مجله دیابت و لیپیدایران، تابستان ۱۳۸۷؛ دوره ۷ (شماره ٤) ٤٠٥-۳۹۹

ارتباط پلی مورفیسم آپولیپوپروتئین E با غلظت لیپیدهای سرم: مطالعه قند و لیپید تهران

مریم السادات دانشپور[۱]، مهدی هدایتی[۱]، پریسا اشراقی[۱]، مسعود هوشمند[۱]، فریدون عزیزی[۱*]

چکیده

مقدمه: در مطالعه حاضر ارتباط پلی مورفیسم آپولیپوپروتئین E بر روی تغییرات چربی، به ویژه میزان HDL-C و زیر گروه های آن در جمعیت ایرانی بررسی شده است.

روش‌ها: ۱۰۳۰ نفر شامل ٤٥۲ مرد و ۵۷۸ زن از افراد شرکت کننده در مطالعه قند و لیپید تهران جهت یک مطالعه مقطعی به طور تصادفی انتخاب شدند. میزان قند خون ناشتا، HDL-C و زیر گروه های آن، تری گلیسرید و کلسترول اندازه گیری شد. همچنین عوامل موثر در چاقی مانند نمایه توده بدنی و فشار خون اندازه گیری شدند. یک قطعه از ژن آپولیپوپروتئین E با استفاده از تکنیک PCR تکثیر شد، سپس پلی مورفیسم مورد نظر با استفاده از تکنیک RFLP مشخص شد (HhaI).

یافته ها: حضور آلل e2 ارتباط معنی داری با افزایش میزان HDL-C (مردان: mg/dl ۱۳± ٤٨ =E2 در مقابل mg/dl ۹± ٤۲ =E4 ؛ P= ۰/۰۰۹ ، زنان: mg/dl ۱۵± ۵۱ =E2 در مقابل mg/dl ۱۰± ٤٥ = E4؛ P=۰/۰۰۷)و HDL2 (مردان: mg/dl ۸± ۱۷ =E2 در مقابل mg/dl ٦ ± ۱۳ = E4؛ P=۰/۰۳۹، زنان: mg/dl ۱۰± ۲۰ =E2 در مقابل mg/dl ۷± ۱٦ =E4؛ P=۰/۰۰۷)در دو جنس مرد و زن نشان داد. این ارتباط با در نظر گرفتن اثر جنس و سن همچنان معنی دار بود.

نتیجه گیری: ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم آپولیپوپروتئین E با میزان تغییرات HDL-C و زیر گروه های آن وجود دارد. این یافته اهمیت اثر تغییرات ژنی را بر میزان سطح لیپید نشان می دهد.

واژگان کلیدی: پلی مورفیسم، Apo E، لیپید

۱- پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* ***نشانی:*** تهران، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۰۲۱-۲۲٤۳۲۵۰۰ ، نمابر: ۰۲۱-۲۲٤۳۲۵۰۹۹ پست الکترونیک:azizi@endocrine.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸٦/۱۲/۸

تاریخ پذیرش: ۸۷/۵/۲٤

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-27]

مقدمه

آپولیپوپروتئین E یک پروتئین پلاسمایی است که به عنوان یک لیگاند برای گیرنده‌های HDL عمل می کند. تداخل این لیگاند و گیرنده نقش مهمی در انتقال کلسترول و سایر لیپید ها بین سلول های مختلف بدن بازی می کند[۱]. یک پلی مورفیسم معروف در ژن ApoE، سه ایزوفرم E2، E3 و E4 را دارد[۲] که توسط سه آلل ε2، ε3 و ε4 کد می شود. تغییر در دو جایگاه ۱۱۲ و ۱۵۸، باعث تغییر دو اسید آمینه و بوجود آمدن این ایزوفرم ها و در نتیجه بروز ٦ فنوتیپ مختلف می شود[۲]. تغییرات ساختمانی و تغییر شارژ بین ایزوفرم های مختلف آپو لیپوپروتئین E در تداخل بین گیرنده‌ها و لیپوپروتئین ها و در نتیجه در متابولیسم لیپوپروتئین ها و غلظت لیپید های پلاسمایی تاثیرگذار می باشد[۱, ۳, ٤]. در مطالعات مختلف، تغییر میزان لیپید های سرمی با آلل های آپولیپوپروتئین E ارتباط نشان داده است. نتایج نشان داده اند که میزان کلسترول تام و LDL-C در حاملین E4 بیشترین مقدار و در حاملین E2 کمترین مقدار را داشته است[۵, ٦]. در عوض ارتباط بین میزان تری گلیسرید و HDL-C با تغییرات ژنتیکی آپولیپوپروتئین E، با توجه به عدم وجود اطلاعات کافی در موارد فوق الذکر در ایران، در جمعیت های مختلف به خوبی آشکار نیست[۷, ۸]. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط فراوانی آلل های آپو لیپوپروتئین E در جمعیت مورد بررسی با میزان تغییرات لیپیدها در مطالعه قند و لیپید تهران بود.

