Arak Medical University Journal (AMUJ)
2017; 20(125): 20-28

Original Article

The Association of Apolipoprotein A1 Polymorphisms with Diabetes and Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease in Fars Province

Leila Hamidi[1], Saeed Khatamsaz[2*], Mohammad Javad Mokhtari[3], Mohammad Ali Babaei Beigi[4]

1. Ph.D. Student in Animal Physiology, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Fars Science and Research Branch, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
2. Associate Professor of Animal Physiology, Department of Biology, Jiroft Branch, Islamic Azad University, Jiroft, Iran
3. Assistant Professor, Cellular and Molecular Biology, Department of Biology, Zarghan Branch, Islamic Azad University, Zarghan, Iran
4. Professor, Cardiologist, Department of Cardiology, School of Medicine, Shiraz Branch, University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Received: 2 Aug 2017, Accepted: 24 Sep 2017

Abstract

Background: Coronary artery disease (CAD) is a multifactorial disorder, which remains asymptomatic for many years. Genetic and environmental factors are involved to this disease. In the past years , the role of apolipoproteins and their polymorphisms has been identified in the diseases.The aim of this study was to evaluate the correlation between gene polymorphisms of apolipoprotein A1 with diabetes, hypertension and cigarette smoking in CAD sufferers in Fars province.

Materials and Methods: This study evaluates the promoterregion polymorphisms up to intron 2 of APOA1 genes in 75 CAD cases and 75 controls. The method used to determine these polymorphisms was PCR sequencing. This case-control study was performed by odds ratio (OR, with a confidence interval of 0.95) to reveal the association of these polymorphisms with hypertension, diabetes and smoking in CAD patients.

Results: Four polymorphisms were identified in this area. The genotypes of AA in 12718466, GA in rs 670, TC in rs5070 and CC in rs 5069 had the highest frequency in all patient groups and controls. There was a significant association in Rs12718466 between control group with diabetic group (p=0.033).

Conclusion: The results of this study indicated that diabetes, hypertension and cigarette smoking had no effects in initiation and aggravation of CAD.

Keywords: Apolipoprotein A1, Coronary artery disease, Diabetes, Hypertension, Smoking

*Corresponding Author:
Address: Department of Biology, Jiroft Branch, Islamic Azad University, Jiroft, Iran
Email:saeed1617@yahoo.com

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 15:13 +0330 on Saturday January 6th 2018

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 15:13 +0330 on Saturday January 6th 2018

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال ۲۰، شماره ۸ (شماره پیاپی ۱۲۵)، آبان ۱۳۹۶، ۲۸-۲۰

ارتباط پلی مورفیسم های ژن آپولیپوپروتئین A1 با بیماری‌های دیابت و فشار خون بالا در مبتلایان به آترواسکلروز عروق کرونر در استان فارس

لیلا حمیدی[۱]، سعید خاتم ساز[۲*]، محمد جواد مختاری[۳]، محمد علی بابایی بیگی[۴]

۱. دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات فارس، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
۲. دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، واحد جیرفت، دانشگاه آزاد اسلامی، جیرفت، ایران
۳. استادیار زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، واحد زرقان، دانشگاه آزاد اسلامی، زرقان، ایران
۴. استاد، فوق تخصص قلب و عروق، گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، واحد شیراز، دانشگاه علوم پزشکی، شیراز، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۵/۱۱، تاریخ پذیرش: ۹۶/۷/۲

چکیده

زمینه و هدف: بیماری سرخرگ‌های کرونر(CAD) یک بیماری چند عاملی است که سال‌ها بدون علامت باقی می‌ماند. زمینه ژنتیکی و عوامل محیطی در ابتلا به CAD سرنوشت ساز هستند. در طول چند سال گذشته، نقش تعدادی ازآپولیپوپروتئین ها و پلی مورفیسم های آن‌ها در بروز این بیماری مشخص شده است. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن آپولیپوپروتئین A1 با بیماری‌های دیابت، فشار خون بالا و استعمال سیگار در مبتلایان به CAD در استان فارس می باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به بررسی پلی مورفیسم های ناحیه پروموتر تا اینترون ۲ژن APOA1 در ۷۵ مورد مبتلا به CAD و ۷۵ مورد شاهد می‌پردازد. روش مورد استفاده برای تعیین این پلی مورفیسم هاPCR-sequencing بود. این مطالعه مورد- شاهدی به وسیله نسبت شانس (OR) با فاصله اطمینان ۰/۹۵ برای آشکار ساختن ارتباط این پلی مورفیسم ها با ابتلا به فشار خون بالا، دیابت و استعمال سیگار در مبتلایان به CAD صورت گرفت.

