Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید صدوقی یزد
سال یازدهم ، شماره اول ، بهار ۱۳۸۲ ، ص ۳

بررسی متابلیت‌های اکسیداسیون LDL در فرزندان ۱۸-٦ سالهٔ خانواده‌های در معرض خطر از نظر بیماریهای قلبی عروقی زودرس

دکتر رویا کلیشادی[۱]، دکتر صدیقه عسگری[۲]، دکتر غلامعلی نادری[۳]، دکتر نصرا... بشردوست[٤]

چکیده

با توجه به اهمیت پیشگیری اولیه از بیماریهای قلبی عروقی بویژه در فرزندان خانواده‌های در معرض خطر و با توجه به نقش اساسی LDL اکساید (ox-LDL) در شروع روند آترواسکلروز، بر آن شدیم تا با اندازه‌گیری متابلیتهای اصلی آن یعنی کنژوگتیددی ان (CDE) و مالون دی‌آلدهاید (MDA) وضعیت اکسیداسیون LDL را در فرزندان این خانواده‌ها بررسی کرده و با سایر کودکان و نوجوانان مقایسه کنیم. از بین بیماران بستری به دلیل سکته قلبی زودرس، نمونه‌هایی به روش تصادفی ساده انتخاب شده و فرزندان ۱۸-٦ ساله ایشان بعنوان گروه مورد و فرزندان همسایگان ایشان که دارای گروه سنی و شرایط اقتصادی- اجتماعی یکسانی بودند ولی شرح فامیلی بیماری قلبی عروقی زودرس نداشتند به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. برای مقایسه اکسیداسیون LDL در نمونه‌ها با سطح طبیعی و غیرطبیعی لیپیدهای سرم، چهار گروه ۳۲ نفره در نظر گرفته شدند (نمونه‌های با و بدون هیپرلیپیدمی در گروه مورد و نمونه‌های مشابه در گروه شاهد). نمونه خون وریدی در حالت ناشتا (۱۲ ≤ ساعت) گرفته می‌شد. MDA و CDE با روش اسپکتروفتومتری و با استفاده از میزان جذب مولار اندازه‌گیری شد. یافته‌ها با نرم‌افزار SPSS/win و با کمک آزمونهای آماری Scheffe Duncan، t . student، ANOVA، Bon Ferroni و Turkey HSD مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میانگین MDA در گروه مورد ۱/۸٤±۰/٤۳ µmol/L و در گروه شاهد ۱/٦۷±۰/٤۱ µmol/L بدست آمد (P=۰/۰۳). این تفاوت در مورد CDE معنی‌دار نبود (۰/۵۰±۰/۰۵ µmol/L در گروه مورد و ۰/٤۷±۰/۰٤ µmol/L در گروه شاهد (P >۰/۰۵). میانگین MDA در افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی در گروه مورد (۱/۹۸۵±۰/۵۱٦ µmol/L) با تفاوت معنی‌داری بیشتر از سه گروه دیگر بود (P <۰/۰۵). بالاترین میزان MDA مربوط به پسران دارای هیپرلیپیدمی در گروه مورد بود (۲/۰۳±۰/۲ µmol/L). با در نظر گرفتن بیشتر بودن احتمال اکسیداسیون LDL در گروه مورد بویژه در نمونه‌های مبتلا به هیپرلیپیدمی، لزوم توجه بیشتر به پیشگیری و کنترل عوامل خطرساز در ایشان مشخص می‌گردد. پیشنهاد می‌شود فعالیت فیزیکی منظم، مصرف مواد آنتی اکسیدان اعم از سبزیجات، میوه‌جات، روغن‌های مایع گیاهی و برخی چاشنی‌های غذایی برای همه کودکان بویژه فرزندان بیماران مبتلا به بیماریهای قلبی عروقی زودرس تأکید شود.

واژه های کلیدی : LDL اکساید، کنژوگتیددی ان، مالون دی‌آلدهاید، آترواسکلروز، پیشگیری اولیه، بیماریهای قلبی عروقی زودرس، کودکان و نوجوانان

مقدمه

با توجه به شروع روند آترواسکلروز دوران کودکی، در سالهای اخیر توجه روزافزونی به امر پیشگیری اولیه از دوران کودکی و حتی شیرخواری شده است. عوامل خطرساز اصلی از قبیل دیابت، هیپرتانسیون، چاقی، سیگار و عدم فعالیت فیزیکی

۱- استادیار گروه اطفال
۲- استادیار گروه فارماکوگنوزی
۳- استادیار گروه بیوشیمی
٤- دانشیار گروه آمار و اپیدمیولوژی
۱و۲و۳و٤- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان

www.SID.ir

Archive of SID

سالهاست که شناخته شده‌اند ولی در بسیاری موارد فرد مبتلا به آترواسکلروز پیشرفته فاقد این عوامل خطرساز می‌باشد، بنابراین باید به دنبال سایر علل بروز و پیشرفت آترواسکلروز بود [۱،۳].

