

## همراهی پلی مورفیسم A5 با نمایه چربی ها در جمعیت بابل

شهلا شجاعی<sup>۱</sup>، سهراب حلالخور<sup>(PhD)\*</sup><sup>۲</sup>، سیدفرزاد جلالی<sup>(MD)</sup><sup>۳</sup>، کریم الله حاجیان<sup>(PhD)</sup><sup>۴</sup>، راحله عطائی<sup>(MSc)</sup><sup>۱</sup>

حسین ندیمی<sup>(MD)</sup><sup>۵</sup>، محمدرضا زاهدپاشا<sup>(BSc)</sup><sup>۶</sup>

- ۱- دانشگاه علوم پزشکی بابل
- ۲- گروه بیوشیمی - بیوفیزیک دانشگاه علوم پزشکی بابل
- ۳- گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی بابل
- ۴- گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل
- ۵- آزمایشگاه پارس - بابل

دریافت: ۸۸/۳/۲۵، اصلاح: ۸۸/۷/۸، پذیرش: ۸۸/۹/۱۸

### خلاصه

**سابقه و هدف:** ژن آپولیپوپروتئین A5 نقش مهمی در تنظیم چربی های پلاسمای ایفا می کند و نقص پروتئین حاصل از آن باعث افزایش تری گلیسرید پلاسمای شود. این مطالعه به منظور بررسی اثر پلی مورفیسم شایع این ژن در جمعیت بابل، جهت تعیین همراهی آن با نمایه چربی های پلاسمای انجام شد. افراد به دو گروه تری گلیسرید پایین (۹۹ نفر با تری گلیسرید کمتر از  $100\text{mg/dl}$ ) و تری گلیسرید بالا (۱۰۰ نفر با تری گلیسرید بیشتر از  $150\text{mg/dl}$ ) زیر نظر پزشک متخصص و با توجه به سابقه و پرونده آنها، تقسیم شدند. میزان متغیرهای بیوشیمیابی و تن سنجی (BMI، W/H) آنها اندازه گیری شد. قطعه ژن مورد نظر با روش PCR تکنیک و پلی مورفیسم با روش RFLP و با استفاده از آنزیم MseI تعیین و مورد مقایسه قرار گرفت.

**یافته ها:** فراوانی ال C در جمعیت با تری گلیسرید بالا /۰.۲۱ و در جمعیت با تری گلیسرید پایین /۰.۱۱ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $p=0.02$ ). همچنین همراهی معنی داری بین تری گلیسرید سرم ( $P=0.16$ ) و حضور ال C در دو گروه تری گلیسرید بالا و تری گلیسرید پایین یافت شد. حمل ال C در مقابل ژنتیک TT شانس تری گلیسرید بالا را  $1/97$  برابر افزایش داد (فاصله اطمینان  $= 95/3/68-1/35$ ).

**نتیجه گیری:** نتیجه این مطالعه نشان داد که بین پلی مورفیسم A5 با میزان تری گلیسرید در انسان ارتباط وجود دارد. بنابراین بررسی ژنتیکی افراد با تری گلیسرید بالا جهت بررسی وجود ال C و شناسایی افراد در معرض خطر بیماریهای قلبی - عروقی پیشنهاد می گردد.

### واژه های کلیدی: آپولیپوپروتئین A5 پلی مورفیسم، تری گلیسرید.

### مقدمه

اعتقاد بر آن است که اختلال در متابولیسم چربی های پلاسمای و لیپوپروتئین ها یک عامل خطرزا در بروز این بیماری هاست (۲-۴). با توجه با آن که مطالعات انجام شده تری گلیسرید بالا را به عنوان یک عامل خطرزا مستقل در بروز بیماری های قلبی عروقی معرفی کرده اند (۵)، بررسی پلی مورفیسم های ژن هایی که

با وجود دستاوردهای عظیم بدست آمده هنوز بیماری های قلبی عروقی یکی از رایجترین بیماری های غیر واگیر در ایران و جهان است که هر ساله تلفات و هزینه های سنگینی را به جامعه تحمل می کند (۱). بروز این بیماری ها بستگی به عوامل متعددی دارد و با هر دو عامل محیطی و ژنتیکی همراهی نشان داده اند.

□ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۷۱۰۱۲۹۵ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

\* مسئول مقاله:

آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، گروه بیوشیمی - بیوفیزیک، تلفن: ۰۱۱۱-۲۱۹۰۵۶۹

داشته و یا در دو هفته قبل از نمونه‌گیری کاهش وزن شدید داشتند، وارد مطالعه نشدند. ۱۹۹ نفر فرد انتخاب شده به دو گروه بیمار با تری گلیسرید بیش از ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر و تری گلیسرید کمتر از  $10^3$  میلی گرم در دسی لیتر تقسیم شدند.

