

Studying the Serum Factors Involved in the Metabolism of Vitamin D and Polymorphic Loci of VDR Gene on the Incidence of Parkinson's Disease in Isfahan Population

Rokhsareh Meamar¹, Maryam Ostadsharif², Ahmad Chitsaz³, Mojgan Asadian Ghahfarokhi⁴, Mehdi Kazemi⁵, Seyed Morteza Javadirad^{6*}

1. Assistant Professor, Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. Assistant Professor, Department of Medical Basic Sciences, Faculty of Dentistry, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.
3. Professor, Department of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4. Neurologist, Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5. Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

Received: 6 Apr 2017, Accepted: 14 Jun 2017

Abstract

Background: Vitamin D was recognized with protective effects on nerve cells of Parkinson's patients. The relationship between several VDR gene polymorphisms and age and risk of the disease was determined. Also, the relationship between VDR gene FOKI genotypes and PD was specified. The main goal of this study is to evaluate the relationship between polymorphic loci of FokI, TaqI, BsmI, ApaI and serum factor related to vitamin D metabolism in Isfahan population.

Materials and Methods: Case- control study of 125 Parkinson's patients with their matched control individuals has been investigated based on Parkinson's disease brain bank criteria of Great Britain. After receiving consent, serum levels were measured. The genetic material was isolated by Miller protocol and polymorphisms has been analyzed and confirmed by repeated PCR-RFLP.

Results: Comparing the five serum factors between healthy subjects and patients with Parkinson's disease, we have shown a significant reduction in the levels of calcium, ALP and PTH ($p < 0.01$). However, none of the levels of vitamin D and phosphate show any kind of significant relationship between patients and control subjects. Concentration of blood serumic factors including calcium and PTH showed p-values less than 0.01 between Parkinson's patients and control subjects according to different genotypes containing FokI-F allele, ApaI-A allele and BsmI-b allele.

Conclusion: The result of this study showed that each of FokI and ApaI recessive alleles can influence serum calcium and parathyroid hormone between healthy individuals and Parkinson's patients significantly.

Keywords: Calcium, Parathyroid hormone, Single nucleotide polymorphism

*Corresponding Author:

Address: Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

Email: javadirad@yahoo.com

بررسی تأثیر فاکتورهای سرمی دخیل در متابولیسم ویتامین دی و جایگاه‌های چند شکل ژن VDR بر بروز بیماری پارکینسون در جمعیت اصفهان

رخساره معمار^۱، مریم استاد شریف^۲، احمد چیت ساز^۳، مژگان اسدیان قهفرخی^۴، مهدی کاظمی^۵، سیدمرتضی جوادی راد^{۶*}

۱. استادیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲. استادیار، گروه علوم پایه پزشکی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

۳. استاد، گروه داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴. پزشک متخصص مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵. استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۶. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۱/۱۷ تاریخ پذیرش: ۹۶/۳/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: ویتامین دی با تأثیرات محافظت عصب در بیماری پارکینسون شناخته می‌شود و رابطه بین چند شکلی‌های ژن VDR و فاکتورهای سن آغاز و خطر بروز بیماری و همچنین رابطه بین ژنوتیپ‌های FokI ژن VDR و PD مشخص شده است. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط بین تأثیر ژنوتیپ‌های جایگاه‌های FokI، TaqI، BsmI و ApaI بر سطح فاکتورهای سرمی مرتبط با متابولیسم ویتامین دی در جمعیت استان اصفهان است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه‌ی مورد - شاهدی بین ۱۲۵ بیمار پارکینسونی و افراد شاهد متناظر و بر اساس معیارهای بانک مغز بیماری پارکینسون بریتانیا انجام شد. پس از دریافت فرم رضایت، سطوح سرمی مورد نظر اندازه‌گیری شد. همچنین جداسازی ماده ژنتیکی از طریق روش میلر و وجود چند شکلی‌های مذکور با آنالیز مکرر PCR-RFLP انجام و تایید گردید.

