

## ارزیابی تأثیر نوع رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول در نوجوانان مبتلا به اختلالات چربی خون بر قطر ذرات لیپوپروتئین‌ها

### چکیده

**زمینه و هدف:** تعیین اثرات رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول بر اندازه قطر ذرات LDL و HDL در نوجوانان مبتلا به اختلالات چربی خون.

**روش بررسی:** ۴۲ نوجوان ۱۸ تا ۲۰ ساله مبتلا به اختلالات چربی خون در این مطالعه مورد - شاهدی شرکت کردند. رژیم غذایی کنترل رژیمی مشابه اغلب نوجوانان تهرانی بود. رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول یک رژیم غذایی است که ۳۰٪ کل انرژی روزانه آن را چربی‌ها تشکیل می‌دهند که کمتر از ۷٪ آن را چربی‌های اشباع، کمتر از ۱۵٪ آن را چربی‌های با یک باند مضاعف و کمتر از ۱۵٪ آن را چربی‌های با چند باند مضاعف تشکیل می‌دهد و حاوی کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم کلسترول در روز می‌باشد. اندازه قطر ذرات لیپوپروتئین‌ها متغیرهای اصلی بود که بعد از سه ماه مداخله اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** میانگین نمایه توده بدن  $26/3 \pm 4/2$  کیلوگرم بر مترمربع بود. رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول باعث کاهش بیشتر کلسترول تام در این رژیم در مقایسه با رژیم کنترل ( $4 \pm 13$ ) در مقابل  $3/3 \pm 2$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر، ( $p < 0/001$ ) و همچنین کاهش بیشتر LDL در مقایسه با کنترل ( $2 \pm 9$ ) در مقابل  $6/3 \pm 0$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر، ( $p < 0/01$ ) و افزایش اندازه ذرات LDL در مقایسه با رژیم کنترل ( $4 \pm 7/1$ ) در مقابل  $4/4 \pm 0/11$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر، ( $p < 0/001$ ) گردید. اندازه قطر ذرات HDL تغییر معنی‌داری نکرد.

**نتیجه‌گیری:** رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول اثر مطلوبی روی اندازه ذرات LDL داشت. مکانیسم مربوطه باید در مطالعات تجربی آینده‌نگر بررسی شود.

**کلمات کلیدی:** قطر ذرات لیپوپروتئین‌ها، رژیم گام ۲ کاهش کلسترول، لیپید، لیپوپروتئین، نوجوان

لیلا آزادبخت<sup>۱</sup>

پروین میرمیران<sup>۲</sup>

مهدی هدایتی<sup>۲</sup>

احمد اسماعیل زاده<sup>۱</sup>

نیلوفر شیوا<sup>۲</sup>

فریدون عزیزی<sup>۲\*</sup>

۱- گروه تغذیه دانشکده بهداشت دانشگاه علوم

پزشکی اصفهان

۲- پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم،

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*نویسنده مسئول

نشانی: تهران - اوین - بیمارستان آیت الله طالقانی - طبقه

اول - مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه

علوم پزشکی شهید بهشتی

تلفن: ۲۲۴۰۹۳۰۹

پست الکترونیک: aziz@erc.ac.ir

## مقدمه

عظیمی از اثرات محافظت کننده قلبی - عروقی HDL مربوط به HDL2 با چگالی کم می باشد.<sup>۲۰</sup> با آنکه فنوتیپ های مختلف LDL، بر اساس قطر ذرات، اولین بار ۲۰ سال پیش مطرح شدند<sup>۲۱</sup> اما تاکنون به چگونگی تأثیر عادات غذایی نوجوانان بر اندازه لیپوپروتئین ها توجه کافی نشده است. لذا هدف این مطالعه تعیین اثرات رژیم گام ۲ کاهش کلسترول بر اندازه قطر ذرات LDL و HDL در نوجوانان مبتلا به اختلالات چربی خون می باشد.

## روش بررسی

این مطالعه بر نوجوانان ۱۸-۱۰ ساله و مبتلا به هیپرکلسترولمی ( $\geq 170 \text{ mg/dl}$  کلسترول تام و  $\geq 110 \text{ mg/dl}$  LDL)<sup>۲۲</sup> که از میان شرکت کنندگان مطالعه قند و لیپید تهران<sup>۴</sup> انتخاب شده بودند انجام پذیرفت. از هر نوجوان خواسته می شد که پرسشنامه تاریخچه پزشکی و سلامت فردی را تکمیل نماید. بیمارانی که مشکلات روانپزشکی داشتند و یا داروهای موثر بر متابولیسم مواد مغذی، چربی های خون و فشارخون یا مکمل های مواد معدنی و ویتامین و آنتی اسیدهای حاوی منیزیم و کلسیم مصرف می کردند، وارد مطالعه نشدند. همه نوجوانان از نظر مشکلات هورمونی یا تیروئیدی (ارزیابی TSH، T4 و T3)، بیماری های کبد یا کلیه ارزیابی شدند. ۶۰ نوجوان از نظر واجد شرایط بودن در این مطالعه بررسی شدند. ۱۴ نفر غیر واجد شرایط بودند چون شرایط پروتوکل تحقیق را به لحاظ موارد ذکر شده نداشتند، ۴۶ نفر باقیمانده با استفاده از اعداد تصادفی کامپیوتری به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند، گروه رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول و گروه رژیم غذایی کنترل. ۲۳ نفر رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول و ۲۳ نفر رژیم غذایی کنترل دریافت کردند. دو نفر مطالعه را ترک کردند (یک نفر از گروه رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول و یک نفر از گروه رژیم غذایی کنترل). سایر بیماران در مطالعه باقی ماندند و در تجزیه و تحلیل داده ها شرکت کردند (۴۴ نفر). متخصص تغذیه ای که رژیم های غذایی را تجویز می کرد از تقسیم بندی گروه ها آگاه بود. پرسنل آزمایشگاه از تقسیم بندی گروه ها آگاهی نداشتند. رژیم های غذایی به صورت فردی و جداگانه مختص هر فرد بر طبق برنامه غذایی ویژه همان فرد در پایان دوره run-in (ابتدای مطالعه) به افراد

