

ارتباط آپولیپوپروتئین های A-I و B و فعالیت پاراکسوناز سرمی با بیماری عروق کرونر در بیماران دیابتی و غیر دیابتی

دکتر مازیار رحمانی، دکتر فرید رئیس‌زاده، دکتر سیما الهوردیان، دکتر محمد رضا معتمدی، دکتر فریدون عزیزی

کلید واژه‌ها: آپولیپویروتئین، پاراکسوناز، پیماری عروق کرونز، لیپوپرتوتئین، دیابت ملیتوس

انسولین (NIDDM) است.^۱ به علاوه، دیگر خودنمایی‌های بیماریهای قلبی - عروقی، سکته مغزی و درگیری عروق محیطی در بیماران دیابتی شایعتر از افراد غیردیابتی است.^۲ این افزایش شیوع تا حدی وابسته به میزان بالای تری گلیسیرید و مقادیر پایین C-HDL است.^۳ ولی بسیاری از

مقدمة

بیماریهای عروق کرونر (CAD) شایعترین علت مرگ در مبتلایان به دیابت قندی غیروابسته به

فعالیت آنژیم در جوامع اروپایی دارای دو قله (bimodal) است. میزان فعالیت کمتر PON در مبتلایان به دیابت ملیتوس گزارش شده است.^{۲۳-۲۵} اندازه‌گیری میزان فعالیت آنژیم PON سرم به عنوان نشانگر CAD، نتایج متناقضی در مطالعه‌ها و پژوهش‌های مختلف داشته است.^{۲۶-۲۷} ظهور این عوامل تحت کنترل عوامل ژنتیکی است و در نتیجه میزان ارتباط مشاهده شده در جوامع مختلف، متغیر است.

وضعیت آپولیپوپروتئین‌ها و فعالیت PON تا کنون در بیماران ایرانی بررسی نشده است. به همین دلیل هدف این مطالعه، مقایسه لیپیدها، آپولیپوپروتئین‌ها و همچنین فعالیت CAD PON/arylesterase در بیماران ایرانی دچار با یا بدون دیابت، با گروه شاهد است. همچنین قدرت پیشگویی کننده آپولیپوپروتئین‌ها و میزان فعالیت PON در تشخیص CAD در بیماران ایرانی که برای اولین بار تحت عمل آذیتیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

نوع مطالعه

این پژوهش، یک مطالعه مورد - شاهدی تطبیق داده شده از نظر سن و جنس می‌باشد که در دو بیمارستان تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی (مدرس و طالقانی) واقع در شمال شهر تهران، انجام شده است. این مطالعه توسط شورای پژوهشی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم وابسته به دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی تصویب شده است و تمامی افراد شرکت کننده در

مطالعه‌ها نشان دهنده این موضوع هستند که افزایش بروز عوارض ماکروواسکولار دیابت تنها با عوامل خطرزای متدائل قلبی - عروقی قابل توجیه نیستند. مطالعه‌های گسترده بر روی عوامل خطر بیماری‌های عروق کرونر نشان داده است که عوامل مؤثر در ظهور و پیشرفت آترواسکلروز فراتر از کلسترول تام و تری‌گلیسیریدها می‌باشند.^{۶-۱۱}

در حال حاضر نقش مقادیر پایین HDL-C پلاسما به عنوان یکی از عوامل خطرزای آترواسکلروز روشن شده است^{۱۲-۱۴} و به نظر می‌رسد اندازه‌گیری apo A-I، به عنوان پروتئین اصلی HDL، در ارزیابی احتمال بروز CAD برتر از اندازه‌گیری HDL-C به تنهایی باشد.^{۱۵} بالا بودن مقادیر apo A-I انسانی در موش‌های ترانس ژنیک، موجب مقاومت این حیوان در برابر ایجاد آترواسکلروز القا شده با رژیم غذایی می‌شود؛^{۱۶} و در افرادی که ژن apo A-I در آنها بیان نمی‌شود، سطح HDL پلاسمایی غیرقابل اندازه‌گیری است و علایم بیماری عروق کرونر زودرس ظاهر می‌شود.^{۱۷,۱۸} apo B^{۱۸,۱۷}، پروتئین ساختاری ذرات لیپوپروتئین آتروژنیک است (شامل LDL، بقایای VLDL یا IDL و بقایای شیلومیکرون) و با تعیین مقدار آن می‌توان به پیشگویی‌های ارزشمندی در تشخیص بیماری‌های عروق کرونر دست یافت.^{۲۰,۱۹}

پاراکسوناز سرم انسانی (PON)، نوعی آنژیم مستقر بر HDL است که بر روی apo A-I حمل می‌شود. این آنژیم، لیپوپروتئین‌ها بویژه LDL را در برابر تغییرات اکسیداتیو محافظت می‌نماید.^{۲۱} میزان فعالیت PON در نژادهای مختلف متفاوت است و توزیع تکنمایی (unimodal) فعالیت آن در برخی از جوامع غیراروپایی همراه با فعالیت پایین PON گزارش شده است،^{۲۲} در حالی که نمودار

که آنژیوگرافی عروق کرونر آنها طبیعی بود
(جدول ۱).

به منظور ایجاد گروه‌های یکسان، بیماران همگون شده از نظر سن و جنس به سه گروه شدند. در دو گروه اول ۸۹ بیمار و در گروه سوم (گروه شاهد) ۷۳ نفر با عروق کرونر طبیعی و بدون دیابت قرار گرفتند.

