

لیپیدها، آپولیپروتئینها و ویتامین D سرم در کودکان با ریسک فامیلی بالا از نظر بیماریهای قلبی عروقی و مقایسه با گروه شاهد*

مریم پشتام^۱، دکتر نضال صرافزادگان، دکتر رویا کلیشادی،
روشنک وکیلی، مرتضی رفیعی، دکتر منصور شهپریان

چکیده مقاله

مقدمه. بیماریهای عروق کرونر یکی از شایعترین بیماریهای بشری است که در اصفهان هم از شیوع بالایی برخوردار است و مرگ و میر ناشی از آن‌ها رو به افزایش است. از آنجایی که سابقه فامیلی مثبت و نیز تغییرات لیپیدها و آپولیپروتئینها از ریسک فاکتورهای این بیماری بوده، از سوی دیگر مطالعات ارتباط ویتامین D سرمی را با نشان داده است، تصمیم گرفتیم که اولاً غلظت سرمی لیپیدها، آپولیپروتئینها و ویتامین D را در فرزندان مبتلایان به بیماریهای زودرس عروق کرونر بررسی نموده و با فرزندان افراد سالم مقایسه کنیم و ثانیاً ارتباط ویتامین D سرم را با بقیه فاکتورهای مورد مطالعه بررسی نماییم.

روشها. مطالعه حاضر یک مطالعه مورد-شاهدی است که بر روی ۴۴ نفر (۲۵ پسر، ۱۹ دختر) از افراد ۱۸-۲۰ ساله با سابقه فامیلی مثبت بیماریهای عروق کرونر به عنوان گروه مورد و ۴۴ نفر از افراد با سابقه فامیلی منفی برای بیماریهای قلبی-عروقی با گروه سنی یکسان به عنوان گروه شاهد، انجام شد. افراد مورد مطالعه به روش غیراحتمالی آسان انتخاب شدند. کودکانی که داروهای ضدتشنج مانند فنی توئین یا فنوباریتال مصرف می‌کردند و نیز کودکان دارای سابقه فامیلی مثبت سنگ کلیه که به ترتیب بدلیل تداخل دارویی سطح ویتامین D خون آنان متغیر بود یا بطور ارثی دارای سطح بالاتری از ویتامین D بودند، اجازه ورود به مطالعه را نداشتند.

کلیه افراد مورد مطالعه توسط پرسشگر به مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان دعوت می‌شدند. سپس با استفاده از یک پرسشنامه، اطلاعات لازم از افراد در مورد مشخصات فردی، سابقه فامیلی بیماریهای قلبی عروقی و ... جمع آوری شده و قد و وزن آنها اندازه‌گیری می‌شد. بعد از آن یک نمونه خون ناشتا (۱۴-۱۲ ساعت) از هر فرد گرفته شده و اندازه‌گیری میزان آپولیپروتئین A₁ (APO A₁)، آپولیپروتئین B₁₀₀ (APO B₁₀₀) و ویتامین D به روش رادیوایمنواسی و لیپیدها به روش فومتی (بوسیله دستگاه اتوآنالایزر ELAN 2000) بر روی آنها انجام گرفت.

ورود اطلاعات و تجزیه و تحلیل‌های آماری در نرم‌افزار SPSS انجام شد. مقایسه میزان APO A₁، APO B₁₀₀ و ویتامین D با آزمون Independent t test صورت گرفت و نیز ارتباط سطح

آپولیپروتئین‌های فوق با ویتامین D در دو گروه با رگرسیون خطی چنگانه آزمون گردید.

نتایج. ویتامین D سرمی در گروه مورد $1.1 \pm 0.147 \text{ pmol/l}$ و در گروه شاهد $1.2 \pm 0.178 \text{ pmol/l}$ بود که این اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0.05$). از میان دیگر فاکتورهای بررسی شده تنها تری‌گلیسرید بطور معنی‌داری در گروه شاهد ($1.9 \pm 0.144 \text{ mg/dl}$) بیشتر از گروه مورد ($1.6 \pm 0.103 \text{ mg/dl}$) بود ($P < 0.001$) و نیز هیچگونه ارتباط معنی‌داری بین میزان APO A₁ و APO B₁₀₀ سرم و سطح ویتامین D خون در دو گروه بدست نیامد. همچنین در گروه مورد، مقایسه بین دو جنس نشان داد که میانگین میزان کلسترول تام، LDL، کلسترول، تری‌گلیسرید و APO B₁₀₀ در پسران بیش از دختران و بالعکس میانگین APO A₁ و HDL کلسترول در دختران در مقایسه با پسران بیشتر است. علاوه بر هیچیک از دو گروه، ویتامین D ارتباط معنی‌داری با کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و HDL کلسترول نشان نداد ($P > 0.05$).

