۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۴۰ پیکومول از الیگو نوکلئوتیدها، ۰/۲ میلی‌مول در لیتر از dNTP، ۱/۵ میلی‌مول در لیتر از MgCl2، ۱۰ میلی‌مول در لیتر از Tris (PH 8.4) و ۰/۲۵ واحد از آنزیم Taq پلیمراز بود. واکنش تکثیر براساس برنامه‌ی یاد شده پس از مرحله‌ی واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه انجام گرفت: ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه، ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G و ۵۵ درجه‌ی سانتی‌گراد (rs۱۳۲۴۶۵۱۳C>T) به مدت ۴۵ ثانیه، دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و ۳۰ تکرار (Corbett co. Australia). برای تعیین ژنوتیپ، محصولات PCR تحت هضم اندونوکلئازهای محدودالاثر قرار گرفتند. قطعات به دست آمده از هضم آنزیمی با HinCII برای SNP rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G شامل ۲۸۴ و ۱۶۹جفت باز برای الل G و ۴۳۵ bp برای الل A بود (شکل ۱).



شکل ۱- یافته‌های الکتروفورز قطعات به دست آمده از هضم آنزیمی برای شناسایی ژنوتیپ پلی‌مورفیسم rs10499859A>G ستون ۱: هموزیگوت AA، ستون‌های ۲-۳: هموزیگوت GG، ستون ۴: هتروزیگوت AG

در مورد پلی‌مورفیسم rs13246513C>T، پس از هضم آنزیمی TaqI، مشاهده‌ی قطعاتی به طول ۲۹۴ و ۲۶۱ جفت باز بیان‌گر حضور الل C و قطعه‌ی ۵۵۵ جفت بازی نشانه‌ی حضور الل T بود (شکل ۲).



شکل ۲- یافته‌های الکتروفورز قطعات به دست آمده از هضم آنزیمی برای شناسایی ژنوتیپ پلی‌مورفیسم rs13246513C>T ستون‌های ۱ و ۵: هموزیگوت CC، ستون‌های ۲-۴: هتروزیگوت CT، ستون ۶: هموزیگوت TT

سندرم متابولیک بر اساس معیار JIS[i] [۲۰] مبتنی بر تشخیص ۳ عامل از ۵ عامل خطرساز زیر، تعریف شده است:

- چاقی شکمی با اندازه‌ی دور کمر ایرانی که بیشتر از ۹۵ سانتی‌متر برای جمعیت مردان و زنان تعیین شده است.[۲۱]
- قند خون ناشتا بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر یا مصرف داروی کاهنده‌ی قند خون
- میزان تری‌گلیسرید بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر یا مصرف داروی کاهنده‌ی تری‌گلیسرید
- کلسترول ـ HDL کمتر از ۵۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در زنان و کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در مردان یا مصرف داروی کاهنده‌ی کلسترول

i- Joint interim statement

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

- فشار خون سیستولی بیشتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و یا فشار خون دیاستولی بیشتر از ۸۵ میلی‌متر جیوه یا مصرف داروی پایین‌آورنده‌ی فشار خون

افرادی که ۲-۰ مشخصه از مشخصات یاد شده را دارا بودند به عنوان شاهد در نظر گرفته شدند.