مطالعات بالینی پاتولوژیکی، اپیدمیولوژیکی و ژنتیکی ثابت کردند که آترواسکلروز طی دوران کودکی آغاز می شود و غلظت چربی های سرم در کودکی یک پارامتر مفید برای پیشگویی اختلالات لیپوپروتئین های خون در بزرگسالان می باشد.<sup>۱</sup> مطالعات نشان دادند که میانگین غلظت کلسترول در کودکان بسیاری از کشورها طی سال های اخیر افزایش یافته است<sup>۲</sup> و هیپرکلسترولمی در این کودکان به مقادیر مشابه در جوامعی که شیوع بیماری های قلبی عروقی بالاست، رسیده است.<sup>۳</sup> بنابر نتایج مطالعه قند و لیپید تهران،<sup>۴</sup> مقادیر کلسترول LDL در ۲۲ درصد کودکان و نوجوانان ایرانی بین ۱۱۰ و ۱۲۹ mg/dl و در ۱۷ درصد آنها بیش از ۱۳۰ mg/dl می باشد.<sup>۵</sup> تغییر و تعدیل رژیم غذایی به منظور کاهش کلسترول LDL، استراتژی اولیه برای کاهش خطر بیماری های قلبی عروقی می باشد.<sup>۶</sup> در مدیریت اولیه افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی در رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول توصیه می شود که دریافت چربی های اشباع به کمتر از ۷٪ کل انرژی روزانه کاهش یابد.<sup>۶</sup> رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول یک پاسخ لیپوپروتئینی مطلوب ایجاد می کند.<sup>۷،۸</sup> مطمئناً پاسخ های متفاوت در سایر مطالعات ممکن است ناشی از تاریخچه خانوادگی مثبت بیماری قلبی باشد.<sup>۹،۱۰</sup> نشان داده شده است که رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول غلظت لیپوپروتئین هایی که تری گلیسرید بالایی دارند و APO AIV پلاسما را به طور معنی داری کاهش می دهد.<sup>۱۱</sup> کاهش معنی داری در HDL2-C نیز در سایر مطالعات دیده شده است.<sup>۱۲،۱۳</sup> با وجود آنکه غلظت کلسترول LDL پلاسما یک شاخص شناخته شده بیماری های قلبی عروقی می باشد، سطوح کلسترول LDL در بسیاری از افراد مبتلا به بیماری های قلبی عروقی نرمال می باشد<sup>۱۴</sup> ارتباطی بین غلظت پلاسمایی ذرات ریز LDL و ضخامت لایه داخلی کاروتید در بزرگسالان نشان داده شده است<sup>۱۵</sup> و ارتباط این ذرات و عوامل خطر قلبی - عروقی در کودکان نیز دیده شده است.<sup>۱۶</sup> این ارتباطات ممکن است نشانگر خاصیت بیماریزایی ذرات ریز LDL در سیستم قلبی عروقی، مستعد بودن این ذرات به اکسیداسیون و افزایش تمایل آنها برای اتصال به پروتئوگلیکانها در فضای زیر آندوتلیالی باشد.<sup>۱۷</sup> ذرات LDL از نظر فنوتیپ بر اساس اندازه، چگالی و خصوصیات فیزیکی - شیمیایی متفاوت هستند.<sup>۱۸،۱۹</sup> بخش

