

بررسی رابطه آپوپروتئین‌های E و B با آترواسکلروز

دکتر محمد اسدیور پیرانفر^{*}، دکتر امیر ممزه پردال^۱، دکتر مرتضی عبداللهی^۲

چکیده

سابقه و هدف: آترواسکلروز بیماری شایع و مهم قلبی - عروقی است. عوامل گوناگونی در رخداد این بیماری مؤثرند. در این اختلال دگرگونی‌هایی در لیپیدها، لیپوپروتئین‌ها و آنزیم‌ها رخ می‌دهد. از جمله این دگرگونی‌ها تغییرات آپوپروتئین‌هایی مثل: *ApoA*، *ApoB*، *ApoJ* و *ApoE* است. در این پژوهش بررسی میزان *ApoE* و *ApoB* و وابستگی آنها با آترواسکلروز انجام گرفت تا بتواند در تشخیص و پیش بینی دقیق‌تر مشکل‌های وابسته به آترواسکلروز کمک کند.

مواد و روش‌ها: این پژوهش مورد - شاهدی در بخش قلب و عروق بیمارستان طالقانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بر روی ۲۵ بیمار آترواسکلروزی و ۲۵ نفر شاهد آنها در سنین ۳۵ تا ۷۰ سالگی که از دیدگاه سن، جنس و پیشینه مصرف سیگار همسان سازی شده بودند، انجام شد. از هر یک از افراد ۶ میلی‌لیتر خون سیاهرگی گرفته شد و پس از جدا کردن سرم آنها، میزان سرمی *ApoE* و *ApoB* در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، بوسیله روش الیزا انجام گرفت.

یافته‌ها: یافته‌های پژوهش بر روی ۲۵ نمونه مورد مبتلا به آترواسکلروز و ۲۵ نمونه شاهد، در سنین ۳۵ تا ۷۰ سالگی، مراجعه کننده به بخش قلب و عروق بیمارستان طالقانی نشان داد که میانگین میزان *ApoB* در سرم بیماران ۱/۴۵ میلیگرم در لیتر و در سرم نمونه‌های شاهد ۰/۷۶ میلیگرم در لیتر بود. میانگین میزان *ApoE* در سرم بیماران ۳۲/۵ میلیگرم در لیتر و در سرم نمونه‌های شاهد ۳۵/۴ میلیگرم در لیتر بود. تفاوت‌های مختصر دیده شده میان وزن، سن، فشار خون در میان گروه‌های مورد و شاهد از دیدگاه آماری معنی‌دار نیست. تفاوت در دو گروه مورد و شاهد برای *ApoB* $(P < 0/01)$ و برای *ApoE* $(P = 0/46)$ بود. این تفاوت‌ها از دیدگاه آماری برای *ApoB* معنی‌دار بود اما برای *ApoE* معنی‌دار نبود. **نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های پژوهش در باره میزان *ApoE* و *ApoB* می‌توان گفت که وجود اختلاف مقدار این دو در بیماران و شاهدان آنها، از دیدگاه آماری برای *ApoB* معنی‌دار است و برای *ApoE* معنی‌دار نیست. درباره *ApoB* بررسی‌های پیشین نیز وابستگی آن را با آترواسکلروز تأیید کرده‌اند. اما درباره *ApoE* تنها برخی از پژوهش‌ها وابستگی آن را با آترواسکلروز نشان داده‌اند که این مسأله درباره آلل‌های گوناگون آن متفاوت است. بنابراین می‌توان گفت که افزایش میزان *ApoE* یک عامل غیراختصاصی تأثیر گذار در رخداد فرایند آترواسکلروز است. در این رابطه پژوهش‌های بیشتری لازم است.

