ORIGINAL ARTICLE

Paraoxonase Activity to Arylesterase of Serum Paraoxonase (PON1) and the Ratios of the Activities to HDL in Nondiabetic Patients with Ischemic Stroke: a Case-Control Study Matched for Age and Gender

Ghorban Gohari[1],
Abdolkarim Mahrooz[2],
Hadis Musavi[3],
Mehryar Zargari[2],
Mohammad-Bagher Hashemi[2],
Mahmoud Abedini[3],
Ahad Alizadeh[5]

[1] Department of Clinical Biochemistry and Genetics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Department of Clinical Biochemistry and Genetics, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Department of Biochemistry, Faculty of Basic Science, Razi University, Kermanshah, Iran
[4] Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] M.Sc Student of Vital Statistics, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 28, 2011 ; Accepted July 11, 2012)

Abstract

Background and purpose: Based on the epidemiologic studies, stroke has become one of the fundamental problems in the Middle East. Considering to the role of serum paraoxonase (PON1) in stroke, the present study designed to evaluate the prognostic importance of paraoxonase to arylesterase activity ratio (Para/Aryl) and ratios of the activities to HDL in nondiabetic patients with ischemic stroke.

Materials and methods: In this case-control study, 85 patients with ischemic stroke (46 men and 39 women) and 71 control individuals (38 men and 33 women) were enrolled. Paraoxonase and arylesterase activities were determined spectrophotometrically using paraoxon and phenylacetate as the substrates, respectively. Lipid profile was assayed using laboratory kits. The statistical analysis was performed by t-test, Chi-square and Spearman Correlation tests.

Results: Compared with the control group, apo A1 levels were significantly decreased (P=0.000). Among three ratios of Para/Aryl, Para/HDL and Aryl/HDL, the greatest statistical difference belonged to Para/Aryl (P=0.016). Para/HDL and Aryl/HDL ratios were higher in patients than controls (P=0.097 and P=0.57, respectively). There was a significant positive correlation (r= 0.268, P= 0.015) between arylesterase activity and apo A1 levels in patients.

Conclusion: It concluded that in the evaluation of PON1 status in nondiabetic patients with ischemic stroke, the assay of Para/Aryl and Para/HDL ratios are better indicators of measuring the activity alone. Increased amounts of Para/Aryl, Para/HDL and Aryl/HDL and reduced levels of Aryl may be considered as prognostic biomarkers in the study patients.

Keywords: Serum paraoxonase, ischemic stroke, lipid profile, Para/Aryl, Aryl/HDL, Para/HDL

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(91): 2-9 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم شماره ۹۱ مرداد سال ۱۳۹۱ (۹-۲)

بررسی نسبت فعالیت های پاراکسونازی به آریل استرازی آنزیم پاراکسوناز سرم (PON1) و نسبت این فعالیت ها به HDL در بیماران غیر دیابتی مبتلا به استروک ایسکمیک

قربان گوهری[۱]
عبدالکریم مهروز[۲]
حدیث موسوی[۳]
مهریار زرگری[۲]
سیدمحمدباقر هاشمی[۲]
محمود عابدینی[۴]
احد علیزاده[۵]

چکیده

سابقه و هدف: بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک، استروک به یکی از مشکلات اساسی در منطقه خاورمیانه تبدیل شده است. با توجه به نقش آنزیم پاراکسوناز سرم (PON1) در استروک، مطالعه حاضر جهت ارزیابی اهمیت پروگنوستیک نسبت فعالیت‌های پاراکسونازی به آریل استرازی (Para/Aryl) و نسبت این فعالیت‌ها به HDL طراحی گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد- شاهدی، ۸۵ بیمار مبتلا به استروک ایسکمیک (۴۶ مرد و ۳۹ زن) و ۷۱ نفر کنترل (۳۸ مرد و ۳۳ زن) وارد مطالعه شدند. فعالیت‌های پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم PON1 با روش اسپکتروفتومتری مورد سنجش قرار گرفت. پروفایل لیپیدی با کیت‌های آزمایشگاهی اندازه‌گیری شد. داده ها با استفاده از آزمون های آماری آنالیز شد.

یافته‌ها: در مقایسه، مقادیر apoA1 در بیماران به طور معنی‌داری از گروه کنترل پایین‌تر بود (p=۰/۰۰۰). در مقایسه بین گروه های بیماران و کنترل، بیشترین اختلاف از نظر آماری به نسبت Para/Aryl تعلق داشت (p=۰/۱۶). نسبت‌های Para/HDL (p=۰/۰۹۷) و Aryl/HDL (p=۰/۵۷) در بیماران از گروه کنترل بالاتر بودند. در بیماران، بین فعالیت آریل استرازی و apoA1 ارتباط مثبت معنی‌دار وجود داشت (p=۰/۰۱۵ و r= ۰/۲۶۸).