از سوی دیگر با در نظر گرفتن اینکه برخی خانواده‌ها بیش از سایرین در معرض خطر بروز عوارض آترواسکلروز زودرس می‌باشند در حالیکه در بعضی موارد عوامل خطرساز اصلی ایشان تفاوت معنی‌داری با سایر افراد ندارد، سایر علل مستعد کننده در حال بررسی می‌باشند. در این راستا از اواخر سال ۱۹۸۰ میلادی روند اکسیداسیون (Low Density Lipoprotein- Cholesterol) LDL-C، مورد توجه قرار گرفته است، این روند می‌تواند با ایجاد اختلال در عملکرد آندوتلیوم عروق نقش مستقیم در بروز پلاک آتروم (Atheroma) داشته باشد [۴]. از این رو پژوهش حاضر با هدف مقایسه روند اکسیداسیون LDL در فرزندان خانواده‌های در معرض خطر با سایر کودکان و نوجوانان انجام شد. منظور از خانواده‌های در معرض خطر، خانواده‌هایی است که یکی از افراد آن به طور زودرس (در آقایان کمتر از ۵۵ سالگی و در خانمها کمتر از ۶۵ سالگی) دچار عوارض قلبی عروقی شده است.

با توجه به نقش مهم لیپیدها در ایجاد آترواسکلروز، متابولیسم آنها در جدار عروق مورد توجه قرار گرفته است. از این لیپیدها، LDL کلسترول بویژه فرم اکسید شده آن یعنی LDL اکسایذ (ox- LDL) می‌تواند نقش اساسی در این رابطه داشته باشد [۱،۴]. عوامل خطرساز اصلی آترواسکلروز می‌توانند باعث اختلال عملکرد طبیعی آندوتلیوم عروق و تشکیل پلاک آتروم در زیر انتیما شوند [۲].

سلولهای آندوتلیال، فیبروبلاستها، ماکروفاژها و سلولهای عضلات صاف عروق که از طریق روند پراکسیداسیون لیپید با واسطه رادیکالهای آزاد در ایجاد آتروم نقش دارند همچنین دارای پتانسیل بالایی برای اکسیده کردن LDL می‌باشند [۳]. در طی روند پراکسیداسیون لیپید، چهار مرحله دیده می‌شود که در طی آن اتم هیدورژن از اسیدچرب غیر اشباع جدا شده و پس از نوسازی باندهای دوگانه، Conjugated Diene(CDE) تشکیل می‌شود. در مرحلهٔ بعد، رادیکال پراکسیل تشکیل شده و بدنبال جداسازی اتم هیدروژن، طیف وسیعی از مواد شامل کتونها، اترها و آلدئیدها همانند Malondialdehyde (MDA) تولید می‌شود [۵،۷].

این مکانیسم در اکسیداسیون پروتئینهای موجود در LDL کلسترول نقش مهمی دارد و باعث تسریع در برداشت ox- LDL توسط رسپتورهای گیرنده در سطح ماکروفاژ و در نتیجه تولید سلولهای کف مانند (Foam cell) که نقش بسیار مهمی در بروز و پیشرفت آترواسکلروز دارند می‌گردد [۸،۹]. این ترکیبات که حاصل پراکسیداسیون لیپیدها هستند باعث اختلال در اتصالات سلولهای آندوتلیال شده و با اتصال به DNA بعنوان عامل موتاژن عمل می‌کنند [۱۰].

ox- LDL و متابلیت‌های آن یعنی CDE و MDA همچنین می‌توانند مکانیسم‌های پروآترواژنیک متعددی را ایجاد کرده و با مداخله با نیتریک اکساید باعث تغییر تون عروقی شوند. همچنین سیتوکین‌ها (Cytokine) فاکتورهای کموتاکتیک و فاکتورهای الگوبرداری را تحریک نماید. این واکنشها باعث پیچیده‌تر شدن طیف اثر مستقیم و غیرمستقیم ox-LDL می‌شود [۱۱]. تولید MDA اغلب به عنوان یک معیار جهت اندازه‌گیری اثر رادیکالهای آزاد در بدن و بررسی میزان پراکسیداسیون لیپیدها مورد ارزیابی قرار می‌گیرد [۱۲]. در مراحل اولیه آترواسکلروز، سلولهای آندوتلیال مقادیر نرمال از رادیکالهای آزاد اکسیژن را افزایش داده و می‌توانند سطح پراکسیداسیون و در نتیجه سطح MDA را نیز افزایش دهد [۱۳].

