Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 1:23 IRDT on Wednesday June 19th 2019

مجله دانشکده پزشکی تهران
شماره هشتم ـ دیماه ۱۳۵۹ ـ صفحه ۲۵۹

هیپرلیپیدمی و آترواسکلروز

دکتر مصطفی قلی بیگدلی

امروزه بیماری آترواسکلروز بزرگترین عامل مرگ و میر دراروپای غربی و ایالات متحده امریکا شناخته شده (۱۱) و اهمیت این بیماری در ایجاد انفارکتوس و ترومبوز از سالها پیش مورد تائید بوده است (۳۸) . اخیرا " بعد از مطالعات وسیعی که Forde,Thellle درمورد فرضیه های مختلفی که درباره چگونگی ایجاد این ضایعه پیشنهاد شده بعمل آورده اندچنین نتیجه گرفته اند که هیپرلیپیدمی از مهمترین عوامل در بروز این بیماری است . این نظریه در مراکز علمی و اپیدمیولوژی دیگر نیز مورد تائید میباشد (۱۴) .

اگرچه عوامل مختلفی ایجاد آتروما را در انسان تسریع میکند ولی ساختمان اصلی آن را چربیها تشکیل میدهند (۱۸) . پاتولوژی تشکیل این پلاکها هنوز دقیقا " و بطورکامل روشن نشده است ولی دلایل زیر اهمیت کلسترول را در ایجاد آنها تاکید میکند .

۱ـ رژیمهای غذائی که میتواند کلسترول خون حیوانات آزمایشگاهی را افزایش دهد باعث ایجاد آترواسکلروز میگردند (۲۶) . در مقایسه اجتماعات مختلفی که رژیم غذائی متفاوت داشته‌اند مشاهده شده که مثلا "فنلاندیها با رژیم کلسترول و چربیهای اشباع شده زیاد بیشتر به بیماریهای قلبی گرفتار میشوند تا ژاپونیها که بیشتر با رژیم غذائی کم چربی عادت دارند (۱۰و ۲۸) .

۲ـ هرچند وجود تروما مانند فشار خون و ضایعه در دیواره سرخرگی باعث ایجاد پرولیفراسیون ضخیم میگردد ولی زخم حاصله خوش خیم خواهد بود مگر اینکه کلسترول خون زیاد باشد که در اینصورت وجود لیپید باعث ایجاد آترواسکلروز تهدید کننده ای میگردد (۴۲) .

۳ـ معمولا " در مواردیکه کلسترول خون انسان کمتر از ۱۶۰ میلیگرم درصدباشد آترواسکلروز مشخصی بوجود نمیاید حتی اگرزمینه های مناسب مانند دیابت و فشار خون و کشیدن سیگار هم درکارباشد (۱۶) .

۴ـ در افراد هر اجتماع ایجاد آترواسکلروز با افزایش کلسترول خون رابطه مستقیم دارد . نتایج بدست آمده از مطالعات اپیدمیولوژی که مدت ۲۸ سال روی افراد سالم در Framingham امریکا (۲۶) و استکهلم سوئد (۲) انجام گرفته نشان میدهد که ارتباط مستقیم بین بروز بیماریهای قلبی و افزایش کلسترول و تری گلیسریدهای خون وجود دارد . در حقیقت حد سالم و مرز خطری برای مقدار این چربیها در خون افراد مورد آزمایش در این مطالعات تعیین نگردیده و بطور کلی احتمال بروز بیماری با افزایش چربیها متناسب بوده است .

۵ ـ بیماران ارثی مبتلی به هیپرکلسترلمی حتی در زمان کودکی مبتلی به آترواسکلروز فوق حاد میگردند بدون

استادیار بیمارستان امیر اعلم ـ دانشکده پزشکی دانشگاه تهران .

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 1:23 IRDT on Wednesday June 19th 2019

اینکه فاکتورهای مساعد کننده ای مانند هیپرتانسیون، دیابت و یا سیگار کشیدن در کار باشد (۱۵).

لیپوپروتئینهای خون

کلسترول در پلاسما بصورت آزاد وجود ندارد بلکه بصورت لیپوپروتئینها بوده و بسادگی از آنهاجدا شده و مجددا "اتصال پیدا میکند. با تعریف ساده تر لیپوپروتئینها بصورت گویچه هائی هستند که قسمت داخلی آنها ازکلسترول استریفیه وتری گلیسریدها تشکیلو قسمت خارجی آنها از پروتئین و فسفولیپید پوشیده شده است. اتصال چربیها به پروتئینها بصورت Non-covalent میباشد (۱۶). بنابراین اتصال آنها بیکدیگر باندازه ای ضعیف است که میتوانند بسادگی‌از هم‌جدا شوند و در عین حال باندازه‌کافی محکم هستند که بتوانند ترکیبات ثابتی بنام لیپوپروتئینها بوجود بیاورند.