استنتاج: در ارزیابی وضعیت PON1 در بیماران غیردیابتی مبتلا به استروک ایسکمیک سنجش نسبت‌های Para/Aryl و Para/HDL از اندازه‌گیری فعالیت‌های آریل استرازی یا پاراکسونازی به تنهایی، شاخص‌های مناسب‌تری هستند. مقادیر افزایش یافته Para/Aryl، Para/HDL و Aryl/HDL و مقادیر کاهش یافته Aryl را می‌توان در بیماران مورد مطالعه به عنوان بیومارکرهای پروگنوستیک در نظر گرفت.

واژه های کلیدی: پاراکسوناز سرم، استروک ایسکمیک، پروفایل لیپیدی، Para/Aryl، Para/HDL، Aryl/HDL

مقدمه

آنزیم پاراکسوناز سرم انسانی (PON1) یک استراز/ لاکتوناز است که می‌تواند طیف وسیعی از سوبستراهای مختلف از جمله ارگانوفسفات‌هایی مانند پاراکسون و استرهایی نظیر فنیل‌استات را هیدرولیز کند(۲،۱).

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۷۲- ۸۹ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مولف مسئول: عبدالکریم مهروز- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم(ص)، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی بالینی E-mail: kmahrooz@yahoo.com

۱. گروه بیوشیمی بالینی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. گروه بیوشیمی بالینی و ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۳. گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه رازی کرمانشاه
۴. نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۵. دانشجوی کارشناسی ارشد آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت : ۱۳۹۰/۱۰/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۰/۱۲/۲۲ تاریخ تصویب : ۱۳۹۱/۴/۲۱

PON1 از آنـزیم‌هـای اصـلی لیپـوپروتئین پرچگـال (High Density Lipoprotein: HDL) است که می‌تواند نقش مهمی در خواص آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آتروژنیک ایـن لیپـوپروتئین ایفـاء کنـد(۵-۳). غلظـت سـرمی HDL بـا ایجـاد و توسـعه آترواسـکلروز ارتبـاط معکـوس دارد(۶). HDL مـی‌توانـد لیپـوپروتئین کـم چگـال (Low Density Lipoprotein: LDL) را در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت کـرده از ایجـاد LDL اکسـید شـده (ox-LDL) کـه در تشـکیل پـلاک‌هـای آترومـی نقـش مهمی دارد، جلوگیری نماید(۵،۳). آنـزیم‌هـای HDL بـه ویژه PON1 در این عمل آنتی‌اکسیدانی نقش اساسی ایفاء مـی‌کننـد(۷،۵). همچنـین، ایـن آنـزیم در فعـال کـردن و غیرفعال کردن داروهای مختلف نیز دخالت دارد(۹،۸).

نقش و اهمیت آنزیم PON1 در پاتوژنز بیماری‌های مختلفی نظیر دیابت، نقص مزمن کلیوی، چاقی، سـندرم متابولیـک و سـرطان در مطالعـات مختلـف تأییـد شـده است(۱۱،۱۰). از جمله بیماری‌هـای دیگـری کـه نقـش و اهمیـت PON1 در آن مـورد توجـه قـرار گرفتـه اسـت اسـتروک مـی‌باشـد. اسـتروک یکـی از مـرگ‌بـارترین بیماری‌های عروق مغزی است که هم عوامـل ژنتیکـی و هـم عوامـل محیطـی در بـروز آن نقـش دارنـد(۱۳،۱۲). استروک می‌تواند اثرات رفتـاری، اقتصـادی و اجتمـاعی روی بیماران و خـانواده‌هـای آن‌هـا و همچنـین سـلامت عمومی جامعه داشته باشد(۱۴). براساس گـزارش سـازمان بهداشت جهانی این بیماری دومین علـت مـرگ و میـر در سراسر دنیا تا سال ۱۹۹۰ و سومین علت مـرگ و میـر در کشورهای توسعه یافته اسـت(۱۴). اسـتروک ایسـکمیک ناشی از کاهش خون‌رسانی بـه مغـز و تخریـب برگشـت ناپذیر این بافت اسـت کـه بـیش از ۸۰ درصـد از مـوارد استروک را شامل می‌شود(۱۲).

