مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی سیزدهم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۲۲۰ ـ ۲۰۹ (تیر ۱۳۹۰)

مقاله‌ی مروری

ارتباط ژنتیکی آپولیپوپروتئین‌ها با سندرم متابولیک

شهلا شجاعی[۱]، دکتر مریم‌السادات دانشپور[۲]، سهراب حلال‌خور[۱]، دکتر فریدون عزیزی[۳]، دکتر مهدی هدایتی[۲]

۱) گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۲) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۳) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌یز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر مهدی هدایتی،
e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: سندرم متابولیک مجموعه‌ای از اختلالات می‌باشد که خطر وقوع همزمان آن‌ها در هر شخص بیشتر از وقوع احتمالی هر یک به تنهایی است. سندرم متابولیک مجموعه‌ای از عوامل خطرساز بیمارهای قلبی ـ عروقی را در بر می‌گیرد و فدراسیون بین المللی دیابت، معیارهایی برای تشخیص این سندرم را ارایه داده است که چاقی مرکزی، تری‌گلیسرید افزایش یافته، کلسترول -HDL کاهش یافته، فشار خون افزایش یافته و قند پلاسمای ناشتای افزایش یافته را شامل می‌شود. نشانه‌های سندرم متابولیک به‌وسیله‌ی اعمال به هم پیوسته‌ی تغییرات فیزیکی و بیوشیمیایی بدن انسان، چندین ژن و عوامل محیطی تعیین می‌شود. یکی از مهمترین عوامل اثرگذار در بروز این بیماری، تغییر میزان چربی‌ها می‌باشد. با توجه به نقش آپولیپوپروتئین‌ها در سوخت و ساز چربی‌ها، احتمال نقش آنها در بروز سندرم متابولیک طبیعی به نظر می‌رسد. هدف این پژوهش، مروری بر نقش ژنتیکی آپولیپوپروتئین‌ها در بروز این سندرم است. در مجموع شواهد به دست آمده، دلالت بر آن دارد که آپولیپوپروتئین‌های A به‌ویژه APOA5 بیشترین همراهی را با این سندرم داشته است، در حالی که با وجود نقش بارزی که آپولیپوپروتئین‌های B در سوخت و ساز چربی‌ها دارند، موردی دال بر ارتباط آپولیپوپروتئین B-100 با میزان لیپوپروتئین‌هایی مانند کلسترول ـ HDL و تری‌گلیسرید که از نشانه‌های سندرم متابولیک هستند، ارایه نشده است.

واژگان کلیدی: آپولیپوپروتئین، سندرم متابولیک، ژنتیک
دریافت مقاله: ۸۹/۱۰/۲۰ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۹/۱۱/۲۵ ـ پذیرش مقاله: ۸۹/۱۲/۱۲

مقدمه

از دهه‌ی ۱۹۶۰، ارتباطی بین سطح بالای تری‌گلیسرید سرم، چاقی مفرط، عدم تحمل به گلوکز، فشارخون بالا و بیماری قلبی ـ عروقی مشاهده شده است.[۱] در سال ۱۹۸۸، ریون مفهوم سندرم متابولیک (سندرم X) را برای تجمع این عوامل قلبی ـ عروقی مطرح نمود و امروزه سندرم متابولیک به مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک گفته می‌شود که خطر وقوع همزمان آنها در هر شخص بیشتر از وقوع احتمالی هر یک به تنهایی است. اگرچه اجزا سندرم متابولیک نخستین‌بار در حدود ۴۰ سال پیش مشخص گردید، ولی تعریف کلینیکی این سندرم به تازگی (در سال ۲۰۰۱) توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO)[i] و پانل درمانی بالغین (ATPIII)[ii] و نیز برنامه‌ی آموزش ملی کلسترول ایالات متحده (NCEP)[iii] ارایه شد. ATPIII و NCEP از واژه‌ی سندرم متابولیک برای این مجموعه از عوامل خطرساز متابولیک استفاده نموده و از دلالت مقاومت به انسولین به عنوان عامل اولیه یا تنها عامل همراه با عوامل خطر خودداری کرده است. این دو ارگان، معیارهای عملی برای تعیین بیماران با سندرم

i - World Health Organization
ii -Adult treatment panel III
iii - National cholesterol education program

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

متابولیک فراهم کرده‌اند، اگرچه معیارهای بالینی آنها تا حدی متفاوت است. این معیارها در جدول ۲ خلاصه شده است.

جدول ۱- معیارهای بالینی سندرم متابولیک بر اساس پانل درمانی بالغین (ATPIII) و برنامه‌ی آموزش ملی کلسترول ایالات متحده (NCEP)

عوامل خطرساز	تعیین مقادیر
دور کمر، برآوردکننده‌ی چاقی شکم	
آقایان	بیشتر از ۱۰۲ سانتی‌متر
خانم‌ها	بیشتر از ۸۸ سانتی‌متر
تری‌گلیسرید	بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر
کلسترول ـ HDL	
آقایان	کمتر از ۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر
خانم‌ها	کمتر از ۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر
فشار خون	بیشتر از ۱۳۰/۸۰ میلی‌متر جیوه
قند خون ناشتا	بیشتر از ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر

جدول ۲- معیارهای بالینی سندرم متابولیک بر اساس معیارهای ارایه شده از سوی WHO

مقاومت به انسولین که به صورت یکی از عوامل زیر شناسایی می‌شود:

- دیابت نوع II
- قند ناشتای غیر طبیعی
- تست تحمل گلوکز غیر طبیعی

برای کسانی‌که قند ناشتای طبیعی دارند (<۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)، میزان مصرف قند کمتر از ۱/۴ کمینه مصرف جمعیت مورد پژوهش تحت شرایط قند خون طبیعی و هیپرانسولینمی

همراه با دو مورد از عوامل زیر:

تجویز داروی ضد فشار خون و یا فشار خون بالا:

(سیستولی ≥۱۴۰ میلی‌لیتر جیوه یا دیاستولی ≥۹۰ میلی‌لیتر جیوه)

تری‌گلیسرید پلاسما>۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا ۱/۷ میلی‌مول بر لیتر)

کلسترول HDL <۳۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (۰/۹ میلی‌مول بر لیتر) در مردان و <۳۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (۱/۰ میلی‌مول بر لیتر) در زنان

BMI* (نمایه‌ی توده‌ی بدن) > ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع و یا نسبت دور کمر به دور باسن > ۰/۹ در مردان و > ۰/۸۵ در زنان

ترشح آلبومین در ادرار ≥ ۲۰میکروگرم در دقیقه و یا نسبت آلبومین به کراتینین ≥ ۳۰ میلی‌گرم بر گرم

* Body mass index

در این میان، معیارهای ATPIII از آنجا که نیازی به تعیین میکروآلبومینوری ندارند، نه تنها عملی‌تر هستند، بلکه پیشگویی بهتری نیز از میزان خطر بیماری قلبی ـ عروقی ارایه می‌دهند.[۲]

تعریف جهانی سندرم متابولیک عنوان شده از سوی فدراسیون بین المللی دیابت در آوریل سال ۲۰۰۵ میلادی، فدراسیون بین المللی دیابت (IDF) با مبنا قرار دادن تعریف ATPIII به عنوان نقطه‌ی شروع و ایجاد تغییراتی در آن به منظور در برگرفتن اهداف مورد نظر، تعریف جدیدی را ارایه نمود.[۳] معیارهای IDF[i] برای تشخیص این سندرم در جدول ۳ بیان شده است.

i- International diabetes federation

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

جدول ۳- تعریف جهانی سندرم متابولیک ارایه شده از سوی فدراسیون بین‌المللی دیابت[۴]

چاقی مرکزی	دور کمر بالا همراه با دو مورد از عوامل زیر
تری‌گلیسرید افزایش یافته	>۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا ۱/۷ میلی‌مول بر لیتر و یا هر نوع درمان برای اختلالات چربی
کلسترول ـ HDL کاهش یافته	<۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر(۱/۰۳ میلی‌مول بر لیتر) در مردان و <۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر(۱/۲۹میلی‌مول بر لیتر) در زنان و یا هر نوع درمان برای اختلالات چربی
فشار خون افزایش یافته	سیستولی ≤۱۳۰ میلی لیتر جیوه یا دیاستولی ≤۸۵ میلی‌لیتر جیوه و یا هر نوع درمان فشار خون تشخیص داده شده‌ی قبلی
قند پلاسمای ناشتای افزایش یافته	قند پلاسمای ناشتا > ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا ۵/۶ میلی‌مول بر لیتر یا دیابت نوع II تشخیص داده شده‌ی قبلی

براساس تعریف ATPIII، شیوع تخمینی خام سندرم متابولیک در آمریکا در سومین برنامه‌ی سلامت ملی ۲۱/۸٪ ارزیابی شده است. در بین بالغین کره‌ی جنوبی شیوع هماهنگ شده بر اساس سن، ۱۴/۲٪ در مردان و ۱۷/۷٪ در زنان بود. در یونان شیوع ۱۹/۸٪ و در پورتو ۲۳/۹٪ و شیوع هماهنگ شده بر اساس سن، ۱۴/۵٪ بوده است. در ایران شیوع خام سندرم متابولیک ۱۹/۹٪ و شیوع هماهنگ شده با سن ۲۷/۵٪ بوده که با افزایش سن در هر دو جنس زیادتر شده است.[۱]

آسیب شناسی سندرم متابولیک: آسیب شناسی سندرم متابولیک پیچیده است و به‌دنبال تعامل بین اثرات بسیاری از ژن‌های مستعد و نیز قرارگیری در معرض عوامل محیطی مختلف رخ می‌دهد.

