

ارتباط بین سطوح سرمی پارامترهای لیپیدی، لیپوپروتئین (a) و هیپوآلبومینمی در سندرم نفروتیک کودکان

دکتر محمد ابراهیم رهبانی نوبر^۱، دکتر محمد رهبانی نوبر^۲

چکیده

زمینه و هدف: لیپوپروتئین (a) [LP(a)] با اتصال ذرات LDL و آپولیپوپروتئین (a) که پروتئین غنی از کربوهیدرات می باشد تشکیل می شود. LP(a) در بیماران مبتلا به پروتئینوری یا سندرم نفروتیک افزایش می یابد ولی بخوبی معلوم نشده است که آیا این افزایش مربوط به هیپوآلبومینمی یا پروتئینوری می باشد.

روش کار: ۷۱ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک بدون نارسایی کلیوی مورد مطالعه قرار گرفتند. سطوح سرمی آلبومین، لیپوپروتئین (a)، تری گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول با دانسیته پایین (LDL-C)، کلسترول با دانسیته بالا (HDL-C)، آپولیپوپروتئین AI (APOAI)، آپولیپوپروتئین B (APOB) به روش های استاندارد اندازه گیری شدند. نتایج با ۷۵ کودک به ظاهر طبیعی که از لحاظ سن و جنس یکسان شده بودند، مورد مقایسه قرار گرفتند. غلظت پروتئین و کراتینین در نمونه های تصادفی ادرار کودکان اندازه گیری و نسبت پروتئین به کراتینین محاسبه گردید. ارتباط بین پارامترهای اندازه گیری شده، آلبومین سرم و با پروتئینوری مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: در مقایسه با گروه کنترل سطوح افزایش یافته کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL-C، LP(a)، APOB، APOAI، گروه بیماران مشاهده گردید ($p < 0.05$) ولی تغییرات در سطوح HDL-C قابل توجه نبود. غلظت آلبومین سرم در گروه بیماران بطور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود ($p < 0.05$). در گروه بیماران سطوح سرمی لیپیدها و لیپوپروتئین ها از جمله APOB و APOAI با سطح پلاسما آلبومین بیشتر از نسبت پروتئین به کراتینین در ارتباط بود.

نتیجه گیری: این نتایج نشان می دهند که در سندرم نفروتیک کودکان در غیاب نارسایی کلیوی افزایش سطوح سرمی LP(a) بیشتر در ارتباط با هیپوآلبومینمی بوده که سنتز کبدی APOB را تحریک و در ارتباط با میزان پروتئینوری نمی باشد. چنین استنتاج می شود که اندازه گیری APOB بهترین نشانگر هیپرلیپیدمی در سندرم نفروتیک بوده و بنظر می رسد که سطوح سرمی نرمال آلبومین عاملی است که ممکن است کفایت درمان هیپرلیپیدمی را در سندرم نفروتیک معین کند.

واژه های کلیدی: سندرم نفروتیک، LP(a)، LDL-C، HDL-C، APOAI، APOB

- ۱- مؤلف مسئول: استادیار اطفال دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز
 ۲- استاد بیوشیمی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

لیپوپروتئین (a) [LP(a)] یک لیپوپروتئین شبیه LDL بوده که دارای یک ملکول apo(a) می باشد که به 100 apob- از طریق پل گوگردی وصل شده است . APO(a) یک ملکول گلیکوپروتئین هتروژن می باشد که شباهت زیادی به پلاسمینوژن، عنصر مهم در انعقاد خون دارد [۱].

عمل فیزیولوژیک LP(a) معلوم نشده است ولی ممکن است در ارتباط با انتقال لیپید یا انعقاد خون یا التهاب و ترمیم بافتی باشد [۲]. شباهت ساختمانی apo(a) به پلاسمینوژن و رقابت این دو پروتئین با همدیگر برای وصل شدن به گیرنده های پلاسمینوژن این تصور را بوجود آورده است که LP(a) ممکن است نقشی در آتروسکلروز داشته و می تواند آتروژنیک و همینطور ترومبوژنیک باشد [۳] و این امر موجب تحریک انجام مطالعات وسیع در مورد ژنتیک، متابولیسم و بیماری هایی شده است که در آنها غلظت این لیپوپروتئین افزایش می یابد.

