مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره 22، شماره 3، پاییز 91، صفحات 191 تا 197

Original Article

تاثیر پلی‌مورفیسم شایع ژن پاروکسناز 1 (Q192R) بر شانس ابتلا به آترواسکلروز در بیماران دیابتیک مراجعه کننده به بیمارستان قلب و عروق شهید مدنی تبریز در سال 1389

روشنک بیات ماکو[1]، امیر منفردان[2]، نسرین بارگاهی[3]، هایده مبین[4]، ناصر اصلان آبادی[5]

[1] مربی بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز ،گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، تبریز، ایران
[2] مربی هماتولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، گروه هماتولوژی، دانشکده پزشکی، تبریز، ایران
[3] مربی ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرند، گروه ژنتیک، مرند، ایران
[4] استادیار میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، گروه میکروبیولوژی دانشکده پزشکی، تبریز، ایران
[5] دانشیار، گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان قلب وعروق شهید مدنی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

سابقه و هدف: *پاروکسناز آنزیمی مرتبط با HDLاست که آنها را در مقابل پراکسیداسیون محافظت کرده و نقشی حیاتی در آترواسکلروز بر عهده دارد. جابجایی دو طرفه Q192R<این ژن و ارتباط آن با آترواسکلروز در مطالعات متعددی به خوبی تشخیص داده شده است. بنابر این، در این مطالعه نقش پلی مورفیسم ژن پاروکسناز 1 را در بیماران دیابتیک مبتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی بررسی شد.*

روش بررسی: *از105 بیمار دیابتی مبتلا به بیماری‌های قلبی – عروقی تشخیص داده شده با روش‌های آنژیوپلاستیک و 95 بیمار با شرایط بیماری مشابه بدون سابقه دیابت، به عنوان نمونه جمعیت شمال غرب کشور، خون محیطی اخذ شد و فراوانی پلی‌مورفیسم ژن پاروکسناز 1 Q192>R با روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *فراوانی الل RR در گروه دیابتیک به صورت معنی‌داری بیشتر از گروهی بود که سابقه دیابت در آنها وجود نداشت و میزان فراوانی در گروه دیابتیک و غیردیابتیک به ترتیب 41/1 % و 24/5 % حاصل شد.*

نتیجه‌گیری: *با توجه به معنی دار بودن فراوانی الل RR در مطالعه حاضر و با در نظر داشتن تنوع نژادهای جمعیتی نظیر ترک، کرد، لر و غیره در ایران به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم‌های دیگر این ژن نظیر 163T>A (55L>M) که ارتباط آن با مشکلات آترواسکلروتیک مشخص شده است، نیز باید در بیماران دیابتیک مورد بررسی بیشتری قرار گیرد.*

واژگان کلیدی: *پلی مورفیسم ژنتیکی، پاروکسناز 1، فراوانی اللیک.*

مقدمه

استعداد خانوادگی در ابتلا به مشکلات قلبی– عروقی نوظهور، موضوعی مشخص است (1) و دیابت به ویژه تیپ 2 آن عامل خطری ثابت شده در پیشرفت بیماری‌های قلبی- عروقی و به دنبال آن سکته‌های قلبی است (2). در پاتوژنز بیماری‌های عروق کرونری، اختلالات محیطی و یا ژنتیکی متابولیسم لیپیدها مشارکتی انکارناپذیر دارند (3). سطح بالای لیپوپروتئین‌هایی نظیر لیپوپروتئین با وزن مولکولی پایین (LDL :Low density lipoprotein) و یا کلسترول تنها فاکتورهای ایفاء کننده نقش در این پاتوژنز نیستند، بلکه

آدرس نویسنده مسئول: تبریز ، دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز ، روشنک بیات ماکو
(**email**: roshanakbayat@iaut.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: 90/5/22
تاریخ پذیرش مقاله: 90/8/21

