

## آسپورین و استئوآرتروز زانو در ایران

دکتر روشنک جزایری، \*\* دکتر محمد قریشی، \*\*\* دکتر حمیدرضا سید حسین‌زاده، \* مژگان بابانزاده،

دکتر عنایت‌اله بخشی، \* دکتر حسین نجم‌آبادی، \*\*\* دکتر سید محمد جزایری

«دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی»

### خلاصه

**پیش‌زمینه:** استئوآرتروز یک بیماری تخریب‌کننده مفاصل است. ژن آسپورین (ASPN) دستور ساخت یک پروتئین خارج سلولی غضروفی را صادر می‌کند. پلی‌مورفیسم‌های تکرار اسید آسپارتیک (D)، زمینه‌ساز بروز استئوآرتروز می‌باشند. وجود آلل D14 قابلیت ابتلا به استئوآرتروز را در جمعیت ژاپنی و چینی افزایش می‌دهد ولی در نژاد سفیدپوستان نقش مهمی ندارد؛ و آلل D15 نیز در جمعیت یونانی به عنوان عامل خطر به شمار می‌رود. با توجه به شیوع بالای استئوآرتروز زانو در ایران، در این مطالعه تاثیر ژن آسپورین در افراد مبتلا به استئوآرتروز زانو بررسی گردید.

**مواد و روش‌ها:** تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو (۷۲ زن، ۲۸ مرد) که به صورت متوالی در یک مرکز آموزشی شهر تهران انتخاب شدند با ۱۰۰ نفر گروه کنترل بدون هیچ نشانه آرتروز یا بیماری مفصلی مقایسه شدند. تمامی افراد دو گروه ایرانی بودند. فراوانی آلل‌های تکرار D در دو گروه استخراج، و ارتباط بین پلی‌مورفیسم تکرار D و استئوآرتروز بررسی شد.

**یافته‌ها:** بین دو گروه بیمار و کنترل، از نظر فراوانی آلل‌های D14 و D15، برخی تفاوت‌های جزئی وجود داشت. در زنان ایرانی، ارتباط بین آلل D15 و آرتروز زانو معنی‌دار بود ( $p=0/045$ ،  $OR=1/73$ ،  $95\% CI=1/01-2/94$ ) و آلل D14 به طور معنی‌داری در مقابل آرتروز زانو نقش محافظتی به عهده داشت ( $p=0/032$ ).  
**نتیجه‌گیری:** آلل D15 می‌تواند یک آلل مخاطره‌آمیز در میان زنان ایرانی باشد. نتایج حاصل از رابطه بین آلل D15 و آرتروز زانو، نسبتاً شبیه جمعیت زنان یونانی بود. **واژه‌های کلیدی:** آسپورین، ژن، پلی‌مورفیسم، استئوآرتروز، زانو

دریافت مقاله: ۶ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۳ بار؛ پذیرش مقاله: ۱۰ روز قبل از چاپ

## Investigation of the Asporin Gene Polymorphism as a Risk Factor for Knee Osteoarthritis in Iran

\*Roshanak Jazayeri, MD; \*\*Mohammad Qoreishi, MD; \*\*\*Hamid Reza Seyyed Hoseinzadeh, MD;

\*Mojgan Babanejad, MS; \*\*Enayatollah Bakhshi, PhD; \*\*\*\*Hossein Najmabadi, PhD; \*\*Seyyed Mohammad Jazayeri, MD

### Abstract

**Background:** Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease of the joints. The asporin (ASPN) gene encodes a cartilage extracellular protein belonging to the small leucine-rich proteoglycan family. Polymorphisms in the aspartic acid (D) repeat are associated with OA susceptibility. The D14 allele is associated with increased OA susceptibility in the Japanese and the Han Chinese but is not an important factor in OA etiology among Caucasians, though the D15 allele is a risk factor for the Greek population. In this study, the effect of ASPN on Iranian with knee OA is investigated.