در چندین مطالعه نشان داده شده است که در بیماران با پروتئینوری و یا سندرم نفروتیک غلظت LP(a) سرمی افزایش پیدا می کند [۴]. افزایش قابل توجه در وقوع سکنه قلبی در این بیماران نشان می دهد که سطوح افزایش LP(a) ممکن است عامل خطر مهمی در این بیماران باشد [۵]. سطوح افزایش یافته LP(a)

در سندرم نفروتیک بعد از بهبودی بدون توجه به نوع دارو و درمان کاهش پیدا می کند [۶ و ۷]. با وجودی که برخی محققین نشان داده اند همراهی LP(a) با سطوح پایین آلبومین پلاسما و درجه پروتئینوری وجود دارد دیگران اهمیت ارتباط را مورد تایید قرار نداده اند [۹ و ۸]. سندرم نفروتیک کودکان در غیاب نارسایی کلیوی یک مدل مناسب برای مطالعه ارتباط بین لیپیدها و لیپوپروتئین های پلاسما (LDL-C)^۱، (HDL-C)^۲ و APO لیپوپروتئین های عمده آنها (APOB, APOAI)، در سندرم LP(a) و آلبومین پلاسما و پروتئینوری است. در سندرم نفروتیک بزرگسالان عوامل مختلفی نظیر درجات مختلف نارسایی کلیوی، وسعت آتروسکلروز کلیوی، ناهمگونی در پاتولوژی گلومرولی و وجود سایر بیماری هایی که عمل کبد را تحت تاثیر قرار می دهند ممکن است در ارتباط بین هیپرلیپیدمی و تولید بیش از حد پروتئین کبدی مداخله نمایند. در این مطالعه ارتباط بین افزایش LP(a) و هیپوآلبومینمی یا پروتئینوری در یک گروه از کودکان که از لحاظ سن و پاتولوژی کلیوی همگون بوده و عمل کلیوی طبیعی داشتند مورد بررسی قرار گرفته است.

^۱ Low Density Lipoprotein

^۲ High Density Lipoprotein

مواد و روش ها

جهت بررسی ارتباط سطح سرمی LP(a) با غلظت آلبومین در سرم و یا پروتئینوری ۷۱ کودک ۱۱-۳ ساله با میانگین سنی $7/4 \pm 3/5$ سال (۳۸ دختر و ۳۳ پسر) که همه آنها در حالت حاد بیماری بودند از مرکز آموزشی کودکان تبریز و کلینیک های تخصصی دانشگاه علوم پزشکی انتخاب شدند. گروه کنترل به تعداد ۷۵ نفر کودک ۱۱-۳ با میانگین سنی $7/2 \pm 4/5$ (۳۵ دختر و ۴۰ پسر) که جهت جراحی کوچک به بخش جراحی مرکز آموزشی کودکان تبریز مراجعه کرده بودند انتخاب شدند.

از افراد مورد نظر با رعایت حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی برای اندازه گیری پارامترهای بیوشیمیایی حدود ۵ میلی لیتر خون اخذ گردید. بلافاصله سانتریفوژ و سرم جدا و در -20°C درجه سانتی گراد نگهداری گردید. برای مشخص نمودن پروتئینوری و محاسبه نسبت پروتئین به کراتینین از نمونه تصادفی ادرار صبحگاهی بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک استفاده گردید.

جهت تجزیه و تحلیل نتایج بدست آمده و بررسی هرگونه ارتباط بین متغیرهای مورد مطالعه، از روش های آماری آزمون تی و آنالیز رگرسیون استفاده گردید. مقادیر سرمی کلسترول، تری گلیسرید، HDL-C و LDL-C با روش های استاندارد آنزیمی با بکارگیری کیت های راندوکس^۱ اندازه گیری شد [۱۰] و VLDL-C سرم از فرمول $\text{VLDL-C} = \text{LDL-C} + \text{HDL-C}$ (C- کلسترول تام) محاسبه گردید.

LP(a), APOAI, APOB به روش ایمونوتوربیدیمتری با بکارگیری کیت های شرکت پارس آزمون در دستگاه اتوآنالیز Cabas Mira اندازه گیری شدند.

