مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال دوم ـ شمارهٔ ۱ ـ صفحات ۱۹-۳۰ (بهار ۱۳۷۹)

ارتباط آپولیپوپروتئین‌های A-I و B و فعالیت پاراکسوناز سرمی با بیماری عروق کرونر در بیماران دیابتی و غیردیابتی

دکتر مازیار رحمانی، دکتر فربد رئیس‌زاده، دکتر سیما اله‌وردیان، دکتر محمدرضا معتمدی، دکتر فریدون عزیزی

چکیده: در این مطالعه، ارتباط غلظت آپولیپوپروتئین‌های A-I و B (apo A-I, apo B)، و فعالیت پاراکسوناز (PON) که یک آنزیم مستقر بر HDL است، با بیماری عروق کرونر (CAD) تأیید شده توسط آنژیوگرافی در بیماران دیابتی و غیردیابتی دچار CAD در مقایسه با گروه شاهد بررسی شده است. انسداد بیشتر از ۵۰٪ در یک یا چند شریان کرونر به عنوان CAD^+ و انسداد کمتر از ۱۰٪ به عنوان CAD^- طبقه‌بندی شد. بیمارانی که در دو آزمایش متوالی قند خون ناشتا برابر یا بیشتر از mg/dl ۱۴۰ و یا سابقهٔ مصرف داروهای کاهندهٔ قند خون داشتند به عنوان بیماران دچار دیابت ملیتوس مورد بررسی قرار گرفتند. مقادیر آزمایشگاهی کلسترول (TC)، تری گلیسیریدها (TGs)، LDL، HDL، apo A-I، apo B و فعالیت PON در ۲۵۱ بیمار ۳۰ تا ۷۰ ساله که برای آنژیوگرافی کرونر معرفی شده بودند، اندازه‌گیری شد. اطلاعات مربوط به عوامل خطرزای غیرلیپیدی توسط پرسشنامه گرداوری گردید. مقادیر کلسترول تام (TC) (۳۸± ۲۱۲ در مقابل ۴۵±۱۹۶ میلی‌گرم در دسی لیتر، P<۰/۰۵)، تری گلیسیرید TG (۱۸۷±۲۰۹ در مقابل ۱۱۳± ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، P<۰/۰۰۵)، apo B (۲۱/۵ ± ۹۹ در مقابل ۲۳/۵ ± ۹۳/۲ میلی‌گرم در دسی لیتر، P<۰/۰۰۰۱)، نسبت TC به HDL-C (۱/۵ ± ۴/۸ در مقابل ۱/۳ ± ۴/۰، P<۰/۰۰۱) و نسبت LDL-C به HDL-C (۱/۱±۲/۹ در مقابل ۱/۱ ± ۲/۴، P<۰/۰۵) در گروه CAD^+DM^+ بیشتر از گروه شاهد بود. ولی نسبت apo A-I به apo-B (۰/۴ ± ۱/۷ در مقابل ۰/۶ ± ۲/۰، P< ۰/۰۱) در گروه CAD^+DM^+ کمتر از گروه شاهد بود. هیچ تفاوت معنی‌داری در HDL-C، LDL-C، apo A-I و میزان فعالیت PON/arylesterase بین گروه‌ها دیده نشد. در بیماران CAD^+ غیردیابتی، تنها سطوح apo B (۲۴±۹۶ در برابر ۱۸± ۸۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، P<۰/۰۱) و نسبت apo A-I به apo B (۰/۴±۱/۸ در برابر ۰/۶±۲/۰، P<۰/۰۱) نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌دار نشان داد. در آنالیز رگرسیون لجستیک چند متغیری، بهترین معیار برای افتراق بین گروه‌های CAD^+ و CAD^-، نسبت apo A-I به apo B در بیماران دیابتی و میزان apo B در بیماران غیردیابتی بود. در بیماران ایرانی دیابتی و غیردیابتی مبتلا به CAD مقدار آپولیپوپروتئین‌ها نسبت به دیگر لیپیدهایی که معمولاً سنجیده می‌شوند، شاخص بهتری برای تشخیص بیماریهای عروق کرونر است. عدم اختلاف معنی‌دار در فعالیت سرمی آنزیم پاراکسوناز بین گروه‌های تحت مطالعه، تأیید کنندهٔ یافته‌های دیگر مطالعه‌هایی است که بیانگر اختلاف‌های نژادی در توزیع پلی مورفیسم ژنتیکی پاراکسوناز و توزیع تک نمایی (unimodal) فعالیت این آنزیم در جمعیت‌های غیر اروپایی هستند.