یافته‌ها: مقایسه فاکتورهای سرمی بین افراد سالم و بیماران مبتلا به پارکینسون نشان داد که یک کاهش معنی‌دار در سطح سرمی کلسیم، ALP و PTH وجود دارد ($p < 0.01$). هیچ‌کدام از سطوح سرمی ویتامین D و فسفات بین بیماران و افراد شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دادند. مقایسه غلظت فاکتورهای سرمی کلسیم و PTH بر اساس ژنوتیپ‌های حامل آلل‌های FokI-F، ApaI-A و همچنین آلل BsmI-b، حاکی از کاهش غلظت این فاکتورها با مقادیر p کم‌تر از ۰/۰۱ را بین بیماران مبتلا به پارکینسون و افراد شاهد نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتیجه این مطالعه نشان داد که وجود هر یک از این دو آلل مغلوب باعث می‌شود که سطح سرمی کلسیم و PTH بین بیماران مبتلا به پارکینسون و افراد سالم تفاوت معنی‌داری را نشان دهد.

واژگان کلیدی: چندشکلی تک نوکلئوتیدی، کلسیم، پاراتیروئید هورمون

*نویسنده مسئول: ایران، اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

Email: javadirad@yahoo.com

مقدمه

بیماری پارکینسون (PD)، به عنوان شایع‌ترین اختلال حرکتی در بین افراد مسن توصیف می‌شود و ویتامین دی، در پاتوژنز PD نقش ایفا می‌کند (۱). مطالعات پیشین نیز نشان داد که ویتامین دی دارای تاثیرات محافظت عصب بر سلول‌های سیستم عصبی بوده و شواهد اپیدمیولوژیکی، اهمیت بالقوه ویتامین D در توقف بیماری آلزایمر را تأیید می‌کنند (۲، ۳). بر پایه‌ی این شواهد، هم در بیماران قفقازی و هم در بیماران ژاپنی مبتلا به فرم شدیدتر PD، یک سطح بسیار پایین‌تر ویتامین دی مشاهده شد (۴).

از طرف دیگر مطالعات ژنتیکی ارتباطات متناقضی بین خطر بروز PD با چندشکلی ژن گیرنده ویتامین دی (VDR) را نشان می‌دهد (۵-۸). از یک طرف بیان بیش از حد چندشکلی BsmI در میان بیماران کره‌ای گزارش شد و رابطه چشم‌گیری بین ژنوتیپ‌های FokI ژن VDR و PD در جمعیت ژاپنی و چینی مشخص شد (۷، ۹ و ۱۰). برخلاف این نتایج، پیترسون و همکارانش هیچ تفاوتی در فراوانی‌های ژنوتیپ‌های سه جایگاه ApaI، BsmI و TaqI، بین بیماران PD و گروه شاهد پیدا نکردند (۱۱).

مطالعات قبلی ما بر روی دو جمعیت بیماران PD خانوادگی نشان داد که بین ژنوتیپ‌های FokI و استعداد ابتلا و پیشرفت PD و سطوح ویتامین دی ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (۱۲). اما نمونه‌گیری گسترده‌تر براساس بلوک‌های تصادفی، نشان داد که ژنوتیپ‌های ApaI و FokI می‌توانند در ارتباط با افزایش ریسک ابتلا به PD باشند (۱۳). با توجه به این‌که تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با تاثیر ژنوتیپ‌های جایگاه‌های FokI، TaqI، BsmI و

ApaI بر سطح فاکتورهای سرمی مرتبط با متابولیسم ویتامین D، در جمعیت ایرانی انجام نشده است؛ مطالعه حاضر به این منظور انجام شده است.