برای اندازه گیری پروتئین ادرار از روش Pesce-Stande و جهت تعیین مقدار کراتینین ادرار و سرم از روش ژام استفاده گردید [۱۱ و ۱۲]. از اوره سرم (BUN) از روش آنزیمی اوره آز با بکارگیری

یافته ها

در جدول (۱) مشخصات بیماران و گروه کنترل نشان داده شده و از لحاظ آماری با همدیگر مقایسه گردیده اند. بیماران بطور قابل توجهی در حالت های حاد بیماری کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL-C, APOI, APOB و LP(a) بالاتر و آلبومین پایین تر از کنترل داشتند ($p < 0/05$) در حالیکه تغییرات در غلظت HDL-C از لحاظ آماری قابل توجه نبود، همچنین اختلاف قابل توجهی در سطوح سرمی کراتینین و BUN بیماران و گروه کنترل مشاهده نگردید.

جدول ۱. مقایسه مشخصات و پارامترهای بیوشیمیایی اندازه گیری شده در بیماران و گروه کنترل

گروه مطالعه	گروه کنترل	گروه بیمار	سطح معنی داری
متغیر	Mean±SD	Mean±SD	
سن (سال)	$7/4 \pm 3/5$	$7/2 \pm 4/5$	$>0/05$
BMI ^۱ (Kg/m ^۲)	$18/5 \pm 2/9$	$18 \pm 3/5$	$>0/05$
پروتئین / کراتینین ادرار	$0/03 \pm 0/02$	$8/1 \pm 4/3$	$<0/0001$
آلبومین سرم (g/l)	42 ± 8	$25 \pm 7/3$	$<0/0001$
کراتینین (mg/dl)	$0/5 \pm 0/22$	$0/55 \pm 0/2$	$>0/05$

سطح پلاسمایی لیپوپروتئین (a) علاوه بر بیماری های آترواسکلروتیک در بیماران کلیوی و بیماران با آرتریت روماتوئید افزایش می یابد درحالیکه ممکن است در بیماران با سیروز کبدی کاهش پیدا کند [۳]. چندین مطالعه غلظت های افزایش یافته LP(a) پلاسما را در بیماران با سندرم نفرروتیک و ESRD^۱ گزارش نموده اند که نقش احتمالی کلیه را در متابولیسم LP(a) پیشنهاد می کنند. در توضیح افزایش سطح LP(a) پلاسما در ESRD پیشنهاد شده است که کلیه ها ممکن است در متابولیسم LP(a) به عنوان محل کاتابولیسم و یا بوسیله تولید بعضی عواملی که سنتز کبدی LP(a) را تحت تاثیر قرار می دهند نقش داشته باشند [۱۳ و ۱۴].

ناهنجاری لیپوپروتئین های دارای APOB از علایم معمول سندرم نفرروتیک هستند. مطالعات متابولیک نشان داده اند که تولید بیش از حد لیپوپروتئین های دارای APOB و یا کاهش زدایش علل اصلی هیپرلیپیدمی در سندرم نفرروتیک هستند [۱۵ و ۱۶]. سطوح افزایش یافته LP(a) در سندرم نفرروتیک در مطالعات زیادی نشان داده شده است و اخیراً ارزش پیشگویی مقادیر افزایش LP(a) سرمی نیز در عود سندرم نفرروتیک بررسی و چنین اظهار نموده اند که سطوح افزایش یافته این لیپوپروتئین در پلاسما می تواند عود سندرم نفرروتیک را پیشگویی کند [۱۷].

چندین مطالعه تغییرات LP(a) را همراه با ناهنجاری های لیپوپروتئین های دیگر در سندرم نفرروتیک بررسی و نشان داده اند که در این بیماری افزایش غلظت LP(a) همراه با افزایش سطح کلسترل، تری گلیسیرید و APOB وجود دارد [۱۸]. در این مطالعه نیز افزایش قابل توجهی در سطوح پلاسمایی کلسترول، تری گلیسیرید، LDL-C، APOB و APOAI در گروه بیماران با سندرم نفرروتیک فعال در مقایسه با افراد کنترل وجود داشت ($p < 0.05$). با وجود کاهش در غلظت سرمی HDL-C در گروه بیماران این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود و نتایج بدست آمده در این

