ژنتیک نوین
دوره دوازدهم، شماره ٤، زمستان ١٣٩٦
صفحه ٥١٦ - ٥٠٥

بررسی فراوانی ایزوفرم‌های ژن *APOE* و ارتباط آن با برخی فاکتورهای پاراکلینیکی در میان سالمندان مبتلا به فراموشی ناشی از افزایش سن در منطقه سیستان

Evaluation of *APOE* isoforms frequency and its association with some paraclinical factors among elderlies of Sistan suffering from age-related dementia

امینه پردل[۱]، محمد حدادی*[۱]، مریم لشکری پور[۲]

۱- دانش‌آموخته کارشناسی ارشد، استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه زابل، زابل
۲- دانشیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان

Pordel A[1], Haddadi M*[1], Lashkaripour M[2]

1- Graduated MSc Student, Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol
2- Associate Professor, Department of Psychiatry, Faculty of Medical Sciences, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: m.haddadi@uoz.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۹۶/۵/۸ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۲/۱۳)

چکیده

درجه‌ای از دمانس یا فراموشی در بسیاری از موجودات زنده ازجمله انسان همراه با افزایش سن و پیر شدن ایجاد می‌شود. این‌گونه اختلالات ممکن است ناشی از عوامل ژنتیکی و بالینی متفاوتی باشد. در این پژوهش تعیین پلی‌مورفیسم ژن *APOE* به‌عنوان مهم‌ترین فاکتور ژنتیکی شناخته‌شده برای بیماری آلزایمر، در گروهی از سالمندان مبتلا به فراموشی در منطقه سیستان صورت گرفت و ارتباط آن با وضعیت چربی خون، سطح یون‌های فلزی خون و برخی ویژگی‌های دموگرافیک مرتبط با سبک زندگی بررسی شد. هم‌چنین در پژوهش حاضر، ارتباط بین عوامل محیطی مربوط به سبک زندگی و فاکتور ژنتیکی *APOE* مورد بررسی قرار گرفت. با اخذ مجوزهای قانونی و گرفتن رضایت‌نامه از افراد شرکت‌کننده در مطالعه، پس از غربال‌گری افراد جمعیت هدف با استفاده از پرسشنامه استاندارد Mini Mental Estate Examination (MMSE) و هم‌چنین در نظر گرفتن نژاد سیستانی از گروه سالمندان بیمار و سالمندان سالم به‌عنوان شاهد نمونه خون تام تهیه شد. نمونه‌ها شامل ۵۵ فرد بیمار و ۷۰ فرد سالم بود. افراد سالم انتخاب شده از نظر سن، جنس و نژاد با گروه بیمار هم‌خوان بودند. از سرم خون آن‌ها جهت سنجش میزان چربی و میزان عناصر فلزی مس، آهن و روی استفاده شد. استخراج DNA از گلبول‌های سفید خون محیطی انجام گرفت و بررسی ژنوتیپ افراد برای ژن *APOE* با روش allele specific PCR (AS PCR) صورت پذیرفت. پارامترهای دموگرافیک شامل سن، جنسیت، سطح سواد، مصرف دخانیات و مواد مخدر، وجود سابقه خانوادگی برای بیماری و سابقه بیماری‌های قلبی و صدمه سر نیز برای هر یک از افراد بیمار و همین‌طور گروه شاهد مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بیانگر وجود فراوانی بیشتر آلل E4 ژن *APOE* در میان سالمندان بیمار نسبت به سالمندان سالم بود. شایان ذکر است که میزان HDL خون سالمندان بیمار کمتر از افراد سالم بود درحالی‌که سطح فلز روی در خون گروه شاهد کمتر از گروه بیماران بود. به‌طورکلی فراوانی زنان مبتلا به فراموشی بیش‌تر از مردان بود. هم‌چنین میانگین سطح سواد در بیماران بسیار کمتر از گروه شاهد بود درحالی‌که مصرف مواد مخدر در بین بیماران شایع‌تر از سالمندان سالم بود. در دیگر فاکتورهای بررسی شده تفاوت معناداری میان دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد.

واژه‌های کلیدی

ژن *APOE*
دمانس
سالمند
فاکتورهای بالینی

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]

مقدمه

دمانس یا زوال عقل، نوعی سندرم بالینی است که با ایجاد اختلال در حافظه و قدرت شناخت فرد، باعث اختلال در فعالیت‌های روزانه فردی و اجتماعی بیمار می‌شود (Qiu et al. 2009). بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین علت دمانس و یکی از علت‌های مهم بیماری‌زایی و مرگ‌ومیر در جهان است (Small and Cappai 2006). این بیماری برای اولین بار در سال ۱۹۰٦ توسط یک روان‌پزشک و نوروپاتولوژیست آلمانی به‌نام آلوییز آلزایمر با مشاهده ویژگی پاتولوژی بیماری شامل پلاک غیرطبیعی پروتئین بتا آمیلوئید (ذره خارج سلولی حاوی بتا آمیلوئید) و کلافه‌های نوروفیبریلر (ذره داخل سلولی حاوی پروتئین‌های تاو) در پاتولوژی مغز بیمار که با اختلالات کلامی و رفتاری مراجعه کرده بود، توصیف شد. از اولین توصیف این بیماری تاکنون، آلزایمر از یک اختلال نادر که برای اولین بار توصیف شد، به یکی از شایع‌ترین اختلالات ناتوان‌کننده در افراد مسن تبدیل‌شده‌است (Small and Cappai 2006). تئوری‌های متعددی برای بیماری آلزایمر مطرح شده‌اند که از جمله می‌توان به نقایص ژنتیکی، بیماری‌های ویروسی آهسته پیش‌رونده، نقایص فاکتورهای نوتروفیلیک، آمیلوئید، رادیکال‌های آزاد، نقایص میتوکندریایی یال و مسمویت با گلوتامات اشاره نمود (Frisoni et al. 2003; Hamdy 2001). سیستم عصبی مرکزی به‌علت نیاز به اکسیژن بالا، دارا بودن میزان بالای چربی و آنزیم‌های آنتی اکسیدان در مقایسه با بافت‌های دیگر نسبت به رادیکال‌های آزاد آسیب پذیرتر است. پدیده مهم دیگر در این بیماری تغییر در هموستاز مس، آهن و روی عنوان شده‌است (Alzheimer 1907).

در واقع عوامل ژنتیکی و محیطی و اثرات متقابل آن‌ها می‌تواند در بروز و پیشرفت بیماری مؤثر باشد. تنوع در سن بروز، الگوهای نوروپاتولوژی و طول بیماری نیز ممکن است متأثر از برهمکنش‌های ژنتیک و محیط باشد. در برخی از افراد، علائم بیماری پیش از سن ٦٥ سال بروز می‌کند درحالی‌که اکثر بیماران نوع دیررس بیماری را دارند، که در سنین ٦٥ سال و بالاتر رخ می‌دهد. در حال حاضر، کاهش ریسک پیشرفت بیماری آلزایمر اکثرا وابسته به تغییر سبک زندگی و یا پیشگیری از بروز بیماری‌های خاصی که خطر بیماری را افزایش می‌دهند، است (Ballard et al. 2011).

