مقاله مروری

اهمیت چند شکلی های ژن های رمز کننده آپولیپوپروتیین های A-IV، A-I و E در تأثیر دریافت چربی بر سطوح HDL

سعید دعائی*، مریم غلامعلی زاده

چکیده

غلظت سرمی HDL به میزان زیادی تحت تاثیر بر هم کنش‌های ژنتیک و تغذیه قرار دارد و دریافت چربی از رژیم غذایی در مقادیر معین در افرادی که دارای پلی مورفیسم‌هایی در ژن های کد کننده آپولیپوپروتئین های A۱، A۴ و E می‌باشند، تاثیر متفاوتی بر سطوح HDL آنها نسبت به افراد با توالی طبیعی دارد. مشخص شد که افرادی که دارای پلی مورفیسم در ژن APO A۱ باشند به مصرف اسید چرب غیر اشباع (PUFA) بیشتری از سایرین به منظور حفظ سطوح HDL در مقادیر نرمال نیاز دارند. همچنین سطوح HDL افرادی که در کدون ۳۶۰ ژن کد کننده apo A-۴ دارای توالی His/Glu هستند، در هنگام مصرف چربی رژیمی افت بیشتری نسبت به سایر افراد پیدا می‌کند. در مورد APO E نیز افرادی که دارای آلل E۲ می‌باشند نسبت به افراد دارای آلل E۳ و E۴ در زمان مصرف کلسترول غذایی، HDL خونشان افت بیشتری پیدا می کند. با توجه به یافته‌های این مطالعه مروری مشخص می‌گردد که افرادی که دارای پلی مورفیسم در ژن‌های کدکننده آپولیپوپروتئین‌ها می باشند، ممکن است برای حفظ مقادیر نرمال HDL خون به دریافت چربی رژیمی متفاوت از افراد عادی نیاز داشته باشند.

واژگان کلیدی: پلی مورفیسم؛ آپولیپوپروتئین؛کلسترول HDL؛ رژیم غذایی

مقدمه :

در حال حاضر بیماری قلبی ـ عروقی[1] (CVD) علت اصلی مرگ و میر در سرتاسر جهان است و بر طبق آمار سازمان جهانی بهداشت سبب مرگ سالیانه ۱۲ میلیون نفر در جهان می گردد(۱).

در ایجاد این بیماری عوامل غیر قابل اصلاح و قابل اصلاح نقش دارند. عوامل غیر قابل اصلاح عبارتند از سن بالا، جنسیت مذکر، سابقه فامیلی بیماری قلبی عروقی و عوامل قابل اصلاح شامل استعمال سیگار، چاقی، فشار خون، فعالیت فیزیکی، دیابت ملیتوس، افزایش غلظت کلسترول LDL و کاهش غلظت کلسترول HDL می‌باشد(۲) .

لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) در روده و کبد سنتز و ترشح می‌شود و مهم ترین نقش آن انتقال معکوس کلسترول از بافتها به کبد می‌باشد(۳). تقریبا ۵۵ درصد از ترکیب HDL از پروتئین تشکیل شده است که این پروتئینها شامل آپولیپو پروتئینهای A-1,A-2,A-IV,C-I,C-II,C-III,D و E می‌باشد(۴). ارتباط سطوح پایین کلسترول HDL با افزایش بروز بیماری قلبی عروقی کاملاً به اثبات رسیده

* سعید دعایی، MSc
کارشناس ارشد علوم تغذیه و مربی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
رشت- مرکز خدمات آموزشی-مشاوره‌ای فرهنگ گستر نخبگان
پست الکترونیک: sdoaee@yahoo.com
تلفن: ۰۱۳۱۳۲۳۸۰۰۲
تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۱۰/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱/۲۰

