

همراهی پلی مورفیسم $1131T>C$ آپولیپروتئین A5 با نمایه چربی ها در جمعیت بابل

شهلا شجاعی^۱ (MSc)، سهراب حلالخور^{۲*} (PhD)، سیدفرزاد جلالی^۳ (MD)، کریم اله حاجیان^۴ (PhD)، راحله عطائی^۱ (MSc)،

حسین ندیمی^۵ (MD)، محمدرضا زاهدپاشا^۵ (BSc)

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 آپولیپروتئین A5 نقش مهمی در تنظیم چربی‌های پلاسما ایفا می‌کند و نقص پروتئین حاصل از آن باعث افزایش تری‌گلیسرید پلاسما می‌شود. این مطالعه به منظور بررسی اثر پلی‌مورفیسم شایع این ژن در جمعیت بابل، جهت تعیین همراهی آن با نمایه چربی‌های پلاسما انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مورد - شاهدی بر روی ۱۹۹ نفر از جمعیت بابل جهت انجام آزمایشات روتین به آزمایشگاه پارس بابل مراجعه کردند، انجام شد. افراد به دو گروه تری‌گلیسرید پایین (۹۹ نفر با تری‌گلیسرید کمتر از 103mg/dl) و تری‌گلیسرید بالا (۱۰۰ نفر با تری‌گلیسرید بیشتر از 150mg/dl) زیر نظر پزشک متخصص و با توجه به سابقه و پرونده آنها، تقسیم شدند. میزان متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی (BMI , W/H) آنها اندازه‌گیری شد. قطعه ژن مورد نظر با روش PCR تکثیر و پلی‌مورفیسم با روش RFLP و با استفاده از آنزیم MseI تعیین و مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: فراوانی آلل C در جمعیت با تری‌گلیسرید بالا $0/21$ و در جمعیت با تری‌گلیسرید پایین $0/11$ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/02$). همچنین همراهی معنی‌داری بین تری‌گلیسرید سرم ($P=0/016$) و حضور آلل C در دو گروه تری‌گلیسرید بالا و تری‌گلیسرید پایین یافت شد. حمل آلل C در مقابل ژنوتیپ TT شانس تری‌گلیسرید بالا را $1/97$ برابر افزایش داد (فاصله اطمینان $1/35-3/68$).

نتیجه‌گیری: نتیجه این مطالعه نشان داد که بین پلی‌مورفیسم $1131T>C$ آپولیپروتئین A5 با میزان تری‌گلیسرید در انسان ارتباط وجود دارد. بنابراین بررسی ژنتیکی افراد با تری‌گلیسرید بالا جهت بررسی وجود آلل و شناسایی افراد در معرض خطر بیماری‌های قلبی - عروقی پیشنهاد می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: آپولیپروتئین A5، پلی‌مورفیسم، تری‌گلیسرید.

مقدمه

اعتقاد بر آن است که اختلال در متابولیسم چربی‌های پلاسما و لیپوپروتئین‌ها یک عامل خطرزا در بروز این بیماری‌هاست (۴-۲). با توجه با آن که مطالعات انجام شده تری‌گلیسرید بالا را به عنوان یک عامل خطرزای مستقل در بروز بیماری‌های قلبی-عروقی معرفی کرده‌اند (۵)، بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن‌هایی که

با وجود دستاوردهای عظیم بدست آمده هنوز بیماری‌های قلبی-عروقی یکی از رایجترین بیماری‌های غیرواگیر در ایران و جهان است که هر ساله تلفات و هزینه‌های سنگینی را به جامعه تحمیل می‌کند (۱). بروز این بیماری‌ها بستگی به عوامل متعددی دارد و با هر دو عامل محیطی و ژنتیکی همراهی نشان داده‌اند.

□ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۷۱۰۱۲۹۵ دانشگاه علوم پزشکی بابل می‌باشد.
* مسئول مقاله:

e-mail: sohrabhalalkhor@yahoo.com

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 تری‌گلیسرید بیش از ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر و تری‌گلیسرید کمتر از ۱۰۳ میلی گرم در دسی لیتر تقسیم شدند.

آزمایشات بیوشیمیایی: از هر فرد پس از یک شب ناشتایی، ۱۰ میلی‌لیتر خون گرفته شد که ۵ میلی‌لیتر آن به یک لوله لخته جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی و ۵ میلی‌لیتر دیگر به یک لوله حاوی ضد انعقاد EDTA جهت استخراج DNA منتقل شد و تا زمان استخراج DNA در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سرم بلافاصله پس از لخته شدن خون جدا شد و مقادیر قند، تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL-C و HDL آن‌ها توسط دستگاه BS-300 MINDRAY و با استفاده از کیت‌های پارس‌آزمون ایران (تحت لیسانس DIASIS آلمان) اندازه‌گیری شد. مقادیر TSH آن‌ها با استفاده از روش ELISA و با دستگاه AWARENESE مدل Stat Fax-2100 و با کیت DIAPLUS, INC (Q1) (آمریکا) اندازه‌گیری شد.