بحث. بطور کلی از آنجا که میزان مطلوب ویتامین D تحت تأثیر عوامل محیطی، ژنتیکی، و متابولیسمی متعددی قرار دارد، لزوم انجام مطالعات اپیدمیولوژیکی منسجمی برای پیگیری نقش حقیقی این ویتامین بعنوان آنتی‌اکسیدان به‌ویژه در جامعه ایرانی برای کاهش بیماریهای قلبی عروقی احساس می‌شود.

● واژه‌های کلیدی. لیپید، آپولیپروتئین، کودکان، بیماریهای قلبی عروقی زودرس، ویتامین D

مقدمه

بیماریهای عروق کرونر (CAD) یکی از شایعترین بیماریهای بشری است که در اصفهان از شیوع بالایی برخوردار است (۱). همچنین مطالعات نشان داده است که مرگ و میر ناشی از این بیماری در ایران سیر صعودی دارد (۲). چندین ریسک فاکتور از جمله چربی خون بالا، فشارخون بالا، سیگار کشیدن، چاقی و دیابت برای CAD شناخته شده است (۳). از سوی دیگر

* هزینه این طرح از محل اعتبارات معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی پرداخت گردیده‌است.

۱ - مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، بیمارستان امین، اصفهان.

بود و از هر خانواده فقط یکی از فرزندان برای مطالعه انتخاب می شدند. کودکانی که داروهای مؤثر بر سطح ویتامین D نظیر داروهای ضد تشنج مانند فنی توتین یا فنوباریتال مصرف می کردند بدلیل تداخل دارویی (در متابولیسم ویتامین D)، سطح ویتامین D خون آنان متغیر بود از مطالعه حذف می شدند. همچنین کودکان دارای سابقه فامیلی مثبت سنگ کلیه که بطور ارثی دارای سطح بالاتری از ویتامین D بودند، اجازه ورود به مطالعه را نداشتند.

افراد مورد مطالعه توسط پرسشگر به مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان دعوت می شدند و پس از مراجعه، پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعاتی در مورد مشخصات فردی، سابقه فامیلی بیماریهای قلبی عروقی و ... برای آنان تکمیل گردیده و وزن با کمترین لباس و قد بدون کفش در حالت ایستاده و مماس با دیوار با ترازوی Seca (دارای متر)، اندازه گیری شد. سپس از آنان نمونه خون ناشتا (۱۴-۱۲ ساعت) جهت بررسی لیبیداها، آپولیپوپروتئینها و ویتامین D سرم (متابولیت ۱۰۲۵ دی هیدروکسی کلسیفرول) گرفته شد. سطح APO A₁، APO B₁₀₀ و ویتامین D سرم به روش رادیوایمنواسی و چربیهای خون به روش فتومتری بوسیله دستگاه اتوانالایزر ELAN 2000 اندازه گیری شد.

ورود اطلاعات و تجزیه و تحلیل‌های آماری در نرم افزار SPSS انجام گرفت. سطح سرمی لیبیداها، آپولیپوپروتئینها و ویتامین D در دو گروه مورد مطالعه با آزمون Independent t test مقایسه شد و نیز ارتباط سطح لیبیداها و آپولیپوپروتئین‌های نامبرده با ویتامین D نیز در دو گروه با استفاده از آنالیز آماری رگرسیون خطی چندگانه به دست آمد.

نتایج

در جدول ۱ میانگین برخی فاکتورها از جمله وزن، قد، سن، فشار خون، ویتامین D، لیبیداها و آپوپروتئینهای سرم بین دو گروه مورد و شاهد مورد مقایسه قرار گرفته است. همانگونه که مشاهده می شود افراد دو گروه از لحاظ قد، وزن و فشار خون سیستولی و دیاستولی با همدیگر تفاوت معنی دار آماری نداشتند ($P > 0.05$). همچنین داده‌های این جدول نشان می دهد که از میان چربیها، تنها تری گلیسرید (TG) ($P < 0.0001$) و ویتامین D سرم ($P < 0.05$) به طور معنی داری در گروه شاهد بیشتر از گروه مورد می باشد.