یافته‌ها: تعداد چهار پلی مورفیسم در ناحیه مورد نظر شناسایی شد که ژنوتیپ های AA در ۱۲۷۱۸۴۶۶ GA, rs در rs۶۷۰ ، TCدر ۵۰۷۰ rs و CC در ۵۰۶۹ rs دارای بیشترین فراوانی در تمام گروه‌های بیمار و شاهد بودند. ۱۲۷۱۸۴۶۶ rs در مبتلایان به دیابت ارتباط معنی‌داری را با گروه شاهد نشان داد ۰p=/۰۳۳

نتیجه‌گیری: با توجه به این مطالعه، مشخص شد که بیماری‌های دیابت، فشار خون بالاو نیز استعمال سیگار از طریق این ژن تاثیری در شروع و تشدید CAD ندارند.

واژگان کلیدی: بیماری سرخرگ‌های کرونر، آپولیپوپروتئین A1، دیابت، فشار خون بالا، سیگار

***نویسنده مسئول:** ایران، جیرفت، دانشگاه آزاد اسلامی واحد جیرفت، گروه زیست شناسی

Email:saeed1617@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 15:13 +0330 on Saturday January 6th 2018

مقدمه

بیماری سرخرگ‌های کرونر (CAD) یک بیماری مزمن است که سال‌ها بدون علامت باقی می‌ماند(۱). این بیماری ۳۰ درصد از کل مرگ و میرها در دنیا را به خود اختصاص داده است(۲). درایران نیز این بیماری با ۳۳ تا ۳۸ درصد مرگ میردر صدر علل مرگ در کشور قرار دارد (۳). عوامل گوناگونی در ایجاد CAD شرکت دارند که به دو دسته عوامل غیرقابل اصلاح و عوامل قابل اصلاح تقسیم می‌شوند. عوامل غیرقابل اصلاح عبارت‌اند از: سن بالا، جنسیت، سابقه فامیلی بیماری قلبی عروقی وعوامل قابل اصلاح شامل استعمال سیگار، فشارخون بالا و دیابت شیرین می باشند(۴). مطالعات اپیدمیولوژیک رابطه فشار خون بالا و CAD را تایید می‌کند(۵). خطر ابتلا به CAD در بیماران دیابتی۲ تا ۴ برابر بیشتراز افراد عادی است (۶). هم‌چنین استعمال سیگار مرگ و میر ناشی از CAD را تا ۵۰ درصد افزایش می‌دهد (۷). احتمالا یکی از عوامل ابتلا این افراد به CAD، کاهش(High Density Lipoprotein Cholesterol: HDL- C) خون است (۸). ۵۵ درصد از ترکیب HDL-C را پروتئین تشکیل می‌دهد و مهمترین نقش آن انتقال معکوس کلسترول از بافت‌ها به کبد است (۹). مهم ترین بخش پروتئینی HDL-C آپولیپوپروتئین A1(ApoA1) است (۱۰). برخی مطالعات سطوح پایین این آپولیپو پروتئین را به طور معکوس با بیماریCAD مرتبط می‌دانند (۱۱)، هرچند که در برخی مطالعات ارتباط معنی‌دار دیده نشده است (۱۲). ژن-NC APOA1 (000011) بر روی کروموزوم ۲۴. ۲۳ 11q قرارگرفته و دارای ۵ اگزون است (۱۳). به نظر می‌رسد که برخی از عوامل قابل اصلاح از جمله دیابت، فشار خون بالا و مصرف سیگار می‌توانند باعث تغییر درتوالی نوکلئوتیدی ژن APOA1 شده و خطر ابتلا بهCAD را افزایش دهند(۱۴). در این مطالعه سعی شده است به این پرسش پاسخ داده شود آیا ارتباطی میان شیوع پلی‌مورفیسم‌های ژن APOA1 و فاکتورهای خطراز قبیل فشارخون بالا، ابتلا به دیابت واستعمال سیگار در بیماران مبتلا به CAD در استان فارس وجود دارد یا خیر؟