Archive of SID
www.SID.ir

گلیکوزیلاسیون LDL، سطح پاروکسناز، HDL و موارد دیگر نیز می‌توانند این پاتوژنز را توجیه کنند (4). عوامل ژنتیکی که متابولیسم و تغییرات لیپوپروتئین‌ها را کنترل می‌کنند در بیماران دیابتیک نقشی برجسته‌تری دارند. ژنی که نقش آن در پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی مشخص شده است، ژن پاروکسناز است که روی کروموزوم 7 کد می‌شود (5). پاروکسناز آنزیمی متصل به لیپوپروتیئن با وزن مولکولی بالا (HDL) است که مسئول هیدرولیز فسفات‌های ارگانیک و پراکسید لیپیدها است و بنابراین قادر خواهد بود از میزان اکسیداسیون LDL بکاهد و نقشی مثبت در میزان خطر بیماری‌های قلبی عروقی داشته باشد. پاروکسناز به صورت همبارز گلیسین(Q) و آرژنین (R) تظاهر می‌یابد. ارتباط کاملاً مشخصی مابین پلی مورفیسم 192 ژن پاروکسناز و نوع فعالیت آنزیم وجود دارد و این نوع پلی‌مورفیسم به دو صورت فنوتیپی A و B تظاهر می‌یابد و به ترتیب با الل‌های Q و R مشخص می‌شود (6، 7). به نظر می‌رسد LDL اکسیده مهم‌ترین نقش را در شروع آترواسکلروزیس بر عهده داشته باشد (8). شکل گیری Foam-cell در فضاهای زیرآندوتلیالی عروق، به دنبال واکنش‌های متقابل ماکروفاژی و LDL اکسیده، در مطالعات متعدد به عنوان مهم‌ترین عامل وقایع آترواسکلروتیک مطرح نموده‌اند (9). لیپوپروتئین با وزن مولکولی بالا (HDL) مانعی برای تغییرات اکسیداتیو LDL در شرایط آزمایشگاهی و درون بدن است (10، 11). در مطالعات متعدد انجام یافته در آزمایشگاه‌های مختلف ثابت شده است که آنزیم پاروکسناز سطح پراکسیدهای لیپیدی تولید شده در طول پروسه اکسیداسیون LDL را به صورت کاملا معنی‌داری کم می‌کند و به این ترتیب، با واسطه HDL از میزان وقایع آترواسکلروتیک می‌کاهد. عملکرد آنزیم پاروکسناز روی HDL با مطالعات بیوشیمیایی مشخص شده است (12، 13) و به نظر می‌رسد از قرار گرفتن LDL در شرایط استرس اکسیداتیو و اکسیده شدن آن هیدرولیز پراکسیدهای لیپیدی کاسته می‌شود (14). در سالیان اخیر، ژن‌های شبیه پاروکسناز تعیین توالی شده‌اند و به نام‌های PON1، PON2 و PON3 (paraoxonase) خوانده می‌شوند و همه این ژن‌ها روی کروموزوم 7q21-q22 کد می‌شوند (15، 16). بر روی ژن PON1 انسان دو ناحیه پلی‌مورفیک وجود دارد، ناحیه اول در اسید آمینه 192 ناشی از تبدیل اسید آمینه گلیسین (Q) به آرژنین (R) و نوع دوم در اسید آمینه 55 ناشی از جایگزینی متیونین (M) به جای لوسین (L) حاصل می‌شود. چندین مطالعه حضور این نوع پلی‌مورفیسم‌ها را باتغییرات سطح آنزیماتیک مرتبط دانسته‌اند و این تغییرات را به عنوان فاکتورهای خطر برای بیماری‌های قلبی عروقی و بروز وقایع آترواسکلروتیک معرفی کرده‌اند (17، 18). در این مطالعه نقش پلی مورفیسم ژن پاروکسناز 1 در بیماران دیابتیک مبتلا به بیماریهای قلبی- عروقی مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه مورد- شاهدی، برای تعیین تعداد مناسب نمونه در دو گروه سالم و بیمار مورد بررسی، از نرم افزار محاسبهٔ حجم نمونه PS و با به کار بردن ضرایب α، R و M استفاده شد. رضایت نامه کتبی از بیماران مراجعه کننده به مراکز قلب و عروق بیمارستان شهید مدنی در تبریز در طول سال 89 13و اوایل سال 1390، تحت نظارت کمیته اخلاقی با کد اخلاقی 9019 به تاریخ 90/5/3، اخذ شد و با توضیح مبسوط برای لزوم انجام کار، پرسش‌نامهٔ اختصاصی طراحی شده تکمیل گردید. 95 فرد با سابقه CAD (بیماری عروق کرونر) که هیچ سابقه دیابت را نداشتند به عنوان گروه کنترل و تعداد 105 نفر از بیماران با تشخیص قطعی CAD و دارا بودن سابقه دیابت به عنوان گروه بیمار انتخاب شدند. مصرف قرص‌های ضد بارداری در خانم‌ها، سابقه دیابت بیشتر از 20 سال و سن بالای 85 سال به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر قرار گرفته شدند. از بیماران با ارائه توضیحات، با سیستم وکیوم شرکت تریمو ژاپن خون‌گیری وریدی به عمل آمد. با استفاده از روش پیشنهادی کیت QIAamp DNA Blood Mini Kit (کیاژن) ، DNA ژنومیک از گلبول‌های سفید به صورت مستقیم استخراج شد.