توانایی شناختی در افراد، تحت تأثیر ترکیبی از شرایط تحصیلی، شغلی و میزان فعالیت‌های ذهنی است. عدم فعالیت‌های فیزیکی و ورزش، چاقی در میانسالی، مصرف الکل و سیگار کشیدن مهم‌ترین عوامل خطر میانسالی برای بیماری آلزایمر هستند. بسیاری از شرایط پزشکی قابل درمان مانند سکته مغزی، دیابت، فشارخون میانسالی و کلسترول بالای میانسالی نیز در افزایش ریسک بیماری آلزایمر مؤثر می‌باشد (Ballard et al. 2011).

برای بیماری آلزایمر به‌عنوان یک بیماری چندژنی، ژن‌های مختلفی ممکن است تاثیر گذار باشند. بسیاری از چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی در این رابطه بررسی شده و ارتباط برخی از آن‌ها با بیماری آلزایمر ثابت شده‌است (Karch and Goate 2015). با این وجود، یکی از عوامل ژنتیکی که به‌طور مداوم در آلزایمر درگیر می‌باشد، آلل خاصی از ژن آپولیپوپروتئین E (*APOE*) است (Haddadi et al. 2016). این ژن بر روی کروموزوم شماره‌ی ۱۹ قرار دارد که دارای ۳/۷ کیلو جفت‌باز و ٤ اگزون می‌باشد (Lyall et al. 2014). *APOE* که به‌طور عمده در کبد سنتز می‌شود. هم‌چنین این ژن در سیستم عصبی مرکزی نیز به‌واسطه‌ی آستروسیت‌ها و میکروگلیاها سنتز می‌شود. تنوع در ۲ پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNPs) درون ژن *APOE*، rs429358 و rs7412 باعث ایجاد ایزوفرم‌های مختلف آن می‌شود. این ژن دارای سه آلل E2، E3 و E4 می‌باشد که با شش فرم ترکیبی مختلف شامل E2/2, E3/3, E4/4, E2/3, E2/4, E3/4 در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. سه ایزوفرم E2، E3 و E4 در یک جابجایی آمینواسیدی در رزیدیوهای ۱۱۲ و یا ۱۵۸ متفاوت هستند. آلل *APOE*3 (Cys112, Arg158) به‌عنوان آلل والدینی در نظر گرفته می‌شود و جابجایی‌های آمینو اسیدی در موقعیت ۱۱۲ (Cys→Arg) و ۱۵۸ (Arg→Cys) به‌ترتیب منجر به سنتز محصولات آللی *APOE*4 (Arg112, Arg158) و *APOE*2 (Cys112, Cys158) می‌شود.

آلل E4 به‌عنوان مهم‌ترین عامل خطر ژنتیکی ابتلا به آلزایمر مورد شناسایی قرار گرفته است. در اغلب جمعیت‌ها اکتساب یک آلل E4 ریسک ابتلا به بیماری را افزایش می‌دهد و اکتساب دو آلل،

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]

این احتمال را به مراتب بیش‌تر می‌کند. ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به آلزایمر حداقل یک کپی از این آلل را دارا هستند. در افرادی هم که دارای ژنوتیپ E4/E4 هستند خطر ابتلا به بیماری تا حدود ۱۶ برابر افراد دیگر افزایش می‌یابد. وجود هر آلل E4 خطر ابتلا به بیماری را به سوی سنین پایین‌تر سوق می‌دهد. اساس ملکولی این امر به‌طور قطع مشخص نیست، اما مکانیزم‌های متعددی برای آن پیشنهاد شده‌است که در این میان میانکنش با پروتئین تائو[1]، کاهش پتانسیل پاک‌سازی قطعات آمیلوئید بتا و هم‌چنین کاهش خاصیت آنتی اکسیدانی *APOE* دارای آلل E4 از اهمیت بیش‌تری برخوردارند. علاوه بر این، بررسی‌های علمی ارتباط بین ژنوتیپ *APOE* و سطح بیومتال‌هایی نظیر روی را اثبات کرده‌اند. با این وجود، مشاهدات و مطالعات در این زمینه هم‌چنان بحث‌برانگیز است و پژوهش‌های گسترده‌ای در این حوزه در حال انجام است. در پژوهش حاضر، بررسی مختصری بر عوامل محیطی مربوط به سبک زندگی و فاکتور ژنتیکی *APOE* در بروز فراموشی ناشی از افزایش سن در سالمندان منطقه سیستان صورت گرفت. هدف کلی این تحقیق بررسی وضعیت عوامل محیطی و ژنتیکی دخیل در دمانس افراد مسن و ارتباط احتمالی بین این مجموعه عوامل بود.

مواد و روش‌ها

با رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی تدوین شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و با اخذ مجوزهای قانونی و گرفتن رضایت‌نامه از تک تک افراد شرکت کننده در مطالعه، جامعه آماری شامل ۵۵ بیمار سالمند مبتلا به دمانس و ۷۰ فرد سالم می‌باشد. افراد بیمار شامل ۳۵ زن با میانگین سنی ۶۳/۶ سال و تعداد ۲۰ مرد دارای متوسط سنی ۶۳/۳ سال بودند که در خانه سالمندان شهید خدری زابل نگهداری می‌شدند. گروه سالم شامل ۴۵ زن دارای متوسط سن ۶۴/۲ سال و ۲۵ مرد با میانگین سنی ۶۴/۶ سال بود. وجود یا عدم وجود دمانس در افراد مورد مطالعه توسط معاینات پزشکی متخصص مغز و اعصاب و با استفاده از پرسشنامه MMSE تایید شد. حداکثر امتیاز لحاظ شده در پرسشنامه MMSE ۳۰ می‌باشد. سالمندانی که امتیاز کمتر از ۱۵ کسب کردند به‌عنوان مبتلایان به دمانس طبقه‌بندی شدند. لازم به ذکر است افراد گروه شاهد دارای سطح قند خون نرمال بودند. اطلاعات دموگرافیک همه افراد جمعیت هدف ثبت شد. این اطلاعات شامل سن، جنسیت، سطح تحصیلات، مصرف دخانیات و اعتیاد به مواد مخدر، تجربه حمله قلبی و آسیب‌های فیزیکی به سر و وجود سابقه خانوادگی بیماری بود.