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد- شاهدی است که در بخش آنژیوگرافی قلب بیمارستان نمازی شیراز انجام شد. مجوز این پژوهش از کمیته اخلاق علوم پزشکی بیمارستان نمازی شیراز با شماره۷۱-۶۳-۱۴دریافت گردید. با استفاده از مطالعات مشابه (۱۵)، حجم نمونه لازم برای مطالعه ۷۵ بیمار و ۷۵ فرد سالم به دست آمد. سطح آلفا ۰/۰۵ و قدرت مطالعه ۸۰ درصد تعیین گردید. محدوده سنی افراد بیمار و سالم ۵۰ تا ۷۵ سال بود. اطلاعات بالینی با استفاده از پرسش‌نامه جمع آوری شد. اطلاعات جمع آوری شده شامل سن، جنسیت، وضعیت ابتلا به CAD، ابتلا به فشار خون بالا، دیابت و سابقه استعمال دخانیات بود. معیار ورود بیماران به مطالعه ابتلا به CAD بالای ۶۰ درصد در سه سرخرگ کرونر بود که توسط پزشک متخصص قلب و عروق تایید گردید. معیار خروج از مطالعه سابقه مصرف داروهای مربوط به فشار خون بالا و دیابت بود که از مراجعین در قالب پرسشنامه پرسیده شد و در صورت مثبت بودن جواب ، فرد از مطالعه خارج می شد. از میان بیمارانی که به مطالعه وارد شدند ۲۵ نفر سابقه ابتلا به فشار خون سیستولیک بالاتر از ۱۳۰میلی‌متر جیوه، ۲۵ نفر سابقه داشتن قند خون ناشتا بالاتر از ۱۲۰ میلی‌گرم در دسی لیتر و ۲۵ نفر سابقه مصرف حداقل ۱۰ نخ سیگار در روز به مدت حداقل ۱۰ سال را داشتند. آزمایشات مربوط به چربی‌های خون شامل LDL-C ، HDL-C ، تری‌گلیسرید و کلسترول تام که به روش رنگ سنجی آنزیمی و قند خون ناشتا که به روش آنزیم گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت‌های تجاری (پارس آزمون، تهران، ایران) انجام شده بود در پرونده موجود بودند که یک روز قبل از انجام آنژیوگرافی و بعد از ۱۲ ساعت ناشتا گرفته شده بود. فشار خون نیز در ابتدای ورود بیمار به بخش آنژیوگرافی براساس روش

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 15:13 +0330 on Saturday January 6th 2018

پیشنهادی سازمان بهداشت جهانی اندازه‌گیری گردید، به طوری که بعد از ۱۵ دقیقه استراحت بیمار، فشار خون او دو بار در وضعیت نشسته از دست راست اندازه گیری شده و میانگین دو بار اندازه گیری به عنوان فشار خون در نظر گرفته شد(۱۶). بعد از اطلاع رسانی مناسب با اخذ موافقت نامه کتبی ۷ میلی لیتر خون وریدی از بیمار گرفته شد. ۴ میلی لیتر درون لوله های آزمایش gel activator برای تشکیل لخته و ۳ میلی لیتر درون لوله های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA (نیم مولار)گرفته شد. برای انتخاب گروه شاهد، ۷۵ فرد سالم بدون سابقه ابتلا به CAD، فشار خون بالا، دیابت و استعمال سیگار که دارای بیشترین شباهت به بیماران بودند انتخاب شدند. به این منظور پرسش‌نامه‌ها میان تعدادی ازمراجعین به آزمایشگاه بیمارستان نمازی شیراز توزیع و تکمیل گردید. فشار خون اعضای گروه شاهد نیز به صورت فوق اندازه‌گیری گردید. پس از توضیح کافی به مراجعین، با اخذ موافقت نامه کتبی دو نمونه خون وریدی لخته وحاوی ماده ضد انعقاد EDTA گرفته شد. هم‌چنین، اطلاعات مربوط به چربی‌ها و قند خون افراد از آزمایشگاه دریافت گردید. سطح پروتئین ApoA1 در هر دو گروه با روش ایمونوتوربیدومتری و با استفاده ازکیت‌های تجاری (پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه‌گیری گردید. DNA ژنومیک افراد با استفاده از روش استاندارد نمک اشباع (۱۷) از خون محیطی استخراج شده و روش PCR-Sequencing جهت تعیین ژنوتیپ افراد مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا با استفاده از یک جفت پرایمر با توالی های درج شده در جدول ۱ که با کمک نرم افزار(Gene Runner (Hastings software Inc (نسخه ۳/۰۱) و روش BLAST سایت ملی مرکز اطلاعات زیست فن آوری (http://www.ncbi.nlm.nih.gov) طراحی و بهینه شده بود ناحیه پروموتر تا اینترون ۲ از ژن APOA1 به طول pb ۸۵۶ طی واکنش زنجیره ای پلیمراز تحت شرایط زیر تکثیر گردید:

۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومیک به مخلوط واکنشی حاوی بافر Taq(۱۰ میلی مولار تریس –کلراید(PH:9) ۵۰ میلی مولار کلرید پتاسیم ۰/۱ تریتون X-100) ۲۵µl Taq DNA Pol 2x Master mix Red (Ampliqon, Denmark)، ۵ پیکومول بر میکرولیتر از هر کدام از پرایمرها و آب برای رساندن به حجم نهایی ۵۰ میکرولیتر استفاده شد. واکنش PCR توسط دستگاه ترموسایکلر اتوماتیک گرادیانت۴۸(گوتیژن آلمان) به این ترتیب انجام پذیرفت: ابتدا واسرشت اولیه در دمای ۹۵ °C به مدت ۵ دقیقه و به دنبال آن ۳۲ چرخه از دماهای ۹۵°C برای مدت ۳۰ ثانیه ۶۲ °C (دمای اتصال پرایمر) برای مدت ۳۰ ثانیه انجام پذیرفت و سپس تکثیر در ۷۲°C برای ۹۰ ثانیه، و مرحله تکثیر نهایی در ۷۲ °C بمدت ۵ دقیقه استفاده شد. محصول PCR نیز به روش الکتروفورز بر روی ژل آگارز(رچ آلمان) و رنگ آمیزی با اتیدیوم بروماید در مقابل نور فرا بنفش آشکار سازی شد. پس از آن محصول PCR توسط شرکت میکروژن کره جنوبی و با روش دزوکسی فلورسانت (توالی‌یابی سینگر) و با دستگاه توالی یابی Genetic Analyer3130 (ساخت کمپانی ای بی ای آمریکا) توالی یابی شد. نتایج توالی یابی با نرم افزار Chromas نسخه ۲/۴ و پایگاه داده NCBI - Blast آنالیز گردید.

جدول۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده در PCR

	Sequence (5'->3')	Length	Tm	GC درصد	Self complementarity	Self 3' complementarity	
Forward primer	AGGACCTGCTGGGGACTAAAG	21	61.18	57.14	5.00	2.00	(Tm = 58.6ºC)
Reverse primer	TGAGAAACCTGCTGCCTCTGC	21	62.92	57.14	3.00	2.00	(Tm = 58.6ºC)

www.SID.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 15:13 +0330 on Saturday January 6th 2018

تحلیل آماری

داده‌ها به وسیله نرم‌افزارSPSS نسخه ۲۰ تجزیه وتحلیل شد. آنالیز توصیفی به وسیله گزارش فراوانی ها و مقادیر میانگین ± انحراف معیار ارائه شد. برای بررسی و مقایسه میانگین یک فاکتور کمی در بین طبقات یک متغیر دسته بندی از آزمون ناپارامتری کروسکال والیس و آزمونهای تعقیبی دان استفاده شد. برای بررسی رابطه بین rs و گروه‌های مربوطه از آزمون کای دو یا معادل آن، تست دقیق فیشر استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه مجموعا ۱۵۰نفر مراجعه کننده (۸۳ نفر مرد و ۶۷ نفر زن) شرکت داشتند. میانگین سن گروه بیماران به تفکیک گروه‌ها شامل فشار خون بالا ۵۴ /۱۰ ± ۶۱/۲۴ مبتلایان به دیابت۹ /۶±۶۴/۱۲ و مصرف کنندگان سیگار۶/۵۲ ± ۶۳/۹۲ سال بود. میانگین سن گروه شاهد۹/۰۶±۶۰/۸۳ سال بود که تفاوت میانگین این چهار گروه سنی به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (p≤۰/۵۸۸). جدول۲ نتایج آزمون کروسکال والیس را برای بررسی اختلاف میانگین متغیرهای کمی پیوسته شامل فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، LDL-C، HDL-C کلسترول تام، تری گلسیرید و قندخون ناشتا را بین گروه‌های مختلف ، به تفکیک نشان می‌دهد. نتایج آزمون تعقیبی دان برای متغیر های بیوشیمایی اصلی در این مطالعه شامل قند خون ناشتا، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و سطح HDL-C به ترتیب نشان می دهد که میانگین میزان قند خون ناشتا بین گروه دیابتی با گروه های شاهد، مصرف کنندگان سیگار و فشار خون بالا در سطح۰/۰۰۱ معنی دار است. میانگین فشار خون سیستولیک و فشار خون دیاستولیک بین گروه فشار خون بالا با گروه های شاهد، سیگاری و دیابتی در سطح ۰/۰۰۱ معنی دار می باشد.هم‌چنین میانگین سطح HDL-C بین گروه شاهد با گروه های سیگاری، دیابتی و فشار خونی در سطح ۰/۰۰۱ معنی دار است. بررسی میانگین میزان سرمی پروتئین ApoA1 در بیماران مبتلا به CAD نشان داد بین گروه‌های مربوطه اختلاف معنی‌دار وجود ندارد (جدول ۲).