روش ها

انتخاب جمعیت مورد بررسی: جامعه مورد بررسی از میان شرکت کنندگان طرح مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شد. مطالعه قند و لیپید تهران بررسی آینده نگری است که طی چهار مرحله به منظور بررسی عوامل خطر ساز بیماری‌های غیر واگیر در ۱۵۰۰۵ نفر از جمعیت تهران انجام می شود[۹]. در مرحله دوم طرح مطالعه قند و لیپید تهران، از کلیه افراد مراجعه کننده به واحد تحقیقات قند و لیپید واقع در شرق تهران ، دو نمونه خون محیطی، لخته و حاوی ضد انعقاد EDTA گرفته شد. همچنین اطلاعات مربوط به سن، جنس، مصرف سیگار، سطح فعالیت بدنی، و بیماری عروق قلبی به صورت پرسشنامه ای ثبت شد. داده های مربوط به قد، وزن و فشار خون اندازه گیری گردید و نمایه توده بدنی (BMI، محاسبه گردید. نسبت دور کمر به دور باسن نیز محاسبه شد. جهت مطالعه پلی مورفیسم Apo E، با توجه به فراوانی آلل ها در جمعیت های دیگر، تعداد ۱۰۳۰ نمونه بطور تصادفی با نرم افزار SPSS انتخاب گردیدند. ۵ میلی لیتر از خون محیطی این افراد گرفته شد و در لوله حاوی ضد انعقاد EDTA به آزمایشگاه بیولوژی ملکولی مرکز تحقیقات غدد جهت آماده سازی ارجاع گردید.

روش های آزمایشگاهی : میزان کلسترول تام و تری گلیسرید سرم و قند خون ناشتا توسط کیت های تجاری به روش رنگ سنجی آنزیمی (پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه گیری شد. اساس جداسازی زیر گروه های متفاوت HDL، توانایی متفاوت تشکیل کمپلکس نامحلول آن ها با استفاده از روش رسوب دهی بود. در این خصوص قدرت یونی عامل تعیین کننده در تشکیل کمپلکس نا محلول هر زیر گروه است. برای اندازه گیری محتوای کلسترول HDL و زیر گروه های HDL2 و HDL3، ابتدا به کمک محلول نمکی هپارین–منگنز موجود در کیت سنجش کلسترول HDL، لیپو پروتئین‌های حاوی آپولیپوپروتئین B رسوب داده شدند و مقدار کلسترول تام HDL از محلول فوقانی آن توسط روش رنگ سنجی آنزیمی تعیین مقدار گردید. سپس از دکستران سولفات ٤ درصد (با جرم مولکولی ۱۵ تا ۲۰ کیلو دالتون)، به عنوان محلول نمکی رسوب دهنده اختصاصی استفاده شد تا قطعه HDL2 رسوب کند و محتوای کلسترول بخش محلول فوقانی آن که نشان دهنده مقدار کلسترول HDL3 می باشد، با روش رنگ سنجی آنزیمی اندازه گیری شود. مقدار کلسترول HDL2 نیز از کسر مقدار کلسترول HDL3 از مقدار کلسترول تام HDL بدست آمد[۱۰]. میزان LDL-C با استفاده از فرمول فریدوالد برای نمونه هایی که میزان تری گلیسرید آنها کمتر ازmg/dl ٤۰۰ بود محاسبه شد و افراد با سطح تری گلیسرید بالاتر از mg/dl ٤۰۰ از مطالعه حذف گردیدند. تجزیه و تحلیل تمامی نمونه ها تحت شرایط کنترل کیفیت

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-27]

داخلی مطلوب صورت گرفت. ضریب درون سنجی و برون سنجی متغیرها به ترتیب ۲ و ۰/۵٪ برای کلسترول و ٦/۱ و ۰/٦٪ برای تری گلیسرید محاسبه گردید.

