Archive of SID

ارتباط بین فعالیت آنزیم پاراکسوناز/آریل استراز با سطوح لیپیدی سرم

دکتر محمداسماعیل افضل‌پور[1]- دکتر رضا قراخانلو[2]- دکتر عباسعلی گائینی[3]- علی ثقه‌الاسلامی[4]

چکیده

زمینه و هدف: پاراکسوناز (PON)/ آریل استراز (ARE) سرم انسان، آنزیمی است که توسط کبد ساخته می‌شود و نقش آن هیدرولیز ترکیبات ارگانوفسفاتی در پستانداران و مقاومت در برابر آتروسکلروز است. این آنزیم دارای توزیع فنوتیپ سه مدلی شامل فنوتیپ AA (هموزیگوت با فعالیت پایین PON)، فنوتیپ AB (هتروزیگوت با فعالیت متوسط PON) و فنوتیپ BB (هموزیگوت با فعالیت بالای PON) می‌باشد. تحقیق حاضر با هدف اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم پاراکسوناز/ آریل استراز در سرم و تعیین ارتباط بین فعالیت این آنزیم‌ها با سطوح لیپیدی و تعدادی عوامل غیرلیپیدی گروهی از مردان سالم سنین ۲۵-۵۰ سال انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی و مشاهده‌ای، ۵۰ نفر از مردان سالم دانشگاه تربیت مدرس برای شرکت در تحقیق داوطلب شدند. فعالیت PON از طریق اضافه‌کردن سرم به ۱ میلی‌مول بافر Tris/HCL شامل ۲ mmol/L کلرید کلسیم و ۵/۵ mmol/L HCL اندازه‌گیری گردید؛ سپس میزان تولید پارانیتروفنل در طول موج ۴۰۵ nm و ۲۵°C با استفاده از اسپکتروفتومتر تعیین گردید. فعالیت آریل استراز نیز به وسیله اضافه‌کردن سرم به ۲۰ میلی‌مول بافر شامل ۱ mmol/L کلریدکلسیم و ۱ mmol/L فنیل استات، اندازه‌گیری شد. توزیع فنوتیپ فعالیت پاراکسوناز با روش دو سوبسترایی تعیین گردید. میزان همبستگی بین متغیرها با استفاده از روش همبستگی پیرسون، با ارزشهای P دو سویه تعیین گردید و سطح معنی‌داری P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میزان فعالیت دو آنزیم PON و ARE در افراد مورد مطالعه، به ترتیب ۴۰/۶۲±۸۹/۱۴ و ۳۶/۱۶±۱۰۰/۱۵ واحد در لیتر و بر اساس روش دو سوبسترایی از میزان پایینی برخوردار بود؛ بنابراین همگی دارای فنوتیپ AA بودند. بین فعالیت دو آنزیم با شاخصهای فردی (سن، شاخص توده بدن، نسبت دور کمر به لگن و فشار خون سیستولی و دیاستولی) و نیز با سطوح لیپیدی سرم (تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL و HDL) نیز ارتباط معنی‌داری وجود نداشت؛ اما بین نسبت LDL /PON با غلظت کلسترول تام (TC) (P<۰/۰۲، r=۰/۳۴)، LDL (P<۰/۰۰۱، r=۰/۴۶) و با نسبتهای HDL/LDL (P<۰/۰۰۲، r=-۰/۴۵) و HDL/TC (P<۰/۰۱، r=-۰/۳۷) ارتباط معنی‌داری به دست آمد.

نتیجه‌گیری: به طور کلی وجود ارتباط ضعیف بین فعالیت آنزیم پاراکسوناز/آریل استراز با سطوح لیپیدی سرم و یایین‌بودن میزان فعالیت این آنزیم در گروه مورد مطالعه، دالّ بر آن است که فعالیت PON ARE بیشتر تحت تأثیرعوامل ژنتیکی و نژادی است.