**آزمایشات بیوشیمیایی:** از هر فرد پس از یک شب ناشتاپی، ۱۰ میلی لیتر خون گرفته شد که ۵ میلی لیتر آن به یک لوله لخته جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی و ۵ میلی لیتر دیگر به یک لوله حاوی ضد انعقاد EDTA جهت استخراج DNA منتقل شد و تا زمان استخراج DNA در فریزر  $-20^\circ\text{C}$  درجه سانتی گراد نگهداری شد. سرم بالافاصله پس از لخته شدن خون جدا شد و مقادیر قند، تری گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL-C، آن‌ها توسط دستگاه BS-300 MINDRAY و با استفاده از کیت‌های پارس آزمون ایران (تحت لیسانس DIASIS آلمان) اندازه‌گیری شد. مقادیر TSH آن‌ها با استفاده از روش ELISA و با دستگاه AWARENESE مدل Stat Fax-2100 با کیت (Q1) (DIAPLUS, INC (آمریکا)) اندازه گیری شد.

**روش‌های ژنتیکی:** این افراد توسط روش Salting out استخراج و در دمای  $4^\circ\text{C}$  درجه سانتی گراد نگهداری شدند. قطعه ژنی مورد نظر با استفاده از روش PCR و مخلوط ۲۵ میکرومولیتری از ۲ واحد آنزیم SmarTaq (شرکت سیناژن ایران)، بافر  $\times 10$ ، SmarTaq، پرایمر AV6F ۵۰۰ نانومولار ۵۰۰ AV6R (GATTGATTCAAGATGCATTTAGGAC)، نانومولار (CCCCAGGAACCTGGAGCGAAATT)، میکرومولار مخلوط  $2/5$  dNTP، میکرومولار  $2\text{MgCl}_2$ ، یک میکروولیتر از میکرومولار و آب دیونیزه تا حجم ۲۵ میکروولیتر در دستگاه ترموسیکلر PCR تکثیر شد. PRIMUS(MWG-Biotech) با برنامه  $95^\circ\text{C}$  به مدت  $30\text{ s}$  دقتیقه و به دنبال آن  $30^\circ\text{C}$  سیکل با  $94^\circ\text{C}$  به مدت  $15\text{ s}$  ثانیه،  $55^\circ\text{C}$  به مدت  $30\text{ s}$  ثانیه و  $72^\circ\text{C}$  به مدت  $30\text{ s}$  ثانیه در پایان دمای  $72^\circ\text{C}$  به مدت  $3\text{ s}$  دقتیقه انجام شد. محصولات بوسیله آنزیم محدود کننده MseI یا Tru1I مورد هضم قرار گرفته و سپس روی ژل آگارز  $3\%$  تکثیر شده و پس از رنگ‌آمیزی توسط اتیدیوم بروماید توسط دستگاه ترانس‌لومیناتور SYNGENE و سیستم ژل داکت INGENIUS(SYNGENE BIO IMAGING) عکس برداری شد. ژنتیپ‌ها توسط دو فرد و بدون اطلاع از آن که در گروه مورد یا شاهد هستند، خوانده شدند که در صورت حضور ال شایع T دو قطعه  $167\text{ bp}$  و  $20\text{ bp}$  جفت بازی قابل تفکیک بود.

**روش‌های آماری:** محاسبه فراوانی ال‌ها در گروه‌های تری گلیسرید پایین و بالا با استفاده از آزمون  $X^2$  و مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی و تن سنجی بین حاملین ال C و افراد با ژنتیپ TT با استفاده از آزمون independent T-test و برای تعیین نسبت شانس با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک تجزیه و تحلیل و  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

سن افراد بین ۳۰ تا ۷۴ سال بود. دو گروه مورد  $50\text{ نفر}$  مرد و  $50\text{ نفر}$  زن در گروه کنترل  $50\text{ زن}$  و  $49\text{ مرد}$  بودند. این نتایج حاکی از آن است که توزیع الها

