

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

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^۱، دکتر مهدی هدایتی^۱، سهراب حلال‌خور^۲، سید علی رضا مصباح‌نامین^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 ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: اختلال در میزان لیپیدها و آپولیپوپروتئین‌ها از عوامل خطر ساز بیماری قلبی - 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 AI, Apo AIV, Apo B, Apo CIII 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 AI (+83C>T) از قانون هاردی - واینبرگ تبعیت نمود. یافته‌های این پژوهش، بیانگر ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ناحیه‌ی ژنی مورد نظر با میزان TG, HDL-C, HDL2, Apo AI 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 AI-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 - عروقی، هاپلوتیپ، لیپید، TLGS

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

مقدمه

امروزه شیوع بیماری‌های غیر واگیر از جمله بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD)^۱ در جوامع توسعه یافته و در حال توسعه، رو به گسترش است.^۱ بیماری‌های قلبی - 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 خطر ساز در بروز این بیماری‌ها محسوب می‌شوند و به دلیل 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 پلی مورفیسم 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 - 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 خطر ساز برای بیماری‌های قلبی - 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 - عروقی در جمعیت بزرگسال ایرانی، بیانگر ارتباط بین ژن‌های کدکننده‌ی آپولیپوپروتئین‌ها با بیماری‌های قلبی - عروقی در جمعیت یاد شده است.^{۱۴} بنابراین هدف پژوهش حاضر، بررسی ارتباط خوشه‌ی ژنی آپولیپوپروتئین AI-CIII-AIV با میزان

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی قند و لیپید تهران، پژوهشی است که به منظور تعیین عوامل خطر ساز 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)^{۱۶} 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 سانتریفیوژ 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 AI و B 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 پلی مورفیسم‌های

ii-Tehran Lipid and Glucose Study

iii - Body mass index

i - Cardiovascular Disease

خوشه‌ی ژنی ApoAI-CIII-AIV، گلوبول‌های 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 پلیمرز (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، ۲/۵ میلی‌مول در لیتر، ۱/۵ میلی‌مول در لیتر، Taq ۱۰ میلی‌مول در لیتر و ۲/۵ واحد آنزیم Tris(pH 8.4) پلیمرز 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 طول‌سازی 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 محاسبه‌ی 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±میان 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 - 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)، مدل Recessive (گروه هتروزیگوت با هموزیگوت برای الل غالب)، مدل log-additive (تعیین مقیاس برای هر یک از ژنوتیپ‌ها: مقیاس‌های ۰ برای هموزیگوت‌های 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 - 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 AI، Apo CIII 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

ApoAI: $P=0/014$ میلی‌گرم $142 \pm 1/2$ GG در مقابل 105 ± 1 (TT)، ارتباط پلی‌مورفیسم مورد نظر با میزان ApoAI پس از تعدیل عوامل مداخله‌گر بر اساس مدل additive همچنان معنی‌دار باقی ماند ($P=0/008$).

از آنجا که فراوانی الی پلی‌مورفیسم Apo AI(+83C>T) از قانون هاردی - 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 $X+GTC$ ($0/191$) و $X+GTG$ ($0/111$) فراوانی بیشتر از $0/10$ داشتند. هاپلوتیپ $X+GTC$ با تغییرات سطح HDL ($P=0/028$) کلاسترول- HDL در سرم ($P=0/028$) و $HDL2$ در سرم ($P=0/001$) به طور معنی‌داری ارتباط داشت.