کلید واژه‌ها: آپولیپوپروتئین، پاراکسوناز، بیماری عروق کرونر، لیپوپروتئین، دیابت ملیتوس

مقدمه

بیماریهای عروق کرونر (CAD) شایعترین علت مرگ در مبتلایان به دیابت قندی غیروابسته به انسولین (NIDDM) است.[۱] به علاوه، دیگر خودنمایی‌های بیماریهای قلبی ـ عروقی، سکتهٔ مغزی و درگیری عروق محیطی در بیماران دیابتی شایعتر از افراد غیردیابتی است.[۲،۳] این افزایش شیوع تا حدی وابسته به میزان بالای تری‌گلیسیرید و مقادیر پایین HDL-C است،[۴،۵] ولی بسیاری از

مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران — ایران.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

مطالعه‌ها نشان دهندهٔ این موضوع هستند که افزایش بروز عوارض ماکروواسکولار دیابت تنها با عوامل خطرزای متداول قلبی ـ 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، 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.[۱۹،۲۰]

پاراکسوناز سرم انسانی (PON)، نوعی آنزیم مستقر بر HDL است که بر روی apo A-I حمل می‌شود. این آنزیم، 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 فعالیت آنزیم 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 آنزیم PON سرم به عنوان نشانگر CAD، نتایج متناقضی در مطالعه‌ها و پژوهشهای مختلف داشته است.[۲۵-۲۷] 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 PON/arylesterase در بیماران ایرانی دچار CAD با یا بدون دیابت، با گروه شاهد است. همچنین قدرت پیشگویی کنندهٔ آپولیپوپروتئین‌ها و میزان فعالیت PON در تشخیص CAD در بیماران ایرانی که برای اولین بار تحت عمل آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

نوع مطالعه

این پژوهش، یک مطالعهٔ مورد ـ شاهدی تطبیق داده شده از نظر سن و جنس می‌باشد که در دو بیمارستان تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ 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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

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

جمعیت مورد مطالعه

بین مهر ماه سال ۱۳۷۷ تا بهمن ۱۳۷۸ همهٔ 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، سکتهٔ مغزی (CVA) در سه ماههٔ اخیر، کاهش وزن واضح، بیماریهای التهابی مزمن یا حاد و عدم تحرک.

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 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 CAD^+DM^+، CAD^+DM^- و CAD^-DM^- تقسیم 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 پرسشنامهٔ کدبندی شده در روز قبل از کاتتریزاسیون انجام گرفت. اطلاعات بالینی پایه شامل سن، جنس، سابقهٔ مصرف سیگار، سابقهٔ CAD، سکتهٔ مغزی، پرفشاری خون، دیابت ملیتوس، استفاده از دارو (شامل بتابلاکرها و دیورتیک‌ها)، مصرف الکل، وزن و قد بود. پرفشاری خون به واسطهٔ تاریخچهٔ فشار خون بالا که توسط پزشک تشخیص داده شده و یا سابقهٔ 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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

(Waist to Hip Ratio = WHR) از تقسیم دور کمر به دور باسن بدست آمد. نمایهٔ تودهٔ بدنی (BMI) از معادلهٔ زیر محاسبه شد.

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

دیابت ملیتوس به مواردی اطلاق گردید که FBS بیشتر از ۱۴۰ 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

آنژیوگرام‌های عروق کرونر به روش Judkins percutaneous retrograde femoral artery و با استفاده از فیلمهای تشخیصی فیلیپس ۵×۳۵ میلی‌متری صورت گرفت و فیلمبرداری با سرعت ۲۵ کلیشه در ثانیه انجام شد. همهٔ 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 ۵۰٪ قطر یک شریان اصلی کرونر تعریف شد. افراد CAD-، فقط دچار بی‌نظمی دیوارهٔ عروق و یا تنگی کمتر از ۱۰٪ در شریان‌ها بودند.