متغیرهای پیوسته به صورت خطای استاندارد±میانگین، متغیرهای توصیفی به صورت میانه و همچنین متغیرهای گروه‌بندی شده به صورت فراوانی و درصد بیان شدند. مقایسه‌ی فراوانی اللها و ژنوتیپ‌ها در دو گروه مورد ـ شاهد و بررسی برقراری تعادل هاردی ـ واینبرگ برای فراوانی ژنوتیپ‌ها به وسیله‌ی آنالیز مجذور خی بررسی شد. برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای تن‌سنجی از مدل خطی استفاده گردید. میزان میانگین و خطای استاندارد متغیرهای بیوشیمیایی و مقایسه‌ی آن‌ها در تمام گروه‌ها (گروه مورد ـ شاهدی و ژنوتیپ‌ها) از راه آنالیز آزمون تی مورد بررسی قرار گرفت. لگاریتم و یا Cox متغیرهایی که در جامعه‌ی مورد مطالعه توزیع غیر نرمال نداشتند، محاسبه شد. آنالیز آماری من ـ ویتنی با در نظر گرفتن پنج مدل ژنتیکی مختلف استفاده شد: مدل Co-dominant (سه گروه ژنوتیپی جداگانه)، مدل Dominant (گروه هتروزیگوت با هموزیگوت برای الل مغلوب)، مدل Recessive (ژنوتیپ هتروزیگوت با هموزیگوت برای الل غالب)، مدل Log-additive (با معیارهای عددی تعیین شده برای هر گروه ژنوتیپی: مقیاس ۰ برای ژنوتیپ غالب هموزیگوت، ۱ برای ژنوتیپ هتروزیگوت و ۲ برای ژنوتیپ هموزیگوت مغلوب)، و مدل over-dominant (ژنوتیپ‌های هموزیگوت غالب و مغلوب در یگ گروه). مناسب‌ترین مدل ژنتیکی برای هر یک از پلی‌مورفیسم ها به کمک معیار Akaike انتخاب گردید. آنالیز رگرسیون خطی برای بررسی اثر عوامل مداخله‌گر از جمله سن، جنسیت و میزان نمایه‌ی توده‌ی بدن به کار گرفته شد. آنالیزهای آماری به کمک نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ (SPSS, Inc. Chicago) انجام و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

متغیرهای بیوشیمیایی و فراوانی ژنوتیپ‌های ۳۲۷ فرد انتخابی در جدول شماره ۱ آورده شده است. همان‌طور که انتظار می‌رفت، اختلاف میانگین متغیرهای بیوشیمیایی تعریف شده به عنوان شاخص‌های سندرم متابولیک، در دو گروه مورد و شاهد معنی‌دار بود (P<۰/۰۵).

جدول۱ - ویژگی‌های بیوشیمیایی و تن سنجی جمعیت مورد مطالعه به تفکیک ابتلا و عدم ابتلا به سندرم متابولیک*

متغیرها	کل جمعیت (۳۲۷= تعداد)	گروه شاهد (۱۸۷ =تعداد)	گروه مورد (۱۴۰ = تعداد)	P†
سن (سال)	۴۲/۱±۱۹/۴	۳۳/۶±۱۸/۵	۵۲/۹±۱۴/۳	۰/۰۰۱>
جنس (درصد)	۱۳۷(٪۴۳)	۸۷(۵۰/۶)	۵۰(۳۷/۱)	۰/۰۴
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۷/۱±۵/۴۱	۲۴/۵±۴/۷	۳۰/۳±۴/۴	۰/۰۰۱>
اندازه‌ی دور کمر (سانتی‌متر)	۸۹/۸±۱۴/۷	۸۱/۶±۱۳/۵	۱۰۱±۷/۴	۰/۰۰۱>
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۹۸/۹±۳۰/۴	۸۹/۴±۱۵/۹	۱۱۱±۳۹	۰/۰۰۱>
کلسترول تام (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۹۰±۴۱	۱۷۸±۴۰	۲۰۷±۳۶	۰/۰۰۱>
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۵۷±۱۰۴	۱۱۵±۶۰/۴	۲۱۳±۱۲۲	۰/۰۰۱>
کلسترول ـ HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۴۶/۳±۱۱/۴	۴۹/۲±۱۱/۴	۴۲/۶±۱۰/۴	۰/۰۰۱>
HDL 2 (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۷/۱±۸/۳	۱۹/۴±۸/۷	۱۳/۹±۶/۷	۰/۰۰۱>
HDL 3 (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۲۹/۵±۵/۹	۳۰/۲±۵/۹	۲۸/۶±۵/۹	۰/۰۲
کلسترول ـ LDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۱۲±۳۳	۱۰۶±۳۳	۱۱۹±۳۱/۹	۰/۰۰۱
CRP (نانوگرم در دسی‌لیتر)	۱۹۹۶±۲۳۸۰	۱۶۵۰±۲۲۶۸	۲۴۵۳±۲۴۵۵	۰/۰۰۳
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۳/۹±۱۰/۹	۷۰/۲±۹/۵	۷۸/۸±۱۰/۷	۰/۰۰۱>
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱۷±۲۲	۱۰۸±۱۷	۱۲۹±۲۱/۱	۰/۰۰۱>

* اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند، †مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها و اللها برای پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی نشان داد تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مبتلا به سندرم متابولیک و افراد سالم وجود ندارد (جدول ۲).