**Methods:** 100 knee OA patients (72 female, 28 male) in a training hospital in Tehran, Iran were compared with 100 controls with no sign of OA, and the allelic association of the D-repeat polymorphism was studied in two groups.

**Results:** There were some minor differences in the frequencies of the D14 and D15 alleles between patient and control groups. These differences were, however, significant only for females. In Iranian females, D15 allele was significantly associated with KOA ( $p=0.045$ ), and D14 allele was significantly protective from KOA ( $p=0.032$ ).

**Conclusions:** D15 allele could be considered a risk allele only for women ( $p=0.045$ ,  $OR=1.73$ ,  $95\% CI=1.01-2.94$ ) in the Iranian population. This association is in part similar to that finding for the Greek population.

**Keywords:** Asporin; Gene; Polymorphism; Osteoarthritis; Knee

Received: 6 months before printing ; Accepted: 10 days before printing

\*Genetic Specialist, Genetics Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, IRAN.

\*\*Resident of Orthopaedic Surgery, Orthopaedic Department, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, IRAN.

\*\*\*Orthopaedic Surgeon, Orthopaedic Department, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, IRAN.

\*\*\*\*Biostatistician, Department of Biostatistics, University of Social and Welfare Rehabilitation Sciences, Tehran, IRAN.

**Corresponding author:** Seyyed Mohammad Jazayeri, MD  
Akhtar Hospital, Shariati Avenue, Pol-e Roomi Street, Tehran, Iran  
E-mail: smjazayeri110@yahoo.com

The article has been published in the "Am J Orthop (Belle Mead NJ)". 2013 July; 42(7):313-6.

## مقدمه

استئوآرتروز شایع‌ترین شکل آرتروز است که در نواحی مرکزی مفاصل سینوویال فاقد غضروف مفصلی، ظاهر می‌شود. همچنین شایع‌ترین بیماری با شروع دیر هنگام است که فعالیت‌های روزانه را محدود می‌سازد<sup>(۱)</sup>. زانو متداول‌ترین مفصل درگیر است که باعث ایجاد درد، سفتی، تورم و در برخی موارد محدودیت حرکتی و قفل شدن مفاصل می‌شود. استئوآرتروز زانو، به طور خاص در آسیا، از جمله ایران شایع است. شیوع آن بین ۱/۴٪ تا ۲۰٪ (۱۹/۳٪) در نواحی روستایی، ۱۵/۳٪ (در نواحی شهری) متغیر می‌باشد و طبق برخی گزارش‌ها، شیوع کلی آن در ایران ۱۷/۳٪ بوده و در زنان شایع‌تر است<sup>(۲)</sup>. نقش عوامل ژنتیکی در سبب‌شناسی استئوآرتروز قابل توجه است و چندین ژن مستعد کننده برای بروز این بیماری گزارش شده است<sup>(۳-۶)</sup>. ژن آسپورین (ASPN) دستور ساخت یک پروتئین خارج سلولی کارتیلاژ متعلق به خانواده لوسین کوچک غنی شده با پروتئوگلیکن را صادر می‌کند.

این پروتئین‌ها می‌توانند از طریق اتصال به فاکتور تغییر شکل‌دهنده رشد غضروف‌ها (TGFβ)<sup>۱</sup> (هورمون رشد β) روند کندروژنیز را تنظیم نمایند و مانع از تظاهر ژن محرک فاکتور هورمون رشد β1 (TGFβ1) در غضروف شوند<sup>(۷)</sup>.