جدول ۲: مقایسه میانگین متغییرها بالینی و بیوشیمایی به تفکیک گروه‌های مختلف

شاخص	شاهد N=۷۵	سیگار N=۲۵	دیابت N=۲۵	فشار خون بالا N=۲۵	p
	انحراف معیار± میانگین				
قند خون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۸۶/۵۶±۸/	۸۴/۶۰±۸/۱۷	۱۴۷/۲۸±۱۸/۷	۸۷/۱۲±۸/۵۶	*۰/۰۰۱
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۹۱/۳۷±۱۵/۴۰	۸۳/۵۰±۱۷/۹۱	۱۰۹/۸۸±۱۷/۳۳	۱۰۶/۰۲±۲۵/۱۷	*۰/۰۰۱
کلسترول (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۱۷۱/۰۹±۱۸/۴۹	۲۰۱/۷۶±۴۲/۵۴	۱۴۹/۲۴±۳۴/۰۴	۱۳۶/۲۳±۲۳/۴۹	*۰/۰۰۱
LDL-C (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۸۸/۰۳±۱۳/۲۱	۱۰۳/۶۵±۱۱/۵۵	۱۲۱/۶۰±۲۳/۵۱	۹۹/۰۷±۱۳/۹۸	*۰/۰۰۱
HDL-C (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۳۷/۸۳±۵/۰۴	۲۶/۶۱±۳/۷۷	۳۰/۵۲±۵/۳۰	۲۸/۸۵±۳/۳۸	*۰/۰۰۱
فشار سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	۱۱۸/۰۵±۴/۲۳	۱۲۲/۸۷±۶/۳۴	۱۱۸/۶۴±۵/۱	۱۳۷/۰۳±۵/۶۵	*۰/۰۱۵
فشار دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	۸۱/۹۰±۳/۱	۸۴/۳۰±۵/۲۲	۸۱/۱۹±۲/۵۴	۹۱/۴۷±۶/۳۱	*۰/۰۰۱
$ApoA_1$ (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۱۰۴/۶۶۸±۳/۹۴۵	۹۸/۷۶±۳/۳۸۶	۹۵/۵۹۲±۲/۲۰۷	۹۴/۱۶۱±۳/۹۴۵	۰/۸۴۵

www.SID.ir
Archive of SID

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 15:13 +0330 on Saturday January 6th 2018

پلی‌مورفیسم‌های مشاهده شده

توالی ناحیه پروموترتا اینترون ۲ ژنApoA1 تجزیه و تحلیل شد و چهار پلی‌مورفیسم در جمعیت مورد مطالعه مشاهده گردید. جایگاه این پلی‌مورفیسم ها عبارتند از:(T>G)۱۲۷۱۸۴۶۶ rs و(C>T)rs۶۷۰ ، در ناحیه غیرکد شونده پرموتور، (G>A)۵۰۶۹ rs در ناحیه اینترون ۱و (A>G) rs۵۰۷۰ در ناحیه اینترون۲. ژنوتیپ های AA در rs ۱۲۷۱۸۴۶۶GA , در rs ۶۷۰ TC در rs ۵۰۷۰ و CC در rs ۵۰۶۹ دارای بیشترین فراوانی در تمام گروه‌های بیمار و شاهد هستند. در این مطالعه rs۱۲۷۱۸۴۶۶ در گروه مبتلایان به دیابت ارتباط معنی‌داری را با گروه شاهد نشان داد (جدول۳).

جدول۳: فراوانی ژنوتیپ های مشاهده شده ژن APOA1 درگروه شاهد وگروهای مختلف بیماران مبتلا به CAD

پلی مورفیسم ها	شاهد N=75	سیگاری ها N=25	p	مبتلایان به فشار خون بالا N=25	p	مبتلایان به دیابت N=25	p	OR
Rs670								
GA	۳۲	۹		۱۲		۷		–
GG	۲۵	۹	۰/۸۶۶	۷	۰/۸۳۴	۱۰	۰/۴۲۰	۱/۳۴
AA	۱۸	۷		۶		۸		۱/۴۱
Rs5069								
CC	۳۰	۱۴		۱۱		۱۲		–
TT	۲۸	۶	۰/۲۵۵	۱۲	۰/۳۴۴	۸	۰/۷۸۱	/۶۹
CT	۱۷	۵		۲		۵		۱/۰۹
Rs5070								
TC	۲۹	۳		۷		۱۳		–
CC	۲۵	۹	۰/۳۲۳	۷	۰/۲۵۷	۷	۰/۴۹۱	۱/۲۲
TT	۲۱	۱۳		۱۱		۵		۱/۰۸
Rs12718466								
AA	۳۴	۱۱		۱۰		۱۵		–
AC	۱۷	۷	۰/۸۴۲	۷	۰/۳۴۴	۰	۰/۰۳۳	۱/۱
CC	۲۴	۷		۸		۱۰		۰/۸۹