اندازه‌گیری میزان لیپید، آپولیپوپروتئین‌ها و فعالیت پاراکسوناز/ آریل استراز

نمونه‌های خون افراد در روز کاتتریزاسیون، پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه پیش از تزریق هرگونه مادهٔ حاجب و یا هپارین، گرداوری شد. نمونه‌ها سپس به آزمایشگاه تحقیقاتی مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم که همهٔ اندازه‌گیریهای آزمایشگاهی در آنجا انجام می‌شد، ارسال گردیدند. سرم نمونه‌ها توسط سانتریفوژ (۲۵۰۰ دور در دقیقه، ۳۰ دقیقه و در دمای ۴ درجهٔ سانتیگراد) جداسازی و نمونه‌های متعدد برای اندازه‌گیری‌های بعدی لیپید، آپولیپوپروتئین و پاراکسوناز/ آریل‌استراز در دمای $80^{o}C$ نگهداری شد.

میزان کلسترول تام و تری گلیسیرید سرم به وسیلهٔ کیت‌های تجارتی (پارس آزمون ـ 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 تری‌گلیسیرید آنها کمتر از ۴۰۰mg/dl بود، محاسبه شد.[۲۹] در بیمارانی که میزان تری‌گلیسیرید بالاتر از ۴۰۰mg/dl داشتند، سطح LDL-C اندازه‌گیری نشد. غلظت apo A-I و apo B توسط کیت‌های تجارتی (پارس آزمون ـ ایران) و به روش ایمونوتوربیدومتریک اندازه‌گیری شد. این روش با روش ایمونونفلومتریک مطابقت نشان داده است.[۳۰]

میزان فعالیت پاراکسوناز با اضافه کردن ۱۵µL سرم به ۲۸۵µL بافر تریس Hcl (Tris-Hcl) (PH = ۸/۰، ۱۰۰mM) شامل ۱ میلی‌مولار $CaCl_2$ و یک میلی‌مولار پاراکسون (Paraoxon) (شرکت شیمیایی سیگما D9286) اندازه‌گیری شد. میزان آریل استراز تولیدp-nitrophenol در ۴۰۵nm و در دمای $25^{o}C$ و با بکارگیری اتوآنالیزر (سلکترا ۲ ـ هلند) اندازه‌گیری شد. تولید فنل در ۲۷۰ نانومتر و در دمای $25^{o}C$ با روش ثبت اسپکتروفتومتر مداوم سنجیده شد (سکومام PC ۱۰۰۰ ـ فرانسه).[۳۱]

آنالیز آماری

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

مقادیر P<۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. در این مطالعه ۵ مدل با ترکیبهای متفاوتی از عوامل خطرزای غیرلیپیدی، لیپیدها و آپولیپوپروتئین‌ها ارایه و توانایی آنها در پیش‌بینی ابتلای افراد مورد مطالعه به CAD با رگرسیون لجیستیک سنجیده شد.[۳۲] متغیر وابسته به این نمونه‌ها وجود یا عدم وجود بیماری عروق کرونر بود. متغیرهای مدل اول شامل ویژگیهای بالینی [فشار خون سیستولی و دیاستولی، کشیدن سیگار، BMI و WHR]، TC و TGs؛ مدل دوم شامل HDL-C و LDL-C به علاوه متغیرهای مدل قبلی؛ مدل سوم نسبت TC به HDL-C (TC-HDL-C) و نسبت به LDL-C به HDL-C (LDL-C/HDL-C) علاوه بر متغیرهای مدل قبلی؛ مدل چهارم شامل apo A-I و apo B به علاوه متغیرهای قبلی؛ و بالاخره مدل پنجم شامل نسبت apo A-I/Apo B علاوه بر متغیرهای نمونه‌های قبلی بودند. هدف از مقایسهٔ متوالی نمونه‌ها، بررسی چگونگی بهبود صحت پیش‌بینی (predictive accuracy) پس از افزودن متغیرهای جدید بود.