TGFβ1، ژن آسپورین را به طور غیرمستقیم تحریک می‌کند<sup>(۸)</sup>. ژن آسپورین ردیف‌هایی از باقیمانده‌های آسپارتیک اسید در ناحیه آمینوترمینال را دارد و این پروتئین غنی شده (تکرار D)، توسط پلی‌مورفیسیم میکروساتالیت هدایت می‌گردد. بررسی‌های قبلی نشان می‌دهند که ژن آسپورین می‌تواند با اتصال به TGFβ1، مانع از واکنش آن با گیرنده نوع ۲ TGFβ؛ و به این ترتیب مانع از ایجاد سیگنال‌های TGFβ/smad و کندروژن‌های تحریک شده TGFβ1 که باعث کندروژنیز می‌گردد، شود<sup>(۹،۱۰)</sup>. پلی‌مورفیسیم تکرار اسید آسپارتیک ژن آسپورین، برای اولین بار به عنوان پلی‌مورفیسیم مرتبط با استئوآرتروز تعریف شد. آلل D14 ژن آسپورین در مباحث مربوط به استئوآرتروز به دفعات ارائه شده است و بازداری آلل D14 در فعالیت TGFβ1 بیش از آلل D13 می‌باشد<sup>(۹)</sup>. آلل D14 (شامل آلل تکرار 14D) با احتمال بروز

استئوآرتروز در ارتباط است، در حالی که آلل D13 از ابتلا به استئوآرتروز در جمعیت ژاپنی<sup>(۹)</sup> و چینی<sup>(۱)</sup> محافظت می‌کند؛ ولی در سبب‌شناسی استئوآرتروز در بین سفیدپوستان نقش مهمی ندارد. آلل D15 نیز به عنوان آلل مخاطره آمیز در جمعیت یونان به شمار می‌رود<sup>(۱۱)</sup>. بنابراین ارتباط بین ژن آسپورین و استئوآرتروز در گروه‌های مختلف قومی مورد بحث می‌باشد.

با توجه به شیوع بالای استئوآرتروز زانو در ایران و نیز ناهمگون (هتروژن) بودن جمعیت ایرانی، در این مطالعه تاثیر ژن آسپورین در جمعیت ایرانی مبتلا به استئوآرتروز زانو بررسی گردید.

## مواد و روش‌ها

تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو (۷۲ زن، ۲۸ مرد) به صورت متوالی در بیمارستان اختر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ثبت نام نمودند. تمامی افراد دو گروه بیمار و کنترل با ملیت ایرانی و ساکن شهر تهران و حومه آن بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل غلایم بالینی و پرتونگاری استئوآرتروز زانو (درد مزمن، محدودیت حرکتی) در سنین ۵۰ تا ۷۵ سال در زنان و مردان بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود پیشینه بیماری التهابی مفصلی، آرتروز بعد از عفونت، دیسپلازی مفصلی یا اختلال مادرزادی، آرتروز ناشی از رسوب کریستال‌ها، آرتروز به دنبال ضربه، ناهم‌راستایی اندام، نکروز اواسکولار و چاقی مفرط (شاخص توده بدنی <۳۰) بود. مشخصات بالینی شامل سن، جنس، شاخص توده بدنی (BMI) و تاریخچه خانوادگی جمع‌آوری گردید، و شجره‌نامه سه نسل بیماران توسط متخصص مشاوره ژنتیک رسم شد.

گروه کنترل ۱۰۰ نفر افراد سالم (۷۲ زن، ۲۸ مرد) با میانگین سنی ۶۳ سال (۷۵-۵۰ سال) بودند. تمامی افراد دو گروه بیمار و کنترل ایرانی و با قومیت فارس بودند. گروه کنترل هرگز علامت یا نشانه بالینی آرتروز یا بیماری مفصلی (درد، تورم، حساسیت و محدودیت حرکتی) نداشتند. افراد دو گروه از نظر متغیر سن هم‌تا شدند. در طی بررسی، هیچ یک از آزمودنی‌ها از مطالعه حذف نشدند. روش مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه تایید گردید و از تمامی افراد برگه رضایت آگاهانه کتبی دریافت شد.