مواد و روش‌ها

غربال‌گری بیماران: بررسی مورد - شاهدی ۱۲۵ بیمار PD و ۵۳ نمونه‌ی شاهد در ایران طی شهریور تا آبان ماه سال ۱۳۹۰، طبق توصیفات قبل، انجام شد (۱۲، ۱۴). به این منظور و پس از دریافت فرم رضایت از کلیه شرکت کنندگان، نمونه‌های بیمار، از نظر بالینی توسط نورولوژیست مجرب یکسان و بر اساس معیارهای بانک مغز PD بریتانیا بررسی و با کمک مقیاس هوئن و یار و هم‌چنین مقیاس UPDRS رتبه‌بندی شدند (۱۵، ۱۶). گروه کنترل از افراد سالم تطبیق یافته بودند که دارای انطباق سن و جنس با بیماران نداشته باشند. لازم به ذکر است که افراد با بیماری دیابت، آلزایمر و MS وارد این مطالعه نشدند.

آنالیزهای ژنتیکی:

استخراج DNA به کمک روش میلر و نواحی چندشکل ژن VDR شامل FokI (T>C rs2228570)، BsmI (A>G rs1544410)، ApaI (A>C rs7975232) و TaqI (C>T rs731236) به کمک واکنش زنجیره‌ای پلیمرز و بر اساس شرایط مطالعه قبلی تکثیر شدند و هضم آنزیمی (PCR-RFLP) انجام شد (۱۴). توالی پرایمرهای مورد استفاده برای تکثیر اختصاصی چندشکلی‌های مذکور در جدول ۱ آمده است. وجود چندشکلی‌های مذکور با آنالیز مکرر PCR-RFLP تأیید گردید. کیت مورد استفاده برای انجام PCR از شرکت کیاژن ایران (Cat Num TA8109C) تهیه شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای تکثیر جایگاه چند شکل تک نوکلئوتیدی (SNP)، موقعیت اتصال پرایمرها و کد اختصاصی SNP براساس پایگاه داده dbSNP آورده شده است

توالی پرایمر	موقعیت	dbSNP	SNP
F: GCACTGACTCTGGCTCTGAC R: ACCCTCCTGCTCCTGTGGCT	اگزون شماره ۲	rs2228570/rs10735810	<i>FokI</i>
F: GGAGACACAGATAAGGAAATAC R: CCGCAAGAAACCTCAAATAACA	اینترون شماره ۸	rs1544410	<i>BsmI</i>
F: AGCAGAGCAGAGTTCCAAGC R: GTGAGGAGGGCTGCTGAGTA	اینترون شماره ۹	rs7975232	<i>ApaI</i>
F: AGCAGAGCAGAGTTCCAAGC R: GTGAGGAGGGCTGCTGAGTA	اگزون شماره ۹	rs731236	<i>TaqI</i>

آنالیز بیوشیمیایی سرم خون:

سطوح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین دی و هورمون پاراتیروئید (PTH) با تکنیک ایمنونواسی اندازه گیری شدند. دیگر داده‌های آزمایشگاهی خون محیطی شامل کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز (ALP) با روش اسپکتروفتومتری (اتوآنالیزر ۹۰۲ هیتاچی، شرکت Roche آلمان) اندازه گیری شدند.

آنالیز آماری

آنالیز آماری با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ (شرکت IBM، آمریکا) انجام شد. بررسی موازنه‌ی هاردی- واینبرگ به کمک آزمون کای دو پیرسون و آزمون دقیق فیشر انجام شد. ارتباط دو به دوی سطوح سرمی توسط آنالیز دو متغیره پیرسون و ارتباط بین سطوح سرمی و ژنوتیپ‌های مختلف به کمک آزمون کروسکال والیس

بررسی شدند. ضریب p کم‌تر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه نشان داد که از بین پنج فاکتور سرمی، یک تفاوت معنی‌دار در سطح کلسیم، ALP و PTH، بین افراد سالم و بیماران PD (در تمام موارد $p < 0/01$) وجود دارد (جدول ۲). به عبارت دیگر و با توجه به مقدار منفی آماره Z، بیماران PD سطوح پایین‌تری از کلسیم، ALP و PTH را در سرم خود و در مقایسه با افراد شاهد تجربه می‌کنند (جدول ۲). این در حالی بود که هیچ کدام از سطوح سرمی ویتامین D ($p = 0/251$) و فسفات ($p = 0/060$)، بین افراد بیمار و شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌دادند (جدول ۲). هم‌چنین بر اساس جدول ۲، بین سن و جنس افراد و میزان ابتلا به بیماری PD ارتباطی مشاهده نشد (p بزرگ‌تر از ۰/۵).