جدول ۱- سن ، جنس، ویژگیهای بالینی در بیماران CAD^+DM^+، CAD^+DM^- و گروه شاهد CAD^-DM^-

	CAD^+DM^+			CAD^+DM^-			CAD^-DM^-		
	مذکر	مؤنث	کل	مذکر	مؤنث	کل	مذکر	مؤنث	کل
سن (سال)	۵۶±۷/۶	۵۷±۷/۴	۵۶±۷/۵	۵۶±۷/۶	۵۷±۷/۰	۵۶±۷/۳	۵۴±۸/۲	۵۶±۶/۹	۵۵±۷/۷
جنس (تعداد)	۵۱	۳۸	۸۹	۵۱	۳۸	۸۹	۳۸	۳۵	۷۳
فشارخون سیستولی (mmHg)	*۱۳۵±۱۸	۱۳۸±۲۲	۱۳۶±۲۰‡	۱۲۶±۱۵§	۱۳۷±۱۹	۱۳۰±۱۸†	۱۳۷±۲۲	۱۳۶±۲۲	۱۳۷±۲۲
فشارخون دیاستولی (mmHg)	۸۰±۹/۶	۸۰±۱۳	۸۰±۱۱†	۷۹±۹/۱†	۸۲±۱۴	۸۰±۱۱	۸۴±۱۳	۸۴±۱۲	۸۴±۱۳
هیپرتانسیون (٪)	۶۱	۷۱	۶۵	۳۵	۶۶	۴۸	۶۱	۶۰	۶۲
کشیدن سیگار (٪)	۵۳	۵	۳۲	۵۷	۵	۳۶	۶۱	۶	۳۴
نمایهٔ توده بدنی (kg/m^2)	*۲۶/۳±۲/۵	۲۸/۷±۴/۲	۲۷/۳±۳/۵‡	۲۴/۶±۳/۱	۲۷/۸±۴/۴	۲۵/۹±۴/۰	۲۵/۲±۳/۳	۲۹±۴/۵	۲۷/۱±۴/۳
نسبت‌دورکمربه‌باسن	*۰/۹۳±۰/۰۴	۰/۸۵±۰/۰۶	۰/۹۰±۰/۰۱۰	۰/۹۰±۰/۰۵	۰/۸۵±۰/۰۸	۰/۸۸±۰/۰۷	۰/۹۰±۰/۰۵	۰/۸۶±۰/۰۹	۰/۸۸±۰/۰۸

† P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد

§ P< ۰/۰۱ در مقایسه با گروه شاهد

* P<۰/۰۱ در مقایسه با نمونه‌های CAD^+DM^-

‡P<۰/۰۵ در مقایسه با نمونه‌های CAD^+DM^-

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

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 یا $CAD^{+}DM^{-}$ (۸۹ بیمار شامل ۵۱ مرد و ۳۸ زن) و بالاخره افرادی که مبتلا به CAD و دیابت نبودند و یا $CAD^{-}DM^{-}$ (۷۳ 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، BMI، WHR، 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 (بخصوص مردان گروه) شایعتر از بیماران $CAD^{+}DM^{-}$ بود. استعمال دخانیات در مردان هر سه گروه بیش از زنان بود. 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، TGs، apo B، TC/HDL-C و LDL-C/HDL-C ناشتای سرمی بالاتر و نسبت apo A-I/apo B کمتر از گروه شاهد بود. از طرف دیگر هیچ تفاوت معنی‌داری در HDL-C، apo A-I و فعالیت PON / arylesterase بین گروه‌ها مشاهده نشد. تنها میزان apo B و نسبت apo A-I/apo B بین دو گروه $CAD^{+}DM^{-}$ و شاهد متفاوت بود.

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

	$CAD^{+}DM^{+}$	$CAD^{+}DM^{-}$	$CAD^{-}DM^{-}$
کلسترول (mg/dl)	۲۳۱±۳۸*	۲۰۵±۴۴	۱۹۶±۴۵
تری گلیسیرید(mg/dl)	۲۰۹±۱۸۷*	۱۷۳±۱۳۷	۱۵۱±۱۱۳
HDL-C (mg/dl)	۴۷±۱۳*	۴۸±۱۲*	۵۲±۱۳
LDL-C (mg/dl)	۱۲۸±۳۳	۱۲۷±۴۵	۱۱۷±۴۰
TC/HDL-C	۴/۸±۱/۵†	۴/۵±۱/۶*	۴/۰±۱/۳
LDL-C/HDL-C	۲/۹±۱/۱*	۲/۸±۱/۳	۲/۴±۱/۱
آپولیپوپروتئین A-I (mg/dl)	۱۵۸±۱۸*	۱۶۲±۱۸	۱۶۴±۲۲
آپولیپوپروتئینB(mg/dl)	۹۹±۲۲‡	۹۶±۲۴	۸۵±۱۸
Apo A-I/Apo B	۱/۷±۰/۴‡	۱/۸±۰/۴†	۲/۰±۰/۶
پاراکسوناز (IU/ml)	۶۲±۳۲	۶۴±۳۵	۶۲±۲۹
آریل استراز (IU/ml)	۱۲۲±۶۲	۱۱۵±۴۰	۱۲۳±۴۱