جدول ۱. فراوانی آللی تکرارهای آسپارتیک اسید (D) در دو گروه بیمار و کنترل

بیمار	آلل‌ها، تعداد (%)									
	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	جمع
کل (n=۱۰۰)	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰
زنانه (n=۷۲)	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰
مردانه (n=۲۸)	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰
کنترل										
کل (n=۱۰۰)	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰
زنانه (n=۷۲)	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰
مردانه (n=۲۸)	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰	(/۰)۰

جدول ۲. ارتباط بین پلی مورفیزم تکرار آسپارتیک اسید D و استئوآرتریت در جمعیت ایرانی

D14 در مقایسه با D13			D13 در مقایسه با سایر آلل‌ها			D14 در مقایسه با سایر آلل‌ها			مقایسه گروه‌ها
95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	
۰/۵۱-۱/۵۵	۰/۶۸	۰/۸۹	۰/۵۶-۱/۲۴	۰/۳۷	۰/۸۳	۰/۴۶-۱/۲۷	۰/۳	۰/۷۶	کل بیماران (n=۱۰۰) در مقایسه با گروه کنترل (n=۱۰۰)
۰/۳۴-۱/۲۲	۰/۱۷	۰/۶۴	۰/۵۳-۱/۳۵	۰/۴۷	۰/۸۴	۰/۳-۰/۹۵	۰/۰۳۲*	۰/۵۳	زنانه بیمار (n=۷۲) در مقایسه با زنانه کنترل (n=۷۲)
۰/۷۸-۸/۸۰	۰/۱۲	۲/۶۲	۰/۳۸-۱/۷۲	۰/۵۸	۰/۸۱	۰/۸-۷/۷۵	۰/۱۱	۲/۵۰	مردانه بیمار (n=۲۸) در مقایسه با مردانه کنترل (n=۲۸)
D15 در مقایسه با D14			D15 در مقایسه با D13			D15 در مقایسه با سایر آلل‌ها			مقایسه گروه‌ها
95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	
۰/۳۸-۱/۲۷	۰/۲۴	۰/۷۰	۰/۴۸-۱/۲۹	۰/۳۴	۰/۷۹	۰/۷۷-۱/۹۰	۰/۴۱	۱/۲۱	کل بیماران (n=۱۰۰) در مقایسه با گروه کنترل (n=۱۰۰)
۰/۲۰-۰/۷۷	۰/۰۰۷*	۰/۳۹	۰/۳۳-۱/۰۸	۰/۰۹	۰/۶۰	۱/۰۱-۲/۹۴	۰/۰۴۵*	۱/۷۳	زنانه بیمار (n=۷۲) در مقایسه با زنانه کنترل (n=۷۲)
-۱۳/۱۸ ۰/۹۹۸	۰/۰۵	۳/۶۳	۰/۶۱-۳/۷۴	۰/۳۸	۱/۵۱	۰/۲۲-۱/۲۳	۰/۱۳	۰/۵۱	مردانه بیمار (n=۲۸) در مقایسه با مردانه کنترل (n=۲۸)

و پرایمر ریورس '5'CACTGACATCCAAATGGACAC3' و تقویت شد. محصولات PRC مستقیماً با کیت تعیین توالی چرخه مینیاتور BigDye v3.1 و تحلیل کننده ژنتیک ۳۱۳۰ دارای توالی شدند (بیوسیستم‌های کاربردی، شهر فاستر، کالیفرنیا). آلل‌ها با استفاده از نرم‌افزار CodonCode Aligner مجزا گردیدند (شرکت CodonCode، سنترویل، ماساچوست).

برای تمامی افراد دو گروه بیمار و کنترل، نمونه خون (۱۰ میلی لیتر) گرفته شد و DNA ژنومیک آن جداسازی شد. ۱۲ توالی مستقیم ژن آگزون ۲ اسپورین که توسط «مصطفی» و همکاران<sup>(۷)</sup> در سال ۲۰۰۵ توصیف شد، به منظور کشف تعداد دقیق میکروساتلایت تکرار D مورد استفاده قرار گرفت. تکرار D با پرایمر فروروارده '5'GCTTTGTGCTCTGCCCAAACCC3'

**مقایسه D13 با سایر آلل‌ها:** بین دو گروه بیمار و کنترل، با و بدون تفکیک جنسیت تفاوت معناداری وجود نداشت ( $p \geq 0/05$ ).