مطالعات نشـان داده‌انـد کـه فعالیـت آنـزیم PON1 تحت تأثیر عوامل مختلفی نظیـر بیمـاری دیابـت، سـن و جنس قرار می‌گیرد(۱۶،۱۵). همچنین برخی یافته‌ها نشـان داده‌انـد کـه سـنجش فعالیـت آنـزیم بـا یـک سوبسـترا نمی‌تواند به طور کامل نشان دهنـده وضـعیت PON1 در یـک اخـتلال باشـد(۱۶). بنـابراین، بـه نظـر مـی‌رسـد در طراحی تحقیقاتی که به ارزیابی وضعیت PON1 در یک بیماری مـی‌پردازنـد بایـد معیارهـای خـروج از مطالعـه و جور کردن گروه‌های مورد مطالعه از نظـر سـن و جـنس به دقت مورد بررسـی قـرار گیرنـد. بـا وجـود ایـن، برخـی مطالعات بدون توجه به این موارد و با سنجش فقط یـک فعالیـت PON1، ارزیـابی فعالیـت ایـن آنـزیم را دارای ارزش پروگنوسـتیک در بیمـاری اسـتروک ایسـکمیک معرفی کرده‌اند(۱۸،۱۷). مطالعه حاضـر بـا هـدف حـذف عامل مداخله گر مهم دیابت (در برخی مطالعـات مشـابه قبلـی حـذف نشـده بـود) و سـنجش فعالیـت‌هـای آریـل استرازی (Aryl) و پاراکسونازی (Para) آنزیم PON1 تـا حـدودی ایـن واقعیـت کـه آیـا در نظـر گـرفتن نسـبت فعالیت‌های پاراکسونازی به آریل استرازی (Para/Aryl) و نسبت این فعالیت‌ها به HDL (با در نظـر گـرفتن محـل استقرار آنزیم روی این لیپوپروتئین) از اندازه‌گیـری ایـن فعالیـت‌هـا بـه تنهـایی، بیومارکرهـای‌هـای مناسـب‌تـری هستند؟ مورد ارزیابی قرار گیرد. بنـابراین، سـؤال اصـلی که مطالعه حاضر در پـی پاسـخ دادن بـه آن خواهـد بـود ایـن اسـت کـه در ارزیـابی وضـعیت آنـزیم PON1 در بیماران غیردیابتی مبتلا به استروک ایسکمیک آیا نسبت فعالیت‌های پاراکسونازی به آریل استرازی و نسبت ایـن فعالیت‌ها به HDL دارای ارزش پروگنوسـتیک خواهنـد بـود و آیـا ارزیـابی ایـن نسـبت‌هـا از سـنجش فعالیـت پاراکسونازی یا آریل استرازی بـه تنهـایی، شـاخص‌هـای بهتـری هسـتند؟ بـه عـلاوه، بـا توجـه بـه تعامـل آپـو A1 (apo A1) و PON1 کـه پـروتئین‌هـای متصـل بـه HDL هسـتند(۱۹)، ارتبـاط فعالیـت ایـن آنـزیم بـا آپـو A1 در بیماران مورد مطالعه، ارزیابی می‌شود.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

مطالعه حاضر از نوع مـورد- شـاهدی اسـت کـه در

آن ۸۵ بیمار مبتلا به استروک ایسکمیک شامل ۴۶ مرد و ۳۹ زن از افراد مراجعه‌کننده به بخش مغز و اعصاب بیمارستان بوعلی ساری انتخاب شدند. در این مطالعه، بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک با آترواسکلروز شریان های بزرگ (LAA)، کاردیوامبولیسم (CE) و انسداد عروق کوچک (SVO) وارد مطالعه شدند. تشخیص بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک ابتدا به کمک معاینات بالینی توسط پزشک متخصص نورولوژیست بود و سپس تأیید نهایی با CT Scan یا MRI انجام گرفت. اطلاعات مورد نیاز افراد مورد مطالعه با دریافت شرح حال و پر کردن پرسشنامه ثبت شد. افرادی که قبلاً دچار استروک شده بودند، افرادی که طی یک ماه اخیر سکته قلبی داشتند، بیمارانی که دچار استروک هموراژیک شده بودند، افراد دیابتی، زنان باردار و افراد مبتلا به سرطان از این مطالعه حذف شدند. افراد گروه کنترل (۷۱ نفر شامل ۳۸ مرد و ۳۳ زن) از افراد مراجعه کننده به درمانگاه مغز و اعصاب انتخاب شدند که به صورت سرپایی مورد مداوا قرار گرفتند. افراد کنترل فاقد بیماری‌های قلبی و عروقی بوده پروفایل لیپیدی آنان در محدوده نرمال قرار داشت. این افراد از لحاظ سن و جنس با گروه بیمار مشابه‌سازی گردیدند. از تمام بیماران در شروع مطالعه رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. نمونه‌گیری از بیماران در حالت ناشتا و از خون وریدی انجام شد. نمونه‌های سرم پس از جداسازی (از طریق سانتریفوژ با دور پایین) تا زمان انجام تست‌های آزمایشگاهی در فریزر ۷۰- °C نگهداری شد.

