مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی سیزدهم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۵۱۳ ـ ۵۰۴ (دی ۱۳۹۰)

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های خوشه‌ی ژنی Apo AI-CIII-AIV با سطح لیپیدهای سرم در جمعیت تهرانی

دکتر مریم‌السادات دانشپور[۱]، بیتا فام[۱]، محمد علی منصورنیا[۲]، دکتر مهدی هدایتی[۱]، سهراب حلال‌خور[۳]، سید علی رضا مصباح نامین[۳]، شهلا شجاعی[۱]، مریم زرکش[۱]، دکتر فریدون عزیزی[۴]

۱) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۲) گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۳) گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، دانشگاه تربیت مدرس، ۴) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: تهران، ولنجک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۴۷۶۳، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: اختلال در میزان لیپیدها و آپولیپوپروتئین‌ها از عوامل خطرساز بیماری قلبی ـ عروقی محسوب می‌شود و خوشه‌ی ژنی APOAI-CIII-AVI نقش مهمی در تنظیم سوخت و ساز و میزان لیپیدها دارد. هدف پژوهش حاضر، بررسی ارتباط ۵ پلی‌مورفیسم در ناحیه‌ی ژنی Apo11q با میزان لیپیدها در سرم می‌باشد. مواد و روش‌ها: مطالعه‌ی مقطعی حاضر روی ۸۲۳ نفر (۳۴۰ مرد و ۴۸۳ زن) از جمعیت مورد مطالعه‌ی قند و لیپید تهران (TLGS) انجام گرفت که از میان ۱۰۷۵۹ نفر ۱۹ تا ۷۰ ساله، به روش تصادفی انتخاب شدند. متغیرهای تن‌سنجی و میزان غلظت TG, Chol, HDL, Apo Apo AIV, Apo B, Apo CIII و Al برای افراد مورد پژوهش اندازه‌گیری شد. قطعات ژنی به روش PCR، تکثیر و پلی‌مورفیسم‌ها با کمک آنزیم‌های محدودکننده تعیین شدند. یافته‌ها: فراوانی اللی پلی‌مورفیسم‌ها در جمعیت زنان و مردان، تفاوت معنی‌داری نداشت. توزیع ژنوتیپ‌ها برای تمام پلی‌مورفیسم‌ها به جز Apo Al (+83C>T) از قانون هاردی ـ واینبرگ تبعیت نمود. یافته‌های این پژوهش، بیانگر ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ناحیه‌ی ژنی مورد نظر با میزان TG, HDL-C, HDL2, Apo Al و Apo B می‌باشد. در نتیجه‌ی تجزیه و تحلیل هاپلوتیپ‌ها، علاوه بر متغیرهای یاد شده، میزان کلسترول LDL- و کلسترول تام نیز با پلی‌مورفیسم‌ها، ارتباط نشان دادند. نتیجه‌گیری: یافته‌های پژوهش حاضر نشان‌دهنده‌ی ارتباط تغییرات ژنتیکی در خوشه‌ی ژنی Apo Al-CIII-AIV با میزان لیپیدها در سرم و تنظیم سوخت و ساز آن‌ها در جمعیت تهرانی بود.

واژگان کلیدی: خوشه‌ی ژنی Apo AI-CIII-AVI، بیماری‌های قلبی ـ عروقی، هاپلوتیپ، لیپید، TLGS

دریافت مقاله: ۹۰/۲/۴ـ دریافت اصلاحیه: ۹۰/۶/۵ ـ پذیرش مقاله: ۹۰/۶/۷

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

مقدمه

امروزه شیوع بیماری‌های غیر واگیر از جمله بیماری‌های قلبی ـ عروقی (CVD)[i] در جوامع توسعه یافته و در حال توسعه، رو به گسترش است.[۱] بیماری‌های قلبی ـ عروقی یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در جهان محسوب می‌شوند.[۲] یافته‌های پژوهش‌ها روی جمعیت‌های مختلف، حاکی از آن است که علاوه بر عوامل محیطی از جمله نوع رژیم غذایی، فعالیت بدنی و فشارهای روانی، تغییرات ژنتیکی نیز در بروز این بیماری نقش مهمی ایفا می‌کنند.[۳،۴] اختلال در میزان لیپیدها و آپولیپوپروتئین‌ها از عوامل خطرساز در بروز این بیماری‌ها محسوب می‌شوند و به دلیـل نقش اساسی آپولیپوپروتئین‌ها در سوخت و ساز لیپیدها، تغییرات کوچک در ساختار و عملکرد آن‌ها می‌تواند منجر به بروز مشکلات اساسی در سوخت و ساز چربی‌ها شود. خوشه‌ی ژنی آپولیپوپروتئین AI-CIII-AIV که در ناحیه‌ی ژنی ۱۱q۲۳ واقع شده،[۵] به عنوان یکی از شناخته شده ترین نواحی ژنوم انسان با میزان لیپیدها در سرم ارتباط دارد و این ارتباط به طور معمول ناشی از میان‌کنش تغییر این ناحیه با سایر نواحی ژنتیکی است.[۶] به طور تقریبی ۱۸۲ پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی و ۴ نوع جهش روی این ژن شناسایی شده که هر یک به نوعی با میزان لیپیدها و در نهایت با بیماری‌های قلبی ـ عروقی در ارتباط هستند.[۷] یافته‌های پژوهش‌ها پیرامون بررسی بیان ژن حاکی از آن است که ژن CIII در این مجموعه نقش تنظیمی دارد[۸] و به طور معمول بروز تغییر در این ناحیه با افزایش سطح تری‌گلیسرید در سرم همراه است. براساس پژوهش‌های انجام شده، افزایش میزان تری‌گلیسرید یکی از عوامل اصلی و مستقل خطرساز برای بیماری‌های قلبی ـ عروقی در جمعیت‌های اروپایی،[۹،۱۰] آمریکایی[۱۱] و آسیایی[۱۲،۱۳] محسوب می‌شود. یافته‌های پژوهش‌ها روی ژن برخی از آپولیپوپروتئین‌ها از جمله APOE و APOB و ارتباط آن‌ها با بیماری قلبی ـ عروقی در جمعیت بزرگسال ایرانی، بیانگر ارتباط بین ژن‌های کدکننده‌ی آپولیپوپروتئین‌ها با بیماری‌های قلبی ـ عروقی در جمعیت یاد شده است.[۱۴] بنابراین هدف پژوهش حاضر، بررسی ارتباط خوشه‌ی ژنی آپولیپوپروتئینAI-CIII-AIV با میزان لیپیدهای سرم در جمعیت مورد پژوهش قند و لیپید تهران(TLGS)[ii] تعیین گردید.