1. Cardio vascular diseases

Archive of SID
www.SID.ir

است(۲). سطح سرمیHDL به میزان زیادی تحت تاثیر دریافت چربیهای رژیمی قرار دارد(۵). به طور معمول چربی های اشباع[۲](SFA) سطح LDL و HDL خون را افزایش می‌دهد و اسید های چرب با چند پیوند دوگانه[۳] (PUFA) سطحLDL و HDL را کاهش می دهند(۶). اگرچه پاسخ افراد به مقادیر یکسان چربی تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای با یکدیگر دارد که این مسئله را ناشی از وجود تنوع‌های ژنتیکی (پلیمورفیسم) در ژن کدکننده پروتئین‌های موجود در ساختمان HDL- C و سایر پروتئین های در گیر در متابولیسم آن می‌دانند(۷). تاکنون بیش از ۲۹ واریانت آللی برای ژن کد کننده apoE، بیش از ۲۰ واریانت آللی برای apoA-I و ۴ واریانت آللی برای apoA-IV شناسایی شده است(۷). مطالعه حاضر مروری بر تحقیقات انجام شده در زمینه تاثیر دریافت چربی رژیمی بر سطوح HDL-C در افراد دارای پلیمورفیسم در ژن‌های کدکننده آپوپروتئین‌های A-I ، A-IV ، E می‌باشد. بدین منظور مقالات منتشر شده در بین سالهای ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۰ در زمینه نقش پلیمورفیسم‌های موجود آپولیپوپروتئین‌های A-I ، A-IV ، E در اثر چربی دریافتی بر سطوح HDL جمع‌آوری و مطالعه گردید. از کلیدواژه‌های پلیمورفیسم، HDL، دریافت چربی و آپوپروتئین در جمع‌آوری مقالات استفاده شد و لیست منابع مرتبط با این مقالات نیز بررسی گردید. چکیدهای از مقالات مورد استفاده در جدول ۱ آورده شده است.

جدول شماره ۱ :مقالات چاپ شده در زمینه نقش پلی مورفیسم های ژن های کد کننده آپولیپوپروتئین ها در تأثیر دریافت چربی بر سطوح HDL

یافته‌های کلیدی	شرکت کنندگان	مداخله	گروههای ژنوتیپی	مکان مطالعه	مطالعه
سطح HDL در افراد حامل آلل A در پلیمورفیسم G/A -۷۵ با مصرف PUFA افزایش میبابد.	۱۰۷۳ مرد و ۱۲۰۷ زن	رژیم غنی از PUFA	G/A -۷۵ و A/A در ژن آپولیپوپروتئین A _ I	امریکا	اردوواس(۸)[۱]
افراد حامل آلل G/G سطوح LDL-c و آپو B پایینتری نسبت به افراد حامل آللهای G/A داشتند.	۲۸ مرد حامل آلل G/G و ۲۳ مرد حامل G/A	Fat load test	جفت بازهای G/G۷۵- و G/A ژن آپولیپوپروتئین A _ I	اسپانیا	مارین[۲] و همکاران (۹)
افراد حامل آلل A/A بیشترین کاهش را به سطح LDL-c نشان دادند.	۸۸ مرد	رژیم گام II	A/A -۷۵ و G/G و G/A ژن آپولیپوپروتئین A _ I	اسپانیا	لیستا و همکاران (۱۰)[۳]
آلل آپو ۲ A-IV با سطوح پایینتر TG سرم ارتباط داشت.	۴۱ مرد	رژیم پرچرب	کدون ۳۴۷ ، آلل T و A کدون ۳۶۰ آلل ۱ و ۲ در ژن آپولیپوپروتئین A-IV	یونان	میلتیاچس[۴] و همکاران (۱۱)
پلیمورفیسم ۱/۲ APOA IV تاثیری بر پاسخ لیپیدهای پلاسما به افزایش دریافت چربی اشباع و کلسترول نداشت.	۱۴ مرد و ۳۶ زن	رژیم غنی از چربی اشباع و کلسترول	۱ ، ۲ ApoA- IV در ژن آپولیپوپروتئین A-IV	آلمان	وگمنز[۵] و همکاران (۱۲)
سطح HDL افراد دارای آلل ۳۶۰ His نسبت به تغییر میزان چربی رژیم غذایی واکنش شدیدتری نشان داد.	۴۳ مرد	رژیم پرچرب	آلل ۳۶۰ His و ۳۶۰ Glu ژن آپولیپوپروتئین A-IV	اسپانیا	جانسن[۶] و همکاران (۱۳)
افراد حامل ژن ApoE۴ سطوح بالاتری از آپو B ، LDL-c و کلسترول تام مقایسه با افراد حامل ApoE ۳ داشتند.	۱۰۰۰ نفر	مقایسه دو ژنوتیپ ApoE از نظر سطوح کلسترول	آپو E ۴/۴ و آپو E ۳/۴ و آپو E ۳/۳ و آپو E ۲/۳ در ژن آپولیپوپروتئین E	چین	پی[۷] و همکاران (۱۴)
مصرف PUFA سبب ایجاد تاثیرات مفیدی بر افراد حامل APOE۲ و APOE دارد.	۵۶۷ نفر مرد و زن	رژیم غنی از PUFA	APOE ۲،۳،۴ در ژن آپولیپوپروتئین E	برزیل	فابیانا[۸] و همکاران (۱۵)
کلسترول توتال و LDL-c در افراد حامل آلل E۲ پایینترین سطح را در دریافت برابر چربی داشتند.	۲۳۰۰۰ مرد و زن	رژیم غنی از PUFA	ApoE ۲،۳،۴ ژن آپولیپوپروتئین E	انگلستان	وو[۹] و همکاران (۱۶)