در ده ساله اخیر سعی شده تا اصطلاح هیپرلیپو ـ پروتئینمی‌را جانشین هیپرکلسترلمی نمایند ـ زیرا درحقیقت همگی لیپوپروتئینها (کیلو میکرون، HDL,LDL,VLDL) حاوی کلسترول هستندکه ازحدود ۱ـ۲ درصد در کیلومیکرون تا ۵۰% در LDL متغیر است و افزایش هر یک از این لیپوپروتئینها منتج بافزایش کلسترول خون میگردد.

کاردیولوژیستها آخرین گروهی بودند که تغییر نام را بپذیرند زیرا عقیده داشتند که برای مطالعه کلسترول خون بیماران نیازی بفراهم آوردن امکانات پیچیده برای اندازه گیری لیپوپروتئینها نخواهد بود. برای اثبات این ادعا به نتایجی که توسط Kagan و همکاران بدست آمده تکیه میکنند. این دانشمندان نشان دادند (۲۴) که بیماران‌مبتلی بعوارض قلبی‌در میان گروهی بودند که هیپرکلسترلمی داشته اند.

در سال ۱۹۷۵ Miller & Miller (۳۲) تحقیقی راکه حدود بیست سال پیش انجام گرفته بودمجددا" موردمطالعه قرارداده و تائید کردند که علاوه بر وجودارتباط مستقیم بین LDL و عوارض قلبی یک ارتباط منفی بین HDL (فراکسیون‌کوچکی ازلیپوپروتئین حاوی‌کلسترول) وبیماریهای قلبی وجود دارد. درچهارساله اخیرمطالعات اپیدمیولوژیکی زیادی در امریکا و جاهای دیگر انجام گرفته که رابطه معکوس HDL با بیماریهای قلبی را ثابت مینماید (۷و۳۱). برعکس تصور کاردیولوژیستها اهمیت این فراکسیون نمیتواند فقط با اندازه گیری‌کلسترول پلاسماروشن شود زیرا مقدار کلسترول آن نسبت به LDL خیلی کمتر و حدود $\frac{1}{5}$ آن میباشد. طبق نتایج بدست آمده میتوان گفت که هیچ ارتباطی بین HDL و LDL در رابطه بابیماریهای قلبی‌وجودندارد (۳۲). مشاهدات دیگری که اهمیت HDL رادر کم کردن احتمال‌خطر بابتلای بیماریهای قلبی تائید میکنند عبارتند از الف ـ افراد خانواده های مبتلی به هیپرکلسترلمی فامیلی (LDL زیاد) عمر کوتاهتر داشته‌و با خطر بیماریهای قلبی روبرو بوده اند (۵ و ۲۶) در حالیکه افراد خانواده های مبتلی‌به هیپرآلفا لیپو پروتیئنمی‌از طول عمر بیشتری برخوردار بوده و احتمال خطر ابتلا به بیماریهای قلبی در آنها کمتر بوده (۲۸). ب ـ زنان تا قبل از دوره منوپوز دارای HDL بیشتر ازمردان بوده وکمتر از آنان به بیماریهای کرونر قلبی مبتلی میشوند (۳۳). ج ـ HDL خون ورزشکاران بیشتراز افرادعادی بوده و همچنین خطر ابتلای آنها به بیماری‌کرونر قلبی کمتر است (۴۱).

حدمتوسط کلسترول HDL در مردان حدود ۴۵ میلیگرم در صد و در زنان حدود ۱۰ تا ۱۵ میلیگرم بیشتر است (۷). در برابر ۱۵۰ تا ۲۵۰ میلیگرم درصد کلسترول تام اندازه گیری دقیق‌چنین مقادیر کم- مشکل بنظر میرسد. بنابراین پیشنهاد شده که اگر نتوان‌متد اندازه گیری HDL را دقیقا" استانداردیزه نمود منجر به نتایج بهم ریخته ای خواهدشد و بهتر است که از انجام آن صرفنظر نمود.