جدول ۲. مقایسه سطح سرمی فاکتورهای مرتبط با بیماران پارکینسون در بین دو گروه بیماران و افراد سالم.

ویژگی	بیماران پارکینسون	افراد شاهد	مقدار p
سن (میانگین \pm انحراف معیار)	۲/۷۳ \pm ۵۵/۶۵	۱/۰۷ \pm ۶۱/۵۰	۰.۹
جنس (درصد مرد به زن)	۳۲/۸ به ۶۷/۲	۶۱.۵۰ \pm ۱.۰۷	۰.۷
غلظت کلسیم (میلی گرم بر دسی لیتر)	۳۶/۷۴	۷۸/۵۰	>۰.۰۱
فسفات (میلی گرم بر دسی لیتر)	۵۱/۰۶	۶۲/۵۶	۰.۰۶۰
ALP (میلی گرم بر دسی لیتر)	۳۸/۶۰	۷۶/۴۲	>۰.۰۱
ویتامین دی ۳ (نانو گرم بر میلی لیتر)	۵۳/۱۶	۶۰/۲۲	۰/۲۵۱
PTH (واحد بین المللی بر لیتر)	۳۲/۶۹	۸۳/۰۰	>۰.۰۱

برای درک رابطه‌ی ممکن بین ژنوتیپ‌ها و سطوح سرمی کلسیم، فسفات، ویتامین دی، ALP و PTH، آنالیز بیش‌تر بر پایه‌ی مقایسه سطوح سرمی با ژنوتیپ‌ها و هاپلوتیپ‌ها انجام شد (جدول ۳، ۴). همان‌طور که در جدول ۳ آمده است، مقایسه غلظت فاکتورهای سرمی کلسیم و PTH بر اساس ژنوتیپ‌های حامل آلل‌های ApaI-F، ApaI-A و هم‌چنین آلل BsmI-b، مقادیر p کم‌تر از ۰/۰۱ را بین بیماران PD و افراد شاهد نشان می‌دهند. همین‌طور، هر سه ژنوتیپ جایگاه TaqI نیز اختلاف معنی‌داری ($p < ۰/۰۱$) از نظر تفاوت غلظت فاکتورهای سرمی کلسیم و PTH بین بیماران PD و افراد شاهد نشان می‌دهند (جدول ۳). از طرف دیگر، ژنوتیپ‌های aa، ff و BB، مقدار p بیش‌تر از ۰/۰۵ را نشان داده و بنابراین، اختلاف معنی‌داری بین بیماران PD و افراد شاهد از نظر تفاوت غلظت فاکتورهای سرمی کلسیم و PTH نشان

نمی‌دهند (جدول ۳). مقایسه غلظت‌های سرمی بین مبتلایان PD و افراد شاهد در هاپلوتیپ FF-Aa تفاوت معنی‌داری در غلظت سرمی کلسیم، فسفات، ALP و هم‌چنین PTH (در تمامی موارد $p > ۰/۰۱$) نشان می‌دهد (جدول ۴). علی‌رغم این که نتیجه مشابهی برای هاپلوتیپ FF-Aa-Bb مشاهده شده است؛ ولی در هر دوی این هاپلوتیپ‌ها، غلظت سرمی ویتامین دی بین دو گروه (p برابر با ۰/۱۲ و ۰/۴۸۹ به ترتیب)، معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۴). در نهایت مقایسه غلظت‌های سرمی بین مبتلایان به پارکینسون و افراد شاهد در هاپلوتیپ FF-Aa-Bb-Tt تنها یک تفاوت معنی‌دار در غلظت سرمی کلسیم، ALP و PTH را نشان می‌دهد ($p > ۰/۰۱$) ولی غلظت سرمی فسفات در این هاپلوتیپ بین دو گروه مورد مقایسه با مقدار ۰/۰۷۴ معنی‌دار نیست (جدول ۴).