علل بالقوه‌ی سندرم متابولیک به صورت زیر طبقه بندی شده‌اند:

چاقی و اختلالات بافت چربی

مقاومت به انسولین

مجموعه عوامل مستقل (مانند: مولکول‌هایی با منشا کبدی، عروقی و ایمنی) که واسطه‌ی اجزا اختصاصی سندرم متابولیک می‌باشند.

برخی پژوهشگران اهمیت بیشتری برای چاقی و به ویژه چاقی ناحیه‌ی شکم قایل هستند و در حقیقت می‌توان سندرم متابولیک را به عنوان مشکلات همراه با چاقی در نظر گرفت. امروزه بافت چربی به عنوان یک اندام درون ریز شناخته شده که پروتئین‌های زیادی را ترشح و اثرات متنوعی را اعمال می‌کند. در واقع هیپرپلازی و هیپرتروفی بافت چربی منجر به افزایش تولید لپتین، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNFα)، اینترلوکین ۶، رزیستین، پروتئین ترغیب کننده‌ی آسیلاسیون، بسیاری پروتئین‌های دیگر و کاهش تولید آدیپونکتین می‌شود.[۵]

بررسی ژنتیکی سندرم متابولیک: از نظر تئوری، تظاهرات سندرم متابولیک به وسیله‌ی اعمال به‌هم پیوسته‌ی چندین ژن و عامل محیطی تعیین می‌شوند. برای بروز هر فنوتیپ، چندین عامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی، و هم‌چنین تعاملات بین آن‌ها با هم سهیم هستند و در واقع، اندازه‌ی اثر بیشتر عوامل به‌تنهایی خفیف و احتمال وجود ژن‌هایی با اثرات فردی قوی نادر است. واقع‌گرایانه‌تر این است که اثر عوامل ژنتیکی به صورت الیگوژنیک (تعداد کمی ژن با اثرات متوسط) یا حتی پلی‌ژنیک (ژن‌های بسیار با اثرات انفرادی کم) می‌باشد. همان‌طور که می‌دانیم بررسی اثرات کوچک نیازمند اندازه‌ی نمونه بزرگ می‌باشد که موضوع بیشتر بررسی‌های ژنتیکی نیست. در واقع پژوهش‌های متعددی انجام شده که یافته‌های آن‌ها با هم در تعارض بوده که این، به سبب قدرت کم پروژه به علت کوچکی اندازه نمونه می‌باشد. هم‌چنین قابل قبول است که یک ژن با اثرات فردی کوچک ممکن است سهم عمده‌ای در بروز نشانه‌ها به واسطه‌ی تعامل با یک ژن دیگر و یا یک عامل محیطی داشته باشد.

لیپوپروتئین‌ها و سوخت و ساز چربی‌ها:

از آنجا که تری‌گلیسرید بالا و کلسترول -HDL پایین از عوامل اصلی بروز سندرم متابولیک محسوب می‌شوند، درک صحیح از سوخت و ساز چربی‌ها، پروتئین‌ها و لیپوپروتئین-

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

های دست‌اندرکار در سوخت و ساز و انتقال آن‌ها برای بررسی روی این سندرم ضروری است و اگر هدف بررسی عوامل ژنتیکی دخیل در ایجاد سندرم متابولیک و اجزا آن باشد، لکوس‌های صفات کمی که تغییرات میزان لیپیدها، لیپوپروتئین‌ها و آپولیپوپروتئین‌ها را مورد تاثیر قرار می‌دهند، می‌توانند کاندیدهای مناسبی برای پژوهش کنونی باشند.

لیپوپروتئین‌ها: چندین نوع لیپوپروتئین در پلاسما شناسایی شده است که بر اساس چگالی خود به لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) ، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL)، لیپوپروتئین با چگالی متوسط، لیپوپروتئین با چگالی خیلی کم (VLDL) و شیلومیکرون تفکیک می‌شوند.

شیلومیکرون: شیلومیکرون‌ها در سیستم لنفاوی تشکیل می‌شوند و آنها APOB-48 G می‌باشد که توسط ژن یکسان با APOB-100 با کد خاتمه‌ی تغییریافته کد می‌شود. شیلومیکرون‌ها به طور طبیعی در پلاسمای ناشتا وجود ندارند و تاکنون گزارشی از تاثیر آن‌ها در هیپرتری‌گلیسریدمی‌های متابولیک ارایه نشده است.

لیپوپروتئین با وزن مولکولی بسیار کم (VLDL): VLDL در کبد همایش یافته و از آن ترشح می‌شود. VLDL به دو شکل وجود دارد: VLDL1 که بزرگ و سرشار از تری‌گلیسرید است و VLDL2 که کوچک‌تر و دارای تری‌گلیسرید کمتری می‌باشد. نوع ذراتی که ترشح می‌شوند در آتروژنیسیتی لیپوپروتئین‌ها سهم دارند. ترشح VLDL1 میزان LDL کوچک و فشرده را افزایش می‌دهد، در حالی‌که همراه با کاهش میزان HDL است و هر دو این تغییرات با افزایش احتمال ایجاد آترواسکلروز همراه است. ترشح افزایش یافته VLDL1 در مقاومت به انسولین و دیابت نوع II مشاهده شده است.[۶]

لیپوپروتئین با وزن مولکولی کم (LDL): LDL کلسترول یک عامل خطرساز شناخته شده برای بیماری قلبی ـ عروقی است و در حال حاضر اولین هدف در درمان کاهش چربی می‌باشد. LDL در اثر عملکرد آنزیم لیپوپروتئین‌لیپاز روی VLDL تشکیل می‌شود، آپولیپوپروتئین عمده‌ی LDL، APOB-100 است که در کبد ساخته شده و در ساختمان VLDL وارد پلاسما می‌شود. از آنجا که در هر مولکول LDL، تنها یک مولکول APOB-100 وجود دارد، در گذشته برای ارزیابی تعداد ذرات LDL و VLDL موجود در پلاسما مورد استفاده قرار می‌گرفته است.

ذرات LDL از نظر اندازه، ساختار شیمیایی و بار الکتریکی ناهمگن هستند و LDL های کوچک و فشرده با افزایش احتمال بیماری قلبی ـ عروقی همراه بوده‌اند. آتروژنیسیتی این ذرات به چندین سازوکار بیولوژیکی شامل استعداد بیشتر برای اکسیداسیون، تمایل کمتر به گیرنده‌ی LDL، افزایش اتصال به دیواره‌ی عروق و سهولت بیشتر برای عبور از دیواره‌ی عروق و نیز به همان اندازه اثر منفی روی عملکرد اندوتلیوم عروق، ارتباط داده شده است. براساس پژوهش‌های ژنتیکی ۳۰-۶۰٪ از تغییرات در اندازه‌ی ذرات LDL قابل استناد به عوامل ژنتیکی است، در حالی که به طور تقریبی ۵۰٪ تغییرات به عوامل غیر ژنتیکی مربوط می‌شود.