ویژگی‌های بالینی افراد تحت مطالعه

گرداوری اطلاعات بالینی بر اساس یک روند مشترک و پرسشنامه کدبندی شده در روز قبل از کاتتریزاسیون انجام گرفت. اطلاعات بالینی پایه شامل سن، جنس، سابقه مصرف سیگار، سابقه CAD، سکته مغزی، پرفشاری خون، دیابت ملیتوس، استفاده از دارو (شامل بتابلاکرهای دیورتیک‌ها)، مصرف الكل، وزن و قد بود. پرفشاری خون به واسطه تاریخچه فشار خون بالا که توسط پزشک تشخیص داده شده و یا سابقه استفاده از داروهای ضد فشار خون تعریف شد. عادت سیگار کشیدن در دو گروه طبقه‌بندی شد: کسانی که فعلاً یا قبلاً سیگاری بودند و کسانی که هرگز سیگاری نبوده‌اند. «سیگاری فعلی» به کسی اطلاق شد که در طول یک ماه قبل از مطالعه هر روز یک یا بیش از یک نخ سیگار کشیده بود؛ سیگاری سابق به معنای فردی بود که از حداقل یک ماه قبل از کاتتریزاسیون کشیدن سیگار را ترک کرده بود و کسانی که هرگز به طور مرتب روزی حداقل یک نخ سیگار نکشیده بودند، غیرسیگاری نامیده شدند. اندازه‌گیری وزن، قد، دور کمر و دور باسن طبق پروتکلهای استاندارد و با استفاده از یک وزن سنج، قدسنج و متر نواری انجام گرفت. نسبت دور کمر به دور باسن

آن رضایت خود را در ابتدای طرح بصورت کتبی اعلام کردند.

جمعیت مورد مطالعه

بین مهر ماه سال ۱۳۷۷ تا بهمن ۱۳۷۸ همه بیمارانی که برای اولین بار تحت عمل آنژیوگرافی کرونر از نظر وجود یا پیشرفت CAD قرار گرفتند، از لحاظ شرایط ورود به مطالعه بررسی شدند. بیمارانی که به علتهای دیگری چون بیماری‌های دریچه‌ای قلب، بیماری‌های مادرزادی قلب یا کاردیومیوپاتی آنژیوگرافی شدند، وارد مطالعه نشده‌اند. به منظور ممانعت از تأثیر استرس‌هایی چون تأثیر انفارکتوس اخیر میوکارد بر لیپیدهای سرم، تنها بیمارانی که تحت آنژیوگرافی انتخابی (elective) قرار گرفته بودند، انتخاب شدند و افرادی که یکی از شرایط زیر در مورد آنها صادق بود از مطالعه حذف شدند: سن کمتر از ۳۰ سال و بیشتر از ۷۰ سال؛ نژاد غیرایرانی؛ سوء عملکرد کبدی، کلیوی یا تیروئید؛ مصرف داروهای ضد لیپیدی یا دیگر داروهایی که با سوخت و ساز (متابولیسم) لیپید تداخل دارند؛ عمل جراحی؛ انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی (CVA) در سه ماهه اخیر، کاهش وزن واضح، بیماری‌های التهابی مزمن یا حاد و عدم تحرك.

در مدت شش ماه، ۴۲۰ بیمار مورد ارزیابی و کاندید ورود به مطالعه شدند. بیمارانی که در آنژیوگرافی کرونر، انسداد واضح داشتند، به عنوان مورد انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه اول بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر دچار دیابت (CAD⁺DM⁺) و گروه دوم، بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر بدون دیابت (CAD⁺DM⁻)؛ گروه شاهد شامل افراد غیردیابتی بودند

اندازه‌گیری‌های بعدی لیپید، آپولیپوپروتئین و پاراکسوناز/ آریل استراز در دمای 80°C نگهداری شد.

میزان کلسترول تام و تری گلیسیرید سرم به وسیله کیت‌های تجاری (پارس آزمون - ایران) اندازه‌گیری شدند. HDL-C نیز پس از رسوب با فسفوتنگستیک اسید مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. LDL-C با استفاده از فرمول فریدوالد برای نمونه‌هایی که میزان تری گلیسیرید آنها کمتر از 400 mg/dl بود، محاسبه شد.^{۲۹} در بیمارانی که میزان تری گلیسیرید بالاتر از 400 mg/dl داشتند، سطح LDL-C اندازه‌گیری نشد. غلظت apo A-I و apo B توسط کیت‌های تجاری (پارس آزمون - ایران) و به روش ایمونوتوربیدومتریک اندازه‌گیری شد. این روش با روش ایمونونفلومتریک مطابقت نشان داده است.^{۳۰}

میزان فعالیت پاراکسوناز با اضافه کردن $15\mu\text{L}$ سرم به $285\mu\text{L}$ بافر تریس HCl (Tris-HCl) HCl شامل $1\text{ میلیمولار CaCl}_2$ ($\text{PH} = 8/0$ ، 100 mM) و یک میلیمولار پاراکسون (Paraoxon) (شرکت شیمیایی سیگما D9286) اندازه‌گیری شد. میزان آریل استراز تولید p-nitrophenol در 405 nm و در دمای 25°C و با بکارگیری اتوآنالیز (سلکترا ۲ - هلند) اندازه‌گیری شد. تولید فل در 270 نانومتر و در دمای 25°C با روش ثبت اسپکتروفوتومتر مداوم سنجدید شد (سکومام PC ۱۰۰۰ - فرانسه).^{۳۱}

آنالیز آماری

تحلیلهای آماری برای مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از آنالیز آزمونهای واریانس دو طرفه، Chi Square و با استفاده از نرم‌افزار SPSS (version ۹/۰۵) انجام گرفت. نتایج بصورت «انحراف معیار \pm متوسط» نشان داده شده‌اند.

(Waist to Hip Ratio = WHR) از تقسیم دور کمر به دور باسن بدست آمد. نمایه توده بدنی (BMI) از معادله زیر محاسبه شد.

$$\text{BMI} = \frac{\text{وزن} (\text{kg})}{\text{مجنور قد} (\text{m}^2)}$$

دیابت ملیتوس به مواردی اطلاق گردید که بیشتر از 140 mg/dl بود و یا یک پزشک، تشخیص قبلی دیابت را ذکر نموده و بیمار تحت درمان با رژیم غذایی یا دارو بوده است.