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی قند و لیپید تهران، پژوهشی است که به منظور تعیین عوامل خطرساز بیماری‌های غیرواگیر در جمعیت شهر تهران و هم‌چنین یافتن اقدام‌های مبتنی بر جمعیت، برای تغییر شیوه‌ی زندگی و ممانعت از سیر پیشرونده‌ی دیابت قندی و اختلال چربی خون در حال انجام است.[۱۵] مطالعه‌ی قند و لیپید تهران دربرگیرنده‌ی ۱۵۰۰۵ نفر در سنین مختلف است که به روش خوشه‌ای تصادفی از منطقه‌ی ۱۳ شهر تهران انتخاب شده‌اند. افراد انتخاب شده برای شرکت در این پژوهش، پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه‌ی کتبی، به پرسش‌نامه‌ای شامل داده‌های تن‌سنجی، متغیرهای بیوشیمیایی و مصرف سیگار پاسخ داده‌اند. اندازه‌ی قد و میزان فشار خون هر یک از افراد اندازه‌گیری و نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)[iii] آن‌ها محاسبه گردید (وزن به کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد به مترمربع). در پژوهش مقطعی حاضر، از میان جمعیت ۱۵۰۰۵ نفری شرکت کننده در مطالعه‌ی TLGS، ۱۰۷۵۹ نفر بین ۱۹ تا ۷۰ سال بودند که ۸۲۳ نفر (۳۴۰ مرد و ۴۸۳ زن) از آن‌ها به طور تصادفی انتخاب شدند. نمونه‌ی خون افراد پس از ۱۲ ساعت ناشتایی درون لوله‌های دارای ماده‌ی ضد انعقاد خون (EDTA) و سرم آن‌ها درون لوله‌های فاقد هر نوع ماده‌ی ضد انعقادی جمع‌آوری گردید. پس از سانتریوفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه در ۳۰۰۰ دور، سرم‌ها در دمای ۷۵- درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. میزان گلوکز سرم، کلسترول تام و تری‌گلیسرید هر یک از نمونه‌ها اندازه‌گیری گردید.[۱۶] غلظت آپولیپوپروتئین‌های A1 وB به روش کدورت سنجی تعیین گردید. میزان کلسترول-HDL در سرم خون افراد پس از رسوب آپولیپوپروتئین B، به روش دکستران سولفات منیزیم اندازه‌گیری شد. زیرواحدهای کلسترول-HDL به روش رسوب پلی‌آنیونی تفکیک گردیدند. میزان کلسترول-LDL در افراد با میزان تری‌گلیسرید بالای ۴۰۰ میلی‌گرم از راه معادله‌ی فریدوالد محاسبه شد.[۱۷] دامنه‌ی تغییرات(CV) برای گلوکز سرم، کلسترول تام، کلسترول -HDL و تری‌گلیسرید کمتر از ۵٪ در نظر گرفته شد. برای بررسی پلی‌مورفیسم‌های

i - Cardiovascular Disease

ii-Tehran Lipid and Glucose Study
iii - Body mass index

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

خوشه‌ی ژنی ApoAI-CIII-AIV، گلبول‌های سفید از نمونه‌های خون جدا و در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری شدند، سپس DNA ژنومی نمونه‌ها به روش نمک اشباع پروتئیناز K استخراج گردید.[۱۸،۱۹] برای تعیین ژنوتیپ قطعات انتخابی از خوشه‌ی ژنی Apo AI-CIII-AIV روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) با استفاده از پرایمرهای مناسب به شرح ذیل مورد استفاده قرار گرفت:

AGG GAC AGA AI (-75G>A and +83C>T) (F: 5' GCT GAT CCT TGA ACT CTT AAG-3'; R: 5'-TTA A- GGG GCA CCT AGC CCT CAG GAA GAG AGC 3'); AIV(360G>T) (F: 5'-CCT GAG GGA CAA GGT CAA CTC - 3 '; R: 5'-CAC CTG CTC CTG CTA CTG CTC C-3'); CIII(3238C>G) (F: 5'-GGT GAC CGA TGG CTT CAG TT-3'; R:5'-CAG AAG GTG GAT AGA GCG CT-3'); CIII(-482C>T) (F: 5'-GGT GAC CGA TGG CTT CAG TT-3'; R:5'- TCA CAC TGG AAT TTC AGG CC-3').

محلول واکنش PCR با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل DNA ۱۰۰ نانوگرم، ۴۰ پیکومول از هر یک از پرایمرها، dNTP ۰/۲ میلی‌مول در لیتر، MgCl2 ۱/۵ میلی‌مول در لیتر، Tris(pH 8.4) ۱۰ میلی‌مول در لیتر و ۲/۵ واحد آنزیم Taq پلیمراز تهیه شد. تکثیر قطعات مورد نظر در دستگاه ترموسایکلر بر اساس برنامه‌ی زیر صورت گرفت: مرحله‌ی واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، مرحله‌ی تکثیر (۳۰ سیکل) در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، به مدت یک دقیقه در دمای اتصال اختصاصی، و ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه انجام شد، سپس مرحله‌ی طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه صورت گرفت. دمای اتصال پرایمر برحسب سانتی‌گراد برای پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی به صورت ذیل بود: ۶۰ برای پلی‌مورفیسم‌های AI و AIV ، ۵۵ برای CIII(+3228) و ۵۸ برای CIII(-482) انجام شد. ژنوتیپ‌های هر یک از پلی‌مورفیسم‌ها با روش RFLP-PCR و به کمک آنزیم‌های محدودکننده تعیین شدند که جزئیات آن در پژوهش‌های قبلی یاد شده است.[۲۰-۲۳] پژوهش حاضر به تصویب شورای پژوهشی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی رسید و رضایت‌نامه‌ی آگاهانه توسط شرکت کنندگان امضا گردید.

تعداد نمونه‌ها با توجه به کمینه‌ی فراوانی ۰/۴ برای پلی‌مورفیسم‌های مورد نظر در جوامع مشابه جامعه‌ی ایرانی و به کمک محاسبه‌های آماری تعیین گردید. متغیرهای پیوسته با توزیع نرمال به صورت میانگین±انحراف معیار و متغیرهای گسسته به صورت فراوانی یا درصد گزارش شدند. متغیرهایی که لگاریتم آن‌ها در مبنای عدد نپر نرمال بود، به صورت میانگین هندسی±انحراف معیار و متغیرهای غیر نرمال به صورت خطای معیار± میانه بیان شدند. آنالیز یک طرفه‌ی واریانس‌ها (ANOVA) برای بررسی ارتباط ژنوتیپ‌ها با میزان متغیرهای بیوشیمیایی که توزیع نرمال داشتند، مورد استفاده قرار گرفت. در صورت نرمال نبودن توزیع یک متغیر، از تجزیه و تحلیل‌های ناپارامتریک مانند کراس کال ـ والیس استفاده شد. ۵ مدل ژنتیکی در نظر گرفته شده شامل: مدل co-dominant (سه گروه ژنوتیپی جداگانه)، مدل dominant (گروه هتروزیگوت با هموزیگوت‌ها برای الل مغلوب)، مدلRecessive (گروه هتروزیگوت با هموزیگوت برای الل غالب)، مدل log-additive (تعیین مقیاس برای هر یک از ژنوتیپ‌ها: مقیاس های ۰ برای هموزیگوت های غالب، ۱ برای هتروزیگوت‌ها و ۲ برای هموزیگوت‌های مغلوب) و مدل over-dominant (گروه هموزیگوت غالب با هتروزیگوت) می‌باشد، که بر اساس معیار Akaike (AIC)، بهترین مدل برای هر یک از متغیرهای مورد پژوهش انتخاب گردید. تجزیه و تحلیل رگرسیون خطی برای بررسی اثر عوامل مداخله‌گر از جمله سن، جنس، مصرف سیگار و سابقه‌ی بیماری دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گرفت. بررسی تبعیت از قانون هاردی ـ واینبرگ برای هر یک از پلی‌مورفیسم‌ها به کمک آزمون فیشر محاسبه گردید. فراوانی هاپلوتیپ‌ها با استفاده از haplo.em در بسته‌ی haplo.stats و بررسی ارتباط هاپلوتیپ‌ها با متغیرهای مورد نظر به وسیله‌ی haplo.glm در نرم‌افزار R انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶، نرم‌افزار STATA نسخه‌ی ۹/۱ و نرم‌افزار R نسخه‌ی ۲/۱۰/۱ صورت گرفت. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های تن‌سنجی، بیوشیمیایی و فراوانی اللی هر یک از پلی‌مورفیسم‌های مورد پژوهش برای ۸۲۳ نمونه‌ی انتخابی در جدول ۱ آورده شده است. در جمعیت زنان، میانگین متغیرهای کلسترول-HDL, Apo CIII, Apo AI و BMI به طور معنی‌داری از مردان بیشتر بود. در صورتی‌که در جمعیت مردان تنها میزان فشار خون سیستولی و دیاستولی به طور معنی‌دار از جمعیت زنان بیشتر بود. یافته‌ها حاکی از