لیپوپروتئین با وزن مولکولی زیاد (HDL): این لیپوپروتئین توسط کبد و روده ساخته و ترشح می‌شود، نقش اصلی آن به عنوان منبع آپولیپوپروتئین‌های C و E برای شیلومیکرون و VLDL های موجود در گردش خون است. پژوهش روی جمعیت ایرانی نشان داده که شایع‌ترین عامل مستعد کننده‌ی بروز سندرم متابولیک در ایران، کاهش میزان کلسترول -HDL می‌باشد.[۷]

لیپوپروتئین a: Lp(a) یکی دیگر از لیپوپروتئین‌های پلاسما می‌باشد که از عوامل آتروژنز محسوب می‌گردد. اساس ساختمانی آن را میسلی از LDL که توسط یک پیوند دی‌سولفید کووالان به گلیکوپروتئین a (APOA) متصل گردیده، تشکیل می‌دهد. این لیپوپروتئین در پلاک‌های آترواسکلروزی شناسایی شده و به نظر می‌رسد که در نفوذ لیپیدها به دیواره‌ی عروقی تاثیر می‌گذارد. علاوه بر آن Lp(a) به علت ارتباط با پلاسمینوژن که به آن متصل شده و به شکل رقابتی تغییر شکل آن به پلاسمین را مهار می‌کند، دارای خاصیت ترومبوژنیک نیز می‌باشد.[۸]

آپولیپوپروتئین‌ها: آپولیپوپروتئین‌ها با جداسازی پروتئین‌ها پس از حذف لیپیدها از لیپوپروتئین‌های پلاسما کشف شدند و اگر در جداسازی الکتروفورزی در باند α لیپوپروتئین‌ها وجود داشتند آپولیپوپروتئین A، در صورت حضور در β لیپوپروتئین‌ها آپولیپوپروتئین B و با حضور در pre-β لیپوپروتئین‌ها، آپولیپوپروتئین C نامیده شدند. به دنبال خالص سازی بیشتر پروتئین‌ها و تعیین ترادف و بررسی‌های ژنتیکی، این آپولیپوپروتئین‌ها دوباره طبقه‌بندی شدند. آپولیپوپروتئین‌هایی که در سوخت و ساز لیپوپروتئین‌ها تاثیر می‌گذارند به صورت آپولیپوپروتئین-

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

های A1 ,A2 ,A4 B100 ,B48, C1, C2, C3, E طبقه‌بندی گردیدند. تغییرات ژنتیکی آپو لیپوپروتئین E در جمعیت ایرانی با تغییر میزان کلسترول -HDL [۹] و هم‌چنین میزان چاقی[۱۰] بررسی شده است. به جز آپولیپوپروتئین B که در خلال نقل و انتقالات متابولیکی تا زمان پاک‌سازی VLDL و شیلومیکرون متصل به آن‌ها باقی می‌ماند، سایر آپولیپوپروتئین‌ها بین لیپوپروتئین‌ها و HDL که به عنوان منبعی برای انتقال APOC2 و C3 به VLDL و شیلومیکرون تازه ترشح شده عمل می‌کنند، تبادل می‌شوند. در طی لیپولیز، این لیپوپروتیین‌ها در خون، در اثر فعالیت لیپوپروتیین‌لیپاز، آپولیپوپروتیین C و سایر اجزا سطحی اضافی آن‌ها به HDL منتقل می‌شوند. APOA5 در سال ۲۰۰۱ به دنبال کشف یک چهارچوب خواندن باز از مجموعه ژنی آپولیپوپروتئین‌های A1-C3-A4 تعیین شد که به هیچ یک از آپولیپوپروتئین‌های شناخته شده پاسخ نمی‌داد. بیان ژنتیکی آن در کبد، به ویژه در کبد احیا شده، یافت شد.[۱۱] اگرچه آپولیپوپروتئین‌ها به همین تعداد محدود نمی‌شوند و پس از آن نیز آپولیپوپروتئین‌های دیگری مانند آپولیپوپروتئین D,H ,F,L و M کشف شدند.

آپولیپوپروتئین‌های A1 و A2 و A4 و نقش آن‌ها در سوخت و ساز HDL: A1(APOA1)، آپولیپوپروتئین اصلی ذرات HDL است و به طور تقریبی ۷۰٪ پروتئین HDL را تشکیل می‌دهد.APOA1 در تمام ذرات HDL حضور دارد و فعال کننده‌ی آنزیم لسیتین‌کلسترول‌آسیل‌ترانسفراز (LCAT) می‌باشد. همراهی معکوس بین APOA1، HDL و خطر بروز بیماری قلبی ـ عروقی دیده شده است. این اثر حفاظتی APOA1 و HDL به واسطه‌ی اثر آن‌ها در خروج کلسترول از سلول‌های محیطی می‌باشد. علاوه بر آن، دارای اثرات آنتی‌ترومبوزی، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی نیز هستند که تاثیر مهمی بر اثرات آنتی‌آتروژنیک آن‌ها دارد. پژوهش‌ها نشان داده که تنظیم ژنتیکی قوی روی غلظت APOA1 و HDL وجود دارد و اثر عوامل وراثتی در میزان HDL ۴۰٪ است.

APOA2 که به طور تقریبی ۲۰٪ پروتئین HDL را تشکیل می‌دهد و در دو سوم ذرات HDL حضور دارد، تنها توسط کبد ساخته می‌شود. با توجه به آن که حذف ژن APOA2 سبب کاهش قابل ملاحظه‌ی HDL در موش‌ها شده، انتظار می‌رود که این پروتئین در سنتز و سوخت و ساز HDL نقش اساسی داشته باشد.

آپولیپوپروتئین A4 که به طور انحصاری در روده ساخته می‌شود، به محتوای چربی رژیم غذایی پاسخ می‌دهد و در پلاسما از شیلومیکرون به کلسترول -HDL منتقل می‌شود. میزان پلاسمایی APOA4 با میزان تری‌گلیسرید مرتبط است، اگرچه در VLDL یافت نشده است. APOA4 در فعال سازی لیپوپروتئین‌لیپاز به وسیله‌ی APOC2 نقش دارد و مانند سایر پروتئین‌های آمفی فیلیک (دوگانه دوست) می‌تواند آنزیم‌های لسیتین‌کلسترول‌آسیل‌ترانسفراز (LCAT) و پروتئین انتقال‌دهنده‌ی استرکلسترول (CETP) را فعال کند. لیپوپروتئین‌هایی که دارای APOA4 هستند، خروج کلسترول را از سلول‌های چربی تقویت می‌کنند و بنابراین می‌توانند در انتقال معکوس کلسترول نقش داشته باشند.[۱۲]

نقش ژنتیکی آپولیپوپروتئین‌های A بر لیپوپروتئین‌های پلاسما: پژوهش‌های انجام شده روی پلی‌مرفیسم -75G>A که یک پلی‌مرفیسم شایع در ناحیه‌ی پروموتر ژن APOA1 است، نشان داد که افراد با ژنوتیپ A/A نسبت تری‌گلیسرید به HDL کمتری داشته‌اند.[۱۳] در پژوهش دیگر همین پلی‌مرفیسم همراهی مثبت با میزان LP(a) نشان داده و پس ممکن است احتمال بروز بیماری قلبی ـ عروقی را افزایش دهد. هم‌چنین پژوهشی که در یک بررسی فامیلی روی جهش جدید (Q17PFsX10) از این ژن انجام شده نشان داد که حاملین این جهش، میزان کلسترول-HDL پایین‌تری نسبت به غیرحاملین داشته‌اند.[۱۴]

پژوهشی که در کره روی پلی‌مرفیسم MspI از ژن APOA2 انجام شد نشان داد که کمینه در میان افراد با تری‌گلیسرید بالای کره‌ای بین ژنوتیپ MspI این آپولیپوپروتیین و میزان تری‌گلیسرید ارتباط وجود دارد.[۱۵] به دنبال آن پژوهش روی پلی‌مرفیسم rs5082 از این ژن در مردان استرالیایی حاکی از اثر محافظت کننده‌ی این پلی‌مرفیسم در بروز بیماری قلبی ـ عروقی بود.[۱۶]

پژوهش دیگری که روی پلی‌مرفیسم -265T>C در ناحیه پروموتر ژن APOA2 انجام شد، شواهدی را نشان داد حاکی از آن که این پلی‌مرفیسم با میزان ذرات VLDL بزرگ پس از صرف غذا همراهی دارد و کاهش غلظت پلاسمایی APOA2 سبب افزایش سوخت و ساز VLDL های بزرگ پس از صرف غذا می‌شود و در مردان سالم ۵۰ ساله دور کمر را کاهش می‌دهد. این یافته که در توافق با یافته‌های به دست آمده از بررسی‌های صورت گرفته روی موش‌هایی است که دست‌کاری ژنتیکی روی آن‌ها صورت گرفته است، اثر