پیگیری می‌شدند. به منظور یکسان‌سازی میزان درشت مغذی‌های دریافتی در تمام رژیم‌های مصرفی یک دوره run-in برگزار شد. طی سه ماه مداخله هر دو هفته یکبار انجام می‌شد به جز آزمایش‌های خون که هر شش هفته یکبار در گروه کنترل و گروه رژیم گام ۲ کاهش کلسترول انجام می‌شد. از شرکت‌کنندگان خواسته می‌شد که سطوح فعالیت بدنی معمول خود را طی دوره مطالعه تغییر ندهند. ثبت‌های غذایی سه روزه برای محاسبه دریافت در ابتدا و طی دوران مداخله در هر ماه استفاده می‌شد. مواد مغذی به وسیله نرم افزار Nutritionist III که برای غذاهای ایرانی تعدیل شده بود تجزیه و تحلیل شد. وزن افراد با حداقل لباس بدون کفش، با استفاده از ترازوهای دیجیتالی اندازه‌گیری و با دقت ۰/۱ کیلوگرم ثبت شد. در حالت ایستاده، بدون کفش با استفاده از متر نواری در حالی که شانه‌ها در حالت طبیعی قرار داشت اندازه‌گیری شد. نمونه‌های خونی ۱۲ ساعت ناشتا در لوله‌های حاوی ۰/۱٪ EDTA جمع‌آوری شدند و سپس به منظور جداسازی پلاسما در چهار درجه سانتی‌گراد و با دور ۵۰۰ g به مدت ده دقیقه سانتریفوژ شدند. قندخون در همان روز به وسیله رنگ سنجی آنزیمی با استفاده از گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. غلظت کلسترول تام تری‌آسیل‌گلیسرول به وسیله معرف‌های آنزیماتیک تجاری (کیت شرکت پارس آزمون، ایران) و با دستگاه اتوآنالیزر سلکترا اندازه‌گیری شد. کلسترول HDL بعد از رسوب آپولیپوپروتئین B شامل لیپوپروتئین‌ها با اسید فسفوتنگستیک اندازه‌گیری شد. کلسترول LDL به وسیله روش Fried Wald محاسبه گردید.<sup>۲۵</sup> ضرایب تغییرات درون و برون آزمون برای تری‌گلیسرید ۱/۶ و ۰/۶٪ بود. فشارخون بیماران پس از ۱۵ دقیقه نشستن، دوبار اندازه‌گیری شد.<sup>۲۶</sup> اطلاعات لازم در مورد متغیرهای مخدوش‌کننده‌ای مثل سن، عادات سیگار کشیدن،<sup>۲۷</sup> فعالیت بدنی،<sup>۲۸</sup> تاریخچه پزشکی و استفاده از داروها<sup>۲۷</sup> با استفاده از پرسشنامه‌های از پیش آزمون شده طی غربالگری و هر دو هفته یکبار مطابق آن چه قبلاً گزارش شد به دست آمد. اندازه قطر ذرات لیپوپروتئین با استفاده از الکتروفورز با ژل گرادیان پلی‌آکریل آمید دناتوره نشده از طریق روش Krauss and Burke اندازه‌گیری شد. به طوری که ۵ μL از سرم به مدت ۲۴ ساعت بر روی ژل گرادیان پلی‌آکریل آمید ۱۵-۲ الکتروفورز شد (۳ mmol/L Tris و ۹۰ mmol/L و ۸۰ mmol/L EDTA بوریک اسید و ۳ mmol/L و PH=۸/۳). ژلها با Oil red O تثبیت شدند. کالیبراتورها با

تجویز شد. در گروه کنترل رژیم غذایی تجویز نشد و به آنها گفته شد که "مطابق معمول غذا بخورند". الگوی مصرف غذا در آنها مصرف درشت مغذی‌ها، میوه، سبزیجات و فرآورده‌های لبنی و آن چه که بسیاری از تهرانی‌ها به طور معمول می‌خورند (۶۰-۵۰٪ کربوهیدرات، ۲۰-۱۵٪ پروتئین و کمتر از ۳۰٪ چربی که بیشتر آن به چربی‌های اشباع اختصاص یافته است، دو تا سه واحد میوه، سه واحد سبزی، یک واحد لبنیات)<sup>۳۳</sup> را بازتاب می‌کرد. رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول، یک رژیم غذایی شامل ۳۰٪ کل کالری از چربی، کمتر از ۷٪ چربی‌های اشباع، کمتر از ۲۰۰ mg کلسترول، کمتر از ۱۵٪ کالری از چربی‌های با یک باند مضاعف و کمتر از ۱۰٪ کالری از چربی‌ها با چند باند مضاعف در روز می‌باشد. جدول شماره ۱ گروه‌های غذایی و مواد مغذی مصرفی طی دوران مداخله را نشان می‌دهد. انرژی مورد نیاز هر فرد به طور جداگانه بر اساس معادلات برد موسسه دارو، غذا و تغذیه تعیین شد.<sup>۳۴</sup> انرژی مورد نیاز به گونه‌ای تعیین شد که بیماران در این مدت کاهش یا افزایش وزن نداشته باشند و وزن آنها ثابت بماند. بیماران هر دو هفته یکبار ویزیت می‌شدند، مدت هر جلسه ۶۰-۴۵ دقیقه بود. بیماران هر روز از طریق تلفن با متخصص تغذیه در تماس بودند. رژیم‌های غذایی به طور جداگانه برای هر فرد با استفاده از روش شمارش کالری و یک لیست جانشینی که به هر بیمار برای جانشینی اقلام غذایی و شمارش کالری داده می‌شد، تجویز می‌شد. یک متخصص تغذیه در مورد نحوه استفاده از لیست جانشینی و نوشتن یادآمد غذایی روزانه به نمونه‌ها آموزش می‌داد. هر بیمار ثبت‌های غذایی سه روزه خود را دو هفته یکبار با خود می‌آورد و یادآمدهای روزانه به وسیله محققین مرور می‌شدند. یک منوی هفت روزه شامل ۲۱ وعده غذایی در شش سطح انرژی (۱۲۰۰، ۱۵۰۰، ۱۸۰۰، ۲۰۰۰، ۲۳۰۰، ۲۵۰۰) برای هر رژیم غذایی تهیه شده بود. به منظور افزایش صحت درمان بحث‌های گروهی به طور ماهیانه برگزار می‌شد. در این جلسات بر اقلام غذایی که باید در هر رژیم غذایی مصرف شود تاکید می‌شد و آموزش‌هایی جهت کاهش انرژی غذایی و تبعیت از رژیم غذایی به بیماران داده می‌شد. تبعیت نمونه‌ها از رژیم غذایی از طریق تجزیه و تحلیل سه ثبت غذایی روزانه هر دو هفته یکبار و حضور در جلسات و ویزیت‌های ماهیانه ارزیابی می‌شد. بیماران بعد از یک دوره سه هفته‌ای run-in، طی سه ماه مداخله غذایی، بیماران هر دو هفته یکبار

گروه رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول بعد از سه ماه بطور معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) کاهش یافت (۶۸٪ در گروه گام ۲ کاهش کلسترول در مقایسه با ۱۰۰٪ در گروه کنترل).