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

آن است که تعداد افراد سیگاری در جمعیت مردان و افراد دیابتی در زنان بیشتر بود. توزیع فراوانی اللی برای هر یک از پلی‌مورفیسم‌ها، در جمعیت مردان و زنان تفاوت معنی‌داری نداشت. فراوانی اللی تمام پلی‌مورفیسم‌های مورد پژوهش به جز APOAI(+83C>T) از قانون تعادل هاردی ـ واینبرگ تبعیت کرد. میانگین شاخص‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک در سه گروه ژنوتیپی برای تمام پلی‌مورفیسم‌ها و همچنین مدل‌های ژنتیکی آن‌ها نشان داد که (به ترتیب در جدول‌های ۲ و ۳): در حضور الل T پلی‌مورفیسم CIII(-482C>T) میزان کلسترول ـHDL و HDL2 به طور معنی‌داری افزایش یافته است (HDL2؛ P=۰/۰۱۵ میلی‌گرم، CC: ۱۴/۸±۱/۶ در مقابل TT: ۱۸/۳±۱/۶)؛ (کلسترول ـHDL؛ P=۰/۰۳۶ میلی‌گرم، CC: ۴۵/۷±۱/۲ در مقابل TT: ۴۹/۱±۱/۳). ارتباطات یاد شده پس از تعدیل اثر عوامل مخدوش کننده از جمله جنس و BMI بر اساس مدل recessive هم‌چنان معنی‌دار بود (P=۰/۰۱۳، ۰/۰۰۳). در مورد پلی‌مورفیسم CIII(3228C>G)، یافته‌ها نشان داد که حضور الل G با افزایش میزان تری‌گلیسرید ارتباط معنی‌داری داشت (P=۰/۰۰۱، ۱۲۵±۱/۶ در مقابل GG: ۱۶۷±۱/۶). یافته‌ها بیانگر آن است که تعدیل عوامل مخدوش کننده مانند سن، جنس، BMI و مصرف داروی لیپیدی، با استفاده از مدل ژنتیکی additive روی ارتباط یاد شده اثری نداشت (P<۰/۰۰۱). از آنجا که بیشترین میزان غلظت ApoB و APOAI در حضور ژنوتیپ CG پلی‌مورفیسم یاد شده بود (ApoB؛ P=۰/۰۵۶ میلی‌گرم، CC:۱۰۷±۱/۴، در مقابل CG:۱۱۳±۱/۴، در مقابل GG:۱۰۳±۱/۵)؛ (ApoAI ؛ P=۰/۰۲۷ ۱۳۹±۱/۲ :CC، در مقابل CG: ۱۴۶±۱/۳، در مقابل GG: ۱۴۱±۱/۳) مناسب‌ترین مدل برای بررسی اثر عوامل مداخله‌گر بر اساس شاخص AIC، over- dominant در نظر گرفته شد. ارتباط بین این SNP با میزان ApoB و ApoAI پس از تعدیل اثر مداخله‌گرهای انتخابی هم‌چنان معنی‌دار بود (P=۰/۰۱۷، ۰/۰۰۴). هیچ گونه ارتباط معنی‌داری بین دو پلی‌مورفیسم ژن Apo AI با متغیرهای مورد بررسی مشاهده نشد. بر اساس یافته‌های این پژوهش در مورد پلی‌مورفیسم AIV360G>T، حضور الل G با غلظت آپولیپوپروتئین‌هـــای B و AI ارتباط افزایشی را نشـــان داد (Apo B؛ P=۰/۰۴۷ میلی‌گرم GG: ۱۰۸.±۱/۴ در مقابل TT: ۶۲/۹±۱/۶)؛ (ApoAI؛ P=۰/۰۱۴ میلی‌گرم GG: ۱۴۲±۱/۲ در مقابل TT:۱۰۵±۱)، ارتباط پلی‌مورفیسم مورد نظر با میزان ApoAI پس از تعدیل عوامل مداخله‌گر بر اساس مدل additive هم‌چنان معنی‌دار باقی ماند (P=۰/۰۰۸).

از آنجا که فراوانی اللی پلی‌مورفیسمApo AI(+83C>T) از قانون هاردی ـ واینبرگ تبعیت نمی‌کرد، این پلی‌مورفیسم از تجزیه و تحلیل هاپلوتیپ‌ها خارج گردید. از میان ۱۶ حالت هاپلوتیپی ممکن برای پلی‌مورفیسم‌های مورد پژوهش، ۱۴ مورد با فراوانی بیشتر از ۱٪ مورد بررسی قرار گرفتند. هاپلوتیپ‌های X+GTC (۰/۱۹۱) و X+GTG (۰/۱۱۱) فراوانی بیشتر از ۰/۱۰ داشتند. هاپلوتیپ X+GTC با تغییرات سطح HDL-کلسترول (P=۰/۰۲۸) در سرم (P=۰/۰۲۸) و HDL2 در سرم (P=۰/۰۰۱) به طور معنی‌داری ارتباط داشت.

