

هیپرلیپیدمی و آترواسکلروز

دکتر مصطفی قلی بیگدلی

۲- هر چند 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).

۳- معمولا " در مواردیکه کلسترول خون انسان کمتر از ۱۶۰ میلیگرم در صد باشد آترواسکلروز مشخصی بوجود نیاید حتی اگر زمینه های مناسب مانند دیابت و فشار خون و کشیدن سیگار هم در کار باشد (۱۶).

۴- 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 آمریکا (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- بیماران ارثی مبتلی به هیپرکلسترلمی حتی در زمان کودکی مبتلی به آترواسکلروز فوق حاد میگردد بدون

امروزه بیماری آترواسکلروز بزرگترین عامل مرگ و میر در اروپای غربی و ایالات متحده آمریکا شناخته شده (۱۱) و اهمیت این بیماری در ایجاد انفارکتوس و ترومبوز از سالها پیش مورد تأیید بوده است (۳۸). اخیرا " بعد از مطالعات وسیعی که Forde, Thelie در مورد فرضیه های مختلفی که درباره چگونگی ایجاد این ضایعه پیشنهاد شده بعمل آورده اند چنین نتیجه گرفته اند که هیپرلیپیدمی از مهمترین عوامل در بروز این بیماری است. این نظریه در مراکز علمی و اپیدمیولوژی دیگر نیز مورد تأیید 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 بطور کامل روشن نشده است ولی دلایل زیر اهمیت کلسترول را در ایجاد آنها تأکید میکند.

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

(فراکسیون کوچکی از لیپوپروتئین حاوی کلسترول) و بیماریهای قلبی وجود دارد. در چهار ساله اخیر مطالعات اپیدمیولوژیکی زیادی در آمریکا و جاهای دیگر انجام گرفته که رابطه معکوس HDL با بیماریهای قلبی را ثابت مینماید (۳۱ و ۳۲). برعکس تصور کاردیولوژیستها اهمیت این فراکسیون نمیتواند فقط با اندازه گیری کلسترول پلاسما روشن 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 با بیماریهای قلبی وجود ندارد (۳۲). مشاهدات دیگری که اهمیت HDL را در کم کردن احتمال خطر بابتلای بیماریهای قلبی تأیید میکنند عبارتند از الف - افراد خانواده های مبتلی به هیپرکلسترلمی فامیلی (LDL زیاد) عمر کوتاهتر داشته و با خطر بیماریهای قلبی روبرو بوده اند (۵ و ۲۶) در حالیکه افراد خانواده های مبتلی به هیپرآلفا لیپوپروتئینمی از طول عمر بیشتری برخوردار بوده و احتمال خطر ابتلا به بیماریهای قلبی در آنها کمتر بوده (۲۸). ب - زنان تا قبل از دوره منوپوز دارای HDL بیشتر از مردان بوده و کمتر از آنان به بیماریهای کرونر قلبی مبتلی میشوند (۳۳). ج - HDL خون ورزشکاران بیشتر از افراد عادی بوده و همچنین خطر ابتلای آنها به بیماری کرونر 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 دقیق چنین مقادیر کم مشکل بنظر میرسد. بنابراین پیشنهاد شده که اگر نتوان متد اندازه گیری HDL را دقیقاً استاندارد ریزه نمود منجر به نتایج بهم ریخته ای خواهد شد و بهتر است که از انجام آن صرفنظر نمود.

گروه محققین Framingham (۲۷) علاوه بر اینکه اثرات مختلف دیگر مانند چاقی، سن و کشیدن سیگار وغیره را در بروز بیماریهای قلبی موثر باشند ملاحظه کردند که با افزایش ده میلیگرم کلسترول بمقادیر ذکر شده فوق خطر ابتلاء به بیماری قلبی ۳۰٪ کم شده و با تقلیل ده میلیگرم از حدود

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

لیپوپروتئینهای خسون

کلسترول در پلاسما بصورت آزاد وجود ندارد بلکه بصورت لیپوپروتئینها بوده و بسادگی از آنها جدا شده و مجدداً اتصال پیدا میکند. با تعریف ساده تر لیپوپروتئینها بصورت گویچه هایی هستند که قسمت داخلی آنها از کلسترول استریفیه و تری گلیسریدها تشکیلو قسمت خارجی آنها از پروتئین و فسفولیپید پوشیده شده است. اتصال چربها به پروتئینها بصورت Non-covalent میباشد (۱۶). بنابراین اتصال آنها بیکدیگر باندازه ای ضعیف است که میتوانند بسادگی از هم جدا شوند و در عین حال باندازه کافی محکم هستند که بتوانند ترکیبات ثابتی بنام لیپوپروتئینها بوجود بیاورند.