جدول ۳. ارتباط ژنوتیپ‌های مختلف ژن VDR با غلظت سرمی کلسیم و PTH بین بیماران و افراد شاهد. مقدار p برای هر یک از ژنوتیپ‌ها به ترتیب از راست به چپ نوشته شده است.

مقدار p*	ژنوتیپ	جایگاه چندشکل
PTH	کلسیم	
۰/۰۰۰۰۱۵ و ۰/۰۰۰۰۰۰۱	۰/۰۰۰۰۲۱ و ۰/۰۰۰۰۰۰۱	Ff و FF FokI
۰/۰۰۸۸	۰/۱۳۱	ff
۰/۰۰۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۰۶	۰/۰۰۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۱	Aa و AA ApaI
۰/۰۰۵۵	۰/۱۰۷	aa
۰/۰۰۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۰۱	۰/۰۰۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۰۱	bb و Bb BsmI
۰/۰۰۰۴	۰/۰۱۰	BB
۰/۰۰۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۰۱	۰/۰۰۰۰۰۰۷ و ۰/۰۰۰۰۰۰۷ و ۰۰۰۰۱۹	tt و Tt و TT TaqI

جدول ۴. ارتباط هاپلوتیپ‌های ژن VDR با غلظت‌های سرمی بین بیماران PD و افراد شاهد. هاپلوتیپ‌ها شامل گروه ۲ تایی ApaI و FokI (FF,Aa)، گروه ۳ تایی ApaI، FokI و BsmI (FF,Aa, Bb) و گروه ۴ تایی ApaI، FokI، BsmI و TaqI (FF,Aa, Bb,) است (Tt)

ژن	هاپلوتیپ	فاکتور سرمی	مقدار p
		کلسیم	۰/۰۰۰۰۹۷
		فسفات	۰/۰۰۰۷
	FF,Aa	ALP	۰/۰۰۰۰۶۲
		ویتامین دی ۳	۰/۱۲
		PTH	۰/۰۰۰۰۰۰۱
		کلسیم	۰/۰۰۰۱
		فسفات	۰/۰۰۰۸
VDR	FF, Aa, Bb	ALP	۰/۰۰۰۲
		ویتامین دی ۳	۰/۴۸۹
		PTH	۰/۰۰۰۰۱۳
	FF, Aa, Bb, Tt	کلسیم	۰/۰۰۰۴
		فسفات	۰/۰۰۷۴
		ALP	۰/۰۰۴۳
		ویتامین دی ۳	۰/۱۳
		PTH	۰/۰۰۰۲

بحث

این مطالعه با هدف بررسی تفاوت غلظت سرمی فاکتورهای مرتبط با بروز فنوتیپی بیماری پارکینسون و همچنین ارتباط این فاکتورها با ژنوتیپ‌های جایگاه ژنی چندشکل ژن VDR انجام شده است. از میان فاکتورهای سرمی مورد بررسی سطح کلسیم، ALP و PTH، بین نمونه‌های بیماران PD و افراد شاهد تفاوت معنی‌داری نشان دادند و از بین این سه فاکتور، کاهش غلظت کلسیم ممکن است بتواند به عنوان فاکتور خطر بروز فنوتیپ‌های PD دخیل باشد (جدول ۲). در تایید این مساله، شیوع بالای کمبود ویتامین دی در میان بیماران شهر اصفهان گزارش شد و این کمبود در یک شهر با هوای آفتابی می‌تواند در نتیجه‌ی عوامل فرهنگی، نوع پوشش و نبود غنی‌سازی عادی رژیم غذایی با ویتامین دی در ایران باشد (۱۴). در این مطالعه و با وجود این که هنوز هم نمونه‌های بیمار سطح میانگین پایین‌تری از دو فاکتور سرمی فسفات و ویتامین دی را نشان می‌دادند؛ اما هیچ تفاوت آماری معنی‌داری از نظر اختلاف سطح دو فاکتور سرمی فسفات ($p=0/06$) و ویتامین دی ۳ ($p=0/251$)، بین دو گروه بیمار و شاهد مشاهده نشد (جدول ۲).

