

نقش لیپوپروتئین (a) در ایجاد آترواسکلروز

دکتر منصور فلاحی
دستیار گروه فارماکولوژی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دخانیات، افزایش چربی‌های خون و فاکتورهای دیگر می‌توانند روند ایجاد آترواسکلروز را تسریع کنند. از طرفی داشتن زمینه ژنتیکی مساعد در هر فرد نقش مهمی را در ایجاد آترواسکلروز بازی می‌کند، به طوری که برخی از افراد علیرغم مصرف مقادیر بالای چربیها هرگز دچار آترواسکلروز نمی‌گردند و برخی دیگر با وجود سطوح پلاسمایی پایین یا نرمال چربیها و فقدان سایر عوامل خطر شناخته شده، مستعد ابتلاء به این بیماری می‌باشند^۱. به دنبال کشف یک ماده جدید در خون و بررسی‌های انجام شده، چنین به نظر می‌رسد که بسیاری از موارد آترواسکلروز که تاکنون علت مشخصی نداشتند، به خاطر وجود این ماده باشد^۲. این ماده لیپوپروتئین (a) نام دارد. لیپوپروتئین (a)، امروزه بعنوان یک عامل

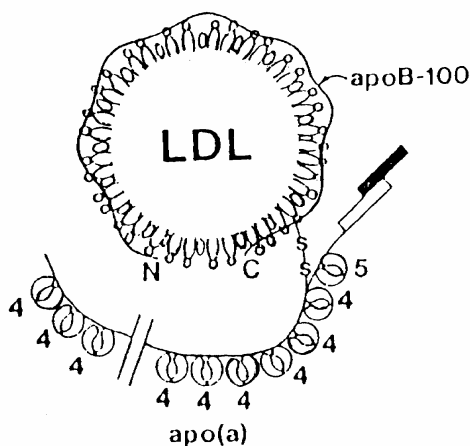
بیماری‌های قلبی عروقی، علت اصلی مرگ و میر در کشورها صنعتی را به خود اختصاص می‌دهد و اکثر این بیماری‌ها به علت آترواسکلروز و عوارض مربوط به آن می‌باشد^۱. آترواسکلروز یکی از بیماری‌های سیستم شریانی است که با ضخیم شدن قسمت داخلی دیواره شریانی مشخص می‌شود. این نواحی ضخیم شده اصطلاحاً تحت عنوان پلاک (Plaque) نام برده می‌شود و اصطلاح آترواسکلروز مبین اجزاء یک پلاک پیشرفته می‌باشد، بدین معنی که «آترو» به محتوی چرب یا لیپیدی و «اسکلروز» به حضور پروتئین‌های فیبروز نظیر کلاژن و نهایتاً ایجاد اسکار اشاره دارد^۲. برخی از عوامل زمینه‌ساز برای آترواسکلروز امروزه به خوبی مشخص شده‌اند. فشار خون بالا، دیابت، استعمال

حدود ۱۰mg/dl در نظر گرفته می‌شود و غلظت‌های بالاتر از ۳۰mg/dl آن را بعنوان یک فاکتور زمینه‌ساز برای آترواسکلروز عنوان می‌کنند^{۱،۲}.

غلظت پلاسمائی این لیپوپروتئین به طور عمده توسط فاکتورهای ژنتیکی تعیین شده و کمتر تحت تاثیر رژیم‌های تغذیه‌ای و یا داروهای موثر بر روی سایر لیپوپروتئین‌ها، قرار می‌گیرد.

«ساختمان لیپوپروتئین a»

لیپوپروتئین (a) از نظر محتوی کلاسترولی، فسفولیپیدی و حضور APO B100، شباهت زیادی به LDL دارد و تنها تفاوت، حضور یک آپولیپوپروتئین دیگر به نام APO(a) می‌باشد که از طریق یک پیوند دی سولفیدی به APO B100 متصل شده است (شکل ۱).



شکل ۱: لیپوپروتئین (a) شامل یک هسته شبیه به LDL (از نظر محتوی کلاسترولی و فسفولیپیدی) و APO B100، به‌مراه آپولیپوپروتئین (a) می‌باشد.