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

APOA2 بر سوخت و ساز تری‌گلیسرید را نشان داده و نقش چند عملکردی آن را تائید می‌نماید.[۱۷]

آپولیپوپروتئین B و نقش آن در سوخت و ساز VLDL: APOB-100 یک پروتئین آمفی‌پاتیک بزرگ با ۴۵۳۶ اسید آمینه است که در VLDL وجود دارد. APOB-100 دارای یک ساختمان پنج قسمتی شامل دومن انتهای آمینو کروی، دو دومن از صفحات بتا آمفی‌پاتیک و دو دومن مارپیچ آلفای آمفی‌پاتیک است. دومن انتهای آمینو اهمیت اساسی در تشکیل VLDL در طی برهمکنش آن با پروتئین انتقال‌دهنده‌ی تری‌گلیسرید میکروزومی (MTP)، که انتقال چربی‌ها به APOB را در طی تشکیل لیپوپروتئین‌ها کاتالیز می‌کند، به عهده دارد. این پروتئین یک ساختمان طویل دارد که ذره‌ی VLDL را دور می‌زند. APOB-100 یک پروتئین ترشحی است که در ریبوزوم‌های چسبیده به اندوپلاسمیک رتیکولوم ساخته می‌شود و VLDL در طی مرحله‌ی لیپیداسیون APOB-100 در خلال انتقال آن در مسیر ترشحی تشکیل می‌شود.[۱۸]

این فرایند در طی ورود انتهای آمینو APOB-100 به ER به وسیله‌ی اضافه شدن چربی وابسته به MTP به پروتئین در حال رشد APOB آغاز می‌شود. انتهای کربوکسی 100-APOB لیپیداسیون را متوقف می‌کند. به این‌ترتیب ذره‌ی اولیه (pre-VLDL) در طی برهمکنش با چاپرون‌های ER تشکیل می‌شود که ممکن است در سلول باقی بماند (و به دنبال آن تجزیه شود)، یا با لیپیداسیون بیشتر VLDL2 را تشکیل دهد. VLDL2 باید قبل از آن که به VLDL1 تبدیل شود به دستگاه گلژی برسد. VLDL1 و VLDL2 هر دو از سلول ترشح می شوند، در حالی که pre-VLDL در آن باقی مانده و در نهایت تجزیه می‌گردد. تشکیل VLDL1 مستلزم لیپیداسیون وسیع (اضافه شدن حجم زیادی از تری‌گلیسرید) VLDL2 یا آنالوگ‌های آن است.[۱۸]

نقش ژنتیکی آپولیپوپروتئین‌های B-100 بر لیپوپروتئین-ها: با توجه به نقش اساسی که آپولیپوپروتئین B-100 در سوخت و ساز VLDL دارد پژوهش‌های زیادی با هدف تعیین سهم ژنتیکی این آپولیپوپروتئین بر میزان لیپوپروتئین-ها صورت گرفته است، اما برخلاف انتظار موردی دال بر ارتباط بین ژن این آپولیپوپروتئین با لیپوپروتئین‌ها و تری-گلیسرید گزارش نشده است.

آپولیپوپروتئین‌های A5 و C3 و نقش آن‌ها در سوخت و ساز VLDL: APOA5 بخشی از مجموعه‌ی ژنی مهم تنظیم‌کننده روی کروموزوم ۱۱ است که سالهاست به صورت ژن‌های APOA1, APOC3, APOA4 شناسایی شده است. پلی‌مرفیسم‌های موجود در این مجموعه با بیماری قلبی ـ عروقی و افزایش تری‌گلیسرید خون همراه بوده است. کشف دیر هنگام APOA5 منعکس‌کننده‌ی غلظت پایین آن در خون می‌باشد.

در موش‌هایی که ژن APOA5 آن‌ها حذف شده بود میزان تری‌گلیسرید تا چهار برابر افزایش نشان داد. بیان APOA5 انسانی در موش‌هایی که این ژن به آن‌ها منتقل شده سبب کاهش تری‌گلیسرید خون آن‌ها گردید. نکته‌ی جالب آن است که این کاهش با کاهش در تولید VLDL و افزایش سوخت و ساز آن توسط لیپوپروتئین‌لیپاز، هر دو همراه بوده است. بنابراین برای اولین بار یک ژن موثر روی دو فرایند دست اندرکار در تری‌گلیسرید خون بالا کشف شد.[۱۱،۱۹]

آپولیپوپروتئین A5، به عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی کلیدی غلظت تری‌گلیسرید سرم به سرعت توجه را به سوی خود جلب نموده است. این پروتئین در غلظتی بسیار کمتر از سایر آپولیپوپروتئین‌ها در سرم وجود دارد (۴۰۶-۲۴ میکروگرم در لیتر در مقایسه با ۱ گرم در لیتر غلظت APOA1). این آپولیپوپروتئین در VLDL, HDL و شیلومیکرون وجود دارد اما در LDL یافت نشده است.[۲۰] در پژوهشی روی این آپولیپوپروتئین همراهی مثبت معنی‌داری بین میزان این پروتئین با تری‌گلیسرید سرم در هر دو جنس دیده شده - است، همچنین همراهی منفی بین میزان آن با مقدار لیپوپروتئین‌لیپاز(LPL) یافت شده است.[۲۱] همان‌طور که می-دانیم APOC2 فعال کننده‌ی لیپوپروتئین‌لیپاز است، در حالی که APOC3 مهارکننده‌ی آن می‌باشد. اکنون APOA5 به عنوان تنظیم کننده‌ی متابولیک، پاک سازی تری‌گلیسرید به آن‌ها پیوسته است، با این تفاوت که در ترشح VLDL هم موثر است.[۱۱،۱۹]

با کشف این آپولیپوپروتئین پرسش‌های زیادی در مورد نحوه‌ی عملکرد آن و چگونگی تاثیر آن روی میزان تری-گلیسرید پلاسما با وجود غلظت کم آن در مقایسه با APOC2,C3 مطرح شد.

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که APOA5 یک سازماندهی چند دومنی دارد که به طور نسبی هیدروفوبیک/ آمفی‌پاتیک است. بیان APOA5 در اثر تعامل هترودیمر PPARα/RXR(retinoid x receptor) با تکرار مستقیم ۱

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

(DR1) در ترادف پروموتر APOA5 افزایش می‌یابد. هم‌چنین گیرنده‌های اورفان وابسته به رتینوییدآلفا (RORα) ۱و۴ نیز در تعامل با جایگاه اتصال DR1 در تنظیم ژن APOA5 دست اندرکار هستند. ارتباط بین RORα و APOA5 از آن نظر جالب است که RORα در ممانعت از بروز آترواسکلروز نقش دارد. چنان که در پژوهش‌های پیشین نشان داده شده RORα بیان APOA1 را تنظیم می‌کند و این می‌تواند یکی از دلایل اثر آن در ممانعت از بروز آترواسکلروز باشد. از آن‌جا که تری‌گلیسرید بالای خون یکی از عوامل خطرساز مستقل برای بروز آترواسکلروز است، مشاهده‌ی تنظیم APOA5 توسط RORα نشان‌دهنده‌ی آن است که این پروتئین در توضیح اثرات آنتی‌آتروژنیک RORα نیز باید به حساب بیاید.[۱۱،۲۲]