ارتباط غلظت آلبومین پلاسما و پروتئینوری با پارامترهای لیپید و لیپو پروتئین اندازه گیری شده در گروه بیماران با استفاده از آنالیز آماری رگرسیون مورد بررسی قرار گرفت. در جدول (۲) ضریب همبستگی همراه با سطح معنی داری بین آلبومین پلاسما و پارامترهای لیپید و لیپو پروتئین و نیز پروتئینوری و پارامترهای فوق نشان داده شده است. همانطوری که مشاهده می شود ارتباط آلبومین پلاسما با لیپیدها و لیپوپروتئین ها بیشتر از پروتئینوری (نسبت پروتئین به کراتینین ادرار) بود.

بحث

^۱ End Stage Renal Disease

هیپوآلبومینمی داشته باشد و آنهم به نوبه خود محرک سنتز کبدی APOB باشد. چنین بنظر می رسد که اندازه گیری APOB بهترین معیار هیپرلیپیدمی در سندرم نفروتیک است و سطح سرمی طبیعی آلبومین عاملی است که ممکن است کفایت درمان هیپرلیپیدمی را در این بیماری معین کند.

تشکر و قدردانی

از خانم دکتر فخرالسادات مرتضوی فوق تخصص بیماری کلیه کودکان که صادقانه با ما همکاری نمودند تشکر و قدردانی می گردد.

منابع

- 1- Jialal I. Evolving lipoprotein risk factors: lipoprotein (a) and oxidized low-density lipoprotein. Clin Chem. 1998 Aug; 44(8PT2): 1827-32.
- 2- Brown MS, Goldstein JL. Teaching old dogmas new tricks. Nature. 1987 Nov; 330(6144): 113-4.
- 3- Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein(a). Heterogeneity and biological relevance. J Clin Invest. 1990 Jun; 85(6): 1709-15.
- 4- Hong SY, Yang DH. Lipoprotein(a) levels and fibrinolytic activity in patients with nephrotic syndrome. Nephron. 1995; 69(2): 125-30.
- 5- Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int. 1993 Sep; 44(3): 638-42.
- 6- Gansevoort RT, Heeg JE, Dikkeschei FD, de zeeuw D, De Jong PE, Dullaart RPF. Symptomatic antiproteinuric treatment decreases serum lipoprotein(a) concentration in patients with glomerular proteinuria. Nephrol Dial Transplant. 1994; 9(3): 244-50.
- 7- Faucher C, Doucet C, Banmelon A, Chapman J, Jacobs C, Thillet J. Elevated lipoprotein (a) levels in primary nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis. 1993 Dec; 22(6): 808-13.
- 8- Stenvinkel P, Berglund L, Ericsson S, Alvestrand A, Angelin B, Eriksson M. Low density lipoprotein metabolism and its association to plasma lipoprotein(a) in the

تحقیق با نتایج گزارش شده بوسیله نوتو^۱، داسل^۲ و همکاران مطابقت دارد [۱۹ و ۲۰].

باتوجه با افزایش همزمان APOB, LP(a), LDL-C در سندرم نفروتیک حاد کودکان چنین بنظر می رسد که سطوح بالای APOB منجر به افزایش تعداد ذرات LDL گردیده و این به نوبه خود منجر به افزایش LP(a) می شود. دریک مطالعه بزرگ فنوتیپ های APOa^۳ در سندرم نفروتیک بررسی و گزارش شده که LP(a) در هر طبقه ایزوفرم APO(a) افزایش می یابد [۲۱]. از این جهت مطالعه ایزوفرم های APO(a) در این مطالعه ضروری بنظر نرسید. مطالعات کمی در مورد ارتباط افزایش LP(a) و سایر لیپوپروتئین های پلاسما با غلظت آلبومین سرم و یا پروتئینوری در سندرم نفروتیک فعال انجام گرفته است. در این مطالعه سطح آلبومین سرم بطور معنی دار و معکوس با افزایش LP(a)، کلسترل تام، LDL-C، APOAI و APOB وتری گلیسرید در ارتباط بود. این داده ها تایید کننده فرضیه ای است که در آن هیپوآلبومینمی از طریق تولید بیش از حد APOB موجب افزایش LP(a) و سایر لیپوپروتئین های حاوی آپولیپوپروتئین B در سندرم نفروتیک می شود [۲۲] داده های این مطالعه ارتباط معنی داری بین سطوح پلاسمایی کلسترول، تری گلیسرید، LDL-C، APOAI و APOB و نسبت پروتئین برکراتینین در ادرار نشان داد که این ارتباط در مورد LP(a) و HDL-C از نظر آماری قابل توجه نبود. برخی محققین نتوانستند چنین ارتباطی را بین هیپوآلبومینمی، پروتئینوری و هیپرلیپیدمی مشاهده کنند [۲۳]. علت این اختلاف ممکنست سن افراد مورد مطالعه که اغلب بزرگسال بودند، درجات مختلف اختلال کلیوی و پاتولوژی کلیوی متفاوت باشد.