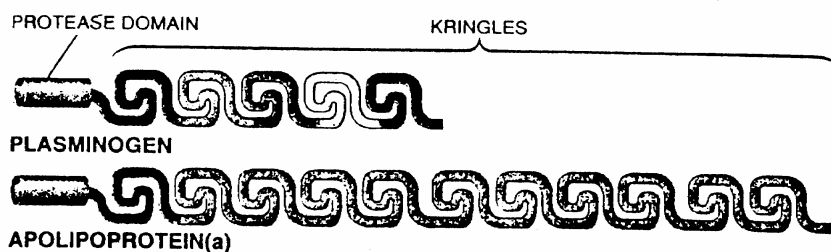
خطر ارثی برای آترواسکلروز، سکته قلبی و سکته مغزی شناخته می‌شود و چنین به نظر می‌رسد که احتمالاً سطوح بالای این لیپوپروتئین در خون، مسئول ایجاد^۱ از سکته‌های قلبی پیش رس (Premature) باشد^۲. وجود این لیپوپروتئین حدود ۳ دهه قبل توسط Kare Berg گزارش شد. Berg هنگام مطالعه بر روی لیپوپروتئین‌های خون بیماران خود، متوجه حضور این لیپوپروتئین در خون^۱ از افراد تحت مطالعه خود شد و سپس در سال ۱۹۷۴، Gosta Dahlen و همکارانش در بیمارستان Boden سوئد به ارتباط موجود میان این لیپوپروتئین و بیماری‌های قلبی عروقی پی‌بردند^۲.

● اثرات لیپوپروتئین (a) بر روی رشد و تکثیر سلول‌های عضلاتی صاف نیز در ارتباط با مکانیسم‌های آستروژنیک این ماده مطرح می‌باشد.

امروزه با بکار بردن تکنیک‌های کمی حساس مانند الکتروایمونواسی ELIZA (Electroimmuno assay) یا IRMA مشخص شده است که برخلاف یافته Berg، این لیپوپروتئین تقریباً در تمام افراد موجود می‌باشد. محدوده غلظت پلاسمائی این لیپوپروتئین در افراد مختلف بسیار وسیع می‌باشد و از کمتر از ۱mg/dl تا بزرگتر از ۱۰۰mg/dl گزارش شده است. غلظت پلاسمائی متوسط این لیپوپروتئین

یک رگ پاره و یا سوراخ می‌شود، لخته‌های سختی از فیبرین موقتاً جلوی نشت خون را می‌گیرند. اما التیام نهایی وابسته به رشد سلولی بوده و سلول‌ها برای رشد به عنوان جزئی از ساختمان غشای سلولی به کلسترول نیازمند می‌باشند. براساس فرضیه فوق (همکاری در بهبود جراحات عروق خونی)، لیپوپروتئین (α) بواسطه APO(α) در اطراف لخته تجمع کرده و با واسطه جزء شبیه به LDL خود، کلسترول را به سلول‌ها تحویل می‌دهد. لیپوپروتئین (α) بخصوص زمانی که لخته در

با جدا ساختن APO(α) از جزئ شبیه به LDL و تعیین ردیف آمینواسیدهای آن، شباهت زیاد این جزء با پلاسمینوژن مشخص شده است و احتمالاً اثرات آتروژنیک قوی‌تر لیپوپروتئین (α) نسبت به LDL به خاطر حضور این آپولیپوپروتئین و همولوژی آن با پلاسمینوژن می‌باشد.^{۱۹} پلاسمینوژن یکی از زی‌موژن‌های مهم در مکانیسم‌های فیبرنولیتیک می‌باشد که پس از تبدیل شدن به پلاسمین موجب حل شدن لخته می‌گردد. شکل ۲، شباهت ساختمانی APO(α) با پلاسمینوژن را نشان می‌دهد.



شکل ۲: شباهت ساختمانی آپولیپوپروتئین (α) و پلاسمینوژن - آپولیپوپروتئین (α) و پلاسمینوژن حدود ۸۰ درصد همولوژی را از نظر ردیف آمینواسیدها را نشان می‌دهند.