سنجش فعالیت‌های آریل استرازی و پاراکسونازی PON1

فعالیت پاراکسونازی آنزیم PON1 با پاراکسون به عنوان سوبسترا مورد سنجش قرار گرفت(۲۰،۲۱). مقدار ۲۰ میکرولیتر از سرم به مخلوط واکنش افزوده شد. سرعت اولیه هیدرولیز پاراکسون پس از اضافه کردن ۲۰ میکرولیتر سرم به مخلوط واکنش از طریق آزاد شدن پارانیتروفنل با دستگاه اسپکتروفتومتر (UV 1800 Shimadzu, Japan) در طول موج ۴۱۲ nm تعیین گردید. واحد فعالیت آنزیم به صورت nmol/min/ml محاسبه و گزارش گردید. فعالیت آریل استرازی آنزیم با فنیل استات به عنوان سوبسترا مورد سنجش قرار گرفت. مقدار ۱۰ میکرولیتر از سرم به مخلوط واکنش اضافه شده سرعت اولیه هیدرولیز فنیل استات در طول موج ۲۷۰ nm تعیین گردید. واحد فعالیت آنزیم به صورت µmol/min/ml محاسبه و گزارش شد(۲۰).

سنجش پروفایل لیپیدی

کلسترول تام، تری گلیسرید، HDL-C و آپو A1 با کیت‌های شرکت پارس آزمون (تهران) اندازه‌گیری شدند. LDL-C نیز از فرمول فریدوالد محاسبه گردید(۲۲).

آنالیز آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 آنالیز شدند. توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از تست Kolmogorov-Smirnov بررسی گردید. برای مقایسه پارامترهای مورد مطالعه در دو گروه از آزمون‌های Student's t-test و Chi-square استفاده شد. برای نشان دادن ارتباط‌ها از آزمون همبستگی پیرسون استفاده گردید. مقادیر $p<۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

اطلاعات مربوط به مشخصات عمومی و پارامترهای بالینی افراد مورد مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه شده است. درصد افراد سیگاری در بیماران استروکی (۱۶ درصد) از گروه کنترل (۸/۲ درصد) بالاتر بود ($p=۰/۰۶$). همچنان که انتظار داشتیم، هم فشارخون سیستولی و هم فشارخون دیاستولی در بیماران از افراد کنترل بیشتر بود ($p=۰/۰۱۳$ برای سیستولی). مقادیر آپو A1 در بیماران به طور معنی‌داری از گروه کنترل پایین‌تر بود ($p=۰/۰۰۱$).

مقادیر HDL-C در بیماران نسبت به گروه کنترل کمتر بود (بدون اختلاف معنی‌دار از نظر آماری).

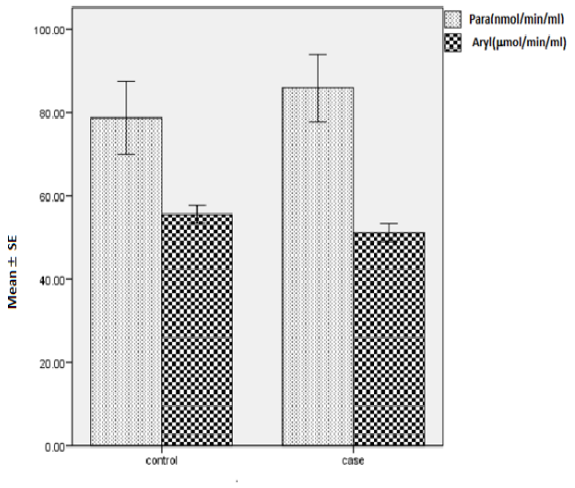
جدول شماره ۱: مقایسه ویژگی های جمعیت شناختی و پارامترهای بالینی بین بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک و گروه کنترل