جدول ۲- فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم‌های ژن CD36 در دو گروه مورد و شاهد

	کل جمعیت (درصد)	شاهد (درصد)	مورد (درصد)
rs ۱۳۲۴۶۵۱۳C>T			
CC	۸۹(۲۷/۲)*	۴۵(۲۶/۶)	۴۴(۲۷/۸)
CT	۱۷۱(۵۲/۳)	۸۹(۵۲/۷)	۸۲(۵۱/۹)
TT	۶۷(۲۰/۵)	۳۵(۲۰/۷)	۳۲(۲۰/۳)
rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G			
AA	۹۴(۳۲/۳)	۵۲(۳۴/۹)	۴۲(۲۹/۶)
AG	۱۵۹(۵۴/۶)	۸۲(۵۵)	۷۷(۵۴/۲)
GG	۳۸(۱۳/۱)	۱۵(۱۰/۱)	۲۳(۱۶/۲)

*(درصد)

توزیع اللی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G در تعادل هاردی- واینبرگ بود ولی فراوانی ژنوتیپ‌های rs۱۳۲۴۶۵۱۳ خارج از تعادل بودند (P=۰/۰۲۶۴ و ۴/۹۳ =χ2). میانگین متغیرهای تعریف شده به عنوان شاخص‌های سندرم متابولیک به جز کلسترول ـ HDL بین حاملین اللی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۳). یافته‌ها نشان داد میزان کلسترول ـ HDL در حاملین الل A برای پلی‌مورفیسم rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G و T برای rs۱۳۲۴۶۵۱۳ به طور معنی‌داری بیشتر بود (P=۰/۰۲۷، میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر ۴۳/۹±۱/۲۷ :حاملین G در مقابل ۴۷/۱±۱/۲۶ :حاملین A) و (P=۰/۰۱۶، میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر C carrier: ۴۳/۸±۹/۶۱ در مقابل T carrier:۴۷/۲±۱۱/۹)؛ این ارتباطات پس از تعدیل عوامل مداخله‌گر مانند MetS، سن، جنسیت و میزان نمایه‌ی توده‌ی بدن تحت مدل dominant معنی‌دار باقی نماند (P۰/۷۵۱ و P۰/۰۹۸). میزان متوسط هر یک از متغیرهای بیوشیمیایی در گروه‌های ژنوتیپی برای هر یک از پلی‌مورفیسم‌ها با در نظر گرفتن مدل ژنتیکی مناسب برای آنالیز مداخله‌گرها در جدول ۴ آورده شده است. ارتباط پلی‌مورفیسم rs۱۳۲۴۶۵۱۳C>T با میزان نمایه‌ی توده‌ی بدن، تری‌گلیسرید و کلسترول تام قبل و بعد از تعدیل عوامل مداخله‌گر معنی‌دار نبود. هیچ‌گونه ارتباطی بین پلی‌مورفیسم rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G و میزان BMI قبل از تعدیل عوامل مداخله‌گر مشاهده نشد (p ۰/۲۰۸ ۲۶/۶±۵/۱۶ کیلوگرم بر مترمربع ;;G carrier در مقابل ۲۷/۵±۵/۷۱ A carrier:)، در صورتی‌که یافته‌های آنالیزها حاکی از وجود ارتباط بین آن‌ها پس از تعدیل اثر MetS به عنوان مداخله‌گر می‌باشد (P=۰/۰۰۹). حاملین G در این پلی‌مورفیسم با اعمال مدل ژنتیکی Recessive، ارتباط افزایشی با میزان فشار خون دیاستولی نشان دادند (P=۰/۰۲۱، میلی‌متر جیوه ۹۶/۲±۱/۲۱ G carrier: در مقابل ۷۳/۵±۱/۱۵ A carrier:)، ولی این ارتباط پس از تعدیل عوامل مداخله‌گر MetS، جنسیت و سن معنی‌دار نبود (P=۰/۱۳۳). پلی‌مورفیسم rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G با سایر متغیرها ارتباط معنی‌داری نشان نداد.