گروه محققین Framingham (۲۷) علاوه براینکه اثرات مختلف دیگر مانند چاقی، سن و کشیدن سیگار وغیره را در بروزبیماریهای‌قلبی‌موثرباشند ملاحظه‌کردندکه‌باافزایش ده میلیگرم کلسترول بمقادیر ذکر شده فوق خطر ابتلاء به بیماری قلبی ۳۰% کم شده و با تقلیل‌ده میلیگرم از حدود

VLDL = Very low density lipoprotein — لیپوپروتئین با وزن مخصوص بسیار کم

LDL = Low density lipoprotein — لیپوپروتئین با وزن مخصوص کم

HDL = High density lipoprotein — لیپوپروتئین با وزن مخصوص زیاد

فوق خطرابتلاءدو برابر میگردد (۳۰) بنابراین اگرآزمایشگاهی نتواند با دقت ۱ تا ۲ میلیگرم درصد آنرا اندازه گیری کند قادربکمک بطبیب نخواهدبود .اندازه‌گیری کلسترول HDL فقط بصورت ضریب احتمال خطر ابتلاء به بیماری کرونر قلبی مورد استفاده قرار گیرد و با وجود عوامل موثر در افزایش آن هنوز روش مطمئنی برای بالا بردن غلظت آن در پلاسما وجـــود ندارد .

آپولیپوپروتئیـــن هـــا

در ده ساله اخیراپیدمیولوژیستهای علاقمند پافراتر نهاده علاوه بر چهار نوع لیپوپروتئین به اهمیـــت و رل پروتئینهای مربوطه (آپولیپوپروتئینها*) در بروز بیماریهای قلبی پرداخته اند .apo B یا apo LDL در کیلومیکـرون و VLDL و LDL وجود دارد apo C بیشتر در کیلومیکـــرون HDL و VLDL مشاهده میگردد .apoA در HDL ولیپوپروتئینهای سنگین تر زیاد است و همچنین apoE در VLDL و HDL یافت میشوند (۳۵) .

اهمیت آپولیپوپروتئینها در انتقال چربیها، حدود بیست سال پیش برای اولین بارتوسط دو تجربه ایکه درطبیعت انجام میگیرد شناخته شد ـ در بیماری آبتالیپوپروتئینمی ، apoB کاملا "از پلاسما حذف شده (۲۹) و بهمین دلیـــل کیلومیکرون، LDL و VLDL در خون این بیماران وجود ندارد .در این بیماری ارثی تری گلیسریدها بهیچوجه نمیتوانند از راه روده جذب شده و وارد جریان خون گردند . در خون ایـن بیماران مقدار خیلی کم کلسترول که توسط HDL منتقل میگردد وجود دارد . مبتلایان باین بیماری دچار کمبود ویتامینهای محلول در چربی هستند و تادهه دوم و سوم بیشتر زندگـــی نمیکنند .بنابراین بنظر میرسد که وجود apoB در انتقال تری گلیسریدها درخون کاملا "ضروری است . در بیماری دیگر ارثی (Tangier) که باکمبود apoA همراه است مقدارکیلومیکرون VLDL و LDL و همچنین آپوپروتئینهای B و C و E زیادبوده و مقدار apoA ناچیز یا هیچ است (۱۵) . در این بیماران مشکل جذب چربی وجود ندارد و فقط حذف آنها از پلاسما باشکال برخورد میکند . در این بیماران مشاهده میگردد کـه کلسترول استریفیه در سیستم رتیکولوآندوتلیال کبد و طحال وپوست و لوزه رسوب میکند (۱۵) . از مطالعات فوق چنیـن نتیجه گرفته میشود که آپوپروتئینهای A و B در جابجائـــی چربیها دو رل کاملا " متفاوت دارند .

در نتیجه مطالعات ده ساله اخیر در مورد اهمیـت لیپوپروتئینهاوآپوپروتئینها دررمینه انتقال چربیها ،نشانه‌هائی بدست آمده که ارتباط آنها را با یکدیگرنیزروشن میکند مثلا " پـی برده شده که apoB از کیلومیکرون و VLDL به LDL منتقل میگردد . همچنین متوجه شده اند که apoC از کیلومیکرون و VLDL به HDL انتقال یافته ومجددا "به کیلومیکرون و VLDL تازه ساخته شده برمیگردد (۳۴) .بهمین ترتیب آپوپروتئینهای دیگری پیدا شده (۲۹) که ممکن است از اهمیت مخصوصـــی برخوردار باشند . در اینجا سئوال عمده‌ای مطرح میگردد که چگونه لیپوپروتئینها با چربی زیاد میتوانند پروتئینها را از یکدیگر تشخیص داده و بخود جذب کنند و رل این پروتئینها در انتقال چربیها چیست .