با استفاده از 100 نانوگرم DNA ژنومیک در محیط حاوی 10 میلی‌مول مخلوط dNTP شرکت تاکارای ژاپن، 0/3 میکرومول از پرایمرهای تکثیر دهندهٔ قطعه DNA مورد نظر شامل پرایمرF و R (جدول 1) (19)، 1 واحد از آنزیم Taq DNA Polymerase تاکارای ژاپن با شماره کاتالوگ A6101A، 2/5 میکرولیتر از بافر 10X محتوی 25 میلی‌مول TAPS، 50 میلی‌مول کلرید پتاسیم، 1 میلی‌مول 2- مرکاپتواتانول و 1/5 میکرولیتر از کلرید منیزیم 50 میلی‌مول در حجم نهایی 25 میکرولیتر، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز انجام گرفت.

جدول 1- توالی آغازگرها و نقطه ذوب آنها

نام آغاز گر	توالی	tm	GC%
192F	5'-TTGAATGATATTGTTGCTGTGGGACCTGAG-3'	۵۹/۸	۴۳/۳
192R	5'-CGACCACGCTAAACCCAAATACATCTCCCAGAA-3'	۶۳/۸	۴۸/۵

Archive of SID
www.SID.ir

برای بررسی جهش Q192R روش PCR-RFLP در نظر گرفته شد. برنامه دمایی مورد استفاده برای بررسی پلی‌مورفیسم 192Q>R در جدول 2 نشان داده شده است.

پس از انجام واکنش PCR، برای بررسی جهش Q192R در ژن پاروکسناز محصولات حاصل بر روی ژل آگاروز 1/5 درصد الکتروفورز و سپس رنگ‌آمیزی و عکس‌برداری شد. پس از اطمینان از کارکرد محصولات PCR، این محصولات با استفاده از آنزیم HinF1 مورد برش قرار گرفت و فراوانی جهش با استفاده از قطعات مورد انتظار مورد آنالیز واقع شد. با استفاده از پرایمرهای طراحی شده، محل آنزیم HinF1 ایجاد که در آن سه حالت زیر مورد انتظار بود.

o حالت نرمال حضور نوکلئوتید T در ردیف 575 (192QQ): یک محصول به اندازه111 جفت بازی (زیرا محل برش برای آنزیم وجود ندارد).

o حالت جهش یافته حضور نوکلئوتید C در ردیف 575 (192RR): دو محصول به اندازه های 77 و 34 جفت بازی (محل برش برای آنزیم به دنبال جهش ایجاد می‌شود).

حالت جهش یافته هتروزیگوت حضور نوکلئوتید T و C در ردیف 575 (192QR): سه محصول به اندازه‌های 111، 77 و 34 جفت بازی.