از سال ۱۹۵۰ میلادی به بعد شواهد متعددی مبنی بر شروع روند آترواسکلروز از دوران کودکی نشان داده شده و بر پیشگیری اولیه از آن تأکید شده است [۱۴]. از بین عوامل خطرساز، LDL-C بطور مستقیم در ایجاد آترواسکلروز نقش دارد [۱۵] نشان داده شده که آترواسکلروز زودرس به طور مستقیم با سطح LDL-C ارتباط دارد [۱۶] پس از اکسیداسیون و تبدیل به ox-LDL، اثرات مضر آن بر تشدید روند آترواسکلروز افزایش می‌یابد [۱۷]. افزایش اکسیداسیون LDL-C که می‌تواند در شروع زودرس این روند مؤثر باشد، حتی در سه ماه اول عمر نشان داده شده است [۱۸]. اثرات مخرب ox- LDL در طول زمان

www.SID.ir

Archive of SID

افزایش می‌یابد تا در نهایت به مراحل پیشرفته رسیده و فرد دچار علائم بیماری شود [۱۹]. با توجه به شروع روند آترواسکلروز از سنین کودکی و شیوع قابل توجه و رو به افزایش عوامل خطرساز آن به ویژه اختلالات چربی خون در کودکان و نوجوانان جامعه ما [۲۰]، بررسی حاضر در کودکان و نوجوانان ۱۸-۶ ساله انجام شد تا همانگونه که فراوانی برخی عوامل خطرساز اصلی آن در فرزندان خانواده‌های در معرض خطر با سایر کودکان و نوجوانان جامعه متفاوت بوده است [۲۱]، تفاوت احتمالی در استعداد به اکسیداسیون LDL نیز در ایشان مورد مقایسه قرار گیرد. با توجه به اینکه در حال حاضر امکان اندازه‌گیری مستقیم ox- LDL را نداریم، می‌توان با اندازه‌گیری متابلیت‌های آن یعنی CDE و MDA، وضعیت اکسیداسیون LDL را بطور غیرمستقیم بررسی کرد. در مطالعه حاضر از طریق اندازه‌گیری این متابلیت‌ها، وضعیت اکسیداسیون LDL مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به اینکه بر اساس مطالعات قبلی میانگین لیپیدهای سرم و فراوانی هیپرلیپیدمی در فرزندان افراد مبتلا به سکته قلبی زودرس بیش از سایر کودکان و نوجوانان بوده است، برای مقایسه وضعیت اکسیداسیون LDL این کودکان و نوجوانان با سطح طبیعی و غیرطبیعی لیپیدهای سرم با گروه شاهد، مطالعه حاضر در فرزندان با و بدون هیپرلیپیدمی این افراد در مقایسه با فرزندان با و بدون هیپرلیپیدمی سایر خانواده‌ها انجام شد. از سوی دیگر با در نظر گرفتن اینکه ترکیبات آنتی‌اکسیدانی یافت شده‌اند که حتی با مقادیر کم می‌توانند غشاءهای سلولی و ترکیبات مختلف موجودات زنده را در مقابل اکسیدان‌ها حفظ کنند [۲۲] و تثبیت مجدد تعادل بین مواد پراکسیداسیون و آنتی‌اکسیدان به سلول اجازه می‌دهد تا دوباره عمل فیزیولوژیک طبیعی خود را بدست آورد [۲۳]، اگر نشان داده شود که فردی در معرض خطر اکسیداسیون می‌باشد، یکی از راههای پیشگیری و درمان برای وی مصرف مواد آنتی‌اکسیدان خواهد بود، یکی دیگر از اهداف این بررسی نیز این بود که اگر نشان داده شود گروهی از افراد از سنین پائین، مستعد به اکسیداسیون LDL هستند، از همان سنین بر افزایش مصرف آنتی‌اکسیدان در رژیم غذایی ایشان تأکید شود. به علاوه از آنجا که نشان داده شده فعالیت ورزشی از سنین پائین می‌تواند درکاهش اکسیداسیون مؤثر واقع شود [۲۴]، باید بر افزایش فعالیت جسمی افراد در معرض خطر نیز تأکید شود.

روش بررسی

والدین نمونه‌های گروه مورد به روش تصادفی ساده از بین بیمارانی که دچار سکته قلبی زودرس (افراد مذکر در سن کمتر از ۵۵ سال و افراد مؤنث در سن کمتر از ۶۵ سال) شده و در یکی از بخش‌های مراقبت ویژه کرونر (CCU) بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بستری بودند انتخاب شدند. توسط یک دعوتنامه کتبی از ایشان درخواست شد تا یکی از فرزندان ۱۸-۶ ساله خود را در حالت ناشتا به درمانگاه اطفال مرکز تحقیقات قلب و عروق بیاورند. در دعوتنامه، اطلاعاتی در مورد اهمیت پیشگیری اولیه از بروز بیماریهای قلبی عروقی بویژه در فرزندان افرادی که بطور زودرس دچار این مشکلات می‌شوند ذکر شد تا میزان همکاری خانواده‌ها را جهت مراجعه افزایش دهد. برای جمع‌آوری نمونه جهت گروه شاهد، از فرزندان ۱۸-۶ ساله افرادی که در همسایگی افراد گروه مورد زندگی می‌کردند و والدین آنها دچار سکته قلبی نشده بودند در نظر گرفته شدند تا علاوه بر یکسان بودن گروه سنی، شرایط اقتصادی- اجتماعی گروه مورد و شاهد نیز نسبتاً یکسان باشد. انتخاب خانواده‌ها از بین همسایگان نیز بر اساس روش تصادفی ساده بود. با توجه به هدف مطالعه و ضرورت مقایسه بین کودکان با سطح طبیعی و غیرطبیعی چربی‌های خون چهار دسته مختلف مشخص شدند:

گروه اول: کودکان و نوجوانان مبتلا به هیپرلیپیدمی و با سابقه سکته قلبی زودرس در والدین.