مطالعه درسنتز و کاتابولیسم لیپوپروتئینها اطلاعات زیادی درباره آپوپروتئینها بدست داده است . مسلم شده که فقط دو عضو کبد و روده در سنتز و ترشح apoB رل پـــر اهمیتی دارند (۲۳) . بنابراین میتوانند تری گلیسریدها را بجریان خون وارد کنند . سلولهای نسوج چربی بدون وجود apoB نمیتوانند چربیها را بخود جذب و یا دفع نماینـد (۲۳) .انتقال تری گلیسریدها بوسیله apoB از کبد بصورت VLDL واز روده بصورت کیلومیکرون انجام میگیرد (۱۶) .در جدار عروق تری گلیسریدها سریعا " توسط "لیپوپروتئیـــن لیپاز "شکسته شده (۱۶) وبه گلیسرول و اسید چرب تجزیـــه میگردند و در نتیجه VLDL به LDL تبدیل شده (۲۲) و کیلو میکرون به بقایائی مبدل میگردد (Chylomicron remnants) که قسمتی ازآن درتشکیل HDL شرکت مینماید (۳۴) .بنابراین میتوان قبول کردکه روده منبع خوبی برای سنتز apo A است .

نسبت درصد تشکیل apoA در روده و در کبـــد خرگوش برابر (۵۰/۵۰) میباشدولی در انسان دقیقا "روشن نشده . apoC و apoE که در کبد سنتز میشوند مستقلا " از HDL جدا شده (۱۸) و بنظر میرسد که بعد از آزاد شدن از کبد به کیلومیکرون وارد میگردند (۳۴) .

---

*این پروتئینها از نظر ساختمانی بانواع مختلف تقسیم شده و هر یک با حروف الفبای لاتین مشخص میگردند (۱) .

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 1:23 IRDT on Wednesday June 19th 2019

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 1:23 IRDT on Wednesday June 19th 2019

علاوه برسنتز لیپوپروتئینها مطالعات زیادی درمورد آپوپروتئینها انجام گرفته. از هفت نوع شناخته شده آنها فقط بساختمان apoB آن هم بعلت اینکه بطور غیر قابل برگشت مجتمع میگرددپی برده نشده است. زنجیره اسیدهای امینه آنها روشن شده و وزن مولکولی آنها حدود ۳۳۰۰۰یا کمتر تعیین شده است. در نتیجه توانسته اند تعدادی آپوپروتئین مصنوعی که کاملا" شبیه انواع طبیعی عمل میکنند تهیه نمایند (۳۵).

بنظر میرسدکه بعضی از آپوپروتئینها در فعالیت‌کلی لیپوپروتئینها بصورت آپوآنزیم عمل میکنند. apoA (۱۲) و اختصاصا "apo Cl باعث فعالیت عمل آنزیم Lecithin Cholesterol Acyl Transferase که مسئول استریفیکاسیون کلسترول‌آزاد در خون است‌میگردد. پراهمیت تر از آن رل اختصاصی apoC2 در فعالیت "لیپوپروتئین لیپاز" میباشد (۲۲). اگر در مخلوط" لیپو ـ پروتئین لیپاز" و تری اولئین مارکدار مقدارکمی (حدود نانوگرم) از apoC2 اضافه گردد سریعا" اثر لیپاز بر روی‌تری اولئین مشاهده میگردد در حالیکه هیچ یک از آپوپروتئینهای دیگر در فعالیت لیپاز اثری نخواهند داشت و چربی بدون تغییرباقی خواهد ماند. تحقیقات در این زمینه تا حدی پیش رفته که حتی قسمتهای فعال آپوپروتئینها نیز تعیین گردیده. مثلا" متوجه شده اند که مولکول apoC2 از یک طرف (C-terminal) به "لیپوپروتئین لیپاز" متصل شده وسر دیگرآن یعنی N-terminal به لیپوپروتئینها (کیلومیکرون VLDL و LDL) وصل‌میگردد و فقط قسمت‌کوچکی‌از میانه آن مسئول فعالیت لیپاز است (۳۰).

نتایجی که از مطالعه در هیپرلیپیدمیهای مختلف بدست آمده نشان میدهد که ارتباط غیر طبیعی آپوپروتئینها عامل تغییر در شکل بیماریها است. مثلا" تغییر در apo C های‌مختلف در نوع هیپرتری گلیسریدمی اثر میگذارد (۴۳) و یا apo E3 در هیپرلیپوپروتئینی نوع III حذف گردیده (۸) و غیبت apo C2 در کیلومیکرونمی گزارش شده (۱۲).