**مقایسه D13 با D15:** بین دو گروه بیمار و کنترل، با و بدون تفکیک جنسیتی تفاوت معناداری وجود نداشت ( $p \geq 0/05$ ).

**مقایسه D14 با D15:** در مجموع بین دو گروه بیمار و کنترل، بدون تفکیک جنس تفاوت معنی‌دار وجود نداشت؛ در حالی‌که بین دو گروه زنان بیمار و کنترل تفاوت معنی‌دار بود ( $p = 0/007$ ،  $OR = 0/39$ ،  $95\% CI = 0/2 - 0/77$  و D14 در مقایسه با D15 در زنان بیمار پایین‌تر بود.

به‌طورکلی، یافته‌ها نشان دادند بین دو گروه بیمار و کنترل، از نظر فراوانی آلل‌های D14 و D15، برخی تفاوت‌های جزئی وجود دارد. هر چند این تفاوت‌ها فقط برای زنان، قابل توجه بودند. در زنان ایرانی رابطه بین آلل D15 و آرتروز زانو معنی‌دار بود ( $p = 0/045$ )، و آلل D14 به طور معنی‌داری در مقابل آرتروز زانو نقش محافظتی به عهده داشت ( $p = 0/032$ ).

### بحث

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که آسپورین نقش اساسی در پاتوژنز مولکولی استئوآرتروز دارد<sup>(۱۰)</sup>. پروتئین آسپورین که وسعت بزرگ و منحصر به فردی از باقیمانده‌های اسید آسپارتیک در منطقه انتهایی آمینوآش دارد، تا حدی از منیسک و غضروف مفصلی تخلیص شده است<sup>(۱۳)</sup>. «کیزاوا»<sup>۳</sup> و همکاران در یک بررسی دریافتند که ارتباط بین پلی‌مورفیسم تکرارهای اسید آسپارتیک (D) در ژن کدکننده آسپورین و استئوآرتروز زانو و مفصل ران در ژاپنی‌ها معنی‌داری بود؛ و آلل D14 از پلی‌مورفیسم آسپورین، بیان بیش از حد و آلل D13 بیان کاهش یافته داشت<sup>(۹)</sup>. تکرار مطالعه در نژاد قفقازی بریتانیایی نتیجه مشابه نشان نداد<sup>(۷)</sup>. بررسی ژنوتیپ بیماران یونانی مبتلا به آرتروز زانو برای تکرارهای D نشان داد که آلل D15 می‌تواند به عنوان عامل خطر برای جمعیت یونانی در نظر گرفته شود<sup>(۱۱)</sup>. مطالعات بعدی نشان داد که پلی‌مورفیسم آسپورین یک عامل مهم در افزایش احتمال ابتلا به آرتروز در نژاد قفقازی

فراوانی آلل‌ها در دو گروه بیمار و کنترل، با استفاده از مدل رگرسیون خطی تعمیم‌یافته<sup>۱</sup> (GLM) مقایسه شدند. نسبت شانس<sup>۲</sup> (ORs) (با  $95\% CI$ ) و سطح معنی‌داری برای بررسی ارتباط تکرار D، براساس مقایسه آلل‌های کوچک و بزرگ تخمین زده شدند. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS انجام شد.