روش‌های ژنتیکی: DNA این افراد توسط روش Salting out استخراج و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. قطعه ژنی مورد نظر با استفاده از روش PCR و مخلوط ۲۵ میکرولیتری از ۲ واحد آنزیم SmarTaq (شرکت سینازن ایران)، بافر ۱× SmarTaq، پرایمر AV6F ۵۰۰ نانومولار (GATTGATTCAAGATGCATTTAGGAC)، پرایمر AV6R ۵۰۰ نانومولار (CCCCAGGAAGCTGGAGCGAAATT)، ۲/۵ میلی‌مولار $MgCl_2$ ، یک میکرولیتر از DNA و آب دیونیزه تا حجم ۲۵ میکرولیتر در دستگاه ترموسیکلر PRIMUS (MWG-Biotech) تکثیر شد. PCR با برنامه ۹۵°C به مدت ۱۲ دقیقه و به دنبال آن ۳۰ سیکل با ۹۴°C به مدت ۱۵ ثانیه، ۵۵°C به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲°C به مدت ۳۰ ثانیه و در پایان دمای ۷۲°C به مدت ۳ دقیقه انجام شد. محصولات بوسیله آنزیم محدودکننده MseI یا TruI مورد هضم قرار گرفته و سپس روی ژل آگارز ۳٪ تفکیک شده و پس از رنگ‌آمیزی توسط اتیدیوم بروماید توسط دستگاه ترانس‌لومیناتور SYNGENE و سیستم ژل‌داکت INGENIUS (SYNGENE BIO IMAGING) عکس‌برداری شد. ژنوتیپ‌ها 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 ۱۶۷ و ۲۰ جفت بازی و در صورت حضور ال نادر C تنها یک قطعه هضم نشده ۱۸۷ جفت بازی قابل تفکیک بود.

روش‌های آماری: محاسبه فراوانی ال‌ها در گروه‌های تری‌گلیسرید پایین و بالا با استفاده از آزمون X^2 و مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی بین حاملین ال C و افراد با ژنوتیپ 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 ۵۰ نفر مرد و ۵۰ نفر زن در گروه کنترل ۵۰ زن و ۴۹ مرد بودند. این نتایج حاکی از آن است که توزیع ال‌ها

در تنظیم میزان تری‌گلیسرید نقش دارند، در شناسایی افراد در معرض خطر بیماری‌های قلبی - عروقی کمک کننده خواهد بود. آپولیپروتئین A5 که ژن آن اولین بار در سال ۲۰۰۱ معرفی شد، همبستگی زیادی با میزان تری‌گلیسرید پلاسما دارد (۶و۷). این ژن روی کروموزوم 11q23 و 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 اسیدآمینه‌ای را کد می‌کند. آپولیپروتئین A5 در غلظتی به مراتب کمتر از سایر آپولیپروتئین‌ها به پلاسما ترشح می‌شود و در گردش خون همراه با HDL، VLDL و شیلومیکرون یافت شده است (۷). اگرچه نحوه دقیق عملکرد این آپولیپروتئین مشخص نیست اما تحقیقات صورت گرفته بر روی مدل‌های حیوانی تاثیر قوی آن بر میزان تری‌گلیسرید پلاسما را نشان داده‌اند. غلظت تری‌گلیسرید پلاسما در موش‌های ترانس‌ژنیک که بیان زیاده آپولیپروتئین A5 انسانی را داشتند ۱/۳ برابر موش‌های کنترل بوده است، در حالی که موش‌هایی که ژن آپولیپروتئین A5 آنها حذف شده بود میزان تری‌گلیسرید آنها ۴ برابر میزان تری‌گلیسرید موش‌های کنترل بوده است (۶). همچنین موش‌هایی که بیان زیاده آپولیپروتئین A5 موشی بواسطه آدنوویروس را داشتند کاهش ۷۰-۶۰ درصد میزان تری‌گلیسرید سرم را نشان دادند که با کاهش محتوای تری‌گلیسرید 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 ژن از جمله پلی‌مورفیسم $1131T > C$ ، $c.56C > G$ ، $C.553G > T$ ، $-3A > G$ ، $1259T > C$ انجام شد که از آن میان پلی‌مورفیسم $1131T > C$ - بیشترین همراهی را با میزان تری‌گلیسرید پلاسما داشته است (۱۷-۱۰). علاوه بر آن تحقیقات حاکی از همراهی این پلی‌مورفیسم با بیماری‌های قلبی‌عروقی موجود است (۲۰-۱۸). برای اولین بار در ایران، به منظور بررسی تاثیر ژنتیکی آپولیپروتئین A5 بر نمایه چربی‌ها ژنوتیپ پلی‌مورفیسم $1131T > C$ - در جمعیت بابل انتخاب شد تا ارتباط آن با سطح تری‌گلیسرید و HDL در مردم بابل مشخص گردد.

