Archive of SID

مجلهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۸ شماره ۱ بهار ۱۳۸۵ صفحات ۵۳- ۴۹

# جداسازی زیرواحدهای لیپوپروتئین با دانسیته پایین و بررسی میزان حساسیت به اکسیداسیون هر یک از آنها به عنوان عامل خطر بیماری های عروق کرونری

**امیر قربانی حق جو**: مربی بیوشیمی دانشکده پیراپزشکی مرکز تحقیقات کاربردی داروئی
**دکتر نادره رشتچی زاده**: دانشیار بیوشمی دانشکده پزشکی مرکز تحقیقات کاربردی داروئی: نویسنده رابط
**E-mail:** rashtchizadeh@yahoo.com
**دکتر محمد رهبانی نوبر**: استاد بیوشیمی دانشکده پزشکی
**دکتر مهران مسگری**: دکتری حرفه ای مرکز تحقیقات کاربردی داروئی
**امیرمنصور وطن خواه**: کارشناس ارشد بیوشیمی مرکز تحقیقات کاربردی داروئی

**دریافت**: ۸۳/۱۲/۲۳، **پذیرش**: ۸۴/۷/۳۰

## چکیده

**زمینه و اهداف**: مطالعات اخیر به اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته پایین(Low density lipoprotein, LDL) به عنوان یک عامل کلیدی در ظهور و توسعه آترواسکلروز تأکید دارد. مشخص گردیده است که LDL اکسیده شده با افزایش جذب توسط ماکروفاژها در دیواره عروق همراه بوده که منجر به تجمع لیپید در سیتوپلاسم سلول ها گردیده و در نهایت با تشکیل سلولهای کفی شکل به عنوان یک مرحله اصلی در ظهور آترواسکلروز بروز می نماید. LDL پلاسمایی بطور عمده شامل سه زیرواحد بوده که از نظر اندازه و دانسیته با همدیگر تفاوت دارند. هدف مطالعه حاضر ارزیابی و مقایسه حساسیت به اکسیداسیون زیرواحدهای LDL بیماران با عروق کرونری(Coronary artery diseases, CAD) و مقایسه آن با گروه کنترل به عنوان فاکتور خطر تشخیص وقوع شریان قلبی (Coronary heart diseases, CHD) می باشد.

**روش بررسی**: نمونه مورد مطالعه شامل ۶۰ بیمار مرد (متوسط سنی ۷±۴۷)مبتلا به CHD اثبات شده با آنژیوگرافی و ۶۰ مرد سالم( متوسط سنی ۹+ ۴۴ ) بدون هیچگونه سابقه یا علامت بیماری قلبی می باشد. کلسترول و تری گلیسیرید بروش آنزیمی وجداسازی زیرواحدهای LDL از پلاسما بروش اولترانتریفوژ با شیب چگالی و اکسیداسیون زیرواحدهای LDL با استفاده از یون های $Cu^{2+}$ و اندازه گیری جذب در ۲۳۴nm انجام گردید.

**یافته ها**: نتایج حاصل از مقایسه فاز تأخیری حاکی از کاهش معنی دار هر سه زیرواحد $LDL_1$ ($p<۰/۰۰۰۱$)، $LDL_2$ ($p<۰/۰۰۰۱$) و $LDL_3$ ($p<۰/۰۰۰۱$) گروه بیماران در مقایسه با گروه کنترل می باشد. همچنین نتایج بر همبستگی معنی دار فاز تأخیری $LDL_2$ و$LDL_3$ با غلظت کلسترول پلاسمایی گروه بیماران (بترتیب $p<۰/۰۱$ $r= -۰/۴۵۳$ و $p<۰/۰۵$ $r= -۰/۳۲۹$) و نیز غلظت تری گیسرید پلاسمایی (بترتیب $p<۰/۰۱$ $r=-۰/۸۳۰$ و $p<۰/۰۰۱$ $r= -۰/۴۰۷$) گروه بیماران دلالت دارد.