پس از تعدیل اثر جنس، سن و BMI به عنوان عوامل مداخله گر، ارتباط این هاپلوتیپ با میزان کلسترول ـ HDL از حالت معنی‌داری خارج شد (P=۰/۰۸۳). در صورتی‌که با حذف اثر عوامل مخدوش‌کننده‌ی جنس، BMI، مصرف داروی دیابت و استعمال سیگار، ارتباط این هاپلوتیپ با میزان HDL2، هم‌چنان معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۵) (شکلa-۱). از طرف دیگر، تغییر در میزان تری‌گلیسرید، HDL2 و آپولیپوپروتئین AI، با هاپلوتیپ X+GTG ارتباط داشت (TG P=۰/۰۰۱ ،HDL2 P=۰/۰۰۷ ،Apo AI P=۰/۰۱۹). ارتباط این هاپلوتیپ با تری‌گلیسرید پس از تعدیل اثر BMI، سن، داروی لیپید، داروی دیابت (P=۰/۰۰۳)، با HDL2 پس از تعدیل اثر جنس، BMI، داروی لیپید و مصرف سیگار (P=۰/۰۰۷) و با Apo AI پس از تعدیل با سن، داروی لیپید، جنس و داروی دیابت (P=۰/۰۲۸) هم‌چنان معنی‌دار بود (شکل b-۱). بر اساس یافته‌های این پژوهش، غلظت ApoB و کلسترول ـLDL تحـــت تاثیر هاپلوتیپ X-GTC قرار داشت (P=۰/۰۱۶ کلسترول ـ LDL، Apo B=۰/۰۲۵). بررسی نقش عوامل مداخله‌گر روی ارتباط X-GTC با متغیرهای مورد پژوهش نشان داد پس از تعدیل اثر سن، داروی دیابت، مصرف سیگار و BMI، ارتباط X-GTC با غلظت Apo B هم‌چنان معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۸). در مورد میزان کلسترول ـ LDL نیز مداخله‌گرهای BMI، سن و مصرف سیگار تاثیر چندانی بر معنی‌داری ارتباط نداشتند (P=۰/۰۳۸) (شکل c-۱).

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

جدول ۱- ویژگی‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی جمعیت مورد پژوهش به تفکیک جنسیت

متغیرها	کل جمعیت (تعداد=۸۲۳)	مردان (تعداد=۳۴۰)	زنان (تعداد=۴۸۳)	مقدار* P
سن (سال)	۴۴/۴±۱۵/۸†	۴۶/۱±۱۶/۵	۴۳/۳±۱۵/۱	۰/۰۱۱
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۷/۴±۴/۷۹	۲۶/۲±۳/۸	۲۸/۲±۵/۲	<۰/۰۰۱
مصرف سیگار (درصد)	۹/۵	۱۹/۵	۲/۵	<۰/۰۰۱
مصرف داروی لیپید (درصد)	۵/۷	۳/۵	۷/۲	۰/۰۲۴
مصرف داروی دیابت (درصد)	۶	۴/۷	۶/۸	NS‡
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۴۹±۸۶/۷	۱۵۳±۷۵	۱۴۶±۹۳	NS
کلسترول تام (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۹۱±۴۰	۱۸۹±۳۶	۱۹۲±۴۳	NS
کلسترول-HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۴۶/۱±۱۱/۴	۴۲/۳±۹/۵	۴۸/۸±۱۱/۹	<۰/۰۰۱
HDL 2 (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۶/۵±۸/۱	۱۳/۲±۶/۲	۱۸/۸±۸/۵	<۰/۰۰۱
HDL 3 (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۹/۲۹±۶/۹۷	۲۹/۱±۶/۴	۳۰/۵±۷/۳	۰/۰۰۸
کلسترول- LDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۱۵±۳۶	۱۱۵±۳۳	۱۱۵±۳۸	NS
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۳/۹±۱۰/۱	۷۵/۵±۹/۷	۷۲/۷±۱۰/۱	<۰/۰۰۱
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱۵±۱۸	۱۱۷±۱۷	۱۱۴±۱۹	۰/۰۰۴
آپولیپوپروتئین AI (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۴۴±۳۳/۱	۱۳۳±۲۷	۱۵۲±۳۴	<۰/۰۰۱
آپولیپوپروتئین B (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۱۳±۳۵	۱۱۵±۳۴	۱۱۲±۳۶	NS
آپولیپوپروتئینAIV (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۹/۶±۸/۴	۲۰/۷±۹/۷	۱۸/۹±۷/۴	NS
آپولیپوپروتئین CIII (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۴۵±۶۸	۱۲۵±۵۴	۱۵۸±۷۳	۰/۰۰۶
فراوانی اللی CIII (3238C>G) (درصد)				
C	۸۳/۲۷	۸۴/۷۸	۸۳/۹۸	NS
G	۱۶/۷۳	۱۵/۲۲	۱۶/۰۲	
فراوانی اللی CIII (-482C>T) (درصد)				
C	۶۳/۶۸	۶۵/۲۶	۶۴/۲۱	NS
T	۳۶/۳۲	۳۴/۷۴	۳۵/۷۹	
فراوانی اللی AI (-75G>A) (درصد)				
X+	۸۶/۲۲	۸۷/۰۸	۸۵/۷۱	NS
X-	۱۳/۷۸	۱۲/۹۲	۱۴/۲۹	
فراوانی اللی A1 (+83C>T) (درصد)				
X+	۹۴/۶۲	۹۴/۲۸	۹۴/۵۷	NS
X-	۵/۳۸	۵/۷۲	۵/۴۳	
فراوانی اللی AIV (360G>T) (درصد)				
G	۹۲/۳۶	۹۱/۸۸	۹۲/۲۱	NS
T	۷/۶۴	۸/۱۳	۷/۷۹	

* مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است، † اعداد به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شده‌اند، ‡ عدم تغییر معنی‌دار

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

جدول ۲- ارتباط سه گروه ژنوتیپی پلی‌مورفیسم‌های مجموعه‌ی ژنی ApoAI-CIII-AIV با میزان متغیرهای تن‌سنجی و لیپیدها در سرم