پارامترها	بیماران استروک (تعداد=۸۵)	گروه کنترل (تعداد=۷۱)	سطح معنی داری
سن (سال)	۱۳/۳۹±۶۹	۱۳/۸۳±۶۳	۰/۶
جنس (مرد/ زن)	۳۹/۴۶	۳۳/۳۸	۰/۹۴
سیگاری، تعداد (٪)	۱۶(۱۹)	۵(۸/۲)	۰/۰۶
فشار خون سیستولی (mm Hg)	۲۷/۴۶±۱۵۰/۴۹	۳۴/۵۵±۱۳۵/۲۱	۰/۰۱۳
فشار خون دیاستولی (mm Hg)	۱۸/۹۴±۸۷/۶۵	۲۲/۶۵±۸۰	۰/۱۲
TG (mg/dL)	۲۴۹/۱±۱۶۸/۷	۹۴/۲±۱۵۳/۷	۰/۴۶
HDL-C (mg/dL)	۱۳/۱۶±۴۰/۳۸	۱۰/۲۹±۴۲/۳۵	۰/۳
LDL-C (mg/dL)	۴۵/۵۵±۱۱۶/۰۶	۳۱/۶۵±۱۱۰/۴	۰/۳۶
Total Cholestrol	۵۹/۹۳±۱۸۸/۴۶	۳۶/۲۲±۱۸۳/۵	۰/۵۲
apoA1 (mg/dl)	۷۵/۶۱±۱۷۳/۴	۴۷/۹۴±۲۱۲/۴	۰/۰۰۱

داده ها به صورت mean ± SD ارائه شده اند.

همان‌طور که در نمودار شماره ۱ نشان داده شده، بین گروه بیمار و کنترل بر حسب فعالیت‌های آریل استرازی (p=۰/۱۵) و پاراکسونازی (p=۰/۲۸) اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. در نمودار شماره ۲ نسبت‌های Para/Aryl، Para/HDL و Aryl/HDL در دو گروه بیمار و کنترل مقایسه شده است. هر سه نسبت در بیماران استروکی از کنترل‌ها بیشتر بودند. از بین این نسبت‌ها، Para/Aryl بیشترین اختلاف از نظر آماری را نشان داد (p=۰/۰۱۶). گروه های بیمار و کنترل بر حسب نسبت Para/HDL اختلاف نسبتاً خوبی با یکدیگر داشتند که البته این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (p=۰/۰۹۷). نسبت Aryl/HDL (p=۰/۵۷) نیز در بیماران از گروه کنترل بیشتر بود (بدون معنی‌داری).

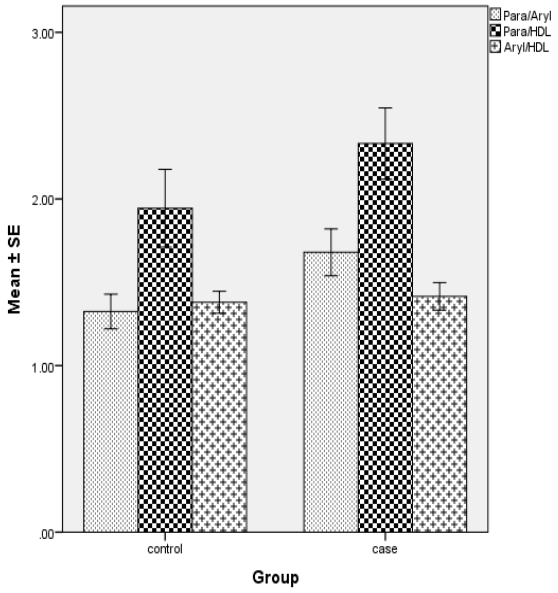
ارتباط بین فعالیت آریل استرازی و آپو A1 در نمودار شماره ۳ آورده شده است. همان‌طور که این شکل نشان می‌دهد بین این فعالیت آنزیم و آپو A1 یک ارتباط قوی و معنی‌دار وجود داشت (p=۰/۰۱۵ و r =۰/۲۶۸). ارتباط فعالیت پاراکسونازی PON1 با آپو A1 نیز بررسی گردید. اگرچه ضریب همبستگی (r= ۰/۱۷۳) بین این دو پارامتر نسبتاً خوب بود ولی ارتباط آن‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود (p= ۰/۱۲۳).