بدون شک در آتیه نزدیکی اطلاعات روزافزونی در مورد تغییرات آپوپروتئینها در بیماریهای مختلف بدست خواهد آمد و در نتیجه اندازه گیری آنها در آزمایشگاههای پزشکی مورد درخواست خواهدبود. در حقیقت از هم اکنون متدهای دقیق رادیو ایمونواسی برای اندازه گیری apo B و بسیاری از انواع apo A و apo C و apo E بوجود آمده است.

انتقال لیپوپروتئینها در پلاسما

این مرحله از متابولیسم چربیها بصورت سیستم فعالی عمل میکند. باین ترتیب که چربیهای غذائی بعد از هضم در جهاز هاضمه جذب سلولهای مخاطی روده‌میگردند. داخل این سلولها و در حضور apo B تری گلیسریدها و کلسترول به کیلومیکرون تبدیل و جذب خون میگردند. در غیر اینصورت مانند حالتیکه در بیماری abetalipoproteinemi پیش میاید جذب چربی مختل میگردد. VLDL نوع دیگر لیپوپروتئین ها هستند که مانندکیلومیکرون باعث کدورت پلاسما نمیگردد. ساختمان اصلی آن شامل تری گلیسریدهای کمپلکسی است که از کربوهیدراتهای غذائی واسیدهای چرب آزاد در خون ومواد دو کربنه موجود در خون سنتز میگردند (۱۷). آپوپروتئین B باعث تکامل مولکول LDL میگردد. در بیماری abetalipoproteinemi تری گلیسریدهای سنتز شده قادربخروج‌ازکبدنخواهند بود و درنتیجه‌مصرف‌کربوهیدراتها باعث‌ذخیره چربی درکبد و ایجاد Fatty liver میگردند. VLDL یا پری بتالیپوپروتئین بعد از خروج از کبد مانند کیلومیکرون تحت اثر" لیپوپروتئین لیپاز" جداره عروق‌قرار میگیرند. رل HDL جمع آوری مواد زائد کیلومیکرون و VLDL که بعد از اثر لیپاز بوجود میایند میباشد. باین معنی که مقداری از آپوپروتئینها و قسمتی از فسفولیپیدها و کلسترول موجود در مولکولهای VLDL و کیلومیکرون‌جدا شده و جذب HDL میگردد (۲۵). هرچه فعالیت "لیپوپروتئین‌لیپاز" بیشتر باشد غلظت HDL فزونتر خواهد بود. Miller,Miller عقیده دارند (۳۲) که عمل HDL عبارتست از جذب کلسترول از لیپوپروتئینها وانتقال آن بکبد میباشد که در آنجا باسیدهای صفراوی تبدیل‌میگردند. Breslow و همکارانش (۲ b) با مشاهده اینکه HDL بشدت جذب هپاتوسیتهای کبد میگردند نظریه فوق را تائید میکنند. در بیماری Tangier که HDL از پلاسما حذف میگردد مواد اضافی‌فوق بسیستمهای رتیکول و آندوتلیال منتقل میشوند. تصورمیشود

روزانه حدود ۲۵ــ ۵۰ گرم VLDL از کبد خارج شده و بهمان ترتیب تحت اثر لیپاز به لیپوپروتئینهای بـــا وزن متوسط (*IDL) و سپس در عرض‌چند ساعت به LDL تبدیل میگردند. بنابراین LDL بصورت حامل بقایای VLDL عمـل میکند (۱۹).

اخیرا "گزارش شده (۳) که سلولهای اکثر نسوج‌بدن بخصوص عضلات صاف دارای سیستم دقیقی در متابولیســم لیپوپروتئینهای LDL میباشد. Goldstein, Brown در بررسی جالبی که از مکانیسم سلولی در مورد جذب و هضـم (آندوسیتوز و هضم لیزوزومی) ماکرومولکولها در دیـــواره سرخرگی بدست آوردند توضیح داده اند که چگونه سلولهای عضلات صاف دیواره سرخرگی کلسترول را در خود نگـــاه میدارند (شکل ۱). این سلولها با تنظیم جذب کلسترول و سنتز آن در داخل خود از تجمع اضافی آن جلوگیری بعمـل میآورند. با توجه بیافته های فوق دانشمندان اهمیت LDL را در ایجاد بیماری آترواسکلروز در راس چربیهای خون قرار داده اند (۳). در حقیقت وجود رسپتورهای اختصاصی LDL در جدار سلولها عامل تنظیم کننده میباشد. نیمه عمـــر life ½ این رسپتورها در برابر VLDL که از چند ساعـت تجاوزنمیکندبچندین روز میرسد (۱۵). Brown وهمکارانش (۳) مشاهده کردند که تعداد رسپتورهای سلولی فیبروبلاست در افراد مبتلی به هیپرکلسترولمی فامیلی هتروزیگوت حدود نصف رسپتورهای سلولی افراد سالم است و شانس ابتلای‌آنها بآترواسکلروز ۲ــ۳ بار افزایش نشان میدهد. در حالیکـــه بیماران مبتلی به هیپرکلسترلمی هموزیگوت که فاقد ایـــن رسپتورها میباشندحدود ۶برابر بیشتردر معرض خطرانفارکتوس قلبی قرار میگیرند. با همه این اطلاعات چنین استنبـــاط میگردد که انتقال چربیها در پلاسما مکانیسم بسیار فعالیست که ممکن است در مراحل مختلف آن نارسائیهائی متفـــاوت بوجودآید. مثلا "تجمع کیلومیکرون دراثر کمبود "لیپوپروتئین لیپاز" بوجود میآید و یا افزایش VLDL و همچنین LDL در جریان خون ممکن‌است در اثر سنتزفوق العاده یا نقص تجزیه آنها پیش‌آمد کند. تقلیل فعالیت سلولها درجذب LDL سبب تاخیر درتصفیه آنها از خون میشود. با توجه بچنیـــن مکانیسم‌فعال است که باندازه گیری لیپوپروتئینها و بتدریـج آپوپروتئینها در بیماریهای هیپرلیپیدمی افزایش مییابد.