از هر شخص مقدار پنج میلی‌لیتر نمونه خون جهت استخراج DNA و سنجش چربی خون، سطح عناصر فلزی آهن، مس و روی گرفته شد. استخراج DNA به روش Salting out انجام گرفت. برای این منظور، ابتدا دو نوع بافر لیز کننده تهیه شد. بافر ۱ حاوی مقدار ۱/۵۷ گرم TrisHcl، ۱/۰۱ گرم $MgCl_2$، ۶۶ میلی‌لیتر Triton X100 و ۱۱۰ گرم ساکارز بود که با آب‌مقطر به حجم یک لیتر رسانده و pH=8 برای آن لحاظ شد. برای تهیه بافر ۲ لیزکننده مقدار ۱/۵۷ گرم TrisHcl، ۳/۷۵ گرم EDTA و ۳/۳۴ گرم سیترات سدیم را با آب‌مقطر به حجم یک لیتر رسانده و این محلول باید دارای pH=8 باشد. به ۵۰۰ میکرولیتر نمونه خون تام ۸۰۰ میکرولیتر بافر ۱ افزوده، پس از دو دقیقه انکوباسیون در دمای اتاق، به مدت ۲ دقیقه با دور ۷۰۰۰ سانتریفیوژ می‌کنیم. به رسوب حاصل ۴۰۰ میکرولیتر از بافر ۲ و ۶۰ میکرولیتر SDS ۱۰ درصد افزوده و به مدت ۱۵ دقیقه همراه با سه بار متناوب ورتکس انکوبه شد. در دمای اتاق NaCl اشباع و کلروفرم را به محلول اضافه کرده پس از ورتکس، محلول به مدت ۲ دقیقه در دور ۷۰۰۰ سانتریفیوژ شد. محلول رویی به لوله جدید انتقال داده و به آن ۸۰۰ میکرولیتر ایزوپروپانل سرد اضافه و در دمای ۴ درجه به مدت یک ساعت قرار داده شد. سپس محلول در دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ شده (۲ دقیقه)، محلول رویی را دور ریخته و ۸۰۰ میکرولیتر الکل ۷۰ درصد به رسوب اضافه کرده و کمی هم می‌زنیم. دوباره به مدت ۲ دقیقه در دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ شده و رسوب را در انکوباتور به مدت ۲۰ دقیقه قرار داده تا تمامی الکل تبخیر شود. در پایان ۱۰۰ میکرولیتر آب‌مقطر به لوله اضافه کرده و به مدت ۲۴ ساعت در ۴ درجه قرار داده شد. پس از طی مراحل مذکور، نمونه استخراج شده DNA آماده و در منفی ۲۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

[1] Tau protein

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]

به‌منظور بررسی کیفیت DNA استخراجی از الکتروفورز ژل آگارز دو درصد استفاده شد. هم‌چنین با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر غلظت DNAهای استخراجی نیز اندازه‌گیری شد. PCR مورد استفاده در این پژوهش AS–PCR بود. این روش، روشی متداول و ارزان‌تر از روش‌های دیگر برای تشخیص SNP می‌باشد که شبیه PCR معمولی می‌باشد (Wenham et al. 1991). در این روش از پنج آغازگر شامل دو آغازگر رفت و یک آغازگر برگشتی مشترک استفاده شده: ۲ آغازگر برای جایگاه سیستئین و دو آغازگر دیگر برای جایگاه آرژنین که هر کدام کدون خاصی را تکثیر می‌کنند (Yang et al. 2007). آغازگرهای مربوط به جایگاه سیستئین در یک تیوپ و آغازگرهای مربوط به آرژنین در تیوپ دیگری ریخته می‌شود. توالی آغازگرهای سیستئین Cys 158: 5'-ATGCCGATGACCTGCAGAATT-3' و Cys 112: 5'-CGCGGACATGGAGGACGTTT-3' و توالی آغازگرهای آرژنین Arg 158: 5'-ATGCCGATGACCTGCAGAATC-3′ و Arg 112: 5′-CGCGGACATGGAGGACGTTC-3′ و آغازگر برگشتی مشترک Reverse: 5′-GTTCAGTGATTGTCGCTGGGCA-3' می‌باشد. مراحل واکنش PCR برای جایگاه سیستئین و جایگاه آرژنین به‌ترتیب در جداول ۱ و ۲ آورده شده‌است.

پس از انجام PCR محصولات آن برای شناسایی ژنوتیپ‌ها روی ژل الکتروفورز بارگزاری شد. قطعه ۵۸۸ bp و قطعه ۴۵۱bp به‌ترتیب مربوط به کدون ۱۱۲ و ۱۵۸ می‌باشند. وضعیت تنوع ژنوتیپی و طول قطعات تولید شده در فرایند AS-PCR در جدول ۳ و شکل ۱ نشان داده شده‌است.

جدول ۱- برنامه تنظیم شده برای انجام PCR جهت تکثیر ژن *APOE* جایگاه سیستئین

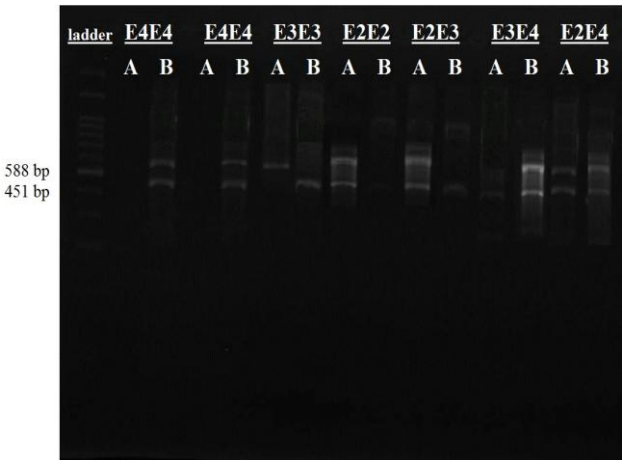
زمان (ثانیه)	دما (°C)	مراحله
۹۰۰	۹۵	دناتوراسیون اولیه
۳۰	۹۵	دناتوراسیون
۳۰	۵۹	اتصال
۳۰	۷۲	طویل شدن
۴۲۰	۷۲	بسط نهایی

جدول ۲- برنامه تنظیم شده برای انجام PCR جهت تکثیر ژن *APOE* جایگاه آرژنین

زمان (ثانیه)	دما (°C)	مراحله
۹۰۰	۹۵	دناتوراسیون اولیه
۳۰	۹۵	دناتوراسیون
۳۰	۵۵	اتصال
۳۰	۷۲	طویل شدن
۴۲۰	۷۲	بسط نهایی

جدول ۳- تنوع طول قطعات محصول AS-PCR برای ژنوتیپ‌های مختلف *APOE*

ژنوتیپ	اسید آمینه ۱۱۲ ام ایجاد کننده قطعه ۵۸۸ جفت‌بازی	اسید آمینه ۱۵۸ ام ایجاد کننده قطعه ۴۵۱ جفت‌بازی
E2E2	Cys	Cys
E3E3	Cys	Arg
E4E4	Arg	Arg
E2E3	Cys	Cys, Arg
E2E4	Cys, Arg	Cys, Arg
E3E4	Cys, Arg	Arg



شکل ۱- تصویر ژل نتایج حاصل از الکتروفورز محصولات AS-PCR برای ژن *APOE*

سنجش سطح یون‌های فلزی با استفاده از دستگاه Atomic Absorption Spectroscopy مدل W.N300W ساخت شرکت Konik انجام شد. تعیین پروفایل چربی نمونه‌های سرم خون نیز با استفاده از دستگاه Bio Analyzer صورت گرفت.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]

برای تجزیه نتایج داده‌های مربوط به فراوانی ایزوفرم‌های *APOE* میزان OR و تعادل هاردی واینبرگ جمعیت اندازه‌گیری شد. برای تعیین میزان OR از نرم‌افزار آنلاین www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php و برای بررسی تعادل هاردی واینبرگ از نرم‌افزار آنلاین www.had2know.com/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html استفاده شد. هم‌چنین نتایج به‌دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPAW v.19، با استفاده از آزمون‌های One-way ANOVA، t-test مستقل و همبستگی پیرسون انجام گرفت.