گروه دوم: کودکان و نوجوانان با سطح طبیعی لیپید سرم و با سابقه سکته قلبی زودرس در والدین.

گروه سوم: کودکان و نوجوانان مبتلا به هیپرلیپیدمی و بدون سابقه سکته قلبی زودرس در والدین.

گروه چهارم: کودکان و نوجوانان با سطح طبیعی لیپید سرم و بدون سابقه سکته قلبی زودرس در والدین.

حجم نمونه برای داشتن ضریب اطمینان ۹۵ درصد، در هر گروه ۳۲ نفر (در مجموع ۱۲۸ نفر) محاسبه شد. نمونه‌گیری و

www.SID.ir

Archive of SID

آزمایش لیپیدهای سرم ادامه یافت تا بر اساس داشتن یا نداشتن هیپرلیپیدمی ۳۲ نفر در هر گروه قرار گیرد. در مجموع ۱۷۷ نمونه مورد بررسی قرار گرفتند تا بر اساس سطح لیپیدهای سرم نمونه‌ها در گروه مورد و شاهد، حجم نمونه موردنظر تأمین گردد، در مجموع ۱۲۸ نمونه (۶۳ دختر و ۶۵ پسر) وارد مطالعه شدند. گروه اول و دوم بعنوان گروه مورد و گروه سوم و چهارم بعنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. در زمان مراجعه نمونه‌های دعوت شده به درمانگاه پیشگیری از بیماریهای قلبی عروقی از سنین کودکی (Preventive Pediatric Cardiology Clinic) در مرکز تحقیقات قلب و عروق، برای هر نفر پرسشنامه‌ای تشکیل و نمونه خون ناشتا (۱۲ ≤ ساعت) گرفته می‌شد.

آزمایشات با روش واحد و توسط یک دستگاه در آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق انجام شد. آزمایشات لیپیدهای سرم با دستگاه اتوآنالایزر Elan (Ependorf ساخت آلمان) انجام می‌شد. معیار هیپرلیپیدمی در این مطالعه، داشتن توتال کلسترول و یا LDL-C بیشتر یا مساوی صدک ۹۵ بر اساس سن و جنس بود. برای اندازه‌گیری MDA نیم میلی‌لیتر پلاسما را با یک میلی‌لیتر تری‌کلرواستیک اسید (ساخت کارخانه مرک) سرد مخلوط کرده پس از سانتریفوژ کردن نیم میلی‌لیتر از مایع رویی با نیم میلی‌لیتر محلول تیوباربیتوریک (ساخت کارخانه مرک)اسید۰/۶۷٪ مخلوط شد و به مدت ده دقیقه در حمام جوش قرار داده شد و پس از سرد شدن میزان جذب آن در طول موج ۵۳۲ نانومتر اندازه‌گیری شده و میزان غلظت MDA با استفاده از فرمول A=εbc بدست می‌آمد [۲۲].

برای اندازه‌گیری CDE ۲۰۰ میکرولیتر پلاسمای سیتراته با یک میلی‌لیتر آب مقطر مخلوط شده و سپس ۳ میلی‌لیتر کلروفرم متانل ساخت کارخانه مرک (۲ میلی‌لیتر کلروفرم + ۱ میلی‌لیتر متانل) به آن اضافه کرده و به مدت ۱۰ دقیقه در سانتریفوژ با دور ۴۰۰۰ گذاشته می‌شد. سپس لایه رویی را دور ریخته و لایه زیرین یعنی قسمت آبکی آن جدا شده و در لوله دیگر ریخته می‌شد و توسط تبخیر روی بن‌ماری ۴۰ درجه سلسیوس خشک شده و باقیمانده در یک میلی‌لیتر هگزان حل می‌شد و جذب نوری محلول در طول موج ۲۳۴ نانومتر خوانده می‌شد [۲۳].

پس از وارد کردن داده‌ها به کامپیوتر، تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم‌افزار SPSS/Win انجام شد. برای مقایسه مقادیر بدست آمده بین دو گروه از آزمون آماری t-student و برای مقایسه بین چهار گروه از آزمونهای آماری ANOVA،Tukey HSD، Duncan Scheffe و Bonferroni ، مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی‌دار آماری (P<۰/۰۵) در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین سن در گروه مورد ۱۴±۲/۱ سال و در گروه شاهد۱/۸±۱۴/۱ سال بود(P>۰/۰۵). همانطور که در جدول (۱) نشان داده شده است میانگین کلسترول تام و LDL-C گروه مورد با تفاوت معنی‌داری بیش از گروه شاهد بود. این تفاوت بین گروههای مورد و شاهد دارای هیپرلیپیدمی و همچنین بین گروههای مورد و شاهد بدون هیپرلیپیدمی معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵). میانگین (± انحراف معیار) CDE و MDA سرم در کل نمونه‌های مورد بررسی (۱۲۸ نفر)، به ترتیب ۰/۴۸۶±۰/۱۴۸ µmol/L و ۱/۷۳۵±۰/۴۴۶ µmol/L بود.