**نتیجه گیری**: نتایج مطالعه حاضر شاید بتواند دلیلی بر افزایش آتروژنیسیته زیر واحدهای LDL از $LDL_1$ به $LDL_3$ گروه های مورد مطالعه بوده و نیز دلالت بر مستعد بودن زیرواحدهای LDL به اکسیداسیون گروه بیماران نسبت به افراد کنترل دارد. همچنین نشان می دهد که اندازه گیری حساسیت به اکسیداسیون زیرواحدهای LDL ممکن است به عنوان یک روش مؤثر آزمایشگاهی در تشخیص وقوع CHD مفید واقع گردد.

**کلید واژه ها**: بیماری عروق کرونری، لیپوپروتئین با دانسیته پایین، فاز تأخیری

## مقدمه

آترواسکلروز و بیماریهای قلبی عروقی ناشی از آن از جمله بیماریهایی است که می تواند توسط عوامل مختلفی ایجاد گردد (۱). آمار نشان می دهد که علت اصلی بسیاری از مرگ و میرها در جوامع صنعتی، بویژه کشورهای آسیای غربی آترواسکلروز می باشد و لذا به عنوان یکی از علل اصلی مرگ و میر در این جوامع مطرح شده است (۲). در بروز این اختلال عوامل ژنتیکی، محیطی و اثرات متقابل آنها بر یکدیگر مؤثر بوده و عمدتاً تأثیر آنها با تغییرات غلظت لیپید و لیپوپروتئین های سرم ظاهر شده که در نهایت می توانند به بیماریهای شریان قلبی منجر گردند، هر چند در مطالعات گوناگون به نقش تغییرات لیپید و لیپوپروتئین ها در بروز آترواسکلروز بیشتر تأکید شده است اما در این میان نقش لیپوپروتئین با دانسیته پائینی (LDL) اجتناب ناپذیر بوده و اثبات شده است که علاوه بر نقش مستقیم LDL در بروز آترواسکلروز اشکال تغییر شکل یافته آن خاصیت آتروژنیسیته بیشتری را ظاهر می سازند که عموماً ناشی از افزایش برداشت سلولی توسط ماکروفاژها، عمل سیتوکین ها و عمل فاکتورهای رشد در مواجهه با اشکال تغییر شکل یافته و بویژه فرم اکسیده آن در سلولهای دیواره عروق شریانی می باشد (۳ و ۴).

فرایند اکسیداسیون LDL شامل سه مرحله شروع، پیشرفت و تجزیه می باشد (۵). مرحله شروع عموماً با ایجاد رادیکال های آزاد پراکسید و بویژه در فسفولیپیدهای سطحی LDL همراه بوده و مرحله پیشرفت، با ایجاد واکنش های زنجیره ای رادیکالی منجر به افزایش سریع رادیکالهای فعال می گردد که عمدتاً با آزادسازی اسیدهای چرب اکسید شده و ایجاد لیزولسیتین همراه می باشد(۵).