از یافته های این مطالعه چنین استنتاج می گردد که در سندرم نفروتیک کودکان درغیاب نارسایی کلیوی غلظت پلاسمایی LP(a) ممکنست ارتباط بیشتری با

^۱ Noto

^۲ Doucel

^۳ Apolipoprotein(a)

- 19- Noto D, Barbagallo CM, Cascio AL, Cefalun AB, Cavera G, Caldarell R, et al. Lipoprotein(a) levels in relation to albumin concentration in children nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1999; 55(6): 2433-9.
- 20- Doucet C, Mooser V, Gonbert S, Raymond F, Chapman J, Jacobs C, et al. Lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome: Molecular analysis of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) fragments in plasma and urine. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11(3): 507-13.
- 21- Nanner C, Rader D, Bartens W, Kramet J, Brewer HB, Schollmeyer P, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med.* 1993 Aug; 119(4): 263-9.
- 22- Mangeais C, Braschi S, Ouguerram P, Maugeais P, Mahot P, Jacotot B. Lipoprotein kinetics in patients with analbuminemia: Evidence for the role of serum albumin in controlling lipoprotein metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Jul; 17(7): 1369-75.
- 23- Stenvinkel P, Berglund L, Heimbürger D, Patterson E, Alvestrand A. Lipoprotein(a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993 Nov; 44(5): 1116-23.
- nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 1997 Feb; 27(2): 169-77.
- 9- Thiery J, Ivandic B, Bahlmann G, Walli AK, Seidol D. Hyperlipoproteinemia in nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 1996 Apr; 26(4): 316-21.
- 10- Stein EA, Myers GL. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtin A, editor, *Tietz Textbook clinical chemistry*, 2nd ed. Philadelphia: W.B Saunders, 1994: 1002-93.
- 11- Pesce MA, Strande CS. A new micromethod for the determination of protein in cerebrospinal fluid and urine. *Clin Chem.* 1973 Nov; 19(11): 1265-7.
- 12- Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*, 19th ed. Philadelphia: W.B Saunders, 1996: 140-71.
- 13- Oida K, Takai H, Maeda H, Takahashi S, Shimada A, Suzuki J, et al. Apolipoprotein(a) is present in urine and its excretion is decreased in patients with renal failure. *Clin Chem.* 1992 Nov; 38(11): 2244-8.
- 14- Azrolan N, Brown CD, Thomas L, Hayek T, Zhao ZH, Roberts KG, et al. Cyclosporin A has divergent effects on plasma LDL, Cholesterol (LDL-C) and LP(a) levels in renal transplant recipients. Evidence for renal involvement in the maintenance of LDL-C and the elevation of LP(a) concentrations in hemodialysis patients. *Arterioscler.* 1994 Sep; 14(9): 1393-8.
- 15- Vega G, Toto RD, Grundy SM. Metabolism of low density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: Comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. *Kidney Int.* 1995 Feb; 47(2): 579-86.
- 16- Stenvinkel P, Berglund L, Ericsson S, Alvestrand A, Angelin B, Eriksson M. Low-density lipoprotein metabolism and its association to plasma lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 1997 Feb; 27(2): 159-77.
- 17- Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Prediction of relapse by plasma lipoprotein(a) concentration in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Nephrol.* 2002; 92(4): 807-11.
- 18- Thabet MA, Salcedo JR, Chan JC. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1993 Oct; 77(5): 559-66.