### یافته‌ها

جدول ۱، فراوانی آللی تکرارهای D را در دو گروه بیمار و کنترل نشان می‌دهد. ۹ آلل متفاوت، تکرارهای ۱۱ تا ۱۹ تایی D، مشخص شدند. از نظر تعداد آلل‌ها، بین دو گروه بیمار و کنترل، تفاوت معنادار وجود داشت ( $p = 0/45$ ). داده‌ها بر اساس جنس نیز طبقه‌بندی شدند. نتایج مشابهی به دست آمد (زنان بیمار در مقایسه با زنان کنترل  $p = 0/13$  و مردان بیمار در مقایسه با مردان کنترل  $p = 26$ ). آلل D13 با فراوانی  $45/5\%$  در گروه کنترل، شایع‌ترین و آلل D15 با فراوانی  $22/5\%$  در گروه کنترل، دومین آلل شایع بودند.

جدول ۲ مقایسه آلل‌ها در دو گروه بیمار و کنترل، با و بدون تفکیک جنس را نمایش می‌دهد:

**مقایسه همه آلل‌ها:** در فراوانی آللی بین گروه بیمار و کنترل، با و بدون تفکیک جنس، تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد ( $p \geq 0/05$ ).

**مقایسه D15 با سایر آلل‌ها:** در مجموع بین دو گروه بیمار و کنترل، بدون تفکیک جنس تفاوت معنی‌دار وجود نداشت، در حالی‌که بین دو گروه زنان بیمار با آلل D15 ( $20/5\%$ ) و زنان کنترل ( $13/5\%$ ) تفاوت معنی‌دار مشاهده شد ( $p = 0/045$ ،  $CI = 1/01 - 2/94$ ،  $OR = 1/73$ ،  $95\%$ ).

**مقایسه D14 با سایر آلل‌ها:** در مجموع بین دو گروه بیمار و کنترل بدون تفکیک جنس تفاوت معنادار مشاهده نشد؛ در حالی‌که، بین زنان بیمار با آلل D14 ( $10/5\%$ ) و زنان گروه کنترل ( $17/5\%$ ) تفاوت معنی‌دار وجود داشت ( $p = 0/032$ ،  $CI = 0/3 - 0/95$ ،  $OR = 0/53$ ،  $95\%$ ).

1. Generalized linear model

2. Odds ratio

D14 شیوع کمتری در زنان مبتلا به آرتروز زانو نسبت به زنان کنترل داشت ( $p=0/032$ ) و نقش حفاظتی در زنان ایرانی نشان داد. این یافته با مطالعات قبلی که آلل D14 را به عنوان آلل مرتبط با آرتروز زانو گزارش کرده بودند، نداشت<sup>(۹)</sup>. جدول ۲ ارتباط بین پلی مورفیسم تکرار D آسپورین در بیماران ایرانی مبتلا به آرتروز زانو را نشان داد. از نظر فراوانی آلل D13، بین دو گروه کنترل و بیمار تفاوت معنی داری وجود نداشت. تکرار این تحلیل بعد از طبقه بندی بر اساس جنس، الگوی مشابهی را نشان داد. به همین ترتیب فراوانی آلل D15 و نیز D14 در گروه بیمار و کنترل، مشابه بود (جدول ۲)، ولی بعد از طبقه بندی بر اساس جنس، تفاوت قابل توجهی مشاهده شد. آلل D15 به طور قابل توجهی شایع تر، در حالی که آلل D14 در بیماران زن مبتلا به آرتروز زانو نسبت به زنان کنترل، نادرتر بود. در این مطالعه فراوانی آلل های D13، D14 و D15 در دو گروه بیمار و کنترل، در مقایسه با سایر آلل ها و در مقایسه با یکدیگر، و نیز بر اساس جنس مقایسه گردید (جدول ۲). مطالعه حاضر، اولین بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن آسپورین با آرتروز زانو در ایران بود، و ممکن است با انجام مطالعات با حجم نمونه بزرگتر و قدرت بیشتر در آینده، نتایج روشن تری حاصل گردد. عدم دستیابی به ارتباط قانع کننده در این مطالعه، منجر به تردید در مورد گزارش های چینی ها و ژاپنی ها نخواهد شد. در عوض، تکرارهای D، ممکن است فقط به علت عوامل محیطی که در سایر جمعیت های آسیایی وجود دارد، ولی در جمعیت ایرانی موجود نمی باشد، بر احتمال خطر ابتلا به بیماری تاثیر بگذارند. از طرف دیگر ممکن است بین پلی مورفیسم تکرار D و آلل های سایر لکوس ها که در سایر جمعیت های آسیایی نظیر ژاپنی ها و چینی ها شایع ترند، ارتباط وجود داشته باشد. به علاوه، فراوانی آرتروز بین جمعیت ایرانی و ژاپنی متفاوت است<sup>(۲)</sup>، که بر تفاوت در فراوانی عوامل خطر، ژنتیکی یا غیر ژنتیکی بین این جمعیت ها دلالت دارد. توزیع آللی متفاوت تکرار D میان مطالعات مختلف، می تواند به دلایل متعددی از قبیل نژاد، عادات و سایر عوامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی موثر بر پیشرفت بیماری باشد. لازم است مطالعات کوهورت بر روی جمعیت مشابه با گروه های نژادی مختلف انجام شود تا صحت ارتباط یافته ها مورد آزمون قرار گیرند.