باید دانست که افزایش هر یک از لیپوپروتئینهـــا ممکن است اولیه و یاثانویه باشند. هیپرلیپو پروتئینمی‌ثانوی ممکن است دراثر رژیم غذائی و یا مصرف زیادی الکل‌بوجود آید و یا در دیابتهای مبتلی باسیدوز و میکزودم مشاهـــده شود. هیپرلیپوپروتئینمی اولیه نمیتواندهمیشه منحصراتوسط یک عامل بوجود آید. مثلا "کیلومیکرونمی فامیلی نوع I در اثر نقصان "لیپوپروتئین لیپاز" بوجود میآید ــ در عین‌حال موارد متعددی گزارش شده که نشان میدهد بعضی از افـــراد مبتلی به کیلومیکرونمی دارای فعالیت طبیعی "لیپوپروتئین لیپاز" بوده و بیماری بعلت فقدان apo C2 بروز کرده است (۴). همچنین افزایش LDL در خون مبتلایـــان بـــه Hypercholesterolemi بعامل واحدی نسبت داده نشده. این بیماری اکثرا "بواسطه کمبود تعداد رسپتورهـای اختصاصی سلولی عارض میگردد (۱۹). و در عین حـــال حداقل دربیست فامیل مبتلی به هیپرکلسترولمی نشان داده شده که تعداد رسپتورها طبیعی بوده و عیب در توانائـــی سلولها برای جذب LDL بوده است (۱۹). گزارشاتی درمورد چند فامیل مبتلی به هیپرکلسترلمی ارائه گردیده که تعـداد رسپتورهای سلولهای فیبروبلاست آنهانرمال و قدرت سلولی در جذب LDL طبیعی بوده است. افزایش کلسترول LDL مربوط بعاملی است که هنوز شناخته نشده است. شکی‌نیست بتدریج که براینگونه اطلاعات افزوده میشود علل هیپـر ــ لیپوپروتئینمی در سطح نقائص مولکولی آشکار میگردد. پس ارزش تعیین مقدارلیپوپروتئینهای مختلف در خون چیست؟

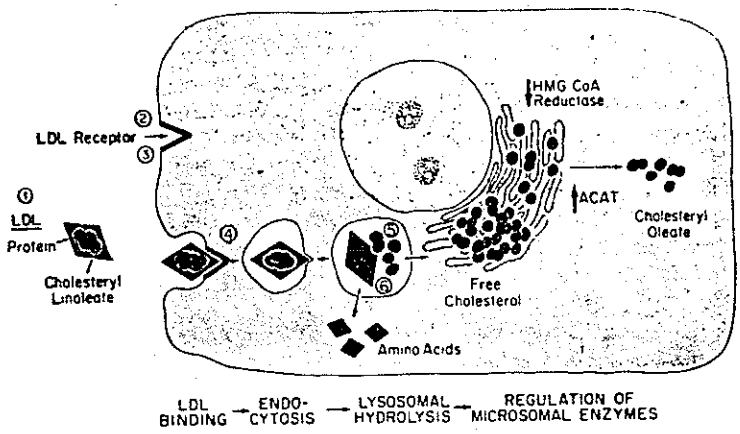
شناسائی هریک‌ازبیماریهای هیپرلیپوپروتئینمی در پیش بینی و پیش گیری بیماریهای مختلف موثر است. مثلا " افزایش LDL درنوع II و یافزونی LDL و VLDL در نوع III عوامل ایجاد بیماریهای قلب و عروق هستند (۲۰) درحالیکه در انواع I و V که با هیپرتری گلیسریدمی همراه است ایـن خطرات مشاهده نمیگردد و یا خیلی کمتر از انـــواع II و III است. انواع مختلف هیپرلیپوپروتئینمی همـــراه گزانتوماهای باشکال گوناگون هستند که هر یک بدرمانهـای مختلف پاسخ میدهند. بنابراین تفکیک و تعیین مقـــدار کلسترول هریک از این فراکسیونها کمک موثری در پیش بینی از بروز خطرات ابتلاء به‌بیماریهای قلبی است. چنانکـــه Mjos (۴۲) با مطالعاتیکه بر روی ۶۵۹۶ نفر نروژی بعمـل