نتایج

تعداد افراد شرکت کننده در این مطالعه ۱۲۵ نفر می‌باشد. از این تعداد، ۷۰ نفر گروه شاهد و ۵۵ نفر گروه بیمار که افراد در گروه شاهد و بیمار از لحاظ جنس و نژاد همسان شدند. میانگین مقادیر اندازه‌گیری شده‌ی مربوط به پروفایل چربی و سطوح یون‌های فلزی نمونه‌های سرم و امتیاز تست MMSE افراد سالم و بیمار به‌ترتیب در جداول ٤ و ٦ نشان داده شده‌است.

وجود همبستگی میان فاکتورهای مربوط به سن، سطح حافظه، وضعیت چربی خون و میزان یون‌های فلزی با آزمون پیرسون انجام شد. نتایج این بررسی در جدول ٦ خلاصه شده‌است. از میان همه انواع همبستگی‌ها یک همبستگی مثبت میان میزان کلسترول (میانگین = ۱۷۲/۷۳ و انحراف معیار = ۳۸/۰۵) و سطح آهن خون (میانگین= ۰/۳۵ و انحراف معیار =۰/۱۷۳) وجود دارد ($r = 0.249, P<0.05, n = 70$) (جدول ۵).

آزمون پیرسون برای ویژگی‌های گروه بیماران نیز به‌کار برده شد و نتایج مربوطه در جدول ۷ آورده شده‌است. از مهم‌ترین همبستگی‌ها می‌توان به همبستگی منفی بین میزان LDL (میانگین =۱۰۵/٤۷ و انحراف معیار = ٤۱/۹٤) و سن (میانگین = ۷۷/٤٤ و انحراف معیار = ۱۱/٦۲) ($r = -0.32, P<0.05, n = 55$) و همبستگی منفی میان سطح یون مس موجود خون (میانگین= ۰/۲ و انحراف معیار =۰/۰٤) و سن (میانگین = ۷۷/٤٤ و انحراف معیار = ۱۱/٦۲) اشاره کرد ($r = -0.293, P<0.05, n = 55$).

فراوانی ژنوتیپی و آللی چند شکلی رایج E2، E3 و E4 در ژن *APOE* در جمعیت مورد مطالعه، بررسی شد. برای ادامه‌ی بررسی‌ها و برقراری ارتباط بین دو گروه بیمار و سالم، ابتدا تعادل هاردی واینبرگ برای این ژن بررسی شد. فراوانی‌های ژنوتیپی چندشکلی رایج ژن *APOE* در گروه‌های سالم و بیمار از تعادل هاردی وینبرگ تبعیت کرد ($P>0.05$).

با بررسی فراوانی آللی مشخص شد که حضور آلل E4 به‌صورت معنی‌داری در افراد مبتلا به آلزایمر بیش‌تر است، بدین‌صورت که آلل E4 خطر بیماری آلزایمر را بیش از سه برابر افزایش می‌دهد ($OR=3.03, CI=1.30-7.05, P<0.05$).(جدول ۹).

هم‌چنین برای بررسی تأثیر جنسیت در پراکنش ژنوتیپی و آللی این چندشکلی فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی برای دو گروه سالم و بیمار در دو جنس آورده شده‌است (جداول ۱۰ و ۱۱).

جدول ٤- آمار توصیفی گروه سالم

فاکتور مورد سنجش	میانگین	انحراف معیار
Age (year)	۷۳/٦۱	۱۲/۷٦
MMSE	۲۹/٤٦	۱/۰۱
TG (mg/dl)	۱٤٥/۷۳	٥٤/۲٤
*Chol (mg/dl)	۱۷۲/۷۳	۳۸/۰٥
HDL (mg/dl)	٤٤/٤۷	٦/٤۳
LDL (mg/dl)	۱۰۰/٥۰	۳۷/۸۸
*Fe (ppm)	۰/۳٥	۰/۱۷۳
Zn (ppm)	۰/۲۸	۰/۰۷۹
Cu (ppm)	۰/۲۰	۰/۰۷۲

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]

جدول ۵- ضرایب همبستگی پیرسون میان سن، سطح حافظه و فاکتورهای پاراکلینیکی افراد سالم

		Age	MMSE	Chol	HDL	LDL	TG	Fe	Zn	Cu
Chol	Pearson Correlation	۰	۰/۰۲۹	۱	-۰/۳۹۲**	۰/۹۵۶**	۰/۵۰۳**	۰/۲۴۹*	۰/۰۲۴	۰/۰۲۹
	Sig. (2-tailed)	۰/۴۴۷	۰/۸۱۳		۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۳۸	۰/۸۴۱	۰/۸۱۲
	N	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰
HDL	Pearson Correlation	۰/۱۸۱	۰	-۰/۳۹۲**	۱	-۰/۴۹۴**	-۰/۳۱۹**	۰	۰/۰۲۷	۰
	Sig. (2-tailed)	۰/۱۳۴	۰/۲۴۹	۰/۰۰۱		۰/۰۰۱	۰/۰۰۷	۰/۰۷۰	۰/۲۵	۰/۰۵۵
	N	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰
LDL	Pearson Correlation	۰/۰۸۰	۰/۰۶۱	۰/۹۵۶**	-۰/۴۹۴**	۱	۰/۳۰۹**	۰/۲۸۲*	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱
	Sig. (2-tailed)	۰/۵۱۲	۰/۶۱۷	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱		۰/۰۰۹	۰/۰۱۸	۰/۹۲۸	۰/۹۲۸
	N	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰
TG	Pearson Correlation	۰	۰/۰۲۴	۰/۵۰۳**	-۰/۳۱۹**	۰/۳۰۹**	۱	۰/۰۷۲	۰/۰۹۲	۰/۳۰۴*
	Sig. (2-tailed)	۰/۵۰۸	۰/۸۴۳	۰/۰۰۱	۰/۰۰۷	۰/۰۰۹		۰/۵۵۱	۰/۴۴۸	۰/۰۱۰
	N	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰
Fe	Pearson Correlation	۰	۰	۰/۲۴۹*	۰	۰/۲۸۲*	۰/۰۷۲	۱	۰/۰۳۴	۰
	Sig. (2-tailed)	۰/۰۷۵	۰/۳۵۶	۰/۰۳۸	۰/۰۷۰	۰/۰۱۸	۰/۵۵۱		۰/۷۸۲	۰/۷۵۴
	N	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰
Cu	Pearson Correlation	۰	۰/۱۰۴	۰/۰۲۹	۰	۰/۰۱۱	۰/۳۰۴*	۰	۰	۱
	Sig. (2-tailed)	۰/۸۵۱	۰/۳۹۳	۰/۸۱۲	۰/۰۵۵	۰/۹۲۸	۰/۰۱۰	۰/۷۵۴	۰/۸۸۹	
	N	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰

**همبستگی در سطح ۰/۰۱ معنی‌دار است (دو طرفه). * همبستگی در سطح ۰/۰۵ معنی‌دار است (دو طرفه).

تجزیه رگرسیون لجستیک بیانگر عدم تفاوت فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی *APOE* بین دو جنس گروه بیمار و سالم بود ($P> 0.05$) مقادیر و میزان‌های مربوط به تک تک عوامل پاراکلینیکی به‌صورت کلی با آزمون‌های One-way ANOVA و t-test در بین افراد سالم و بیمار مطالعه و نتایج به‌دست آمده در جدول ۱۲ نشان داده شده‌است. امتیاز تست MMSE نیز بررسی شد و مقدار آن در جمعیت بیماران کمتر از جمعیت افراد سالم بود. مقایسه تست MMSE بیانگر تفاوت معنی‌دار این پارامتر در دو گروه شاهد و بیمار بود ($F_{(1,123)}= 2312.59, P<0.001, n=125$).