APOC3 آپولیپوپروتئینی است که از مدت‌ها پیش به عنوان مهارکننده‌ی عمل لیپولیز شناخته شده است. ژن این آپولیپوپروتئین روی کروموزوم 11q23 در مجموعه‌ی ژنی A1-C3-A4-A5 قرار دارد. APOC3 در لیپوپروتئین با وزن-مولکولی بالا، لیپوپروتئین با وزن‌مولکولی بسیار کم و شیلومیکرون یافت شده است، اما به طور اولیه توسط HDL حمل می‌شود. این آپولیپوپروتئین وظیفه‌ی مهار لیپولیز VLDL را به وسیله‌ی مهار هر دو آنزیم لیپوپروتئین‌لیپاز و لیپاز کبدی به عهده دارد. APOC3 هم‌چنین در اتصال لیپوپروتئین به گلیکوزآمین روی غشاء سلول نقش دارد. APOC3 به علت نقشی که در مهار لیپولیز دارد به عنوان یک عامل در تری‌گلیسرید بالا سال‌هاست که مورد پژوهش قرارگرفته است، به این دلیل APOC3 به عنوان یک نشانگر لیپوپروتئین‌های سرشار از تری‌گلیسرید که بیشتر در سندرم متابولیک افزایش می‌یابد، شناخته شده است. پلی-مرفیسم‌های متعددی از آن با هیپرتری‌گلیسریدمی همراه بوده است، بیشترین پژوهش‌ها روی پلی‌مرفیسم SstI در ناحیه 3' UTR[i] این ژن، انجام شده است. پلی‌مرفیسم T-455C به عنوان عنصر پاسخ‌دهنده به انسولین در ژن APOC3، بر میزان تری‌گلیسرید و APOC3 تاثیر می‌گذارد. پژوهشی که با هدف تعیین سهم میزان APOC3 و این پلی-مرفیسم در احتمال بروز سندرم متابولیک انجام شد، نشان داد که میزان APOC3 به طور معنی‌داری در بیماران مبتلا به این سندرم افزایش داشته و هم‌چنین احتمال داشتن سندرم متابولیک با افزایش در میزان APOC3 همراه بوده است. در این پژوهش مشخص شد که بیماران سندرمی که مبتلا به بیماری قلبی ـ عروقی بودند، میزان APOC3 آن‌ها به‌طور شاخص بالاتر از سندرمی‌های عاری از بیماری قلبی ـ عروقی بود.[۲۳] پژوهش دیگری نیز که همراهی این پلی‌مرفیسم و پلی‌مرفیسم C-482T در ناحیه‌ی پروموتر این ژن با سندرم متابولیک را بررسی نموده، شواهدی دال بر همراهی پلی-مرفیسم‌ها را با سندرم متابولیک ارایه کرده است.[۲۳]

اگرچه پلی‌مرفیسم‌هایی در هر دو ژن APOC3, APOA5 با افزایش در غلظت تری‌گلیسرید پلاسما همراه بوده است، با توجه به نزدیکی بسیار زیاد این دو ژن برای تعیین این که آیا اثرات هر یک از واریانت‌ها مستقل از یکدیگر است، هلمن و همکاران، پژوهشی روی بررسی هاپلوتیپ‌ها و پلی‌مرفیسم-های دو ژن APOA5,APOC3 را با میزان تری‌گلیسرید سرم انجام دادند و یافته‌های آن‌ها موید همراهی این پلی‌مرفیسم‌ها با میزان تری‌گلیسرید پلاسما بود، که این همراهی با افزایش سن تغییر نکرد، اما استقلال آن‌ها از یکدیگر نامشخص باقی ماند.[۲۴] پژوهش دیگری که با هدف بررسی ارتباط بین این دو ژن انجام شد، نشان داد که ارتباط ژنتیکی پیچیده‌ای بین آن-ها وجود دارد و از این نظریه که APOA5 یک ژن مستقل موثر در غلظت تری‌گلیسرید پلاسما است،[۲۵] حمایت شود.

نقش ژنتیکی APOA5 در سوخت و ساز لیپوپروتئین‌ها:

باتوجه به نقش APOA5 در سوخت و ساز تری‌گلیسرید، طبیعی به نظر می‌رسد که پلی‌مرفیسم‌های آن در بروز سندرم متابولیک نقش داشته باشند. پژوهش‌هایی که توسط یامادا و همکاران روی ۱۷۸۸ بیمار ژاپنی برای بررسی اثر ۱۳۳ پلی‌مرفیسم ژنی که همراهی آن‌ها با سندرم متابولیک مشخص شده بود، صورت گرفت، نشان داد که پلی‌مرفیسم نادر 1131T>C- از ژن APOA5 به شکل معنی‌داری با شیوع سندرم متابولیک همراه است.[۲۶] آلل C این پلی‌مرفیسم با غلظت افزایش یافته تری‌گلیسرید و کلسترول ـ HDL کاهش یافته همراه بود. بررسی‌های دیگری نیز این همراهی با میزان تری‌گلیسرید را تایید کرده‌اند.[۲۷] هم‌چنین پلی-مرفیسم‌های دیگری از این ژن نیز از جمله پلی‌مرفیسم c.56C>G[۲۸] و پلی‌مرفیسم c.553G>T[۱۳،۲۷،۲۹] همراهی زیادی با میزان تری‌گلیسرید پلاسما نشان داده‌اند.

آپولیپوپروتئین‌های C و نقش آن‌ها در سوخت و ساز لیپوپروتئین‌ها: آپولیپوپروتئین‌های C انسانی را به دلیل شباهت آن‌ها در توزیع در بین گروه‌های لیپوپروتئینی، وزن

i - 3' Untranslated resion

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

مولکولی پایین و خالص سازی همزمان اغلب به عنوان اعضا یک خانواده‌ی پروتئینی در نظر می‌گیرند. این لیپوپروتئین‌ها، تشکیل دهنده‌ی پروتئین‌های شیلومیکرون‌ها، VLDL و HDL هستند. در مقایسه با آپولیپوپروتئین‌های A1، B و E که پژوهش‌های وسیعی روی آن‌ها صورت گرفته و نقش مهمی در ایجاد افزایش لیپید خون و آترواسکلروز ایفا می‌کنند، تاکنون توجه کمی به آپولیپوپروتئین‌های C و نقش آن‌ها در سوخت و ساز لیپوپروتئین‌ها شده که شاید علت آن مشکلات تکنیکی در خالص سازی، تعیین ویژگی‌های آن درک ضعیف از همراهی آن با افزایش لیپید بالا و دیگر اختلالات لیپوپروتئین‌ها بوده است. در طی سال‌های اخیر دیدگاه‌های جدیدی در مورد ویژگی‌های متابولیکی APOC ها با استفاده از تکنیک‌های ترانس ژنیک در موش به دست آمده است. ژن-های کد کننده‌ی این پروتئین‌ها همگی روی کروموزوم ۱۹ قرار دارند؛ به جز APOC3 که ژن آن روی کروموزوم ۱۱ واقع شده است.

APOC1 یک پلی‌پپتید تک زنجیره‌ای با غلظت پلاسمایی حدود ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. APOC2 یک پلی پپتید تک زنجیره‌ای است که بررسی‌ها نشان داده غلظت آن در پلاسما حدود ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. APOC3 در کبد و در مقدارهای کمتر در روده ساخته می‌شود. در میان آپولیپوپروتئین‌های خانواده C، APOC3 با غلظت پلاسمایی ۱۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر فراوان‌ترین آن‌ها است. APOC ها به شکل فاقد چربی از رده‌های سلولی مختلف ترشح می-شوند و به احتمال زیاد به علت تمایل بالایشان به سطح لیپیدی به سرعت با VLDL و HDL پلاسما همراه می‌شوند. APOC3 در VLDL و ذرات بزرگتر از LDL و در ذراتی که اندکی از HDL بزرگتر هستند، توزیع وسیعی دارد. در شرایط ناشتایی APOC ها بیشتر همراه با HDL هستند، در حالی که در هنگام صرف غذا توزیع مجدد در سطح شیلومیکرون و VLDL پیدا می‌کنند. APOC4 با در نظر گرفتن بیان بسیار پایین آن در کبد و فقدان آن در پلاسما به نظر می‌رسد که نقش مهمی در سوخت و ساز لیپوپروتئین‌ها نداشته باشد.[۳۰]

تعاملات APOC ها با گیرنده‌ها و آنزیم های مسئول در سوخت و ساز لیپوپروتئین‌ها: برداشت کبدی امولسیون‌های سرشار از تری‌گلیسرید با واسطه‌ی گیرنده‌های APOE به وسیله‌ی APOC1 و APOC3 مهار می‌شود. APOC1 به طور کامل اتصال لیپوپروتئین‌ها به گیرنده‌های VLDL را مهار می‌کند، در حالی‌که APOC3 تنها اتصال شیلومیکرون‌ها و VLDL را به گیرنده‌ها مهار می‌نماید.