Intermediate Density Lipoprotein

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 1:23 IRDT on Wednesday June 19th 2019

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 1:23 IRDT on Wednesday June 19th 2019

آورد باین نتیجه رسید که بیماری کرونر قلبی رابطه مستقیم با غلظت LDL و نسبت معکوس با مقدار HDL پلاسما دارد. شکی نیست که میتوان کلسترول پلاسما را با رعایت رژیم غذائی و مصرف دارو پائین آورد ولی سئوالی که امروزه مطرح بوده و در مراکز علمی دنیا مورد مطالعه می‌باشد اینست که در چه مرحله‌ای از زمان کاستن LDL خون میتواند عوارض ایجاد شده را برگشت داده و خطر ابتلا به بیماریهای قلبی را حذف کند. این تجربه در حیوانات آزمایشگاه انجام گرفته و نتایج روشنی بوجود آورده است Monnengrey و Clarkson (۹) تعداد زیادی از حیوانات آزمایشگاهی را تحت رژیم غذائی مخصوص قرار دادند بطوریکه کلسترول خون آنها بمدت ۱۸ ماه در حد ۸۰۰ میلیگرم درصد نوسان داشت. اثرات زیان‌آور هیپرکلسترولمی را بعد از این مدت در تعدادی از آنها مشاهده کردند. سپس با تغییر رژیم غذائی غلظت کلسترول را در تعدادی از حیوانات به کمتر از ۲۰۰ میلیگرم و در تعدادی دیگر در حد ۳۰۰ میلیگرم درصد نگاهداشتند. بعد از ۲۴ ماه مشاهده کردند در آنهائیکه غلظت کلسترول درحد ۳۰۰ میلیگرم درصد ثابت نگاهداشته شده بود ضایعات قلبی ـ عروقی پیشرفت داشته در حالیکه در دسته دوم Stenose از بین رفته و ضایعات وارده در Intima ترمیم یافته. شبیه چنین مطالعاتی در مورد انسان نیز در جریان است (۳۰) و انتظار میرود که تا سه سال دیگر نتیجه درمان و کنترولی که در حال حاضر در مرحله انجام است بطور مثبت گزارش گردد.



مسیر متابولیکی LDL در فیبروبلاست انسان. مواضع موتاسیونها شماره گذاری شده اند که عبارتند از (۱) آبتا لیپوپروتئینمیا Abeta - Lipoproteinemia (۲) هیپرکلسترولمی فامیلی، سلول بدون رسپتور (۳) هیپرکلسترولمی فامیلی، رسپتور ناقص (۴) هیپرکلسترولمی فامیلی، نقص جذب سلولی (۵) سندرم Wolman (۶) بیماری ذخیره کلسترول استریفیه.

Hmg-COA reductase =3-hydroxy-3- methymglutaryl Coenzym-A rednctase

ACAT - Acyl - Coenzyme A: Cholesterol Acyltransferase

اقتباس از: Goldstein & Brown (۲۷)

که در آترواسکلروز مواد زائد بجداره عروق مهاجرت کرده و
داخل آتروما میشوند (۱۸) .

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 1:23 IRDT on Wednesday June 19th 2019

REFERENCES

1- Alaupovic, P., Lee,D.M., Biochem. Biophys. Acta, 60; 689 (1972) .

2a-Barter, P.J. and Cannon, N.E., J.Lab. Clin. Med. 85; 260 (1975).

2b-Breslow,J.L., Spaudling,D.R. and Lothrop,D.A., Circulation, 51-II-59 Suppl. (1975).

3- Brown,M.D. and Goldstein, J.L., Science, 185; 61 (1974)

4- Carlson,L.A. and Ballandyne,D., Atherosclerosis, 23: 563(1976).