مواد و روشها

این مطالعه مورد - شاهدهی بر روی ۱۹۹ 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 ۳۰ تا ۷۴ سال سن داشته و پس از امضا 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 اندازه‌گیری شد. افرادی که سابقه بیماری دیابت 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 موثر بر متابولیسم چربی‌ها مصرف می‌کردند و یا کلسترول آن‌ها بیش از ۳۰۰ 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 ژنوتیپ TT $154/36 \pm 195/69$ است، در حالی که در حاملین ال C به تفکیک حاملین ال C (CT,CC) و ژنوتیپ TT به دو گروه زن و مرد و مقایسه متغیرهای بیوشیمیایی و تن سنجی آن ها اختلاف تری گلیسرید بین حاملین ال C و ژنوتیپ TT در مردان همچنان معنی دار باقی (p=0/027) 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 ژنوتیپ TT نشان داد که این نسبت در حاملین ال C ۱/۹۷ برابر افراد با ژنوتیپ TT است (p=0/034) (CI=۱/۰۵-۳/۶۸).

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 ۱/۱۶ 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 ۰/۲۱ است در حالی که در گروه تری گلیسرید پایین فراوانی آن ۰/۱۱ است. تعداد افراد هموزیگوت CC در گروه تری گلیسرید بالا ۵ نفر است، این در حالی است که هیچ فرد هموزیگوت CC در گروه تری گلیسرید پایین شناسایی نشد. تعداد افراد هتروزیگوت TC در گروه تری گلیسرید بالا ۳۱ نفر است در حالی که این تعداد در گروه تری گلیسرید پایین به ۲۲ نفر کاهش یافته است (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی و درصد ژنوتیپ C>T-1131 APOA5 بر

حسب وضعیت تری گلیسرید

تری گلیسرید	بالا ^۱	پایین ^۲
تعداد ژنوتیپ		
APOA5-1131T>C	۶۴ (۶۴٪)	۷۷ (۷۷٪)
	۳۱ (۳۱٪)	۲۲ (۲۲٪)
	۵ (۵٪)	۰ (۰٪)
جمع	۱۰۰	۹۹
۱: تری گلیسرید بالا ۱۵۰ mg/dl، ۲: تری گلیسرید پایین ۱۰۲ mg/dl		

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

مقادیر	CT ₂ CC	mean $\pm$ SD	TT	mean $\pm$ SD	P مقدار
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۹۵/۶۹ $\pm$ ۱۵۴/۳۶	۱۵۳/۴۶ $\pm$ ۸۷/۸۰	۰/۰۱۶		
کلسترول (mg/dl)	۲۰۰/۱۲ $\pm$ ۴۱/۶۷	۱۹۶/۵۳ $\pm$ ۳۹/۹۸	۰/۵۶۵		
LDL (mg/dl)	۱۱۶/۴۸ $\pm$ ۲۸/۳	۱۱۹/۴۶ $\pm$ ۳۱/۷۳	۰/۵۳۷		
HDL (mg/dl)	۴۴/۷۴ $\pm$ ۱۴/۲	۴۷/۱۹ $\pm$ ۱۳/۱۹	۰/۲۴۷		
قند (mg/dl)	۹۵/۹۸ $\pm$ ۸/۷۷	۹۵/۹۸ $\pm$ ۹/۷۸	۰/۶۸۶		
نمایه توده بدنی (Kg/m ²)	۲۹/۴ $\pm$ ۶/۱۶	۲۸/۵ $\pm$ ۴/۶۸	۰/۲۶۰		
دور کمر به دور باسن	۰/۸۹ $\pm$ ۰/۰۶۸	۰/۹ $\pm$ ۰/۰۸۳	۰/۲۲۹		