آماده سازی نمونه: برای استخراج DNA ژنومی، ابتدا نمونه ها توسط بافر لیز کننده (Tris-HCl 10mmol/L,MgCl2 5mmo/L ,Triton X %1 pH 7.6) و بافر PBS شسته شدند و RBC ها از محیط حذف گردیدند ، سپس DNA توسط روش Salting Out Proteinase K استخراج گردید و DNA حاصل در ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. پس از بررسی کمی و کیفی DNA استخراجی با اسپکتروفتومتر و الکتروفورز، تکثیر یک قطعه ۲٤٤ bp از ژن Apo E با استفاده از تکنیک PCR انجام گردید. هر مخلوط PCR به حجم ۲۵ µL شامل: 10X PCR buffer , ,dNTPs mix(0.2mM) Taq DNA Polymerase (1U) $MgCl_2$(1.5mM) و جفت پرایمرهای رفت وبرگشت: 5`ACA GAA TTC GCC CCG GCC TGG TAC AC 3` و 5`TAA GCT TGG CAC GGC TGT CCA AGG A3` (تهیه شده از شرکت آرمین شگرف، تهران، ایران) بود. به هرلوله میزان ۵۰ ng از DNA استخراج شده اضافه گردید و پس از افزودن روغن معدنی استریل به نمونه ها، این لوله ها سانتریفوژ و سپس به دستگاه ترمو سایکلر (ساخت کارخانه Hybaid لندن، انگلستان) منتقل گردیدند. شرایط ترمال سایکلر پس از بهینه سازی شامل موارد ذیل بود: ۱) مرحلهDenaturation ابتدایی، ۵ دقیقه در دمای۹٤°C (یک سیکل) ،۲) مرحله Denaturation ٦۰ ثانیه دردمای۹۵°C ، ۳) مرحله Annealing ٦۰ ثانیه در دمای٦۰°C ، ٤) مرحله Extention ۱۲۰ ثانیه در دمای۷۲°C (مراحل ۲ تا ٤ ، ۳۰ سیکل تکرار شد) و ۵) مرحلهExtention نهایی ۵ دقیقه در دمای۷۲°C (یک سیکل) . کنترل صحت تکثیر PCR با استفاده از کنترل‌های مثبت و منفی بررسی گردید. صحت تکثیر قطعه مورد نظر بر روی ژل آگارز ۲٪ بررسی گردید و نمونه های تکثیر شده جهت بریده شدن با آنزیم محدودالاثر آماده گردیدند.

میزان ۱۰ µL از محصولات PCR تحت اثر هضم با ۲ U آنزیم HhaI (تهیه شده از شرکتRoche، آلمان) به مدت ۲ ساعت در دما ی ٦۵ °C انکوبه شدند. نتیجه الکتروفورز محصولات RFLP، (ژل آکریل آمید۱۲ ٪ و بافر TBE، رنگ آمیزی با اتیدیوم برماید) توسط دستگاه Transluminator مشاهده گردیدند. نمونه های حاوی ژنوتیپ E2E2 حاوی قطعات ۹۱bp و ۸۳bp می باشند که نتیجه عدم حضور جایگاه برش در 112cys و 158cys می باشد. نمونه های حاوی ژنوتیپ E3E3 نیز حاوی قطعه ۹۱bp می باشند که به دلیل عدم حضور جایگاه برش در 112cys می باشد، اما به دلیل حضور جایگاه برش در 158arg، قطعات ٤۸bp و ۳۵bp نیز دارد. ژنوتیپ E4E4 ، ژنوتیپی است که هم در دو ناحیه 112arg و 158arg جایگاه برش دارد و قطعات ۷۲bp، ٤۸bp، ۳۵bp و ۱۹bp در این افراد مشاهده می شود. افراد هتروزیگوت برای هر کدام از این آلل ها هر دو سری قطعات را دارند. ژنوتیپ های APO E در سه گروه به شرح زیر دسته بندی شدند: E2: (E2E2 و E2E3)، E3: (E3E3) و E4: (E4E4 و E3E4). پس از تعیین ژنوتیپ، افراد با ژنوتیپ E2E4 بدلیل اثرات بیولوژیک احتمالی این دو آلل که متضاد هم می باشد، هنگام بررسی ارتباط میزان HDL-C و پلی مورفیسم APO E از مطالعه حذف گردیدند.