جدول ۱: واحدهای گروههای غذایی و محتوای مواد مغذی منوهای غذایی

رژیم کنترل <sup>۱</sup>	رژیم گام ۲ <sup>۲</sup>	محتوای مواد مغذی <sup>۳</sup> (%)
۱۵	۱۵	پروتئین
۲۹	۳۰	چربی تام
۷	۱۴	چربی اشباع
۸	۷	چربی غیراشباع با
		چند باند مضاعف
۱۴	۹	چربی غیراشباع با یک
		باند مضاعف
۱۸۳	۳۱۱	کلسترول (mg)
۵۶	۵۵	کربوهیدرات
۲۹	۱۰	فیبر (g)
۱۹۰۰	۱۴۰۰	پتاسیم (mg)
۸۰۱	۷۰۰	کلسیم (mg)
۲۰۱	۱۸۰	منیزیم (mg)
گروههای غذایی (واحد/روز) <sup>۴</sup>		
۴	۲/۵	میوه
۴	۳	سبزی
		غلات
۸	۸	کل
۳	۱	سبوس دار
۲/۵	۰/۵	لبنیات کم چربی
۰	۰/۵	لبنیات با چربی
		معمول
۰/۹	۰/۱	آجیلها و حبوبات
۰/۵	۱	گوشت قرمز
۱	۰/۵	ماکیان و ماهی
۳	۷	چربی و روغنها
۲/۵	۵/۵	شیرینیها

۱- رژیم غذایی کنترلی مشابه آنچه که بیشتر نوجوانان تهرانی بطور معمول دارند.

۲- رژیم گام ۲ کاهش کلسترول (۳۰٪ کل انرژی از چربی، کمتر از ۷٪ انرژی از چربیهای اشباع، کمتر از ۲۰۰ mg کلسترول در روز، کمتر از ۱۵٪ انرژی از چربیهای غیراشباع با یک باند مضاعف و کمتر از ۱۰٪ از چربیهای غیراشباع با چند باند مضاعف)

۳- محتوای مواد مغذی براساس نرم افزار Nutritionist III محاسبه شدند (Version 7.0; N-squared computing, salem, OR.)  
۴- براساس منوهای ۲۰۰۰ Kcal (۸/۴ MJ)

Helena Gel Coomassie Blue R250 تثبیت شدند. نتایج به وسیله Scanner اسکن شد.<sup>۲۹</sup> برای تعیین معنی‌دار بودن اختلافهای پایه بین گروهها از آزمونهای آنالیز واریانس یکطرفه و Chi-square استفاده به عمل آمد. داده‌ها در ابتدا، بعد از شش هفته و مجدداً بعد از ۱۲ هفته بطور جداگانه برای هر رژیم غذایی با استفاده از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر مقایسه شدند. مقایسه بین تغییرات گروهها نیز مجدداً با استفاده از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر انجام شد. متغیرهای اصلی تغییرات اندازه قطر ذرات لیپوپروتئین از انتهای دوره run-in تا انتهای دوره مداخله بودند. به منظور مقایسه شیوع هیپرکلسترولمی بین دو گروه از آزمون chi-square استفاده شد. تمام تجزیه و تحلیل‌ها با استفاده از SPSS ویراست ۹ انجام شد. (Chicago III, SPSS Inc).

## یافته‌ها

میانگین سن و نمایه توده بدن نوجوانان به ترتیب  $14/5 \pm 1/2$  سال و  $26/3 \pm 4/2$  کیلوگرم بر مترمربع بود. جدول شماره ۲ خصوصیات نمونه‌ها را در ابتدای بررسی نشان می‌دهد. خصوصیات ابتدایی نوجوانان بین گروه رژیم گام ۲ کاهش کلسترول و گروه کنترل بطور معنی‌داری تفاوت نداشت. جدول شماره ۳ متوسط تغییرات چربی‌های خون، لیپوپروتئینها و اندازه لیپوپروتئینها را در گروه غذایی گام ۲ کاهش کلسترول و گروه غذایی کنترل بعد از شش و ۱۲ هفته در مقایسه با ارزیابیهای ابتدایی نشان می‌دهد. کاهش معنی‌دار کلسترول تام ( $P < 0/03$ ) و کلسترول LDL ( $P < 0/02$ ) بین نوجوانانی که رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول استفاده می‌کردند دیده شد. رژیم گام ۲ کاهش کلسترول بطور معنی‌داری باعث افزایش قطر ذرات کلسترول LDL گردید. شکل شماره ۲ متوسط تغییر (فاصله اطمینان ۹۵٪) کلسترول تام، LDL، HDL، تری‌گلیسرید و اندازه لیپوپروتئینها را نشان می‌دهد. رژیم غذایی گام ۲ کاهش کلسترول منجر به کاهش بیشتر کلسترول تام ( $P < 0/01$ ) و  $3 \pm 0/6$  mg/dl vs  $-2 \pm 0/3$  mg/dl، LDL ( $P < 0/01$ ) و  $3 \pm 0/6$  mg/dl vs  $-9 \pm 2$  و افزایش بیشتر قطر ذرات LDL ( $P < 0/01$ ) و  $1/7 \pm 0/4$  mg/dl vs  $0/1 \pm 0/4$  mg/dl گردید. شیوع هیپرکلسترولمی در