واژه‌های کلیدی: آنزیم پاراکسوناز؛ آنزیم آریل استراز؛ سطوح لیپیدی سرم؛ مردان سالم

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۲؛ شماره ۳ و ۴؛ سال ۱۳۸۴)

[1] نویسنده مسؤول؛ استادیار گروه آموزشی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه بیرجند
آدرس: بیرجند- پردیس شوکت‌آباد- دانشگاه بیرجند تلفن: ۰۵۶۱-۲۲۲۷۸۴۴ نمابر: ۰۵۶۱-۲۲۳۴۱۲۰ meafzalpour@yahoo.com
[2] استادیار گروه آموزشی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس- تهران
[3] دانشیار گروه آموزشی فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران
[4] مربی گروه آموزشی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه بیرجند

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

پاراکسوناز سرمی انسان[*] (PON) آنزیمی است که توسط کبد سنتز می‌شود و وارد جریان خون می‌شود و به وسیله لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا [†](HDL) منتقل می‌گردد. PON دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است و قدرت محافظت در مقابل عواملی همانند اکسیداسیون لیپیدها و لیپوپروتئین‌های با چگالی کم [‡](LDL) و خیلی کم [§](VLDL)، آفت‌کش‌های ارگانو فسفاتی، عوامل عصبی و بعضی داروها را داراست. همچنین مشخص شده است که این آنزیم قادر به متابولیزه‌کردن پراکسیداسیون چربیها[**] می‌باشد و ممکن است پاسخهای عفونی در سلول‌های دیواره شریانی را تعدیل نماید (۲،۱)؛ به همین دلایل اعتقاد بر آن است که PON به عنوان یک عامل ضد آتروژنیک و ضد التهاب شناخته شده و از انسان در مقابل بیماری آتروسکلروز محافظت می‌نماید (۳-۵).

آنزیم PON دارای توزیع فنوتیپ سه مدلی شامل فنوتیپ AA (هموزیگوت با فعالیت پایین PON)، فنوتیپ AB (هتروزیگوت با فعالیت متوسط PON) و فنوتیپ BB (هموزیگوت با فعالیت بالای PON) می‌باشد؛ نشان داده شده است که این آنزیم دارای دو نوع فعالیت پاراکسونازی (قابل اندازه‌گیری در برابر پاراکسون) و آریل استرازی (قابل اندازه‌گیری در برابر فنیل‌استات) می‌باشد (۶)؛ به نظر می‌رسد این آنزیم احتمالاً دو شکل آنزیمی متداول با خصوصیات کیفی منحصر به فرد دارد. گزارش شده است که فعالیت این آنزیم در برابر پاراکسون دارای تغییرپذیری بیشتری است؛ در حالی که فعالیت آریل استرازی از ثبات بیشتری برخوردار است و معیار بهتری از غلظت آنزیمی می‌باشد (۷).