در ده ساله اخیر سعی شده تا اصطلاح هیپرلیپو - پروتئینمی را جانشین هیپرکلسترلمی نمایند - زیرا درحقیقت همگی لیپوپروتئینها (کیلو میکرون، HDL, LDL, VLDL) حاوی کلسترول هستند که از حدود ۱-۲ درصد در کیلومیکرون تا ۵۰٪ در LDL متغیر است و افزایش هر یک از این لیپوپروتئینها منتج با افزایش کلسترول خون میگردد.

کاردیولوژیستها آخرین گروهی بودند که تغییر نام را بپذیرند زیرا عقیده داشتند که برای مطالعه کلسترول خون بیماران نیازی بغراهم 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 بیماران مبتلی بعوارض قلبی در میان گروهی بودند که هیپرکلسترلمی داشته اند.

در سال ۱۹۷۵ Miller & Miller (۳۲) تحقیقی را که حدود بیست سال پیش انجام گرفته بود مجدداً مورد مطالعه قرار داده و تأیید کردند که علاوه بر وجود ارتباط مستقیم بین LDL و عوارض قلبی یک ارتباط منفی بین HDL

لیپوپروتئین با وزن مخصوص بسیار کم

لیپوپروتئین با وزن مخصوص کم

لیپوپروتئین با وزن مخصوص زیاد

VLDL = Very low density lipoprotein

LDL = Low density lipoprotein

HDL = High density lipoprotein

ویوست و لوزه رسوب میکند (۱۵). از مطالعات فوق چنین نتیجه گرفته میشود که آپوپروتئینهای A و B در جابجایی چربیها دورل کاملا" متفاوت دارند.

در نتیجه مطالعات ده ساله اخیر در مورد اهمیت لیپوپروتئینها و آپوپروتئینها در زمینه انتقال چربیها، نشانه‌هایی بدست آمده که ارتباط آنها را با یکدیگر نیز روشن میکند مثلا "پسی 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 و مجددا" به کیلومیکرون و VLDL تازه ساخته شده بر میگردد (۳۴). بهمین ترتیب آپوپروتئینهای دیگری پیدا شده (۲۹) که ممکن است از اهمیت مخصوصی برخوردار باشند. در اینجا سؤال 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 در سنتز 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 پر اهمیتی دارند (۲۳). بنابراین میتوانند تری گلیسریدها را بحریان خون وارد کنند. سلولهای نسوج چربی بدون وجود apoB نمیتوانند چربیها را بخود جذب و یا دفع نمایند (۲۳). انتقال تری گلیسریدها بوسیله apoB از کبد بصورت VLDL و از روده بصورت کیلومیکرون انجام میگردد (۱۶). در جدار عروق تری گلیسریدها سریعا" توسط "لیپوپروتئین لیپاز" شکسته شده (۱۶) و به گلیسرول و اسید چرب تجزیه میگردد و در نتیجه VLDL به LDL تبدیل شده (۲۲) و کیلو میکرون به بقایای مدل میگردد (Chylomicron remnants) که قسمتی از آن در تشکیل HDL شرکت مینماید (۳۴). بنابراین میتوان قبول کرد که روده منبع خوبی برای سنتز apo A است.

نسبت درصد تشکیل apoA در روده و در کبد خرگوش برابر (۵۰/۵۰) میباشد ولی 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 میگردد (۳۴).

فوق خطر ابتلاء دو برابر میگردد (۳۵) بنابراین اگر آزمایشگاهی نتواند با دقت ۱ تا ۲ میلیگرم درصد آنرا اندازه گیری کند قادر بکمک به طبیب نخواهد بود. اندازه گیری 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 وجود ندارد.