ارزیابی‌های آنژیوگرافی

Judkins آنژیوگرام‌های عروق کرونر به روش percutaneous retrograde femoral artery استفاده از فیلمهای تشخیصی فیلیپس 25×5 میلی‌متری صورت گرفت و فیلمبرداری با سرعت 25 کلیشه در ثانیه انجام شد. همه فیلم‌ها توسط دو متخصص قلب و عروق که از نتایج آزمایشگاهی اطلاعی نداشتند، بررسی شدند. درگیری عروق کرونر بر اساس انسداد مساوی و بیش از 50% قطر یک شریان اصلی کرونر تعریف شد. افراد CAD، فقط دچار بی‌نظمی دیواره عروق و یا تنگی کمتر از 10% در شریان‌ها بودند.

اندازه‌گیری میزان لیپید، آپولیپوپروتئین‌ها و فعالیت پاراکسوناز/ آریل استراز

نمونه‌های خون افراد در روز کاتریزاسیون، پس از حداقل 12 ساعت ناشتاپی شبانه پیش از تزریق هرگونه ماده حاجب و یا هپارین، گرداری شد. نمونه‌ها سپس به آزمایشگاه تحقیقاتی مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم که همه اندازه‌گیریهای آزمایشگاهی در آنجا انجام می‌شد، ارسال گردیدند. سرم نمونه‌ها توسط سانتریفوژ 2500 دور در دقیقه، 30 دقیقه و در دمای 4 درجه سانتیگراد) جداسازی و نمونه‌های متعدد برای

و LDL-C و HDL-C مدل قبلی؛ علاوه متغیرهای مدل سوم نسبت TC به HDL-C (TC-HDL-C) و مدل سوم نسبت LDL-C به HDL-C (LDL-C/HDL-C) نسبت به HDL-C مدل شامل چهارم شامل علاوه بر متغیرهای مدل قبلی؛ مدل پنجم شامل apo A-I و apo B و apo A-I/Apo B بالاخره مدل شامل نسبت apo A-I/Apo B علاوه بر متغیرهای نمونه‌های قبلی بودند. هدف از مقایسه متوالی نمونه‌ها، بررسی چگونگی بهبود صحت پیش‌بینی (predictive accuracy) پس از افزودن متغیرهای جدید بود.

مقداير $P<0.05$ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. در اين مطالعه ۵ مدل با تركيبهای متفاوتی از عوامل خطرزای غيرلپیدی، لپیدها و آپولیپوپروتئین‌ها ارایه و توانایی آنها در پیش‌بینی ابتلای افراد مورد مطالعه به CAD با رگرسیون لجیستیک سنجیده شد.^{۳۲} متغیر وابسته به اين نمونه‌ها وجود یا عدم وجود بیماری عروق کرونر بود. متغیرهای مدل اول شامل ویژگیهای بالینی [فشار خون سیستولی و دیاستولی، کشیدن سیگار، TGs و TC و WHR و BMI] مدل دوم شامل

دول ای-سین، حسپ، و یثگهای بالین، در سیما، ان CAD^+DM^- ، DM^+CAD^+ و گوه شاهد

CAD-DM			CAD+DM			CAD+DM ⁺		
كل	مؤنث	ذكر	كل	مؤنث	ذكر	كل	مؤنث	ذكر
٥٥±٧/٧	٥٦±٦/٩	٥٤±٨/٢	٥٦±٧/٣	٥٧±٧/٠	٥٦±٧/٦	٥٦±٧/٥	٥٧±٧/٤	٥٦±٧/٤
٧٣	٢٥	٣٨	٨٩	٢٨	٥١	٨٩	٣٨	٥١
١٣٧±٢٢	١٣٦±٢٢	١٣٧±٢٢	١٣٠±١٨†	١٣٧±١٩	١٢٦±١٥§	١٣٦±٢٠‡	١٣٨±٢٢	١٣٥±١٨*
فشارخون سیستولی (mmHg)			فشارخون دیاستولی (mmHg)			هپرتانسیون (%)		
٨٤±١٣	٨٤±١٢	٨٤±١٣	٨٠±١١	٨٢±١٤	٧٩±٩/١١†	٨٠±١١‡	٨٠±١٣	٨٠±٩/٦
٦٢	٦٠	٦١	٤٨	٦٦	٣٥	٦٥	٧١	٦١
٣٤	٦	٦١	٣٦	٥	٥٧	٣٢	٥	٥٣
٢٧/١±٤/٣	٢٩±٤/٥	٢٥/٢±٢/٣	٢٥/٩±٤/٠	٢٧/٨±٤/٤	٢٤/٦±٣/١	٢٧/٣±٣/٥‡	٢٨/٧±٤/٢	٢٦/٣±٢/٥*
نمایة توده بدنی (kg/m ²)			نسبت دورکمر به باسن (%)			سن (سال)		
٠/٨٨±٠/٠٨	٠/٨٦±٠/٠٩	٠/٩٠±٠/٠٥	٠/٨٨±٠/٠٧	٠/٨٥±٠/٠٨	٠/٩٠±٠/٠٥	٠/٨٥±٠/٠٦	٠/٩٣±٠/٠٤*	٠/٩٣±٠/٠٤*

§ ۱۰۱ در مقاسه با گوشه شاهد

$P < 0.05$ تا شاهد مقاسه با گروه

$P < 0.05$ مقاسه با نمونه ها

CAD⁺DM⁻ P<0.05

در این مطالعه حدود ۵٪ زنان و ۶۰-۵۰٪ مردان سیگاری محسوب بودند.