جدول-۲: داده‌های توصیفی نوجوانان در ابتدای مداخله بر اساس گروه‌های غذایی

همه افراد (n= ۲۲)	رژیم غذایی کنترل <sup>۲</sup> (n= ۲۲)	رژیم گام ۲ کاهش کلسترول <sup>۱</sup> (n= ۲۲)	
۱۴/۵±۱/۲	۱۴/۶±۱/۲	۱۴/۴±۱/۲ <sup>۳</sup>	سن (سال)
۲۲ (۵۰)	۱۱ (۵۰)	۱۱ (۵۰)	زنان (% و تعداد)
۲۶/۳±۴/۲	۲۶/۲±۴/۲	۲۶/۴±۴/۳	نمایه توده بدن (kg/m <sup>2</sup> )
			فعالیت بدنی (%)
۶۰/۰	۶۰/۱	۶۰/۰	خیلی سبک
۴۰/۰	۳۹/۹	۴۰/۰	سبک
			تحصیلات (%)
۵۰	۵۰	۵۰	راهنمایی
۵۰	۵۰	۵۰	دیبرستان
۱۱۲±۱۹	۱۰±۱۹	۱۱۳±۲۰	فشارخون سیستولی (mmHg)
۷۰±۸/۰	۶۹±۷/۵	۷۱±۸/۰	فشارخون دیاستولی (mmHg)

۱ رژیم گام ۲ کاهش کلسترول (۳۰٪ کل انرژی از چربی، کمتر از ۷٪ از چربی‌های اشباع، کمتر از ۲۰۰ mg کلسترول در روز، کمتر از ۱۵٪ انرژی از چربی‌های غیر اشباع با یک باند مضاعف و کمتر از ۱۰٪ انرژی از چربی‌های غیر اشباع با چند باند مضاعف).

۲ رژیم کنترل یک رژیم غذایی است مشابه آن چه که بیشتر نوجوانان تهرانی به طور معمول می‌خورند. ۳ X±SD مگر سایر موارد مشخصه

جدول-۳: میانگین ± انحراف معیار عوامل خطر قلبی عروقی نوجوانان در ابتدا<sup>۱</sup>، بعد از ۶ و ۱۲ هفته مداخله غذایی

p <sup>۰</sup>	برنامه گام ۲ کاهش کلسترول <sup>۳</sup>			p <sup>۴</sup>	کنترل <sup>۲</sup>			
	بعد از ۱۲ هفته	بعد از ۶ هفته	ابتدا		ابتدا	بعد از ۶ هفته	بعد از ۱۲ هفته	
NS	۶۳/۰±۶	۶۳/۱±۶	۶۳/۲±۶	NS	۶۲/۳±۶	۶۲/۵±۶	۶۳/۰±۶ <sup>۶</sup>	وزن (kg)
NS	۱۰۱±۲۴	۱۰۲±۲۴	۱۰۳±۲۴	NS	۱۰۶±۲۴	۱۰۱±۲۳	۱۰۰±۲۳	قندخون ناشتا (mg/dl)
۰/۰۳	۲۰۶±۲۰	۲۱۲±۲۲	۲۱۹±۲۴	NS	۲۱۹±۲۳	۲۲۰±۲۴	۲۲۱±۲۴	کلسترول تام (mg/dl)
NS	۱۹۰±۲۰	۱۹۲±۲۱	۱۹۵±۲۲	NS	۲۰۰±۲۴	۱۹۹±۲۳	۱۹۷±۲۳	تری‌گلیسرید (mg/dl)
۰/۰۲	۱۳۴±۱۵	۱۳۹±۱۶	۱۴۳±۱۷	NS	۱۴۴±۱۷	۱۴۲±۱۶	۱۴۱±۱۶	کلسترول LDL (mg/dl)
NS	۳۶±۸	۳۷±۸	۳۹±۹	NS	۳۸±۹	۳۷±۹	۳۸±۹	کلسترول HDL (mg/dl)
۰/۰۳	۲۷/۹±۳/۹	۲۷/۰±۳/۶	۲۶/۲±۳/۵	NS	۲۶/۳±۳/۳	۲۶/۳±۳/۲	۲۶/۲±۳/۳	اندازه ذرات کلسترول LDL (nm)
NS	۹/۵±۱/۸	۹/۴±۱/۸	۹/۳±۱/۷	NS	۹/۱±۱/۷	۹/۲±۱/۸	۹/۳±۱/۸	اندازه ذرات کلسترول HDL (nm)

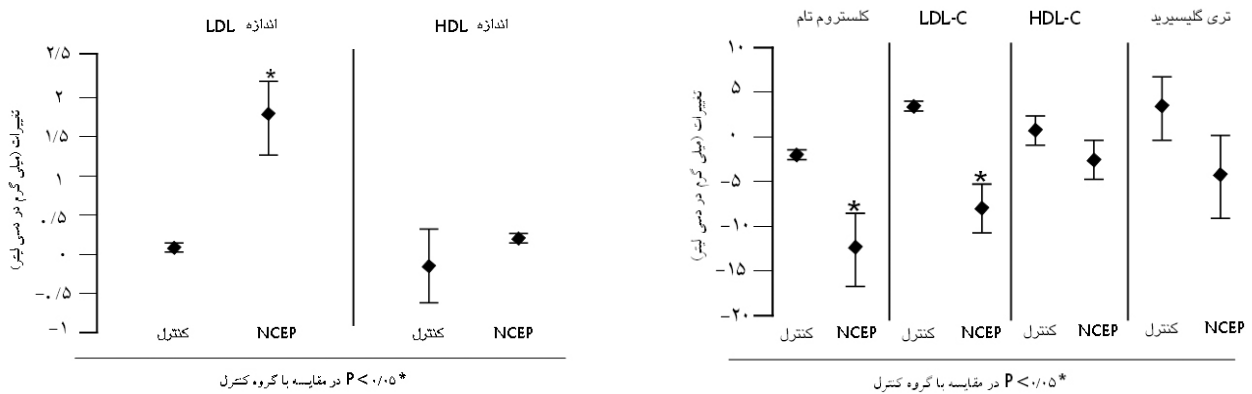
۱ مقادیر ابتدایی به طور معنی‌داری بین گروه‌های غذایی مختلف تفاوت نداشت.