اروپایی نیست<sup>(۵)</sup>. تکرار مطالعه در خصوص ارتباط بین پلی مورفیسم تکرار آسپورین و احتمال ابتلا به آرتروز در چینی ها، نتایج مشابه با ژاپنی ها را نشان داد، اما با یافته ها بر روی جمعیت قفقازی اروپایی تفاوت داشت. این یافته ها نشان داد که ارتباط بین ژن مستعد کننده برای ابتلا به آرتروز در نژادهای مختلف، متفاوت است<sup>(۱)</sup> و پلی مورفیسم ژنتیکی آرتروز زانو در بین جمعیت های مختلف، تفاوت دارد (ژاپنی ها در مقایسه با قفقازی ها)<sup>(۴)</sup>. «ناکامورا»<sup>۱</sup> و همکاران یک مطالعه فراتحلیلی به منظور ارزیابی ناهمخوانی بین نتایج تاثیر ژنتیکی مشترک پلی مورفیسم تکرارهای D بر روی آرتروز، انجام دادند. آنها دریافتند که در کل دنیا بین آلل D14 ژن آسپورین و آرتروز زانو ارتباط وجود دارد، ولی تاثیر آن در نژادهای مختلف، متفاوت است<sup>(۵)</sup>. در یک مطالعه بر روی جمعیت کره دریافتند که تفاوت فراوانی آلل D13 (و نیز D14) و سایر آلل ها بین دو گروه بیمار و کنترل ( $p=0/108$ ) معنی دار نبود، ولی از نظر فراوانی آلل D13، بین زنان گروه بیمار و کنترل ( $p=0/02$ ) تفاوت معنی داری وجود داشت؛ در حالی که در مورد سایر آلل ها چنین نبود<sup>(۱۶)</sup>. این نتایج نشان داد که پلی مورفیسم های ژن آسپورین در احتمال ابتلا به آرتروز زانو در قفقازی های آمریکایی موثر نبودند<sup>(۱۷)</sup>. همانند ژاپنی ها، یونانی ها، چینی ها، قفقازی ها و کره ای ها، آلل D13 شایع ترین متغیر، هم در گروه بیماران (۴۱٪) و هم در گروه کنترل (۴۵/۵٪) بود. آلل D15 دومین (۲۶٪) در بیماران و ۲۲/۵٪ در گروه کنترل، و آلل D14 سومین آلل شایع (۱۶٪) در بیماران و ۲۰٪ در گروه کنترل) بودند (جدول ۲). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که از نظر فراوانی آللی بین بیماران مبتلا به آرتروز زانو و گروه کنترل تفاوت معناداری وجود ندارد. اگرچه از نظر فراوانی آلل های D14 و D15 بین دو گروه زنان بیمار و کنترل تفاوت هایی وجود داشت، لیکن تفاوت فراوانی آلل D15 در دو گروه قابل توجه، و در زنان بیمار آرتروز زانو شایع تر از زنان کنترل بود. بررسی ژنوتیپ زنان یونانی مبتلا به آرتروز زانو که قبلاً ایجاد شده بود، نشان داد که آلل D15 می تواند به عنوان یک عامل خطر برای جمعیت یونانی باشد<sup>(۱۱)</sup>. بنابراین نتایج این مطالعه در خصوص ارتباط بین آلل D15 و آرتروز زانو نسبتاً شبیه یونانی ها بود. آلل