واژگان کلیدی: آترواسکلروز، *ApoB* و *ApoE*

مقدمه

آمریکا گستره رخداد بیماری‌های قلبی - عروقی را ۳ تا ۸ درصد برآورد کرده است. میزان وقوع این بیماری‌ها در کشورهای مختلف متفاوت است. رخداد این بیماری‌ها یکسان نیست و در هر کشوری آمار ویژه دارد (۱و۲).
در ایران آمار دقیقی وجود ندارد ولی بر اساس بررسی‌های انجام

بیماری‌های قلبی - عروقی از شایع‌ترین بیماری‌ها بوده که به سرعت در حال افزایش است. زندگی صنعتی عامل افزایش رخداد بیماری‌های قلبی - عروقی و به ویژه آترواسکلروز تلقی شده است. به طوری که این بیماری‌ها نخستین عامل مرگ و میر در جوامع صنعتی محسوب می‌شوند (۱و۲). آمارهای منتشر شده در اروپا و

*۱. نویسنده مسؤول: فوق تخصص قلب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، آدرس برای مکاتبه: تهران: بزرگراه چمران، خیابان اوین، بیمارستان طالقانی، بخش قلب، نماز:

E-mail: drpiranfar@yahoo.com . ۰۲۱-۲۲۴۰۲۷۶۹

۲. استیتو تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. انستیتو تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آزمایش‌ها، الایزا بود. یافته‌های به دست آمده توسط نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای بررسی آماری از آزمون‌های مجذور کای وتی استفاده شد.

یافته‌ها

در این پژوهش میانگین سن، وزن، فشارخون سیستولی و دیاستولی گروه شاهد به ترتیب $41/4 \pm 8/4$ سال، 71 ± 12 کیلوگرم، $125/3 \pm 22/4$ و $71 \pm 1/9$ میلی‌متر جیوه و گروه بیمار به ترتیب $43/4 \pm 5/3$ سال، $70/2 \pm 7/5$ کیلوگرم، $117/6 \pm 19/3$ و $70 \pm 1/5$ میلی‌متر جیوه بود. تفاوت‌های مختصر دیده شده میان وزن، سن و فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در میان گروه‌های مورد و شاهد از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. میانگین میزان آپولیپروتئین B در سرم بیماران $1/45$ میلی‌گرم در لیتر و در سرم نمونه‌های شاهد $0/76$ میلی‌گرم در لیتر بود. میانگین میزان آپولیپروتئین E در سرم بیماران $32/5$ میلی‌گرم در لیتر و در سرم نمونه‌های شاهد $35/4$ میلی‌گرم در لیتر بود. تفاوت بین دو گروه مورد و شاهد برای ApoB معنی‌دار بود. ($P < 0/01$) بود. اختلاف دو گروه از نظر ApoE معنی‌دار نبود.

بحث

آپولیپروتئین B به عنوان آپولیپروتئین اختصاصی، بیشتر در ساختمان LDL وجود دارد اما در ساختمان VLDL، شیلومیکرون و LDL نیز شرکت می‌کند. عامل خطرزا بودن LDL را بیشتر وابسته به دگرگونی و افزایش این عامل می‌دانند. در بررسی‌های آزمایشگاهی بهتر است که ApoB به همراه ApoA مورد سنجش قرار گیرد که نسبت به اندازه‌گیری LDL و HDL دقیق‌تر است (۳و۴). در مورد وابستگی ApoB با خطر رخداد آترواسکلروز مستندات قوی وجود دارد (۱و۴). آپولیپروتئین E به عنوان آپولیپروتئین غیر اختصاصی در ساختمان بیشتر لیپوپروتئین‌ها وجود دارد و نقش آن به عنوان پاکسازی کننده بقایای شیلومیکرون و VLDL مطرح شده است (۳و۴). درباره وابستگی آن با رخداد آترواسکلروز تاکنون ادعای قاطعی مطرح نشده است. در این مطالعه اختلاف میان دو گروه مورد و شاهد از نظر ApoB معنی‌دار بود ولی اختلاف بین دو گروه از نظر آپولیپروتئین E معنی‌دار نبود.