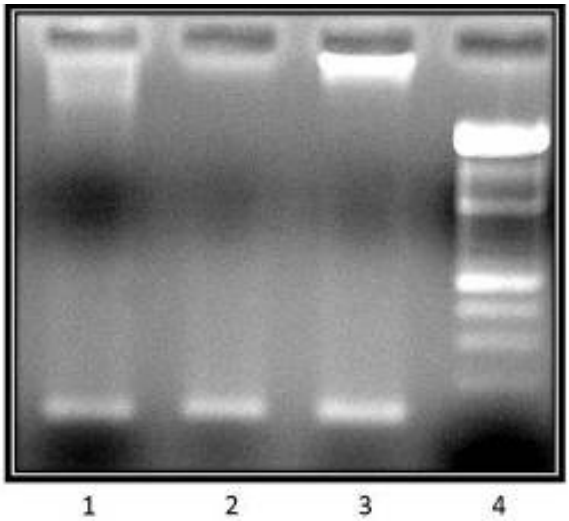
جدول 2- برنامه دمایی مورد استفاده برای بررسی جهش Q192R

مدت زمان (بر حسب دقیقه و ثانیه)	درجه حرارت (بر حسب سانتیگراد)	مرحله	تعداد سیکل
Q192R			
۵′	۹۵	First Denaturation	۱ سیکل
۳۰″	۹۵	Cyclic Denaturation	۳۵ سیکل
۳۰″	۵۸	Annealing	
۳۰″	۷۲	Extension	
۱۰′	۷۲	Final Extension	۱ سیکل

داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش 13 و توسط آزمون آماری کای‌در و در صورت نیاز آزمون دقیق فیشر تحلیل شد.

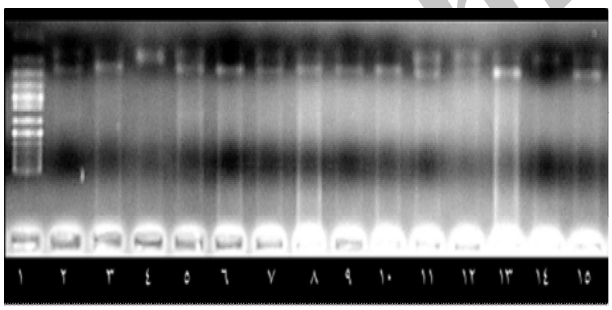
یافته‌ها

ابتدا DNA استخراج شده از نمونه‌ها ی مربوط به بیماران و گروه کنترل، با روش نانودراپ مورد ارزیابی قرار گرفت و پس از اطمینان از استخراج DNA گلبول‌های سفید، به منظور تکثیر قطعه‌ای به طول 111 جفت باز حاوی این جهش، PCR مربوطه بهینه‌سازی گردید. جهت انجام این واکنش، از دو پرایمر F و R اشاره شده در جدول 1، استفاده شد و محصول PCR بر اساس اندازه ژن بر روی ژل آگارز 1/5% الکتروفورز شد که نتایج آن در شکل 1 نشان داده شده است.



شکل 1- ردیفهای 1 تا 3: محصولات حاصل از تکثیر محل پلی‌مورفیسم Q192R به اندازه 111 جفت بازی، ردیف 4 : سایز مارکر 50 جفت بازی

پس از کنترل کردن کیفیت محصولات PCR، با به کار بردن آنزیم HinF1 و طراحی‌های انجام شده قبلی، محصول مورد نظر طبق روش شرکت سازنده آنزیم، مورد برش قرار گرفت و محصولات به دست آمده پس از برش بر روی ژل آگاروز 3 درصد الکتروفورز شد (شکل 2).



شکل 2- ردیف 4 و 14: محصول حاصل از برش توسط آنزیم HinF1، نشان دهنده محصولی به اندازه 77 جفت باز، محصول 34 جفت بازی مشاهده نمیشود. ردیف‌های 2، 3، 5، 13-7 و 15: محصول حاصل از برش توسط آنزیم HinF1، نشان دهنده محصولی به اندازه 111 و 77 جفت باز، محصول 34 جفت بازی قابل مشاهده نیست. ردیف 6 : محصول حاصل از برش توسط آنزیم HinF1، نشان دهنده محصولی به اندازه 111جفت باز، محصول 34 جفت بازی مشاهده نمی شود.، ردیف 1: سایز مارکر 50 جفت بازی.