۲ رژیم غذایی کنترل یک رژیم غذایی است مشابه آن چه که بیشتر نوجوانان تهرانی به طور معمول می‌خورند.

۳ رژیم گام ۲ کاهش کلسترول: ۳۰٪ کل انرژی از چربی، کمتر از ۷٪ انرژی از چربی‌های اشباع، کمتر از ۲۰۰ mg کلسترول در روز، کمتر از ۱۵٪ انرژی از چربی‌های اشباع با یک باند مضاعف و کمتر از ۱۰٪ انرژی از چربی‌های غیر اشباع با چند باند مضاعف

۴ و ۵ مقادیر p از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر میان ارقام ابتدا پس از پایان ۶ هفته و پس از پایان ۱۲ هفته به دست آمده است.

X±SD ۶



نمودار ۲: متوسط تغییرات (و ۹۵٪ فاصله اطمینان) کلسترول تام، HDL، LDL، تری‌گلیسرید و اندازه لیپوپروتئین‌ها. رژیم گام ۲ کاهش کلسترول منجر به کاهش بیشتر کلسترول تام ( $1/7 \pm 0/4$  vs  $0/1 \pm 0/4$  mg/dl و  $p < 0/001$ ) LDL و افزایش بیشتر اندازه قطر ذرات LDL ( $-9 \pm 2$  vs  $3 \pm 0/6$  mg/dl و  $p < 0/001$ )، ( $-13 \pm 4$  vs  $-2 \pm 0/3$  mg/dl و  $p < 0/001$ ) است.

زمانی که اسیدهای چرب اشباع جایگزین اسیدهای چرب غیراشباع با یک باند مضاعف شدند، ذرات کوچکتر LDL افزایش یافتند.<sup>۳۴</sup> این نتایج نشان دادند که احتمالاً مداخلات غذایی در افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی اثر بخش‌ترند. مطالعات تجربی روی اثر رژیم غذایی بر قطر ذرات LDL انجام شده است، مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای است که اثر رژیم گام ۲ کاهش کلسترول را بر اندازه لیپوپروتئینها در نوجوانان مبتلا به هیپرکلسترولمی بررسی می‌کند. اثرات سودمند رژیم گام ۲ کاهش کلسترول بر سطح لیپوپروتئینها پیش از این نشان داده شده است اما این مطالعه نتایج را با توجه به اندازه ذرات لیپوپروتئینها نشان می‌دهد. بعد از مداخله تغییرات معنی‌داری در قطر ذرات HDL دیده نشد که ممکن است ناشی از فقدان طبقه‌بندی HDL و قضاوت تنها براساس میانگین قطر HDL باشد. رژیم گام ۲ کاهش کلسترول سطوح HDL را تغییر نداد که مشابه نتایج برخی از مطالعات پیشین است.<sup>۷، ۸</sup> اگرچه برخلاف برخی مطالعات دیگر نیز می‌باشد.<sup>۱۱-۱۳</sup> به نظر می‌رسد الگوهای متفاوت اندازه ذرات LDL و غلظت لیپوپروتئینها احتمالاً مسئول اختلاف نتایج مطالعات گوناگون می‌باشند. مطمئناً باید در نظر داشت که فاکتور سن در مطالعه کنونی (نوجوانان) ممکن است علت اختلاف در نتایج باشد. مکانیسم بیولوژیکی که بواسطه آن رژیم گام ۲ کاهش کلسترول اثر مطلوبی روی اندازه ذرات LDL اعمال می‌کند، احتمالاً وابسته به غلظت LDL می‌باشد. در مطالعه حاضر این اثر مطلوب در افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی دیده شده است با این وجود جداسازی انواع مختلف

