

آشنایی با متابولیسم چربیها و اختلالات آن

تهیه کننده: دکتر صدیقه السادات قرشی - بهداشت و درمان صنعت نفت قم ۱۳۹۲

- مقدمه :

چربیها (لیپیدها) ترکیبات آلی غیرمحلول در آب می باشند که بعضی در ساختمان جدارها و غشای سلولی شرکت داشته و برخی دیگر ماده ذخیره ای انرژی را در داخل سلول تشکیل می دهند.

شناخت متابولیسم لیپیدها نقش مهمی در فهم بسیاری از حوزه های مورد توجه در زیست پزشکی دارد، مانند چاقی، دیابت قندی، آترواسکلروز، فرایند پیری و نقش انواع اسیدهای چرب غیراشباع در تغذیه و تندرستی.

نتایج متابولیک تغییرات رژیم غذایی و سبک زندگی، تعداد افراد هیپرلیپیدمیک را که از درمانهای ضد چربی سود می برند، افزایش داده است. بدست آمدن ترکیبات دارویی مطمئن و موثر که بخوبی تحمل می شوند تا حد زیادی ابزارهای در دسترس پزشکان برای درمان اختلالات مربوط به متابولیسم لیپیدها را توسعه داده است. لذا تشخیص و درمان مناسب اختلالات لیپیدها در پزشکی کاربردی، اهمیت حیاتی دارد. در این مقاله، بیوشیمی و فیزیولوژی نرمال لیپیدها و لیپوپروتئینها و پاتوفیزیولوژی اختلالات تک ژنی شناخته شده و عوامل محیطی موثر بر متابولیسم لیپوپروتئینها بررسی می شود.

- انواع چربی:

انواع متنوعی از چربیها در بدن هستند که بسته به نوع ساختمان بیوشیمیایی خود نامهای مختلفی داشته و وظایف متنوعی را هم دارند. اسیدهای چرب، چربیهای خنثی گلیسرول، فسفو گلیسریدها، اسفنگولیپیدها و گلیکولیپیدها، مومها، لیپیدهایی که صابونی نمی شوند شامل استر وئیدها (هورمونها، کلسترول) ترپن ها (ویتامینهای K, E, A) لیپوپروتئینها، پروستاگلاندین ها چربیهای بدن دارای دو منشا داخلی و خارجی می باشند. منشا خارجی چربیها، مواد غذایی هستند که تقریبا تمام آن بصورت چربی خنثی (تری گلیسیرید) می باشند (تری گلیسیریدهای حیوانی و نباتی)

منش داخلی چربیها: سنتز سلولی اسیدهای چرب، گلیسرول و گلیسیریدها توسط بافتهای مختلف است.

بافت چربی (Adipose) مکان اصلی بیوسنتز اسیدهای چرب است. با اضافه ریه ها، روده ها و کبد نیز قادر به ساختن اسیدهای چرب می باشند. انسولین هم که موجب ورود گلوکز به داخل سلولها می شود منجر به افزایش ساخت اسیدهای چرب میگردد.

– هضم چربیهای رژیم غذایی:

مقدار کمی از تری گلیسیرید در معده توسط لیپاز زبانی هضم می گردد که از غدد زبانی دهان ترشح و با بزاق بلعیده می شود (کمتر از ۱۰٪ هضم چربی) اما بیشتر هضم چربی در روده باریک صورت می گیرد که به دو شکلی عمده میباشد:

۱- امولسیون کردن چربی با اسیدهای صفراوی و لسیتین : شکستن گویچه های چربی با تلاطم درون

معده و تبدیل به اندازه کوچک تر به طوری که آن

گویچه ها اثر کنند . بخش اعظم این کار در دوازدهه و تحت تأثیر صفرای مترشح ه از کبد انجام

می شود. صفرا مقدار زیادی نمکهای صفراوی و ف سفولیپید لسیتین دارد که هر دوی آنها به ویژه

لسیتین برای امولسیون کردن چربی فوق العاده مهمند.

نمکهای صفراوی و لسیتین با کاهش کشش سطحی، گویچه های چربی را به سادگی قابل شکست می

کنند به طوری که در تلاطم آب در روده باریک به ذرات کوچکتری می شکنند . (مواد شوینده دتر ژان

در ماشین های لباس شویی هم از همین روش برای برداشتن چربیها استفاده می کنند).

۲- چربیهای امولسیون شده قطر کمتر ولی مساحت بسیار بیشتری دارد به طوری که آن

محلول در آب به راحتی می توانند به سطح گویچه های چربی حمله کنند.