www.SID.ir

Archive of SID



مرحله تخریب با شکسته شدن اسیدهای چرب دارای پیوندهای دوگانه، تغییرات اکسیداتیو کلسترول و بخصوص تخریب پروتئین ApoB100 همراه می باشد (٦). محل اصلی اکسیداسیون LDL در داخل بدن در خارج عروق و فضای زیر آندوتلیال شریان ها می باشد (۷ و ۸). در این محل ها سلولهایی نظیر ماکروفاژها و سلولهای آندوتلیال مواد اکسیداتیو خود را که شامل رادیکال های آزاد اکسیژن می باشد، به داخل آن ترشح می نماید. همچنین در این محیط ها غلظت آنتی اکسیدان ها در حد پایینی بوده و محیط مناسبی را برای اکسیداسیون LDL فراهم می آورد (۹). بررسی های جدیدتر به نقش زیرواحدهای LDL ایجاد و تشخیص بیماری بجای LDL تام مورد تأکید قرار داده و هر چند که هنوز مکانیسم روشنی برای آن بیان نگردیده است اما مشخص گردیده است که جداسازی زیرواحدها و بررسی هر کدام به تنهایی می تواند نتایج مطمئن تری را به همراه داشته باشد (۱۰). با توجه به نقش اصلی اکسیداسیون LDL در بروز آترواسکلروز و امکان ایجاد اکسیداسیون آن در شرایط خارج از بدن، می توان پس از جداسازی زیرواحدهای LDL و مجاورت آنها با اکسیدان هایی مناسب مدل سازی مفیدی را برای بررسی نقش اکسیداسیون هر یک از زیرواحدهای LDL فراهم آورد که می تواند اطلاعات جدید و بنیادینی را برای اکسیداسیون زیرواحدهای LDL در بروز آترواسکلروز فراهم آورد که هدف مطالعه حاضر می باشد.

## مواد و روش ها

تعداد نمونه مورد مطالعه ۱۲۰ نفر می باشد که ٦۰ مرد مبتلا به بیماری CHD با نتایج آنژیوگرام غیرطبیعی که توسط پزشک متخصص مربوطه با در نظر گرفتن سیستم امتیازبندی تنگی شریان قلبی بر حسب معیارهای شدت تنگی و وسعت تنگی قطر داخلی عروق هشتگانه اصلی قلب و درصد تنگی ۵۰ به بالا و با متوسط سنی ٤۷±۷ جمعیت بیمار و ٦۰ نفر مرد سالم با نتایج آنژیوگرافی و سابقه فامیلی اختلال قلبی منفی که از نظر سن با گروه بیماران هماهنگی داشته اند (٤٤±۹) به عنوان گروه کنترل انتخاب گردیدند (۱۱). در انتخاب تمامی بیماران و افراد کنترل، بیماری هایی نظیر وجود دیابت قندی، اختلالات متابولیکی، مصرف دخانیات مورد توجه قرار گرفت، از گروه افراد مورد مطالعه حذف گردیدند. همچنین افراد انتخاب شده نباید تحت درمان با داروهای کاهنده لیپیدی خون بوده و یا حداقل یک ماه قبل از آزمایش مصرف این نوع داروها را قطع کرده باشند. در حد امکان سعی گردید تمامی افراد مورد مطالعه از نظر نوع مواد غذایی مورد استفاده نظیر مواد معدنی، ویتامین، کربوهیدرات، پروتئین و لیپید در حد متعارف و تقریباً یکسان بوده باشند. نمونه گیری پس از یک شب ناشتایی بین ساعات ۸-۹ صبح با اخذ ۵ میلی لیتر خون وریدی انجام شد. پلاسما در حضور EDTA و سانتریفوژ در دور پائین تهیه و از هیدروکسی تولوئن بوتیله با غلظت ٤/٤µg/ml به عنوان آنتی اکسیدان استفاده شد. جداسازی زیرواحدهای LDL بروش اولتراسانتریفوژ با شیب چگالی پس از تهیه ٤ محلول با وزن مخصوص ۱/۰٦۵gr/ml، ۱/۰۳۵gr/ml، ۱/۰۲۰gr/mlو۱/۰۰٦gr/ml با استفاده از نمک های کلرید سدیم و برمید پتاسیم و تأیید با دانسیتومتر انجام گرفت (۱۲). جهت انجام اولتراسانتریفوژ از لوله های مقاوم پلی کربنات و لوله شاهد حاوی کوماسی بریلیانت بلو R با غلظت ۱۵gr/l استفاده گردید. عمل اولتراسانتریفوژ توسط دستگاه Beckman-XL-100 و روتور نوع SW.60 با دور rpm ۳۷۰۰۰ در دمای ۲۰ درجه به مدت ۱۹/۵ ساعت انجام گرفت. زیرواحدهای LDL جدا شده بصورت نوارهای نارنجی کمرنگ از بالا به پایین بترتیب در مقایسه با لوله شاهد شامل $LDL_1$ ، $LDL_2$ و $LDL_3$ قابل شناسایی می باشند که پس از آسپیراسیون جمع آوری شده و با استفاده از همان دستگاه اولتراسانتریفوژ با دورrpm ۳٦۰۰۰ در دمای ۲۰ درجه به مدت ۱۲ ساعت تغلیظ گردیدند. زیرواحدهای جدا شده LDL در مرحله بعدی با استفاده از کیسه دیالیز (cut off 10000) در تاریکی و دمای ٤ درجه به مدت ٤۸ ساعت توسط محلول بافر فسفات سالین با غلظت۰/۰۱ مولار و pH=۷/٤ دیالیز و جهت جلوگیری از رشد باکتری ها از کلرامفنیکل (۰/۱µg/ml) استفاده شد. تنظیم غلظت پروتئین زیر واحدها با استفاده از روش لوری با غلظت ۰/۰۵gr/l انجام گرفت. جهت اکسیداسیون زیرواحدها از روش دی ان های کونژوگه طبق روش پیشنهادی PUHL و همکاران از کلرور مس با غلظت ۱/٦٦M و اندازه گیری جذب نوری در ناحیه λ=۲۳٤nm در دمای ۳۷ درجه به مدت تقریبی ۳ ساعت و ثبت هر ۵ دقیقه یک بار انجام و پس از رسم نمودار جذب ــ زمان، میزان فاز تأخیری نمونه ها بصورت گرافیکی و از روی منحنی مربوطه بر حسب دقیقه مورد محاسبه قرار گرفت (۱۲). غلظت تری گلیسرید و کلسترول سرمی بروش آنزیمی، تولید کمپلکس رنگی و اندازه گیری جذب بترتیب در طول موج های ۵۲۰ و ۵۰۰ نانومتر و با استفاده از کیت های تجارتی مورد سنجش قرار گرفت.