پژوهش‌های زیادی در پی توضیح اثر APOC ها بر لیپولیز با واسطه‌ی LPL صورت گرفته است. این پژوهش‌ها نشان داده که APOC2 اگرچه فعال‌کننده‌ی اصلی LPL است، اما در غلظت‌های بالا فعالیت آن را مهار می‌کند. برعکس APOC1 و APOC3 هر دو در مهار فعالیت LPL نقش دارند. APOC3 مهار غیر رقابتی LPL را با اثر مستقیم بر آن به عهده دارد. علاوه بر LPL این آپولیپوپروتئین‌ها روی فعالیت چند آنزیم دیگر مسئول در سوخت و ساز چربی‌ها موثر هستند. در غلظت‌های بالا APOC3 لیپاز کبدی را نیز مهار می‌کند. این اثر با قدرت کمتر در APOC2 هم مشاهده شده است. APOC1 با قدرتی معادل ۷۸٪ APOA1 فعال‌کننده‌ی آنزیم LCAT است. در حالی‌که APOC2 و APOC3 هر دو مهارکننده فعالیت آن هستند.[۳۰]

نقش ژنتیکی آپولیپوپروتئین‌های C در سوخت و ساز لیپوپروتئین‌ها:

بررسی‌هایی روی پلی‌مرفیسم‌های APOC3 انجام گرفته و گزارش‌هایی از همراهی پلی‌مرفیسم‌های ژن APOC3 با میزان تری‌گلیسرید پلاسما ارایه گردیده است که از این میان، موارد همراهی پلی‌مرفیسم Sst I با تغییرات میزان لیپیدها و احتمال بروز بیماری قلبی[۳۱] و پلی‌مرفیسم 482C>T- که بیشترین همراهی را با میزان تری‌گلیسرید پلاسما نشان داده، به تکرار گزارش شده است.[۳۱]

آپولیپوپروتئین E و نقش آن در سوخت و ساز VLDL: آپولیپوپروتئین E، گلیکوپروتئینی است متشکل از ۲۹۹ اسیدآمینه که بخشی از آپولیپوپروتئین‌های سرشار از تری-گلیسرید مانند VLDL، IDL و باقیمانده‌ی شیلومیکرون و نیز HDL های ترشح‌شده از کبد را تشکیل می‌دهد. این آپولیپوپروتئین نقش اساسی در برداشت کبدی این لیپوپروتئین‌ها با اتصال به گیرنده‌های لیپوپروتئین کبدی به عنوان لیگاند برای APOB را بر عهده دارد و بنابراین در تعدیل میزان لیپوپروتئین‌های پلاسما، تری‌گلیسریدها و کلسترول سهم دارد. اعمال دیگری نیز مانند پیشبرد خروج کلسترول ماکروفاژها، تنظیم پرولیفراسیون سلول‌های عضلات صاف عروقی، مهار تجمع پلاکت ها و تنظیم پاسخ-های ایمنی به این آپولیپوپروتئین‌ها نسبت داده شده است. بر این اساس، تصور می‌شود که APOE دارای ویژگی‌های آنتی‌آتروژنیک است. APOE دارای سه الل ε2, ε3,ε4

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

می‌باشد. رایج‌ترین الل در بین بیشتر جمعیت‌ها الل ε3 است که اسیدامینه‌ی شماره‌ی ۱۱۲ آن سیستئین و شماره‌ی ۱۵۸ آن آرژنین است. تفاوت الل ε4 با آن در جایگزینی آرژنین به جای سیستئین شماره ۱۱۲ می‌باشد، در حالی که الل ε2 در شماره ۱۵۸ هم به جای آرژنین دارای سیستئین است.

توانایی اتصال ایزوفرم E2 به گیرنده‌ی لیپوپروتئین کبدی ضعیف است و منجر به انباشته شدن VLDL و باقیمانده‌ی شیلومیکرون می‌گردد. توانایی اتصال ایزوفرم E4 به این گیرنده‌ها در شرایط آزمایشگاهی مشابه الل E3 است، اما تاثیر APOE4 روی پاک شدن لیپوپروتئین‌های سرشار از تری‌گلیسرید در داخل بدن نامعلوم می‌باشد. الل E2 با افزایش میزان تری‌گلیسرید ناشتا همراه است، در حالی که الل E4 منجر به افزایش کلسترول و LDL سرم می‌شود.[۳۲] پژوهش دیگری که ارتباط این الل‌ها را با وقوع بیماری قلبی مقایسه نموده، نشان داده است که افراد با الل E2 ۲۰٪ کمتر از حاملین الل E3 به این بیماری مبتلا می‌شوند، درحالی که این احتمال در مورد حاملین الل E4 اندکی بیشتر است.[۳۳] پژوهش دیگری که به منظور بررسی اثر این الل‌ها در بروز سندرم متابولیک انجام شد، مدارکی را ارایه نمود دال بر آن که الل E4 یک عامل خطرزای مستقل برای سندرم متابولیک می‌باشد.[۳۴]

آپولیپوپروتئین M: این آپولیپوپروتئین در سال ۲۰۰۵ کشف و اثر مهم آن در تشکیل HDL شرح داده شد، اگرچه در ساختمان شیلومیکرون، VLDL و LDL نیز یافت شده است. APOM یک لیپوکالین است که ساختمان شبیه فیلتر قهوه با یک پاکت اتصالی به لیگاند هیدروفوبیک دارد. در موش، مهار بیان کبدی آن با کمک siRNA منجر به ناپدید شدن pre-beta HDL و پدیدار شدن HDL بزرگ غیرطبیعی می‌گردد. این مشاهده پیشنهاد کننده‌ی این مفهوم می‌باشد که APOM در تشکیل pre-beta HDL و انتقال معکوس کلسترول نقش مهمی دارد. این آپولیپوپروتئین علاوه بر کبد، در کلیه نیز بیان می‌شود. APOM تولید شده توسط کلیه به مگالین که یکی از اعضا خانواده‌ی گیرنده‌های LDL است، متصل می‌شود که با بسیاری از لیپوکالین‌های توبول‌های کلیوی برهمکنش دارد.[۳۵] اثر APOM در آترواسکلروز ممکن است به وسیله‌ی تعدیل آنزیمی ذرات HDL پلاسما، افزایش خروج کلسترول از سلول‌های کفی(foam cell) و اثر آنتی-اکسیدانی HDL های دارای APOM تسهیل شود.[۳۶]

آپولیپوپروتئین D: این آپولیپوپروتئین، به صورت گلیکوپروتئینمی است که در پلاسمای انسان در ابتدا همراه با HDL یافت شده است. اگرچه APOD قابلیت اتصال به کلسترول، پروژسترون، پرگنانولون، بیلیروبین و اسیدآراشیدونیک را دارد، اما روشن نیست که آیا لیگاند فیزیولوژیک یکی از آن‌ها یا تمام آن‌ها می‌باشد. ژن APOD در بسیاری از بافت‌ها بیان می‌شود اما بیان آن در طحال، بیضه‌ها و مغز به میزان زیاد صورت می‌گیرد. این پروتئین هم‌چنین در جایگاه‌های احیا اعصاب محیطی و در مایع مغزی نخاعی بیماران با شرایط تحلیل اعصاب مانند بیماری آلزایمر انباشته می‌شود. با در نظر گرفتن این یافته‌ها APOD به احتمال زیاد در حفظ و ترمیم سیستم اعصاب محیطی و مرکزی نقش دارد. با وجود آن که نقش آن در سوخت و ساز هنوز نیاز به روشن شدن دارد، APOD به احتمال زیاد یک حامل چند لیگاندی و چند عملکردی است. این آپولیپوپروتئین می‌تواند لیگاند را از یک سلول به سلول دیگر در یک اندام حمل می‌کند، یک لیگاند را در یک اندام برای انتقال به خون به دام اندازد و یا می‌تواند یک لیگاند را از گردش خون به سوی سلول‌های اختصاصی در یک بافت حمل کند.[۳۷]

آپولیپوپروتئین H: واضح‌ترین ژنی که روی کروموزوم 17q قراردارد ژن آپولیپوپروتئین H نامیده می‌شود. آپوH یک گلیکوپروتئین تک‌زنجیره‌ای است که در پلاسما به هر دو فرم آزاد و ترکیب با ذرات لیپوپروتئین وجود دارد و در چندین مسیر شامل سوخت و ساز چربی‌ها دست اندرکار است.[۳۸]

آپولیپوپروتئین L: درسال ۱۹۷۷ آپولیپوپروتئین L برای اولین بارتوسط Duchateau و همکاران، جداسازی و گزارش شد که اولین لیپوپروتئینی است که از پانکراس ترشح می-شود. APOL در پلاسما همراه ذرات دارای APOA1 یافت می‌شود. در سال ۲۰۰۰ همین پژوهشگران گزارش کردند که بین APOL و تری‌گلیسرید پلاسما در هر دو گروه کنترل و بیماران به تری‌گلیسرید بالا همراهی معنی‌داری وجود دارد.