اندازه‌گیری لیپید و آپولیپوپروتئین

نتایج اندازه‌گیری لیپید، آپولیپوپروتئین و فعالیت پاراکسوناز / آریل استراز در سه گروه در جدول (۲) آمده است. در بیماران CAD^+DM^+ میزان TC، LDL-C/HDL-C، apo B، TGs و TC/HDL-C apo A-I/apo B کمتر ناشتای سرمی بالاتر و نسبت apo A-I/apo B تفاوت از گروه شاهد بود. از طرف دیگر هیچ تفاوت معنی‌داری در apo A-I، HDL-C و فعالیت / PON / معنی‌داری در بین گروه‌ها مشاهده نشد. تنها میزان arylesterase بین گروه apo A-I/apo B بین دو گروه apo B و نسبت apo A-I/apo B شاهد متفاوت بود.

جدول ۲- میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها و فعالیت آنزیم پاراکسوناز/آریل استراز سرم در بیماران CAD^+DM^+ و CAD^-DM^- و گروه شاهد

CAD^+DM	CAD^-DM	CAD^+DM^+	
۱۹۶±۴۵	۲۰.۵±۴۴	۲۲۱±۲۸*	(mg/dl)
۱۵۱±۱۱۲	۱۷۲±۱۳۷	۲۰.۹±۱۸۷*	کلسترول (mg/dl)
۵۲±۱۲	۴۸±۱۲*	۴۷±۱۳*	تری کلیسریرید (mg/dl)
۱۱۷±۴۰	۱۲۷±۴۵	۱۲۸±۲۳	HDL-C (mg/dl)
۴/۰±۱/۳	۴/۵±۱/۶*	۴/۸±۱/۵†	LDL-C/HDL-C
۲/۴±۱/۱	۲/۸±۱/۳	۲/۹±۱/۱*	LDL-C/HDL-C
۱۶۴±۲۲	۱۶۲±۱۸	۱۵۸±۱۸*	آپولیپوپروتئین A-I (mg/dl)
۸۵±۱۸	۹۶±۲۴	۹۹±۲۲‡	آپولیپوپروتئین B (mg/dl)
۲/۰±۰/۶	۱/۸±۰/۴†	۱/۷±۰/۴‡	Apo A-I/Apo B
۶۲±۲۹	۶۴±۲۵	۶۲±۲۲	پاراکسوناز (IU/ml)
۱۲۲±۴۱	۱۱۵±۴۰	۱۲۲±۶۲	آریل استراز (IU/ml)

High-density lipoprotein cholesterol: HDL-C
Low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C

آپولیپوپروتئین: Apo

* در مقایسه با گروه شاهد

‡ در مقایسه با گروه شاهد

• در مقایسه با گروه شاهد

همین تفاوت‌های معنی‌دار در یافته‌های آزمایشگاهی در مردان CAD^+DM^+ نیز مشاهده شد (مانند مقادیر بالاتری از TC، TGs، apo B)،

نتایج

افراد مورد مطالعه

در این مطالعه ۲۵۱ نفر (۱۴۰ مرد و ۱۱۱ زن) که معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. بنابر نتایج بدست آمده از آنژیوگرافی عروق کرونر و وضعیت گلوکز خون، افراد به سه گروه تقسیم شدند: بیماران مبتلا به CAD و دیابت یا CAD^+DM^+ (۸۹ بیمار شامل ۵۱ مرد و ۳۸ زن)، بیماران مبتلا به CAD غیردیابتی و CAD^-DM^- (۸۹ بیمار شامل ۵۱ مرد و ۳۸ زن) و بالاخره افرادی که مبتلا به CAD و دیابت نبودند و یا CAD^-DM^- (۷۲ بیمار شامل ۳۸ مرد و ۳۵ زن). افراد هر سه گروه از لحاظ جنس و سن همسان شدند و میانگین سنی و نسبت جنسی افراد تحت مطالعه بین سه گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول ۱).

ویژگی‌های بالینی و روش زندگی

توصیف متغیرهای بالینی شامل فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، پرفشاری خون، کشیدن سیگار یا نکشیدن آن، WHR، BMI، سن و جنس، در جدول (۱) مشاهده می‌شود. مقدار فشار خون سیستولی و دیاستولی در هر سه گروه تقریباً یکسان بود، ولی متوسط فشار خون سیستولی در گروه بیماران غیردیابتی (CAD^+DM^+) کمی پایین‌تر از دو گروه دیگر بود. به علاوه متوسط فشار خون دیاستولی گروه شاهد (بخصوص در مردان)، بالاتر از بیماران CAD دیابتی و غیردیابتی بود. پرفشاری خون نیز در گروه شاهد (خصوص مردان گروه) شایعتر از بیماران CAD^-DM^- بود. استعمال دخانیات در مردان هر سه گروه بیش از زنان بود.

در حضور تمامی این متغیرها، اولین متغیر اختیابی، نسبت apo A-I/apo B در افراد دیابتی و apo B در افراد غیردیابتی بود. در افراد غیردیابتی، ۴ اضافه نمودن مقادیر آپولیپروتئین در مدل ۴ (P=۰/۰۱) سبب افزایش مقدار Chi-square از ۸/۴ به ۲۱/۲ (با P=۰/۰۰۰۱) گردید. در این بیماران اضافه کردن نسبت apo A-I/apo B در مدل ۵ متغیرهای واردۀ را تغییر نداد، ولی در افراد دیابتی apo A-I/apo B می‌توانست جایگزین نسبت apo B با apo A-I و apo B به عنوان متغیرهای پیش‌بینی کننده موجود در مدل شود.