پس از تعدیل اثر جنس، سن و BMI به عنوان عوامل مداخله‌گر، ارتباط این هاپلوتیپ با میزان کلاسترول - HDL از حالت معنی‌داری خارج شد ($P=0/083$). در صورتی‌که با حذف اثر عوامل مخدوش‌کننده‌ی جنس، BMI، مصرف داروی دیابت و استعمال سیگار، ارتباط این هاپلوتیپ با میزان $HDL2$ همچنان معنی‌دار بود ($P=0/005$) (شکل ۱-a). از طرف دیگر، تغییر در میزان تری‌گلیسرید، $HDL2$ و آپولیپوپروتئین AI، با هاپلوتیپ $X+GTG$ ارتباط داشت ($P=0/019$ Apo AI، $P=0/007$ $HDL2$ ، $P=0/001$ TG). ارتباط این هاپلوتیپ با تری‌گلیسرید پس از تعدیل اثر BMI، سن، داروی لیپید، داروی دیابت ($P=0/003$)، با $HDL2$ پس از تعدیل اثر جنس، BMI، داروی لیپید و مصرف سیگار ($P=0/007$) و با Apo AI پس از تعدیل با سن، داروی لیپید، جنس و داروی دیابت ($P=0/028$) همچنان معنی‌دار بود (شکل ۱-b). بر اساس یافته‌های این پژوهش، غلظت ApoB کلاسترول LDL تحت تاثیر هاپلوتیپ $X-GTC$ قرار داشت ($P=0/016$ کلاسترول - LDL ، $P=0/025$ Apo B). 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 ($P=0/008$). در مورد میزان کلاسترول - LDL نیز مداخله‌گرهای BMI، سن و مصرف سیگار تاثیر چندانی بر معنی‌داری ارتباط نداشتند ($P=0/038$) (شکل ۱-c).

آن است که تعداد افراد سیگاری در جمعیت مردان و افراد دیابتی در زنان بیشتر بود. توزیع فراوانی الی برای هر یک از پلی‌مورفیسم‌ها، در جمعیت مردان و زنان تفاوت معنی‌داری نداشت. فراوانی الی تمام پلی‌مورفیسم‌های مورد پژوهش به جز $APOAI(+83C>T)$ از قانون تعادل هاردی - 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 ال T پلی‌مورفیسم $CHII(-482C>T)$ میزان کلاسترول HDL و $HDL2$ به طور معنی‌داری افزایش یافته است ($HDL2$: $0/015$ ؛ $P=0/014$ میلی‌گرم، CC : $14/8 \pm 1/6$ در مقابل $18/3 \pm 1/6$ (TT)؛ (کلاسترول HDL : $P=0/036$ میلی‌گرم، CC : $45/7 \pm 1/2$ در مقابل $49/1 \pm 1/3$ (TT)). ارتباطات یاد شده پس از تعدیل اثر عوامل مخدوش‌کننده از جمله جنس و BMI بر اساس مدل recessive همچنان معنی‌دار بود ($P=0/013$ ، $0/003$). در مورد پلی‌مورفیسم $CHII(3228C>G)$ ، یافته‌ها نشان داد که حضور ال G با افزایش میزان تری‌گلیسرید ارتباط معنی‌داری داشت ($P=0/001$ ، $125 \pm 1/6$ در مقابل $167 \pm 1/6$ (GG)). یافته‌ها بیانگر آن است که تعدیل عوامل مخدوش‌کننده مانند سن، جنس، BMI و مصرف داروی لیپیدی، با استفاده از مدل ژنتیکی additive روی ارتباط یاد شده اثری نداشت ($P<0/001$). از آنجا که بیشترین میزان غلظت ApoB و ApoAI در حضور ژنوتیپ CG پلی‌مورفیسم یاد شده بود (ApoB: $P=0/056$ میلی‌گرم، CC : $107 \pm 1/4$ در مقابل $113 \pm 1/4$ CG، در مقابل $103 \pm 1/5$ (GG)؛ ApoAI: $P=0/027$ ، CC : $139 \pm 1/2$ در مقابل $146 \pm 1/3$ CG، در مقابل $141 \pm 1/3$ (GG)) مناسب‌ترین مدل برای بررسی اثر عوامل مداخله‌گر بر اساس شاخص $over-dominant$ ، AIC در نظر گرفته شد. ارتباط بین این SNP با میزان ApoB و ApoAI پس از تعدیل اثر مداخله‌گرهای انتخابی همچنان معنی‌دار بود ($P=0/004$ ، $P=0/017$). 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 ال G با غلظت آپولیپوپروتئین‌های B و AI ارتباط افزایشی را نشان داد (Apo B: $P=0/047$ ؛ $P=0/014$ میلی‌گرم، GG : $108 \pm 1/4$ در مقابل $62/9 \pm 1/6$ (TT)؛