5- Carlson,L.A. and Bottiger,L.E., Lancet,1; 865(1972).

6- Carew,T.E., Koschinski, T., Hayes,S.B. and Steinberg, D.A., Lancet, 1315(1976)

7- Castelli,W.P., Doyle,J.T. et al, Circulation, 55; 767 (1979).

8- Chait,A., Brunzell, J.D. et al, Lancet, 6, 1176 (1977).

9- Clarckson, 31st National Meeting of Clinical Chemistry", Louisiana,N.O.(1979).

10-Connor,N.E. and Connor,S.L., Prev. Med., 1; 49 (1972).

11-DHEW Publication No. INH 72-219, vol. 2, Washington D.C., Government Printing Office .

12-Faergman,O., Acta Med. Scand., Suppl. 614 (1978)

13-Fielding,C.J., Shore,V.J. and Fielding, P.E., Biochem. Biophys. Res. Commun., 46; 493(1972).

14-Forde, O.H., Thelle, D.S., et al, Acta Med. Scand, 203; 21 (1978).

15-Fredrickson, D.S., Goldstein,J.L. and Brown,M.S. in"Metabolic Basis of Inheriited Disease,"eds. J.B. Stanbury, J.B. Wingaarden D.S. Fredrickson, 4th.ed. McGrow Hill, N.Y. (1977).

16-Fredrickson,D.S. Levy,R.I. and Lees,R.S., New Eng.J. Med., 276,34,94,214,273

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 1:23 IRDT on Wednesday June 19th 2019

(1976).

17-Gangl,A. and Ockner,R.K., Gastercenterology, 68; 167 (1975).

18-Glomset, J.A., J. Lipid Res., 9; 155 (1968)

19-Goldstein,J.L. and Brown,M.S., J. Biol. Chem., 249 515 (1974)

20-Goldstein,J.L. and Brown,M.S. Ann.Rev.Biochem., 46;897(1977).

21-Hamilton, R.L., Adv. Exp. Med. Biol.,26; 7 (1972).

22- Havel,R.J. Adv. Exp. Med. Biol., 63; 37 (1875).

23- Jackson,R.L., Morrisett, J.P. and Gotto,AM,Jr., J. Physiol. Rev., 56; 259 (1976).

24- Kagan, A. Harris,B.R. et al, J. Chron. Dis., 27; 345 (1974).

25- Kane, J.P., Seta, T., Hamilton, R.L. and Have,R.J., J. Clin. Invest., 56;1622 (1975).

26- Kannel,W.B.,Castelli,W.P. et al, Ann. Intern. Med. 24; 1 (1971).

27- Kannel,W.B., Gordon,T. and Castelli, W.P., Am. J. Clin. Nutr., 32; 1238(1979)

28- Keys,A.,Atherosclerosis, 22; 149 (1975).

29- McConathy, W.J. and Alaupovic, P., Biochemistry, 15; 515 (1976).

30- Levy, R.I., "Lipoprotein, apoprotein in Heart disease", Lecture. 31st National Meeting of Clinical Chemists, Louisiana, N.O. (1979).

31- Margolis, S. and Capuzzi,D. in "Blood lipid and Lipoproteins, Quantitation, Composition and Metabolism", ed. J.G. Nelson, PP 528 Wiley-Interscience, N. Y. (1972).

32- Miller, J.G. and Miller, N.E. Lancet, 1; (1975).

33- Mjos,O.D., Scand. J. Clin. Invest., 37; 191 (1977).

34- Mjos,O.D., Forgeman, O. et al, J. Clin. Invest., 56; 603 (1975)

35- Morrisett, J.D., Jackson, R.L. and Gotto, A.M.Jr., Ann.Rev. Biochem. 44; 183 (1975).

36- Nestel, P.J., Havel,R.J. and Bezman, E.J., Clin.Invest., 42, 1313 (1963).

37- Roberts, J.C. and Straus, R. in "Comparetive Atherosclerosis", pp 423 Harper and Row (1965).

38- Ross, R. Harker, L., Science, 193; 1094 (1976).

39- Salt, H.B. et al, Lancet, 2; 325 (1960).

40- Sautar, A.K. Gorner,C.W. Et al, Biochemistry., 14; 3057 (1975)

41- Sinko, W. Post Grad. Med. J., 54; 270 (1978).

42- Wissler, R.W. Vessilinovic,D. and Gety,G.S., Prog.Cardio-vascular Dis., 18; 341 (1976).

43- Witzturn, J. and Shanfeld, G. Diabetes, 28; 326 (1979)

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 1:23 IRDT on Wednesday June 19th 2019