## یافته ها

مقایسه میانگین مربوط به مرحله تأخیری بر حسب دقیقه به همراه انحراف معیار هر کدام از زیرواحدهایLDL ($LDL_1$ , $LDL_2$ , $LDL_3$) افراد کنترل و بیمار با مقادیر P جهت مقایسه آماری در جدول ۱ نشان داده شده است. بررسی نتایج حاصل از فاز تأخیری توسط محاسبات ANOVA وجود اختلاف بسیار معنی داری را بین سه زیرواحد LDL در افراد کنترل و نیز گروه بیماران نشان می دهد (p<۰/۰۰۱ در هر دو مورد). پس از جداسازی زیرواحدهای LDL و بررسی حساسیت به اکسیداسیون هر یک از زیرواحدها، بررسی همبستگی فاز تأخیری زیرواحدها با سطح سرمی لیپیدی (کلسترول و تری گلیسرید) در هر دو گروه بیماران و کنترل انجام گرفت که نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است.

www.SID.ir

Archive of SID



**جدول ۱:** مقایسه میانگین مرحله تأخیری اکسیداسیون زیرواحدهای LDL در دو گروه کنترل و بیماران.

| زیرواحدهای LDL | کنترل (n =۶۰) انحراف معیار ± میانگین (min) | بیمار (n =۶۰) انحراف معیار ± میانگین (min) | مقدار P * |
|---|---|---|---|
| $LDL_1$ | ۸۳/٤±٤۰ | ٦۹/۷±۱٦/٦ | p<۰/۰۰۰۱ |
| $LDL_2$ | ۷۱/۰±۱٤/۱ | ۵۵/۰±۱۱/۹ | p<۰/۰۰۰۱ |
| $LDL_3$ | ٦۵/۰±۱۳/۸ | ۵۲/۱±۱۲/۹ | p<۰/۰۰۰۱ |