بحث

وراثت و محیط دو عامل موثر در ابتلا بهCAD است. مطالعات متعدد کاهش سطح HDL-C ، فشارخون بالا، دیابت و استعمال سیگار را در شروع و تشدیدCAD تایید می‌کنند (۱۸). هم‌چنین ارتباط سطوحApoA1 با CADتا حدودی مشخص گردیده است، اما ارتباط عوامل خطر فوق با پلی مورفیسم های موجود در این ژن در بیماران مبتلا بهCAD کمتربررسی شده است. البته ارتباط برخی از این پلی مورفیسم ها با بیماری‌های مختلف مشخص شده است(۱۹). برخی از پلی مورفیسم ها احتمالا در تعیین روابط ساختمانی وعملکردی پروتئینApoA1 موثر هستند که البته در این مورد اتفاق نظر وجود ندارد(۲۰).rs۶۷۰ و rs ۵۰۶۹ از پلی‌مورفیسم‌های شایع دراین ژن هستند و تنها عملکرد این دو پلی مورفیسم شناخته شده است(۲۱). مطالعات نشان می‌دهند ژنوتیپ GA از rs ۶۷۰ و ژنوتیپTC از rs۵۰۷۰ فراوانترین ژنوتیپ‌ها هستند (۲۲). بررسی ها نشان می دهند که فراوانی rs۶۷۰ و rs۵۰۶۹ درافراد سالم ودیابتی مشابه است.(۲۳) اما بیان ژنAPOA1 دربیماران دیابتی کاهش می‌یابد(۲۴). در این مطالعه مشاهده شد rs۱۲۷۱۸۴۶۶ در گروه مبتلایان به دیابت اختلاف معنی‌داری را با گروه شاهد نشان داد

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 15:13 +0330 on Saturday January 6th 2018

(جدول۳). rs۵۰۷۰ دارای یک برهمکنش مثبت با مصرف دخانیات و الکل است. افراد سیگاری با ژنوتیپ‌های CT و CC نسبت به ژنوتیپ TT دارای سطح بالا تری از تری گلیسرید هستند، ولی این موضوع در مورد غیرسیگاری‌ها صدق نمی‌کند (۲۵). براساس یافته‌های یان هوا و همکاران، احتمال ابتلا به سندروم متابولیک در افرادی که قبلا سیگار مصرف می‌کرده‌اند نسبت به افرادی که اکنون سیگار مصرف می کنند بسیار بیشتر است. (۲۶). علت این تفاوت می‌تواند این باشد که افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن، مانند فشارخون بالاو دیابت به ترک سیگار ترغیب شده باشند. به علاوه، احتمال دخالت انواع خاصی ازپلی‌مورفیسم‌های ژن APOA1 درایجاد فشارخون بالا وجود دارد. فورویا وهمکاران (۲۷) نشان دادند که آلل G از rs۶۷۰ وآلل C از rs ۵۰۷۰ باعث افزایش در فشار سیستولیک و دیاستولیک خون می‌شود. با این حال، در مطالعه حاضر تفاوت میان گروه مبتلایان به فشار خون بالا وافراد سالم دراین پلی‌مورفیسم دیده نشد (جدول۳). مقایسه میان فراوانی آلل های دو پلی‌مورفیسم rs۶۷۰ و rs۵۰۷۰ در جمعیت‌های مختلف نشان می‌دهد که احتمالا نوعی همولوژی اجدادی برای این ژن و پلی‌مورفیسم‌های آن در ملیت‌های مختلف دنیا وجود دارد و همگی از یک منشا ژنتیکی مشتق شده اند (۲۸). نتایج مطالعه حاضرنشان می دهد تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی پروتئین ApoA1 در گروه‌های مختلف وجود ندارد. این نتایج با یافته های قبلی مطابقت دارد. در مطالعه لویز و همکاران در سال ۲۰۱۲، ارتباطی میان این پلی‌مورفیسم‌ها وسطح سرمی ApoA1 مشاهده نشد (۲۹). اما در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که حاملین این پلی مورفیسم‌ها افزایش اختصاصی را در میزان ApoA1 نسبت به گروه کنترل نشان می دهند(۳۰). از آن‌جا که پلی‌مورفیسم‌های بررسی شده در این مطالعه در ناحیه غیرکد شونده ژن APOA1 قرار دارند به نظر می‌رسد دارای تاثیر مستقیم بر سطح سرمی ApoA1 نیستند. احتمالا این پلی مورفیسم ها از طریق مکانیسم های مختلف بر عملکرد، ساختار وحتی ویژگی‌های بیوشیمیایی پروتئین ApoA1 تاثیر می‌گذارند واز این طریق، در مسیر متابولیکی HDL-C (مثلا، تغییر در فعالیت LCAT) دخالت کرده و باعث تغییر در سطوح سرمی HDL-C می‌شوند. از محدودیت های این مطالعه می‌توان به کوچکی اندازه جمعیت مورد مطالعه و توالی یابی در منطقه محدودی از ژن اشاره کرد. از این رو، پیشنهاد می‌شود برای رفع برخی از ابهامات موجود، در مطالعات بعدی توالی یابی در تمامی نواحی ژن صورت گرفته و مداخلات پلی مورفیسم های ژن APOA1 در یک جمعیت بزرگ‌تر ایرانی بررسی شود.