آپولیپوپروتئین ها

در ده ساله اخیر اپیدمیولوژیستهای علاقمند پافزاتر نهاده علاوه بر چهار نوع لیپوپروتئین به اهمیت و رل پروتئینهای مربوطه (آپولیپوپروتئینها*) در بروز بیماریهای قلبی پرداخته اند. apo B یا apo LDL در کیلومیکرون و VLDL وجود دارد. apo C بیشتر در کیلومیکرون HDL و VLDL مشاهده میگردد. apoA در HDL و لیپوپروتئینهای 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 بار توسط دو تجربه ای که در طبیعت انجام میگردد شناخته شد. در بیماری آبتالیپوپروتئینمی، apoB کاملا" از پلاسما حذف شده (۲۹) و بهمین دلیل کیلومیکرون LDL, 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 این بیماران مقدار خیلی کم کلسترول که توسط HDL منتقل میگردد وجود دارد. مبتلایان باین بیماری دچار کمبود ویتامینهای محلول در چربی هستند و تاده دوم و سوم بیشتر زندگی نمیکند. بنابراین بنظر میرسد که وجود apoB در انتقال تری گلیسریدها در خون کاملا" ضروری است. در بیماری دیگر ارثی (Tangier) که با کمبود apoA همراه است مقدار کیلومیکرون VLDL و LDL و همچنین آپوپروتئینهای B و C و E زیاد بوده 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 که کلسترول استریفیه در سیستم رتیلولوآندوتلیال کبد و طحال

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

متدهای دقیق رادیو ایمنوناسی برای اندازه گیری apo B و بسیاری از انواع apo A، apo C و apo E وجود آمده است.

انتقال لیپوپروتئینها در پلاسما

این مرحله از متابولیسم چربیها بصورت سیستم فعالی عمل میکند. باین ترتیب که چربیهای غذایی بعد از هضم در جهاز هاضمه جذب سلولهای مخاطی روده میگردند. 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 لیپوپروتئینها هستند که مانند کیلومیکرون باعث کدورت پلاسما نمیگردد. ساختمان اصلی آن شامل تری گلیسریدهای کمپلکسی است که از کربوهیدراتهای غذایی و اسیدهای چرب آزاد در خون و مواد دو کربنه موجود در خون سنتز میگردند (۱۷). آپوپروتئین B باعث تکامل مولکول LDL میگردد. در بیماری abetalipoproteinemi تری گلیسریدهای سنتز شده قادر به خروج از کبد نخواهند بود و در نتیجه مصرف کربوهیدراتها باعث ذخیره چربی در کبد و ایجاد Fatty liver میگردد. VLDL یا پری بتالیپوپروتئین بعد از خروج از کبد مانند کیلومیکرون تحت اثر "لیپوپروتئین لیپاز" جداره عروق قرار میگیرند. رل HDL جمع آوری مواد زائد کیلومیکرون و VLDL که بعد از اثر لیپاز بوجود میاید میباشد. باین معنی که مقداری از آپوپروتئینها و قسمتی از فسفولیپیدها و کلسترول موجود در مولکولهای VLDL و کیلومیکرون جدا شده و جذب HDL میگردد (۲۵). هرچه فعالیت "لیپوپروتئین لیپاز" بیشتر باشد غلظت HDL فزونتر خواهد بود. Miller, Miller عقیده دارند (۳۲) که عمل HDL عبارتست از جذب کلسترول از لیپوپروتئینها و انتقال آن بکبد میباشد که در آنجاست اسیدهای صفاوی تبدیل میگردند. Breslow و همکارانش (۲ b) با مشاهده اینکه HDL بشدت جذب هیاتوسیتها کبد میگردند نظریه فوق را تأیید میکنند. در بیماری Tangier که HDL از پلاسما حذف میگردد مواد اضافی فوق بسیستمهای رتیکول و آندوتلیال منتقل میشوند. تصور میشود

علاوه بر سنتز لیپوپروتئینها مطالعات زیادی در مورد آپوپروتئینها انجام گرفته. از هفت نوع شناخته شده آنها فقط بساختمان apoB آن هم بعلت اینکه بطور غیر قابل برگشت مجتمع میگردد بی برده نشده است. زنجیره اسیدهای آمینه آنها روشن شده و وزن مولکولی آنها حدود ۳۳۰۰۰ یا کمتر تعیین شده است. در نتیجه توانسته اند تعدادی آپو-پروتئین مصنوعی که کاملاً شبیه انواع طبیعی عمل میکنند تهیه نمایند (۳۵).