نمودار شماره ۱: مقایسه فعالیت های آریل استرازی (Aryl) و پاراکسونازی (Para) آنزیم PON1 در بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک و گروه کنترل

p=۰/۱۵ برای فعالیت آریل استرازی (Aryl)

p=۰/۲۸ برای فعالیت پاراکسونازی (Para)

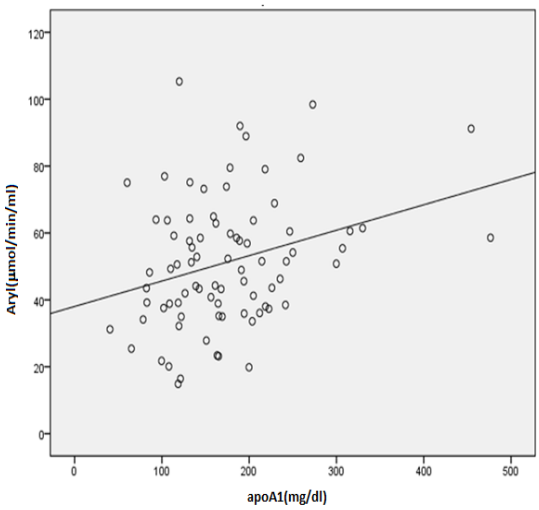


نمودار شماره ۲: ارزیابی نسبت فعالیت پاراکسونازی به آریل استرازی (Para/Aryl)، نسبت فعالیت پاراکسونازی به HDL (Para/HDL) و نسبت فعالیت آریل استرازی به HDL (Aryl/HDL) در بیماران مبتلا به استروک و گروه کنترل

p=۰/۰۱۶ برای نسبت فعالیت پاراکسونازی به آریل استرازی (Para/Aryl)

p=۰/۰۹۷ برای نسبت فعالیت پاراکسونازی به HDL (Para/HDL)

p=۰/۵۷ برای نسبت فعالیت آریل استرازی به HDL (Aryl/HDL)



نمودار شماره ۳: ارتباط بین فعالیت آریل استرازی (Aryl) و مقادیر apoA1 در بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک.
r= ۰/۲۶۸ ،p= ۰/۰۱۵

بحث

در مطالعه حاضر به وضعیت یکی از عوامل مؤثر در جلوگیری از استروک یعنی آنزیم PON1 پرداخته شد. بررسی پروفایل لیپیدی بین بیماران و گروه کنترل نشان داد که بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. این نتایج با یافته‌های مطالعات دیگران از جمله Schiavon و همکاران (۲۰۰۷) و Kim و همکاران (۲۰۰۷) مطابقت دارد(۲۳،۱۷). نتایج مطالعه حاضر از نظر پایین بودن مقادیر آپو A1 در بیماران استروکی با مطالعات انجام شده توسط Kostaspanos و همکاران (۲۰۱۰) و Sabino و همکاران (۲۰۰۸) هماهنگی داشت(۲۵،۲۴). از مطالعات ارتباطی بین آپو A1 و فعالیت‌های آنزیم مشخص می‌شود که بین فعالیت آریل استرازی با آپو A1 ارتباطی مثبت و قوی وجود دارد. این یافته با گزارش‌های بیان شده در مطالعات قبلی مورد تأیید قرار می‌گیرد(۲۷،۲۶). با توجه به نقش‌های این دو پروتئین متصل به HDL، وجود این ارتباط منطقی به نظر می‌رسد. Viktorinova و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که تغییر ارتباط بین فعالیت PON1 و مقادیر آپو A1 می‌تواند بر عملکرد مفید HDL در بدن تأثیرگذار باشد(۲۶). Ansell و همکاران (۲۰۰۵) در یک مقاله مروری اعلام کردند که در عملکرد آنتی‌اکسیدانی HDL و جلوگیری از تشکیل هیدروپراکسیدهای لیپیدی و فسفولیپیدهای اکسید شده، هم آپو A1 و هم PON1 نقش مهمی دارند(۲۷).