2. Saturated fatty acids
3. Poly unsaturated fatty acids

Archive of SID
www.SID.ir

نتایج

پلیمورفیسم آپو A–I

ApoA–I که توسط ژن APOA۱ کد می شود یک پروتئین دوگانه دوست است که در برداشت کلسترول از سلول‌ها و انتقال معکوس آن به کبد نقش اساسی دارد(۶). اکثر مطالعات سطوح پایین apoA–I را به طور معکوس با بیماری عروق کرونر[4](CAD) مرتبط دانسته اند(۱۷). اگر چه در برخی مطالعات ارتباط معنی داری دیده نشده است(۱۸) و برخی نیز apoA–I را به عنوان ریسک فاکتور مستقلی برای بیماری‌های قلبی –عروقی ذکر کرده اند(۱۹).

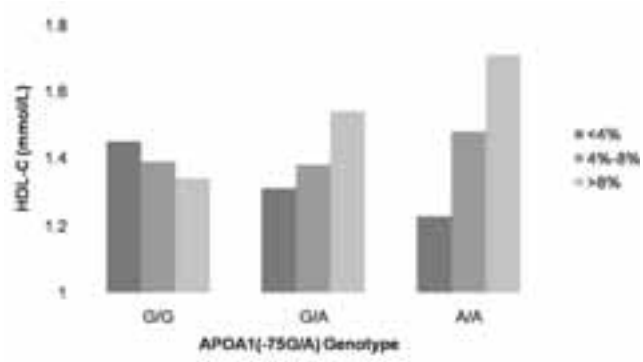
اگرچه بیش از ۲۰ واریانت آللی برای apoA-I شناسایی شده است، شناخته شده ترین پلیمورفیسم در ژن آپو A–I مربوط به حضور آلل A جای آلل رایج G در ناحیه پیشبر ژن APOA–I (در ناحیه جفت باز ۷۶- و ۸۳) می باشد(۶). بر طبق مطالعات انجام شده بر روی این پلیمورفیسم، اثر مصرف چربی PUFA رژیمی بر سطوح HDL–c در افراد دارای پلیمورفیسم در ژن نامبرده متفاوت از سایرین می‌باشد(۷). افزایش دریافت PUFA از رژیم غذایی در افراد حامل آلل A در پلیمورفیسم -G/A75 سبب افزایش غلظت HDL-c میگردد. در حالیکه در افرادی که دارای آلل هموزیگوت و رایجG هستند، با افزایش دریافت PUFA از رژیم غذایی، غلظت HDL–c سرمشان کاهش می‌یابد (شکل ۱).