فعالیت پایین آنزیم PON و توزیع یک مدلی[††] آن در گروههای غیر اروپایی (۸) و برعکس، توزیع دو مدلی[‡‡] و فعالیت ذاتی بالای آن در بین اروپایی‌ها (۹) گزارش شده است؛ به عبارت دیگر فعالیت این آنزیم از تغییرپذیری زیادی بین جمعیتهای مختلف بشری برخوردار است و تحت تأثیر عوامل نژادی می‌باشد. در همین راستا اظهار شده است که تغییرپذیری به میزان ۱۰-۴۰ برابر در فعالیت PON، بین افراد و گروههای مختلف وجود دارد (۴). با توجه به ارتباط PON و HDL و نقش احتمالی آن در مهار آتروسکلروز، در تعداد زیادی از تحقیقات اپیدمیولوژیک سعی شده است که ارتباط بین فعالیت PON با لیپیدها بررسی گردد. فعالیت پایین‌تر این آنزیم به طور مکرر در بیماران انفارکتوس میوکارد (MI)، آتروژن پیشرفته، هیپرکلسترولمی فامیلی، دیابت ملیتوس، بیماران مبتلا به پرفشاری خون و نیز مبتلایان به اختلالات کلیوی مزمن، در مقایسه با انسانهای سالم گزارش شده است (۱۲،۱۱،۱۰،۳). در تحقیقات متعددی اظهار شده است که تغییرپذیری در فعالیت PON با تغییر در غلظت لیپوپروتئین‌های پلاسما، از جمله آپولیپوپروتئین AI (APO AI)، LDL، HDL و تری‌گلیسرید (TG) در ارتباط است (۴). به طور کلی چنین نتیجه‌گیری شده است که ژنوتیپ‌های PON با غلظت لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسما و احتمالاً با بیماری کرونر قلب در ارتباط هستند و این امر بر نقش PON در تعدیل آتروسکلروز دلالت می‌کند (۱۳). با این وجود، برخی گزارشها عدم ارتباط بین پلی‌مورفیزم Q/R آنزیم پاراکسوناز با سطوح لیپیدی (۱۴)، لیپوپروتئینی و آپولیپوپروتئینی (۱۵-۱۷) را نیز ذکر کرده‌اند. مغایرت برخی نتایج با هم، به متفاوت بودن ساختار ژنتیکی جوامع مختلف و تفاوتهای نژادی نسبت داده شده است (۱۸). به دلیل وجود نتایج متفاوت در مورد ارتباط بین فعالیت PON با سطوح لیپیدی و با توجه به نقش احتمالی تفاوتهای نژادی در تنظیم میزان فعالیت این آنزیم (۴) و ارتباط آن با سایر عوامل، تحقیق حاضر بر روی یک گروه از مردان سالم اجرا گردید.

[*] Paraoxonase (PON)
[†] High Density Lipoprotein (HDL)
[‡] Low Density Lipoprotein (LDL)
[§] Very Low Density Lipoprotein (VLDL)
[**] Lipid Peroxides
[††] Unimodal Distribution
[‡‡] Bimodal

www.SID.ir

Archive of SID

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی و مشاهده‌ای،۵۰ مرد سالم در سنین ۲۵-۵۰ سال از دانشگاه تربیت مدرس برای شرکت در تحقیق داوطلب شدند که از بین آنها، افرادی برگزیده شدند که فاقد هرگونه بیماری قلبی- عروقی یا دیگر بیماریها (دیابت، پرفشار خونی) بودند و عادت به کشیدن سیگار نیز نداشتند.

نمونه‌های خونی از خون سیاهرگی افراد بین ساعت ۸-۹ صبح و پس از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتا گرفته و بلافاصله به مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز بیمارستان طالقانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران فرستاده شد.

فعالیت PON از طریق اضافه‌کردن سرم به ۱ میلی‌مول بافر Tris HCL (۱۰۰mmol/L، pH=۸/۰) شامل ۲ mmol/L کلرید کلسیم و ۵/۵ mmol/L HCL اندازه‌گیری گردید؛ سپس میزان تولید پارانیتروفنل در طول موج ۴۰۵ نانومتر و ۲۵ درجه سانتیگراد با استفاده از اسپکتروفتومتر تعیین گردید (۸). فعالیت آریل استراز نیز به وسیله اضافه‌کردن سرم به ۲۰ میلی‌مول بافر (۲۰ mmol/L، pH=۸/۰) شامل ۱ mmol/L کلریدکلسیم و ۱ mmol/L فنیل استات، اندازه‌گیری شد (۸). توزیع فنوتیپ فعالیت پاراکسوناز با روش دو سوبسترایی تعیین گردید. به طور اختصار، نسبت هیدرولیز پاراکسون در حضور ۱ mmol/L کلرید سدیم (پاراکسون تحریک‌شده با نمک) به هیدرولیز فنیل استات برای قرار دادن افراد در یکی از سه فنوتیپ ممکن مورد استفاده قرار گرفت. این سه فنوتیپ شامل فنوتیپ AA، فنوتیپ AB و فنوتیپ BB می‌باشند؛ به طوری که نسبت به دست آمده در دامنه ۱/۲۱±۰/۱۹ به عنوان فنوتیپ AA، در دامنه ۴/۶۸ ±۰/۸۵ به عنوان فنوتیپ AB، و در دامنه ۸/۳۶±۰/۷۰ به عنوان فنوتیپ BB تعریف می‌شود (۱۹). میزان غلظت TC*، TG و HDL سرم با روش آنزیمی CHOD/PAP† و با کیت شرکت پارس‌آزمون اندازه‌گیری گردید (۸). غلظت LDL سرم با فرمول Friedwald و همکاران (۱۹۷۲) برای نمونه‌های سرمی که TG آنها کمتر از ۴۰۰mg/dL بود، به دست آمد (۲۰).