بحث

در بررسی بیماران دیابتی و غیردیابتی که تحت آنژیوگرافی تشخیصی عروق کرونر قرار گرفتند، دریافتیم که نسبت A-I apo B به apo B، بهترین شاخص برای تفکیک بیماران CAD⁺DM⁺ از گروه apo B شاهد (CAD⁻DM⁻) می‌باشد. به علاوه،apo B بهترین شاخص آزمایشگاهی برای تشخیص وجود CAD در افراد غیردیابتی است. به طور کلی یافته‌های ما با مجموعه گزارش‌های قبلی بیماران از نیمکره شرقی^{۳۳} و یا غربی^{۱۱} مطابقت دارد. نسبت apo A-I به apo B بهترین نشانگر وجود CAD در ۲۰۱ بیمار هندی^{۳۳} و ۵۰۲ بیمار آمریکایی^۱ که تحت عمل اختیابی آنژیوگرافی کرونر قرار گرفته بودند، محسوب شده بود. در مطالعه حاضر، میزان لیپوپروتئین در بیماران دچار CAD با درجه‌های مختلف درگیری عروق کرونر (ارزیابی شده با تعداد عروق مبتلا به انسداد در آنژیوگرافی)، تفاوت معنی‌دار نشان نداشت.

LDL-C/HDL-C، TC/HDL میزان کمتر (apo A-I/apo B). در زنان تفاوت معنی‌دار تنها در میانگین apo B و نسبت apo A-I/apo B به چشم می‌خورد (جدول ۲).

در بین بیماران CAD دیابتی و غیردیابتی با درجه‌های متفاوت درگیری عروق کرونر، تنها تفاوت معنی‌دار در نسبت B apo A-I/apo B در بیماران با بیماری خفیف یعنی درگیری یک رگ مشاهده شد ($1/6 \pm 0/4$ در CAD⁺DM⁺ در مقابل $1/8 \pm 0/2$ در CAD⁺DM⁻). به منظور مقایسه لیپید و لیپوپروتئین‌ها در افراد نرمولیپیدمیک هر سه گروه، افراد با TC کمتر از ۲۵۰ mg/dl و TGs کمتر از ۲۲۰ mg/dl جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند. در مقایسه بین بیماران CAD⁺DM⁺ نرمولیپیدمیک با گروه شاهد، این نمونه‌ها دارای میزان بالاتر TC (188 ± 23) LDL-C، (P = ۰/۰۲۵)، $174 \pm 33/5$ در برابر (114 ± 25 در برابر 100 ± 23) و CAD⁺DM⁺ apo A-I در گروه بودند، ولی میزان CAD⁺DM⁺ apo A-I در گروه شاهد نرمولیپیدمیک کمتر از افراد مشابه گروه شاهد بود (153 ± 18 در برابر 164 ± 18 ؛ P = ۰/۰۰۵)، به علاوه، نسبت‌های TC/HDL-C و LDL-C/HDL-C در افراد CAD⁺apo A-I/apo B بیشتر و CAD⁺DM⁺apo A-I/apo B کمتر از گروه شاهد بود.

نتایج تحلیل رگرسیون لجیستیک چند متغیری چند مرحله‌ای در جدول (۳) مندرج است. متغیرهای موجود در مدل نهایی شامل متغیرهای بالینی (SBP، DBP، کشیدن یا نکشیدن سیگار، BMI و WHR)، TC/HDL-C، LDL-C، TGs، TC نسبت apo B apo A-I، LDL-C/HDL-C و نسبت apo A-I/apo B بودند.

جدول ۳- آزمون نسبت احتمال (Likelihood ratio) برای مقایسه توانایی ترکیبات متنوع پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی برای پیشگویی وجود یا عدم وجود بیماری عروق کرونر

CAD ⁻ DM ⁻ در مقابل CAD ⁺ DM ⁻						CAD ⁻ DM ⁻ در مقابل CAD ⁺ DM ⁺						مدل
P	LR	-LL	متغیر وارد شده	P	LR	-LL	متغیر وارد شده	TC,DBP	DBP	TC/HDL,DBP	Apo A-I, apo B	Apo A-I/Apo B
۰/۰۳	۴/۳	۲۱۷/۵	SBP	۰/۰۰۰۷	۱۷/۰	۲۰۴/۸	TC,DBP	۱				
۰/۰۴	۴/۴	۲۰۵/۶	SBP	۰/۰۰۴۹	۱۰/۶	۱۹۹/۴	DBP	۲				
۰/۰۱	۸/۴	۲۰۱/۶	SBP,TC/HDL	۰/۰۰۰۲	۱۹/۵	۱۹۰/۵	TC/HDL,DBP	۳				
۰/۰۰۰۱	۲۱/۲	۱۸۸/۹	Apo B,BMI, SBP	۰/۰۰۰۱	۱۸/۲	۱۹۱/۹	Apo A-I, apo B	۴				
۰/۰۰۰۱	۲۱/۲	۱۸۸/۹	Apo B, BMI, SBP	۰/۰۰۰۱	۱۵/۸	۱۹۴/۲	Apo A-I/Apo B	۵				

LL = مربوط به نمونه (نوع در یک آنالیز رگرسیون لجستیک)

Likelihood Ratio = LR مربوط به نمونه (نوع)

Likelihood ratio مربوط به P value = P

نمونه (مدل ۱): متغیرهای بالینی شامل سیگار کشیدن، فشار خون سیتوالیک (SBP)، فشار خون دیاستولیک (DBP)، نمایه توده بدنی (BMI)، نسبت دور کمر به باسن (WHR)، کلسترول تام (TC)، تری‌گلیسیرید (TGs). نمونه (مدل ۲) نمونه ۱ (HDL-C) high, (LDL-C) Low-density lipoprotein cholesterol + density lipoprotein + ۱ LDL-C/HDL-C,TC/HDL-C نمونه (مدل ۳): نمونه ۲ + نسبت‌های cholesterol + ۲ LDL-C/HDK-C,TC/HDL-C نمونه (مدل ۴): نمونه ۳ + نسبت apo A-I/apo B. نمونه (مدل ۵): نمونه ۴ + نسبت apo A-I/apo B.