در تنظیم میزان تری گلیسرید نقش دارند، در شناسایی افراد در معرض خطر بیماری‌های قلبی – عروقی کمک کننده خواهد بود. آپولیپوپروتئین A5 که زن آن اولين بار در سال ۲۰۰۱ معرفی شد، همبستگی زیادی با میزان تری گلیسرید پلاسمای دارد (۶). این زن روی کروموزوم ۱۱q23 در ناحیه بالا دست مجموعه ژنی APOA1/APOC3/APOA4 که به عنوان یک مجموعه موثر در متابولیسم چربی‌ها شناخته شده، واقع است و دارای ۴ اگزون است که یک پروتئین ۳۶۶ اسید آمینه‌ای را کد می‌کند. آپولیپوپروتئین A5 در غلظتی به مراتب کمتر از سایر آپولیپوپروتئین‌ها به پلاسما ترشح می‌شود و در گردش خون همراه با VLDL، HDL و شیلومیکرون یافت شده است (۷). اگرچه نحوه دقیق عملکرد این آپولیپوپروتئین مشخص نیست اما تحقیقات صورت گرفته بر روی مدل‌های حیوانی تاثیر قوی آن بر میزان تری گلیسرید پلاسما را تشان داده‌اند. غلظت تری گلیسرید پلاسما در موش‌های ترانس-ژنیک که بیان زیاده آپولیپوپروتئین A5 انسانی را داشتند  $1/3$  برابر موش‌های کنترل بوده است، در حالی که موش‌هایی که زن آپولیپوپروتئین A5 آنها حذف شده بود میزان تری گلیسرید آنها  $4$  برابر میزان تری گلیسرید موش‌های کنترل بوده است (۶). همچنین موش‌هایی که بیان زیاده آپولیپوپروتئین A5 موشی بواسطه آدونوپروس را داشتند کاهش  $60\text{--}70\%$  درصد میزان تری گلیسرید سرم را نشان دادند که با کاهش محتوای تری گلیسرید VLDL همراه بوده است (۸). با در نظر گرفتن غلظت بسیار کم آن در پلاسما در مقایسه با سایر لیپوپروتئین‌ها این تاثیر قوی به نقش آن در ترشح VLDL نسبت داده شده است (۹). مطالعات بسیاری در جمعیت‌های مختلف بر روی پلی‌مورفیسم‌هایی از این زن از جمله پلی‌مورفیسم ۱131T>C، C.56C>T، C.553G>T، -3A>G، 1259T>C انجام شد که از آن میان پلی‌مورفیسم ۱131T>C – بیشترین همراهی را با میزان تری گلیسرید پلاسما داشته است (۱۰-۱۷). علاوه بر آن تحقیقات حاکی از همراهی این پلی‌مورفیسم با بیماری‌های قلبی عروقی موجود است (۱۸-۲۰). برای اولين بار در ایران، به منظور بررسی تاثیر ژنتیکی آپولیپوپروتئین A5 بر نمایه چربی‌ها ژنتیپ پلی‌مورفیسم C-1131T>C در جمعیت بابل انتخاب شد تا ارتباط آن با سطح تری گلیسرید و HDL در مردم بابل مشخص گردد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد – شاهدی بر روی  $199$  نفر از افراد مراجعه کننده به آزمایشگاه پارس بابل جهت انجام آزمایشات روتین، انجام شد. افراد در دو گروه کنترل و بیمار زیر نظر پزشک متخصص و با توجه به سابقه و پرونده شان تقسیم شدند. افراد بین  $30$  تا  $74$  سال سن داشته و پس از امضای موافقت نامه، پرسش نامه‌ای را که حاوی اطلاعات راجع به محل تولد، سکونت، سن، جنس، مصرف سیگار و سابقه بیماری‌ها و مصرف داروی آن‌ها بود، پر کردند و مشخصات تن-سنجی شامل قد، وزن، دور کمر، دور باسن، نسبت دور کمر به دور باسن و نمایه توده بدنی در آن‌ها توسط یک فرد تعلیم دیده این بیماری‌ها مصرف بیماری شامل و تیروئید داشتند و داروهایی در جهت درمان این بیماری‌ها مصرف می‌کردند و یا مقادیر قند و TSH آن‌ها غیر طبیعی بود از مطالعه کنار گذاشته شدند. هم چنین افرادی که داروهای موثور بر متابولیسم چربی‌ها مصرف می‌کردند و یا کلسترول آن‌ها بیش از  $300$  میل گرم در دسی لیتر بود و سابقه مصرف الکل