جدول ۳- ارتباط متغیرهای بیوشیمیایی با پلی‌مورفیسم‌های CD36*

متغیرها	rs۱۰٤۹۹۸٥۹A>G			rs۱۳۲٤٦٥۱۳C>T		
	G حاملین	A حاملین	P†	T حاملین	C حاملین	P
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۶/۶±۵/۱۶	۲۷/۵±۵/۷	۰/۲۰۸	۲۶/۱±۵/۶	۲۷/۳±۵/۳۵	۰/۱۳۷
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۸۸(۷۰، ۲۸۶)	۹۱(۶۹، ۲۶۴)	۰/۳۸۵	۹۰/۱(۷۵، ۲۸۶)	۹۴/۱(۶۹، ۲۳۸)‡	۰/۰۵۲
اندازه دور کمر (سانتی‌متر)	۹۳(۴۸، ۱۱۸)	۹۳(۶۰، ۱۳۵)	۰/۸۰۱	۹۱/۱(۴۸، ۱۲۳)	۹۳/۵(۵۲، ۱۳۵)	۰/۱۴۵
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۵۴±۱/۶	۱۳۴±۱/۸	۰/۱۶۲	۱۳۳±۱/۸	۱۴۲±۱/۶	۰/۳۰۳
کلسترول تام (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۹۹±۵۳	۱۸۹±۴۰	۰/۱۸۶	۱۸۶±۴۲	۱۹۰±۴۰	۰/۸۶۷
کلسترول ـ HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۴۳/۹±۱/۳	۴۷/۱±۱/۳	۰/۰۲۷	۴۷/۲±۱۱/۹	۴۳/۸±۹/۶	۰/۰۱۶
کلسترول ـ LDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۱۴±۴۲	۱۱۱±۳۳	۰/۶۴۴	۱۱۶±۳۵	۱۱۱±۳۳	۰/۲۰۴
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۹۶/۲±۱/۲	۷۳/۵±۱/۱۵	۰/۰۲۱	۷۳/۷±۱/۲	۷۱/۷±۱/۲	۰/۱۴۲
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱۱(۶۸، ۱۶۶)	۱۱۳(۸۰، ۱۸۷)	۰/۴۴۱	۱۱۳(۸۰، ۱۸۷)	۱۱۲(۶۸، ۱۹۳)	۰/۲۷۷

* اعداد به صورت میانگین± انحراف معیار بیان شده‌اند، † مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است. ‡ ضریب اطمینان ۹۵٪

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

جدول ۴- ارتباط پلی‌مورفیسم های ژن CD36 با شاخص‌های سندرم متابولیک پس از تعدیل عوامل مداخله‌گر

متغیرها	SNP	مدل ژنتیکی	P*	P†	P‡
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلو گرم بر مترمربع)	A>G	Dominant	۰/۰۰۹		
کلسترول ـ HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	A>G	Dominant			۰/۰۹۸
	C<T	Dominant			۰/۷۱۵
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	A>G	Recessive		۰/۱۳۳	

*تعدیل اثر سندرم متابولیک، † تعدیل سن، جنس و سندرم متابولیک، ‡ تعدیل اثر نمایه‌ی توده‌ی بدن، سن، جنس و سندرم متابولیک

بحث

در بررسی حاضر ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G و rs۱۳۲۴۶۵۱۳C>T در ژن کد کننده‌ی CD36 با شاخص‌های سندرم متابولیک بررسی شده است. یافته‌ها بیان‌گر ارتباط پلی‌مورفیسم‌های انتخابی با برخی از معیارهای سندرم متابولیک به ویژه غلظت کلسترول ـ HDL می‌باشد. حاملین الل‌های A و T از این دو پلی‌مورفیسم با میزان کلسترول ـ HDL ارتباط افزایشی نشان دادند. اگرچه ارتباطات پس از تعدیل اثر عوامل مداخله‌گر سن و جنس، از نظر آماری معنی‌دار نبود. این بررسی اولین بررسی روی ارتباط بین ژن CD36 با سندرم متابولیک در جمعیت تهرانی می‌باشد.