آپولیپوپروتئین F: پروتئین مهارکننده‌ی انتقال چربی (LTIP) که به عنوان آپولیپوپروتئین F هم شناخته می‌شود، انتقال کلسترول استر از LDL و HDL به VLDL را توسط پروتئین انتقال‌دهنده‌ی استر کلسترول (CETP) با تغییر در ظرفیت CETP تنظیم می‌کند. پژوهش مورتون و همکاران نشان داد که بین میزان LTIP و تری‌گلیسرید پلاسما همراهی وجود دارد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

سندرم متابولیک در ایران: بیماری آترواسکلروتیک قلبی که اولین عامل مرگ و میر در بالغین جوامع غربی به شمار می‌رود، به طور مشخص با سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ ارتباط دارد. مرگ و میر ناشی از این دسته بیماری‌ها در بین سال‌های ۲۰۲۰ و ۱۹۹۰ دو برابر شده و در حدود ۸۰٪ این افزایش به کشورهای در حال توسعه بر می‌گردد. در ایران با وجود فقدان داده‌های دقیق مرگ‌ومیر، شواهد کافی دال بر افزایش اهمیت بیماری‌های عروق کرونر در دست است. در حالی‌که در ۲۰ ساله اخیر، مرگ‌ومیر در بسیاری از کشورهای پیشرفته کم شده است، درهمین زمان، این میزان در ایران ۲۰-۴۵٪ افزایش داشته است. در مجموع با وجود مشخص شدن افزایش شیوع عوامل خطر قلبی ـ عروقی در ایران، هنوز مدارک کافی برای تخمین دقیق سندرم متابولیک و عوامل خطر آن که مبنایی برای ارزیابی خطر اختلالات قلبی ـ عروقی و دیابت نوع ۲ قرار بگیرد، وجود ندارد. همسو با بررسی‌های انجام شده شیوع سندرم متابولیک در ایران حدود ۳۰٪ است که از نقاط مختلف جهان غرب (۲۳٪) مانند یونان (۱۹/۸٪) و پورتو (۲۳/۹٪) بیشتر است. یک روند رو به رشد همراه با سن در هر دو جنس وجود داشته و از نظر آماری نیز معنی‌دار بوده است. این میزان از ۱۵/۶٪ در جوان‌ترین گروه به ۳۲/۸٪ در مسن‌ترین گروه رسید. شیوع سندرم در زنان بالاتر بوده است.[۱] این شیوع بالاتر می‌تواند تا حدودی با بیشتر بودن میزان چاقی در زنان و به ویژه داشتن اندازه‌ی دور کمر بیشتر نسبت به مردان توجیه شود. دیده شده که نژاد آسیایی نسبت به سفید پوستان هند و اروپایی به ناخوشی‌های ناشی از چاقی، حتی با وجود داشتن دور کمر کوچکتر مستعدتر است. این نکته با یافته‌های برخی از پژوهشگرانی که نژادهای آسیایی مانند فیلیپینی‌ها، ژاپنی-ها، کره‌ای‌ها و ساکنین آسیای جنوبی را با سفید پوستان هند و اروپایی مورد مقایسه قرار داده‌اند، تایید می‌شود.[۳۹] در کل باید گفت که سندرم متابولیک شیوع بالایی در ایران دارد و این شیوع با آمار سایر کشورهای در حال توسعه هماهنگی دارد. این مورد می‌تواند به عوامل زیادی مانند عادات غلط، غربی شدن رژیم غذایی، فقدان فعالیت فیزیکی مناسب، قومیت و عوامل ژنتیکی احتمالی وابسته باشد.

با وجود شیوع بالای سندرم متابولیک در ایران، پژوهش‌های کمی در این مورد صورت گرفته است، از آن جمله پژوهش دکتر عزیزی و همکاران که اولین بررسی انجام شده در راستای تعیین شیوع این سندرم در ایران بود که در سال ۱۳۸۲ در مرحله اول مطالعه‌ی قند و لیپید تهران (TLGS)[i] انجام شد که بررسی‌های بعدی انجام شده براساس طرح MONICA سازمان بهداشت جهانی توسط دکتر فخرزاده و همکاران آن را تایید کرد.[۳۹] هم‌چنین به منظور تعیین شیوع سندرم متابولیک بین کودکان ۹-۳ ساله، پژوهشی صورت گرفت که نشان داد شیوع کلی این سندرم در بین این گروه سنی گرچه بسیار پایین است (۰/۹٪)، ولی گروه دارای اضافه وزن به طور معنی‌داری با دو گروه دیگر از نظر شیوع سندرم متابولیک اختلاف داشت. پژوهشی که با هدف بررسی ارتباط بین تغییرات وزن، توزیع چربی بدن و خطر ابتلا به سندرم متابولیک در زنان ایرانی انجام گرفته، نشان داده که طی ۳ سال تغییرات وزن بدن و توزیع چربی بدن به طور معنی‌داری با خطر ابتلا به سندرم متابولیک ارتباط داشته است. بررسی دیگری که توسط دکتر اعتمادی و همکاران با هدف تعیین اهمیت سندرم متابولیک و اجزای آن در پیدایش دیابت انجام شد، مبین آن است که افراد غیر دیابتی مبتلا به سندرم متابولیک از نظر ابتلا به دیابت و اختلالات سوخت و ساز گلوکز در معرض خطر بیشتری در آینده هستند و این خطر در آن‌هایی که قند پلاسمای بالا، چاقی شکمی و فشار خون بالا دارند، بیشتر است. در کل می‌توان گفت که بررسی‌های انجام شده در ایران پژوهش‌هایی آماری بوده و تاکنون پژوهشی در مورد ژن-های مستعد کننده‌ی بروز این بیماری در ایران انجام و یا ارایه نشده است.

نتیجه‌گیری: در طی دهه‌ی گذشته شیوع سندرم متابولیک افزایش شگرفی داشته است. افراد مبتلا در معرض افزایش خطر ابتلا به دیابت ملیتوس، بیماری‌های قلبی ـ عروقی و به همان اندازه افزایش احتمال مرگ‌ومیر ناشی از این عوامل هستند. درک سهم ژنتیکی و شاخص‌های ژنتیکی این شرایط به ویژه با در نظر گرفتن بار وسیع اقتصادی آن بر دوش سلامت جامعه بسیار مهم است. اگرچه همان‌طور که بیان گردید عواملی مانند رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی نقش عمده‌ای در بروز آن دارند، اما آگاهی نسبت به زمینه‌های ژنتیکی مستعد کننده‌ی آن می‌تواند در پیشگیری از آن نقش به سزایی داشته باشد. با وجود آن که با توجه به پلی‌ژنیک بودن سندرم متابولیک نمی‌توان انتظار داشت که با انجام تنها یک آزمایش ژنتیکی بتوان از بروز سندرم متابولیک

i - Tehran lipid and glucose study

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

جلوگیری نموده، اما با توجه به پیشرفت‌های موجود در روش‌های ژنتیکی و سهولت انجام آن‌ها می‌توان امیدوار بود که با دسترسی آسان آزمایشگاه‌های بالینی به روش‌های ژنتیکی مانند واکنش زنجیره‌ای پلیمراز بتوان زمینه‌ی ابتلا به آن را در افراد مشخص، و با روش‌های پیشگیری مانند اصلاح رژیم غذایی، افزایش فعالیت فیزیکی تا حد زیادی از بروز آن جلوگیری کرد. با در نظر گرفتن پژوهش‌هایی که تاکنون در سطح جهانی صورت گرفته می‌توان تاحدی راجع به ژن‌هایی که بیشترین تاثیر را داشته‌اند، اظهار نظر کرد، اما با در نظر گرفتن زمینه‌های ژنتیکی متفاوت در نژادهای مختلف و آمارهای بالای ارایه شده از شیوع این سندرم در ایران، ضروری است که برای تعیین ژن‌های مستعدکننده‌ی بروز آن در ایران بررسی‌های جدی صورت بگیرد.