روش های آماری: داده ها بوسیله نرم افزار SPSS تجزیه وتحلیل شد. متغیر های کمی با میانگین ± انحراف معیار و متغیر های کیفی بصورت درصد بیان شد. سطح معنی دار آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. جهت مقایسه یافته های تن سنجی، بالینی و بیوشیمیایی در دو گروه زن و مرد از آزمون t مستقل استفاده گردید. برای مقایسه درصد سه آلل در دو گروه مرد و زن از آزمون نسبت استفاده شد. از آزمون ANOVA وآزمون های چند گانه Tokey برای مقایسه یافته های آزمایشگاهی سه گروه ژنوتیپ APO E در دو جنس زن و مرد استفاده گردید.

یافته‌ها

نمونه های مورد بررسی۱۰۳۰ نفر شامل (٤۵۲ نفر مرد و ۵۷۸ نفر زن) بودند. متوسط متغیرهای بالینی و تن سنجی شامل: سن ، فشار خون، نسبت دور کمر به دور باسن، نمایه توده بدنی و همچنین متوسط میزان سرمی قند خون ناشتا، کلسترول تام، تری گلیسرید، HDL-C، HDL2-C،

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-27]

HDL3-C و LDL-C در گروه های مرد و زن به تفکیک در جدول ۱ آورده شده است. همان‌طور که در جدول مذکور مشاهده می شود، میانگین سن، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، میانگین قند خون ناشتا، میزان تری گلیسرید و میزان LDL-C مردان و زنان شرکت کننده در این مطالعه اختلاف آماری معنی داری را نشان نمی دهد.

جدول ۱- متغیرهای بالینی، تن سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک جنس در جمعیت مورد مطالعه

متغیر(واحد)	مردان (n=٤٥٢)	زنان (n=٥٧٨)
سن (سال)	۳۷±۲۰	۳۸±۱۸
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۱٤±۱۷	۱۱۲±۲۰
فشار خون دیاستولیک(mmHg)	۷۳±۱۰	۷۲±۱۰
نسبت دورکمر به دور باسن*	۰/۹±۰/۰۷	۰/۸±۰/۰۸
نمایه توده بدنی (kg/m^2) *	۲۵±۵	۲٦±۷
قند ناشتا (mg/dl)	۹٦±۲۷	۹٤±۲۸
کلسترول تام (mg/dl)*	۱۷۹±۳۸	۱۸٦±٤۳
تری گلیسیرید (mg/dl)	۱۳۸±٦۸	۱۳۳±۷۱
HDL-C (mg/dl) *	٤٤±۱۰	٤۹±۱۲
HDL 2 (mg/dl) *	۱۵±۸	۱۹±۹
HDL 3 (mg/dl) *	۲۹±٦	۳۰±۷
LDL-C (mg/dl)	۱۰۸±۳۵	۱۱۱±۳۸
E2 (٪)	۹/٤	۱۰/٤
E3 (٪)	۷۷/٦	۷٤/۳
E4 (٪)	۱۳/۰	۱۵/۳

* مقادیر P معنی دار بود (P<۰/۰۵)

مقادیر ± نشانگر Mean ± SD است.