شواهد بسیاری وجود دارد که کاهش میزان کلسترول ـ HDL یکی از مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده در بروز سندرم متابولیک و یک فاکتور مستقل برای بیماری‌های قلبی ـ عروقی است.[۲۲] بنابراین، بررسی‌هایی برای دریافت ارتباط بین تغییرات برخی ژن‌ها مانند CD36، و سطح کلسترول ـ HDL ترتیب داده شده است. یافته‌های پژوهشی در سال ۲۰۰۸ روی ۲۰۲۰ نفر از افراد آفریقایی- آمریکایی نشان داد برخی از تغییرات ژنتیکی CD36 مانند rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G با میزان کلسترول ـ HDL در ارتباط هستند و حضور الل نادر این پلی‌مورفیسم‌ها با افزایش کلسترول ـ HDL همراه است.[۴] یافته‌های بررسی حاضر حاکی از تناسب مستقیم بین میزان افزایش کلسترول ـ HDL و الل‌های نادر می‌باشد. این افزایش معادل ۲/۵ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر به ازای هر الل G از پلی‌مورفیسم rs۱۰۴۹۹۸۵۹ گزارش شده است. هم‌چنین، پلی‌مورفیسم rs۱۳۲۴۶۵۱۳ خطر بروز سندرم متابولیک را به میزان ۳۲٪ افزایش می‌دهد. یافته‌های پژوهش حاضر برخلاف بررسی یاد شده به اهمیت حضور الل‌های T و A از پلی‌مورفیسم‌های مورد نظر در زمینه‌ی افزایش غلظت کلسترول ـ HDL اشاره دارد. تفاوت در یافته‌ها می‌تواند مربوط به پیش زمینه‌ی ژنتیکی متفاوت در جمعیت مورد مطالعه یا تعداد کم نمونه برای بررسی حاضر باشد.

یافته‌های به دست آمده از پژوهش‌هایی که به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن CD36 با میزان BMI، به عنوان معیار چاقی پرداخته‌اند، نشان‌دهنده‌ی ارتباط مثبت بین آن‌ها است و بیان می‌کند به احتمال زیاد بروز تغییرات ژنتیکی در این ژن از راه اثر روی تجمع بافت چربی در بدن با بیماری‌های متابولیکی در ارتباط است.[۲۴،۲۳] پژوهشی روی یک جمعیت کره‌ای نشان داده یک پلی‌مورفیسم در ناحیه‌ی اینترون شماره‌ی ۳ از ژن CD36 با افزایش میزان نمایه‌ی توده‌ی بدن مرتبط بوده است.[۲۵] یافته‌های بررسی حاضر نیز در همین راستا بوده و نشان می‌دهد BMI در حاملین الل A پس از تعدیل اثر MetS به عنوان مداخله‌گر، افزایش معنی‌داری نسبت به مقادیر مشاهده شده در حاملین الل G، دارا می‌باشد. در مطالعه‌ی حاضر فراوانی الل‌ها در دو گروه مورد و شاهد تفاوت قابل توجهی نداشتند که می‌تواند بیان‌گر عدم وجود ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی با سندرم متابولیک باشد، ولی با در نظر داشتن این که سندرم متابولیک یک بیماری چند عاملی است که هر یک از عوامل ژنتیکی تنها نقش کوچکی در بروز آن دارند، چنین نتیجه‌ای غیر قابل انتظار نخواهد بود. هم‌چنین، باید در نظر داشت که بخش قابل توجهی از تفاوت‌هایی که بین گروه‌ها مشاهده می‌شود ناشی از آن است که فاکتورهای محیطی روی گروه‌های سنی مختلف اثرات متفاوتی اعمال می‌کنند و از سوی دیگر پروفایل لیپیدی زنان و مردان نیز به سبب تفاوت در زمینه‌ی هورمونی آن‌ها، متفاوت است. محدودیت‌های قابل یادآوری در پژوهش حاضر به شرح ذیل می‌باشد: ۱) با توجه به تعداد کم نمونه، به احتمال زیاد یافته‌های به دست