*، آزمون آماری t برای دو نمونه مستقل

**جدول ۲:** مقایسه همبستگی غلظت کلسترول و تری گلیسرید سرمی با مرحله تأخیری اکسیداسیون زیرواحدهای LDL در دو گروه کنترل و بیماران

| | کلسترول گروه کنترل | | تری گلیسرید گروه کنترل | | کلسترول گروه بیماران | | تری گلیسرید گروه بیماران | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | مقدار P | ضریب همبستگی(r) | مقدار P | ضریب همبستگی(r) | مقدار P | ضریب همبستگی(r) | مقدار P * | ضریب همبستگی(r) |
| فاز تأخیری $LDL_1$ | ۰/۲ | -۰/۱۷۵ | ۰/٦ | -۰/۰٦۸ | ۰/٦ | -۰/۰٦ | ۰/۷ | -۰/۰٤۹ |
| فاز تأخیری $LDL_2$ | ۰/۷۵۲ | ۰/۰٤۲ | ۰/۲ | -۰/۱٦۵ | <۰/۰۵ | -۰/۳۲۹ | <۰/۰۰۱ | -۰/٤۰۷ |
| فاز تأخیری $LDL_3$ | ۰/۰۹ | -۰/۲۲ | <۰/۰۱ | -۰/۵٦۳ | <۰/۰۱ | -۰/٤۵۳ | <۰/۰۱ | -۰/۸۳۰ |

*، آزمون آماری پیرسون برای محاسبه ضریب همبستگی و معنی دار بودن آن.

## بحث

آترواسکلروز یکی از بیماریهای مهم جوامع صنعتی و عصر حاضر می باشد که می تواند توسط عوامل مختلفی ایجاد گردد، یکی از عوارض مهم این اختلال، بیماریهای شراین قلبی است که در نهایت به اختلالات قلبی منتهی می گردد. پیش بینی وقوع CAD در درمان و نیز جلوگیری از پیشرفت بیماری اهمیت بسزایی دارد (۱۳). نشان داده شده است که این بیماری با تغییرات غلظت لیپید و لیپوپروتئین های خون همراه بوده و در این میان نقش لیپوپروتئین LDL مورد تأکید بیشتر قرار گرفته است (۱٤). علاوه بر نقش LDL که سبب انباشت کلسترول در دیواره عروق می شود اثبات شده که اکسیداسیون آن منشاء بسیاری از مکانیسم هایی است که با تشکیل آتروم همراه می باشند (۱۵). بررسی های جدیدتر به اثرات متفاوت زیرواحدهای LDL در ایجاد و پیشرفت CAD اشاره دارند، هر چند که مکانیسم روشنی تا کنون برای این امر بیان نگردیده است.در این خصوص که کدامیک از زیرواحدهای LDL باعث ایجاد تغییرات بیولوژیکی مؤثرتر و در نتیجهً افزایش آتروژنیسیتی می گردد مطالعات بسیار اندکی صورت گرفته است (۱٦). جداسازی زیرواحدهای LDL با استفاده از متد اولتراسانتریفوژ با شیب چگالی و برای بررسی حساسیت به اکسیداسیون توسط یون های $Cu^{2+}$ به علت تکرارپذیری و شباهت زیاد فرآیندهای انجام شده با شرایط انجام شده در دیواره عروق مورد تأکید محققین در این زمینه می باشد (۱۵).