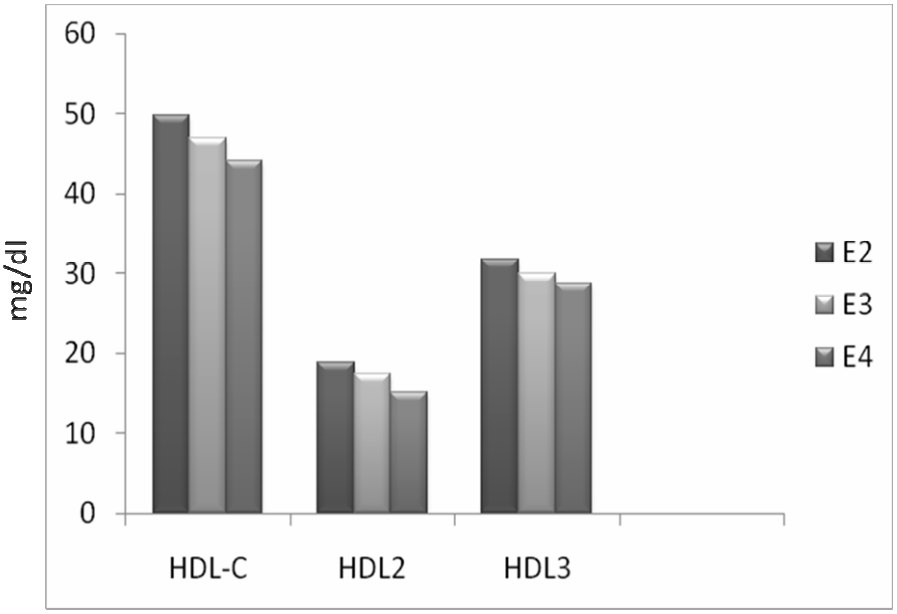
نسبت دور کمر به دور باسن در مردان به طور معنی داری بیشتر از زنان می باشد. از طرفی نمایه توده بدنی، میزان کلسترول تام، میزان HDL-C و زیر گروه های آن به طور معنی داری در زنان بیشتر از مردان می باشد. درصد فراوانی ژنوتیپ های APO E در دو جنس زن و مرد نیز تفاوت معنی داری نداشت.

در جدول ۲ متغیرهای بالینی، تن سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک جنس در سه گروه پلی مورفیسم بررسی شده اند. در این بررسی، افراد با ژنوتیپ E2E4 (٦ مرد و ۱۰ زن) به دلیل اثرات بیولوژیک احتمالی این دو آلل که متضاد هم می باشد، از آنالیز حذف گردیدند و بررسی بر روی ٤٤٦ مرد و ٥٦٨ زن انجام گردید. همان طور که مشاهده می شود، میزان HDL و زیر گروه های آن در دو جنس زن و مرد بطور معنی داری متفاوت می باشد. این ارتباط با در نظر گرفتن سن و جنس هنوز معنی دار بود. این یافته در نمودار ۱ به خوبی نشان داده شده است. همان طور که در این نمودار مشاهده می شود؛ در افرادی که حامل آلل E2 می باشند، میزان HDL-C، HDL2 و HDL3 بیشتر می باشد که با آزمون ANOVA این تفاوت معنی دار بود. تفاوت معنی داری در سایر فاکتور ها، بین سه گروه ژنوتیپ مشاهده نشد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-27]

جدول ۲- متغیرهای بالینی، تن سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک جنس در سه گروه پلی مورفیس

متغیر(واحد)	مرد (n = ٤٤٦)				زن (n=٥٦٨)			
	E2(n= ٤٢)	E3(n=٣٤٦)	E4(n=٦٠)	P	E2(n=٥٩)	E3(n=٤٢٢)	E4(n=٨٧)	P
کلسترول تام (mg/dl)	۱۷۷±۳۹	۱۷۹±۳۸	۱۸۲±۳۷	۰/۸۸۰	۱۸۵±٤۸	۱۸٦±٤۲	۱۸۷±٤٤	۰/۹٦٦
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۷۲±۹	۷۳±۱۱	۷۲±۹	۰/۲۳۰	۷۳±۹	۷۲±۱۱	۷۲±۱۱	۰/۸٤٦
نسبت دورکمر به دور باسن	۰/۹۲±۰/۰۸	۰/۹۳±۰/۰۷	۰/۹٤±۰/۰٦	۰/۸٦٦	۰/۸۳±۰/۰۷	۰/۸۵±۰/۰۹	۰/۸۵±۰/۰۹	۰/۸٤۳
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۱۲±۱۵	۱۱۵±۱۸	۱۱٤±۱٦	۰/٤۰۲	۱۱۲±۲۰	۱۱۲±۲۱	۱۱۱±۱۷	۰/۷۰٤
قند ناشتا (mg/dl)	۱۰۱±۵۱	۹۵±۲۵	۹۳±۱۷	۰/۱٦۷	۹۱±۲۵	۹۵±۲۸	۹٦±۳۲	۰/٦۲۱
تری گلیسرید(mg/dl)	۱۲۸±٦۳	۱۳۹±٦۸	۱٤۰±٦۸	۰/۵۵۱	۱٤۰±٦٦	۱۳۲±۷۰	۱۳۲±۷٦	۰/۵۸۲
LDL-C (mg/dl)	۱۰۳±۳۷	۱۰۷±۳٤	۱۱۲±۳۵	۰/۵۰۱	۱۰٦±٤۳	۱۱۰±۳۷	۱۱۵±۳۸	۰/۲۷۵
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	۲۳±۵	۲۵±۵	۲۵±۵	۰/۰٦۱	۲۸±٦	۲٦±۷	۲۷±٦	۰/۱۲۰
HDL 3 (mg/dl)	۳۱±۹	۲۹±٦	۲۹±٦	۰/۰۷۱	۳۲±۸	۳۰±۷	۲۸±۷	۰/۰۰۹
HDL-C (mg/dl)	٤۸±۱۳	٤٤±۱۰	٤۲±۹	۰/۰۰۹	۵۱±۱۵	٤۹±۱۲	٤۵±۱۰	۰/۰۰۷
HDL 2 (mg/dl)	۱۷±۸	۱۵±۸	۱۳±٦	۰/۰۳۹	۲۰±۱۰	۱۹±۹	۱٦±۷	۰/۰۰۷