با مقایسه انواع ژنوتیپ درگیر در افراد گروه‌های کنترل و بیمار، نتایج جالبی در هم‌زمانی بروز ژنوتیپ‌های متفاوت به دست آمد، به طوری که حضور جهش هتروزیگوت (192QR)،

www.SID.ir
Archive of SID

در افراد بدون سابقه دیابت بیشتر به نظر می‌رسید اما با تحلیل آماری، تفاوت معنی‌داری در دو گروه مشاهده نشد (NS). نسبت شانس (فاصله اطمینان 95 درصد) ژنوتیپ RR از پلی‌مورفیسم 192 Q>R در گروه دارای سابقه دیابت به صورت معنی‌داری بیشتر بود (P<0/05) (نسبت شانس و فاصله اطمینان 95 درصد: 1/87 (1/36-3/9)، p=0/048). جدول 3 مشخصات ژنوتیپی دو گروه مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

جدول 3- توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های درگیر 192Q>R

فراوانی پلی مورفیسم Gln192Arg)575G>A) در دو گروه بیمار و کنترل			
ژنوتیپ	بیماران قلبی عروقی بدون دیابت(٪)	بیماران قلبی عروقی با دیابت(٪)	ارزش p
192QQ	۱۶/۲	۱۳/۷	p>0.05
192QR	۵۹/۳	۴۵/۲	p>0.05
192RR	۲۴/۵	۴۱/۱	P<0.05

جهت پی بردن به دقت و صحت پلی‌مورفیسم مورد نظر از نظر فنوتیپی و برقراری ارتباط دقیق تر ژنوتیپ و فنوتیپ سعی شد ریسک فاکتورهای مداخله‌گر اصلی در بروز بیماری‌های قلبی- عروقی، در دو گروه مورد مطالعه همسان سازی شود که در جدول 4 مشخصات کلی آنها آورده شده است که این یکسان سازی در نمونه‌برداری نیز لحاظ شده بود و هیچکدام از پارامترهای بالینی مدنظر در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری باهم نداشتند. تفاوت فراوانی اللیک RR از QR و QQ در دو گروه مورد مطالعه در جدول 3 قابل مشاهده است.

جدول 4- اطلاعات دموگرافیک افراد شرکت کننده در دو گروه دیابتیک و غیر دیابتیک

مشخصه بالینی	گروه بیمار قلبی دیابتیک			گروه بیمار قلبی بدون سابقه دیابت		
ژنوتیپ	192QQ	192QR	192RR	192QQ	192QR	192RR
تعداد	۱٤	٤٨	٤٣	۱۵	۵۷	۲۳
جنسیت مرد/ زن	۹/۵	۲۳/۲۵	۲۰/۲۳	٦/۹	۲٦/۳۱	۱۳/۱۰
سابقه مصرف فعلی و یا گذشته سیگار	٦۷ ٪			۵۹ ٪		
دوره زمانی تشخیص دیابت(سال)	۱۲/۹ +/-٦/٦			۰		
فشار خون سیستولی(میلی متر جیوه)	۱٤۰ +/-۹۳			۱۲۸ +/- ٦۷		
فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)	۷۲ +/- ۲۳			۷۰ +/- ۱٤		
کلسترول توتال (mMol/l)	۵/۱ +/- ۱			٤/۹ +/- ۱/۸		
LDL کلسترول (mMol/l)	۳/۲ +/- ۱/۳٤			۲/۷ +/- ۲		
HDL کلسترول (mMol/l)	۱/٤ +/- ۰/۳			۰/۹۸ +/- ۰/۱		
تری گلیسرید (mMol/l)	۲/۵۷ +/- ۱/۷			۱/۹۸ +/- ۰/۹		

بحث

افزایش شانس ابتلا به آترواسکلروزیس در بیماران دیابتیک نکته‌ای است که نمی‌توان به راحتی از کنار آن گذشت. بالا بودن میزان بیماری‌های قلبی- عروقی از یک طرف و ناشناخته ماندن وضعیت پلی‌مورفیک جامعه ایرانی به خصوص آذربایجان که دارای تنوع نژادی گوناگونی است، می‌تواند موضوع بررسی‌های مختلف آسیب شناسی قرار گیرد.