سنجش تفاوت میان فاکتور مصرف دخانیات و مواد مخدر با استفاده از آزمون t مستقل انجام شد که ۱۰ نفر در بیماران و ۱ نفر در میان افراد سالم مواد مخدر مصرف می‌کردند، نتیجه این آنالیز بیانگر تفاوت معنی‌دار میزان مصرف دخانیات در بین افراد بیمار نسبت به افراد سالم بود ($P<0.01$ by t-test). تفاوت معنی‌داری میان سطح تحصیلات در بین افراد بیمار نسبت به افراد سالم بود ($P<0.001$ by t-test).

جدول ٦- آمار توصیفی گروه بیمار

فاکتور مورد سنجش	میانگین	انحراف معیار
Age (year)	۷۷/٤٤	۱۱/٦۲
MMSE	۱۲/۰۷	۲/۸۰
TG (mg/dl)	۱۷۷/۲۰	۵۳/۱۹
Chol (mg/dl)	۱۷۳/۷۵	٤٦/۹۵
HDL (mg/dl)	۳۹/۵۸	۷/۵۷
LDL (mg/dl)	۱۰۵/٤۷	٤۱/۹٤
Fe (ppm)	۰/٤۲۹	۰/۲٤
Zn (ppm)	۰/۳۵	۰/۱۱
Cu (ppm)	۰/۲۰	۰/۰٤

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]

جدول ۷- ضریب همبستگی پیرسون میان سن، سطح حافظه و فاکتورهای پاراکلینیکی افراد بیمار

		Age	MMSE	Chol	HDL	LDL	TG	Fe	Zn	Cu
Age	Pearson Correlation	۱	۰/۰۵۵	۰	۰/۰۶۷	-۰/۳۲۰*	۰	۰/۱۴۴	۰	-۰/۲۹۳*
	Sig. (2-tailed)		۰/۶۹۱	۰/۰۵۳	۰/۶۲۷	۰/۰۱۷	/۲۸۲۰	۰/۲۹۴	۰/۴۷۹	۰/۰۳۰
	N	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵
Chol	Pearson Correlation	۰	۰	۱	۰	۰/۹۱۱**	۰/۳۰۳*	۰	۰/۰۵۹	۰/۱۰۱
	Sig. (2-tailed)	۰/۰۵۳	۰/۵۹۲		۰/۱۴۳	۰/۰۰۱	۰/۰۲۵	۰/۸۷۵	۰/۶۶۷	۰/۴۶۳
	N	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵
LDL	Pearson Correlation	-۰/۳۲۰*	۰	۰/۹۱۱**	۰	۱	۰/۱۴۷	۰	۰	۰/۱۶۶
	Sig. (2-tailed)	۰/۰۱۷	۰/۶۹۱	۰/۰۰۱	۰/۰۶۶		۰/۲۸۵	۰/۵۹۴	۰/۶۲۹	۰/۲۲۵
	N	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵
TG	Pearson Correlation	۰	۰	۰/۳۰۳*	۰/۱۶۲	۰/۱۴۷	۱	۰/۰۳۳	۰	۰/۰۰۲
	Sig. (2-tailed)	۰/۲۸۲	۰/۸۹۷	۰/۰۲۵	۰/۲۳۷	۰/۲۸۵		۰/۸۱۳	۰/۶۲۳	۰/۹۹۰
	N	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵
Zn	Pearson Correlation	۰	۰/۰۱۸	۰/۰۵۹	۰	۰	۰	۰/۲۱۸	۱	-۰/۲۷۱*
	Sig. (2-tailed)	۰/۴۷۹	۰/۸۹۹	۰/۶۶۷	۰/۴۴۰	۰/۶۲۹	۰/۶۲۳	۰/۱۰۹		۰/۰۴۵
	N	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵
Cu	Pearson Correlation	-۰/۲۹۳*	۰	۰/۱۰۱	۰	۰/۱۶۶	۰/۰۰۲	۰/۰۱۲	-۰/۲۷۱*	۱
	Sig. (2-tailed)	۰/۰۳۰	۰/۳۷۸	۰/۴۶۳	۰/۵۱۵	۰/۲۲۵	۰/۹۹۰	۰/۹۳۰	۰/۰۴۵	
	N	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵	۵۵

**همبستگی در سطح ۰/۰۱ معنی‌دار است (دو طرفه).

*همبستگی در سطح ۰/۰۵ معنی‌دار است (دو طرفه).

جدول شماره ۸- مقایسه‌ی فراوانی‌های ژنوتیپی چند شکلی‌های ژن *APOE* در دو گروه شاهد و بیمار

ژنوتیپ	سالم (%) N	بیمار (%) N	OR	95% CI	p-value
E3E3	٤٧ (٦٧/١)	٣٠ (٥٤/٥)	١	-	-
E2E2	٣ (٤/٢)	٢ (٣/٦)	١/٠٤	٠/١٦-٦/٦٢	٠/٩٦
E4E4	٠	٢ (٣/٦)	٧/٧٨	٠/٣٦-١٦٧/٧٩	٠/١٩
E2E4	٢ (٢/٨)	٣ (٥/٤)	٢/٣٥	٠/٣٧-١٤/٨٩	١/٠٠
E3E2	١١ (١٥/٧)	٦ (١١)	٠/٨٥	٠/٢٨-٢/٥٥	٠/٧٧٨٥
E3E4	٧ (١٠)	١٢ (٢١/٨)	٢/٦٨	٠/٩٥-٧/٥٨	٠/٠٦
تعداد کل	٧٠	٥٥	-	-	-

تفاوت معنی‌داری میان سطح تحصیلات در بین افراد بیمار نسبت به افراد سالم بود ($P<0.001$ by t-test). افراد بیمار دارای سطح تحصیلات پایین‌تر نسبت به افراد سالم بوده‌اند. از نظر فاکتورهایی مانند آسیب مغزی، سابقه خانوادگی بیماری و وضعیت تاهل تفاوت قابل ملاحظه‌ای میان بیماران و افراد سالم وجود نداشت.