فشار خون شرکت‌کنندگان با دستگاه فشار سنج، قد و نسبت محیط دور کمر به لگن (WHR)‡ با متر نواری، وزن با ترازوی پزشکی و شاخص توده بدن (BMI)§ از طریق تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (m^2) به دست آمد.

از بین افراد شرکت‌کننده (۵۰ نفر)، ۲ نفر دارای سابقه بیماری قلبی و ۳ نفر دارای فنوتیپ AB آنزیم PON بودند که به منظور یک دست کردن نمونه‌ها، حذف شدند.

برای توصیف نتایج و تعیین میزان همبستگی بین متغیرها از روشهای آمار توصیفی و روش همبستگی پیرسون، با ارزشهای P دو سویه استفاده گردید. P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جداول ۱ و ۲ میانگین و انحراف معیار مربوط به متغیرهای تحقیق ارائه شده است. عوامل فردی از قبیل سن، BMI، WHR و فشار خون سیستولی و دیاستولی شرکت‌کنندگان با فعالیت PON و ARE سرم، ارتباط معنی‌داری نشان ندادند؛ بین فعالیت PON و یا ARE با سطوح لیپیدی (TG, TC, LDL, HDL) سرم نیز ارتباط معنی‌داری حاصل نگردید؛ اما بین نسبت LDL/PON با غلظت LDL (P<۰/۰۰۱، r=۰/۴۶) و غلظت TC (P<۰/۰۲، r=۰/۳۴) ارتباط مثبت معنی‌دار و با نسبتهای HDL/LDL (P<۰/۰۰۲، r=-۰/۴۵) و HDL/TC (P<۰/۰۱، r=-۰/۳۷) ارتباط منفی معنی‌داری مشاهده گردید (جدول ۳).

در تحقیق حاضر فنوتیپ فعالیت آنزیم PON مورد سنجش قرار گرفت و مشخص گردید که نسبت فعالیت PON به ARE در دامنه ۰/۳۴ و ۱/۹۶ می‌باشد؛ به عبارت دیگر، در حدود ۹۴٪ (۴۷ نفر از ۵۰ نفر) از شرکت‌کنندگان

* Total Cholesterol (TC)
† Cholesterol Esterase/Peroxidase (CHOD/PAP)
‡ Waist to Hip Ratio (WHR)
§ Body Mass Index (BMI)

www.SID.ir

Archive of SID

دارای فنوتیپ AA و ۶٪ باقیمانده دارای فنوتیپ AB بودند که از تحقیق حذف شدند.

جدول ۱- اطلاعات توصیفی مربوط به شاخصهای فردی

متغیرها	میانگین و انحراف معیار
فشار خون سیستولی (میلیمتر جیوه)	۱۲۱/۷۲±۷/۴۹
فشار خون دیاستولی (میلیمتر جیوه)	۸۰/۶۳±۷/۶۶
شاخص توده بدن (kg/m^2)	۲۴/۵۴±۳/۴۰
محیط دور کمر به لگن (متر)	۰/۹۰±۰/۰۵
سن (سال)	۳۲/۵۳±۷/۱۸

جدول ۲- اطلاعات توصیفی مربوط به شاخصهای بیوشیمی (فعالیت آنزیم‌ها و سطوح لیپیدی سرم)