High-density lipoprotein cholesterol: HDL-C
Low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C
Apo: آپولیپوپروتئین
* $P<0/05$ در مقایسه با گروه شاهد
† $P<0/01$ در مقایسه با گروه شاهد
‡ $P<0/001$ 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،

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

TC/HDL، LDL-C/HDL-C و 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 apo A-I/apo B در بیماران با بیماری خفیف یعنی درگیری یک رگ مشاهده شد (۱/۶±۰/۴ در CAD^+DM^+ در مقابل ۱/۸±۰/۲ در CAD^+DM^-، P = ۰/۰۴). به منظور مقایسهٔ لیپید و لیپوپروتئین‌ها در افراد نرمولیپیدمیک هر سه گروه، افراد با TC کمتر از ۲۲۰mg/dl و TGs کمتر از ۲۵۰mg/dl به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند. در مقایسه بین بیماران CAD^+DM^+ نورمولیپیدمیک با گروه شاهد، این نمونه‌ها دارای میزان بالاتر TC (۲۳ ± ۱۸۸ در برابر ۳۳/۵ ± ۱۷۴، P = ۰/۰۲۵)، LDL-C (۲۵ ± ۱۱۴ در برابر ۲۳ ± ۱۰۰، P = ۰/۰۳) و apo B (۱۷ ± ۸۸ در برابر ۱۵ ± ۷۹، P=۰/۰۳) بودند، ولی میزان apo A-I در گروه CAD^+DM^+ نورمولیپیدمیک کمتر از افراد مشابه گروه شاهد بود (۱۸ ± ۱۵۳ در برابر ۱۸ ± ۱۶۴، P = ۰/۰۰۵)؛ به علاوه، نسبت‌های TC/HDL-C و LDL-C/HDL در افراد CAD^+DM^+ بیشتر و 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 درمدل نهایی شامل متغیرهای بالینی (SBP، DBP، کشیدن یا نکشیدن سیگار، BMI و WHR)، TC، TGs، HDL-C، LDL-C، نسبت TC/HDL-C، نسبت LDL-C/HDL-C، apo A-I، apo B و نسبت apo A-I/apo B بودند.

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

بحث

در بررسی بیماران دیابتی و غیردیابتی که تحت آنژیوگرافی تشخیصی عروق کرونر قرار گرفتند، دریافتیم که نسبت apo A-I به apo B، بهترین شاخص برای تفکیک بیماران CAD^+DM^+ از گروه 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 مجموعهٔ گزارش‌های قبلی بیماران از نیمکرهٔ شرقی[۳۳] و یا غربی[۶-۱۱] مطابقت دارد. نسبت apo A-I به apo B بهترین نشانگر وجود CAD در ۲۰۱ بیمار هندی[۳۳] و ۵۰۲ بیمار آمریکایی[۸] که تحت عمل انتخابی آنژیوگرافی کرونر قرار گرفته بودند، محسوب شده بود. در مطالعهٔ 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 نداد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

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

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

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

LR= Likelihood Ratio مربوط به نمونه (نوع)

P= P value مربوط به Likelihood ratio

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

این یافته، مغایر با یافتهٔ 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.[۸،۱۱]

در این مطالعه، بیماران دیابتیک دچار CAD دارای پروفایل لیپید غیرطبیعی بودند که بصورت TC، TGs، apo B و نسبت TC/HDL و LDL-C/HDL بالاتر از گروه شاهد و نسبت apo A-I/apo B پایین‌تر از شاهد، مشاهده می‌شد، ولی در بیماران CAD^+DM^- فقط سطح apo B و نسبت apo A-I/apo B بصورت 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 apo A-I 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 پایین‌تر مشاهده شد.[۳۷] به جز در مورد HDL که بین بیماران دیابتی و افراد گروه شاهد تفاوتی نشان نداد، نتایج مطالعهٔ ما