بنظر میرسد که بعضی از آپوپروتئینها در فعالیت کلی لیپوپروتئینها بصورت آپوآنزیم عمل میکنند. apoA (۱۲) و اختصاصاً apo C1 باعث فعالیت عمل آنزیم Lecithin Cholesterol Acyl Transferase که مسؤل استریفیکاسیون کلسترول آزاد در خون است میگردد. پراهمیت تر از آن رل اختصاصی apoC2 در فعالیت "لیپوپروتئین لیپاز" میباشد (۲۲). اگر در مخلوط "لیپو-پروتئین لیپاز" و تری اولئین مارکدار مقدار کمی (حدود نانوگرم) از apoC2 اضافه گردد سریعاً اثر لیپاز بر روی تری اولئین مشاهده میگردد در حالیکه هیچ یک از آپوپروتئینهای دیگر در فعالیت لیپاز اثری نخواهند داشت و چربی بدون تغییر باقی خواهد ماند. تحقیقات در این زمینه تا حدی پیش رفته که حتی قسمتهای فعال آپوپروتئینها نیز تعیین گردیده. مثلاً متوجه شده اند که مولکول apoC2 از یک طرف (C-terminal) به "لیپوپروتئین لیپاز" متصل شده و سر دیگر آن یعنی N-terminal به لیپوپروتئینها (کیلومیکرون و VLDL و LDL) وصل میگردد و فقط قسمت کوچکی از میانه آن مسؤل 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. مثلاً تغییر در apo C های مختلف در نوع هیپرتری گلیسریدی اثر میگذارد (۴۳) و یا apo E3 در هیپرلیپوپروتئینی نوع III حذف گردیده (۸) و غیبت apo C2 در کیلومیکرونی 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 خواهد بود. در حقیقت از هم اکنون

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

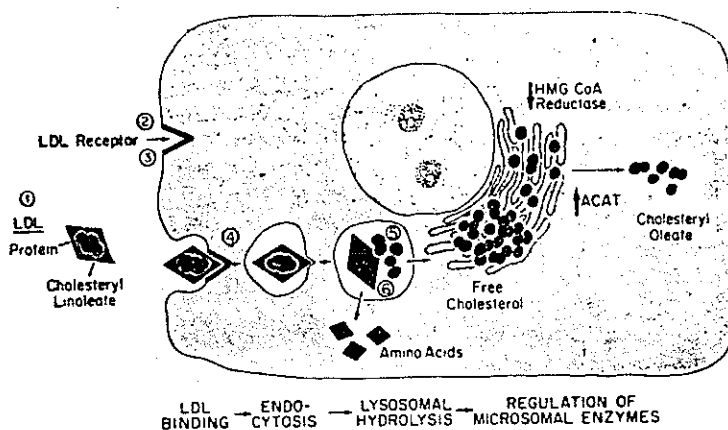
اخیراً "گزارش شده (۳) که سلولهای اکثر نسوج بدن بخصوص عضلات صاف دارای سیستم دقیقی در متابولیسم لیپوپروتئینهای LDL میباشد. Goldstein, Brown در بررسی جالبی که از مکانیسم سلولی در مورد جذب و هضم (آندوسیتوز و هضم لیزوزومی) ماکرومولکولها در دیواره سرخرگی بدست آوردند توضیح داده اند که چگونه سلولهای عضلات صاف دیواره سرخرگی کلسترول را در خود نگاه میدارند (شکل ۱). این سلولها با تنظیم جذب کلسترول و سنتز آن در داخل خود از تجمع اضافی آن جلوگیری بعمل 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 عمر life span رسپتورها در برابر VLDL که از چند ساعت تجاوز نمیکند چندین روز میرسد (۱۵). Brown و همکارانش (۳) مشاهده کردند که تعداد رسپتورهای سلولی فیبروبلاست در افراد مبتلی به هیپرکلسترولمی فامیلی هتروزیگوت حدود نصف رسپتورهای سلولی افراد سالم است و شانس ابتلای آنها با آترواسکلروز ۲-۳ بار افزایش نشان میدهد. در حالیکه بیماران مبتلی به هیپرکلسترولمی هموزیگوت که فاقد این رسپتورها میباشند حدود ۶ برابر بیشتر در معرض خطر انفارکتوس قلبی قرار میگیرند. با همه این اطلاعات چنین استنباط میگردد که انتقال چربیها در پلاسما مکانیسم بسیار فعالیت که ممکن است در مراحل مختلف آن نارسائیهائی متفاوت بوجود آید. مثلاً "تجمع کیلومیکرون در اثر کمبود "لیپوپروتئین لیپاز" بوجود میآید و یا افزایش VLDL و همچنین LDL در جریان خون ممکن است در اثر سنتز فوق العاده یا نقص تجزیه آنها پیش آمد کند. تقلیل فعالیت سلولها در جذب LDL سبب تاخیر در تصفیه آنها از خون میشود. با توجه بچنین مکانیسم فعال است که با اندازه گیری لیپوپروتئینها و بتدریج آپوپروتئینها در بیماریهای هیپرلیپیدمی افزایش مییابد.