با قرار دادن حاملین ال C (CT,CC) در یک گروه و مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی آن با گروه TT مشخص شد که میانگین تری گلیسرید در افراد با ژنتیپ TT  $153/46 \pm 87/80$  است، در حالیکه در حاملین ال C به  $195/69 \pm 154/36$  که بطور معنی داری بالاتر است (جدول ۲). با تفکیک حاملین ال C (CT,CC) و ژنتیپ TT به دو گروه زن و مرد و مقایسه متغیرهای بیوشیمیایی و تن سنجی آنها اختلاف تری گلیسرید بین حاملین ال C و ژنتیپ TT در مردان همچنان معنی دار باقی ( $p=0.27$ ) اما در زنان این اختلاف معنی دار نیست (جدول ۳)، این در حالی است که فراوانی ال C در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی داری ندارد ( $p=0.89$ ). بررسی نسبت شانس (OR) بروز تری گلیسرید بالا بین حاملین ال C در مقابل ژنتیپ TT نشان داد که این نسبت در حاملین ال C  $1/97$  برابر افراد با ژنتیپ TT است ( $p=0.34$ ) (CI=1/0.5-3/68).

وقتی نسبت شانس با نمایه توده بدنی تطبیق داده شد، این نسبت همچنان دو برابر بود اما از نظر آماری معنی داری نبود. نسبت شانس بروز تری گلیسرید بالا به ازای هر واحد افزایش نمایه توده بدنی نیز نشان داد که به ازای افزایش هر واحد نمایه توده بدنی شانس بروز تری گلیسرید بالا  $1/16$  برابر افزایش می یابد (جدول ۴).

در دو گروه تری گلیسرید بالا و پایین با میزان تری گلیسرید همراهی دارد. فراوانی ال نادر C در گروه تری گلیسرید بالا  $2/21$  است در حالیکه در گروه تری گلیسرید پایین فراوانی آن  $11/0$  است. تعداد افراد هموژیگوت CC در گروه تری گلیسرید بالا ۵ نفر است، این در حالی است که هیچ فرد هموژیگوت CC در گروه تری گلیسرید پایین شناسایی نشد. تعداد افراد هتروژیگوت TC در گروه تری گلیسرید بالا  $31$  نفر است در حالیکه این تعداد در گروه تری گلیسرید پایین به  $22$  نفر کاهش یافته است (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی و درصد ژنتیپ >C بر حسب وضعیت تری گلیسرید

تعداد ژنتیپ	تری گلیسرید	بالا <sup>۱</sup>	پایین <sup>۲</sup>
APOA5-1131T>C	(%)	(%)	(%)
	۶۴/۷۷	۴۶/۷۷	۸/۷۷
	۳۱/۳۲	۲۲/۲۲	۲/۲۲
	۰/۵	۰/۰	۰/۰
جمع	۱۰۰	۹۹	۹۹
۱: تری گلیسرید بالا، ۲: تری گلیسرید پایین $102 \text{ mg/dl}$ , $150 \text{ mg/dl}$			

جدول ۲. میانگین  $\pm$  انحراف معیار متغیرهای بیوشیمیایی و تن سنجی بر حسب وضعیت ژنتیپ

P	مقدار	TT		CT و CC		مقادیر
		mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	
.0/016	۱۵۳/۴۶ $\pm$ ۸۷/۸۰	۱۹۵/۶۹ $\pm$ ۱۵۴/۳۶	(mg/dl)	تری گلیسرید		
.0/565	۱۹۶/۵ $\pm$ ۳۹/۹۸	۲۰۰/۱۲ $\pm$ ۴۱/۶۷	(mg/dl)	کلسترول		
.0/537	۱۱۹/۴۶ $\pm$ ۳۱/۷۳	۱۱۶/۴۸ $\pm$ ۲۸/۳	(mg/dl)	LDL		
.0/247	۴۷/۱۹ $\pm$ ۱۳/۱۹	۴۴/۷۴ $\pm$ ۱۴/۲	(mg/dl)	HDL		
.0/686	۹۵/۹۸ $\pm$ ۹/۷۸	۹۵/۹۸ $\pm$ ۸/۷۷	(mg/dl)	قند		
.0/260	۲۸/۵ $\pm$ ۴/۶۸	۲۹/۴ $\pm$ ۶/۱۶	(Kg/m2)	نمایه توده بدنی		
.0/229	۰/۹ $\pm$ ۰/۰۸۳	۰/۸۹ $\pm$ ۰/۰۶۸	(Kg/m2)	دور کمر به دور باسن		

جدول ۳. میانگین  $\pm$  انحراف معیار متغیرهای بیوشیمیایی و تن سنجی بر حسب وضعیت ژنتیپ و مقدار P آزمون به تفکیک دو گروه زن و مرد