میانگین MDA با تفاوت معنی‌داری در گروه مورد بیش از گروه شاهد بود (جدول ۱) ولی این تفاوت در مورد CDE معنی‌دار نبود . میانگین (± انحراف معیار) CDE و MDA گروههای مورد و شاهد با و بدون هیپرلیپیدمی در جدول (۲) نشان داده شده است.

میانگین MDA در گروه مورد دارای هیپرلیپیدمی با تفاوت معنی‌داری بیش از گروه مورد بدون هیپرلیپیدمی (P=۰/۰۳) و بیش از گروه شاهد با هیپرلیپیدمی (P=۰/۰۴) همچنین بیش از گروه شاهد بدون هیپرلیپیدمی (P=۰/۰۲) بود. تفاوت‌های فوق در مورد CDE معنی‌دار نبود.

میانگین (± انحراف معیار) CDE و MDA در گروه مورد و شاهد بر اساس جنس و بر اساس وضعیت لیپیدهای سرم در جدول (۳) نشان داده شده است. میانگین MDA در پسران گروه مورد بالاتر از سایر گروه‌ها بود و بالاترین میزان MDA مربوط به پسران دارای هیپرلیپیدمی در گروه مورد (۲/۰۳±۰/۲ mol/L) بود (P<۰/۰۵).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱- میانگین (± انحراف معیار) کلسترول تام، LDL-C و متابلیت‌های ox-LDL در گروه مورد و شاهد

	گروه مورد(n=٦٤) (میانگین± SD)	گروه شاهد(n=٦٤) (میانگین± SD)	ارزش P
T.Cho (mg/dl)	۱۸۱/۰٤±۲٥/۱	۱٦۲/۱+۲٤/۷	۰/۰٤
LDL-C (mg/dl)	۱۱۲/۲±۷/۱	۱۰۱/٤±٦/۸	۰/۰۲
MDA (µmol/L)	۱/۸٤±۰/٤۳	۱/٦۷±۰/٤۱	۰/۰۳
CDE (µmol/L)	۰/٥۰±۰/۰٥	۰/٤۷+۰/۰٤	NS

جدول ۲ : متابلیت‌های ox-LDL در گروه مورد و شاهد بر اساس وجود یا عدم وجود هیپرلیپیدمی

MDA	مورد(n=٦٤)		شاهد(n=٦٤)		ارزش P
	با هیپرلیپیدمی n=۳۲	بدون هیپرلیپیدمی n=۳۲	با هیپرلیپیدمی n=۳۲	بدون هیپرلیپیدمی n=۳۲	
MDA(µmol/L)	۱/۹۸٥+۰/٥۱٦	۱/٦۹۰±۰/۳٦٦	۱/۷۲۰±۰/۳۸۹	۱/٦۱٥+۰/٤۲۹	۰/۰٤
CDE(µmol/L)	۰/٥٤۲±۰/۰۳٤	۰/٤۹٤±۰/۰٤۹	۰/٤٦٤±۰/۰٥۱	۰/٤۸٤+۰/۰٤۸	NS

جدول ۳- متابلیت‌های ox-LDL در گروه مورد و شاهد بر اساس جنس و وضعیت لیپیدهای سرم

	مورد(n =٦٤)				شاهد(n =٦٤)				ارزش
	دختر(n =۳۳)		پسر(n =۳۱)		دختر(n =۳۰)		پسر(n =۳٤)		P
	با هیپرلیپیدمی	بدون هیپرلیپیدمی	با هیپرلیپیدمی	بدون هیپرلیپیدمی	با هیپرلیپیدمی	بدون هیپرلیپیدمی	با هیپرلیپیدمی	بدون هیپرلیپیدمی	
MDA(µmol/L)	۱/۷۹±۰/۱	۱/٦±۰/۱	۲/۰۳±۰/۲	۱/٦٤±۰/۲	۱/٦±۰/۱	۱/۷۳±۰/۲	۱/۷۳±۰/۲	۱/٦۲±۰/۱	۰/۰٤
CDE(µmol/L)	۰/٥۱±۰/۰٥	۰/٤۹±۰/۰٤	۰/٥٦±۰/۰٤	۰/٤٤±۰/۰۱	۰/٥۰±۰/۰٥	۰/٥۰±۰/۰٤	۰/٤۳±۰/۰٥	۰/٤٦±۰/۰٤	NS