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±۲۸	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
آپولیپوپروتئین AIV (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 الی CII (3238C>G) (درصد)				
C	۸۳/۲۷	۸۴/۷۸	۸۳/۹۸	
G	۱۶/۷۳	۱۵/۲۲	۱۶/۰۲	NS
فراوانی الی CIII (-482C>T) (درصد)				
C	۶۳/۶۸	۶۵/۲۶	۶۴/۲۱	
T	۳۶/۳۲	۳۴/۷۴	۳۵/۷۹	NS
فراوانی الی AI (-75G>A) (درصد)				
X+	۸۶/۲۲	۸۷/۰۸	۸۵/۷۱	
X-	۱۳/۷۸	۱۲/۹۲	۱۴/۲۹	NS
فراوانی الی AI (+83C>T) (درصد)				
X+	۹۴/۶۲	۹۴/۲۸	۹۴/۵۷	
X-	۵/۳۸	۵/۷۲	۵/۴۳	NS
فراوانی الی AIV (360G>T) (درصد)				
G	۹۲/۳۶	۹۱/۸۸	۹۲/۲۱	
T	۷/۶۴	۸/۱۳	۷/۷۹	NS

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

جدول ۲- ارتباط سه گروه ژنوتیپی پلی مورفیسم‌های 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-۶۳۲)	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	۴۲/۶±۱۵/۳	۴۳/۲±۱۷/۷	۴۴/۱±۱۵/۹	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 - 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	[‡] ۱۸/۲±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 - 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.

بحث

یافته‌های پژوهش کنونی با بررسی ارتباط ۵ پلی مورفسم 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 -HDL، HDL2 و آپولیپوپروتئین‌های AI و B ارتباط داشت. علاوه بر وجود ارتباط بین هر یک از پلی مورفسم‌ها با لیپیدها در سرم، یافته‌های مربوط به تجزیه و تحلیل هاپلوتیپ‌ها نشان داد حضور هم‌زمان برخی از این پلی مورفسم‌ها به طور هم‌زمان با متغیرهای یاد شده، کلسترول تام و کلسترول -LDL ارتباط دارد. در این پژوهش به دلیل محدودیت منابع مالی بررسی تمام تغییرات ژنتیکی این خوشه‌ی ژنی امکان‌پذیر نبود، بنابراین تنها ۵ پلی مورفسم شایع مورد بررسی قرار گرفت. به دلیل مقطعی بودن پژوهش حاضر، یافته‌ها قابل تعمیم به جمعیت ایرانی نمی‌باشد. از میان بیماری‌های غیرواگیر، بیماری قلبی - عروقی به عنوان یک بیماری چند عاملی، تحت تاثیر عوامل محیطی و تغییرات ژنتیکی می‌باشد^{۲۴} و عوامل خطر ساز 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 - عروقی ضروری باشد. یافته‌های پژوهش حاضر روی خوشه‌ی ژنی Apo AI-CIII-AIV نشان داد حضور ال T در پلی مورفسم CIII(-482C>T) با میزان کلسترول -HDL ارتباط افزایشی دارد، که با توجه به ارتباط هاپلوتیپ X+GTC با کلسترول -HDL، ارتباط ال T با افزایش میزان کلسترول-HDL قابل تایید است. به علاوه حضور ال T در این پلی مورفسم 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 ال G در پلی مورفسم‌های G(+3238C>G) CIII و هاپلوتیپی داشتند. در صورتی که افزایش میزان ApoB مرتبط با حضور ال C در پلی مورفسم CIII(+3238C>G)