## بحث

نتایج مطالعه حاضر که بر روی نوجوانان مبتلا به هیپرکلسترولمی انجام شد نشان داد که رژیم گام ۲ کاهش کلسترول اثر مطلوبی روی قطر ذرات LDL دارد به طوری که میانگین قطر ذرات LDL را از متوسط به بزرگ تغییر داد. بنابراین عادات غذایی احتمالاً بر قطر ذرات LDL اثر می‌گذارد. سایر فاکتورهایی که به نظر می‌رسد توضیح دهنده نیمی از تغییرات اندازه قطر ذرات LDL باشند عبارتند از: فاکتورهای ژنتیکی، وضعیت هورمونی و چاقی.<sup>۳۱، ۳۲</sup> به هر حال مطالعه حاضر در مورد نقش یکی از فاکتورهای محیطی که رژیم غذایی می‌باشد بحث می‌کند. مطالعات مقطعی و مطالعات مداخله غذایی گزارش کردند که ذرات ریز LDL با افزایش دریافت کربوهیدرات افزایش می‌یابند<sup>۳۳</sup> و همچنین پس از جایگزین کردن اسیدهای چرب اشباع شده بجای اسیدهای چرب غیراشباع اندازه ذرات LDL به سمت ذرات LDL با قطر کمتر تغییر می‌کند.<sup>۳۳</sup> مطمئناً تفاوتی در نتایج مطالعات مداخله‌ای و اپیدمیولوژیکی وجود دارد که ممکن است ناشی از اختلاف در طراحی مطالعات یا نوع بخصوصی از چربیهای اشباع دریافتی (فرآورده‌های شیر، گوشت قرمز، یا ماکیان و غیره) و سطوح کلسترول خون باشد. Siogren و همکارانش نشان دادند که دریافت اسیدهای چرب اشباع از فرآورده‌های شیر با تغییرات مطلوب بیشتری در اندازه ذرات LDL مرتبط است. با این وجود در مردان مبتلا به هیپرکلسترولمی خفیف

مداخله همسان‌سازی شده بودند، از نکات قوت این مطالعه می‌باشد. نتیجه این که رژیم گام ۲ کاهش کلسترول نه تنها غلظت LDL خون نوجوانان مبتلا به هیپرکلسترولمی را کاهش می‌دهد بلکه اثر مطلوبی روی اندازه ذرات LDL دارد. لازم است مکانیسم دقیق مربوطه در طرح‌های تجربی آینده مورد مطالعه قرار گیرد.

LDL و HDL مقدر نبود و تنها متوسط قطر لیپوپروتئین‌ها گزارش شد که این امر یکی از محدودیت‌های مطالعه بود. محدودیت دیگر مطالعه ناتوانایی در گزارش مقدار دریافت اسیدهای چرب ترانس به طور جداگانه در دو گروه بود. در این مطالعه فقط به تجویز رژیم‌های غذایی پرداخته شد و مواد غذایی در اختیار افراد قرار نگرفت. استفاده از گروه کنترل مناسب که از نظر متغیرهای مخدوش کننده با گروه

## References

- Boreham C, Savage JM, Primrose D, Cran G, Strain J. Coronary risk factors in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1993; 68: 182-6.
- Plaza I, Mariscal RP, Ros-Jellici J, Munoz MT, Otero J, Madero R, et al. The Fuenlabrada study: lipids and lipoproteins in children and adolescents. *Rev Esp Cardiol* 1989; 42:444-58.
- Akerblom HK, Viikari J, Uhari M, Rasanen L, Suoninen P, Pietikainen M, et al. A study of cardiovascular risk factors and their determinants in finnish children. *Ann Clin Res* 1984; 16: 23-33.
- Azizi F, Rahmani M, Emami H, Majid M. Tehran Lipid and Glucose Study rationale and design. *CVD prevention* 2000; 3: 242-7.
- Azizi F, Rahmani M, Madjid M, Allahverdian S, Ghanbili J, Ghanbarian A, et al. Serum lipid levels in an Iranian population of children and adolescents: Tehran lipid and glucose study. *Eur J Epidemiol* 2001;17: 281-8.
- Sempos CT, Cleeman JI, Carroll MD, Johnson CL, Bachorik PS, Gordon DJ, et al. Prevalence of high blood cholesterol among US adults. An update based on guidelines from the second report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. *JAMA* 1993; 269: 3009-14.
- Flynn MM, Zmuda JM, Milosavljevic D, Caldwell MJ, Herbert PN. Lipoprotein response to a National Cholesterol Education Program step II diet with and without energy restriction. *Metabolism* 1999; 48: 822-6.
- Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S, Contois JH, Li Z, Rasmussen H, McNamara JR, et al. Efficacy of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet in normolipidemic and hypercholesterolemic middle-aged and elderly men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1079-85.
- Mietus-Snyder M, Baker AL, Neufeld EJ, Roberts C, Demarkarian S, Beiser AS, et al. Effects of nutritional counseling on lipoprotein levels in a pediatric lipid clinic. *Am J Dis Child* 1993; 147: 378-81.
- Knutsen SF, Knutsen R. The Tromso Survey: the Family Intervention study. The effect of intervention on some coronary risk factors and dietary habits, a 6-year follow-up. *Prev Med* 1991; 20: 197-212.
- Sun Z, Welty FK, Dolnikowski GG, Lichtenstein AH, Schaefer EJ. Effects of a National Cholesterol Education Program Step II Diet on apolipoprotein A-IV metabolism within triacylglycerol-rich lipoproteins and plasma. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 308-14.
- Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325: 461-6.
- Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, Wallick S, McCann BS, Knopp RH. Differential effect of National Cholesterol Education Program (NCEP) Step II diet on HDL cholesterol, its subfractions, and apoprotein A-I levels in hypercholesterolemic women and men after 1 year: the beFIT Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1580-7.
- Kannel WB, Wilson PW. Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J* 1992; 124: 768-74.
- Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG, de Faire U, Hamsten A, Karpe F. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2422-30.
- Kojima M, Kanno H, Yamazaki Y, Koyama S, Kanazawa S, Arisaka O. Association of low-density lipoprotein particle size distribution and cardiovascular risk factors in children. *Acta Paediatr* 2005; 94: 281-6.
- Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999; 25: 199-211.
- Lindgren FT, Jensen LC, Wills RD, Freeman NK. Flotation rates, molecular weights and hydrated densities of the low-density lipoproteins. *Lipids* 1969; 4: 337-44.
- Chapman MJ, Laplaud PM, Luc G, Forgez P, Bruckert E, Goulinet S, et al. Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation. *J Lipid Res* 1988; 29: 442-58.
- Lamarche B, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP. Associations of HDL2 and HDL3