باید دانست که افزایش هر یک از لیپوپروتئینها ممکن است اولیه و پائانویه باشند. هیپرلیپوپروتئینمی ثانوی ممکن است در اثر رژیم غذایی و یا مصرف زیادی الکل بوجود آید و یا در دیابتهای مبتلی باسیدوز و میکزودم مشاهده شود. هیپرلیپوپروتئینمی اولیه نمیتواند همیشه منحصراً توسط یک عامل بوجود آید. مثلاً "کیلومیکرومی فامیلی نوع I در اثر نقصان "لیپوپروتئین لیپاز" بوجود میآید. در عین حال موارد متعددی گزارش شده که نشان میدهد بعضی از افراد مبتلی به کیلومیکرومی دارای فعالیت طبیعی "لیپوپروتئین لیپاز" بوده و بیماری بعلت فقدان apo C2 بروز کرده است (۴). همچنین افزایش LDL در خون مبتلایان به Hypercholesterolemia بعامل واحدی نسبت داده نشده. این بیماری اکثراً "بواسطه کمبود تعداد رسپتورهای اختصاصی سلولی عارض میگردد (۱۹). و در عین حال حداقل در بیست فامیل مبتلی به هیپرکلسترولمی نشان داده شده که تعداد رسپتورها طبیعی بوده و عیب در توانایی سلولها برای جذب LDL بوده است (۱۹). گزارشات در مورد چند فامیل مبتلی به هیپرکلسترولمی ارائه گردیده که تعداد رسپتورهای سلولهای فیبروبلاست آنها نرمال و قدرت سلولی در جذب LDL طبیعی بوده است. افزایش کلسترول LDL مربوط بعاملی است که هنوز شناخته نشده است. شکی نیست بتدریج که براینگونه اطلاعات افزوده میشود علل هیپرلیپوپروتئینمی در سطح نقائص مولکولی آشکار میگردد. پس ارزش تعیین مقدار لیپوپروتئینهای مختلف در خون چیست؟ شناسایی هر یک از بیماریهای هیپرلیپوپروتئینمی در پیش بینی و پیش گیری بیماریهای مختلف موثر است. مثلاً "افزایش LDL در نوع II و یا فزون LDL و VLDL در نوع III عوامل ایجاد بیماریهای قلب و عروق هستند (۲۰) در حالیکه در انواع I و V که با هیپرتری گلیسریدمی همراه است این خطرات مشاهده نمیگردد و یا خیلی کمتر از انواع II و III است. انواع مختلف هیپرلیپوپروتئینمی همسراه گزانتوماهای باشکال گوناگون هستند که هر یک بدرمانهای مختلف پاسخ میدهند. بنابراین تفکیک و تعیین مقدار کلسترول هر یک از این فراکسیونها کمک موثری در پیش بینی از بروز خطرات ابتلاء به بیماریهای قلبی است. چنانکه Mjos (۴۲) با مطالعاتیکه بر روی ۶۵۹۶ نفر نروژی بعمل

Intermediate Density Lipoprotein

زیان آور هیپرکلسترولمی را بعد از این مدت در تعدادی از آنها مشاهده کردند. سپس با تغییر رژیم غذایی 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 آنها نیکه غلظت کلسترول در حد ۳۰۰ میلیگرم درصد ثابت نگاهداشته شده بود ضایعات قلبی - 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.

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 غذایی و مصرف دارو پائین آورد ولی سئوالی که امروزه مطرح بوده و در مراکز علمی دنیا مورد مطالعه می باشد 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 Clarkson و Monnengrey (۹) تعداد زیادی از حیوانات آزمایشگاهی را تحت رژیم غذایی مخصوص قرار دادند بطوریکه کلسترول خون آنها بمدت ۱۸ ماه در حد ۸۰۰ میلیگرم درصد نوسان داشت. اثرات



مسیر متابولیسی 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-methylglutaryl Coenzyme-A reductase

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).

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., Spaulding, 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- Clarkson, 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 Inherited Disease," eds. J.B. Stanbury, J.B. Wingarden D.S. Fredrickson, 4th.ed. McGraw Hill, N.Y. (1977).
- 16- Fredrickson, D.S. Levy, R.I. and Lees, R.S., New Eng. J. Med., 276, 34, 94, 214, 273

- (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 "Comparative 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)