مقایسه میانگین لیبیداها، لیپوپروتئینها و ویتامین D سرمی بین دختران و پسران گروه مورد نیز انجام گردید و مشخص شد که میانگین سطح کلسترول تام (T.cho)، LDL کلسترول (LDL)، TG، APO B₁₀₀ و ویتامین D در پسران بیش از دختران و بالعکس میانگین APO A₁ و HDL کلسترول (HDL) در دختران در مقایسه با پسران بیشتر است. اما بجز APO A₁ هیچیک از تفاوت‌های فوق معنی دار نبود (جدول ۲).

نتایج حاصل از بررسی ارتباط ویتامین D با لیبیداها و آپولیپوپروتئینهای سرم در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۳ ارائه شده است. مطابق داده‌های این جدول ارتباط معنی داری بین میزان APO A₁ و APO B₁₀₀ سرم و

مبتلایان به CAD دچار تغییرات فیزیوپاتولوژیک و بیوشیمیایی در بدن می گردند که بدین وسیله می توان آنها را از بقیه افراد جامعه افتراق داد. از جمله این موارد تغییرات در سطح آپولیپوپروتئینهای سرمی می باشد که طبق مطالعات انجام شده میزان انواع مختلف آن در خون این افراد نسبت به سایر افراد تفاوت قابل ملاحظه‌ای دارد بطوریکه افزایش آپولیپوپروتئین A₁ (APO A₁) دارای رابطه معکوس با انفارکتوس قلبی می باشد و ریسک را کاهش می دهد و بر عکس افزایش آپولیپوپروتئین B₁₀₀ (APO B₁₀₀) خطر ساز و احتمال ابتلا به انفارکتوس قلبی را افزایش می دهد (۴). از سوی دیگر بررسی‌های متعددی بر روی ویتامینهای آنتی اکسیدانی و اثر بخشی مفید آنها بر کاهش ریسک CAD صورت گرفته است. در چند سال اخیر نقش آنتی اکسیدانی ویتامین D مطرح شده است. در این راستا طی مطالعات متعددی ارتباطات گوناگونی بین سطح ویتامین D سرم با CAD و برخی ریسک فاکتورهای آنها نیز بدست آمد (۵).

سابقه فامیلی مثبت در بسیاری مطالعات مورد-شاهدی و آینده‌نگر بعنوان یک ریسک فاکتور مازور CAD معرفی شده است (۶، ۷). با اینکه CAD علامت‌دار تا ستین میانسالگی رخ نمی دهد، سابقه فامیلی مثبت CAD می تواند بر خطر آترواسکلروزی که از کودکی شروع می شود اثر داشته باشد (۸). از طرفی خطر ابتلا به CAD ناشی از سابقه فامیلی مثبت CAD می تواند با اثرات ژنتیکی بر دیگر ریسک فاکتورها نظیر چاقی، فشارخون، دیس لیپیدمی و دیابت تشدید شود (۹). این در حالی است که دیس لیپیدمی در کودکان و نوجوانان شهر اصفهان از شیوع بالایی برخوردار است (۱۰).

با توجه به مطالب گفته شده این فرضیه مطرح می گردد که فرزندان مبتلایان به CAD زودرس همانند خود این افراد دارای اختلالات چربی، آپولیپوپروتئینها و نیز آنتی اکسیدانها می باشند. لذا با توجه به اینکه از یک سو شیوع CAD در جامعه ما بالاست و از سوی دیگر فرزندان مبتلایان به CAD زودرس نسبت به افراد با سابقه منفی در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به این بیماریها قرار دارند، تصمیم گرفتیم که مطالعه حاضر با هدف تعیین سطح ویتامین D، لیبیداها و آپولیپوپروتئینهای سرم در فرزندان مبتلایان به CAD زودرس در مقایسه با فرزندان افراد نرمال (از نظر این بیماریها) و همچنین بررسی ارتباط این فاکتورها در دو گروه، انجام دهیم.

روشها

در این مطالعه مورد - شاهدی ۴۴ کودک و نوجوان (۲۵ پسر، ۱۹ دختر) از فرزندان ۱۸-۲۰ ساله خانواده‌هایی که در آنها یکی از والدین سابقه انفارکتوس قلبی، آنژیوگرافی غیرطبیعی یا سابقه جراحی کرونر قبل از ۵۰ سالگی داشته‌اند و در مراکز CCU بیمارستانهای شهر اصفهان (خورشید، شریعتی و چمران) بستری شده بودند، به عنوان گروه مورد انتخاب شدند. همچنین ۴۴ نفر از فرزندان خانواده‌های بدون سابقه فامیلی برای این بیماریها (CAD) داشتند و در همسایگی آنان بودند با گروه سنی یکسان بعنوان گروه شاهد انتخاب شدند. لازم به ذکر است که نمونه‌گیری به روش غیراحتمالی آسان