P	مقدار	TT		TC و CC		مقادیر
		mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	
.0/027	مرد	۰/۳۱۰	۱۵۰ $\pm$ ۸۰/۳	۱۵۶ $\pm$ ۹۵/۰۹	۲۱۲ $\pm$ ۱۹۶/۴	تری گلیسرید (mg/dl)
.0/774	زن	۰/۶۳۳	۲۰۳ $\pm$ ۳۹/۰۴	۱۸۹ $\pm$ ۳۹/۸۶	۲۰۶ $\pm$ ۴۶/۴۸	کلسترول (mg/dl)
.0/223	مرد	۰/۶۱۶	۵۱/۲ $\pm$ ۱۳/۶	۴۳/۲ $\pm$ ۱۱/۵	۴۷/۵ $\pm$ ۱۴/۴	HDL (mg/dl)
.0/910	زن	۰/۶۶۴	۹۵/۵ $\pm$ ۱۰/۱	۹۷/۶ $\pm$ ۹/۳	۹۵/۳ $\pm$ ۸/۹	قند (mg/dl)
.0/137	مرد	۰/۸۴۵	۲۹/۴ $\pm$ ۴/۸۲	۲۷/۶ $\pm$ ۴/۳۹	۳۱/۲ $\pm$ ۷/۴۰	نمایه توده بدنی (Kg/m2)
.0/092	زن	۰/۸۶۹	۰/۸۹ $\pm$ ۸/۸۴	۰/۹۲ $\pm$ ۷/۲۵	۰/۸۵ $\pm$ ۵/۶۵	دور کمر به دور باسن

جدول ۴. نسبت شانس تطبیق شده ژنتیپ حامل C در مقابل TT در بروز تری گلیسرید بالا

متغیر	نسبت شانس	فاصله اطمینان (%)	pvalue
حامل C در مقابل TT	۲/۰۳	۴/۶۰-۸۹/۰	.0/۹۰
نمایه توده بدنی (BMI)	۱/۱۶	۱/۲۶-۰/۰۷	.0/۰۰

عروقی تری گلیسرید با فعال کردن لیپوپروتئین لیپاز کاهش دهد و یا با مهار تولید VLDL کبدی این کار را انجام دهد.

پلی مورفیسم 1131T>C در ناحیه پرموتور ژن آپولیپوپروتئین A5 قرار دارد و با در نظر گرفتن جایگاهش انتظار می رود روى تنظیم نسخه برداری ژن و بواسطه آن روى میزان آپولیپوپروتئین A5 سرم تاثیر بگذارد. عنصر پاسخ دهنده تکثیر کننده پرواکسیزمی (PPRE) در این ناحیه از پرموتور آپولیپوپروتئین A5 شناسایی شده و مشخص شده است که بیان آپولیپوپروتئین A5 بواسیله فیبراتهای عمل کننده از طریق PPAR $\alpha$  و PPRE افزایش یافته است (۲۳). همراهی میزان آپولیپوپروتئین A5 با نظر می‌رسد که حضور ال C با کاهش میزان شده است (۱۲ و ۷)، به این ترتیب میزان تری‌گلیسرید سرم در برخی مطالعات گزارش شده است. آپولیپوپروتئین A5 سرم سبب افزایش میزان تری‌گلیسرید سرم گردد (۱۹ و ۱۶) اما آپولیپوپروتئین A5 با توجه به آن که در مطالعاتی این همراهی مستقل از میزان آپولیپوپروتئین A5 بوده است، گروهی از پژوهشگران علت این تأثیرات را همراهی قوی این پلی مورفیسم با عدم تعادل در پلی مرفیسم های c-482T یا T-455C یا c-482T از آپولیپوپروتئین C3 می دانند که نزدیک ژن آپولیپوپروتئین A5 قرار دارند (۱۲). مطالعات مختلف همراهی این پلی مورفیسم با عدم تعادل در پلی مورفیسم 482C>T را گزارش کرده، درحالی که مطالعات دیگر این ارتباط را نفی کرده اند (۲۴-۲۷). پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی رابطه عدم تعادل پلی -482C>T از ژن آپولیپوپروتئین C3 با پلی مورفیسم 1131T>C بررسی شود.