تری گلیسریدها با لیپاز لوزالمعده هضم می شوند مقدار کمی هم لیپاز روده ای در این کار دخیل

است. اسیدهای چرب آزاد (FFA) محصولات نهایی هضم چربی هستند.

نمکهای صفراوی میسلهایی می سازند که هضم چربی را تسریع می کنند . میسلها گویچه های

استوانه ای هستند که گویچه کوچک چربی را در بر می گیرد و به عنوان ناقلی برای حمل

مونوگلیسریدها و اسیدهای چرب آزاد به لبه بررسی (Brush border) سلول های اپی تلیال روده

عمل می کنند، در حالی که چربی ها بدون میسلها نسبتاً نامحلول و غیر قابل جذب هستند . بدین

ترتیب مونوگلیسریدها و FFA جذب خو ن می شوند اما خود نمکهای صفراوی دوباره به درون

کیموس روده بر می گردند تا مجدداً در فرایند حمل و نقل بکار روند.

– هضم استرهای کلسترول و فسفو لیپیدها: بیشتر کلست-رول رژیم غذایی به شکل استرهای

کلسترول است (کلسترول آزاد + یک مولکول اسید چرب = کلسترول استر) دو لیپاز دیگر لوزالمعده

به نامهای : آنزیم کلاسترول استر هیدرولاز برای هیدرولیز استر کلاسترول و فسفولیپاز A₂ برای هیدرولیز فسفولیپیدها هستند . در اینجا نیز میسلهای نمک های صفاوی همان نقش حمل و نقل مذکور را در مورد کلاسترول و فسفولیپید اعمال می کنند.

– جذب چربیها :

طبق فرضیه فریزر، چربیها به دو طریق توسط روده ها جذب می شوند :

- 1- اسیدهای چرب زنجیره بلند و منوگلیسریدها پس از ورود به سلول روده دوباره با هم ترکیب شده و تری گلیسریدهای تازه می سازند که بعداً به صورت کیلومیکرون وارد مجرای لنفی توراسیک می شود تا به گردش خون عمومی تخلیه شود.
- 2- جذب مستقیم به خون وریدپورت : اسیدهای چرب زنجیره کوتاه و متوسط چون در آب محلولترند و بیشتر آنها دوباره در شبکه اندوپلاسمی به TG تبدیل نمی شوند، با انتشار مستقیم از سلول های اپی تلیال روده به خون مویرگی پرزهای روده جذب شده و به ورید باب (پورت) و نهایتاً کبد می روند.

– انتقال لیپیدها در مایعات بدن :

تقریباً تمام چربیهای رژیم غذایی (به استثنای اسیدهای چرب زنجیره کوتاه) از روده ها جذب لنف روده ای می شوند.

مولکول های تازه تری گلیسرید تشکیل شده در سلول های اپی تلیال روده به صورت قطرات ریز و پراکنده تجمیع یافته موسوم به کیلومیکرون وارد لنف می شوند . مقدار کم سی آپوپروتئین جذب سطح خارجی کیلومیکرونها می شود، بدین ترتیب بقیه این مولکول پروتئینی رو به آب اطراف بیرون می زند و در نتیجه پایداری سوسپانسیونی کیلومیکرونها در مایع لنف افزایش می یابد و از چسبیدن آنها به جدار عروق لنفاوی جلوگیری می شود.

بیشتر کلاسترول و فسفولیپیدهای جذب شده از دستگاه وارث وارد کیلومیکرونها می شوند، سپس کیلومیکرونها در مجرای توراسیک بالا می روند و در پیوستگاه وریدهای ژوگولر و

ساب کلاوین به گردش خون وریدی تخلیه می شوند و قبل از رسیدن به کبد، به طور وسیعی توسط بافتهای محیطی پردازش می شوند.

لیپوپروتئین ها :

ترکیبی از پروتئینها و لیپیدها هستند که برای انتقال کلسترول، تری گلیسرید و ویتامین های محلول در چربی ضروری هستند.

لیپوپروتئینها مجموعه های بزرگ و اغلب کروی هستند که لیپیدها را در مایعات بدن (پلازما، مایع بینابینی و لنف) به سمت بافتها و از بافتها به سایر جاها حمل می کنند، لیپوپروتئینها دارای یک هسته از لیپیدهای هیدروفوب (تری گلیسریدها و استرهای کلستریل) می باشد که توسط لیپیدهای هیدروفیل (فسفولیپیدها، کلسترول غیر استری فیه) و پروتئین هایی که با مایعات بدن تداخل می کنند، پوشیده شده است.