نسبت apo A-I/apo B به صورت معنی‌دار با گروه شاهد اختلاف داشتند. شایعترین الگوی غیرطبیعی لیپید در بیماران NIDDM، بالا بودن سطح تری‌گلیسیرید پلاسما و پایین بودن سطح HDL-C می‌باشد،^۵ در حالی که میزان A-I apo در این افراد برابر یا کمتر از گروه شاهد غیردیابتی گزارش شده است.^{۳۴-۳۶} در بررسی ۲۴۰ بیمار NIDDM و ۲۴۸ نفر گروه شاهد همسان شده از نظر سن و جنس، سطح تری‌گلیسیرید آنان بالاتر و HDL-C و apo A-I و apo A-Iapo بودند.^{۳۷} به جز در مورد HDL که بین بیماران دیابتی و افراد گروه شاهد تفاوتی نشان نداد، نتایج مطالعه ما

این یافته، مغایر با یافته پژوهش‌هایی است که تفاوت معنی‌دار غلظت آپولیپوپروتئین در بین گروه‌های با درجه‌های مختلف CAD را مشاهده کرده‌اند.^۷ از طرفی برخی مطالعه‌ها تنها همراهی بین مقادیر آپولیپوپروتئین و وجود CAD را بدون ارتباط با شدت بیماری مطرح کرده‌اند.^{۱۱۸}

در این مطالعه، بیماران دیابتیک دچار CAD دارای پروفایل لیپید غیرطبیعی بودند که بصورت apo B, TC, TGs و نسبت apo A-I/apo B بالاتر از گروه شاهد و نسبت LDL-C/HDL بالاتر از گروه شاهد، مشاهده می‌شد، ولی در بیماران CAD⁺DM⁻ فقط سطح apo B و

خطرزای apo B، CAD بر کلسترول و TGs ارجح است.

در مطالعهٔ حاضر تفاوت‌هایی بین آپولیپروتئین‌های زنان و مردان (به عنوان نشانگری برای وجود CAD) وجود داشت. از بین شاخص‌های آزمایشگاهی فقط میزان apo B apo و نسبت B apo A-I/apo بین زنان سه گروه متفاوت بود. گزارش شده است که در زنان، apo B apo نشانگر قویتری برای تشخیص CAD زودرس apo (premature) است، در حالی که در مردان apo A-I و TGs شاخص‌های بهتری برای پیش‌بینی محسوب می‌شوند.^{۴۹} در بررسی دیگری بر روی زنان، ارتباطی بین apo A-I و apo CAD دیده نشد، ولی apo B بر لیپیدهایی که بصورت معمول اندازه‌گیری می‌شوند، برای پیش‌بینی وجود یا عدم وجود CAD ارجحیت داشت.^{۵۰} تعداد زنان بیمار در مطالعهٔ ما کمتر از مطالعه‌های مذکور بود، ولی ما نیز به نتایج ثابتی مبنی بر نقش بارز apo B در بیماران زن دچار CAD دست یافتیم.

پاراکسوناز، آنژیمی وابسته به HDL است که ارگانوفسفات‌ها و کاربامات‌ها را هیدرولیزمی نماید.^{۵۱} به نظر می‌رسد فعالیت PON از طریق محافظت لیپوپروتئین‌ها در برابر تغییرات اکسیدانتیو منجر به مقاومت در برابر ایجاد آترواسکلروز گردد.^{۵۲} میزان NIDDM فعالیت پاراکسوناز در جمعیت‌های دچار CAD واضح نشان می‌دهد، در حالی که در میزان HDL-C آنان کاهش معنی‌دار دیده نمی‌شود.^{۵۳} آبتوت و همکاران^{۵۴} نشان داده‌اند که میزان فعالیت PON در افراد دچار دیابت نوع ۲ از گروه شاهد کمتر است؛ اگرچه ما تفاوت معنی‌داری بین میزان فعالیت PON بین گروه دیابتیها و گروه شاهد مشاهده نکردیم. در مطالعهٔ جدیدی که بر روی

با این بررسی مشابه بود، نتایج ما در مورد سطح apo B و نسبت A-I/apo B با یافته‌های مطالعه‌ای بر روی جمعیتی از بیماران دیابتی فنلاندی نیز مطابقت دارد.^{۵۵}

در پژوهش دیگری، غلظت سرمی apo A-I apo A-II و HDL-C به عنوان نشانگر مهمی در تشخیص CAD در مردان دیابتی مطرح شده است.^{۵۶} غلظتهای HDL-C بین افراد دیابتی دچار CAD و گروه شاهد غیردیابتی، تفاوتی نداشت. اگرچه در این مطالعه تفاوت از نظر کمیت در سطوح HDL مشاهده نشد؛ نباید وجود تفاوت‌های کیفی در ذرات HDL را نادیده گرفت. غیرطبیعی بودن محتوای HDL در بیماران NIDDM مشاهده شده است.^{۵۷} HDL افراد دیابتی دارای تری‌گلیسیرید بیشتر و کلسترول کمتر نسبت به گروه شاهد می‌باشد.^{۵۸-۵۹} نقش apo B (پروتئین عمدۀ موجود در LDL به عنوان نشانگر مناسب در تشخیص CAD مطرح شده است.^{۶۰} در جمعیت‌های مختلف بیماران، این عامل بر LDL و HDL در تشخیص افراد دچار CAD (نسبت به گروه شاهد) برتری نشان داده است.^{۶۱-۶۲} در مطالعهٔ حاضر نیز CAD غلظتهای بیشتر apo B، هم در بیماران دیابتی و هم افراد دچار CAD غیردیابتی مشاهده شد. از آنجا که میزان apo B پلاسمای شان دهنده تعداد ذرات لیپوپروتئین آتروژنیک می‌باشد،^{۶۳} نقش apo B از لحاظ بیولوژیک نیز قابل قبول است.^{۶۴} لیپوپروتئین‌های آتروژنیک شامل LDL، بقایای VLDL یا IDL، و بقایای شیلومیکرون شامل مقادیر متنوعی از TGs و کلسترول هستند، ولی هر یک از این ذرات تنها دارای یک مولکول apo B به عنوان پروتئین ساختاری می‌باشند. با توجه به ناهمگونی محتوای ذره لیپوپروتئین، در بین عوامل