بروز بیماری‌های قلبی عروقی به عوامل زیادی از جمله عوامل محیطی و روش زندگی بستگی دارد. عوامل ژنتیکی یکی از عوامل موثر در بروز این نوع بیماری‌ها و مستعد کننده شرایط برای بروز آن هاست. با در نظر گرفتن شیوع C<sub>1131T</sub>- در جمعیت با تری گلیسرید بالا در این مطالعه در مقایسه با شیوع ۱۱/۰ در جمعیت با تری گلیسرید پایین و در نظر گرفتن این حقیقت که تری گلیسرید یک عامل خطرزای مستقل برای این نوع بیماری‌هاست، پرداختن به بررسی ژنتیکی افراد اهمیت بیشتری پیدا می‌کند. مطالعات انجام شده بر روی جمعیت‌های چینی، کره‌ای و سفیدپستان حاکی از همراهی ال C این پلی‌مورفیسم با احتمال بروز بیماری‌های قلبی عروقی است (۲۵) و می‌توان انتظار داشت که این همراهی در جمعیت ما نیز معنی دار باشد. برای آزمون این نظریه نیاز به مطالعات بیشتر بر روی جمعیتی از بیماران قلبی عروقی و بررسی همراهی این بیماری با پلی‌مورفیسم C<sub>1131T</sub>- ژن آبولیپوپروتئین A5 است.

تقدیر و تشکر

بدينوسيله از معاونت تحقیقات و فن آوري دانشگاه علوم پزشكى بابل  
جهت حمایت مالی از تحقیق، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی دانشگاه علوم  
پزشكى بابل، به ویژه خانم دکتر هالة اخون نیاکی، همچین از پرسنل آزمایشگاه  
پارس به خاطر همکاری در تهیه نمونهها و انجام برخی آزمایشات و از گروه  
بیوفزیک دانشگاه علوم پزشكى بابل، به خصوص کارشناسان شاغل  
دیگر قیدان م گدد.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه فراوانی ال C این پلیمورفیسم در جمیعت با تری کلیسیرید بالا ۲۱٪ و در جمیعت با تری کلیسیرید پایین ۱۱٪ و در کل جمیعت مورد مطالعه ۱۶٪ بود که با فراوانی گزارش شده در جمیعت سفیدپوستان آسپانیولی (۰/۱۳) و ترکها (۰/۱۳) شباهت دارد، اما از فراوانی گزارش شده در آسیای شرقی (۰/۳۷-۰/۲۷) کمتر است (۰/۱۷) که این تفاوت با توجه به اختلاف نژادی با آنان طبیعی به نظر می رسد.

مطالعات دیگر نیز همراهی ال C پلیمورفیسم آپولیپوپروتئین A5 را با میزان تری گلیسرید پلاسما گزارش کرده اند (۱۹-۲۱ و ۱۳ و ۱۷ و ۱۲ و ۴). مطابق با این بررسی احتمال بروز تری گلیسرید بالا (بایانی ۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر) در حاملین ال C تقریباً دو برابر افراد با ژنوتیپ TT است. علاوه بر آن در این مطالعه همراهی ژنوتیپ C>T-1131 با گروههای تری گلیسرید بالا و پایین با نتایج حاصل از پژوهش انجام شده در جمعیت چینی مشابه است (۲۱). همراهی معنی دار بین حاملین ال C با میزان تری گلیسرید سرم در مردان، تایید کننده مطالعه انجام شده در جمعیت چینی است (۲۱). شاید این عدم همراهی نیاز به تعداد نمونه بیشتر برای بررسی در این جنس باشد چرا که در سایر مطالعات با تعداد نمونه بالا همراهی در هر دو جنس گزارش شده است (۱۲ و ۱۳ و ۴). مقادیر تری گلیسرید و HDL-C سرم اغلب با هم نسبت عکس دارند، این همراهی در برخی مطالعات گزارش شده است و در آن ها افزایش تری گلیسرید با کاهش HDL-C سرم همراه بوده است (۱۱ و ۱۲) اما در این مطالعه این ارتباط یافته نشده.

در این تحقیق بستگی معنی داری بین میزان کلسترول و LDL با ژنوتیپ C>1131T- پیدا نشد و این یافته منافاتی با یافته های سایر پژوهش ها که حتی با تعداد سیار بیشتر نمونه نیز انجام شد، ندارد (۱۶ و ۱۹ و ۲۱ و ۳۱ و ۹۱). در عین حال این مشاهدات نشان دهنده آن است که میانگین کلسترول در افراد با ژنوتیپ TT، ۱۹۶/۵ با حداقل ۹۰ است در حالیکه این میانگین در افراد با ژنوتیپ CC به ۲۲۹ با حداقل ۱۸۵ افزایش یافته است. هم چنین میانگین LDL در افراد با ژنوتیپ TT، ۱۱۹ با حداقل ۴۰ است در حالیکه این میانگین در افراد با ژنوتیپ CC به ۱۷۲ با حداقل ۱۰۲ افزایش یافته است، اگرچه این اختلافات از نظر آماری معنی دار نیست اما با در نظر گرفتن نقشی که میزان کلسترول و LDL سرم در بروز بیماری های قلبی عروقی بازی می کند، قابل تأمل است.