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

با این بررسی مشابه بود. نتایج ما در مورد سطح apo B و نسبت apo A-I/apo B با یافته‌های مطالعه‌ای بر روی جمعیتی‌ازبیماران دیابتی فنلاندی نیزمطابقت دارد.[۳۶]

در پژوهش دیگری، غلظت سرمی apo A-I، apo A-II و HDL-C، به عنوان نشانگر مهمی در تشخیص CAD درمردان دیابتی مطرح شده است.[۳۸] 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.[۳۹] HDL افراد دیابتی دارای تری‌گلیسرید بیشتر و کلسترول کمتر نسبت به گروه شاهد می‌باشد.[۳۹-۴۱]

نقش apo B، (پروتئین عمده موجود در LDL) به عنوان نشانگری مناسب در تشخیص CAD مطرح شده است.[۴۲-۴۵،۹] در جمعیتهای مختلف بیماران، این عامل بر HDL و LDL در تشخیص افراد دچار CAD (نسبت به گروه شاهد) برتری نشان داده است.[۴۲-۴۵،۳۳] در مطالعهٔ حاضر نیز غلظتهای بیشتر apo B، هم در بیماران CAD دیابتی و هم افراد دچار CAD غیردیابتی مشاهده شد. از آنجا که میزان apo B پلاسما نشان دهندهٔ تعداد ذرات لیپوپروتئین آتروژنیک می‌باشد،[۴۸] نقش apo B از لحاظ بیولوژیک نیز قابل قبول است.[۴۶،۴۷] 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 ذرهٔ لیپوپروتئین، در بین عوامل خطرزای CAD، apo B بر کلسترول و TGs ارجح است.

در مطالعهٔ حاضر تفاوتهایی بین آپولیپوپروتئین‌های زنان و مردان (به عنوان نشانگری برای وجود CAD) وجود داشت. از بین شاخصهای آزمایشگاهی فقط میزان apo B و نسبت apo A-I/apo B بین زنان سه گروه متفاوت بود. گزارش شده است که در زنان، apo B نشانگر قویتری برای تشخیص CAD زودرس (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 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، آنزیمی وابسته به HDL است که ارگانوفسفاتها وکاربامات‌ها را هیدرولیزمی‌نماید.[۵۱] به نظر می‌رسد فعالیت PON از طریق محافظت لیپوپروتئین‌ها در برابر تغییرات اکسیداتیو منجر به مقاومت در برابر ایجاد آترواسکلروز گردد.[۲۶] میزان فعالیت پاراکسوناز در جمعیت‌های دچار NIDDM کاهش واضح نشان می‌دهد، در حالی که در میزان HDL-C آنان کاهش معنی‌دار دیده نمی‌شود.[۲۳] آبوت و همکاران[۲۴] 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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

بیماران دیابتی صورت گرفت، نتایج یکسانی مشاهده شد.[۳۹] گرچه به نظر می‌رسد که میزان فعالیت سرمی PON و پلی‌مورفیسم ژنتیکی این آنزیم نقش مهمی در ایجاد آترواسکلروز داشته باشد، ولی تعدادی از پژوهشهای انجام شده این موضوع را زیر سؤال برده‌اند.[۲۶،۵۴-۵۲]

تا کنون اطلاعات لازم برای در نظر گرفتن آپولیپوپروتئین‌ها به عنوان عوامل خطرزای CAD در جمعیت ایرانی در دسترس نبوده، این اولین گزارش از وضعیت آپولیپوپروتئین‌ها و میزان فعالیت آنزیم 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 نحوهٔ 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 لیپید و وجود CAD ضعیف شده باشد. زیرا مقادیر آزمایشگاهی قبلی و کنونی لیپیدها 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 در کل جامعه نمی‌توان آن را به طور مستقیم تعمیم داد. به هر حال یک مطالعهٔ 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 لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها 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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

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, Coltart 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, Nakauchi 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 Refression. 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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

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 1991Sep;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 apoB ipoproteins 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-

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]