اولین گزارش از فراوانی پلی‌مورفیسم ژن پاروکسناز ارائه شده در یک جمعیت ژاپنی در مقایسه با مطالعه انجام یافته بر روی 215 نفر از جمعیت قفقازی، فراوانی بالاتر با فعالیت بسیار بالا را نشان داد (21). این فراوانی با موارد مشاهده شده در دیگر جوامع نژاد آسیایی، ارتباط نزدیک را نشان داد (21). نتایج حاصل از مطالعه فوق مشخص کرد که در بیماران مبتلا به دیابت جامعه ژاپن، کاهش فعالیت آنزیم پاراکسناز سرم مشابه با جامعه قفقازی می‌باشد (21). این مطالعه مطرح می‌سازد که کاهش فعالیت پاراکسناز سرم مرتبط به دیابت، به توزیع ژنوتیپ بستگی ندارد. علت فعالیت پایین‌تر پاروکسناز در بیماران دیابتیک نامعلوم بوده وبه مطالعات بیشتری نیاز است. عقیده بر این است که آنزیم پاروکسناز از طریق انتهای N-هیدروفوب خود به لیپیدهای HDL متصل می‌شود (22). با وجود این، فقدان ارتباط بین فعالیت پاراکسناز و HDL-کلسترول پیشنهاد می‌نماید که فعالیت کمتر پاروکسناز در بیماران مبتلا به دیابت توسط فاکتورهای دیگری غیر از میزان HDL کلسترول کمتر ایجاد می‌شود. معهذا، گلیکوزیلاسیون و یا گلیکوزیلاسیون غیر آنزیماتیک چندین پروتئین ساختمانی و عملکردی قبلا توضیح داده شده است (23، 24). غالبا گلیکوزیلاسیون به تغییرات در ساختمان فضایی و یا عملکرد پروتئین‌ها منجر می‌شود (27-25) و در نتیجه گلیکوزیلاسیون پروتئین آنزیم و یا پروتئین HDL فعالیت پاروکسناز ممکن است تغییر یابد.

مطالعاتی که روی جمعیت خاص از نظر نژادی انجام می‌گیرد از چندین نظر می‌تواند قابل اهمیت باشد. اول آنکه مشخص شدن فراوانی خاص در نژاد مشخص می‌تواند توجیه کننده شانس ابتلا به بیماری خاص باشد. به طور مثال درمطالعه Hofer و همکاران روی پلی‌مورفیسم PON1Leu/Leu مشخص شد که خطر رتینوپاتی در بیماران دیابتیک افزایش می‌یابد (28) و یا در مطالعه Kao و همکاران که روی ژنوتیپ 7 پلی‌مورفیسم PON1 انجام شد، نشان داد که پلی‌مورفیسم بخش پروموتور و بخش کد کننده با درگیری‌های دیابت در ارتباط می‌باشد (29). دوم برقراری ارتباط بین ژنوتیپ و فنوتیپ ژن‌های موثر در پاتوژنز بیماری‌های شایع نظیر آترواسکلروز، اهمیت بالینی به خود گرفته و تکمیل کننده پروسه درمانی قرار می‌گیرد. میزان فراوانی به دست آمده در مطالعه حاضر در جمعیت شمال غرب ایران با نژادهای مختلف

Archive of SID
www.SID.ir

مقایسه شد و نکات جالبی به دست آمد، به طوری که این میزان فراوانی با جمعیت ایتالیا همسانی نسبی در جمعیت سالم دارد. در بررسی انجام شده بر روی 196 فرد با CAD و 176 فرد طبیعی در ایتالیا میزان فراوانی ژنوتیپ QQ، 24/2% و میزان فراوانی ژنوتیپ QR، 21/8% گزارش شده است (30). در مطالعه انجام شده در تونس، نوع طراحی و نتایج به دست آمده داده‌های این مطالعه را تایید می‌کند، به طوری که میزان فراوانی ژنوتیپ RR در بیماران CAD، 17/1% در مقایسه با گروه کنترل (10/9%) با فاصله اطمینان 95 درصد و OR برابر با 1/93 در بازه 3/02-1/24 همسانی کاملی با مطالعه حاضر دارد (31).