متغیرها	AIV360G>T			AI+83C>T			AI-75G>A			CIII3238C>G			CIII-482C>T		
	GG (تعداد=۶۴۴)	TG (تعداد=۱۱۷)	TT (تعداد=۲)	X-X- (تعداد=۷)	X+X- (تعداد=۵۱)	X+X+ (تعداد=۵۲۸)	X-X- (تعداد=۱۱)	X+X- (تعداد=۱۳۹)	X+X+ (تعداد=۴۳۶)	GG (تعداد=۲۱)	CG (تعداد=۲۰۵)	CC (تعداد=۵۶۱)	TT (تعداد=۶۲)	CT (تعداد=۲۰۷)	CC (تعداد=۱۹۹)
سن (سال)	*۴۴/۲±۱۵/۹	۴۴/۲±۱۵/۷	۳۱/۱±۴/۲	۵۲/۷±۱۴/۷	۳۹/۸±۱۳/۷	۴۴/۲±۱۵/۷	۴۶/۱±۱۵/۱	۴۴/۸±۱۶/۸	۴۳/۶±۱۵/۳	۴۳/۲±۱۷/۷	۴۴/۷±۱۵/۶	۴۴/۱±۱۵/۹	۴۲/۸±۱۵/۸	۴۴/۱±۱۶/۳	۴۵/۸±۱۶/۳
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۷/۱±۱/۲	۲۷/۱±۱/۲	۲۴/۴±۱/۲	۲۵/۳±۱/۱	۲۵/۹±۱/۲	۲۷/۱±۱/۲	۲۷/۱±۱/۲	۲۷/۲±۱/۲	۲۶/۹±۱/۲	۲۸/۷±۱/۲	۲۶/۹±۱/۲	۲۶/۹±۱/۲	۲۶/۹±۱/۲	۲۶/۶±۱/۲	۲۷/۴±۱/۲
مصرف سیگار (درصد)	۱۰	۸/۵	۰	۰	۱۲	۹/۳	۹	۵	۱۰/۸	۰	۷/۳	۱۰	۶/۴	۸/۲	۱۱/۵
مصرف داروی لیپید (درصد)	۵/۳	۳/۲	۰	۰	۲	۵/۵	۰	۷/۲	۴/۶	۵/۶	۶	۴/۷	۶/۱	۴/۳	۶/۱
مصرف داروی دیابت (درصد)	۵/۳	۳/۲	۰	۱۴/۳	۲	۵/۳	۹/۱	۵	۵/۱	۱۱/۱	۷/۸	۳/۷	۴/۱	۸	۲/۷
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم)	۱۳۰±۱/۶	۱۳۸±۱/۷	۹۰/۶±۲/۲	۱۲۸±۱/۶	۱۲۰±۱/۷	۱۳۳±۱/۶	۱۴۰±۱/۵	۱۳۲±۱/۶	۱۳۲±۱/۶	†۱۶۷±۱/۶	۱۴۲±۱/۶	۱۲۵±۱/۶	۱۲۱±۱/۶	۱۳۵±۱/۸	۱۲۵±۱/۶
کلسترول تام (میلی‌گرم)	۱۸۶±۱/۲	۱۹۲±۱/۲	۱۶۹±۱/۳	۲۰۶±۱/۲	۱۸۰±۱/۲	۱۸۸±۱/۲	۱۸۳±۱/۸	۱۸۹±۱/۲	۱۸۸±۱/۲	۱۸۸±۱/۲	۱۹۲±۱/۲	۱۸۶±۱/۲	۱۸۶±۱/۲	۱۸۹±۱/۲	۱۹۰±۱/۲
کلسترول ـ HDL (میلی‌گرم)	۴۴/۹±۱/۳	۴۳/۳±۱/۲	۴۹/۴±۱/۳	۴۷/۷±۱/۲	۴۵/۲±۱/۳	۴۴/۹±۱/۳	۴۰/۵±۱/۲	۴۴/۹±۱/۳	۴۴/۹±۱/۳	۴۳/۹±۱/۳	۴۵/۲±۱/۳	۴۴/۸±۱/۳	†۴۹/۱±۱/۳	۴۴/۹±۱/۳	۴۵/۷±۱/۲
HDL2 (میلی‌گرم)	۱۴/۷±۱/۶	۱۴/۱±۱/۲	۱۹/۷±۱/۹	۱۵/۲±۱/۹	۱۵/۳±۱/۷	۱۴/۵±۱/۶	۱۲/۴±۱/۶	۱۵/۱±۱/۶	۱۴/۵±۱/۶	۱۵/۱±۱/۹	۱۵/۴±۱/۶	۱۴/۶±۱/۶	†۱۸/۳±۱/۶	۱۵/۳±۱/۶	۱۴/۸±۱/۶
HDL3 (میلی‌گرم)	۱۱۴±۱/۲	۱۱۴±۱/۲	۱۱۳±۱	۳۰/۷±۱/۲	۲۹/۴±۱/۳	۲۹/۶±۱/۲	۲۷/۲±۱/۸	۲۹/۲±۱/۲	۲۹/۷±۱/۳	۲۶/۶±۱/۳	۲۹/۸±۱/۱	۲۹/۲±۱/۲	۳۰/۱±۱/۲	۲۸/۸±۱/۲	۲۹/۸±۱/۲
کلسترول ـ LDL (میلی‌گرم)	۱۰۹±۱/۴	۱۱۱±۱/۵	۹۵/۱±۱/۶	۱۲۱±۱/۴	۱۰۵±۱/۴	۱۱۰±۱/۴	۱۰۹±۱/۲	۱۱۰±۱/۴	۱۰۹±۱/۴	۱۰۵±۱/۵	۱۱۲±۱/۴	۱۰۹±۱/۴	۱۰۶±۱/۳	۱۰۸±۱/۴	۱۱۳±۱/۴
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱۴±۱/۲	۱۱۴±۱/۲	۱۱۳±۱	۱۱۸±۱/۲	۱۱۰±۱/۲	۱۱۴±۱/۲	۱۱۷±۱/۱	۱۱۳±۱/۲	۱۱۴±۱/۲	۱۲۲±۱/۲	۱۱۵±۱/۶	۱۱۴±۱/۷	۱۱۳±۱/۲	۱۱۳±۱/۲	۱۱۵±۱/۲
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۳/۲±۱/۱	۷۴/۲±۱/۲	۷۵/۵±۱/۳	۶۸/۵±۱/۱	۷۱/۷±۱/۱	۷۳/۱±۱/۱	۷۴/۲±۱/۰	۷۱/۷±۱/۱	۷۳/۳±۱/۲	۷۵/۲±۱/۲	۷۳/۷±۱/۲	۷۳/۱±۱/۱	۷۴/۱±۱/۱	۷۳/۲±۱/۲	۷۴/۲±۱/۱
Apo AI (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	†۱۴۲±۱/۲	۱۳۵±۱/۲	۱۰۵±۱/۰	۱۴۵±۱/۳	۱۴۴±۱/۳	۱۴۳±۱/۲	۱۴۴±۱/۱	۱۴۳±۱/۳	۱۴۳±۱/۲	†۱۴۱±۱/۳	۱۴۶±۱/۳	۱۳۹±۱/۲	۱۴۸±۱/۳	۱۴۵±۱/۳	۱۴۳±۱/۲
Apo B (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	†۱۰۸±۱/۴	۱۰۷±۱/۴	۶۲/۹±۱/۶	۱۲۴±۱/۴	۱۰۷±۱/۳	۱۱۱±۱/۴	۱۲۶±۱/۲	۱۱۰±۱/۴	۱۱۰±۱/۳	†۱۰۳±۱/۵	۱۱۳±۱/۴	۱۰۷±۱/۴	۱۰۶±۱/۳	۱۱۱±۱/۴	۱۱۳±۱/۴
Apo AIV (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۷/۹±۱/۵	۱۷/۵±۱/۶	۱۰/۲	۱۷/۸±۱/۶	۱۸/۹±۱/۳	۱۸/۳±۱/۵	۱۳/۴	۱۹/۶±۱/۵	۱۸/۱±۱/۵	۱۷/۸±۱/۷	۱۸/۷±۱/۵	۱۷/۴±۱/۶	۱۶/۵±۱/۴	۱۶/۵±۱/۶	۱۶/۹±۱/۶
Apo CIII (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۳۱±۱/۶	۱۱۱±۱/۵	۹۵/۴	۲۱۰±۱/۴	۱۲۵±۱/۵	۱۲۷±۱/۶	۱۱۴	۱۵۱±۱/۶	۱۲۳±۱/۶	۱۵۴±۱/۰	۱۳۰±۱/۶	۱۲۹±۱/۹	۱۱۴±۲/۹	۱۳۰±۱/۶	۱۳۰±۱/۷