مکانیسم مولکولی اثر آپولیپوپروتئین A5 روی متابولیسم تری گلیسرید کاملاً واضح نیست. مشخص شده است که آپولیپوپروتئین A5 تمایل بالا و قابلیت ارتیجاع کم و کینتیک اتصالی آهسته‌ای را در بین سطوح آب گریز نشان می‌دهد (۲۲). خصوصیاتی که ممکن است تجمع ذرات غنی از تری گلیسرید را کاهش دهد. بعلاوه مشاهده کاهش میزان تری گلیسرید در جزء VLDL در مoshهای ترانس ژنیک در مطالعات در محیط آزمایشگاه نشان داده است که آپولیپوپروتئین A5 نوترکیب روی فعالیت لیپوپروتئین لیپاز اثر دارد و سبب افزایش، فعلیت آن می‌شود (۶).

هم چنین این مطالعات نشان داده اند که آپولیپوپروتئین A5 نوترکیب با لیپوپروتئین لیپاز تعامل داشته و سبب افزایش فعالیت آن می شود (۸). بنابراین آنلیپید و تئین A5 ممکن است ترکیبی کلیسید بد بلاسمای ایماسطه هیدرولن داشته باشد.

## Apolipoprotein A5-1131T>C Polymorphism Associated with Lipid Profile in Babol Population

**Sh. Shojaee (MSc)<sup>1</sup>, S. Halalkhor (PhD)<sup>2\*</sup>, S.F. Jalali (MD)<sup>3</sup>, K. Hajian (PhD)<sup>4</sup>, R. Ataie (MSc)<sup>1</sup>,  
 H. Nadimi (MD)<sup>5</sup>, M.R. Zahedpasha (BSc)<sup>5</sup>**

1. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
  2. Department of Biochemistry & Biophysics, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
  3. Cardiology Department, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
  4. Department of Social Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran,
  5. Pars Laboratory, Babol, Iran
- 

**Received: June 15<sup>th</sup> 2009, Revised: Sep 30<sup>th</sup> 2009, Accepted: Dec 9<sup>th</sup> 2009.**

### **ABSTRACT**

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Apolipoprotein A5 gene plays an important role in plasma lipid regulation. Protein deficiency of apolipoprotein A5 gene causes an increase in plasma triglyceride. The aim of this study was to assay the effect of apolipoprotein A5-1131T>C polymorphism associated with lipid profile in Babol population.

**METHODS:** This case-control study was performed on 199 people in Babol. They were divided into two groups under supervision of the specialist and with regard to their medical history and files: low triglyceride group (99 persons with triglyceride< 103 mg/dl) and high triglyceride group (100 persons with triglyceride> 150 mg/dl) and their biochemistry and anthropometric parameter were measured. The apolipoprotein A5 gene was amplified by PCR method and polymorphism was revealed by the use of MseI enzyme with RFLP method and then compared.

**FINDINGS:** Allele C frequency in people with high triglyceride was 0.21 and in people with low triglyceride was 0.11 that these differences were statistically significant ( $p=0.02$ ). Also, significant association was found between serum triglyceride ( $p=0.016$ ) and C allele in low and high triglyceride groups. Being carrier allele C versus TT genotype increased the chance of high triglyceride OR=1.97 times (95% CI=1.35-3.68).

**CONCLUSION:** Our study confirms the association of the APOA5 -1131T>C polymorphism with triglyceride levels in humans. Therefore, genetically evaluation of subjects with high triglyceride recommends to determine allele and diagnosis of cardiovascular patient.

**KEY WORDS:** *Apolipoprotein A5, Polymorphism, Triglyceride.*

---

\*Corresponding Author;

Address: Department of Biochemistry & Biophysics, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Tel: +98 111 2190569