در یک بررسی این نظریه مطرح شد که ApoE در ساختمان شیلومیکرون، VLDL و HDL وجود دارد و به وسیله ماکروفاژها در پلاک‌های آتروماتوز و کبد، مغز، کلیه و غده آدرنال تولید می‌شود. آپو پروتئین E در لایه انتیما مدیا وجود دارد و گستره حضور آن از

شده به وسیله وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی ۳۸/۵ درصد موارد مرگ و میر در اثر بیماری عروق کرونر است.

امروزه برای پیش بینی آترواسکلروز با کاربرد بررسی‌های مولکولی، در هنگام بررسی‌های بالینی نشانگرهای کلاسترول، تری‌گلیسرید، LDL-C, HDL-C و نسبت LDL/HDL، تروپونین و نیز آنزیم‌های LDH, CK مورد بررسی قرار می‌گیرند.

با توجه به پیامدها و عوارض و مشکلات خطرناک بیماری‌های قلبی - عروقی، یافتن راه‌هایی برای پیش بینی و روشن شدن دگرگونی عوامل گوناگون و وابسته در حال بررسی است (۱و۲). دگرگونی عوامل و ترکیبات گوناگون اختصاصی در آترواسکلروز رخ می‌دهد. از یافته‌های مربوط به این تغییرات می‌توان برای پیش‌بینی خطر ابتلا به این عارضه استفاده کرد. از این موارد می‌توان دگرگونی آنزیم‌ها (SGOT, CK, LDH)، لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها (تری‌گلیسرید، کلاسترول، HDL-C, LDL-C)، آپوپروتئین‌های (E, C, B, A) و پروتئین‌های ویژه (تروپونین I و T، میوگلوبین) و پروتئین‌های فاز حاد را نام برد (۳، ۴ و ۵). در چندین مطالعه دگرگونی ApoB و ApoE هم گزارش شده است (۵ و ۱۳). به نظر می‌رسد که برای روشن شدن وابستگی این دو نشانگر با آترواسکلروز، بررسی بیشتری لازم است. در این زمینه در ایران بررسی ویژه‌ای انجام نشده است. با توجه به این موارد در این تحقیق با مراجعه به بخش قلب و عروق بیمارستان طالقانی بیماران دچار آترواسکلروز کرونری با گروه شاهد خود از نظر میزان آپوپروتئین E و B مورد بررسی قرار گرفتند تا وجود اختلاف از این بابت مورد ارزیابی و سنجش بیشتر واقع شوند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد - شاهده‌ی به صورت مصاحبه و مشاهده با مراجعه مستمر بیماران به بخش قلب و عروق بیمارستان طالقانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بر روی ۲۵ بیمار آترواسکلروزی که در آنژیوگرافی تنگی کرونر داشته‌اند و ۲۵ نفر شاهد که عدم وجود تنگی عروق کرونری آنها با آنژیوگرافی و یا اسکن قلب تأیید شده بود و از دو جنس در سنین ۳۵ تا ۷۰ سالگی که از نظر سن، جنس و پیشینه مصرف سیگار همسان سازی شده بودند انجام شد. از هر نفر ۶ میلی‌لیتر خون سیاهرگی گرفته شد و پس از جدا کردن سرم آنها توسط دستگاه سانتریفوژ، میزان سرمی ApoE و ApoB در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، برای هر نمونه اندازه‌گیری شد. روش انجام

نخ سیگار مصرف می‌کنند و افرادی که بیش از ۲۰ نخ سیگار مصرف می‌کنند به ترتیب ۱/۷، ۱/۹، ۲/۸ بوده است (۱۳).