در مطالعه Kimberly و همکاران که پلی‌مورفیسم PON1Q192R را در 200 زن و مرد بالغ (50 نفر از هر نژاد) بررسی کردند، فراوانی ژنوتیپ‌ها 15% QQ، 34% QR و 44% RR حاصل شد، در حالی که در قفقازی‌ها 60%QQ، 31% QR و 7% RR به دست آمد. نتایج حاصل از مطالعه حاضر در بیماران مبتلا به دیابت به ترتیب 13/7% QQ، 45/2% QR و 41/1% RR گزارش شد که این نتایج مشابه نتایج حاصل از مطالعه Kimberly می‌باشد (32). در مطالعه Gupta و همکاران در پلی‌مورفیسم Q192R، ژنوتیپ‌های QR و RR به طور معنی‌داری با CAD در مقایسه با QQ هموزیگوت ارتباط معنی‌داری مشاهده شد و 36/6% QQ، 48/6% QR و 15% RR حاصل شد (33).

فراوانی بیشتر مشاهده شده در ژنوتیپ RR پلی‌مورفیسم Q192R ژن پاروکسناز 1 می‌تواند از چندین دیدگاه مورد بحث قرار گیرد. این میزان فراوانی فقط در جامعه محدود و با حجم نمونه حداقل بررسی شده است و برای تایید تاثیرگذاری آن بر روی افزایش شانس ابتلای بیماران دیابتیک به آترواسکلروزیس، مطالعات تکمیلی با حجم نمونه بالاتر مورد نیاز است.از طرف دیگر لازم است سایر پلی‌مورفیسم‌های این ژن نظیر 163T>A و 55L>M که ارتباط آن با مشکلات آترواسکلروتیک مشخص شده است، مورد بررسی قرار گیرد. موضوعی که بحث تاثیر پلی مورفیسم 192Q>R بر شانس ابتلای بیماران دیابتیک به CAD را تحت الشعاع قرار می‌دهد آن است که در جوامع مختلف دنیا اطلاعات بسیار کمی از این نحوه تاثیر گذاری وجود دارد و اغلب فعالیت آنزیماتیک این آنزیم مورد بررسی قرار گرفته است و توزیع ژنوتیپی آن کمتر مورد توجه قرار دارد. از این رو، چشم انداز تیم تحقیقاتی حاضر پرداختن هر چه بیشتر به این رویکرد بوده است.

تشکر و قدردانی

این مقاله از طرح تحقیقاتی که با بودجه پژوهشی و حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز به انجام رسیده است، استخراج شده است. لذا نویسندگان مقاله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز و نیز از مجموعه تشخیص طبی پلاسما که با فراهم نمودن امکانات لازم جهت انجام آزمایشات این طرح ما را یاری نمودند، کمال تشکر را دارند.

REFERENCES

1. Hamsten A, de Faire U. Risk factor for coronary artery disease in families of young men with myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 14-19.
2. Hofer SE, Bennetts B, Chan AK, Holloway B, Karschimkus C, Jenkins AJ, et al. Association between PON 1 polymorphisms, PON activity and diabetes complications. J Diabetes Complications 2006; 20: 322-28.
3. Antikainen M, Murtomäki S, Syvänne M, Pahlman R, Tahvanainen E, Jauhiainen M, et al. The Gln-Arg191 polymorphism of the human paraoxonase gene (HUMPONA) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns. J Clin Invest 1996; 98: 883-85.
4. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Cayatte AJ , Rozek MM. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: implication for diabetes mellitus. Circulation 1992; 15: 1156-67.
5. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. N Engl J Med 1994; 330: 1041-46.
6. Humbert R, Adler DA, Disteche CM, Hassett C, Omiecinski CJ , Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. Nat Genet 1993; 3: 73-76.
7. Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. Am J Hum Genet 1993; 52: 598-608.
8. Steinberg DA, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. New Engl J Med 1998; 320: 915-24.

Archive of SID
www.SID.ir

9. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, Shih DM, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 831-42.

10. Klimov AN, Gurevich VS, Nikiforova AA, Shatilina LV, Kuzmin AA, Plavinsky SL, Teryukova NP. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo. Atherosclerosis 1993; 100: 13-18.

11. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. Biochim Biophys Acta 1990; 1044: 275-83.

12. La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. Am J Hum Genet 1988; 43: 227-29.

13. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connely PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. Curr Opin Lipidol 1996; **7**: 69-76.

14. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1995; 96: 2882-91.

15. Mackness MI, Walker CH, Carlson LA. Low A esterase activity in serum of patients with fish eye disease. Clin Chem 1987; 35: 587- 88.

16. Mackness MI, Peuchant E, Dumon M-F, Walker CH, Clerc M. Absence of "A" esterase activity in serum of patients with Tangier disease. Clin Biochem 1989; 22: 475-78.

17. Humbert R, Adler DA, Disteche CM, Hassett HC, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. Nat Genet 1993; 3: 73-76.

18. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The Human Serum Paraoxonase/Arylesterase Gene (PON1) was one member of a multigene family. Genomics 1996; 33: 498-507.

19. Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/arylesterase gene is a risk factor for coronary artery disease. Clin Invest J 1995; 96: 3005-3008.

20. Zama T, Murata M, Matsubara Y, Kawano K, Aoki N, Yoshino H, et al. A 192 Arg variant of the human paraoxonase (HUMPONA) gene polymorphism is associated with an increased risk for coronary artery disease in the Japanese. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3565-69.

21. Sanghera DK, Aston CE, Saha N, Kamboh MI. DNA polymorphisms in two paraoxonase genes (PON1 and PON2) was associated with the risk of coronary heart disease. Am J Hum Genet 1998; 62*:* 36-44.

22. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Julier K, Abuasha B, et al. Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. Atherosclerosis 1998; 139: 341-49.

23. Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, Boulton AJM, Mackness MI. Low paraoxonase activity in type 2 diabetes mellitus complicated by retinopathy. Clin Sci 2000; 98: 355-63.

24. Ruiz J, Blanche H, James RW. Gln-Arg 192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes. The Lancet 1995; 346*:* 869-72.

25. Pfohl M, Koch M, Enderle MD, Kühn R, Füllhase J, Karsch KR, et al. Paraoxonase 192 Gln/Arg gene polymorphism, coronary artery disease and myocardial infarction in type 2 diabetes. Diabetes 1999; 48*:* 623-27.

26. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi T, Arii K, Ito H, et al. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 1998; 47*:* 598-602.

27. Ko YL, Doanghue K, Chan A, Knight J, Silink M. A variant of paraoxonase (PON1) gene is associated with diabetic retinopathy in IDDM. J Clin Endocrinol Metab 2001; 83: 2589-92.

28. Hofer SE, Bennetts B, Chan AK, Holloway B, Karschimkus C, Jenkins AJ, et al. Association between PON1 polymorphisms, PON activity and diabetes complications. J Diabetes Complications 2006; 20: 322–28.

29. Kao Y, Donaghue KC, Chan A, Bennetts BH, Knight J, Silink M. Paraoxonase gene cluster is a genetic marker for early microvascular complications in T1DM. Diabet Med 2002; 19: 212–15.

30. Arca M, Ombres D, Montali A, Campagna F, Mangieri E, Tanzilli G, et al. PON1 L55M polymorphism is not a predictor of coronary atherosclerosis either alone or in combination with Q192R polymorphism in an Italian population. Eur J Clin Invest 2002; 32: 9-15.

31. Kallel A, Sediri Y, Sbaï MH, Mourali MS, Feki M, Elasmi M, et al. The paraoxonase L55M and Q192R gene polymorphisms and myocardial infarction in a Tunisian population. Clin Biochem 2010; 43: 1461-63.

Archive of SID

www.SID.ir

32. Kimberly AD, Crow JA, Chambers HW, Meek EC, Chambers JE. Racial differences in Paraxonase-1(PON1): A Factor in the Health of Southerners. Environ Health Perspective 2009; 117: 1226-31.

33. Gupta N, Singh S, Maturu VN, Sharma YP, Dip Gill K. Paraoxanase1 (PON1) polymorphism, halo type and activity in predicting CAD risk in North-West Indian Punjabis. Plos One 2011; 6: e17805.

Archive of SID

www.SID.ir