بود. با توجه به یافته‌های تجزیه و تحلیل هاپلوتیپ‌ها، حضور ال C در X-GTC به دلیل قرار گرفتن در کنار ال‌های مشخص از سایر نواحی این خوشه‌ی ژنی با میزان ApoB ارتباط داشت، در صورتی‌که حضور ال C در هاپلوتیپ X+GTC تاثیر 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 پلی مورفسم‌ها و هاپلوتیپ‌های آن‌ها نشان داد افزایش میزان تری‌گلیسرید به طور معنی‌داری با حضور ال G در پلی مورفسم CIII(3238C>G) در ارتباط است. در پژوهش حاضر ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفسم‌های ApoAI با متغیرهای بیوشیمیایی دیده نشد، در حالی که یافته‌های به دست آمده از پژوهشی بر روی جمعیت هندی - آسیایی بیانگر ارتباط این پلی مورفسم‌ها 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 - 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 پلی مورفسم‌های 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 - عروقی شناخته شد.^۲ یافته‌های پژوهشی در سال ۲۰۰۷ بیانگر ارتباط پلی مورفسم G(+3238C>G) CIII 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، پلی مورفسم SacI در ژن CIII به عنوان یک تغییر ژنتیکی مهم از راه میان‌کنش با لیپیدها در سرم با بیماری قلبی - عروقی ارتباط دارد.^{۲۷} در سال ۲۰۰۲ پژوهشی با بررسی ارتباط خوشه‌ی ژنی Apo AIV-AV CIII- با میزان تری‌گلیسرید نشان داد پلی مورفسم‌های 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

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

پژوهش‌های گوناگون، تغییرات ژنتیکی در ناحیه‌ی ژنی ۱۱q۲۳ ارتباط گسترده‌ای با سوخت و ساز، و میزان لیپیدها دارد که پژوهش حاضر بر جمعیت ایرانی نیز این ارتباط را نشان داد.

References

- Bonow RO. Primary prevention of cardiovascular disease: a call to action. *Circulation* 2002; 106: 3140-1.
- Murray C J. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 5.
- Greenow K, Pearce N J, and Ramji D P. The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. *J Mol Med* 2005; 83: 329-42.
- Schaefer E J. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 191-212.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gao J, Wei Y, Huang Y, Liu D, Liu G, Wu M, et al. The expression of intact and mutant human apoA1-CIII/AIV/AV gene cluster in transgenic mice. *J Biol Chem* 2005; 280: 12559-66.
- 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.
- Mar R, Pajukanta P, Allayee H, Groenendijk M, Dallinger-Thie G, Krauss R M, et al. Association of the APO-LIPOPROTEIN A1/C3/A4/A5 gene cluster with triglyceride levels and LDL particle size in familial combined hyperlipidemia. *Circ Res* 2004; 94: 993-9.
- 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.
- 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.
- Song J, Park JW, Park H, Kim JQ. Linkage disequilibrium of the Apo A1-CIII-AIV gene cluster and their relationship to plasma triglyceride, apolipoprotein A1 and CIII levels in Koreans. *Mol Cells* 1998; 8: 12-8.
- Daneshpour M, Hedayati M, Eshraghi P, Azizi F. Association of Apo E gene polymorphism with HDL level in a Thehranian population. *European Journal of lipid science and technology* 2010.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kallel A, Feki M, Elasmı 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.
- 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.
- 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 Journal of Preventive Medicine] 2001; 35: 297-300.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bahri R, Esteban E, Moral P, Hassine M, Ben Hamda K, and Chaabani H. Apolipoprotein gene polymorphisms

- 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.

Original Article

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

Daneshpour M¹, Fam B¹, Mansournia M², Hedayati M¹, Halalkhor S³, Mesbah Naminm A³, Shojai Sh¹, Zarkesh M¹, Azizi F⁴

¹Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, ²Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, ³Department of Biochemistry, Research Center of Biochemistry, Tarbiat Modares University of Tehran, Tehran, ⁴Endocrine 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