بحث

در مطالعه حاضر هدف اصلی بررسی وضعیت اکسیداسیون LDL در فرزندان خانواده‌های در معرض خطر از نظر بیماری قلبی عروقی زودرس بود، چرا که علی‌رغم ابتلای بیشتر و زودرس افراد این خانواده‌ها به بیماریهای عروق کرونر، در برخی موارد عوامل خطرساز اصلی در این افراد وجود ندارد. با توجه به شروع روند آترواسکلروز از دوران کودکی و با در نظر گرفتن اهمیت نقش اکسیداسیون LDL در بروز و پیشرفت این روند، وضعیت اکسیداسیون LDL در فرزندان این خانواده‌ها بررسی شد تا شاید بتوان گامی در جهت پیشگیری اولیه برداشت. مطالعهٔ حاضر نشان دهندهٔ بالاتر بودن میزان متابلیت‌های اکسیداسیون LDL در فرزندان افراد مبتلا به سکتهٔ قلبی زودرس می‌باشد. با توجه به اینکه تغییرات اکسیداتیو در LDL باعث

www.SID.ir

Archive of SID

افزایش اتروژنیسیته آن می‌شود و اینکه ox-LDL به عنوان یک عامل مؤثر مهم آترواسکلروز مطرح می‌شود، توصیه می‌گردد از طریق مداخلات تغذیه‌ای، اقدامات پیشگیری در جهت کاهش اکسیداسیون LDL انجام گیرد [۲۵،۲۷]. مطالعه‌ای در سال ۱۹۷۷ میلادی در ایتالیا از طریق اندازه‌گیری متابلیتهای ox-LDL (CDE و MDA) میزان حساسیت LDL نسبت به اکسیداسیون در بیماران مبتلا به آترواسکلروز که هیچکدام از عوامل خطرساز اصلی را نداشته و سیگار نمی‌کشیده با افراد سالم مقایسه کرده است و بر این اساس میزان اکسیداسیون LDL در افراد مبتلا به آترواسکلروز حتی بدون عوامل خطرساز اصلی با تفاوت معنی‌داری بیش از سایر افراد بوده است. از سوی دیگر میزان پراکسیداسیون در افراد جامعه ارتباط معنی‌دار مستقیم با محتوی اسیدهای چرب غیراشباع LDL داشته است [۲۸].

مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۸ توسط Avogaro و همکارانش انجام شد میزان اکسیداسیون LDL در افراد مبتلا به بیماریهای عروق کرونر را بیش از سایرین نشان داده است [۲۹].

مطالعه Regnstrom و همکاران در سال ۱۹۹۲ میلادی نشان داده که در افراد مبتلا به سکته قلبی میزان ox-LDL بیش از سایرین است [۳۰]. از سوی دیگر Salonen و همکارانش در همان سال ارتباط معنی‌داری بین روند پیشرفت آترواسکلروز و تیتر آنتی‌بادی ضد ox-LDL نشان داده‌اند [۳۱]، این ارتباط همچنین در سال ۱۹۹۴ توسط Maggi و همکارانش در بیماران مبتلا به آترواسکلروز شدید کاروتید نشان داده شد [۳۲].

Andrews و همکارانش در سال ۱۹۹۵ افزایش اکسیداسیون LDL را در بیماران مبتلا به بیماریهای عروق محیطی و عروقی کاروتید نشان دادند [۳۳]. همچنین Bronner و همکارانش در همان سال اهمیت توجه به اکسیداسیون LDL را به عنوان یک عامل مهم در امر پیشگیری مطرح کردند [۳۴].

در بررسی متون، مقاله مشابهی که این بررسی را در سنین پائین انجام داده باشد یافت نشد. ولی در مطالعهٔ Islam و همکاران، بالاتر بودن میانگین لیپیدهای سرم و همچنین میانگین ox-LDL در فرزندان خانواده‌های در معرض خطر نسبت به گروه شاهد نشان داده شده است [۳۵]، نتایج مطالعه حاضر نیز از این نظر با مطالعه فوق همسو می‌باشد. مطالعات قبلی انجام شده در این واحد بیانگر بالاتر بودن برخی عوامل خطرساز اصلی و عوامل خطرساز جدید در فرزندان خانواده‌های در معرض خطر از نظر بیماریهای قلبی و عروقی زودرس بوده است [۳۶]. در مطالعه حاضر نشان داده شد که میانگین متابلیت اصلی ox-LDL یعنی MDA در فرزندان افراد مبتلا به سکته قلبی زودرس نیز با تفاوت معنی‌داری بیش از سایر کودکان و نوجوانان می‌باشد که بیانگر مستعد بودن LDL به اکسید شدن در این خانواده‌ها می‌باشد. کودکان و نوجوانان مبتلا به هیپرلیپیدمی در خانواده‌های در معرض خطر بیش از سایر نمونه‌ها مستعد به اکسیداسیون LDL بودند بنابراین علاوه بر لزوم توجه به پیشگیری و کنترل هیپرلیپیدمی از دوران کودکی، این امر بویژه در خانواده‌های در معرض خطر حایز اهمیت است. از سوی دیگر با توجه به بالاتر بودن میانگین MDA در پسران گروه در معرض خطر و با در نظر گرفتن اینکه جنس مذکر به عنوان یک عامل خطرساز برای بیماریهای قلبی عروقی شناخته شده است لازم است به اقدامات پیشگیری اولیه بویژه در پسران این خانواده‌ها توجه بیشتری شود. با در نظر گرفتن اینکه مطالعهٔ انجام شده در فنلاند بر روی ۱۸۳ نوجوان نشان داده فعالیت ورزشی می‌تواند در کاهش اکسیداسیون LDL-C مؤثر واقع شود [۲۴]، لازم است توجه ویژه‌ای به انجام فعالیت جسمی کافی توسط فرزندان خانواده‌های در معرض خطر مبذول گردد. از سوی دیگر باید به مصرف مواد آنتی‌اکسیدان در رژیم غذایی از دوران کودکی نیز توجه شود. میوه‌جات، سبزیجات، روغن زیتون، روغن ذرت، روغن آفتابگردان، روغن گلرنگ، روغن سویا و مواد غذائی حاوی ویتامین E نظیر جوانه گندم نیز از خواص آنتی‌اکسیدانی برخوردارند [۳۷]. برخی از چاشنی‌های غذائی نیز اثرات آنتی‌اکسیدانی دارند. در مطالعه‌ای در مصر فعالیت آنتی‌اکسیدانی زیره، مریم گلی، آویشن، رزماری، انیسون و میخک نشان داده شده است [۳۸]. پیشنهاد می‌شود مصرف مواد غذائی حاوی آنتی‌اکسیدان و انجام فعالیت ورزش مداوم از دوران کودکی به همه خانواده‌ها بویژه خانواده‌های در معرض خطر از نظر بیماری‌های قلبی عروقی زودرس توصیه شود.