متغیرها	میانگین و انحراف معیار
فعالیت پاراکسوناز (U/L)	۸۹/۱۴±۴۰/۶۲
فعالیت آریل استراز(U/L)	۱۰۰/۱۵±۳۶/۱۶
غلظت HDL (mg/dL)	۴۰/۰۶±۱۲/۰۵
غلظت LDL (mg/dL)	۱۳۸/۴۰±۳۶/۶۷
غلظت کلسترول تام (TC) (mg/dL)	۲۰۷/۵۶±۴۱/۴۵
غلظت تری گلیسرید (TG) (mg/dL)	۱۴۸/۲۷±۷۶/۸۲
نسبت LDL/PON	۱/۹۲±۰/۸۹
نسبت HDL/LDL	۰/۳۱±۰/۱۵
نسبت HDL/TC	۰/۱۹±۰/۰۶

جدول ۳- نتایج ضریب همبستگی پیرسون در مورد ارتباط بین فعالیت آنزیم‌های PON و ARE با سطوح لیپیدی سرم

متغیرها	LDL (mg/dL)	TC (mg/dL)	نسبت HDL/LDL	نسبت HDL/TC
فعالیت PON (UL)	- ۰/۵۳	۰/۰۷	۰/۲۱	۰/۰۷
	۰/۶۹	۰/۶۲	۰/۱۷	۰/۶۳
فعالیت ARE (UL)	۰/۰۱	۰/۱۴	۰/۰۷	-۰/۰۵
	۰/۹۳	۰/۳۴	۰/۶۵	۰/۷۰
نسبت LDL/PON	۰/۴۶	۰/۳۴	- ۰/۴۵	-۰/۳۷
	۰/۰۰۱*	۰/۰۲*	۰/۰۰۲**	۰/۰۱*

اعداد بالا و پایین در هر خانه جدول به ترتیب: نشان‌دهنده مقادیر r و P می‌باشند.

* همبستگی معنی‌دار در سطح P<۰/۰۵

** همبستگی معنی‌دار در سطح P<۰/۰۱

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر حاکی از آن است که میزان فعالیت آنزیم PON و ARE در جمعیت مورد مطالعه از کشورهای اروپایی و غربی پایین‌تر است. این نتایج با گزارشهای قبلی(۸، ۲۱) مبنی بر برخورداری بیشتر افراد ایرانی از میزان پایین فعالیت آنزیم PON و ARE همخوانی دارد. فراوانی فنوتیپ AA در ایران در سال ۱۳۷۶، ۵۰٪ گزارش شده (۲۱) که همراه با مشاهده سه فنوتیپ رایج AA، BB وAB (به ترتیب با فراوانی ۴۶٪، ۱۰٪ و ۴۴٪) در یک گروه از شهرستان کاشان و نتایج تحقیق حاضر، دالّ بر آن است که فراوانی فنوتیپ AA و بالطبع میزان فعالیت PON و ARE در ایرانیان پایین است. این موضوع از فرضیه تغییرپذیری نژادی بسیار زیاد فعالیت آنزیم PON و توزیع یک مدلی فعالیت آن در بعضی کشورهای غیراروپایی که در گزارشهای دیگر نیز مورد تأکید قرار گرفته است (۸، ۲۱) حمایت می‌کند.

به دلیل این که آنزیم PON حداقل بخشی از خواص آنتی‌اکسیدانی HDL آن را بر عهده دارد (۱۳، ۲۲)، انتظار می‌رود که ارتباط آماری معنی‌داری نیز بین این دو وجود داشته باشد. در تحقیق حاضر ارتباط معنی‌داری بین فعالیت PON و یا ARE سرم با غلظت HDL، LDL، TC یا TG به دست نیامد. با این وجود، ارتباط معنی‌داری بین نسبت LDL/PON با نسبتهای HDL/TC و HDL/LDL و با غلظت LDL و TC مشاهده گردید که می‌تواند به طور غیرمستقیم دالّ بر ارتباط بین PON و متابولیسم لیپوپروتئین‌ها، بویژه HDL و LDL باشد.