اگر چه در مطالعه مارین و همکارانش تفاوتی در سطح HDL–c افراد دارای پلیمورفیسم در G/A ۷۵- ژن پیشبر APOA–I پس از دریافت رژیم پر چرب دیده نشده(۸)، اما سایر مطالعات ارتباط این تنوع ژنتیکی با غلظتهای متفاوت HDL–c را به خوبی نشان داده‌اند. (۲۲-۲۰).

پلیمورفیسمهای ژن APOA–IV

آپو A–IV به صورت یک آپولیپوپروتئین 46 KDa در روده و در زمان جذب چربی سنتز می شود. اعتقاد بر این است که آپو A–IV بر انتقال معکوس کلسترول و فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز(LPL) تأثیرگذار می باشد(۲۳).

جایگزینی G با T در کدون ۳۶۰ ژن کدکننده APOA-IV (که تحت نام APoA-IV2 شناخته میشود). باعث کاهش تریگلیسرید(TG) سرم در مقایسه با افراد دارای آلل رایج APOA-IV1 در افراد مبتلا



شکل ۱: تاثیر دریافت PUFA از رژیم غذایی در افراد حامل آلل A و G در پلیمورفیسم -G/A75 (۷)

به هیپرلیپیدمی میشود. جهش G به T در باز سوم کدون ۳۶۰ باعث جایگزینی گلوتامین با هیستیدین و خلق پروتئین جدیدی میشود که ممکن است فعال کننده قویتری برای لیپوپروتئین لیپاز باشد، در نتیجه سطح (TG) در افراد دارای این پلیمورفیسم پایینتر می‌باشد (۸).

در مطالعه وگمنز و همکارانش(۱۰) پلیمورفیسم APoAV 1/2 تاثیری بر پاسخ سطح سرمی لیپید به افزایش دریافت رژیمی اسیدهای چرب اشباع نداشته است. متا[5] و همکارانش نشان دادند که اثر پلیمورفیسم APoA–IV بر پاسخگویی لیپیدهای سرم به چربی رژیمی ممکن است تحت تاثیر جنسیت قرار بگیرد. در مردان ارتباطی بین ژنوتیپ APOA–IV و غلظت سرمی لیپیدها وجود نداشت، در حالیکه در زنان دارای هتروزیگوت APOA4 1/2 غلظت HDL–c بالاتر و غلظت TG پایینتر از زنان دارای هموزیگوت ۱/۱ بود(۲۴).

در مطالعه ای بر روی شهرنشینان و روستاییان کاستاریکایی(۲۵) نشان داده شد که افزایش دریافت چربی اشباع (از ۸/۶٪ به ۱۳/۶ ٪ از انرژی) با ۶٪ افزایش در سطح HDL–c افراد دارای حامل هموزیگوت ۱/۱ همراه بود، در حالیکه در افراد دارای آلل -APoA IV2 سطح HDL ۱۹ ٪ کاهش یافت. بنابراین مشخص شد که عوارض مصرف اسیدهای چرب اشباع در افراد دارای آلل APoA-IV2 بیش از افراد دارای آلل APoA-IV1 میباشد. مکانیسم تاثیر جهش ApOA-IV کاملاً مشخص نیست، ولی تمایل APOA- IV2 به باند شدن با لیپوپروتئینها بیشتر از APOAV1 است که میتواند سبب

4. Coronary artery diseases
5. Meta

Archive of SID
www.SID.ir

تاخیر در کلیرنس کبدی باقیماندههای شیلومیکرون شود(۲۶). همچنین ممکن است ایزوفرمهای APOA-IV بر میزان جذب چربی در روده و متابولیسم شیلومیکرون‌ها و باقیمانده‌های شیلومیکرون موثر باشند(۲۷).

پلیمورفیسم‌های APoE

آپوE هم در لیپوپروتئین‌های حاوی آپو B (مانند VLDL، LDL و IDL) و هم در لیپو پروتئین های حاوی آپوA–I (HDL) حضور دارد و در برداشت تری اسیل گلیسرول و IDL توسط کبد نقش ایفا می کند(۲۸).