حال حل شدن می‌باشد بیشتر در اطراف آن تجمع می‌کند که این مسئله احتمالاً بخاطر آشکار شدن نواحی مناسب جهت اتصال لیپوپروتئین (α) بعد از تخریب نسبی لخته می‌باشد.^۹ لیپوپروتئین (α) تمایل بالایی جهت اتصال به برخی از اجزاء غشاء سلولی مانند الاستین (Elastin)، فیبرونکتین (Fibronectin)

نقش فیزیولوژیک لیپوپروتئین (α) عملکرد و متابولیسم این لیپوپروتئین هنوز به درستی مشخص نشده است. یکی از فرضیات در مورد نقش فیزیولوژیک این ماده که به علت همولوژی آپولیپوپروتئین (α) با پلاسمینوژن مطرح می‌باشد، کمک در بهبود جراحات عروق خونی می‌باشد.^{۱۹} زمانی که

کلاژن و گلیکوزآمینو گلیکان‌ها (Glycosaminoglycans) نشان می‌دهد. این مسئله احتمالاً زمانی که مقادیر بالای این لیپوپروتئین در خون وجود دارد می‌تواند توجیه کننده اثرات آتروژنیک این ماده باشد.^{۲۹}

● سطح پلاسمایی لیپوپروتئین (a) در یک فرد سالم در طول عمر تقریباً ثابت است. در رژیم‌های غذایی یا داروهایی که اثر خوبی در کاهش غلظت LDL پلاسمایی نشان می‌دهند، بر روی لیپوپروتئین (a) اثر چندانی ندارند.

نقش گیرنده‌های LDL در متابولیسم لیپوپروتئین (a)

شباهت زیاد لیپوپروتئین (a) با LDL، نقش گیرنده‌های LDL را در متابولیسم لیپوپروتئین (a) مطرح می‌سازد. تحقیقات اولیه رقابت بین این دو لیپوپروتئین را برای اتصال به گیرنده LDL نشان دارند، اما تحقیقات انجام شده در سال‌های اخیر لیپوپروتئین (a) را بعنوان یک لیگاند ضعیف برای گیرنده LDL مطرح می‌سازد. بکار بردن داروهایی که موجب افزایش تعداد گیرنده‌های LDL می‌شوند مانند رزین‌ها و مهارکننده‌های آنزیم هیدروکسی متیل گلوکاتیل کوآ - ردوکتاز (HMG-CoA) (Red) برخلاف کاهش چشمگیر سطوح پلاسمایی LDL، تاثیر چندانی بر روی غلظت

پلاسمایی لیپوپروتئین (a) ندارد. از طرفی کسانی که دارای نقص در Apo B100 می‌باشند (این آپولیپوپروتئین موجب شناسایی LDL توسط گیرنده مربوطه می‌شود)، غلظت LDL در خونشان افزایش می‌یابد، اما غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین (a) تغییری نمی‌کند. این دو نکته نقش ناچیز گیرنده‌های LDL را در متابولیسم لیپوپروتئین (a) مطرح می‌سازد.^۱

تحویل چربیها به ضایعات آترواسکلروزی حضور لیپوپروتئین (a) در پلاک‌های آترواسکلروز بخوبی مشخص شده است. میزان رسوب این ماده در پلاک‌ها در ارتباط با غلظت پلاسمایی آن بوده و از طرفی در غلظت‌های سرمی مشابه از این ماده و LDL، تجمع لیپوپروتئین (a) در ضایعات آترواسکلروز بیشتر می‌باشد. از نظر بافت‌شناسی در روند ایجاد آترواسکلروز، رگ‌های چربی یک زمینه‌ساز محتمل در ایجاد ضایعات پیشرفته آترواسکلروز محسوب می‌شوند.^۱ سلول اصلی در رگ‌های چربی، ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت بوده و امروزه توجه زیادی در ارتباط با چگونگی تجمع کلسترول در این سلول‌ها بوجود آمده است. یک تئوری مورد توجه، تغییر واکسیداسیون LDL را پیش شرط لازم برای برداشته شدن توسط ماکروفاژها عنوان کرده و بیان می‌کند که LDL اکسیده، از طریق مسیری جدا از گیرنده LDL مشهور به گیرنده Scavenger یا Acetyl LDL توسط این سلول‌ها برداشت می‌شود. تجمع زیاد چربی در