برخی پژوهشگران به وجود رابطه بین ژنوتیپ PON و سطوح لیپیدی پی برده‌اند (۲۵،۲۴،۲۳،۱۰). در بیشتر بررسیها ارتباط مثبت معنی‌داری بین فعالیت PON و ARE با غلظت HDL (۲۸،۲۷،۲۶،۱۸،۱۴) و ارتباط منفی معنی‌داری با غلظت TC، LDL و APOB (۲۹،۲۷) گزارش شده است؛ اما در تحقیق حاضر ارتباط ضعیفی بین فعالیت PON و یا ARE با سطوح لیپیدی شرکت‌کنندگان به دست آمد. نتایج گزارشهای

www.SID.ir

Archive of SID

فوق با مطالعه حاضر همخوانی ندارد؛ تعدادی از محققین نیز به طور مشابه نتوانسته‌اند ارتباط معنی‌داری بین فعالیت PON با غلظت HDL (۳۰،۱۷،۱۱) و یا LDL (۳۱،۱۷) به دست آورند. در بعضی گزارشها ذکر شده است که بین پلی مورفیزم PON و لیپوپروتئین‌های پلاسما ارتباطی وجود ندارد(۵، ۱۵، ۱۷، ۲۹، ۳۱، ۳۲، ۳۳). بخشی از مغایرت در نتایج احتمالاً به تفاوت در پلی‌مورفیزم‌های PON (ژنوتیپ Q در برابر R)، تفاوتهای نژادی و وضعیت متفاوت آزمودنیها (سالم در برابر بیمار) مربوط می‌شود. اعتقاد بر آن است که ارتباط بین ژنوتیپ و فعالیت PON با غلظت لیپوپروتئین‌های پلاسما ممکن است ناشی از ارتباط فیزیکی PON با زیر رده‌های خاصی از HDL باشد. فعالیت PON پس از MI کاهش می‌یابد و گزارش شده که میزان آن در مایع پری‌کاردیال با سطوح HDL در ارتباط می‌باشد (۳۳).

چنین مشاهداتی به وضوح دالّ بر آن است که PON و یا HDL احتمالاً نقش عمومی‌تری در جلوگیری از صدمات اکسیداتیوی در سیستم‌های بیولوژیک بدن ایفا می‌کنند (۲۳) و این امر را می‌توان به ارتباط آنها در کاهش خطر آتروسکلروز نسبت داد؛ با این حال، دیگر عوامل بالقوه از جمله متابولیسم سایر آپولیپوپروتئین‌ها و آنزیم‌های همراه با HDL مانند کلوسترین، لستین کلسترول آسیل ترانسفراز* و آنزیم عامل فعال‌کننده پلاکت استیل هیدرولاز † می‌بایست در نظر گرفته شوند.

در این تحقیق ارتباط معنی‌داری بین فعالیت PON و یا ARE با سن افراد سنین ۲۵-۵۰ سال دارای فنوتیپ AA مشاهده نگردید؛ در برخی تحقیقات مشابه نیز ارتباط معنی‌داری بین سن و فعالیت PON گزارش نشده است (۹، ۱۸)؛ ولی گزارشهای دیگری موجود است که وجود ارتباط بین این دو و کاهش فعالیت PON به موازات سالخوردگی را تأیید می‌نمایند (۳۴،۲۲). این تقابل احتمالاً به تفاوت در دامنه سنی آزمودنیها مربوط می‌شود. به طور کلی یافته‌های موجود دالّ بر وجود ارتباط منفی بین سن و PON در سنین بالای ۵۰ سالگی است (۳۴) که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد؛ زیرا سن شرکت‌کنندگان در تحقیق حاضر، کمتر از ۵۰ سال بود. کاهش فعالیت PON همراه با سالخوردگی ممکن است به توسعه شرایط تنش (Stress) اکسیداتیو و افزایش قابلیت اکسیداسیونHDL در طول این دوره بستگی داشته باشد (۲۲).