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، مطالعه حاضر نشان داد که میزان پروتئین ApoA1 در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر و افراد سالم تفاوت معنی‌داری ندارد. با این حال، شیوع پلی‌مورفیسم rs۱۲۷۱۸۴۶۶ در مبتلایان به دیابت اختلاف معنی داری را با گروه شاهد نشان می‌دهد. به نظر می رسد میان پلی مورفیسم های موجود در نواحی غیر کد کننده ژن APOA1 با بیماری های دیابت، فشار خون بالا و استعمال سیگارارتباط معنی داری وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

از تمام شرکت‌کنندگان در این مطالعه صادقانه سپاس‌گزاری می‌گردد. هم‌چنین، از تمام پرسنل محترم بخش آنژیوگرافی قلب و عروق وبیماران بیمارستان نمازی شیراز که در انجام این پروژه ما را یاری کردند کمال قدردانی به عمل می‌آید. این مقاله بخشی از رساله دکتری نویسنده اول بوده و تامین کلیه هزینه‌های آن را نیز بر عهده گرفته است.

منابع

1 .Sanchis-Gomar F, Leischik R, Lucia A .Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Ann Transl Med . 2016 4(13):256

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 15:13 +0330 on Saturday January 6th 2018

2. Chiha M, Njeim M, and G. Chedrawy E. Diabetes and Coronary Heart Disease: A Risk Factor for the Global Epidemic. Int Jour Hyper. 2012, Article ID 697240, 7 pages.
3. Boroumand MA, Davoodi G, Amirzadegan A, Saadat S, Abbasi SH, et al. Correlation between lipoprotein(a) serum concentration and severity of coronary artery stenosis in an Iranian population according to Gensini score. Clin Biochem. 2008; 41(3):117-20
4. Daniel M AS, Caidahl K, Collste O, Ekenbäck C, Frick M, Y-Hassan S, Henareh L, Jernberg T, Malmqvist K, Schenck-Gustafsson K, Sörensson P, Sundin O, Hofman-Bang C, Tornvall P. Effect of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries on Physical Capacity and Quality-of-Life. American journal of cardiology. 2017; 120(3):341–6
5. Milane A, Kanbar R, Khazen G, Ghassibe-Sabbagh M, Salloum A, Youhanna S, Saad A, El Bayeh H, Chammas E, Platt D, Hager J, Gauguier D, Zalloua P. Association of hypertension with coronary artery disease onset in the Lebanese population. SpringerPlus. 2014; 12(3):533-7.
6. Swaminathan K, Jebamani S. Diabetes and coronary artery disease in South Asians. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2013; 13(3):124-9
7. Kamceva G, Ruskovska T, Zdravkovska M, Kamceva-Panova L, Stikova E. Cigarette Smoking and Oxidative Stress in Patients with Coronary Artery Disease. Macedonian Journal of Medical Sciences. 2016; 12(4):324-31
8. Ossoli A, Calabresi L. High-Density Lipoprotein, Lecithin: Cholesterol Acyltransferase, and Atherosclerosis. Endocrinol Metab 2016; 31(2):223-9
9. Ghatreh Samani K, Farrokhi E, Hashemzadeh Chaleshtory M, Heidarian E. Study of the relationship of activation and -107 C/T polymorphism in Paraoxonase 1 gene and fatty acid diversity in phospholipids of high density Lipoprotein. AMUJ. 2013; 16(74): 67-76
10 Silbernagel G, Drechsler C, Scharnagl H, Grammer T , Stojakovic T, Vera Krane V. HDL Cholesterol, Apolipoproteins, and Cardiovascular Risk in Hemodialysis Patients. JASN. 2015; 26(2):484-92
11 .Sáez Y, Santos M , Sáez de J, Sagastagoitia J, Molinero E, Iriarte A. Relation of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apoprotein A1 Levels with Presence and Severity of Coronary Obstruction. International Scholarly Research Notices.2012; 14(2):128-32
12 .LuJin J. Plasma free fatty acids in relation with the severity of coronary artery disease in non-diabetics: A Gensini score assessment. IJC Metabolic & Endocrine. 2017; 14(2):48-52
13. National Center for Biotechnology Information. Availebal from https://www.ncbi.nlm.nih.gov
14. Huang T. Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. BMC Medical Genomics. 2015; 8(1):27-32
15. Pisciotta L, Miccoli R, Cantafora A, Calabresi L, Tarugi P, Alessandrini P, et al.Recurrent mutations of the apolipoprotein A-I gene in three kindreds whit sever HDL deficiency.Atherosclerosis. 2003; 167:335-345
16. Kayima J, Katamba A, Leontsini E, Nuwaha F.Hypertension awareness, treatment and control in Africa: a systematic review. BMC Cardiovascular Disorders. 2013; 45(4):85-9
17. Russell -JFSa. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Vols 1,2 and 3. 2001
18. Foody J HY, Ji L, Zhao D, Boyd D, Meng H, Shiff S, Hu D. Unique and Varied Contributions of Traditional CVD Risk Factors: A Systematic Literature Review of CAD Risk Factors in China. Clin Med Insights Cardiol. 2013; 7(5):59-86
19. Ma C LJ, Bao Z, Ruan Q,Yu1 Z. Serum Levels of ApoA1 and ApoA2 Are Associated with Cognitive Status in Older Men. BioMed Research International. 2015; 14(2):121-31
20. Bandarian F HM, Daneshpour M, Naseri M, Azizi F. Genetic Polymorphisms in the APOA1 Gene and their Relationship with Serum HDL Cholesterol Levels. Lipids in Health and Disease. 2013;48(12):1207-16