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

مقادیر	TC و CC	mean $\pm$ SD	TT	mean $\pm$ SD	P مقدار
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۷۸ $\pm$ ۹۰/۹	۲۱۲ $\pm$ ۱۹۶/۴	۱۵۶ $\pm$ ۹۵/۰۹	۱۵۰ $\pm$ ۸۰/۳	۰/۰۲۷
کلسترول (mg/dl)	۱۹۳ $\pm$ ۳۵/۴۳	۲۰۶ $\pm$ ۴۶/۴۸	۱۸۹ $\pm$ ۳۹/۸۶	۲۰۳ $\pm$ ۳۹/۰۴	۰/۷۷۴
HDL (mg/dl)	۴۱/۸ $\pm$ ۱۳/۶	۴۷/۵ $\pm$ ۱۴/۴	۴۳/۲ $\pm$ ۱۱/۵	۵۱/۲ $\pm$ ۱۳/۶	۰/۲۲۳
قند (mg/dl)	۹۶/۷ $\pm$ ۸/۷	۹۵/۳ $\pm$ ۸/۹	۹۷/۶ $\pm$ ۹/۳	۹۵/۵ $\pm$ ۱۰/۱	۰/۹۱۰
نمایه توده بدنی (Kg/m ²)	۲۷/۵ $\pm$ ۳/۶۸	۳۱/۲ $\pm$ ۷/۴۰	۲۷/۶ $\pm$ ۴/۳۹	۲۹/۴ $\pm$ ۴/۸۲	۰/۱۳۷
دور کمر به دور باسن	۰/۹۳ $\pm$ ۶/۱۴	۰/۸۵ $\pm$ ۵/۶۵	۰/۹۲ $\pm$ ۷/۲۵	۰/۸۹ $\pm$ ۸/۸۴	۰/۰۹۲

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

متغیر	نسبت شانس	فاصله اطمینان (۹۵٪)	pvalue
حامل C در مقابل TT	۲/۰۳	۰/۸۹-۴/۶۰	۰/۰۹۰
نمایه توده بدنی (BMI)	۱/۱۶	۱/۰۷-۱/۲۶	۰/۰۰۰

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه فراوانی الل C این پلی مورفیسیم در جمعیت با تری گلیسرید بالا ۰/۲۱ و در جمعیت با تری گلیسرید پایین ۰/۱۱ و در کل جمعیت مورد مطالعه ۰/۱۶ بود که با فراوانی گزارش شده در جمعیت سفیدپوستان اسپانیولی (۰/۱۳-۰/۱۶) و ترک‌ها (۰/۱۳) شباهت دارد، اما از فراوانی گزارش شده در آسیای شرقی (۰/۲۷-۰/۳۷) کمتر است (۱۷) که این تفاوت با توجه به اختلاف نژادی با آنان طبیعی به نظر می‌رسد.

مطالعات دیگر نیز همراهی الل C پلی مورفیسیم آپولیپوپروتئین A5 را با میزان تری گلیسرید پلاسما گزارش کرده‌اند (۲۱-۱۹ و ۱۷ و ۱۳ و ۱۲ و ۴). مطابق این بررسی احتمال بروز تری گلیسرید بالا (بالای ۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر) در حاملین الل C تقریباً دو برابر افراد با ژنوتیپ TT است. علاوه بر آن در این مطالعه همراهی ژنوتیپ $1131T>C$ با گروه‌های تری گلیسرید بالا و پایین با نتایج حاصل از پژوهش انجام شده در جمعیت چینی مشابهت دارد (۲۱). همراهی معنی‌دار بین حاملین الل C با میزان تری گلیسرید سرم در مردان، تأیید 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 (۱۳ و ۱۲ 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 آن‌ها افزایش تری گلیسرید با کاهش HDL-C سرم همراه بوده‌است (۱۲ و ۱۱) اما در این مطالعه این ارتباط یافت نشد.

در این تحقیق بستگی معنی‌داری بین میزان کلسترول و LDL سرم با ژنوتیپ $1131T>C$ پیدا نشد و این یافته منافاتی با یافته‌های سایر پژوهش‌ها که حتی با تعداد بسیار بیشتر نمونه نیز انجام شد، ندارد (۲۱ و ۱۹ و ۱۶ و ۱۳ و ۱۲). 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 ۱۳۷ با حداقل ۱۰۲ افزایش یافته است، اگرچه این اختلافات از نظر آماری معنی‌دار نیست اما در نظر گرفتن نقشی که میزان کلسترول و LDL سرم در بروز بیماری‌های قلبی عروقی بازی می‌کنند، قابل تامل است.