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد، سه زیرواحد LDL جدا شده از نظر حساسیت به اکسیداسیون با همدیگر تفاوت دارند و می تواند بیانگر این حقیقت است که ویژگی الگوهای اکسیداسیون زیرواحدهای LDL از فردی به فرد دیگر متفاوت می باشد. هر چند بررسی حساسیت LDL تام به اکسیداسیون به عنوان مجموعه ای از تمامی زیر واحد های LDL به علت سهولت تکنیکی بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته و نشان داده شده که حساسیت LDL به اکسیداسیون می تواند به عنوان یک فاکتور خطر مستقل مد نظر قرار گیرد. برخی مطالعات دیگر نشان می دهند فاز تاخیری اکسیداسیون LDL کمتر تحت تاثیر آنتی اکسیدانت هایی نظیر ویتامین E و یا C قرار گرفته و توجه بیشتر به این فرایند با بررسی زیر واحد هایLDL را طلب می نماید(۱۷و۱۸). تفاوت بسیار معنی دار مربوط به فاز تأخیری بین ۳ زیرواحد LDL جدا شده هم در افراد کنترل و هم گروه بیماران نشانگر کاهش فاز تأخیری در هر دو گروه از $LDL_1$ به $LDL_3$ می باشد که شاید بتوان نتیجه گرفت، مهار اکسیداسیون لیپیدها در زیرواحد $LDL_3$ کمتر از $LDL_2$ و آن هم کمتر از $LDL_1$ می باشد. با توجه به این که قدرت مهار اکسیداسیون لیپیدی وابسته به عوامل آنتی اکسیدان نظیر ویتامین E، و $\alpha$ توکوفرول می باشد لذا می توان نتیجه گرفت که شاید غلظت آنتی اکسیدان های زیرواحدهای LDL در هر دو گروه مورد مطالعه از $LDL_1$ به طرف $LDL_3$ کاهش می یابد که این شاید دلیلی بر زیادتر بودن خاصیت آتروژنیسیتی $LDL_3$ نسبت به دو زیرواحد دیگر باشد که با توجه به وجود اختلاف معنی دار فاز تأخیری گروه بیماران نسبت به کنترل در هر سه زیرواحد می توان این نتیجه را به افزایش خاصیت آتروژنیسیتی زیر واحدهای LDL در گروه بیماران نسبت به گروه کنترل دانست. به عبارت دیگر خاصیت آتروژنیسیتی از $LDL_1$ به $LDL_3$ افزایش می یابد که این افزایش در گروه بیماران بیشتر از گروه کنترل می باشد. نتایج مطالعه حاضر به همراه نتایج Graaf و همکاران که شروع پراکسیداسیون در LDL را با محتوای آنتی اکسیدانی آن مربوط دانسته اند می تواند بیانگر این فرضیه باشد که کاهش فاز تاخیری از LDL1 به LDL3 می تواند به مقدار زیادی با محتوای ترکیبات آنتی اکسیدانتی آنها مرتبط می باشد(۱٦و ۱۹). این نتایج با مطالعات

www.SID.ir

Archive of SID



Theodoraki که اثبات کرده در بیماران با انفارکتوس قلبی میزان حساسیت به اکسیداسیون LDL با دانسیته بالا بیشتر از افراد کنترول می باشد همخوانی دارد(۱۰).