لیپوپروتئینهای پلازما به پنج گروه اصلی تقسیم می شوند : کیلومیکرونها، HDL, LDL, IDL,

VLDL

هر گروه یک سری از ذرات چربی را تشکیل می دهد که در اندازه، تراکم و مهاجرت طی الکتروفورز، تفاوتها ناچیزی با هم دارند. (اندازه و تراکم یا چگالی ذرات با هم نسبت عکس دارد).

HDL کوچک ترین و متراکم ترین لیپوپروتئین است در حالی که کیلومیکرونها و VLDL بزرگترین

و کم چگال ترین ذرات لیپوپروتئینی هستند. د. بیشتر TG پلازما در کیلومیکرون و VLDL حمل می شود و بیشتر کلسترول پلازما به صورت کلستریل استرها در IDL و HDL حمل می شوند.

- پروتئین های همراه با لیپوپروتئینها، آپولیپوپروتئین نام دارند که برای مونتاژ (روی هم سوار

شدن)، ساختار و عملکرد لیپوپروتئینها مورد نیازند، آنزیمهای متابولیسم لیپوپروتئینها را فعال

می کنند و به عنوان لیگان برای رسپتورهای سطحی سلول عمل می کنند.

– برداشت لیپیدها از خون :

در دو مسیر اگزوزن (لیپیدهای غذایی) و اندوزن (لیپیدهای کبدی) اتفاق می افتد.