www.SID.ir

Archive of SID

Referenecs

1- Edwin .L. ***Arteriosclerosis and other forms of atherosclerosis in: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper.*** Harrison's principles of Internal Medicine, Mc Graw Hill USA, 2000: 1106-1116.

2- Andrew. P, Selewyn/Eugene Braunwald : ***Ischemic Heart Disease in: Isselbacher,*** Harrisons Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper Mc Graw Hill:. principles of Internal Medicine: USA, 1997: 1077-1085.

3- Henridsen .T. Mahoney. E, Steinberg .D: ***Enhanced macrophage degradation of biological modified low density lipoprotein.*** Arteriosclerosis 1983; 3: 146-150.

4- Parthasarathy. S, Rankin. S.M. ***The role of oxidized LDL in atherogenesis.*** Prog Lipid Res 1992; 31: 127-143.

5- Delattre .J, Rousselot .D. ***Oxidative stress free radical and aging.*** Biotech Lab International 1998; 4: 21-23.

6- Halliwell. B, Gutterridge .J. ***Role of free radical and catalitic metal ions in human disease, an overview*** Method in Enzymology 1989; 186: 81-85.

7- Miki .M. ***Free radical chain oxidant of rat red blood cell by molecular oxygen and its inhibition by α Tochopherol.*** Arch Biochem Biophys 1987; 258(2): 373-380.

8- Cushing .M. ***Minimally modified LDL induced monocyte chemotactic protein in human endothelial cells and smooth muscle cells.*** PNAC. USA 1990; 87: 5134-5138.

9- Tietz. N.W, Burtis. C.A, Ashwood .E.R: Fundamental of clinical chemistry 4 th ed W.B Saunders Company 1994; 37: 367-370, 709, 716-720.

10- Richter .C, Park .J, Ames .B: ***Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive.*** Proc Nat Acad Sci 1988; 85: 6455-6467.

11- Iribarren .C, Folsom .A, Jacobs .D.R, Gross .M.D, Belcher .J.D. ***Association of serum vitamin levels, LDL susceptibility to oxidation and auto antibodies against MDA-LDL with carotid atherosclerosis.*** Artereosel Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1171-1177.

12- Fumiaki .I, Toshihars. H, Shoji .A. ***Fluorescence emitted from microsomal membranes by lipid peroxidation. Archives of Biochemistry and Biophysics*** 1988; 284: 184-191.

13- Kastner.K,Horhykew.J.S,Jang .P, Neunteud .T, Glogal .D, Weidirger. F, Maurer. G, Ituber .K. ***Is oxidative stress causally linked to unstable angina, study in 100 CAD patients and matched controls.*** Cardiovascular Research 1997: 36: 330-336.

14- Gidding .S.S. ***Preventive Pediatric Cardiology: Tobacco, Cholesterol, Obesity and Physical Activity.*** Ped Clin North Am 1999; 46(2): 253-262.

15- Gidding .S.S. ***The rationale for lowering serum cholesterol levels in American children.*** Am J Dis Child 1993; 147: 386-392.

16- Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Writing Group: ***Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking:*** A preliminary report from the PDAY Research Group. JAMA 1990; 264: 3018-3024.

17- Ferlito S.***Physiological,metabolic,neuroendocrine and pharmacological regulation of nitric oxide in***

www.SID.ir

Archive of SID

humans. Minerva Cardioangiol 2000; 48(6): 169-176.

18- Steinerova .A, Racek .J, Stozicky .F, Tatzber .F, Lapin .A. ***Autoantibodies against oxidized LDL in the first phase of life. Low-density lipoproteins.*** Clin Chem Lab Med 1999; 37(9): 913-917.