در مطالعه حاضر هم فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم PON1 و هم نسبت آن‌ها مورد آنالیز قرار گرفت. زمانی که فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی به تنهایی مورد ارزیابی قرار گرفت اختلاف معنی‌داری بین کنترل‌ها و بیماران مشاهده نشد ولی نسبت فعالیت پاراکسونازی به آریل استرازی (Para/Aryl) به طور معنی‌داری در بیماران استروکی بالاتر بود. از لحاظ فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج Can Demirdogen و همکاران (۲۰۰۸) هماهنگ بود زیرا آن‌ها نیز نتوانسته بودند اختلاف معنی‌داری را بین بیماران استروکی وکنترل پیدا کنند(۲۸). البته برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند که فعالیت PON1 در بیماران مبتلا به استروک به طور معنی‌داری از گروه کنترل پایین‌تر است(۱۷). علت این تناقض‌ها شاید به عوامل مختلف تأثیرگذار بر فعالیت PON نظیر سن، جنس، تعداد نمونه و رژیم غذایی مربوط باشد. Kim و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند که فعالیت PON1 در بیماران استروکی کاهش می‌یابد(۱۷). البته در مطالعه آن‌ها عوامل مداخله گری مانند دیابت حذف نشده بود. همچنین در مطالعه Aydin و همکاران (۲۰۰۶) که فعالیت کاهش یافته PON را در بیماران مبتلا به استروک گزارش کردند، عامل مهم دیابت لحاظ نشده است(۱۸). ولی در مطالعه Can Demirdogen و همکاران (۲۰۰۸) که نتایج آن‌ها با مطالعه حاضر هماهنگی نزدیکی داشت، مانند مطالعه حاضر بیماران و گروه کنترل از نظر جنس و سن همسان‌سازی گردیده بیماران دیابتی نیز از مطالعه حذف شده بودند(۲۹). یکی دیگر از شاخص‌های مرتبط با فعالیت آنزیم که در این مطالعه مورد سنجش قرار گرفت نسبت‌های Para/HDL و Aryl/HDL بود.

نسبت Para/HDL و نسبت Aryl/HDL در بیماران استروکی بیشتر از گروه کنترل بود.

بر اساس یافته‌های Rainwater و همکاران (۲۰۰۹) داده‌های حاصل از اندازه‌گیری فعالیت PON1 با یک سوبسترا نمی‌توانند اطلاعات کاملی از وضعیت PON1 در یک بیماری ارائه دهند(۱۶). همچنین بر طبق یافته‌های مطالعات قبلی، فعالیت آریل استرازی PON1 می‌تواند شاخصی از غلظت این آنزیم باشد(۲۹). بنابراین، برای ارزیابی بهتر وضعیت آنزیم PON1 در یک بیماری باید فعالیت آن را با بیش از یک سوبسترا سنجید که یکی از آن‌ها نیز فنیل استات (برای فعالیت آریل استرازی) می‌باشد. یافته‌های مطالعه حاضر نتایج گزارش شده توسط مطالعاتی که فعالیت کاهش یافته آنزیم PON1 را به تنهایی دارای ارزش پروگنوستیک در بیماران استروک ایسکمیک معرفی می‌کنند، تأیید نمی‌کند؛ بلکه نسبت فعالیت‌های پاراکسونازی به آریل استرازی (Para/Aryl) را به عنوان شاخص پروگنوستیک بهتر معرفی می‌نماید. به علاوه، با توجه به این که آنزیم PON1 روی HDL قرار دارد، سنجش نسبت فعالیت‌های این آنزیم به HDL نیز می‌تواند در ارزیابی بهتر وضعیت PON1 در بیماران استروک ایسکمیک مفید باشد. از داده‌های مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت که در ارزیابی آنزیم PON1 در بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک سنجش نسبت‌های Para/Aryl و Para/HDL از اندازه‌گیری فعالیت‌های آریل استرازی و پاراکسونازی به تنهایی، در بیماران غیردیابتی مبتلا به استروک ایسکمیک شاخص‌های مناسب‌تری هستند. به طور کلی، نسبت های افزایش یافته Para/Aryl، Para/HDL و Aryl/HDL و مقادیر کاهش یافته Aryl (نه Para) را می‌توان به عنوان بیومارکرهای پروگنوستیک در ارزیابی بیماران مورد مطالعه در نظر گرفت. همچنین وجود ارتباط بین فعالیت آپو A1 و آریل استرازی می‌تواند تعامل این دو جزء مهم متصل به HDL را مورد تأیید قرار دهد.

سپاسگزاری

از تمامی افراد شرکت کننده در مطالعه حاضر و پرسنل آزمایشگاه و بخش نورولوژی بیمارستان بوعلی و آزمایشگاه کلینیک طوبی (همکاری در انجام سنجش پروفایل لیپیدی بیماران) که در این طرح همکاری خوبی با ما داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود. این مقاله بخشی از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد آقای قربان گوهری می‌باشد.

References

1. Kanamori-Kataoka M, Seto Y. Paraoxonase activity against nerve gases measured by capillary electrophoresis and characterization of human serum paraoxonase (PON1) polymorphism in the coding region (Q192R). Anal Biochem 2009; 385(1): 94-100.
2. Soran H, Yousin NN, Charlton-Menys V, Durrington PN. Variation in paraoxonase-1 activity and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2009; 20(4): 265-74.
3. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. Atheroscler Suppl 2002; 3(4): 49-55.
4. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(2): 330-335.
5. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. Atheroscler Suppl 2002; 3(4): 49-55.
6. 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): 1451-1457.