نمودار ۱- تغییرات میزان HDL-C، HDL2 و HDL3 با حضور ژنوتیپ های E2، E3 و E4 در ژن APO E

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-27]

بحث

بررسی حاضر رابطه پلی مورفیسم Apo E را با میزان تغییرات لیپید در جمعیت قند و لیپید تهران مطالعه نمود. نتایج این مطالعه نشان داد که اختلاف معنی داری بین حاملین آلل های Apo E از نظر میزان HDL و زیر گروه های آن وجود دارد.

در مطالعه قند و لیپید تهران،ارزیابی های متعددی جهت بررسی تغییرات لیپید انجام شده است و یکی از مهمترین یافته های این تحقیقات، کاهش میزان HDL-C در جمعیت تهرانی می باشد[۱۱]. پلی مورفیسم های متعددی با میزان HDL-C مرتبط بوده و در مطالعات دیگران گزارش شده اند. در جمعیت مذکور ارتباط پلی مورفیسم در ژن LIPC و CETP گزارش شده است[۱۲, ۱۳]. مقالات زیادی در مورد پلی مورفیسم ژن آپولیپوپروتئین E و ارتباط آن با فنوتیپ های متعدد منتشر شده که اکثر آنها در ارتباط با بیماری های قلبی-عروقی هستند. بطور کلی نشان داده شده که حضور آلل ε2 باعث کاهش میزان کلسترول تام و حضور آلل ε4 باعث افزایش آن می شود که البته اثر کاهشی ε2 ۲ تا ۳ برابر بیشتر از اثر افزایشی ε4 می باشد[۱٤]. فراوانی پلی مورفیسم آپولیپوپروتئین E نیز در این جمعیت گزارش گردیده است[۱۵]. بررسی ارتباط حضور آلل ها در میزان HDL-C و زیر گروه های آن نشان داده که حضور آلل ε2 با افزایش میزان HDL-C و HDL2 ارتباط دارد [۷, ۱٦]. در مطالعه ای که در کشور کره در این خصوص انجام گردیده این ارتباط در زنان آشکارتر بوده است. [۱۷, ۱۸]. حضور آلل ε2 با افزایش میزان تری گلیسرید و کاهش میزان کلسترول و LDL-C نیز ارتباط داشته است[۱۸].

ارتباط بین پلی مورفیسم آپولیپوپروتئین E و میزان HDL-C در جمعیت های مختلف به خوبی شناخته نشده است[۷, ۲۱-۱۹]. در مطالعه حاضر که برای اولین بار در ایران ارتباط HDL-C و زیر گروه های آن را با پلی مورفیسم APO E بررسی کرده ، به خوبی ارتباط حضور آلل ε2 با افزایش میزان HDL-C و زیر گروه های آن را نشان داده است. حضور آلل ε2 باعث افزایش میزان HDL-C در هر دو جنس مرد و زن می شود و میزان آن در حاملین آلل ε4 کاهش پیدا می کند. این نتایج نشان می دهد که ارتباط پلی مورفیسم آپولیپوپروتئین E با تغییرات HDL-C در جمعیت های مختلف، می تواند متفاوت باشد. از نقاط قوت این مطالعه می توان به اندازه گیری زیر گروه های HDL-C در تعداد زیادی افراد اشاره نمود که مطالعات محدودی به این امر پرداخته اند. این نتایج می تواند بستر مناسبی جهت تولید داروهایی به منظور افزایش میزان HDL-C در جمعیت ایرانی فراهم آورد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از حمایت صندوق حمایت از پژوهشگران کشور و همچنین شبکه پزشکی ملکولی کشور در جهت تامین اعتبار این پژوهش، همکاران محترم آزمایشگاه بیولوژی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم خانم ها آذر دلبرپور و سارا بهنامی برای تمهید مقدمات این پژوهش کمال تشکر و قدردانی را دارند.