بحث

افزایش جمعیت سالمندان در دنیا، افزایش بیماری‌های مربوط به آن‌ها را به دنبال دارد که بیماری آلزایمر یکی از مهم‌ترین این بیماری‌ها است. بیماری آلزایمر به‌عنوان شایع‌ترین علت زوال عقل است و پیش‌بینی‌ها حاکی از این است که تا سال ۲۰۲۰ شمار افراد مبتلا به زوال عقل در سرتاسر دنیا به ٢٤ میلیون نفر برسد.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]

جدول ۹- مقایسه‌ی فراوانی‌های آللی چند شکلی‌های E2، E3 و E4 ژن *APOE* در دو گروه شاهد و بیمار

آلل	سالم (%) N	بیمار (%) N	OR	95% CI	p-value
E3	۱۱۲ (۸۰)	۷۸ (۷۱)	۱	–	–
E2	۱۹ (۱۳/۵)	۱۳ (۱۱/۸)	۰/۹۸	۰/٤٥–۲/۱۰	۰/۹٦
E4	۹ (٦/٤)	۱۹ (۱۷/۲)	۳/۰۳	۱/۳۰–۷/۰۵	۰/۰۱

جدول ۱۰- فراوانی‌های ژنوتیپی چند شکلی‌های E2، E3 و E4 ژن *APOE* در دو جنس مخالف

	جنسیت			
	زن		مرد	
ژنوتیپ	سالم	بیمار	سالم	بیمار
E3E3	۲۹ (۶۴/۴٪)	۲۰ (۶۰/۶ ٪)	۱۸ (۷۲٪)	۱۰(۵۰٪)
E4E4	۰	۲(۶٪)	۰	۰
E2E2	۳(۶/۶٪)	۱(۳٪)	۰	۱(۵٪)
E2E4	۱(۲/۲٪)	۲(۶٪)	۱(۴٪)	۱(۵٪)
E3E4	۴ (۸/۸٪)	۵(۱۵/۱٪)	۳(۱۲٪)	۵(۲۵٪)
E3E2	۸(۱۷/۷٪)	۳(۹٪)	۳(۱۲٪)	۳(۱۵٪)
تعداد کل	۴۵	۳۳	۲۵	۲۰

جدول ۱۱- فراوانی‌های آللی چند شکلی‌های E2، E3 و E4 ژن *APOE* در دو جنس مخالف

آلل	زن سالم (٪) N	زن بیمار (٪) N	مرد سالم(٪) N	مرد بیمار(٪) N
E3	۷۰(۷۷/۷٪)	۴۸(۷۲/۷٪)	۴۲(۸۴٪)	۲۸(۷۰٪)
E2	۱۵(۱۶/۶٪)	۷(۱۰/۶٪)	۴(۸٪)	۶(۱۵٪)
E4	۵(۵/۵٪)	۱۱(۱۶/۶٪)	۴(۸٪)	۶(۱۵٪)

این بیماری برای بیمار، خانواده و نظام درمانی کشورها مشکلات فراوانی به‌همراه دارد. به‌عنوان مثال، سالانه در کشور آمریکا ۳۸۵ میلیون دلار صرف بیماران آلزایمری می‌شود.

برخی از روش‌های تشخیصی برای این بیماری شامل تست‌های روان‌شناختی، عکس‌برداری‌های مغزی، اندازه‌گیری بیومارکرهای مختلف در مایع مغزی نخاعی و خون می‌باشد. با توجه به نبود درمان قطعی برای بیماری آلزایمر تشخیص زودهنگام یک نیاز اولیه برای این بیماری است در سال‌های اخیر، تلاش‌های فراوانی برای شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی برای این بیماری انجام شده‌است تا با کمک آن به‌توان این بیماری را قبل از بروز علائم آن، تشخیص داد و از پیشرفت سریع آن جلوگیری کرد. جنبه‌ی ژنتیکی این بیماری در کشورهای توسعه‌یافته مورد توجه است درحالی‌که در ایران مطالعات اندکی در این زمینه انجام گرفته است. با توجه به وجود قومیت‌های مختلف در ایران و به دنبال آن ذخیره‌ی ژنتیکی متفاوت، لزوم بررسی ژنتیک بیماری‌های مختلف در ایران وجود دارد.

افرادی که یک والد، برادر یا خواهر با بیماری آلزایمر دارند، احتمال بیش‌تری برای پیشرفت آلزایمر نسبت به سایرین دارند. افرادی که بیش از یک خویشاوند درجه‌ی یک بیمار دارند در معرض خطر بیش‌تر می‌باشند. زمانی که بیماری‌ها به‌صورت خانوادگی بروز می‌کنند، فاکتورهای محیطی و سبک زندگی و یا هر دو می‌توانند نقش ایفا کنند (Fargo and Bleiler 2014).

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]

جدول ۱۲- نتایج مربوط به تجزیه واریانس یک طرفه فاکتورهای پاراکلینیکی دو گروه سالم و بیمار

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig
Age	Between Groups	۴۴۹/۹۳۵	۱	۴۴۹/۹۳۵	۲/۹۸۵	۰/۰۸۷
	Within Groups	۱۸۵۳۸/۱۱۳	۱۲۳	۱۵۰/۷۱۶		
	Total	۱۸۹۸۸/۰۴۸	۱۲۴			
TG	Between Groups	۳۰۵۰۵/۸۸۵	۱	۳۰۵۰۵/۸۸۵	۱۰/۵۴۵	۰/۰۰۲
	Within Groups	۳۵۵۸۱۴/۶۴۳	۱۲۳	۲۸۹۲/۸۰۲		
	Total	۳۸۶۳۲۰/۵۲۸	۱۲۴			
Chol	Between Groups	۳۱/۸۴۹	۱	۳۱/۸۴۹	۰/۰۱۸	۰/۸۹۴
	Within Groups	۲۱۸۹۷۲/۲۷۹	۱۲۳	۱۷۸۰/۲۶۲		
	Total	۲۱۹۰۰۴/۱۲۸	۱۲۴			
HDL	Between Groups	۷۳۶/۳۷۵	۱	۷۳۶/۳۷۵	۱۵/۲۰۰	۰/۰۰۱
	Within Groups	۵۹۵۸/۸۲۵	۱۲۳	۴۸/۴۴۶		
	Total	۶۶۹۵/۲۰۰	۱۲۴			
LDL	Between Groups	۷۵۸/۷۴۹	۱	۷۵۸/۷۴۹	۰/۴۸۱	۰/۴۸۹
	Within Groups	۱۹۴۰۱۷/۱۵۸	۱۲۳	۱۵۷۷/۳۷۵		
	Total	۱۹۴۷۷۵/۹۰۸	۱۲۴			
Fe	Between Groups	۰/۱۵۳	۱	۰/۱۵۳	۳/۵۶۴	۰/۰۶۱
	Within Groups	۵/۲۹۴	۱۲۳	۰/۰۴۳		
	Total	۵/۴۴۷	۱۲۴			
Zn	Between Groups	۰/۱۵۴	۱	۰/۱۵۴	۱۷/۱۶۷	۰/۰۰۱
	Within Groups	۱/۱۰۷	۱۲۳	۰/۰۰۹		
	Total	۱/۲۶۱	۱۲۴			
Cu	Between Groups	۰/۰۰۱	۱	۰/۰۰۱	۰/۳۱۶	۰/۵۷۵
	Within Groups	۰/۴۷۹	۱۲۳	۰/۰۰۴		
	Total	۰/۴۸۰	۱۲۴			
MMSE	Between Groups	۹۳۰۸/۳۱۱	۱	۹۳۰۸/۳۱۱	۲۳۱۲/۵۹۸	۰/۰۰۱
	Within Groups	۴۹۵/۰۸۱	۱۲۳	۴/۰۲۵		
	Total	۹۸۰۳/۳۹۲	۱۲۴			