نشان داده شده که برخی از ترکیبات و داروها نظیر Omacor موجب افزایش حساسیت LDLبه اکسیداسیون و برخی دیگر نظیر Gemfibrozil بی تاثیر بر این فرایند می باشند اما مطالعات چندی به اثرمثبت داروهایی نظیر لوواستاتین ،ویتامین هایی آنتی اکسیدانت E,C و یا حتی مواد غذایی حاوی امگا ۳ تاکید دارند(۱۹ و۲۰و۲۱). این نتایج با نتایج کسب شده در مطالعه حاضر شاید تاکیدی بر ضرورت استفاده از این نوع ویتامین ها ویا مواد غذایی سرشار از این ترکیبات در بیماران با اختلالات عروق کرونری و آترواسکلروز و یا به عنوان عواملی در جهت پیشگیری از این نوع اختلالات باشند که نیاز به مطالعات بیشتری را بویژه با در نظر گرفتن سایر فاکتور های دیگر نظیر Q10 را طلب می نماید(۲۲). بررسی همبستگی بین نتایج مرحله تأخیری زیرواحدهای LDL و غلظت کلسترول سرمی بیانگر عدم ارتباط معنی دار غلظت سرمی کلسترول با هر سه مرحله تأخیری زیرواحدهای LDL در گروه کنترل بوده در حالیکه این ارتباط در گروه بیماران بین مرحله تأخیری دو زیرواحد $LDL_2$ و $LDL_3$ از نظر آماری واجد اهمیت بوده و می تواند بیانگر دخالت افزایش غلظت کلسترول سرمی در کاهش مرحله تأخیری زیرواحدهای $LDL_2$ و $LDL_3$ گروه بیماران باشد. همبستگی بین غلظت سرمی تری گلیسرید با مرحله تأخیری زیرواحدهای LDL در هر دو گروه بیماران مورد مطالعه نیز بیانگر ارتباط مثبت غلظت سرمی تری گلیسرید با فاز تأخیری هر دو زیر واحد $LDL_2$ و $LDL_3$ می باشد که می تواند دخالت افزایش غلظت تری گلیسرید سرمی را در کاهش مرحله تأخیری زیرواحدهای $LDL_2$ و $LDL_3$ گروه بیماران نشان دهد. نتایج این مقایسه و انطباق آن با نتایج کسب شده در مورد کلسترول سرمی بیانگر اثر غلظت کلسترول و تری گلیسرید سرمی در افزایش حساسیت LDL به اکسیداسیون باشد که این اثر بطور عمده در زیرواحدهای $LDL_2$ و $LDL_3$ متجلی گشته و می تواند دلیلی بر آتروژنیسیتی بیشتر این زیر واحدها نسبت به زیر واحد $LDL_1$ قلمداد گردد(۱۹و۲۳). این نتایج هر چند از نظر همبستگی افزایش تری گلیسرید سرمی با افزایش حساسیت LDL به اکسیداسیون با نتایج Graaf هماهنگی دارد اما از نظر تاثیر کلسترول پلاسمایی در این فرایند نیاز به مطالعات بیشتری را طلب می نماید(۱۶و۲۳).

در مجموع نتایج مطالعه حاضر شاید منعکس کننده این حقیقت باشد که تفاوت در رژیم های غذایی و نیز اختلاف فیزیکوشیمیایی و ساختمانی زیرواحدهای LDL در بروز آترواسکلروز و بیماری های قلبی و عروقی متعاقب آن نقش مهمی را ایفا می نمایند که در این میان نقش دو زیرواحد $LDL_2$ و $LDL_3$ با اهمیت بیشتری ظاهر می گردد که نیاز به مطالعات گسترده تری را طلب می نماید. همچنین مطالعه حاضر نشان می دهد که اندازه گیری حساسیت به اکسیداسیون زیرواحدهای LDL به عنوان یک روش مؤثر آزمایشگاهی در کنار سایر علائم بالینی در تشخیص و پیش بینی وقوع CAD می تواند مفید واقع گردد .