References

1. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. Diabetes Res Clin Pract 2003; 61: 29-37.
2. 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.
3. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care 2005; 28: 2745-9.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabetic Medicine 2006; 23: 469-80.
5. Gotoda T. [Genetic susceptibility to metabolic syndrome]. Nippon Rinsho 2004; 62: 1037-44.
6. Olofsson SO, Wiklund O, Borén J. Apolipoproteins A-I and B: biosynthesis, role in the development of atherosclerosis and targets for intervention against cardiovascular disease. Vasc Health Risk Manag 2007; 3: 491-502.
7. Daneshpour M, Mehrabi Y, Hedayati M, Houshmand M, Azizi F. A multivariate study of metabolic syndrome risk factors, using factor analysis: Tehran Lipid and Glucose. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2006; 8: 139-46. [Farsi]
8. Sobra J, Ceska R. [Genetic predisposition for the multiple metabolic syndrome. Part 4. Apolipoprotein E and lipoprotein (a)]. Cas Lek Cesk 1999; 138: 203-8.
9. Daneshpour M, Hedayati M, Eshraghi P, Hooshmand M, Azizi F. Association of apolipoprotein E gene polymorphism and lipid level in an Iranian population: Tehran Lipid and Glucose study. Iranian Journal of Diabet and Lipid 2008; 7: 399-405. [Farsi]
10. Hedayati M, Hosseinpanah F, Sarveghadi F, Tohidi M, Daneshpour M, Eshraghi P, et al. Association of Apolipoprotein E gene polymorphism and obesity in an Iranian population: Tehran Lipid and Glucose study. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2007; 9: 85-90. [Farsi]
11. Olofssn SO. The regulation of a regulator of plasma triglycerides. Arteriscler Thromb Vasc Boil 2005; 25: 1097-99.
12. Heilbronn LK, Noakes M, Morris AM, Kind KL, Clifton PM. Clifton. 360His polymorphism of the apolipoproteinA-IV gene and plasma lipid response to energy restricted diets in overweight subjects. Atherosclerosis 2000; 150: 187-92.
13. Chien KL, Chen MF, Hsu HC, Su TC, Chang WT, Lee CM, et al. Genetic association study of APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and haplotypes on triglyceride and HDL cholesterol in a community-based population. Clin Chim Acta 2008; 388: 78-83.
14. Pisciotta L, Fasano T, Calabresi L, Bellocchio A, Fresa R, Borrini C, et al. A novel mutation of the apolipoprotein A-I gene in a family with familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis 2008; 198: 145-51.
15. Hong SH, Kang BY, Park WH, Kim JQ, Lee CC. Association between apolipoprotein A2 MspI polymorphism and hypertriglyceridemia in Koreans. Hum Biol 1998; 70: 41-6.
16. Xiao J, Zhang F, Wiltshire S, Hung J, Jennens M, Beilby JP, et al. The apolipoprotein AII rs5082 variant is associated with reduced risk of coronary artery disease in an Australian male population. Atherosclerosis 2008; 199: 333-9.
17. van 't Hooft FM, Ruotolo G, Boquist S, de Faire U, Eggertsen G, Hamsten A. Human evidence that the apolipoprotein a-II gene is implicated in visceral fat accumulation and metabolism of triglyceride-rich lipoproteins. Circulation 2001; 104: 1223-8.
18. Olofsson SO, Wiklond O, Boren J. Apolipoproteins A-I and B: biosynthesis, role in the development of atherosclerosis and targets for intervention against cardiovascular disease. Vasc Health and Risk Manag 2007; 3: 491-502.
19. Charlton-Menys V. Durrington PN. Apolipoprotein A5 and hypertriglyceridemia. Clin Chem 2005; 51: 295-7.
20. O'Brien PJ, Alborn WE, Sloan JH, Ulmer M, Boodhoo A, Knierman MD, et al. The Novel Apolipoprotein A5 Is Present in Human Serum, Is Associated with VLDL, HDL, and Chylomicrons, and Circulates at Very Low Concentrations Compared with Other Apolipoproteins. Clin Chem 2005; 51: 351-9.
21. Vaessen SF, Schaap FG, Kuivenhoven JA, Groen AK, Hutten BA, Boekholdt SM, et al. Apolipoprotein A-V, triglycerides and risk of coronary artery disease: the prospective Epic-Norfolk Population Study. J Lipid Res 2006; 47: 2064-70.
22. Merkel M, Heeren J. Give me A5 for lipoprotein hydrolysis! J Clin Invest 2005; 115: 2694-6.
23. Miller M, Rhyne J, Chen H, Beach V, Ericson R, Luthra K, et al. APOC3 promoter polymorphisms C-482T and T-455C are associated with the metabolic syndrome. Arch Med Res 2007; 38: 444-51.
24. 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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

25. Olivier M, Wang X, Cole R, Gau B, Kim J, Rubin EM, et al. Pennacchio. Haplotype analysis of the apolipoprotein gene cluster on human chromosome 11. Genomics 2004; 83: 912-23.
26. Maász A, Kisfali P, Horvatovich K, Mohás M, Markó L, Csöngei V, et al. Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. Pathol Oncol Res 2007; 13: 243-7.
27. Matsunaga A, Arishima H, Niimura H, Zhang B, Uehara Y, Ohwaki K, et al. Strong linkage disequilibrium and association of -1131T>C and c.553G>T polymorphisms of the apolipoprotein A5 gene with hypertriglyceridemia in a Japanese population. Circ J 2007; 71: 746-52.
28. Henneman P, Schaap FG, Havekes LM, Rensen PC, Frants RR, van Tol A, et al. Plasma apoAV levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA5 S19W polymorphhism. Atherosclerosis 2007; 193: 129-34.
29. Tang Y, Sun P, Guo D, Ferro A, Ji Y, Chen Q, et al. A genetic variant c.553G > T in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and altered triglyceride levels in a Chinese population. Atherosclerosis 2006; 185: 433-7.
30. Jong MC, Hofker MH, Havekes LM. Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 472-84.
31. Ruiz-Narváez EA, Yang Y, Nakanishi Y, Kirchdorfer J, Campos H. APOC3/A5 haplotypes, lipid levels, and risk of myocardial infarction in the Central Valley of Costa Rica. J Lipid Res 2005; 46: 2605-13.
32. Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, Trabetti E, Girelli D, Pizzolo F, et al. ApoE epsilon2/epsilon3/epsilon4 polymorphism, ApoC-III/ApoE ratio and metabolic syndrome. Clin Exp Med 2007; 7: 164-72.
33. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlbom A, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. JAMA 2007; 298: 1300-11.
34. Sima A, Iordan A, Stancu C. Apolipoprotein E polymorphism--a risk factor for metabolic syndrome. Clin Chem Lab Med 2007; 45: 1149-53.
35. Dahlbäck B, Nielsen LB. Nielsen. Apolipoprotein M--a novel player in high-density lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2006; 17: 291-5.
36. Christoffersen C, Jauhiainen M, Moser M, Porse B, Ehnholm C, Boesl M, et al. Effect of Apolipoprotein M on High Density Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis in Low Density Lipoprotein Receptor Knockout Mice. J. Biol. Chem. 2008; 283: 1839-47.
37. Rassart E, Bedirian A, Do Carmo S, Guinard O, Sirois J, Terrisse L, et al. Milne. Apolipoprotein D. Biochim Biophys Acta 2000; 1482: 185-98.
38. Bossé Y, Pérusse L, Després JP, Lamarche B, Chagnon YC, Rice T, et al. Evidence for a major quantitative trait locus on chromosome 17q21 affecting low-density lipoprotein peak particle diameter. Circulation 2003; 107: 2361-8.
39. Fakhrzadeh H, Ebrahimpour P, Pourebrahim R, Heshmat R, Larijani B. Metabolic Syndrome and its Associated Risk Factors in Healthy Adults: APopul-ation-Based Study in Iran. Metab Syndr Relat Disord 2006; 4: 28-34.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

Review Article

Genetic Association Between Metabolic Syndrome and Apolipoproteins

Shojaei S[1], Daneshpour M[2], Halalkhor S[1], Azizi F[3], Hedayati M[2]

[1]Department of Clinical Biochemistry, Babol University of Medical Sciences, Babol; [2]Obesity Research Center, and [3]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran; I.R. Iran

e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

Received: 10/01/2011 **Accepted**: 03/03/2011

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome, a collection of risk factors for cardiovascular risk factors, refers to a cluster of symptoms, the simultaneous occurrence of which in a person is more likely than the occurrence of each perse. The criteria proposed by the International Diabetes Federation for the diagnosis of this syndrome include central obesity, increased triglycerides, decreased HDL-C, hypertension, and increased fasting blood sugar. Signs of metabolic syndrome can be determined through the interconnected physical and chemical changes in the human body, genetic and environmental factors. One of the most effective factors in metabolic syndrome is change in the lipid profiles. Based on the roles of apolipoproteins in lipid metabolism, the possibility of their role in metabolic syndrome has been documented. The aim of this review is to evaluate the genetic roles of apolipoproteins in metabolic syndrome. Overall, the evidence suggests that the apolipoproteins A particularly APOA5 more associated with this syndrome. On the other hand, despite the prominent role of apolipoprotein B in fat metabolism, there is no evidence on any correlation between B-100 apolipoprotein and lipoproteins such as HDL and triglyceride levels of the symptoms of metabolic syndrome.

Keywords: Apolipoprotein, Metabolic Syndrome, Gene

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]