19- D´ Armiento .F.P, Bianchi .A, de Nigris .F, Capuzzi .D.M, D´ Armiento. M.R, Crimi .G, Palinski .W, Condorelli .M, Napoli .C. ***Age-related effects on atherogenesis and scavenger enzymes of intracranial and extracranial arteries in men without classic risk factors for atherosclerosis.*** Stroke 2001; 32(11): 2472-2479.

20- Kelishadi. R, Hashemipoor .M, Sarraf-Zadegan N, Amiri .M. ***Trend of Atherosclerosis' risk factors in children of Isfahan.*** Asian Cardiovascular &. Thoracic Annals 2001; 9(1): 36-40.

21- Kelishadi .R. ***Evaluation of some atherosclerosis'risk factors in children of high-risk families (Abstract).*** Atherosclerosis 1999; 144 suppl: 70.

22- Chajes.V,Sattlre.W, Stulsching .M, Kostner .G. ***Photometric evaluation of lipid peroxidation products in human plasma and copper oxidized low density lipoperoteins:*** correlation of different oxidation parameters. Atherosclerosis 1996; 121: 193-203.

23- Eslerdauer.H,Cheeseman.K.H.***Dertermination of aldehydic lipid peroxidation products: malondialehyde and 4 hydroxynonenal.*** Meth Enzymol 1990; 186:407.

24- Vasankari. T, Lehtonen-Veromaa .M, Mottonen .T, Ahotupa. M, Irjala. K, Heinonen Leino .A, Viilarv .J. ***Reduced mildly oxidized LDL in young female athletes.*** Atherosclerosis 2000; 151(2): 399-405.

25- Unglee .D. ***Inhibitory effects of steroidal alkaloid from cynanchum wilfordi on lipid peroxidation and aldehyde oxidase activity.*** Planta Medica 1996; 62: 485-487.

26- Barbara. V, Howard Sampath .P, Nalini. S. ***Lipoprotein metabolism, atherosclerosis. Current opinion in lipidology*** 1994, 5: 216-220, 371-375.

27- Yla-Herttuala .S, Palinski. W, Rosenfeld .M.E, Parthasarathy .S, Carew .T.E, Butler .S, Witztum .J.L, Steinberg .D. ***Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man.*** J Clin Invest 1989; 84: 1086-1095.

28- Bananome .A, Yacoub. A, Lusiani .L, Biffanti .S, Bianco .G, Visona .A, Carra. G, Pesavento .R, Pradella .M, Pagnan. A. ***Increased susceptibility of LDL to oxidation in patients with carotid atherosclerosis.*** Nut Metab Cardiovasc Dis 1998; 8: 192-199.

29- Avogaro .P, Bittolo-Bon .G, Gazzolato .G. ***Presence of a moidified low-density lipoprotein in humans.*** Arteriosclerosis 1988; 8: 79-87.

30- Regnstrom .J, Nilsson .J, Tornvall .P, Landou .C, Hamsten. A. ***Susceptibility to low density liporotein oxidation and coronary atherosclerosis in man.*** Lancet 1992; 339: 1183-1186.

31- Salonen .J. T, Yla-Herttuala .S, Yamamoto. R, Butler .S, Korpela. H, Salonen .R, Nyssonen .K, Palinski .W, Witztum .J.L. ***Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis.*** Lancet 1992; 339: 883-887.

32- Maggi .E, Chiesa .R, Melissano. G, Castellano .R, Astore .D, Grossi .A, Finardi .G, Bellomo .G. ***LDL oxidation in patients with severe carotid atherosclerosis. A study of in vitro and in vivo oxidation markers.*** Arterioscl Thromb 1994; 14: 1892-1899.

www.SID.ir

Archive of SID

33- Andrews.B, Burnan.K,Paganga. G, Browse . N, Rice Evans.C,Sommerville.K,Leake.D ,Taub.N. ***Oxidisability of low density lipoproteins in patients with carotid and femoral artery atherosclerosis.*** Atherosclerosis 1995; 112: 77-84.

34- Bronner .L.L, Kanter. D.S, Manson .J.E. ***Primary prevention of stroke.*** NEJM 1995; 333: 1392-1400.

35- Islam .S, Gutin .B, Treiber. F, Hobbs. G, Kamboh .I, Lopes-Verella. M. ***Association of apolipoprotein phenotypes and oxidized low-density lipoprotein immune complexes in children.*** Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153(1): 57-62.

36- Kelishadi .R, Sarraf-Zadegan .N, Naderi. G.h, Asgary .S, Bashardoust. N. ***Atherosclerosis risk factors in children & adolescents with or without family history of premature coronary artery disease.*** Med Sci Monit 2002; 8(6): 425-429.

37- Jones .P, Kubow. S. ***Lipids, sterols and their metabolites in:*** Shills. M.E, Olson. J.A, Shine. M, Ross. A. Modern Nutrition in health and disease, Lippincott williams & Wilkins, USA. 1999; 79-81.

38- Farag. R.S, Badel .A.Z.M. A, Hewedl. F. M, Elbaroty.G.S.A. ***Antioxidant Activity of some Spice essential oils on linoleic acid oxidation in aqueous media.*** JAOCS 1989; 6: 66-70.

www.SID.ir