تنوع در ژن آپو E منجر به ایجاد ۳ آلل E2 ، E3 ، و E4 میشود که در برگیرنده ۳ ژنوتیپ هموزیگوت(E 3/3 , E2/2و E4/4) و۳ ژنوتیپ هتروزیگوت می‌باشد.

فابیانا و همکارانش در مطالعه‌ای نشان دادند که مصرف غذاهای غنی از PUFA سبب افزایش سطوح HDL–c در افراد حامل آلل APOE2 و APOE3 میشود، در حالیکه تاثیری بر سطوح HDL–C در افراد حامل آلل APOE ندارد(۱۳).

در مطالعه سورلی[6] و همکارانش مشخص گردید که اثر پلیمورفیسم APOE بر غلظت HDL–c بستگی به پلی مورفیسم در ژن کدکننده CETP[7](پروتئین ناقل کلسترول استریفیه) دارد. بنابراین حاملین آلل E4 فقط در صورتی سطوح HDL–c پایین‌تری نسبت به افراد دارای آلل E2 و E3 داشتند که دارای ژنوتیپ B1B1 در ژن کدکننده CETP باشند. حاملین آلل E4 در صورتیکه دارای آلل B2 در لوکوس ژن CETP باشند، دارای غلظت HDL–c بالاتری نسبت به افراد با آللE3 و E4 هستند. ثابت شده است که اندازه ذرات HDL در حاملین آلل B2 بزرگتر از افراد دارای B1B2 است. بنابراین ممکن است حاوی تعداد بیشتری از APOE باشد در نتیجه ممکن است تعداد APOE در HDL در توجیه این تفاوتها اهمیت داشته باشد. در افراد B2 ذرات HDL غنی از APOE مستقل از نوع ژنوتیپ به گیرنده‌های کبدی متصل می‌شود ولی در افراد B۱ که ذرات HDL کوچکتر هستند، ژنوتیپAPOE بر میزان تمایل HDL C– بر گیرنده‌های تاثیرگذار میباشد و افراد دارای ژنوتیپ APOE4 میل بیشتری به اتصال به گیرنده‌های کبدی و برداشت HDL–c از خون دارند. این مسئله نمونهای از برهمکنشهای ژن ـ ژن میباشد که بر نحوه پاسخگویی سطوح HDL–c به دریافت رژیمی تاثیرگزار می‌باشد(۲۹).

بحث

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که اثر چربی دریافتی از طریق رژیم غذایی بر سطح HDL–c تحت تاثیر پلیمورفیسم‌های موجود در ژنهای کدکننده APOA– I ، APOA– IV و APOE قرار می‌گیرند(۸–۱۶). پلیمورفیسم‌های رایج شناخته شده در این آپولیپوپروتئینها عبارتند از آلل نادر A در پلیمورفیسم G/A -75 APoA1 ، آلل G در پلیمورفیسمAPOA-IV Gln360his و ایزوفرم‌های E2 ، E3 و E4 در ژن کدکننده APOE.

اگر چه نتایج برخی مطالعات ارتباط بین پلیمورفیسم‌های موجود در ژن‌های کدکننده لیپوپروتئین‌های HDL و ابتلا به بیماری عروق کرونر را تایید نکردند. به عنوان مثال در مطالعه فیروزرای و همکارانش که به منظور بررسی پلی مورفیسم ژن‌های آپولیپوپروتئین ها A–I و C–IV در بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر پرداختند، ارتباطی میان هیچ یک از پلی مورفیسم ها با بیماری گرفتگی عروق کرونر دیده نشد(۳۰). همچنین برخی از مطالعات نیز اثر پلی مورفیسم های موجود در این ژنها را بر نحوه اثر دریافت چربی غذایی بر سطوح HDL–c رد کرده اند. به عنوان مثال در مطالعه وگمنز و همکارانش پلیمورفیسم در ژن کدکننده APoA–IV تاثیری بر پاسخ لیپیدهای سرم به افزایش چربی رژیمی نداشته است(۱۰).