در کل جامعه نمی‌توان آن را به طور مستقیم تعمیم داد. به هر حال یک مطالعه مقطعی هرگز نمی‌تواند به اندازهٔ مطالعه‌های پیگیری بلند مدت بیماران در تعیین ارتباط CAD با متغیرهای آزمایشگاهی مختلف موفق باشد و مطالعه‌های بعدی در جمعیت ایرانی باید بصورت آینده‌نگر و با پیگیری بلند مدت بیماران طراحی شود. به طور خلاصه، با توجه به مقطعی بودن این مطالعه، نمی‌توان به یک نتیجهٔ قطعی دربارهٔ مقادیر پیشگویی کنندهٔ لپیدها و لپوپرتوئین‌ها دست یافت. با این وجود، این نتایج نشان می‌دهد که میزان apo B و نسبت apo A-I/apo B، معیارهای مهمی برای تعیین وجود بیماریهای عروق کرونر در بیماران دیابتی و غیردیابتی ایرانی است که با آنژیوگرافی بررسی شده‌اند.

تشکر و قدردانی

انجام این پژوهش با استفاده از امکانات و بودجهٔ مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مقدور گردید. جا دارد که از تمامی کارکنان این مرکز که در مراحل مختلف طرح یاریگر ما بودند، سپاسگزاری کنیم. بدین وسیله از آقای دکتر یدا... محرابی به خاطر همکاری در آنالیز آماری، آقای مهدی هدایتی و شهریار کیایی به خاطر انجام آزمایش‌های طرح، آقای دکتر محمد مجید و خانم دکتر معصومه شیرازی به خاطر همکاری در بررسی آنژیوگرافیک بیماران، خانم دکتر اعظم کوهکن به خاطر همکاری در نمونه‌گیری و تکمیل پرسشنامه و خانم دکتر هیلا سادات مترجم به خاطر همکاری در ویرایش متن و همکاران امور اداری و اتاق کامپیوتر جهت هماهنگی و انجام امور حروفچینی کامپیوتری سپاسگزاری می‌شود.

بیماران دیابتی صورت گرفت، نتایج یکسانی مشاهده شد.^{۳۹} گرچه به نظر می‌رسد که میزان فعالیت سرمی PON و پلی‌مورفیسم ژنتیکی این آنژیم نقش مهمی در ایجاد آترواسکلروز داشته باشد، ولی تعدادی از پژوهش‌های انجام شده این موضوع را زیر سؤال برده‌اند.^{۵۲-۶۰}

تا کنون اطلاعات لازم برای در نظر گرفتن آپولیپوپرتوئین‌ها به عنوان عوامل خطرزای CAD در جمعیت ایرانی در دسترس نبوده، این اولین گزارش از وضعیت آپولیپوپرتوئین‌ها و میزان فعالیت آنژیم پاراکسوناز/آریل استراز در جمعیتی از نژاد ایرانی است. وجود یا عدم وجود CAD در افراد بررسی شده، توسط آنژیوگرافی عروق کرونر اثبات گردید. به علاوه گروه CAD⁺ با گروه شاهد (CAD⁻)، از لحاظ جنس و سن همسان شدند تا بررسی عوامل خطرساز بین گروه‌های تحت مطالعه، قابل اطمینانتر باشد. نتایج این مطالعه باید با در نظر گرفتن مقطعی بودن مطالعه و نحوه انتخاب بیماران تفسیر شود. با وجود اینکه فقط بیمارانی انتخاب شدند که برای اولین بار تحت عمل آنژیوگرافی قرار می‌گرفتند و از هیچ نوع داروی کاهش دهندهٔ چربی خون استفاده نمی‌کردند، ممکن است افراد مشکوک به داشتن CAD شیوهٔ زندگی خود را تغییر داده باشند. علاوه بر این اصولاً بیمارانی برای انجام آنژیوگرافی انتخاب می‌شوند که احتمال وجود CAD در آنها بالاست. بنابراین ممکن است که ارتباط بین غلظت لپید و وجود CAD ضعیف شده باشد. زیرا مقادیر آزمایشگاهی قبلی و کنونی لپیدها نیز یکی از معیارهای فرعی شک به وجود CAD و انجام آنژیوگرافی است. با این وجود، یافته‌های این بررسی در افرادی که برای آنژیوگرافی مراجعه می‌کنند، قابل تعمیم است، ولی آنژیوگرافی مراجعه می‌کنند، قابل تعمیم است، ولی