مقایسه آلل‌های جایگاه‌های چندشکل ژن VDR قبلاً توسط همین گروه انجام شد و نتایج آن نشان داد که آلل‌های ApaI-a با $OR=1/85$ و FokI-f با $OR=2/46$ به طور معنی‌داری ($p=0/023$ و $p=0/008$ به ترتیب) با خطر بروز PD در ارتباط هستند (۱۳). اما در مقابل، با وجود کاهش فراوانی آلل BsmI-b و TaqI-T در افراد شاهد نسبت به بیماران PD، مقدار عدد p در هر دو مورد معنی‌دار نبود (۱۳). در مطالعه‌ی اخیر، چندشکلی TaqI هیچ ارتباطی با بیماری پارکینسون نداشته و این نتایج با یافته‌های هماهنگ دیگر مطالعات همبستگی نداشت (۲، ۵ و ۱۰). لازم به ذکر است که چندشکلی‌های ApaI، BsmI، و TaqI هیچ تغییری در زنجیره‌ی آمینو اسیدی پروتئین VDR ایجاد نمی‌کنند؛ اما هرگونه تغییری در چندشکلی FokI (در

اگزون شماره ۲) می‌تواند منجر به آغاز متفاوت رمزگردانی ژن VDR گردد (۱۷).

چنانچه قبلاً مشخص شده است هوموستازی کلسیم به ویتامین دی و PTH بستگی دارد (۱۸) و نتایج این مطالعه نیز نشان داد که سطح کلسیم و PTH بین افراد سالم و بیماران PD دارای اختلاف معنی‌داری است (جدول ۲). در مقابل، نتایج ساتو و همکارانش در ژاپن نشان داد که غلظت کلسیم در بیماران PD نسبت به افراد شاهد افزایش یافته و این افزایش ارتباط عکس با مقیاس UPDRS دارد (۱۹). همچنین ایشان نشان دادند که میزان ویتامین دی در افراد PD نسبت به افراد شاهد کاهش یافته است که باز هم با نتایج این مطالعه هم خوانی ندارد (۱۹). همچنین مطالعه غلظت ویتامین دی در آمریکا نشان داد که سطوح این ویتامین با مراحل پیشرفت بیماری PD تغییری نمی‌کند و این نتایج، در راستای مشاهدات مطالعه اخیر می‌باشد (۲۰). بنابراین به نظر می‌رسد که نتایج این مطالعه با یافته‌های جمعیت شرق آسیا هم خوانی نداشته ولی با نتایج مطالعه در آمریکا همسوتر است.

از طرف دیگر، ژنوتیپ‌های دو جایگاه FokI و ApaI، اختلاف معنی‌داری بین سطوح سرمی کلسیم و PTH بین مبتلایان PD و افراد سالم نشان دادند (جدول ۳). بنابراین با توجه به ارتباط ژنوتیپ‌های FokI و ApaI ژن VDR با شدت بیماری در مطالعه قبلی این گروه (۱۳) و همچنین ارتباط ژنوتیپ‌های FokI و ApaI ژن VDR با سطح سرمی کلسیم و PTH در مطالعه اخیر، بررسی هاپلوتیپ‌های پیش‌بینی‌کننده اختلافات سطوح سرمی انجام شد (جدول ۴). بررسی‌های آماری نشان داد که هاپلوتیپ FF-Aa بیش‌ترین سطح معنی‌داری را برای فاکتور سرمی کلسیم و PTH داشته ولی هاپلوتیپ‌های حاوی ژنوتیپ‌های BsmI و TaqI سطح معنی‌داری را تا حد زیادی کاهش می‌دهند (جدول ۴). این کاهش سطح معنی‌داری نیز غیر قابل پیش‌بینی به نظر نمی‌رسد؛ زیرا هیچ‌کدام از آلل‌های غالب و یا مغلوب جایگاه‌های مذکور نمی‌تواند افزایش خطر ابتلا به بیماری پارکینسون را به همراه داشته باشند (۱۳). مطالعات

6. Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology*. 2007;69(5):482-5.
7. Kim JS, Kim YI, Song C, Yoon I, Park JW, Choi YB, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J Korean Med Sci*. 2005;20(3):495-8.
8. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Saaksjarvi K, Heliovaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(7):808-11.
9. Han X, Xue L, Li Y, Chen B, Xie A. Vitamin D receptor gene polymorphism and its association with Parkinson's disease in Chinese Han population. *Neurosci Lett*. 2012;525(1):29-33.
10. Zhang Z-T, He Y-C, Ma X-J, Li D-Y, Lu G-C. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neuroscience Letters*. 2014;578(0):122-7.
11. Petersen MS, Bech S, Christiansen DH, Schmedes AV, Halling J. The role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphism on Parkinson's disease in the Faroe Islands. *Neuroscience Letters*. 2014;561(0):74-9.
12. Ostadsharif M, Meamar R, Asadian M, Izadi M, Javadirad S-M, Chitsaz A. Association of Vitamin D Receptor Genotypes in Sporadic and Familial Parkinson's Disease. 2014. 2014:10.
13. Meamar R, Javadirad SM, Chitsaz N, Asadian M, Kazemi M, Ostadsharif M. Vitamin D receptor gene variants in Parkinson's disease patients. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2016.
14. Ostadsharif M, Meamar R, Asadian M, Izadi M, Javadi-Rad M, Chitsaz A. Association of Vitamin D Receptor Genotypes in Sporadic and Familial Parkinsonism. *J Isfahan Med Sch*. 2014;32(305):10.
15. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.

صرفاً بیوشیمیایی قبلی نیز نتوانسته بود ارتباطی بین این فاکتورهای سرمی و بروز بیماری PD نشان دهد (۲۱).

این مطالعه برای نخستین بار، تأثیر متقابل فاکتورهای سرمی دخیل در متابولیسم ویتامین دی و جایگاه‌های چندشکل ژن گیرنده ویتامین دی بر بروز بیماری پارکینسون را آشکار کرد. نتیجه این بررسی نشان داد که آلل f و a دو جایگاه FokI و ApaI باعث می‌شود که سطح سرمی کلسیم و PTH بین بیماران PD و افراد سالم تفاوت معنی‌دار نشان داده و افراد با هاپلو تیپ FFAa کاهش بسیار معنی‌دار سطح سرمی این دو فاکتور را بین بیماران PD و افراد سالم تجربه کنند.

تشکر و قدردانی

این مقاله از طرح تحقیقاتی به شماره ۲۹۰۰۲۷ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - مرکز تحقیقات اعصاب می‌باشد. بدین وسیله از همکاری مرکز تحقیقات اعصاب بیمارستان الزهرا قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Grant WB. Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):65-79.
2. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Kawasaki K, Noya M, et al. 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(2):264-71.
3. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;۵۶:۱۳۴۸: (۱۰) ۶۵
4. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;49(5):1273-8.
5. Butler MW, Burt A, Edwards TL, Zuchner S, Scott WK, Martin ER, et al. Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease. *Ann Hum Genet*. 2011;75(2):201-10.

16. Goetz CG. [Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): a new scale for the evaluation of Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)*. 2010;166(1):1-4.
17. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):203-17.
18. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *British Journal of Anaesthesia*. 2000;85(1):29-43.
19. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*. 2005;20(12):1598-603.
20. Evatt ML, DeLong MR, Kumari M, et al. High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2011;68(3):314-9.
21. Meamar R, Maracy M, Chitsaz A, Ghazvini MRA, Izadi M, Tanhaei AP. Association between serum biochemical levels, related to bone metabolism and Parkinson's disease. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013;18(Suppl 1):S39-42.