اولوفسون و همکاران در پژوهشی بیان کرده‌اند که ApoB^{۱۰۰} نقش کلیدی در گسترش آترواسکلروز دارد. دو توالی پیوند شدن پروتئوگلیکانی در ApoB مشخص شده است که برای نگهداری لیپوپروتئین‌ها در درون لایه ایتیمای سرخرگ مهم هستند. این رخداد برای گسترش ضایعات آترواسکلروزی الزامی است (۱۴). در مطالعه دیگری بیان کرده‌اند که ApoB یک پروتئین ساختاری در همه لیپو پروتئین‌های آتروژنیک است. برخی بیماران دارای مجموعه لیپیدهای طبیعی هستند ولی ApoB آنها زیاد است که با افزایش خطر مشکلات آترواسکلروزی وابسته است. بررسی‌های اپیدمیولوژیک نشان داده است که ApoB نه تنها ارزش عامل خطر را افزوده است بلکه به عنوان یک هدف درمانی مورد نظر است (۱۵).

همانگونه که در یافته‌های این پژوهش‌ها دیده می‌شود در مواردی ApoE با آترواسکلروز وابستگی دارد و مواردی نیز چنین وابستگی را نشان نداده‌اند. در پژوهش حاضر نشان داده شده است که میزان ApoE در بیماران آترواسکلروزی نسبت به موارد شاهد کاهش نشان داده است ولی این تغییر از لحاظ آماری معنی‌دار نبود که با یافته‌های یوکیوایشی کاوا و گلیسن آی سی هماهنگ است ولی زیمری و کوربو آرام خلاف این یافته را گزارش کرده‌اند.

نتیجه‌گیری کلی

با توجه به یافته‌های پژوهش در باره میزان ApoE و ApoB می‌توان گفت که وجود اختلاف مقدار این دو در بیماران و شاهدان آنها، از دیدگاه آماری برای ApoB معنی‌دار است و برای ApoE معنی‌دار نیست. در باره ApoB بررسی‌های پیشین نیز وابستگی آنرا با آترواسکلروز تأیید کرده‌اند. اما درباره ApoE تنها برخی از پژوهش‌ها وابستگی آنرا با آترواسکلروز نشان داده‌اند که این مسأله در باره آل‌های گوناگون آن متفاوت است. بنابراین می‌توان گفت که افزایش میزان ApoE یک عامل غیراختصاصی تأثیر گذار در رخداد فرایند آترواسکلروز است. و در این رابطه پژوهش‌های بیشتری لازم است.

ApoA-۱ بیشتر است و احتمال دارد با توجه به تولید ApoE در پلاک های آتروماتوزی، ApoE پخش شده در دیواره آئورت بخشی از HDL باشد (۷). کوربو و همکاران نیز در بررسی بر روی دو جمعیت ایتالیایی این احتمال را مطرح کردند که اشکال گوناگون ApoE و ApoB ممکن است در حساسیت به بیماری سرخرگ کرونر و سکنه قلبی دخالت داشته باشند. همچنین در این پژوهش ادعا شد که بین فراوانی آل‌های ApoE و رخداد بیماری رگ‌های کرونر وابستگی مثبت وجود دارد (۹).

عده‌ای در مطالعه‌ای که «بر روی ۱۵۷۹۲ مرد و زن در سنین ۴۵ تا ۶۴ سالگی انجام شد. به این نتیجه رسیده‌اند که در این گروه از بیماران ApoE عامل خطرزایی در بروز حمله ایسکمیک قلبی نیست (۱۰). گریو و همکاران گزارش کرده‌اند که ApoE در برداشت کبدی ذرات لیپوپروتئینی و تحریک جریان و خروج کلسترول از یاخته‌های کفی ماکروفاژی در ضایعات آترواسکلروزی و تنظیم فرآیند التهابی ناشی از پاسخ‌های ایمنی و التهابی نقش دارد و کمبود ApoE در موش‌ها منجر به بروز آترواسکلروز و افزایش شدت بیماری می‌شود. این مطالعه همچنین بیانگر شواهدی به نفع نقش ضد آتروژنیک ApoE در بیماری‌های قلبی - عروقی بوده است (۱۱). بوخش ال و همکاران در بررسی خود با عنوان " ApoE: هدف درمانی احتمالی برای آترواسکلروز" بیان کرده‌اند که ApoE به عنوان یک پلی پپتید تک زنجیره با ۲۹۹ اسید آمینه نقش مهمی در جا به جایی کلسترول و سایر لیپیدها در میان بافت‌های محیطی و کبد دارد و ممکن است نقش مهمی در محافظت از بروز آترواسکلروز داشته باشد. این توانایی از طریق نقش ApoE در تسهیل تولید اکسید نیتریک درون زا و بیرون راندن مستقیم کلسترول با همکاری ApoA و جلوگیری از تکثیر لنفوسیت های T یاخته‌های اندوتلیالی انجام می‌شود (۱۲).