ژن *APOE* در انتقال کلسترول درون و بیرون سیستم عصبی مرکزی نقش مهمی دارد و عموماً به‌عنوان مهم‌ترین فاکتور خطر برای بیماری آلزایمر شناخته می‌شود. براساس ارتباط قوی بین *APOE* و آمیلوئید بتا در مغز، *APOE* به‌عنوان یک پروتئین متصل شونده به آمیلوئید بتا پیشنهاد شد که تغییرات بیماری‌زایی را در Aβ القا می‌کند. *APOE4* خطر آلزایمر را احتمالاً با شروع و تسریع در تجمع و رسوب Aβ در مغز افزایش می‌دهد. در اشخاص حامل یک آلل E4 ریسک بیماری دو یا سه برابر می‌شود و حاملان دو آلل E4، ۱۶ برابر ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر را دارند (Van Giau et al. 2015). در مطالعه‌ای که در میان سه قومیت مختلف انجام شده‌است، ژنوتیپ E3E4 در جمعیت قفقازی قویتر (٤/٤ برابر) از جمعیت آفریقایی- آمریکایی (۰/۷ برابر) و اسپانیایی (۱/۷ برابر) در میان آلزایمری‌ها خطر را افزایش می‌دهد. هم‌چنین نشان داده شد که ژنوتیپ‌های E2 در جمعیت‌های قفقازی ریسک را کاهش داده درحالی‌که در جمعیت‌های آفریقایی آمریکایی و اسپانیایی کاهشی را نشان نداد (Maestre et al. 1996). هم‌چنین در دو مطالعه‌ی جداگانه که در سال‌های ۱۹۹۵ و ۲۰۰٦ در نیجریه انجام شده‌است، ارتباط معنی‌داری بین آلل E4 و آلزایمر یافت نشد (Gureje et al. 2006). مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۵ به بررسی فراوانی آللی ژن *APOE* در بیماران مبتلا به آلزایمر در تهران پرداخت و نشان داد که فراوانی آلل E4 در بیماران ۲۱ درصد است در حالی‌که این مقدار در گروه شاهد برابر با ٦/۲ درصد بوده است (Raygani et al. 2005). در سال ۲۰۱۱ نیز وضعیت فراوانی ژن *APOE* در گروهی از بیماران آلزایمری ایران بررسی

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]

شده و گزارش آن‌ها حاکی از فراوانی بیش‌تر آلل E4 در میان بیماران (به میزان ٦ برابر) نسبت به فراوانی آللی مشاهده در افراد سالم است (Khorshid Khorram et al. 2011). در مطالعه‌ی حاضر بر روی سالمندان سیستانی نیز فراوانی سه آلل E3، E2 و E4 در جمعیت سالم به‌ترتیب ۸۰، ۱۳/۵و ٦/٤ بوده و با فراوانی آللی در مطالعاتی که در برزیل، آمریکا و ایران انجام شده، مشابه است ($P>$ ۰/۰۵). مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که افراد مبتلا به کلسترول بالا ممکن است بیش‌تر در معرض خطر ابتلا به بیماری آلزایمر باشند. میزان بالای کلسترول به‌طور قابل توجهی به پلاک‌های مغزی بیماری آلزایمر مربوط است (Wollmer 2010). در مطالعه‌ای، میزان کلسترول ۲ هزار و ۵۸۷ نفر در سنین ٤۰ تا ۷۹ سال که تا به حال هیچ نشانه‌ای از بیماری آلزایمر نداشتند مورد آزمایش قرار گرفت. پس از یک دوره نظارت بلند مدت ۱۰ تا ۱۵ ساله سپس کالبد ۱٤۷ نفر را مورد بررسی قرار دادند. از این تعداد، ۵۰ نفر به زوال عقل پیش از مرگ مبتلا شده بودند. افراد با سطح کلسترول بالا به‌طور قابل‌توجهی دارای پلاک‌های پروتئینی بیش‌تری در مغز در مقایسه با افراد با سطح کلسترول طبیعی بودند. مطالعه مذکور نشان داد که کلسترول بالا سبب افزایش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر می‌شود (Poirier 2003). در مطالعه حاضر، سطح TG و HDL گروه‌های سالم و بیمار تفاوت قابل ملاحظه‌ای داشت به‌طوری که میزان TG در گروه بیمار نسبت به سالم افزایش و میزان HDL کاهش پیدا کرد.

نشان داده شده‌است که افزایش سطح روی در بدن باعث افزایش اتصال روی به بتا آمیلوئیدها می‌شود و موجب رسوب آن‌ها و تبدیلشان به یک ماده سمی برای نورون‌ها شده و در نهایت نورون‌ها را از بین می برد (Bush et al. 1994). در مطالعه‌ای دیگر که بر روی جمعیت بیماران آلزایمری انجام گرفته مشاهده شده‌است که سطح عنصر روی در خون بیماران از میزان طبیعی بالاتر است و باعث آسیب به نورون‌ها می‌شود (Lovell et al. 1998). در مطالعه پیش رو، میزان عنصر روی میان افراد سالم و بیمار بررسی شد که نشان‌دهنده میزان بیش‌تر این عنصر در گروه بیمار نسبت به سالم است. پدیده مهم دیگر در بیماری آلزایمر تغییر در هموستاز آهن است (Alzheimer 1907). آهن در عملکرد طبیعی سلول‌ها و به‌عنوان کوفاکتور در تعدادی از مسیرهای بیولوژیک حیاتی در مغز لازم می‌باشد. نقش اساسی این عنصر در فرآیندهای مهم بیولوژیکی مانند انتقال اکسیژن، جابجایی الکترون و واکنش‌های آنزیمی شناخته شده‌است. با این‌حال، افزایش سطوح آهن در بدن باعث اثرات توکسیک بر سلول‌ها می‌شود. مشخص شده‌است که در بیماران مبتلا به آلزایمر سطوح آهن مغز در برخی نواحی خاص بیش‌تر است. هم‌چنین، سطح آهن در ضایعات پاتولوژیک مخصوص بیماری نیز افزایش می‌یابد (Terry et al. 1994; Du et al. 2001). آهن زیاد در خون می‌تواند به تولید رادیکال‌های آزاد منجر شود که به عصب‌های مغز آسیب وارد می‌کند. هم‌چنین تصور می‌شود آهن که به مقدار زیادی تجمع یابد به‌راحتی از بدن خارج نمی‌شود و در پلاک‌های بتا – آمیلوئیدی موجود در مغز بیماران آلزایمری به‌شدت واکنش‌گر است (پروتئین‌های بتا–آمیلوئید پلاک‌هایی را تشکیل می‌دهند که به سیناپس‌ها آسیب وارد کرده و باعث مرگ عصب‌ها می‌شوند). آهن خیلی زیاد سمی بوده و وقتی در عصب‌ها تجمع یابد ممکن است رویداد مرحله نهایی تخریب عصبی باشد (Terry et al. 1994; Du et al. 2001). در این مطالعه مشخص شد که میزان عنصر آهن در گروه بیمار بیش‌تر از مقدار سنجش شده آن در افراد سالم است. مطالعات انجام شده بیانگر وجود رابطه مستقیم و معنی‌داری میان مصرف دخانیات و خطر ابتلا به بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر می‌باشد (Cataldo et al. 2010). بررسی‌های انجام شده در این پژوهش حاکی از میزان مصرف دخانیات بالاتری در سالمندان مبتلا به دمانس در مقایسه با سالمندان سالم بود.