## References

1. **Jiang Q, Shi D, Yi L, et al.** Replication of the association of the aspartic acid repeat polymorphism in the asporin gene with knee-osteoarthritis susceptibility in Han Chinese. *J Hum Genet.* 2006;51(12):1068-72.
2. **Haq SA, Davatchi F.** Osteoarthritis of the knees in the COPCORD world. 2011;14(2):122-9. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01615.x
3. **Spector TD, MacGregor AJ.** Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 (suppl A):S39-S44.
4. **Zhang W, Doherty M.** How important are genetic factors in osteoarthritis? Contributions from family studies. *J Rheumatol.* 2005;32(6):1139-42.
5. **Rodriguez-Lopez J, Pombo-Suarez M, Liz M, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A.** Lack of association of a variable number of aspartic acid residues in the asporin gene with osteoarthritis susceptibility: case-control studies in Spanish Caucasians. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R55.
6. **Shi D, Nakamura T, Dai J, et al.** Association of the aspartic acid-repeat polymorphism in the asporin gene with age at onset of knee osteoarthritis in Han Chinese population. *J Hum Genet.* 2007;52(8):4-667.
7. **Mustafa Z, Dowling B, Chapman K, Sinsheimer JS, Carr A, Loughlin J.** Investigating the aspartic acid (D) repeat of asporin as a risk factor for osteoarthritis in a UK Caucasian population. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3502-6.
8. **Kou I, Nakajima M, Ikegawa S.** Expression and regulation of the osteoarthritis-associated protein asporin. *J Biol Chem.* 2007;282(44):32193-9.
9. **Kizawa H, Kou I, Iida A, et al.** An aspartic acid repeat polymorphism in asporin inhibits chondrogenesis and increases susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet.* 2005;37(2):138-44.
10. **Nakajima M, Kizawa H, Saitoh M, Kou I, Miyazono K, Ikegawa S.** Mechanisms for asporin function and regulation in articular cartilage. *J Biol Chem.* 2007; 282(44):32185-92.
11. **Kaliakatsos M, Tzetzis M, Kanavakis E, et al.** Asporin and knee osteoarthritis in patients of Greek origin. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(6):609-11.
12. **Miller SA, Dykes DD, Polesky HF.** A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.
13. **Lorenzo P, Aspberg A, Onnerfjord P, Bayliss MT, Neame PJ, Heinegard D.** Identification and characterization of asporin. A novel member of the leucine-rich repeat protein family closely related to decorin and biglycan. *J Biol Chem.* 2001;276(15):12201-1.
14. **Valdes AM, Loughlin J, Oene MV, et al.** Sex and ethnic differences in the association of *ASPN*, *CALM1*, *COL2A1*, *COMP*, and *FRZB* with genetic susceptibility to osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1): 137-46.
15. **Nakamura T, Shi D, Tzetzis M, et al.** Meta-analysis of association between the *ASPN* D-repeat and osteoarthritis. *Hum Mol Genet.* 2007;16(14):1676-1681.
16. **Song JH, Lee HS, Kim CJ, et al.** Aspartic acid repeat polymorphism of the asporin gene with susceptibility to osteoarthritis of the knee in a Korean population. *Knee.* 2008;15(3):191-5.
17. **Atif U, Philip A, Aponte J, et al.** Absence of association of asporin polymorphisms and osteoarthritis susceptibility in US Caucasians. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(10):1174-7.