- subfractions with ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1098-105.
21. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982; 23: 97-104.
22. Krummel DA. Medical nutrition therapy in cardiovascular disease. In: Krause's Food Nutrition and Diet Therapy. 11th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders: 2004; p. 871.
23. Mirmiran P, Azadbakht L, Azizi F. Dietary quality-adherence to the dietary guidelines in Tehranian adolescents: Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Vitam Nutr Res* 2005; 75: 195-200.
24. Institute of Medicine, Food and nutrition board. Dietary Reference intake for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids, Washington DC: The National academies Press: 2002.
25. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 8: 499-502.
26. Azizi F, Ghanbarian A, Madjid M, Rahmani M. Distribution of blood pressure and prevalence of hypertension in Tehran adult population: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS), 1999-2000. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 305-12.
27. Azizi F, Emami H, Salehi P, Ghanbarian A, Mirmiran P, Mirbolooki M. Cardiovascular risk factors in the elderly: the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10: 65-73.
28. Mirmiran P, Mohammadi F, Allahverdian S, Azizi F. Estimation of energy requirements for adults: Tehran lipid and glucose study. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73: 193-200.
29. Greon DM, Fernstrom HA, Miller B, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced fat diet in men. *FASEB J* 1994; 8: 121-6.
30. Krauss RM, Dreon DM. Low-density-lipoprotein subclasses and response to a low-fat diet in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 478S-87S.
31. Krauss RM. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 283-95.
32. Kratz M, Gulbahce E, von Eckardstein A, Cullen P, Cignarella A, Assmann G, Wahrburg U. Dietary mono- and polyunsaturated fatty acids similarly affect LDL size in healthy men and women. *J Nutr* 2002; 132: 715-8.
33. Gill JM, Brown JC, Caslake MJ, Wright DM, Cooney J, Bedford D, et al. Effects of dietary monounsaturated fatty acids on lipoprotein concentration, compositions, and subfraction distributions and on VLDL apolipoprotein B kinetics: dose-dependent effects on LDL. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 47-56.
34. Sjogren P, Rosell M, Skoglund-Andersson C, Zdravkovic S, Vessby B, de Faire U, Hamsten A, Hellenius ML, Fisher RM. Milk-derived fatty acids are associated with a more favorable LDL particle size distribution in healthy men. *J Nutr* 2004; 134: 1729-35.



## Does lipoprotein size change with consumption of NCEP phase 2 diet in hypercholesterolemic adolescents?

Azadbakht L<sup>1</sup>  
Mirmiran P<sup>2</sup>  
Hedayati M<sup>2</sup>  
Esmailzadeh A<sup>1</sup>  
Shiva N<sup>2</sup>  
Azizi F<sup>2\*</sup>

1-Department of Nutrition,  
School of Health, Isfahan  
University of Medical  
Sciences

2-Research Institute For  
Endocrine Sciences,  
Shaheed Beheshti University  
of Medical Sciences

\*Corresponding Author  
Department of Research  
Institute For Endocrine  
Sciences, Shaheed Beheshti  
University of Medical Sciences  
Tel: +98-21-22409303  
Email: aziz@erc.ac.ir

### Abstract

**Background:** The NCEP step II diet produced a desirable lipoprotein response in hypercholesterolemia. A relation between plasma concentrations of small dense LDL and cardiovascular risk factors has also been mentioned in children. This study was conducted to determine the effects of the National Cholesterol Education Program (NCEP) step 2 diets on the low density and high density lipoprotein particle size in dyslipidemic adolescents.

**Methods:** Forty- four dyslipidemic adolescents, aged 10-18 years, participated in this case-control study. The control group was not given a diet prescription and was simply instructed to "eat as usual". Their eating patterns reflected the consumption of macronutrients, fruit, vegetables and dairy products, typical of what many Tehranian eat. NCEP step 2 diets was a diet with 30% of calories as total fat, less than 7% saturated fat, less than 200 mg cholesterol, less than 15% of calories as monounsaturated fat and less than 10% as polyunsaturated fat per day. Lipoprotein particle size was the major outcome variables, which was measured after 3 months of intervention. Lipoprotein particle size was estimated by nondenaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis using Krauss and Burke method.

**Results:** The mean body mass index was  $26.3 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ . Baseline characteristics of these adolescents did not differ significantly across the NCEP step 2 and control diet groups. The NCEP diet resulted in higher reduction in total cholesterol ( $-13 \pm 4$  vs  $-2 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ ,  $p < 0.001$ ), LDL ( $-9 \pm 2$  vs  $3 \pm 0.6 \text{ mg/dl}$ ,  $p < 0.01$ ) and higher increase in size of the LDL ( $1.7 \pm 0.4$  vs  $0.1 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ ,  $p < 0.001$ ). HDL particle size did not change significantly. The prevalence of hypercholesterolemia decreased significantly ( $p < 0.05$ ) in NCEP step 2 group (68% in NCEP step 2 vs 100% in the control group) after 3 months.

**Conclusion:** NCEP step 2 diet not only reduces the serum LDL concentration of hypercholesterolemic adolescents but also has a favorable effect on the LDL particle size distribution. The related mechanism needs to be studied in future experimental designs.

**Keywords:** Lipoprotein particle size, national cholesterol education step 2 diet, lipid, lipoprotein adolescent.