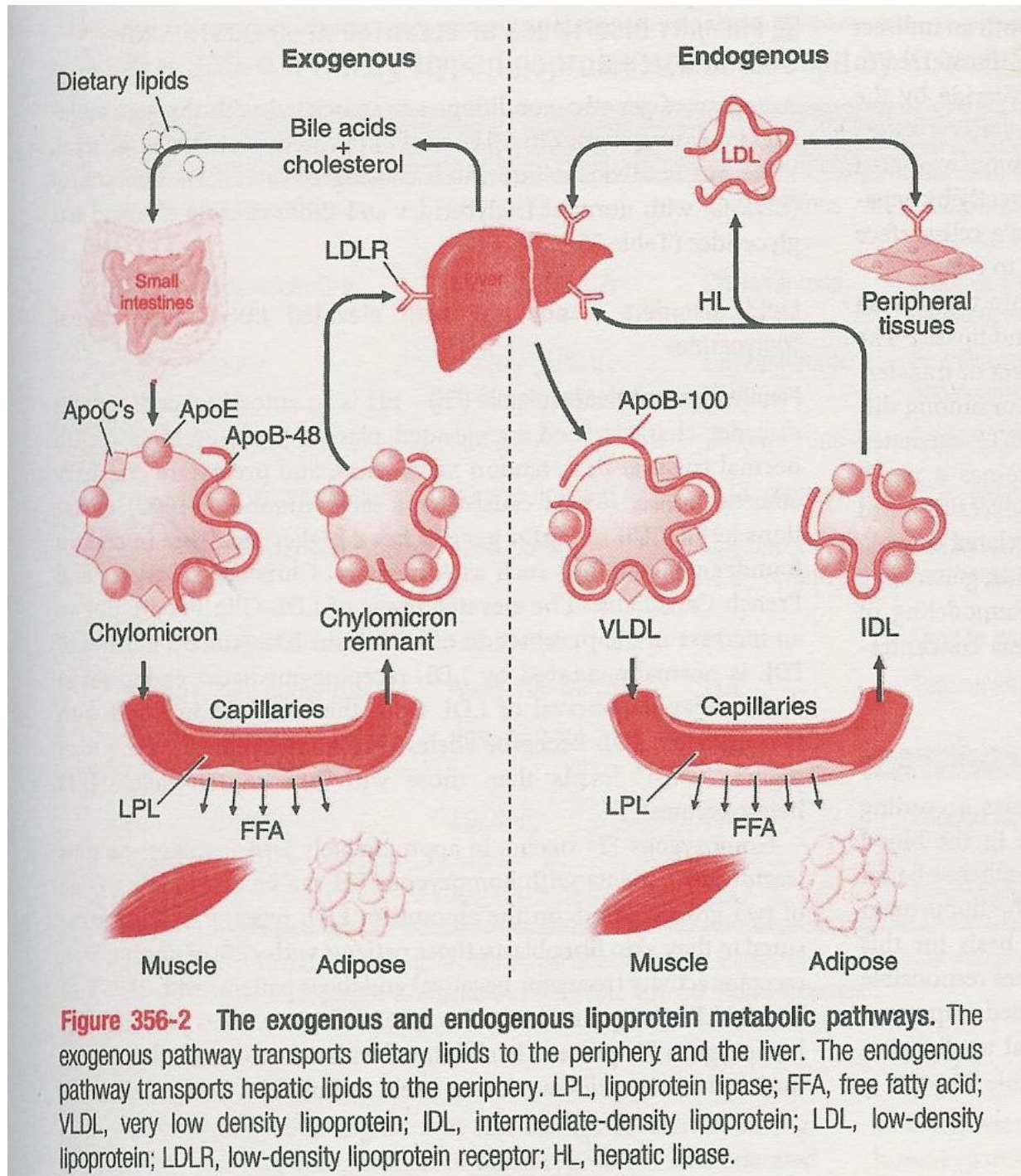


Figure 356-2 The exogenous and endogenous lipoprotein metabolic pathways. The exogenous pathway transports dietary lipids to the periphery and the liver. The endogenous pathway transports hepatic lipids to the periphery. LPL, lipoprotein lipase; FFA, free fatty acid; VLDL, very low density lipoprotein; IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LDLR, low-density lipoprotein receptor; HL, hepatic lipase.

مسیر اگزوزن:

الف - تری گلیسیریدهای کیلومیکرون با لیپوپروتئین لیپاز هیدرولیز شده و به صورت چربی در سلولهای چربی اندوخته می شود به ویژه در بافت چربی، عضله اسکلتی و قلب . (این بافتها LPL می سازند).

FFA اسید چرب آزاد از کیلومیکرونها رها شده و ۱- بوسیله میو سیتها یا آدیپوسیتها ب برداشت می شود ۲- یا اکسیده شده و انرژی تولید می کند ۳- یا ری استری فیه شده و به عنوان TG ذخیره می شود.

برخی از FFA (اسید چرب آزاد) به آلبومین متصل شده و به سایر بافتها به ویژه کبد انتقال می یابد.

ب- پس از برداشت تری اسیل گلیسیریدها از کیلومیکرونها، ذرات کیلومیکرون چروکیده شده و هیدرولیز می شود و لیپیدهای هیدروفیل (کلسترول، فس فولیپید) و آپولیپروتئین های روی سطح ذرات به HDL منتقل شده و تشکیل بقایای کیلومیکرونی (chyl - remnant) می دهند که به سرعت از پلاسما برداشت می شوند و به گیرنده های سلول های اندوتلیال در سینوزوئی د های کبد اتصال می یابند.

apoE واقع بر سطح بقایای کیلومیکرونی و ترشح شده از سلول های کبد نیز نقش مهمی در شروع پاکسازی این لیپوپروتئین ها از پلاسما دارد به طوری که بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن به طور طبیعی نباید کیلومیکرون یا بقایای آن در جریان خون باشد و اگر چنین شد نشانه ای از اختلال متابولیسم کیلومیکرون ناشی از کمبود ارثی apoE به نام فامیلیال دیس بتا لیپوپروتئینمی FDBL است.

مسیر اندوزن: ترشح کبدی لیپوپروتئین های شامل apoB و متابولیسم هایش

تری گلیسیریدهای VLDL غالباً از استریفی ه شدن اسید چرب زنجیره بلند در کبد مشتق می شوند.

VLDL Remnant ← IDL (حاوی مقادیری کلسترول و TG) ← کبد ۶۰٪ - ۴۰٪ IDL را

برداشت می کند. ← باقیمانده IDL توسط آنزیم لیپاز کبدی به LDL تبدیل می شود . در طی این

فرآیند، بیشتر TG در ذرات هیدرولیز شده و همهٔ آپولیپوپروتئین‌ها به جز apoB به سایر لیپوپروتئین‌ها منتقل می‌شوند. کلسترول موجود در LDL به عنوان نیمی از کلسترول پلاسما در بسیاری افراد محاسبه می‌شود، تقریباً ۷۰٪ LDL در گردش به وسیلهٔ رسپتورهای کبدی پاکسازی می‌شود.

لیپوپروتئین A (apoA) در کبد سنتز می‌شود و یک لیپوپروتئین شبیه LDL است. محل اصلی پاکسازی Lp کبد است ولی مسیر برداشت آن ناشناخته است. آپولیپوپروتئین‌ها اکثراً در کبد ساخته می‌شوند و بعضی در روده، apoD در بافت‌هایی مثل طحال، مغز، بیضه‌ها و آدرنال ساخته می‌شود. apoD پلاسما اصولاً در HDL قرار دارد.