بر طبق یک مطالعه مشخص شده است که وابستگی ApoE با آترواسکلروز کاروتید مورد بحث است. این مطالعه ۵۴۴ فرد بدون بیماری کرونری و با آترواسکلروز کاروتید را مورد بررسی قرار داده است. با مدل رگرسیون لجستیک چند متغیره مشخص شده که ایزو فرم‌های ApoE و مصرف الکل با شیوع بالای آترواسکلروز همراه نبوده است. از سوی دیگر، در مقایسه با افرادی که هرگز سیگار مصرف نکرده بودند افزایش احتمال خطر برای آترواسکلروز کاروتید در افراد با پیشینه مصرف سیگار افرادی که در حال حاضر از ۱ تا ۲۰

REFERENCES

1. Braunwald; Heart disease: A text book of cardiovascular medicine Saunders company 5th Edit. 1997.

2. Rober C. Schlant, R. Wayne Alexander: Hurst's the heart 1994 8th Ed. McGRAW-HILL, INC
3. Robert K, Murray M, Daryl K. Granner, Peter A. Mayes, Victor W. Rodwell Harper's Biochemistry 25th ED. 2000.
4. Burtis A, Ashwood EA: Tietz textbook of clinical chemistry W.B.S Saunders company thirdEd.1999; 855-856.
5. Mackness B. Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin, and apolipoprotein A-I in the human artery wall with progression of atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 117: 12233-1238.
6. Navab. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/Paraoxonase ratio *J Clin Invest* 1997 Apr 15; 99(8): 2005-9.
7. Yukio Ishikawa. Distribution and synthesis of apolipoprotein J in the atherosclerotic aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Boil*. 1998; 18; 665-672.
8. Laplaud-PM, Dantoine-I, Chapman-MJ. Paraoxonase as a risk marker for cardiovascular disease: facts and hypotheses" *Clin Chem. Lab Med*, 1998 Jun; 36 (7): 431-41.
9. Corbo RM, Scacchi P, Mureddu M, Mulas G, Gastrecani S, Rivasi A. Apolipoprotein B, apolipoprotein E, and angiotensin-converting enzyme polymorphism in 2 Italian populations at different risk for coronary artery disease and comparison of allele frequencies among European populations" *Hum Biol* 1999. 71(6) : 933-45.
10. Sturgeon JD, Folsom AR, Bray MS, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Atherosclerosis Risk in communities Study Investigators." Apolipoprotein E genotype and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in communities Study. *Stroke*. 2005; 36: 2484-6.
11. Greenow K, Pearce NJ, Ramji DP."The Key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. *J Mol Med*. 2005; 83(5): 329-42.
12. Bocksch L, Stephens T, Lucas A, Singh B. "Apolipoprotein E: possible therapeutic target for atherosclerosis." *Curr Drug Target Cardiovasc Hematol Disord*. 2001; 1(2):93-106.
13. Djousse L, Myers RH, Province MA, Hunt SC, Eckfeldt JH, Evans G, Peacock JM, Ellison RC. Influence of apolipoprotein E, smoking, and alcohol intake on carotid atherosclerosis: National Heart Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Stroke*. 2002; 33(5): 1357-61.
14. Olofsson SO, Boren J. Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Intern Med*. 2005; 258(5): 395-410.
15. Cabezas Castro M, Liem A. The use of apolipoprotein B in clinical practice to determine the risk for atherosclerosis *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2003. 26; 147 (30): 1455-8.