افزایش CVD‡ به موازات بالا رفتن سن، احتمالاً از افزایش قابلیت اکسیداسیونی LDL و HDL و کاهش فعالیت آنتی‌آتروژنی ویژه HDL نشأت می‌گیرد (۳۵)؛ همچنین اعتقاد بر آن است که تولید رادیکال‌های آزاد، گسترش التهاب، کاهش محتوی APO AI و توسعه شرایط تنش اکسیداتیو که جملگی به موازات سالخوردگی افزایش می‌یابند، می‌توانند موجب پیشرفت روند زایل‌شدن فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان شوند (۲۲، ۳۴)؛ هر چند در تحقیق حاضر، فعالیت PON و یا ARE و غلظت HDL ارتباط معنی‌داری با سن نداشتند، اما سن شرکت‌کنندگان ارتباط مثبت معنی‌داری با غلظت LDL یا TC و ارتباط منفی معنی‌داری با نسبتهای HDL/LDL و HDL/TC داشت که این امر می‌تواند موافق با توضیحات مطرح شده در بالا باشد؛ از طرف دیگر، دامنه سنی آزمودنیها در مطالعهٔ حاضر محدود بود که می‌تواند دلیل احتمالی عدم مشاهده ارتباط معنی‌دار بین سن و فعالیت PON باشد.

در مجموع شواهد حاکی از آن است که توزیع فنوتیپ AA آنزیم PON در ایران بالا است و ارتباط ضعیفی بین فعالیت آنزیم PON وARE با سطوح لیپیدی و فشار خون مردان ایرانی با فنوتیپ AA وجود دارد؛ همچنین نتایج حاصل، از فرضیه تأثیر عوامل نژادی و ژنتیکی بر فعالیت آنزیم پاراکسوناز/آریل استراز حمایت می‌کند؛ هر چند تحقیقات بیشتر با دامنه سنی وسیعتر و سایر توزیعهای فنوتیپی آنزیم PON برای اثبات قاطعتر این موضوع، ضروری

* Cholesterol Acyltransferase (LCAT)
† PAF- Acetylhydrolase
‡ Cardiovascular Disease (CVD)

www.SID.ir

Archive of SID

به نظر می‌رسد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با کمک مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران اجرا شد. از این رو از زحمات تمامی کارکنان این مرکز ، بویژه جناب آقای دکتر مهدی هدایتی که در تکمیل این تحقیق نقش داشته‌اند، سپاسگزاری می‌شود.

منابع:

1- Noto H, Hashimoto Y, Satoh H, Hara M, Iso-o N, Togo M, et al. Exclusive association of paraoxonase 1 with high-density lipoprotein particles in apolipoprotein A-I deficiency. Biochem Biophys Res Commun. 2001; 289 (2):395-401.

2- Libby P. Atherosclerosis: the new view. Sci Am. 2002; 286 (5) :46-55.

3- Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21 (4): 473-80..

4- Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases.J Mol Med. 2003; 81 (12): 766-79.

5- Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21 (9): 1451-57.

6- La Du BN, Eckerson HW. The polymorphic paraoxonase/arylesterase isozymes of human serum. Fed Proc. 1984; 43 (8): 2338-41.

7- Beltowski J, Wojcicka G, Mydlarczyk M, Jamroz A. Cerivastatin modulates plasma paraoxonase/arylesterase activity and oxidant-antioxidant balance in the rat. Pol J Pharmacol. 2002;54 (2):143-50.

8- Azizi F, Rahmani M, Raiszadeh F, Solati M, Navab M. Association of lipids, lipoproteins, apolipoproteins and paraoxonase enzyme activity with premature coronary artery disease. Coron Artery Dis. 2002; 13 (1): 9-16.

9- Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. Am J Phys Anthropol. 1983; 62 (3): 235-41.

10- Malin R, Knuuti J, Janatuinen T, Laaksonen R, Vesalainen R, Nuutila P, et al. Paraoxonase gene polymorphisms and coronary reactivity in young healthy men. J Mol Med. 2001; 79 (8): 449-58.

11- Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M, Marrugat J. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20 (9) :2113-9.

12- James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. Circulation. 2000; 101 (19): 2252-57.

13- Navab M, Hama SY, Hough GP, Hedrick CC, Sorenson R, La Du BN, et al. High density associated enzymes: their role in vascular biology. Curr Opin Lipidol. 1998; 9 (5) :449-56.