– متابولیسم HDL و انتقال معکوس کلسترول :

کلسترول اضافی از بافت محیطی به کبد برگردانده می‌شود. (برای ترشح به داخل صفرا) تمام سلول‌های هسته دار کلسترول می‌سازند اما فقط هیپاتوسیتها و انتروسیتها می‌توانند به طور موثری کلسترول را از بدن به داخل صفرا یا لومن روده ترشح کنند. در کبد کلسترول به داخل صفرا ترشح می‌شود (یا به طور مستقیم یا پس از تبدیل به اسید صفراوی). کلسترول موجود در سلول‌های محیطی از غشاهای پلاسمایی سلول‌های محیطی با فرایند «انتقال معکوس کلسترول» که به وسیله HDL تسهیل می‌شود، به کبد و روده منتقل می‌شود. ذرات Nascent HDL توسط روده و کبد ساخته شده و برای تبدیل به فرم دیسکوئیدال HDL، کلسترول غیر استریفیه را از محیط برداشت می‌کند. کلسترول آزاد از ماکروفاژها و سایر سلول‌های محیطی جمع‌آوری شده و به وسیلهٔ LCAT (لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز) استریفیه می‌شود و به HDL بالغ تبدیل می‌گردد.

– وظایف اصلی کبد در متابولیسم لیپیدها :

- ۱- تجزیه اسیدهای چرب به ترکیبات کوچکی که بتوانند صرف انرژی شوند.
 - ۲- ساخت تری گلیسیریدها عمدتاً از کربوهیدراتها و نیز به میزان کمتر از پروتئین ها
 - ۳- در هر حالت دیگری که چربی به جای کربوهیدرات صرف تولید انرژی شود کبد دخیل است.
- سلول های کبد علاوه بر داشتن TG، حاوی مقدار زیادی فسفولیپید و کلسترول نیز هستند که دائماً در کبد ساخته می شوند.

سلول های کبدی نسبت به سایر بافتها قابلیت بسیار بیشتری در کاهش میزان اشباع اسیدهای چرب دارند. نوعی دهیدروژناز در سلولهای کبدی، میزان اشباع را کاهش می دهد . این قابلیت کبد از نظر عملی برای همه بافتهای بدن مهم است زیرا بسیاری از عناصر ساختمانی تمام سلول ها حاوی مقادیر چشمگیری چربیهای غیر اشباع هستند که منبع اصلی آنها کبد است.

چاقی :

چاقی به معنای نشست چربی اضافی در بدن است . به طور خلاصه چاقی ناشی از خوردن زیاد غذا در حدی است که بدن نتواند از تمام آن برای تولید انرژی استفاده کند . در آن صورت غذای اضافه خواه چربی، خواه کربوهیدرات و خواه پروتئین، تقریباً به کلی به صورت چربی در بافت چربی اندوخته می شود تا بعداً صرف تولید انرژی گردد.

در موارد چاقی ارثی مکانیسم های مختلفی از جمله آزادسازی ناموثر چربی از بافت چربی به وسیله لیپاز بافتی دخیل می باشد، در حالی که ساخت و اندوزش چربی کماکان طبیعی می ماند . چنین فرایندی یک طرفه ای سبب افزایش فزاینده ذخایر چربی و در نتیجه چاقی شدید می شود.

دیس لیپیدمی در چاقی بطور شایع با افزایش TG و کاهش HDL و نرمال بودن LDL با برتری ذرات کم چگالتر LDL بروز پیدا می کند . بخشی از هتروژنیسیتهی پروفایل لیپید در چاقی به درجه ی آدیپوزیتی احشایی و مقاومت به انسولین بستگی دارد.

کلسترول :

کلسترول که در غذای تمام افراد وجود دارد می تواند به آهستگی از دستگاه گوارش جذب لنف روده شود.

بیوسنتز کلسترول :

- برونژاد (اگزوزن) : کلسترول جذب شده از راه گوارش

- درونژاد (اندوزن) : کلسترول ساخته شده در سلول های بدن که تقریباً هم توسط کبد ساخته

می شود. ولی تمام سلول های دیگر هم حداقل قدری کلسترول می سازند که در ساختمان

غشای سلول ها بکار می رود. استیل کوآنزیم A ماده اولیه در سنتز کلسترول می باشد.

کلسترول یک لیپید آمفی پاتیک و از اجزای مهم تشکیل دهنده غشای سلولی است . سایر

استروئیدهای بدن از این مولکول مادر ساخته می شود از جمله هورمونهای اصلی مانند

جنسی و قشر فوق کلیه، ویتامین D و اسیدهای صفراوی.

پراکسیداسیون (اتواکسیداسیون) لیپیدهای حاوی اسیدهای چرب چند غیر اشباع (PUFA)

منجر به تولید رادیکال های آزاد می شود که می توانند باعث آسیب بافتها و مرگ شوند و می توانند

علتی برای سرطان، بیماری های التهابی، آتروسکلروز، پیری و نظایر آن باشد.