دلایل احتمالی زیادی برای توجیه این تناقضات وجود دارد. اولاً پاسخ سطوح HDL–c به چربی رژیمی تحت تاثیر دامنه گستردهای از متابولیت‌ها و ژن‌های کدکننده آنها قرار دارد. هر کدام از این ژن‌ها ممکن است تاثیر کوچکی بر عکس‌العمل HDL–c نسبت به چربی رژیمی داشته باشند و نیز ممکن است اثر یک ژن با اثر ژن دیگر تداخل داشته باشند. اکثر مطالعات بررسی‌های انجام شده تنها یکی از ژنهای مرتبط را مورد مطالعه قرار داده‌اند و به برهم‌کنش میان ژن‌های مختلف پرداخته نشده است. دومین مسئله حائز اهمیت این است که حجم نمونه‌ها در اکثر مطالعات کوچک می‌باشد و در بسیاری از مطالعات تفاوت بین هموزیگوت و هتروزیگوت بودن در یک ژن خاص و سایر عوامل مثل جنسیت، سن، شاخص توده بدن[8] BMI و ... نیز لحاظ نشد. مسئله سوم تاثیر احتمالی سایر فاکتورهای رژیمی مانند فیبر و استرولهای گیاهی بر نحوه پاسخگویی سطوح HDL–c میباشدکه ممکن است تاثیر چربی رژیمی بر سطوح HDL–c را تحت تاثیر قرار دهند.

6. Sorli
7. Cholesterol ester transfer protein

Archive of SID
www.SID.ir

نتیجه‌گیری :

تاثیر پلیمورفیسم‌های ژنهای APOE , APOA- IV , APOA- I بر سطح HDL-c در پاسخ به چربی رژیمی در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است. ولی مطالعات آتی با حجم نمونه بالا، کنترل سایر عوامل رژیمی و بررسی برهمکنشهای ژنها با یکدیگر ضروری به نظر میرسد. بررسی برهمکنشهای ژن با رژیم غذایی سبب ارتقاء سطح دانش ما در زمینه نقش رژیم غذایی در سطوح لیپوپروتئینهای خون و افزایش توانایی دانش رژیم درمانی در کاهش خطر بیماریهای قلبی عروقی خواهد داشت.