انجام مطالعات در نقاط مختلف دنیا نشان داده است که افراد بی‌سواد نسبت به افرادی که تحصیلات دارند به میزان بالاتری به آلزایمر دچار می‌شوند. به‌عنوان مثال در مطالعه‌ای که در شانگ‌های چین در میان افراد بالای ۵۵ سال انجام شد، نشان داده شد که افراد بی‌سواد به نسبت افرادی که تحصیلات ثانویه (شامل راهنمایی و دبیرستان) دارند، نزدیک به پنج برابر بیش‌تر به آلزایمر دچار می‌شوند (Zheng and Koo 2006). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که تحصیلات بالاتر شروع بیماری آلزایمر را به تعویق می‌اندازد اما پس از بروز آلزایمر، کاهش شناختی را سرعت می‌بخشد (Andel et al. 2006). در این مطالعه‌ی تحصیلات،

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]

به‌صورت معنی‌داری با آلزایمر در ارتباط است. به‌طوری‌که ریسک بیماری آلزایمر در افراد دارای تحصیلات، نسبت به افراد بی‌سواد بیش از ۹۰ درصد کاهش می‌یابد.

بنا بر مطالب ذکر شده و نتایج به‌دست آمده می‌توان نتیجه گرفت که بیماری آلزایمر یک بیماری چندعاملی است که در بروز آن برهمکنش عوامل ژنتیکی و محیطی تاثیرگذار است. در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط بین پلی‌مورفیسم شایع ژن *APOE* (ایجادکننده‌ی سه ایزوفرم E2، E3 و E4) با بیماری آلزایمر بررسی شد. نتایج نشان داد که آلل E4 ژن *APOE* خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را نزدیک به پنج برابر افزایش می‌دهد. هم‌چنین عوامل خطر بیماری آلزایمر در این مطالعه شامل تحصیلات، میزان تری گلیسیرید، HDL، میزان مصرف مواد مخدر، سطح عنصر مس بود که بین دو گروه بیمار و شاهد دارای تفاوت معنی‌داری بود. هریک از این عوامل به‌طور قابل ملاحظه‌ای میتوانند شدت دمانس را در میان سالمندان افزایش دهند. در پایان پیشنهاد می‌شود با انجام این‌گونه مطالعات در سطح وسیع‌تر و نمونه‌گیری‌های گسترده‌تر رابطه میان فاکتورهایی که با جزئیات دقیق‌تر پاتولوژی بیماری را تعیین می‌کند نظیر fMRI، CT-SCAN، نوار مغزی و ... با ژنوتیپ *APOE* مورد بررسی قرار گیرد. این امر می‌تواند منجر به شناسایی مارکرهای تشخیصی برای ابتلای سالمندان به بیماری آلزایمر شود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از اداره کل بهزیستی استان سیستان و بلوچستان، اداره بهزیستی شهرستان زابل و مدیریت خانه سالمندان شهید خدری زابل، گروه زیست‌شناسی و پردیس خودگردان دانشگاه زابل و مدیریت مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به‌جهت حمایت‌های مادی و معنوی‌شان قدردانی می‌کنند.

منابع

Alzheimer A (1907) Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrife Psychiatrie 64:146-148.

Andel R, Vigen C, Mack WJ, Clark LJ, Gatz M (2006) The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. Journal of the International Neuropsychological Society 12:147-152.

Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E (2011) Alzheimer's Disease. Lancet 377:1019-1031.

Bush AI, Pettingell WH, De Paradis M, Tanzi RE, Wasco W (1994) The amyloid beta-protein precursor and its mammalian homologues. Evidence for a zinc-modulated heparin-binding superfamily. Journal of Biological Chemistry 269:26618-26621.

Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA (2010) Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. Journal of Alzheimer's Disease. 19:465-480.

Du Y, Dodel R, Hampel H, Buerger K, Lin S, Eastwood B, Farlow M (2001) Reduced levels of amyloid β-peptide antibody in Alzheimer disease. Neurology 57:801-805.

Fargo K, Bleiler L (2014) Alzheimer's Association Report 2014 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's and Dementia. 10:e47-e92.

Frisoni GB, Padovani A, Wahlund LO (2003) The diagnosis of Alzheimer disease before it is Alzheimer dementia. Archives Neurology 60:1023.

Gureje O, Ogunniyi A, Baiyewu O, Price B, Unverzagt FW, Evans RM (2006) *APOE* ε4 is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians. Annals of Neurology 59:182-185.

Haddadi M, Nongthomba U, Jahromi SR, Ramesh SR (2016) Transgenic Drosophila model to study apolipoprotein E4-induced neurodegeneration. Behavioural Brain Research 301:10-8.

Hamdy RC (2001) Alzheimer"s disease: an overview. Southern Medical Journal 94:661-662.

Honjo K, van Reekum R, Verhoeff NP (2009) Alzheimer's disease and infection: do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? Alzheimer's and Dementia 5:348-360.

Karch CM, Goate AM (2015) Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. Biological Psychiatry 77:43-51.

Khorshid HK, Gozalpour E, Kamali K, Ohadi M, Karimloo M, Shahhosseiny MH (2011) The association between sporadic Alzheimer's disease and the human ABCA1 and *APOE* gene polymorphisms in Iranian population. Iranian Red Crescent Medical Journal 13: 256.

Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, Campbell JL, Markesbery WR (1998) Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. Journal of the Neurological Sciences 158:47-52.

Lyall DM, Harris SE, Bastin ME, Maniega SM, Murray C, Lutz MW (2014) Alzheimer's disease susceptibility genes

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]

Terry RD, Katzman RE, Bick KL (1994) Alzheimer disease. Raven Press.

Van Giau, V, Bagyinszky E, An SSA, Kim S (2015) Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases. Neuropsychiatric Disease and Treatment 11:17-23.

Wenham PR, Newton CR, Price WH (1991) Analysis of apolipoprotein E genotypes by the Amplification Refractory Mutation System. Clinical Chemistry 37:241-244.

Wollmer MA (2010) Cholesterol-related genes in Alzheimer's disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids 1801:762-773.

Yang YG, Kim JY, Park SJ, Kim SW, Jeon OH, Kim DS (2007) Apolipoprotein E genotyping by multiplex tetra-primer amplification refractory mutation system PCR in single reaction tube. Journal of Biotechnology 131:106-110.

Zheng H, Koo EH (2006) The amyloid precursor protein: beyond amyloid. Molecular Neurodegeneration 1:1.

APOE and TOMM40, and brain white matter integrity in the Lothian Birth Cohort 1936. Neurobiology of Aging 35:1513-e25.

Maestre G, Schofield P, Chun M, Tang MX, Tycko B, Mayeux R (1996) Ethnic Variation in the association between *APOE*-ε4 and Alzheimer's disease: a follow-up study. In Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease (pp. 170-179). Springer Berlin Heidelberg.

Poirier J (2003) Apolipoprotein E and cholesterol metabolism in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. Trends in Molecular Medicine 9:94-101.

Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E (2009) Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Dialogues Clinical Neuroscience 11:111-128.

Raygani AV, Zahrai M, Raygani AV, Doosti M, Javadi E, Rezaei M, Pourmotabbed T (2005) Association between apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease in Tehran, Iran. Neuroscience Letters 375:1-6.

Small DH, Cappai R (2006) Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: a centennial perspective. Journal of Neurochemistry 99:708-710.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1396.12.4.2.8]