ماخذ

1. Mahley, R.W., Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988; 240(4852): 622-30.
2. Utermann, G., et al., Apolipoprotein E phenotypes and hyperlipidemia. *Hum Genet* 1984; 65(3): 232-6.
3. Davignon, J., R.E. Gregg, and C.F. Sing, Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8(1): 1-21.
4. Weintraub, M.S., S. Eisenberg, and J.L. Breslow, Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E. *Journal of Clinical Investigation* 1987, 80(6): 1571-1577.
5. Deiana, L., et al., Lack of influence of apolipoprotein E4 on lipoprotein levels in the island population of Sardinia. *Eur J Clin Invest* 1998. 28(4): 290-4.
6. Aguilar, C.A., et al., The apolipoprotein E4 allele is not associated with an abnormal lipid profile in a Native American population following its traditional lifestyle. *Atherosclerosis* 1999; 142(2): 409-14.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-27]

7. Tan, C.E., et al., APOE polymorphism and lipid profile in three ethnic groups in the Singapore population. *Atherosclerosis* 2003; 170(2): 253-260.
8. Frikke-Schmidt, R., Context-dependent and invariant associations between APOE genotype and levels of lipoproteins and risk of ischemic heart disease: A review. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2000; 60(233): 3-25.
9. Azizi, F., et al., Cardiovascular risk factors in the elderly: the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10(1): 65-73.
10. Miller, N.E., Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1987; 113(2 Pt 2): 589-97.
11. Azizi, F., et al., Determinants of serum HDL-C level in a Tehran urban population: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12(2): 80-9.
12 Daneshpour, M.S., M. Hedayati, and F. Azizi, Hepatic lipase C-514T polymorphism and its association with high-density lipoprotein cholesterol level in; Tehran. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(1): 101-3.
13. Daneshpour Maryam Sadat , H.M., Azizi Fereidoun TaqI B1/B2 and –629A/C cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene polymorphisms and their association with CETP activity and high-density lipoprotein cholesterol levels in a Tehranian population. Part of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Genetic and Molecular Biology* 2007; 30(4): 1039-1046.
14. Hallman, D.M., et al., The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* 1991; 49(2): 338-49.
15. Daneshpour, M.S., et al., The allele frequency of Apolipoprotein E polymorphism in an Iranian population: Tehran Lipid and Glucose study. *pejouhesh dar pezeshk i*, 2007. under published.
16. Tian, Y., et al., Study on apoE gene polymorphism and subclasses of serum high density lipoprotein in type IV hyperlipidemia. *Chinese Journal of Medical Genetics* 2005; 22(1): 96-98.
17. Shin, M.H., et al., The effect of apolipoprotein E polymorphism on lipid levels in Korean adults. *Journal of Korean Medical Science* 2005; 20(3): 361-366.
18. Liberopoulos, E., et al., Apolipoprotein E polymorphism in northwestern Greece: frequency and effect on lipid parameters. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34(3): 347-54.
19. Corella, D., et al., Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a mediterranean population: Interaction with tobacco smoking and the APOE locus. *Journal of Lipid Research* 2002; 43(3): 416-427.
20 Frikke-Schmidt, R., et al., Context-dependent and invariant associations between lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and apolipoprotein E genotype. *Journal of Lipid Research* 2000; 41(11): 1812-1822.
21. Muros, M. and C. Rodri?guez-Ferrer, Apolipoprotein E polymorphism influence on lipids, apolipoproteins and Lp(a) in a Spanish population underexpressing apo E4. *Atherosclerosis* 1996; 121(1): 13-21.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-27]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-27]