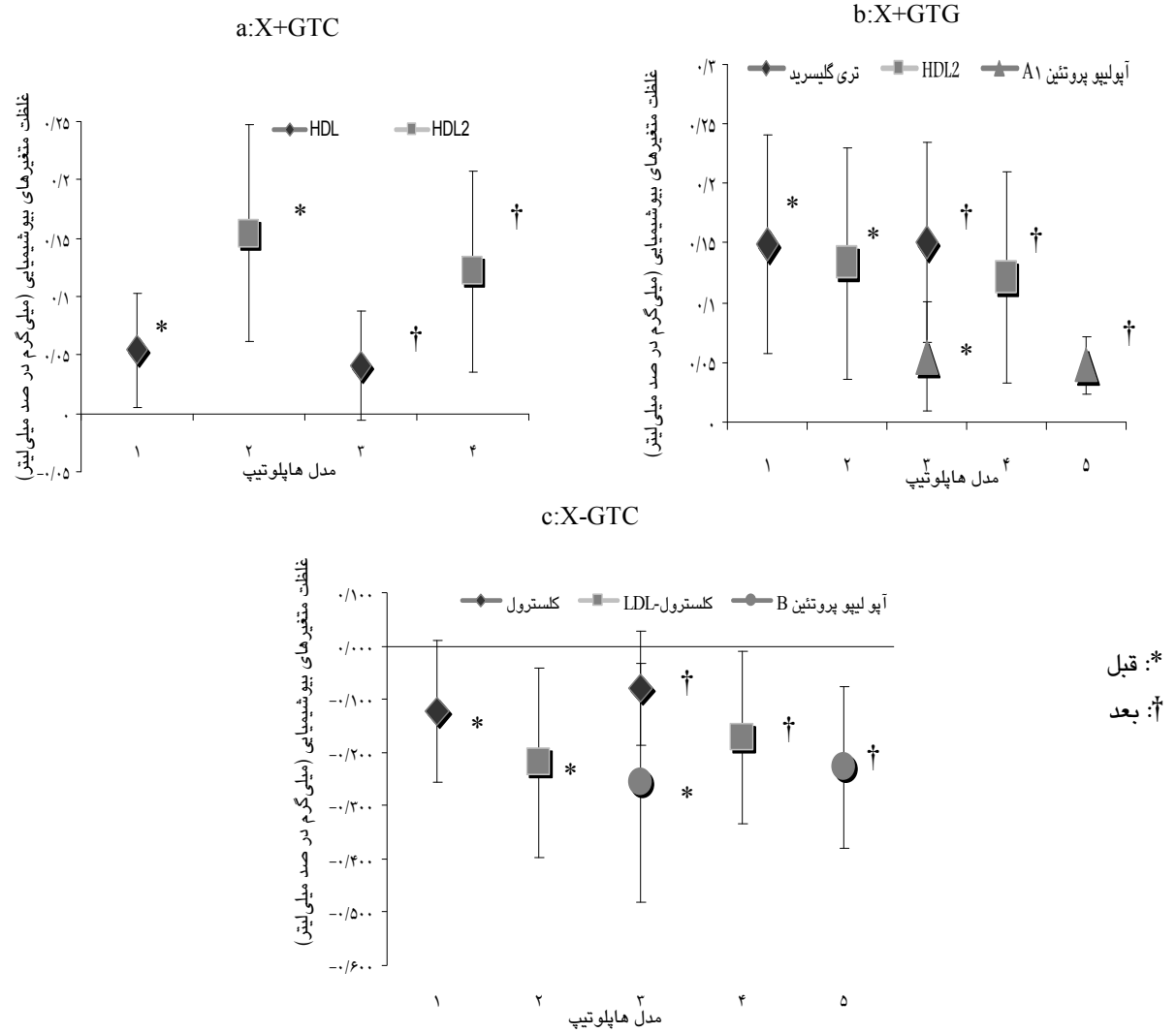
* اعداد به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شده‌اند، † مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

جدول ۳- ارتباط پلی‌مورفیسم‌های مجموعه‌ی ژنی Apo AI-CIII-AIV با متغیرهای بیوشیمیایی پس از تعدیل عوامل مداخله‌گر

متغیرها	دامنه‌ی اطمینان (۹۵ ٪)	مقدار P*	اعتبار	مدل‌های ژنتیکی
†Apo AIV/[APOAI]	(۰/۰۹۶-۰/۰۱۴)	۰/۰۰۸	۰/۰۲۱	Additive
‡ApoCIII3238/[ApoAI]	(۰/۰۱۶-۰/۰۸۶)	۰/۰۰۴	۰/۰۵۱	Over dominant
§ApoCIII3238/[TG]	(۰/۰۶۲-۰/۱۸۵)	۰	۰/۱۲۳	Additive
¶ApoCIII3238/[ApoB]	(۰/۰۱۰-۰/۱۰۸)	۰/۰۱۷	۰/۰۵۹	Over dominant
‖ ApoCIII482/[HDL2]	(۰/۰۶۲-۰/۳۰۷)	۰/۰۰۳	۰/۱۸۵	Recessive
**ApoCIII482/[HDL]	(۰/۰۱۶-۰/۱۳۴)	۰/۰۱۳	۰/۰۷۵	Recessive

* مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است. †مدل[Apo AI]/AIV: سن جنسیت، مصرف داروی لیپید، ‡ مدل[ApoAI]/ApoCIII : سن جنسیت، مصرف داروی دیابت، § مدل [ApoB]/ApoCIII: سن مصرف سیگار، مصرف داروی دیابت، ¶مدل [HDL2]/ApoCIII482: جنسیت، نمایه‌ی توده‌ی بدن، ‖مدل [HDL]/ApoCIII482:جنسیت، نمایه‌ی توده‌ی بدن، **مدل [TG]/ApoCIII : سن، جنسیت، نمایه‌ی توده‌ی بدن، مصرف داروی دیابت.



شکل ۱- ضریب تغییرات هاپلوتیپ‌های مجموعه‌ی ژنی Apo AI-CIII-AIV پیش و پس از تعدیل اثر عوامل مداخله‌گر با متغیرهای بیوشیمیایی مورد پژوهش