هم انسان و هم طبیعت برای کاستن از پراکسیداسیون لیپیدها و کنترل آن، از آنتی اکسیدانها

استفاده کرده اند. (چاشنی های غذایی BHT و BHA، آنتی اکسیدان های طبیعی مثل ویتامین E و

C و اورات).

- عوامل موثر بر غلظت کلسترول پلاسما - کنترل فیدبکی کلسترول بدن

۱- افزایش مقدار کلسترول غذایی روزانه تا حدود ۱۵٪ غلظت پلاسما را تغییر می دهد.

وقتی غلظت کلسترول پلاسما بالا می رود با اثر فیدبکی، آنزیم ساخت درونژاد کلسترول یعنی

HMG - COA ردوکتاز را مهار می کند و از افزایش بی رویه کلسترول جلوگیری می کند.

۲- رژیم غذایی حاوی چربی بسیار اشباع: افزایش ۱۵ تا ۲۵٪ در غلظت کلسترول به ویژه زمانی که با افزایش شدید وزن و چاقی همراه باشد بنابراین معمولاً تاثیر کاستن از چربی های اشباع رژیم غذایی در کاهش غلظت chol خون اگر مهمتر از رژیم غذایی کم کلسترول نباشد، حداقل به اندازه آن مهم است.

۳- خوردن چربی حاوی اسیدهای چرب بسیار غیر اشباع : با مکانیسمی نامعلوم غلظت کلسترول خون را به میزان کم تا متوسطی کاهش می دهد.

۴- فقدان انسولین یا هورمون تیروئید: افزایش دهنده غلظت کلسترول
زیادی هورمون تیروئید: کاهش دهنده کلسترول

۵- اختلالات ژنتیکی متابولیسم کلسترول: افزایش بسیار بالای کلسترول پلاسما

جهش های ژن گیرنده LDL مانع از برداشت کافی LDL های سرشار از کلسترول از پلاسما توسط کبد می شوند تولید مازاد کلسترول توسط کبد جهش های ژن مربوط به آپولیپوپروتئین B (بخشی از LDL که به گیرنده متصل می شود) باعث تولید کبدی کلسترول مازاد می شود.

اختلالات متابولیسم لیپوپروتئین ها :

هایپرلیپوپروتئینمی (تیپ ۱ تا ۵) نقش حیاتی لیپوپروتئین های ساختمانی، آنزیم ها و رسپتورها را در متابولیسم بیان می کند.

جدول زیر طبقه بندی فردی کسون در مورد هایپرلیپوپروتئینمی را نشان می دهد.

TABLE 356-3 Fredrickson Classification of Hyperlipoproteinemias

Phenotype	I	IIa	IIb	III	IV	V
Lipoprotein, elevated	Chylomicrons	LDL	LDL and VLDL	Chylomicron and VLDL remnants	VLDL	Chylomicrons and VLDL
Triglycerides	↑↑↑	N	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Cholesterol (total)	↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	N/↑	↑↑
LDL-cholesterol	↓	↑↑↑	↑↑	↓	↓	↓
HDL-cholesterol	↓↓↓	N/↓	↓	N	↓↓	↓↓↓
Plasma appearance	Lactescent	Clear	Clear	Turbid	Turbid	Lactescent
Xanthomas	Eruptive	Tendon, tuberous	None	Palmar, tuberoeruptive	None	Eruptive
Pancreatitis	+++	0	0	0	0	+++
Coronary atherosclerosis	0	+++	+++	+++	+/-	+/-
Peripheral atherosclerosis	0	+	+	++	+/-	+/-
Molecular defects	LPL and ApoC-II	LDL receptor, ApoB-100, PCSK9, LDLRAP, ABCG5 and ABCG8		ApoE	ApoA-V	ApoA-V and GPIIIBP1
Genetic nomenclature	FCS	FH, FDB, ADH, ARH, sitosterolemia	FCHL	FDBL	FHTG	FHTG

Abbreviations: ADH, autosomal dominant hypercholesterolemia; Apo, apolipoprotein; ARH, autosomal recessive hypercholesterolemia; FCHL, familial combined hyperlipidemia; FCS, familial chylomicronemia syndrome; FDB, familial defective ApoB; FDBL, familial dysbetalipoproteinemia; FH, familial hypercholesterolemia; FHTG, familial hypertriglyceridemia; LPL, lipoprotein lipase; LDLRAP, LDL receptor associated protein; GPIIIBP1, glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein binding protein1; N, normal

- کاربردهای خاص کلسترول در بدن :