جدول ۳. ارتباط ویتامین D با آپولیپروتئینها و لیبیدهای سرم در گروه‌های مورد مطالعه

P	ضریب رگرسیون	فاکتورها
		مورد
۰/۱۶	-۰/۰۸	(mg/dl) APO A ₁
۰/۳	۰/۱۶	(mg/dl) APO B ₁₀₀
۰/۰۹	۰/۲۵	کلسترول تام (mg/dl)
۰/۸	۰/۱۲	تری‌گلیسرید (mg/dl)
۰/۲	۰/۰۷	HDL کلسترول (mg/dl)
۰/۸	۰/۱۶	LDL کلسترول (mg/dl)
		شاهد
۰/۸	۰/۱۹	(mg/dl) APO A ₁
۰/۴	۰/۱۵	(mg/dl) APO B ₁₀₀
۰/۰۷	۰/۲۲	کلسترول تام (mg/dl)
۰/۰۹	۰/۱۵	تری‌گلیسرید (mg/dl)
۰/۸	۰/۱۱	HDL کلسترول (mg/dl)
۰/۰۸	۰/۲	LDL کلسترول (mg/dl)

جدول ۱. میانگین سن، قد، وزن، فشارخون، لیبیدها، آپولیپروتئینها و ویتامین D سرم در کودکان با ریسک فامیلی بالا و گروه شاهد

فاکتورها	مورد (n=۴۴) Mean±SD	شاهد (n=۴۴) Mean±SD	p*
وزن (Kg)	۴۹/۱±۵/۸	۴۸/۹±۶/۶	۰/۹
قد (cm)	۱۴۴±۲۴	۱۴۰±۵۹	۰/۷
سن (year)	۱۰/۲±۱۴	۱۰/۵±۱۲/۶	۰/۹
فشارخون سیستولی (mm Hg)	۱۰۲±۲۱	۱۰۵±۲۱	۰/۷
فشارخون دیاستولی (mm Hg)	۸۲±۲۰	۸۵±۲۶	۰/۸
کلسترول تام (mg/dl)	۱۶۷/۹±۴۰/۸	۱۷۰/۹±۳۴/۷	۰/۷
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۰۲/۷±۴۲/۶	۱۴۴/۵±۴۱/۹	<۰/۰۱
HDL کلسترول (mg/dl)	۲۶/۶±۷/۹	۲۹/۳±۴۲/۶	۰/۰۶
LDL کلسترول (mg/dl)	۱۱۲/۵۸±۳۷/۳	۱۰۱/۳±۳۲/۴	۰/۲
(mg/dl) APO A ₁	۱۱۸/۱±۳۶/۶	۱۲۷/۹±۳۵/۰۸	۰/۱
(mg/dl) APO B ₁₀₀	۹۴±۱۸/۲	۸۸/۴±۲۳/۸	۰/۲
ویتامین D (pmol/l)	۱۴۷/۱±۷۸/۷	۱۷۸/۲±۴۹/۲	۰/۰۴۵

Independent t test *

جدول ۲. میانگین لیبیدها، لیپوپروتئینها و ویتامین D سرمی بین دختران و پسران با ریسک فامیلی بالا

فاکتورها	مورد (n=۴۴) Mean±SD	شاهد (n=۴۴) Mean±SD	p*
کلسترول تام (mg/dl)	۱۷۰/۱±۴۴	۱۶۴/۴±۳۷/۴	۰/۹
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۰۹/۱±۴۹/۲	۹۴/۴±۲۹/۷	≈۱
HDL کلسترول (mg/dl)	۲۵/۰±۵/۱	۲۸/۷±۹/۴	۰/۲
LDL کلسترول (mg/dl)	۱۱۵/۸±۴۱/۲	۱۱۱/۰±۳۳/۵	۰/۹
(mg/dl) APO A ₁	۱۰۹/۵±۱۲/۵	۱۲۶/۱±۱۸/۰	۰/۰۰۱
(mg/dl) APO B ₁₀₀	۹۱/۷±۱۶/۶	۸۶/۹±۱۴/۵	۰/۳
ویتامین D (pmol/l)	۱۶۲/۴±۵۲/۱	۱۲۷/۷±۲۸/۰	۰/۱

Independent t test *

سطح ویتامین D خون در هیچیک از دو گروه مورد و شاهد وجود ندارد (P>۰/۰۵). همچنین در هیچیک از دو گروه ویتامین D ارتباط معنی‌داری با لیبیدهای سرم نداشت (P>۰/۰۵).