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

آمده از قدرت کافی برای تشخیص برخوردار نیستند، ۲) با وجود تعداد زیاد پلی‌مورفیسم‌های ژن CD36، تنها دو مورد از آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت، ۳) به دلیل آن‌که فقط فراوانی ژنوتیپی و اللی پلی‌مورفیسم rs۱۰۴۹۹۸۵۹A>G از قانون هاردی ـ واینبرگ تبعیت می‌کرد و پلی‌مورفیسم دیگر در تعادل نبود، بررسی هاپلوتیپ دو SNP مقدور نبود.

بر اساس یافته‌های به دست آمده پلی‌مورفیسم‌های rs۱۰۴۹۹۸۵۹ و rs۱۳۲۴۶۵۱۳ در ژن CD36 با میزان کلسترول ـ HDL ارتباط دارند. لازم است مطالعه‌های ژنتیکی روی جمعیت‌های بزرگ‌تر صورت پذیرد تا یافته‌های این بررسی تایید گردد و مشخص شود آیا می‌توان این پلی‌مورفیسم‌ها را به عنوان مارکرهای بیماری‌های قلبی ـ عروقی و متابولیکی در جمعیت ایرانی در نظر گرفت یا خیر. هم‌چنین، با توجه به اهمیت نقش تغییرات ژنتیکی این ژن در بروز سندرم متابولیک بررسی سایر پلی‌مورفیسم‌های آن پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری: در بررسی حاضر از داده‌های افراد شرکت‌کننده در طرح قند ولیپید تهران که توسط پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم شهید بهشتی اجرا می‌شود، استفاده شده است. بنابراین، از تمام افراد شرکت‌کننده و کسانی که در طراحی و جمع‌آوری داده‌های TLGS مشارکت دارند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. Diabetes Care 2002; 25: 1790-4.
2. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation 2004; 110: 1245-50.
3. 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.
4. Love-Gregory L, Sherva R, Sun L, Wasson J, Schappe T, Doria A, et al. Variants in the CD36 gene associate with the metabolic syndrome and high-density lipoprotein cholesterol. Hum Mol Genet 2008; 17: 1695-704.
5. Malhotra A, Elbein SC, Ng MC, Duggirala R, Arya R, Imperatore G, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of quantitative lipid traits in families ascertained for type 2 diabetes. Diabetes 2007; 56: 890-6.
6. Arya R, Blangero J, Williams K, Almasy L, Dyer TD, Leach RJ, et al. Factors of insulin resistance syndrome--related phenotypes are linked to genetic locations on chromosomes 6 and 7 in nondiabetic mexican-americans. Diabetes 2002; 51: 841-7.
7. An P, Freedman B I, Hanis C L, Chen YD, Weder AB, Schork NJ, et al. Genome-wide linkage scans for fasting glucose, insulin, and insulin resistance in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Blood Pressure Program: evidence of linkages to chromosome 7q36 and 19q13 from meta-analysis. Diabetes 2005; 54: 909-14.
8. Coburn CT, Knapp FF Jr, Febbraio M, Beets AL, Silverstein RL, Abumrad NA. Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissues of CD36 knockout mice. J Biol Chem 2000; 275: 32523-9.
9. Collot-Teixeira S, Martin J, McDermott-Roe C, Poston R, McGregor JL. CD36 and macrophages in atherosclerosis. Cardiovasc Res 2007; 75: 468-77.
10. Hirano K, Kuwasako T, Nakagawa-Toyama Y, Janabi M, Yamashita S, Matsuzawa Y. Pathophysiology of human genetic CD36 deficiency. Trends Cardiovasc Med 2003; 13: 136-41.
11. Febbraio M, Abumrad NA, Hajjar DP, Sharma K, Cheng W, Pearce SF, et al. A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism. J Biol Chem 1999; 274: 19055-62.
12. Morii T, Ohno Y, Kato N, Hirose H, Kawabe H, Hirao K, et al. CD36 single nucleotide polymorphism is associated with variation in low-density lipoprotein-cholesterol in young Japanese men. Biomarkers 2009; 14: 207-12.
13. Meex SJ, van der Kallen CJ, van Greevenbroek MM, Eurlings PM, El Hasnaoui M, Evelo CT, et al. Up-regulation of CD36/FAT in preadipocytes in familial combined hyperlipidemia. FASEB J 2005; 19: 2063-5.
14. Lepretre F, Linton KJ, Lacquemant C, Vatin V, Samson C, Dina C, et al. Genetic study of the CD36 gene in a French diabetic population. Diabetes Metab 2004; 30: 459-63.
15. Zabetian A, Hadaegh F, Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian adult population, concordance between the IDF with the ATPIII and the WHO definitions. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77: 251-7.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16: 1215.
20. 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; 120: 1640-5.
21. Azizi F, Khalili D, Aghajani H, Esteghamati A, Hosseinpanah F, Delavari A, et al. Appropriate waist circu-