14- Senti; M, Tomas M, Anglada R, Elosua R, Marrugat J, Covas MI, et al. Interrelationship of smoking, paraoxonase activity, and leisure time physical activity: a population-based study. Eur J Intern Med. 2003; 14 (3): 178-84.

15- Watzinger N, Schmidt H, Schumacher M, Schmidt R, Eber B, Fruhwald FM, et al. Human paraoxonase 1 gene polymorphisms and the risk of coronary heart disease: a community-based study. Cardiology. 2002; 98 (3): 116-22.

16- Suehiro T, Nakauchi Y, Yamamoto M, Arii K, Itoh H, Hamashige N, et al. Paraoxonase gene polymorphism in Japanese subjects with coronary heart disease. Int J Cardiol. 1996; 57 (1): 69-73.

17- Jarvik GP, Rozek LS, Brophy VH, Hatsukami TS, Richter RJ, Schellenberg GD, et al. Paraoxonase (PON1) phenotype is a better predictor of vascular disease than is PON1(192) or PON1(55) genotype. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20 (11): 2441-7.

19- Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and

www.SID.ir

Archive of SID

phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15 (11): 1812-28.

20- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972; 18 (6): 499-502.

۲۱- سالک مژگان؛ بررسی فعالیت آریل استراز و پاراکسوناز در افراد مبتلا به سکته قلبی. تهران. کنگره مسمومیتهای پزشکی آسیا- اقیانوسیه. ۵-۸ مهرماه سال ۱۳۷۶.

22- Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. Exp Gerontol. 2004; 39 (1): 59-66.

23- Hegele RA. Paraoxonase genes and disease. Ann Med. 1999; 31 (3): 217-24.

24- Saha N, Roy AC, Teo SH, Tay JS, Ratnam SS. Influence of serum paraoxonase polymorphism on serum lipids and apolipoproteins.Clin Genet. 1991; 40 (4): 277-82.

25- Leus FR, Zwart M, Kastelein JJ, Voorbij HA. PON2 gene variants are associated with clinical manifestations of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients. Atherosclerosis. 2001; 154 (3): 641-49.

26- Bnitez F, Verona J, Frunchart JC, Castro G, Wilkinski R. Paraoxonase activity in primary hypertriglyceridemia. Proceeding of the 12th International Symposium on Atherosclerosis; 2000; June 25-29, Stokholm, Sweden.

27- Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase. Eur J Biochem. 1993; 211 (3): 871-79.

28- Lin TJ, Yang DY, Jiang DD, Hung DZ, Hsu CL, Tsai MS. Relationship of paraoxonase and serum lipids in Taiwan. Kaohsiung J Med Sci. 2002; 18 (3): 127-33.

29- Singh S, Verma M, Nain CK, Leelamma CO, Goel RC. Paraoxonase (PON1) polymorphism & its relation with lipids in north west Indian Punjabis. Indian J Med Res. 1999; 110: 133-37.

30- Sen-Banerjee S, Siles X, Campos H. Tobacco smoking modifies association between Gln-Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene and risk of myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20 (9): 2120-26.

31- Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17 (6): 1067-73.

32- Bonafe M, Marchegiani F, Cardelli M, Olivieri F, Cavallone L, Giovagnetti S, et al. Genetic analysis of Paraoxonase (PON1) locus reveals an increased frequency of Arg192 allele in centenarians. Eur J Hum Genet. 2002; 10 (5): 292-96.

33- Hernandez AF, Pla A, Valenzuela A, Gil F, Hougen HP, Villanueva E. Paraoxonase activity in human pericardial fluid: its relationship to coronary artery disease. Int J Legal Med. 1993; 105 (6): 321-24.

34- Milochevitch C, Khalil A. Study of the paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase activities with aging. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2001; 65 (5-6): 241-46.

35- Khalil A, Jay-Gerin JP, Fulop T Jr. Age-related increased susceptibility of high-density lipoproteins (HDL) to in vitro oxidation induced by gamma-radiolysis of water. FEBS Lett. 1998; 435 (2-3): 153-8.

www.SID.ir