بحث

همانگونه که از نتایج بر می‌آید کودکان با ریسک بالای فامیلی CAD در مقایسه با کودکان گروه شاهد دارای سطح سرمی ویتامین D کمتری می‌باشند (P=۰/۰۴۵). متأسفانه اکنون علت این تفاوت برای ما روشن نیست. زیرا عوامل متعددی نظیر دریافت غذایی و پوستی این ویتامین، سطح سرمی کلسیم، فسفر و فلوراید و یا هورمون رشد بر میزان ویتامین D

سرم مؤثر است (۱۱). که هیچیک از فاکتورهای مذکور در این مطالعه، بررسی نشده است که می‌تواند از محدودیت‌های مطالعه ما محسوب گردد. شاید از این نتیجه چنین برمی‌آید که بایستی سطح ویتامین D را در این کودکان افزایش داد. با این وجود برخی بر این باورند که افزایش ویتامین D نیز می‌تواند ریسک فاکتور آترواسکلروز باشد (۱۲، ۱۳). تنظیم سطح این ویتامین می‌تواند به فاکتورهای دیگری بجز این از انواع شناخته شده وابسته باشد. در مطالعه‌ای مشخص شد که در کودکان کمتر از ۱۲ سال و نیز کودکان بزرگتر، اگر سطح ویتامین E نرمال باشد، سطح ویتامین D هم نرمال است و بالعکس (۱۴).

از آنجا که ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی می‌باشد و کاهش آن می‌تواند اثرات نامطلوبی بر متابولیسم لیبیدها داشته باشد (۱۵)، ارتباط لیبیدها و آپولیپروتئین‌های خون با سطح ویتامین D سرم نیز بررسی شد ولی ارتباط معنی‌داری بین سطح این ویتامین با APO A₁ و APO B₁₀₀ سرم مشاهده نگردید (P>۰/۰۵).

طبق شواهد بدست آمده سطح متابولیت کلسیفرول که به میزان دریافتی نور آفتاب بستگی دارد هیچ اثری بر افزایش وزن بدن، سطح کلسترول تام، فسفولیپیدها، تری‌اسیل‌گلیسرول یا پروتئین‌های پلاسمایی و نیز توزیع آنها در میان لیپوپروتئین‌های پلاسمایی ندارد (۱۶). همچنین افزایش کلسیم رژیم غذایی (تا میزان ۱۵۰۰ mg/dl) که باعث افزایش ویتامین‌های C و D در افراد با فشارخون بالا می‌شود تغییری در چربیها و لیپوپروتئین‌های سرمی بوجود نمی‌آورد (۱۷).

در این میان خاصیت آنتی‌اکسیدانی این ویتامین نیز مطرح می‌شود. مشخص شده که آنتی‌اکسیدانها خاصیت آتروژن‌نسیته قطعات

لیپوپروتئین (a) وابسته است (۲۴).

همچنین در مردان مبتلا به CAD زودرس، غلظت APO A₁ و APO B غیرطبیعی است، بطوریکه APO A₁ پایین و APO B بالا می‌باشد (۲۵). تنظیم ژنتیکی بیان ژنهای آپولیپوپروتئینها و نیز رسپتور LDL می‌تواند نقش مهمی در تعیین میزان خطر بروز آترواسکلروز ایفا نماید (۲۰). برخی تغییرات در لوکوس (Locus) ژن APO B با بروز آترواسکلروز در ارتباط است ولی طبق شواهد بدست آمده این تأثیر با یک مکانیسم غیرمستقیم ایجاد می‌شود (۲۶).

علت یافته‌های متناقض مطالعه حاضر با شواهد فوق می‌تواند تعداد ناکافی افراد هر دو گروه و یا به احتمال بیشتر عوامل مربوط به سن افراد و زمان بلوغ آنها باشد و در صورت پیگیری این افراد پس از دوران بلوغ احتمالاً تفاوتی در سطح آپولیپوپروتئینهای سرم یافت خواهد شد. همچنین نقش عوامل ژنتیکی را نباید از نظر دور داشت و احتمال می‌رود عدم تفاوت میزان تغییرات در سطح آپولیپوپروتئینها در دو گروه به این گونه عوامل مربوط باشد.