7. Superko HR. Cardiovascular event risk: high-density lipoprotein and paraoxonase. J Am Coll Cardiol 2009; 54(14): 1246-1248.
8. Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE. Paraoxonase 1 (PON1) status and substrate hydrolysis. Toxicol Appl Pharmacol 2009 15; 235(1): 1-9.
9. Mahrooz A, Rashidi M-R, Nouri M. Naringenin is an inhibitor of human serum araoxonase (PON1): an in vitro study. J Clin Lab Anal 2011; 25(6): 395-401.
10. Goswami B, Tayal D, Gupta N, Mallika V. Paraoxonases: a multifaced biomolecule. Clin Chim Acta 2009; 410(1-2): 1-12.
11. Camps J, Marsillach J, Joven J. The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. Crit Rev Clin Lab Sci 2009; 46(2): 83-106.
12. Hinkle JL, Guanci M. Acute ischemic stroke review. J Neurosci Nurs 2007; 39: 285-293.
13. Kostapanos MS, Christogiannis LG, Bika E, Bairaktari ET, Goudevenos JA, Elisaf MS, et al. Apolipoprotein B-to-A1 ratio as a predictor of acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. J Stroke Cerebro Dis 2010; 19(6): 497-502.
14. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. The Lancet Neurol 2003; 2(1): 43-53.
15. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. Curr Opin Lipidol 2005; 16(4): 393-399.
16. Rainwater DL, Rutherford S, Dyer TD, Rainwater ED, Cole SA, VandeBerg JL, et al. Determinants of variation in human serum paraoxonase activity. Heredity 2009; 102(2): 147-154.
17. Kim NS, Kang K, Cha MH, Kang B-J, Moon J, Kang BK, et al. Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stoke in Koreans. Biochem Biophys Res Commun 2007; 364(1): 157-162.
18. Aydin M, Gencer M, Cetinkaya Y, Ozkok E, Ozbek Z, Kilic G, et al. PON1 55/192 polymorphism, oxidative stress, type, prognosis and severity of stroke. IUBMB Life 2006; 58(3): 165-172.
19. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids apolipoprotein A-I stabilizes activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(9): 2214-2225.
20. Mirdamadi HZ, Sztanek F, Derdak Z, Seres I, Harangi M, Paragh G. The paraoxonase-1 phenotype modifies the effect of statins on paraoxonase activity and lipid parameters. Br J Clin Pharmacol 2008; 66(3): 366-374.
21. Gencer N, Arslan O. Purification human PON1Q192 and PON1R192 isoenzymes by hydrophobic interaction chromatography and investigation of the inhibition by metals. J Chromatography B 2009; 877(3): 134-140.
22. Friedwald 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.
23. Schiavon R, Turazzini M, De Fanti E, Battaglia P, Targa L, Del Colle R, et al. PON1 activity and genotype in patients with arterial ischemic stroke and in healthy

individuals. Acta Neurol Scand 2007; 116(1): 26-30.

24. Kostapanos MS, Christogiannis LG, Bika E, Bairaktari ET, Goudevenos JA, Elisaf MS, et al. Apolipoprotein B-to-A1 ratio as a predictor of acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. J Stroke Cerebro Dis 2010; 19(6): 497-502.
25. Sabino AP, De Oliveira Sousa M, Moreira Lima LM, Sabino AP, De Oliveira Sousa M, Moreira Lima L, et al. ApoB/ApoA-I ratio in young patients with ischemic cerebral stroke or peripheral arterial disease. Transl Res 2008; 152(3): 113-118.
26. Viktorinova A, Kinova S. Comment on: HDL dysfunctionality (paraoxonase) is worse in nondiabetic, postmenopausal African American than in white women. Diabetes Care 2011; 34: e19.
27. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function: recent advances. J Am Coll Cardiol 2005; 46(10): 1792-1798.
28. Can Demirdogen BC, Turkanoglu A, Bek S, Sanisoğlu Y, Demirkaya S, Vural O, et al. Paraoxonase/arylesterase ratio, PON1 192Q/R polymorphism and PON1 status are associated with increased risk of ischemic stroke. Clinical Biochemistry 2008; 41(1-2): 1-9.
29. Huen K, Richter R, Furlong C, Eskenazi B, Holland N. Validation of PON1 enzyme activity assays for longitudinal studies. Clin Chim Acta 2009; 402(1-2): 67-74.