مکانیسم مولکولی اثر آپولیپوپروتئین A5 روی متابولیسم تری گلیسرید کاملاً واضح نیست. مشخص شده است که آپولیپوپروتئین A5 تمایل بالا و قابلیت ارتجاع کم و کینتیک اتصالی آهسته‌ای را در بین سطوح آب‌گریز نشان می‌دهد (۲۲). خصوصیتی که ممکن است تجمع ذرات غنی از تری گلیسرید را کاهش دهد. علاوه مشاهده کاهش میزان تری گلیسرید در جزء VLDL در موش‌های ترانس ژنیک در مطالعات در محیط آزمایشگاه نشان داده است که آپولیپوپروتئین A5 نو ترکیب روی فعالیت لیپوپروتئین لیپاز اثر دارد و سبب افزایش فعالیت آن می‌شود (۶).

همچنین این مطالعات نشان داده‌اند که آپولیپوپروتئین A5 نو ترکیب با لیپوپروتئین لیپاز تعامل داشته و سبب افزایش فعالیت آن می‌شود (۸). بنابراین آپولیپوپروتئین A5 ممکن است تری گلیسرید پلاسما را بواسطه هیدرولیز داخل

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

پلی مورفیسیم $1131T>C$ در ناحیه پروموتور ژن آپولیپوپروتئین A5 قرار دارد و با در نظر گرفتن جایگاهش انتظار می‌رود روی تنظیم نسخه برداری ژن و بواسطه آن روی میزان آپولیپوپروتئین A5 سرم تأثیر بگذارد. عنصر پاسخ دهنده تکثیر کننده پرواکسیز می (PPRE) در این ناحیه از پروموتور آپولیپوپروتئین A5 شناسایی شده و مشخص شده است که بیان آپولیپوپروتئین A5 بواسطه فیرتهای عمل کننده از طریق PPRE و PPAR α افزایش یافته است (۲۳). همراهی میزان آپولیپوپروتئین A5 با تری گلیسرید سرم در برخی مطالعات گزارش شده است (۱۲ و ۷)، به نظر می‌رسد که حضور الل C با کاهش میزان آپولیپوپروتئین A5 سرم سبب افزایش میزان تری گلیسرید سرم گردد (۱۹ و ۱۲) اما با توجه به آن که در مطالعاتی این همراهی مستقل از میزان آپولیپوپروتئین A5 بوده‌است، گروهی از پژوهشگران علت این تأثیرات را همراهی قوی این پلی مورفیسیم با عدم تعادل در پلی مورفیسیم های $482T$ -c یا $455C$ -T از آپولیپوپروتئین C3 می‌دانند که نزدیک ژن آپولیپوپروتئین A5 قرار دارند (۱۲). مطالعات مختلف همراهی این پلی مورفیسیم با عدم تعادل در پلی مورفیسیم $482C>T$ را گزارش کرده، درحالی که مطالعات دیگر این ارتباط را نفی کرده‌اند (۲۷-۲۴). پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی رابطه عدم تعادل پلی-مورفیسیم $482C>T$ از ژن آپولیپوپروتئین C3 با پلی مورفیسیم $1131T>C$ -ژن آپولیپوپروتئین A5 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 آن‌هاست. با در نظر گرفتن شیوع ۰/۲۱ الل C پلی مورفیسیم $1131T>C$ در جمعیت با تری گلیسرید بالا در این مطالعه در مقایسه با شیوع ۰/۱۱ 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 سفیدپوستان حاکی از همراهی الل C این پلی مورفیسیم با احتمال بروز بیماری‌های قلبی عروقی است (۲۵ و ۲۰ و ۱۹) و می‌توان انتظار داشت که این همراهی در جمعیت ما نیز معنی‌دار باشد. برای آزمون این نظریه نیاز به مطالعات بیشتر بر روی جمعیتی از بیماران قلبی عروقی و بررسی همراهی این بیماری با پلی مورفیسیم $1131T>C$ -ژن آپولیپوپروتئین A5 است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی بابل جهت حمایت مالی از تحقیق، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بابل، به ویژه خانم دکتر هاله اخوان نیایی، همچنین از پرسنل آزمایشگاه پارس به خاطر همکاری در تهیه نمونه‌ها و انجام برخی آزمایشات و از گروه بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه علوم پزشکی بابل، به خصوص کارشناسان شاغل در گروه قدردانی می‌گردد.

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

Sh. Shojae (MSc)¹, S. Halalkhor (PhD)^{2*}, S.F. Jalali (MD)³, K. Hajian (PhD)⁴, R. Ataie (MSc)¹,
H. Nadimi (MD)⁵, M.R. Zahedpasha (BSc)⁵

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 15th 2009, Revised: Sep 30th 2009, Accepted: Dec 9th 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. Pennacchio 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. *Arteriscler 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, Keszey 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.