همچنین در مطالعه حاضر نقش جنسیت در ارتباط با لیپیدها و آپولیپوپروتئینهای سرمی در کودکان با سابقه فامیلی مثبت CAD بررسی شد. با توجه به گزارشات موجود در مورد APO A₁، APO B₁₀₀ و ویتامین D در مبتلایان به CAD این فرضیه مطرح می‌گردد که در پسران با ریسک بالای CAD، میزان ویتامین D، چربیهای مضر و APO B₁₀₀ در مقایسه با دختران بیشتر می‌باشد. در مورد لیپیدها و لیپوپروتئینها نتایج ما این فرضیه را تأیید می‌کند بطوریکه پسران بطور معنی‌داری دارای سطح ویتامین D، کلسترول تام، TG، LDL و APO B₁₀₀ بالاتری نسبت به دختران هم گروه خود بودند و در دختران نیز سطح HDL و APO A₁ نسبت به پسران گروه مورد بالاتر بود. البته این امر ممکن است نشان‌دهنده وجود گیرنده‌ای برای APO A₁ روی سطح HDL در دختران باشد. طی مطالعه‌ای در Southern Tasmania دیده شد که سطح ویتامین D در دختران بطور معنی‌داری کمتر از پسران است (۲۷) که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. در مطالعه فرامینگهام، HDL پایین نیز تأثیر مهمتری نسبت به LDL بالا در بروز بیماریهای ایسکمیک قلب (IHD) نشان داده است (۸) و از سوی دیگر در مورد کلسترول تام باید خاطر نشان کرد که دومین پیک افزایش آن در زنان طی زمان طولانی‌تری نسبت به مردان رخ می‌دهد (۲۸). در مورد آپولیپوپروتئینها تفاوتی برای شاخصهای پیشگویی‌کننده CAD وجود دارد. بطوریکه در مطالعه‌ای مردان ارتباط مستقلی بین APO A₁ و CAD نشان دادند ولی در زنان سطوح APO B جزء قویترین متغیرهاست که ارتباط مستقلی با CAD دارد و این مطالعه نتیجه‌گیری می‌کند که ریسک فاکتورهای nontraditional یعنی APO A₁ و APO B₁₀₀ سرم نسبت به لیپوپروتئینها پیشگویی‌کننده‌های بهتری برای CAD هستند (۲۹).

شیوع بیماریهای قلبی عروقی در زنان و مردان کاملاً بهم شبیه است

اکسید شده LDL و آپولیپوپروتئین A را مهار می‌کند (۱۸) و داروهای آنتی‌اکسیدانی نیز در خرگوشهای آزمایشگاهی مبتلا به هیپرکلسترولمی موجب کاهش ضایعات آترواسکلروز شده‌اند (۱۹).

همچنین عوامل متابولیکی را که به نوبه خود تا اندازه ای ریشه ژنتیکی دارد نباید در این خصوص از نظر دور داشت. طی مطالعه ای در کودکان مبتلا به کمبود ویتامین D (ریکتز) مشخص گردید، افزایش محتوای LDL آتروژنتیک و کاهش آن در نوع ضد آتروژنتیک LDL با تغییرات مشاهده شده در بزرگسالان مبتلا به آترواسکلروز مشابه می باشد و پس از بررسی ترکیب اسیدهای آمینه و تعیین کیفی و کمی گروههای باردار ذرات لیپوپروتئین معلوم گردید که برخی اختلالات ساختاری در لیپوپروتئینها وجود دارد به گونه‌ای که ممکن است باعث اختلال در عملکرد این ذرات شود (۲۰).

در کودکان مبتلا به هیپرکلسترولمی ارثی، زمان بلوغ، جنسیت، میزان چربی‌های خون، ویتامین مصرفی و شاخص توده بدنی (BMI) عوامل پیشگویی‌کننده مهمی برای میزان ویتامین D محلول در چربی است. با اینکه کودکان با رژیم غذایی کم چربی دارای میزان نرمال ویتامینهای محلول در چربی هستند، ظاهراً میزان آلفا-توکوفرول همگام با افزایش کلسترول افزایش نمی‌یابد و درمان با رزین می‌تواند نسبت آلفاتوکوفرول به لیپیدها را در حد نرمال نگه دارد (۲۱). از طرفی رژیم غذایی فردی که باعث تغییر الگوی مصرف چربیها می‌شود اثر چندانی بر الگوی مصرف ویتامینها و مواد معدنی در کودکان نداشته است (۲۲).