- ۱- بیشترین کاربرد غیرغشایی کلسترول در بدن، استفاده از آن برای ساخت اسیدکولیک در کبد است. ۸۰٪ کلسترول به اسیدکولیک تبدیل و پس از کنژوگه شدن با مواد دیگر به نمک صفراوی تبدیل و سبب پیشبرد هضم و جذب چربی ها می شود.
 - ۲- ساخت هورمون های قشری فوق کلیه در غدد فوق کلیوی
 - ۳- ساخت هورمون های پروژسترون و استروژن در تخمدانها
 - ۴- ساخت هورمون تستوسترون در بیضه
 - ۵- رسوب کلسترول در لایه شاخی پوست به همراه سایر لیپیدها باعث مقاومت پوست در برابر عوامل شیمیایی محلول در آب می شود؛ و از طرفی از تبخیر آب از طریق پوست و از دست دادن آب جلوگیری می کند (در بیماران سوخته که پوست خود را از دست داده اند دچار دهیدراتاسیون زیادی می شوند).
 - ۶- مهم ترین کرب -رد کلسترول و فسفولیپی -دها نقشی است که -ه در ساخت غش -ای سلولی و غشای ارگانلهای داخلی تمام سلولها دارند.
- نسبت کلسترول غشا به فسفولیپیدهای آن اهمیت خاصی در تعیین میزان سیال بودن غشاهای سلولی دارد. انسجام فیزیکی سلول های همه نقاط بدن عمدتاً بر فسفولیپیدها، کلسترول و پروتئین های خاص نامحلول استوار است.
- باز گردش آهسته این مواد در اکثر بافتهای غیر کبدی از ماهها تا سالها متغیر است و تخریب ناپذیری فیزیکی آنها در سلولهای مغز برای فرایندهای حافظه بسیار اهمیت دارد.

– آتروسکلروز (تصلب شرایین) :

آتروسکلروز نوعی بیماری شرایین بزرگ و متوسط است که در آن ضایعات چربی موسوم به پلاکهای آترومی بر روی سطح داخلی جدار شریان ها ایجاد می شود.

مراحل ایجاد آتروسکلروز : ۱- آسیب اندوتلیوم عروق ← افزایش بیان مولکول های چسباننده بر روی سلول های اندوتلی ال و کاهش ت وان اندوتلی وم در آزادس سازی اکسیدنیت-ریک و سایر م مواد جلوگیری از چسبیدن ماکرومولکولها به اندوتلیوم.

۲- تجمع منوسیتها و لیپیدهای خون (عمدتا LDL) در محل آسیب ← عبور منوسیت از

اندوتلیوم ← در انیم ای جدار رگ به ماکروفاژ تمایز می یابد . ماکروفاژها لیپوپروتئینهای تجمع یافته را می بلعند و اکسید می کنند و خود ظاهر کف مانند می یابند.

۳- تجمع سلول های کفی ماکروفاژی روی رگ خونی و ایجاد رگه چربی : ← بزرگ شدن تدریجی

رگه های چربی و تکثیر بافتهای فیبری و عضله صاف در اطراف آنها ← تشکیل پلاکهای بزرگ و بزرگتر

۴- آزاد شدن مدیاتوره ای التهابی از ماکروفاژها : ← تکثیر بیشتر بافت عضله صاف و

فیبری : برجسته شدن رسوبات دیواره رگ به داخل لومن ← کاهش جریان خون.

۵- نهایتاً فیبروبلاسته ای پلاک ، مقادیر انبوهی بافت همبند متراکم در پلاک می نشانند و منجر به

اسکلروز (فیبروز) شریان شده به طوری که شریان ها سفت و انعطاف ناپذیر می گردند.

۶- بعداً املاح کلسیم هم به همراه کلسترول و سایر لیپیدهای پلاک رسوب می کنند و منجر به

کلسیفیکاسیون سخت شریانی می شود.

به هر دو مرحله اخیر بیماری سخت شدن شریان ها می گویند.

شریان های آتروسکلروزی به دلیل انعطاف ناپذیری و دژنراسیون جدارشان به سادگی پاره می شوند

هم چنین زبری ناحیه برجسته شده پلاک به داخل لومن منجر به تشکیل لخته خون و ایجاد ترومبوز

یا آمبولی می شود، در نتیجه جریان خون شریان به ناگهان متوقف می شود . تقریباً نیمی از مردم

ایالات متحده آمریکا و اروپا به دلیل بیماریهای عروقی و به خصوص ترومبوز عروق کرونر می میرند.