## References


1. Witztum JL, Steinberg D: The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: Does it hold for human?. TCM, 2001; **11**(3.4): 93-102.
2. Cho HK, Shin G, Pyu SK, Jany Y, Day SP, Stewart G, et al. Regulation of small dense LDL concentration in Korean and Scottish men and women. Atherosclerosis, 2002; **164**: 187-193.
3. Mykkanen L, Kuusisto J, Haffner SM, Laakso M, Austin MA. LDL size and risk of coronary heart disease in elderly men and women. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999; **19**: 2742-8.
4. Partul VL, Moriguchi EH, Costa Vieira JL, Schio S, Mastalir ET, Buffe F, et al. Comparison of the effect of two HMG CoA reductase inhibitors on LDL susceptibility to oxidation. Arq Bras Cardiol, 2003; **80**(2): 156-61.
5. Mahfouz MM, Kummeron FA: Oxidized low-density lipoprotein (LDL) enhances thromboxune $A_2$ synthesis by platelets but lysolecithin as a product of LDL oxidation has an inhibitory effect. Prostaglandins & other lipid mediators, 2000; **62**: 183-200.
6. Kennedy S, Fournet-Bouguignon MP, Breugnot C, Castedo-Delrieu M, Lesage L, Reure H, et al. Cells derived from regenerated endothelium of the porcine coronary artery contain more oxidized forms of apolipoprotein-B-100 without a modification in the uptake of oxidized LDL. J Vasc Res, 2003; **40**: 389-98.
7. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The yin and yang of oxidation in the development of the fatty streak. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996; **16**: 831-42.
8. Sanchez-Quesada JL, Benitez S, Otal C, Franco M, Blanco-Vaca F, Ordonez-Lianos J. Density distribution of electronegative LDL in normolipemic and hyperlipemic subjects. J. Lipid Res, 2002; **43**: 699-705.
9. Shi Weibin, Haberland ME, Jien ML, Shih DM, Lusis AJ. Endothelial responses to oxidized lipoproteins determine genetic susceptibility to atherosclerosis in mice, 2000; **102**: 75-81.
10. Theodoraki TG, Tsoukatos DC, Karabina SA, Rallidis LD, Papageorgakis NH, Tselepsis AD. LDL subfractions in patients with myocardial infarction: effect of smoking and β-blocker treatment. Ann Clin Biochem, 2000; **37**: 313-8.
11. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. AMJ cardiol, 1983; **51**: 616.


www.SID.ir

Archive of SID



12. Puhl H, Waeg G, Esterbauer H. Methods to determine oxidation of low-dentisy lipoproteins. Methods in enzymology, 1994; **233**: 425-41.
13. Luc G, Bard JM, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, et al. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I and lipoprotein A-I/A-II prediction of coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002; **22**: 1155-61.
14. Maxwell SRJ. Coronary artery disease-free radical damage, antioxidant protection and the role of homocysteine. Basic Res cardiol, 2000; **1**: 65-71.
15. Carbonneau MA, Cartron E, Leger CL, Senglat C, Descomps B. New insight on relationship between LDL composition associated protein, oxidative resistance and preparation procedue. Free radical research, 2002; **36**(2): 127-142.
16. Graaf JD, Hak-Lemmers HLM, Hectors MPC, Demacker PNM, Hendriks JCM, Stalenhoef AFH. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjecs. Arteriosclerosis and Thrombosis, 1991; **11**: 298-306.
17. Upritchard JE, Sutherland WH, Mann JI. Effect of supplementation with tomato Juice, vitamin E, and Vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. Diabetes Care, 2000; **23** (6): 733-738.
18. Mesa MD, Buckley R, Minihane IM, Yaqoob P. Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on the oxidizability and thrombogenicity of low-density lipoprotein. Atherosclerosis, 2004; **175**(2): 333-343.
19. Stalenhoef AF, Graaf JD, Wittekoek ME, Bredie SJH, Demacker PNM, Kastelein JJP. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogenity and oxidizability in patients with hypertrygliceridemia. Atherosclerosis, 2000; **153**: 129-138.
20. Palomaki A, Malminiemi K, Malminiemi O, Solakivi T. Effects of lovastatin therapy on susceptibility of LDL to oxidation During $\alpha$-tocopherol supplementation. Aterioscler Thromb Vasc Biol, 1999; **19**: 1541-1548.
21. Islam KN, O'Byrne D, Devaraj S, Palmer B, Grundy SM, Jialal I. Alpha tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. Atherosclerosis, 2000; **150**: 217-224.
22. Alleva R, Tomasetti M, Battino M, Curatola G, Littarru GP, Folkers K. The roles of Coenzyme Q10 and vitamin E on the peroxidation of human low density lipoprotein subfractions. Proc. Natl. Acad. Sci, 1995; **92**: 9388-9391.
23. Graaf JD, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects. Normalization after clofibrate treatment. Arteriosclerosis and Thrombosis 1993; **13**: 712-719.

www.SID.ir