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

mference cut-off points among Iranian adults: the first report of the Iranian National Committee of Obesity. Arch Iran Med 2010; 13: 243-4.
22. Coon H, Leppert MF, Eckfeldt JH, Oberman A, Myers RH, Peacock JM, et al. Genome-wide linkage analysis of lipids in the Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Blood Pressure Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1969-76.
23. Heni M, Mussig K, Machicao F, Machann J, Schick F, Claussen CD, et al. Variants in the CD36 gene locus determine whole-body adiposity, but have no independent effect on insulin sensitivity. Obesity (Silver Spring) 2011; 19: 1004-9.20966915
24. Bokor S, Legry V, Meirhaeghe A, Ruiz JR, Mauro B, Widhalm K, et al. Single-nucleotide Polymorphism of CD36 Locus and Obesity in European Adolescents. Obesity 2010; 18: 1398-1403.
25. Yun YM, Song EY, Song SH, Song J, Kim JQ. CD36 polymorphism and its relationship with body mass index and coronary artery disease in a Korean population. Clin Chem Lab Med 2007; 45: 1277-82.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

Original Article

Association of rs10499859 A>G and rs13246513 C>T Variants of CD36 Gene and Metabolic Syndrome: TLGS

Zadeh Vakili A[1], Faam A[1], Daneshpour M[1], Hedayati M[1], Azizi F[2]

[1]Obesity Research Center, & [2]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Science of Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 25/06/2012 **Accepted**: 16/10/2012

Abstract

Introduction: CD36 is a key protein involved in regulating the uptake and utilization of fatty-acids in heart and skeletal muscle. The aim of this study is to assess the association between rs10499859 A>G and rs13246513 C>T polymorphisms of CD36 gene and metabolic syndrome (MetS). Materials and Methods: In this case-control study, 140 subjects with MetS and 187 healthy ones were randomly selected from among the Tehran Lipid and Glucose Study population. Biochemical and anthropometrical variables were measured, and polymorphisms were examined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. Results: Case and control groups did not differ in allele and genotype frequencies for these SNPs. Under a dominant model, A and T alleles of these SNPs were significantly associated with elevated levels of HDL-C, before age and sex adjustment (P 0.027 and 0.016 respectively). A allele carriers had significantly increased levels of BMI compared to G allele carriers after adjustment for MetS, and under the dominant model (P= 0.009). Presence of G allele was also significantly associated with increased diastolic blood pressure (P= 0.016) before adjustment for confounders, using a recessive model. Conclusion: The results of this study show that genetic variation of CD36 gene was associated with metabolic risk factors such as HDL-C and BMI. Although the effect of each SNP polymorphism plays a small role, it depends specifically on their interaction with environmental factors.

Keywords: Metabolic syndrome, CD36 polymorphisms, rs10499859, rs13246513, HDL-C, Tehran

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]