در مطالعه حاضر نیز در کودکان با سابقه مثبت فامیلی، سطح TG پایینتر از افراد گروه شاهد بود ($P < 0.001$). ولی در مورد LDL، HDL و کلسترول تام هیچگونه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بدست نیامد. پائین تر بودن TG در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد نیز می‌تواند دلیل تفاوت در الگوی تغذیه دو گروه باشد که متأسفانه در این مطالعه بررسی نشده است. در یک مطالعه، سطح HDL و APO A₁ در نوجوانان با سابقه فامیلی انفارکتوس زودرس پایینتر از گروه شاهد بود بطوریکه پسران گروه مورد لیپوپروتئین (a) و TG بالاتر و APO A₁ پایین تر داشتند و در دختران گروه مورد نیز لیپوپروتئین (a) و APO B₁₀₀ بالاتر و APO A₁ پایین تر از گروه شاهد بود (۲۳).

یکی از مطالعات بر روی مبتلایان به انفارکتوس قلبی (MI) نشان داد که سطح آپولیپوپروتئینهای A-I و A-II هر دو بطور مستقل و معنی‌داری بیشتر از افراد گروه کنترل است ولی لیپوپروتئین B هیچ ارتباط مستقلی با MI ندارد (۴). شواهد دیگر نشان می‌دهد که غلظتهای لیپوپروتئین (a) با بیماری کرونری قلب (CHD) زودرس در ارتباط است بطوریکه در افراد مبتلا به CHD نسبت به افراد دیگر ایزومورفهای از آپولیپوپروتئین A که با سطوح بالای لیپوپروتئین (a) مرتبط است بطور معنی‌داری شایعتر می‌باشد و می‌توان آنرا یک عامل پیشگویی کننده معنی‌دار برای CHD دانست که مستقل از کلسترول تام و HDL عمل می‌کند ولی نقش شاخص آن به

ارتباطی بین این ویتامین و ریسک فاکتورهای مورد بررسی مخصوصاً آپولیپوپروتئینها در این مطالعه مشاهده نگردید و نیز بوسیله این تحقیق علت واقعی تفاوت موجود در سطح ویتامین D فرزندان مبتلایان به CAD در مقایسه با گروه کنترل مشخص نمی شود. پیشنهاد می گردد علاوه بر انجام کارآزماییهای بالینی در این زمینه، تحقیقات مشابهی با در نظر گرفتن محدودیت‌های این مطالعه از جمله اندازه گیری مقادیر سرمی کلسیم، فسفر، فلورااید، هورمون رشد و قند خون ناشتا و نیز بررسی الگوی تغذیه انجام گردد.

بطوریکه ریسک فاکتورها بجز هورمونهای جنسی خطر نسبی کاملاً یکسانی در زنان و مردان ایجاد می‌کنند و در این میان مشهودترین تفاوت ناشی از جنسیت همان خطر وابسته به سن بالاتر برای ابتلا به CAD در مردان می‌باشد که بویژه در سنین پایین تری نسبت به زنان مبتلا می‌شوند (۳۰). البته یکی دیگر از مسائلی که بایستی مدنظر قرار گیرد اینست که شاید علت عدم وجود تفاوت معنی دار در مورد بیشتر فاکتورهای تحت بررسی بین دختران و پسران گروه مورد، تعداد کم این افراد باشد. در نهایت نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که سطح ویتامین D در فرزندان مبتلایان به CAD پایین تر از افراد دیگر می‌باشد. اما از آنجا که