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

بحث

یافته‌های پژوهش کنونی با بررسی ارتباط ۵ پلی‌مورفیسم از خوشه‌ی ژنی Apo AI-CIII-AIV با لیپیدها در سرم نشان داد که بروز تغییرات ژنتیکی در این ناحیه‌ی ژنی، با تغییر در غلظت تری‌گلیسرید، کلسترول ـ HDL، HDL2 و آپولیپوپروتئین‌های AI و B ارتباط داشت. علاوه بر وجود ارتباط بین هر یک از پلی‌مورفیسم‌ها با لیپیدها در سرم، یافته‌های مربوط به تجزیه و تحلیل هاپلوتیپ‌ها نشان داد حضور هم‌زمان برخی از این پلی‌مورفیسم‌ها به طور هم‌زمان با متغیرهای یاد شده، کلسترول تام و کلسترول ـ LDL ارتباط دارد. در این پژوهش به دلیل محدودیت منابع مالی بررسی تمام تغییرات ژنتیکی این خوشه‌ی ژنی امکان‌پذیر نبود، بنابراین تنها ۵ پلی‌مورفیسم شایع مورد بررسی قرار گرفت. به دلیل مقطعی بودن پژوهش حاضر، یافته‌ها قابل تعمیم به جمعیت ایرانی نمی‌باشد. از میان بیماری‌های غیرواگیر، بیماری قلبی ـ عروقی به عنوان یک بیماری چند عاملی، تحت تاثیر عوامل محیطی و تغییرات ژنتیکی می‌باشد[۲۴] و عوامل خطرساز این بیماری در جمعیت‌های گوناگون متفاوت است، بنابراین حضور تمام عوامل شناسایی شده برای بروز بیماری ضروری نمی‌باشد.[۲۵،۲۶] تنظیم میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها در پیشگیری از این بیماری بسیار مهم بوده و با توجه به نقش آپولیپوپروتئین‌ها در سنتز، و سوخت و ساز لیپوپروتئین‌ها، بررسی تغییرات ژنتیکی ژن‌های کدکننده‌ی آن‌ها می‌تواند در ارتباط با پژوهش روی عوامل ژنتیکی دخیل در بروز بیماری قلبی ـ عروقی ضروری باشد. یافته‌های پژوهش حاضر روی خوشه‌ی ژنی Apo AI-CIII-AIV نشان داد حضور الل T در پلی‌مورفیسم CIII(-482C>T) با میزان کلسترول ـ HDL ارتباط افزایشی دارد، که با توجه به ارتباط هاپلوتیپ X+GTC با کلسترول ـ HDL، ارتباط الل T با افزایش میزان کلسترول-HDL قابل تایید است. به علاوه حضور الل T در این پلی‌مورفیسم هم به طور جداگانه و هم در مجموعه‌های هاپلوتیپی X+GTC و X+GTG با افزایش غلظت HDL2 ارتباط داشت. در مورد میزان غلظت ApoAI در سرم، حضور الل G در پلی‌مورفیسم‌های CIII(+3238C>G) و AIV(360G>T) به صورت جداگانه و در مجموعه‌ی هاپلوتیپی داشتند. در صورتی که افزایش میزان ApoB مرتبط با حضور الل C در پلی مورفیسم CIII(+3238C>G) بود. با توجه به یافته‌های تجزیه و تحلیل هاپلوتیپ‌ها، حضور الل C درX-GTC به دلیل قرار گرفتن در کنار الل‌های مشخص از سایر نواحی این خوشه‌ی ژنی با میزان ApoB ارتباط داشت، در صورتی‌که حضور الل C در هاپلوتیپ X+GTC تاثیری روی میزان ApoB نداشت، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تمام ژن‌ها به طور مستقل رفتار نمی‌کنند و در بیشتر مواقع ارتباط آن‌ها با یک متغیر بیوشیمیایی تحت تاثیر چندین ژن به طور هم‌زمان خواهد بود. یافته‌های به دست آمده از بررسی پلی‌مورفیسم‌ها و هاپلوتیپ‌های آن‌ها نشان داد افزایش میزان تری‌گلیسرید به طور معنی‌داری با حضور الل G در پلی‌مورفیسم CIII(3238C>G) در ارتباط است. در پژوهش حاضر ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم‌های ApoAI با متغیرهای بیوشیمیایی دیده نشد، در حالی که یافته‌های به دست آمده از پژوهشی بر روی جمعیت هندی ـ آسیایی بیانگر ارتباط این پلی‌مورفیسم‌ها با میزان کلسترول تام، تری‌گلیسرید و ApoB بود.[۲۷] با توجه به اهمیت نقش آپولیپوپروتئین‌ها در تنظیم میزان لیپیدها و در نهایت، بروز بیماری‌های قلبی ـ عروقی بررسی‌های بسیاری در جمعیت‌های مختلف برای بررسی ارتباط تغییرات ژنتیکی ژن‌های کدکننده‌ی آپولیپوپروتئین‌ها با میزان لیپیدها انجام شده است. به عنوان نمونه براساس یافته‌های به دست آمده از بررسی پلی‌مورفیسم‌های خوشه‌ی ژنی ApoAI-CIII-AIV در افراد مبتلا به افزایش تری‌گلیسرید خون، تغییرات ژنتیکی این ناحیه‌ی ژنی از مهم‌ترین شاخص‌های ژنتیکی مرتبط با بیماری‌های قلبی ـ عروقی شناخته شد.[۳] یافته‌های پژوهشی در سال ۲۰۰۷ بیان‌گر ارتباط پلی‌مورفیسم CIII(3238C>G) با میزان تری‌گلیسرید و APOAI است.[۲۸] پژوهشی دیگر روی یک جمعیت آسیایی به منظور بررسی ارتباط خوشه‌ی ژنی APOAI-CIII-AV با میزان لیپیدها، نشان داد که در این مجموعه، پلی‌مورفیسم SacI در ژن CIII به عنوان یک تغییر ژنتیکی مهم از راه میان‌کنش با لیپیدها در سرم با بیماری قلبی ـ عروقی ارتباط دارد.[۲۷] در سال ۲۰۰۲ پژوهشی با بررسی ارتباط خوشه‌ی ژنی Apo CIII- AIV-AV با میزان تری‌گلیسرید نشان داد پلی‌مورفیسم‌های این ژن‌ها می‌توانند نقش مهمی در تغییر میزان تری‌گلیسرید داشته باشند.[۲۹] یافته‌های پژوهش‌های مختلف نشان داده که در تغییر میزان لیپیدها در سرم، علاوه بر عوامل محیطی، از جمله شیوه‌ی زندگی، فعالیت بدنی و مصرف سیگار، عوامل ژنتیکی نیز نقش دارند. بر اساس

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

پژوهش‌های گوناگون، تغییرات ژنتیکی در ناحیه‌ی ژنی۱۱q۲۳ ارتباط گسترده‌ای با سوخت و ساز، و میزان لیپیدها دارد که پژوهش حاضر بر جمعیت ایرانی نیز این ارتباط را نشان داد.

شناسایی و بررسی پلی‌مورفیسم‌های این خوشه‌ی ژنی می‌تواند به منظور پیشگیری و درمان افزایش نامناسب لیپیدها در سرم و بیماری‌های قلبی ـ عروقی مناسب باشد.