References

1. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974;23:105-11.
2. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:463-524.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
5. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987;28:613-28.
6. Avogaro P, Bittolo BG, Cazzolato G, Quinci GB. Plasma levels of apolipoprotein A-I and apolipoprotein B in human atherosclerosis. *Artery* 1979;4:385-390.
7. Naito HK. The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary artery disease assessed by coronary arteriography. *Ann N Y Acad Sci* 1985;454:230-8.
8. Reinhart RA, Gani K, Arndt MR, Broste SK. Apolipoproteins A-I and B as predictors of angiographically defined coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1990;150:1629-33.
9. Avogaro P, Bon GB, Cazzolato G, Quinci GB. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? *Lancet* 1979;1:901-3.
10. Miller NE, Hammett F, Saltissi S, Rao S, van Zeller H, Colart J, Lewis B. Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1741-4.
11. Kottke BA, Zinsmeister AR, Holmes DR Jr, Kneller RW, Hallaway BJ, Mao SJ. Apolipoproteins and coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:313-20.
12. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975;1:16-9.
13. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, Kagan A, Zukel WJ. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1977;55:767-72.
14. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988;8:207-11.
15. Levinson SS, Hobbs GA. Optimized automated apolipoprotein A-I assays as markers for coronary artery disease. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:678-84.
16. Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, Verstuyft JG, Clift SM. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature* 1991;353:265-7.
17. Karathanasis SK, Ferris E, Haddad IA. DNA inversion within the apolipoproteins AI/CIII/AIV-encoding gene cluster of certain patients with premature atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7198-202.
18. Ordovas JM, Cassidy DK, Civeira F, Bisgaier CL, Schaefer EJ. Familial apolipoprotein A-I, C-III, and A-IV deficiency and premature atherosclerosis due to deletion of a gene complex on chromosome 11. *J Biol Chem* 1989;264:16339-42.
19. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB Jr. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994;120:1012-25.
20. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, Despres JP. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996;94:273-8.
21. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, Shih DM, Van Lenten BJ, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Fogelman AM. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:831-42.
22. Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Enders PW. Interethnic differences of human serum paraoxonase activity-relevance for the detoxification of organophosphorous compounds. *Arch Belg* 1984;Suppl:243-51.
23. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, Durrington PN. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991;86:193-9.
24. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1812-8.
25. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakuchi Y, Morita T, Arii K, Ito H, Kumon Y, Hashimoto K. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998;47:598-602.
26. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998;31:329-36.
27. Karakaya A, Ibis S, Kural T, Kose SK, Karakaya AE. Serum paraoxonase activity and phenotype distribution in Turkish subjects with coronary heart disease and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Chem Biol Interact* 1999;118:193-200.
28. Judkins MP. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967;89:815-24.
29. Friedewald 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;18:499-502.
30. Drexel H, Hopferwieser Th, Patsch JR. Apolipoproteins AI and B in health and metabolic disease. In: Rosseneu M, Widhalm K and Jarausch J, eds. *Apolipoproteins in Lipid Disorders. Risk Assessment and Monitoring*. Vienna: Springer, 1991:49-61.
31. La Du BN, Eckerson HW. The polymorphic paraoxonase/arylesterase isozymes of human serum. *Fed Proc* 1984;43:2338-41.
32. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc; 1989.
33. Bahl VK, Vaswani M, Thatai D, Wasir HS. Plasma levels of apolipoproteins A-1 and B in Indian patients with angiographically defined coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1994;46:143-9.
34. Briones ER, Mao SJ, Palumbo PJ, O'Fallon WM, Chenoweth W, Kottke BA. Analysis of plasma lipids and apolipoproteins in insulin-dependent and

- noninsulin-dependent diabetics. *Metabolism* 1984;33:42-9.
35. Manzato E, Zambon A, Lapolla A, Zambon S, Braghetto L, Crepaldi G, Fedele D. Lipoprotein abnormalities in well-treated type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:469-75.
36. Ronnemaa T, Laakso M, Kallio V, Pyorala K, Marniemi J, Puukka P. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and the excessive occurrence of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Epidemiol* 1989;130:632-45.
37. O'Brien T, Nguyen TT, Hallaway BJ, Hodge D, Bailey K, Kottke BA. HDL subparticles and coronary artery disease in NIDDM. *Atherosclerosis* 1996;121:285-91.
38. Syvanne M, Kahri J, Virtanen KS, Taskinen MR. HDLs containing apolipoproteins A-I and A-II (LpA-I:A-II) as markers of coronary artery disease in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1995;92:364-70.
39. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, Anderson JW. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2226-33.
40. Deckelbaum RJ, Granot E, Oschry Y, Rose L, Eisenberg S. Plasma triglyceride determines structure-composition in low and high density lipoproteins. *Arteriosclerosis* 1984;4:225-31.
41. Durlach V, Attia N, Zahouani A, Leutenegger M, Girard-Globa A. Postprandial cholesteryl ester transfer and high density lipoprotein composition in normotriglyceridemic non-insulin-dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 1996;120:155-65.
42. Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, Skinner B, Teng B, Kwiterovich PO Jr. Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (beta) lipoproteins]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77:604-8.
43. Brunzell JD, Sniderman AD, Albers JJ, Kwiterovich PO Jr. Apoproteins B and A-I and coronary artery disease in humans. *Arteriosclerosis* 1984;4:79-83.
44. Bhatnagar D, Durrington PN. Clinical value of apolipoprotein measurement. *Ann Clin Biochem* 1991 Sep;28:427-37.
45. Genest JJ Jr, Bard JM, Fruchart JC, Ordovas JM, Wilson PF, Schaefer EJ. Plasma apolipoprotein A-I, A-II, B, E and C-III containing particles in men with premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1991;90:149-57.
46. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551-61.
47. Hurt-Camejo E, Olsson U, Wiklund O, Bondjers G, Camejo G. Cellular consequences of the association of apoBipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1011-7.
48. Sniderman AD, Pedersen T, Kjekshus J. Putting low-density lipoproteins at center stage in atherogenesis. *Am J Cardiol* 1997;79:64-7.
49. Kwiterovich PO Jr, Coresh J, Smith HH, Bachorik PS, Derby CA, Pearson TA. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;69:1015-21.
50. Westerveld HT, van Lennep JE, van Lennep HW, Liem AH, de Boo JA, van der Schouw YT, Erkelens DW. Apolipoprotein B and coronary artery disease in women: a cross-sectional study in women undergoing their first coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1101-7.
51. La Du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase, in Kalow W (ed): *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. New York, NY, Pergamon 1992, pp 51-91.
52. Hegele RA. Paraoxonase genes and disease. *Ann Med* 1999;31:217-24.
53. Aubo C, Senti M, Marrugat J, Tomas M, Vila J, Sala J, Masia R. Risk of myocardial infarction associated with Gln/Arg 192 polymorphism in the human paraoxonase gene and diabetes mellitus. The REGICOR Investigators. *Eur Heart J* 2000;21:33-8.
54. Cascorbi I, Laule M, Mrozikiewicz PM, Mrozikiewicz A, Andel C, Baumann G, Roots I, Stangl K. Mutations in the human paraoxonase 1 gene: frequencies, allelic linkages, and association with coronary artery disease. *Pharmacogenetics* 1999;9:755-