E-mail: sohrabhalalkhor@yahoo.com

## References

1. Hatmi ZN, Tahvildari S, Gafarzadeh Motlag A, Sabouri Kashani A. Prevalence of coronary artery disease risk factors in Iran: a population based survey. *BMC Cardiovas Disord* 2007;7:32.
2. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260(13):1917-21.
3. Lamarche B, St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP. A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. *Can J Cardiol* 2001;17(8):859-65.
4. Ruiz-Narvaez EA, Yang Y, Nakanishi Y, Kirchdorfer J, Campos H. APOC3/A5 haplotypes, lipid levels, and risk of myocardial infarction in the Central Valley of Costa Rica. *J Lipid Res* 2005;46(12):2605-13.
5. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3(2):213-9.
6. Penacchio LA, Oliver M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001;294(5540):169-73.
7. O'Brien PJ, Alborn WE, Sloan JH, et al. The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins. *Clin Chem* 2005;51(2):351-9.
8. Fruchart-Najib J, Baugé E, Niculescu L-S, et al. Mechanism of triglyceride lowering in mice expressing human apolipoprotein A5. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;319(2):397-404.
9. Olofsson SO. The regulation of a regulator of plasma triglycerides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(6):1097-9.
10. Tang Y, Sun P, Guo D, et al. A genetic variant c.553G > T in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and altered triglyceride levels in a Chinese population. *Atherosclerosis* 2006;185(2):433-7.
11. Lee KW, Ayyobi AF, Frohlich JJ, Hill JS. APOA5 gene polymorphism modulates levels of triglyceride, HDL cholesterol and FERHDL but is not a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;176(1):165-72.
12. Vaessen SF, Schaap FG, Kuivenhoven JA, et al. Apolipoprotein A-V, triglycerides and risk of coronary artery disease: the prospective Epic-Norfolk Population Study. *J Lipid Res* 2006;47(9):2064-70.
13. Martinelli N, Trabetti E, Bassi A, et al. The 1131 T>C and S19W APOA5 gene polymorphisms are associated with high levels of triglycerides and apolipoprotein C-III, but not with coronary artery disease: an angiographic study. *Atherosclerosis* 2007;191(2):409-17.
14. Matsunaga A, Arishima H, Niimura H, et al. Strong linkage disequilibrium and association of -1131T>C and c.553G>T polymorphisms of the apolipoprotein A5 gene with hypertriglyceridemia in a Japanese population. *Circ J* 2007;71(5):746-52.
15. Jang Y, Kim JY, Kim OY, et al. The -1131T-->C polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with postprandial hypertriacylglycerolemia; elevated small, dense LDL concentrations; and oxidative stress in nonobese Korean men. *Am J Clin Nutr* 2004;80(4):832-40.
16. Huang MC, Wang TN, Wang HS, et al. The -1131T>C polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is related to hypertriglyceridemia in Taiwanese aborigines. *Kaohsiung J Med Sci* 2008;24(4):171-9.
17. Hodoglugil U, Tanyolac S, Williamson DW, Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein A-V: a potential modulator of plasma triglyceride levels in Turks. *J Lipid Res* 2006;47(1):144-53.
18. Hsu LA, Ko YL, Chang CJ, et al. Genetic variations of apolipoprotein A5 gene is associated with the risk of coronary artery disease among Chinese in Taiwan. *Atherosclerosis* 2006;185(1):143-9.

19. Jang Y, Paik JK, Hyun YJ, et al. The apolipoprotein A5 -1131TNC promoter polymorphism in Koreans: Association with plasma APOA5 and serum triglyceride concentrations, LDL particle size and coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2009;402(1-2):83-7.
20. Bi N, Yan SK, Li GP, Yin ZN, Chen BS. A single nucleotide polymorphism -1131T>C in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and alters triglyceride metabolism in Chinese. *Mol Genet Metab* 2004;83(3):280-6.
21. Baum L, Tomlinson B, Thomas GN. APOA5-1131T>C polymorphism is associated with triglyceride levels in Chinese men. *Clin Genet* 2003;63(5):377-9.
22. Weinberg RB, Cook VR, Beckstead JA, et al. Structure and interfacial properties of human apolipoprotein A-V. *J Biol Chem* 2003;278(36):34438-44.
23. Yamada Y, Kato K, Hibino T, et al. Prediction of genetic risk for metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007;191(2):298-304.
24. Ahituv N, Akiyama J, Chapman-Helleboid A, Fruchart J, Pennacchio LA. In vivo characterization of human APOA5 haplotypes. *Genomics* 2007;90(6):674-9.
25. Szalai C, Keszei M, Duba J, et al. Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased susceptibility for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;173(1):109-14.
26. Yamada Y, Matsuo H, Warita S, et al. Prediction of genetic risk for dyslipidemia. *Genomics* 2007;90(5):551-8.
27. Olivier M, Wang X, Cole R, et al. Haplotype analysis of the apolipoprotein gene cluster on human chromosome. *Genomics* 2004;83(5):912-23.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.