References

1. Peyser P.Genetic epidemiology of coronary artery disease.Epidemiol Rev 1997;84:80-90.
2. Weinberg, R. Effect of apolipoprotein A-IV genotype and dietary fat on cholesterol absorption in humans. J. Lipid Res 2000; 41: 2035-2041.
3. Murray R,Granner D K,Mayes D K,Rodwell D W.Harper's illustrated biochemistery.26th ed.Mc graw hill
4. publishers;2003.
5. Nelson DL,Cox MM.Lehninger principles of biochemistry.4th ed. Mc graw hill publishers;2005.
6. Kwiterovich PO, Coresh J, Derby C, et al. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A1, and other risk
7. factors in men and women with premature coronary artery disease. Am J Cardiol 1992;69:1015—21.
8. Mahan LK,Stump SS.Krause's food and nutrition therapy.11th ed.saunders publishers;2008.
9. Corella, D. Single nucleotide polymorphisms that influence lipid metabolism: Interaction with Dietary Factors. Annu Rev Nutr J.2005; 25: 341-390.
10. Jose M, Ordovas P, and Dolores Corella. Genetic Variation and Lipid Metabolism: Modulation by Dietary Factors. Urrent Cardiology Reports.2005; 7: 480-486.
11. Marin C, Gmez P, Paz E, et al.Effects of the human apolipoprotein A-I promoter G-A mutation on postprandial lipoprotein metabolism. Am J Clin Nutr 2002; 76: 310-325.
12. Lista D. Effects of variations in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster on different parameters of postparandial lipid metabolism in healthy young men. journal of lipid research 2006; 66: 1-30.
13. Miltiachous M. Effect of the 360His mutation in apolipoprotein apoA-IV on plasma HDL cholesterol response to dietary
14. fat. J. Lipid Res. 1997;38: 1995–2002.
15. Weggemans, R. Apolipoprotein A4-1/2 polymorphism and response of serum lipids to dietary cholesterol in humans. Journal of Lipid Research 2000; 41: 1623-1628.
16. Jansen S. Effect of 360His mutation in apolipoprotein A-IV on plasma HDL-cholesterol response to dietary fat. Journal of Lipid Research 1997; 38: 1995-2002.
17. 14.pei DW.Apolipoprotein E polymorphism influences lipid phenotype in Chiness familiar with familial combined hyperlipidemia.cric j-2006;70:1606-1610.
18. Fabiana A. The Influence of Nutrigenetics on the Lipid Profile: Interaction Between Genes and Dietary Habits. Biochem Genet 2010; 48: 342-355.
19. Wu K. Apolipoprotein E polymorphisms, dietary fat and fibre, and serum lipids: the EPIC Norfolk study. 2007; 28: 2930-2936.
20. Acton S, Rigotti A, Landschultz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. Science 1996;271:518-20.
21. Khan abadi B J,khosravi H M,Rafiee M, et al. Evaluation of the relationship between lipids,lipoproteins and lipoprotein-A with coronary artery disease.guilan univ med j(in Persian).2007;62:7-13.
22. Khadem-Ansari MH, Rasmi Y, Rahimi-Pour A, et al. The association between serum apolipoprotein A-I and apolipoprotein B and the severity of angiographical coronary artery disease. Sanngapore Med J. 2009;506:610-3.
23. Wang XL, Badenhop R, Humphrey KE, et al. C to T and/or G to A transitions are responsible for loss of MspI restriction site at the 5-end of the human apolipoprotein A-I gene. Hum Genet 1995;95:473-4.
24. Wang XL, Badenhop R, Humphrey KE, et al. New MspI polymorphism at +83bp of the human apolipoprotein A-I gene: association with increased circulating high density lipoprotein cholesterol levels. Genet Epidemiol 1996;13:1—10.
25. Wang XL, Liu SX, McCredie RM, et al. Polymorphism at the 5-end of the apolipoprotein A-I gene and severity of coronary artery disease. J Clin Invest 1996;98:372—7.
26. Bisgaier CL, Glickman RM. Intestinal synthesis, secretion, and transport of lipoproteins. Annu Rev Physiol 1983;45:625-36.
27. Mata P, Ordovas JM, Lopez-Miranda J, et al. ApoA-IV phenotype affects diet-induced plasma LDL cholesterol lowering. Arterioscler Thromb 1994;14:884—91.
28. Campos H, Lopez-Miranda J, Rodriguez C, et al.

Archive of SID
www.SID.ir

Urbanization elicits a more atherogenic lipoprotein profile in carriers of the apolipoprotein A-IV-2 allele than in A-IV1 homozygotes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1074—81.
29. Rader DJ, Schafer J, Lohse P, et al. Rapid in vivo transport and catabolism of human apolipoprotein A-IV-1 and slower catabolism of the apo A-IV-2 isoprotein. J Clin Invest 1993;92:1009-17.
30. Kwiterovich Jr. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol .Am J Clin nutr 2000; 72: 1275-1284.
31. Miettinen TA. Impact of ApoE phenotype on the regulation of cholesterol metabolism. Ann Med 1991;23:181-6.
32. sorli J. The effect of the apo e polymorphism on hdl-c concentrations depends on the cholesterol ester transfer protein gene variation in a southern european population. Clinica Chimica Acta 2006; 366: 196-203.
33. Firoozrai M,Ehsani AV,Hesabi B,Kia SK. Polymorphism of CIII and AI apolipoprotein genes in iranian patient with coronary artery disease.Iran Univ Med J(in Persian).2003;34:247-255.

Archive of SID

www.SID.ir