مراجع

- 1- Sarraf-Zadegan N, Sayed-Tabatabaei FA, Bashardoost N, Maleki A, Totonchi M, Habibi HR, Sotodehmaram E, Tafazoli F, Karimi A. The prevalence of coronary artery disease in an urban population in Isfahan, Iran. *Acta Cardiol.* 1999;54(5):257-63.
- 2- Sarraf-Zadegan N, Boshtam M, Malekafzali H, Bashardoost N, Sayed-Tabatabaei FA, Rafiei M, Khalili A, Mostafavi S, Khami M, Hassanvand R. Secular trends in cardiovascular mortality in Iran, with special reference to Isfahan. *Acta Cardiol.* 1999;54(6):327-33.
- 3-Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. *The Heart.* 10th ed. New York: Mc Graw Hill;2001. p.194-5.
- 4- Buring JE, O'Connor GT, Goldhaber SZ, Rosner B, Herbert PN, Blum CB, Breslow JL, Hennekens CH. Decreased HDL2 and HDL3 cholesterol, Apo A-I and Apo A-II, and increased risk of myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85(1):22-9.
- 5- Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol.* 1990;19(3):559-63.
- 6- Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;326(21):1406-16.
- 7- Braunwald E. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular disease.* 4th ed. vol 2. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992. p. 1151.
- 8- Braunwald E. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular disease.* 5th ed. vol 3. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997. p. 1132,1252.
- 9-Slyper A, Schechtman G. Coronary artery disease risk factors from a genetic and developmental perspective. *Arch Intern Med.* 1994;154(6):633-8.
- 10- Kelishadi R, Hashemipour M, Sarraf-Zadegan N, Amiri M. Trend of Atherosclerosis risk factors in children of Isfahan. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2001;9(1):36-40.
- 11- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Text book of pediatrics.* 16th ed. vol 1. Philadelphia: W B Saunders Company;2000. p. 184-5.
- 12- Taylor GB, Peng SK, Tham P, Mikkelsen B. Influence wall and it's role in atherosclerosis.
- 13- Linden V. Vitamin D and myocardial infarction. *Br Med J.* 1974 Sep 14;3(5932):647-50.
- 14- Grey V, Lands L, Pall H, Drury D. Monitoring of 25-OH vitamin D levels in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(3):314-9.
- 15- Van Schooten FJ, Hirvonen A, Maas LM, De Mol BA, Kleinjans JC, Bell DA, Durrer JD. Putative susceptibility markers of coronary artery disease: association between VDR genotype, smoking, and aromatic DNA adduct levels in human right atrial tissue. *FASEB J.* 1998;12(13):1409-17.
- 16- Foley MK, Galloway ST, Luhman CM, Faidley TD, Beitz DC. influence of dietary calcium and cholecalciferol on composition of plasma lipids in young pigs. *J Nutr.* 1990;120(1):45-51.
- 17- Karanja N, Morris CD, Rufolo P, Snyder G, Illingworth DR, McCarron DA. Impact of increasing calcium in the diet on nutrient consumption, plasma lipids, and lipoproteins in humans. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(4):900-7.
- 18- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin

E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)

Lancet. 1996;347(9004):781-6.

۱۹- رایبیز، س. پایه آسیب‌شناسی بیماریها. چاپ پنجم، تهران، انتشارات شرکت سهامی چهره ۱۳۷۶؛ جلد دوم: ۹۴۰-۶۰.

- 20- Braunwald E. Cellular and molecular biology of cardiovascular disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ. Principles of internal medicine. 14th ed. New York: Mc Graw- Hill Companies;1998.
- 21-Tonstad S, Aksnes L. Fat-soluble vitamin levels in familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 1997;130(2):274-80.
- 22- Lagstrom H, Jokinen E, Seppanen R, Ronnema T, Viikari J, Valimaki I, Venetoklis J, Myyrinmaa A, Niinikoski H, Lapinleimu H, Simell O. Nutrient intakes by young children in a prospective randomized trial of a low-saturated fat, low-cholesterol diet. The STRIP Baby Project. Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Babies. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(2):181-8.
- 23- Marquez A, Mendoza S, Carrasco H, Hamer T, Glueck CJ. High lipoprotein(a) in children from kindreds with parental premature myocardial infarction. *Pediatr Res.* 1993;34(5):670-4.
- 24- Davi G, Catalano I, Belvedere M, Amato S, Mogavero A, Giammarresi C, Alaimo P, Notarbartolo A. Effects of defibratide on fibrinolytic activity in diabetic patients with stable angina pectoris. *Thromb Res.* 1992;65(2):211-20.
- 25- Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, Wilson PW, Salem DN, Schaefer EJ. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(4):792-802.
- 26- Peacock R, Dunning A, Hamsten A, Tornvall P, Humphries S, Talmud P. Apolipoprotein B gene polymorphisms, lipoproteins and coronary atherosclerosis: a study of young myocardial infarction survivors and healthy population-based individuals. *Atherosclerosis.* 1992;92(2-3):151-64.
- 27- Jones G, Blizzard C, Riley MD, Parameswaran V, Greenaway TM, Dwyer T. Vitamin D levels in prepubertal children in Southern Tasmania: prevalence and determinants. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(10):824-9.
- 28- Bierman EL. Atherosclerosis and other forms of atherosclerosis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ. Harrison's-Principles of Internal Medicine. 12th ed. Vol (1). New York: MC-Graw Hill Inc, 1991; p. 996.
- 29- Kwiterovich PO Jr, Coresh J, Smith HH, Bachorik PS, Derby CA, Pearson TA. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1992;69(12):1015-21.
- 30- Criqui MH. Epidemiology of cardiovascular disease. In: Goldman L, Bennett JC, eds. CECIL Textbook of Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company;2000. p. 167-70.