References

1. Bonow RO. Primary prevention of cardiovascular disease: a call to action. Circulation 2002; 106: 3140-1.
2. Murray C J. Glubal mortality, disability and the contribution of risk factors: glubal barden of disease study. Lancet 1997; 349: 5.
3. Greenow K, Pearce N J, and Ramji D P. The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. J Mol Med 2005; 83: 329-42.
4. Schaefer E J. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. Am J Clin Nutr 2002; 75: 191-212.
5. Pennacchio L A, Olivier M, Hubacek J A, Cohen J C, Cox D R, Fruchart J C, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. Science 2001; 294: 169-73.
6. Wang Q F, Liu X, O'Connell J, Peng Z, Krauss R M, Rainwater D L, et al. Haplotypes in the APOA1-C3-A4-A5 gene cluster affect plasma lipids in both humans and baboons. Hum Mol Genet 2004; 13: 1049-56.
7. Olivier M, Wang X, Cole R, Gau B, Kim J, Rubin E M, et al. Haplotype analysis of the apolipoprotein gene cluster on human chromosome 11. Genomics 2004; 83: 912-23.
8. Gao J, Wei Y, Huang Y, Liu D, Liu G, Wu M, et al. The expression of intact and mutant human apoAI-/CIII/AIV/AV gene cluster in transgenic mice. J Biol Chem 2005; 280: 12559-66.
9. Eichenbaum-Voline S, Olivier M, Jones E L, Naoumova R P, Jones B, Gau B, et al. Linkage and association between distinct variants of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and familial combined hyperlipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 167-74.
10. Mar R, Pajukanta P, Allayee H, Groenendijk M, Dallinga-Thie G, Krauss R M, et al. Association of the APOLIPOPROTEIN A1/C3/A4/A5 gene cluster with triglyceride levels and LDL particle size in familial combined hyperlipidemia. Circ Res 2004; 94: 993-9.
11. Hallman DM, Srinivasan SR, Chen W, Boerwinkle E, Berenson GS. Longitudinal analysis of haplotypes and polymorphisms of the APOA5 and APOC3 genes associated with variation in serum triglyceride levels: the Bogalusa Heart Study. Metabolism 2006; 55: 1574-81.
12. Huang MC, Wang TN, Liu YL, Pa TH, Tu HP, Huang YC, et al. Effect of SstI polymorphism of the apolipoprotein CIII gene and environmental factors on risks of hypertriglyceridemia in Taiwan aborigines. Circ J 2006; 70: 1030-6.
13. Song J, Park JW, Park H, Kim JQ. Linkage disequilibrium of the Apo AI-CIII-AIV gene cluster and their relationship to plasma triglyceride, apolipoprotein AI and CIII levels in Koreans. Mol Cells 1998; 8: 12-8.
14. Daneshpour M, Hedayati M, Eshraghi P, Azizi F. Association of Apo E gene polymorphism with HDL level in a Thehranian population. Eurpean Jurnal of lipid science and technology 2010.
15. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). Soz Praventivmed 2002; 47: 408-26.
16. Azizi F, Emami H, Salehi P, Ghanbarian A, Mirmiran P, Mirbolooki M, et al. Cardiovascular risk factors in the elderly: the Tehran Lipid and Glucose Study. J Cardiovasc Risk 2003; 10: 65-73.
17. Friedewald W T, Levy R I, Fredrickson D S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
18. Kallel A, Feki M, Elasmi M, Souissi M, Sanhaji H, Omar S, et al. Apolipoprotein B signal peptide polymorphism: distribution and influence on lipid parameters in Tunisian population. Physiol Res 2007; 56: 411-7.
19. Truett G E, Walker J A, Harris R B. A developmental switch affecting growth of fatty rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000; 279: R1956-63.
20. Zhu W, Feng N, Wang Y. Relationship between gene polymorphism at the apolipoprotein E locus and serum lipid profile in urban children of school age in Beijing. Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese Jurnal of Peventive Mdicine] 2001; 35: 297-300.
21. Salas J, Jansen S, Lopez-Miranda J, Ordovas J M, Castro P, Marin C, et al. The SstI polymorphism of the apolipoprotein C-III gene determines the insulin response to an oral-glucose-tolerance test after consumption of a diet rich in saturated fats. Am J Clin Nutr 1998; 68: 396-401.
22. Ejchel TF, Araujo LM, Ramos LR, Cendoroglo MS, de Arruda Cardoso Smith M. Association of the apolipoprotein A-IV: 360 Gln/His polymorphism with cerebrovascular disease, obesity, and depression in a Brazilian elderly population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2005; 135B: 65-8.
23. Tas S. Strong association of a single nucleotide substitution in the 3'-untranslated region of the apolipoprotein-CIII gene with common hypertriglyceridemia in Arabs. Clin Chem 1989; 35: 256-9.
24. Topol EJ, Smith J, Plow EF, Wang QK. Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. Hum Mol Genet 2006; 15 Spec No 2: R117-23.
25. Baroni M G, Berni A, Romeo S, Arca M, Tesorio T, Sorropago G, et al. Genetic study of common variants at the Apo E, Apo AI, Apo CIII, Apo B, lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LIPC) genes and coronary artery disease (CAD): variation in LIPC gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD. BMC medical genetics [electronic resource] 2003; 4: 8.
26. Bahri R, Esteban E, Moral P, Hassine M, Ben Hamda K, and Chaabani H. Apolipoprotein gene polymorphisms

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

and plasma levels in healthy Tunisians and patients with coronary artery disease. Lipids Health Dis 2008; 7: 46.
27. Hong S H, Park W H, Lee C C, Song J H, and Kim J Q. Association between genetic variations of apo AI-CIII-AIV cluster gene and hypertriglyceridemic subjects. Clin Chem 1997; 43: 13-7.
28. Nieminen T, Kahonen M, Islam S, Raitakari O T, Hutri-Kahonen N, Marniemi J, et al. Apolipoprotein A-I/C-III/A-IV SstI and apolipoprotein B XbaI polymorphisms do not affect early functional and structural changes in atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. Circ J 2007; 71: 741-5.
29. Talmud P J, Hawe E, Martin S, Olivier M, Miller G J, Rubin E M, et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. Hum Mol Genet 2002; 11: 3039-46.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

Original Article

Association of the APOAI-CIII-AIV Gene Cluster Polymorphisms with the level of Lipids in Tehranian Population

Daneshpour M[1], Fam B[1], Mansournia M[2], Hedayati M[1], Halalkhor S[3], Mesbah Naminm A[3], Shojai Sh[1], Zarkesh M[1], Azizi F[4]

[1]Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, [2]Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, [3]Department of Biochemistery, Research Center of Biochemistery, Tarbiat Modares University of Tehran, Tehran, [4]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 24/04/2011 **Accepted**: 29/08/2011

Abstract

Introduction: Changes in lipids and apo lipoproteins levels are considered a risk factor for cardiovascular disease. The APOAI-CIII-AIV gene cluster plays an important role in regulating of the metabolism and level of lipids. The aim of this study was to elucidate the associations of five single nucleotide polymorphisms in the Apo11q cluster gene with lipid levels. Materials and Methods: A cross-sectional study of 823 subjects (340 males and 483 females) from the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS) was performed. Anthropometrical and serum concentrations of TG, Chol, HDL, Apo AI, Apo AIV, Apo B, Apo CIII were measured. The segments of the APOAI-CIII-AIV gene cluster were amplified by PCR and the polymorphisms were revealed by RFLP using restriction enzymes. Results: Allele frequencies of each SNP did not differ significantly between males and females. Genotypes and alleles distributions were in Hardy-Weinberg equilibrium, except for Apo AI (+83C>T). Results demonstrated a significant association between TG, HDL-C, HDL2, Apo AI and Apo B levels and the presence of some alleles in the polymorphisms studied. After haplotype analysis not only did the association between these variables and SNPs remain, but the levels of total cholesterol and LDL-C were also added. Conclusion: The results of the present study showed that in addition to environmental factors, genetic variations are also important in the regulation of the metabolism and level of lipids such as TG and HDL-C

Keywords: Gene Cluster, Apo AI-CIII-AIV, Cardiovascular disease, Haplotype, Lipid, TLGS

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]