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 15:13 +0330 on Saturday January 6th 2018

21. Ding Y ZM, Wang Z, Zhu J, Feng J, Li D. . Associations of Polymorphisms in the Apolipoprotein APOA1-C3-A5 Gene Cluster with Acute Coronary Syndrome. J Biomed Biotechnol. 2012; 48(2):118-23
22. Dodani S DY, Zhu H, George V. Can novel Apo A-I polymorphisms beresponsible for low HDL in South Asian immigrants? Indian J Hum Genet 2008; 14(1):9-15
23. Ina K HT, Kuzuya M. The importance of HDL cholesterol levels in diabetic individuals: 9.2-year survey of cardiovascular events. Atherosclerosis. 2016; 252(3):31-8.
24. Liao B CK, Dong S, Liu H , Xu Z. Effect of apolipoprotein A1 genetic polymorphisms on lipid profiles and the risk of coronary artery disease. Diagnostic Pathology. 2015; 10(4):102-9
25. TN L CW, He F, Yuan W, SX L, HW L, HY L, Wu M. Relationship between the G75A polymorphism in the apolipoprotein A1 (ApoA1) gene and the lipid regulatory effects of pravastatin in patients with hyperlipidemia. Genet Mol Res. 2016; 15(2):58-64.
26. Kim C J-mLJ, Park S , Kim K1, Lee M, Paik S, Jang A , Kim D , Uh S, Kim Y, Park C. Attenuation of Cigarette Smoke-Induced Emphysema in Mice by Apolipoprotein A-1 Overexpression. ATS Journals. 2016; 54(1):86-91
27. Furuya T CE, Mazzotti1 O, Ramos L. Association of APOA1 and APOA5 polymorphisms and haplotypes with lipid parameters in a Brazilian elderly cohort. Genet Mol Res. 2013; 12(3):3495-9
28. DW F RM, H1 G, Yan Y, Niu Q N, SG1 L, DS R, Sun F, Zhang M1, Zhang JY1,JM L, Wang K , Guo SX1.41-. Association of APOA1 gene polymorphisms (rs670, rs5069, and rs2070665) with dyslipidemia in the Kazakhs of Xinjiang. Genet Mol Res. 2016; 27(12):100-18
29. Yanyan Chen W, Jiang M,Ding L, Shi H, Dong P, Yang J, Yang Y. Atherosclerotic dyslipidemia revealed by plasma lipidomics on ApoE−/− mice fed a high-fat diet. Atherosclerosis. 2017; 262(4):78-68.
30. Wu Y, Zhao T, Wang S, Fu Y, Qi Y, Yang G, Yao W, Su Y, Ma Y. Interactions of Environmental Factors and APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 Gene Cluster Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome. POLS. 2016; 17(4):89-94

Archive of SID

www.SID.ir