- علل اصلی آتروسکلروز - نقش کلسترول و لیپوپروتئین ها

۱- افزایش LDL: غلظت LDL بر اثر چندین عامل افزایش می یابد : میزان چربی اشباع رژیم غذایی

روزانه، چاقی و بی تحرکی بدنی، خوردن کلسترول اضافی نیز به درجات کمتر می تواند باعث افزایش این لیپوپروتئین ها شود.

۲- هیپرکلسترولمی خانوادگی: نقص ژنهای مربوط به ساخت گیرنده های LDL: عدم توان کبد در

باز جذب LDL و IDL: تداوم ساخت کلسترول تازه توسط سلول های کبد و عدم پاسخ به مهار

فیزیکی کلسترول زیاد پلاسما منجر به افزایش VLDL و LDL تا ۴-۶ برابر معمول می شود .

تقریباً تمام این افراد قبل از ۲۰ سالگی بر اثر انفارکتوس مپوکارد یا سایر عواقب انسداد عروق خونی می میرند.

۳- نقش HDL در جلوگیری از آتروسکلروز :

HDL می تواند کریستال های کلسترول را که در حال شروع به رسوب در جدار شریان ها هستند

جذب نماید. زمانی که نسبت HDL به LDL بالا باشد احتمال پیدایش آتروسک لروز تا حدود زیادی کاهش می یابد.

۴- سایر عوامل خطر ساز عمده آتروسک لروز: حتی در غیاب هیپرکلسترومی هم آتروسک لروز ایجاد

می شود که ب رخی از علل آن عبارتند از : بی تحرکی بدنی و چاقی، دیابت قندی، هیپرتانسیون،

هیپرلیپیدمی ، مصرف سیگار، جنس مرد، سطح بالای آهن خون، آپولیپوپروتئین a .

تغییرات ژنتیکی apoD با متابولیسم غیرطبیعی لیپید همراه است . افزایش رسوب apoD در

ضایعات آتروسکلروتیک انسانهای دچ ار بیماری کاردیو واسکولر مشاهده شده ، همچنین بیماران

مسن دچار آلزایمر افزایش قابل توجهی در تولید apoD در مغز دارند . بدین ترتیب apoD نقش

مهمی در متابولیسم لیپید و فرایند پیری دارد.

اگر فردی چند عامل خطر را با هم داشته باشد احتمال ابتلا به آتروسکلروز در وی بسیار بالاتر می

رود. که بر همین مبنا "معی -ارهای فرامینگه -ام" تنظیم شده و به وسیله آن تخمین احتمال خطر

حوادث قلبی عروقی در ۱۰ سال آینده یک فرد، قابل محاسبه می باشد.

- پیشگیری از آتروسکلروز:

۱- حفظ وزن طبیعی ، داشتن فعالیت بدنی و خوردن غذاهایی که عمدتاً حاوی چربی غیر اشباع و کلسترول کم باشد.

۲- پیشگیری از هایپرتانسیون با حفظ رژیم غذایی سالم و فعالیت بدنی یا کنترل موثر فشار خون با داروهای ضد فشار خون در صورت ایجاد هیپرتنشن

۳- کنترل موثر گلوکز خون در بیماران دیابتی

۴- پرهیز از مصرف سیگار

۵- داروهای کاهنده کلسترول در پیشگیری از آتروسکلروز موثرند : الف - رزینهای متصل شونده به اسیدهای صفراوی

ب- استاتینها که آنزیم HMG-COA ردوکتاز را مهار می کنند منجر به کاهش ساخت کلسترول و

افزایش گیرنده LDL در کبد می شود، به ع -لاوه منجر ب -تخفیف التهاب ع -روقی ش -ده و در جلوگیری از ایجاد آتروسکلروز کمک بسیاری می کند.

به طور کلی مط العات نشان داده به ازای هر ۱mg/dl کاهش کلسترول LDL پلاسما، میزان مرگ و

میر ناشی از آتروسکلروز قلب ۲٪ کاهش می یابد . بنابراین اقدامات پیشگیرانه و درمان مناسب هیپرکلسترولمی در کاهش حملات قلبی ارزشمندند.

– منابع :

- Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 12th Ed,c 2011

- Harper's Illustrated Biochemistry, 28th Ed, C 2009

- Harrison's principles of Internal medicine 17th Ed, 2012

-German Perdomo & H. Henry Dong, Apolipoprotein D in lipid metabolism and its functional implication in atherosclerosis and aging, AGING, January 2009; Vol.1 No.1;
17-27

-Arshang D. Moradian , Michael J. Hass, Obesity-related changes in HDL metabolism, Obesity(2008) 16,1152-1160. Doi:10-1038/oby.2008-202