ماکروفاژها منجر به ایجاد سلول‌های اسفنجی (Foam Cells) می‌گردد. که شاخص رکه چربی می‌باشد.^{۱۰،۱۱} قدرت بالقوه آتروژنیک لیپوپروتئین (a) احتمالاً در برگیرنده چنین مکانیسمی می‌باشد. همانطور که قبلاً گفته شد لیپوپروتئین (a) تمایل زیادی را برای برخی از

● **اثر داروهای مختلف بر روی سطح لیپوپروتئین (a) بطور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است و در این زمینه نیکوتینیک اسید به همراه نیومایسین تا حدودی غلظت پلاسمایی این ماده را کاهش می‌دهند.**

اجزاء دیواره شریانی مانند کلاژن و... نشان می‌دهد و می‌تواند قویاً به آنها متصل شود. احتمالاً بعد از ایجاد یک ضایعه عروقی و پدیدار شدن این نواحی، لیپوپروتئین (a) به آنها متصل شده و متعاقباً قسمت شبیه به LDL آن دچار اکسیداسیون گشته و موجب فراخوانی آنها به سوی ماکروفاژها از طریق گیرنده‌های Scavenger و در نهایت تشکیل سلول‌های اسفنجی می‌گردد. بکار بردن آنستی‌اکسیدانت‌ها به صورت In Vitro (β-Carotene) و یا (Probuco) in vivo باعث جلوگیری از اکسیداسیون اجزاء لیپوپروتئین (a) و متعاقباً کاهش برداشت آن توسط ماکروفاژها می‌گردد.^۱

اثر لیپوپروتئین (a) در پایداری لخته

اگرچه Apo(a) از نظر ساختمانی شباهت زیادی به پلاسمینوژن دارد و ناحیه پروتئاز انتهائی‌اش شباهت‌هایی را به ناحیه مشابه در پلاسمینوژن نشان می‌دهد، اما این ناحیه قادر به انجام فعالیت پروتئولیتیک و حل لخته نمی‌باشد. بنابراین چنین به نظر می‌رسد که این لیپوپروتئین با تجمع در اطراف لخته (بخاطر حضور Apo(a)) مانند یک رقیب (آنتاگونیست) برای پلاسمینوژن عمل کرده و مانع اثرات پروتئولیتیک پلاسمینوژن می‌گردد. این امر موجب پایداری لخته و آماده شدن شرائط جهت ایجاد آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردد.^{۱۰،۱۱}

اثرات لیپوپروتئین (a) بر روی سلول‌های عضلانی صاف

اثرات لیپوپروتئین (a) بر روی رشد و تکثیر سلول‌های عضلانی صاف نیز در ارتباط با مکانیسم‌های آتروژنیک این ماده مطرح می‌باشد.^{۱۰،۱۱} این لیپوپروتئین موجب افزایش تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضلانی صاف می‌گردد. این اثر احتمالاً بخاطر مهار اثر پلاسمینوژن در تولید Latent transforming (Latent TGF-β) می‌باشد. Latent TGF-β دارای اثرات مهاری بر روی رشد و تکثیر سلول‌های عضلانی صاف می‌باشد. بنابراین لیپوپروتئین (a) با مهار تولید این ماده باعث حذف این اثر مهاری بر روی سلول‌های عضلانی صاف شده و رشد و تکثیر این سلول‌ها را موجب می‌شود.^۱ امروزه

اثر مستقیم لیپوپروتئین (α) بر روی رشد و تکثیر سلول‌های عضلانی صاف نیز مورد توجه قرار گرفته است.^۹

تغییرات القاء شده بر روی سطوح پلاسمائی لیپوپروتئین (α)

سطوح پلاسمائی لیپوپروتئین (α) در یک فرد سالم، در طول عمر تقریباً ثابت است و رژیم‌های غذایی یا داروهایی که اثر خوبی در کاهش غلظت LDL پلاسمائی نشان می‌دهند، بر روی لیپوپروتئین (α) اثر چندانی ندارند. یک دلیل برای این تفاوت احتمالاً بخاطر تمایل کمتر لیپوپروتئین (α) برای گیرنده‌های LDL می‌باشد.^۹ و^{۱۰} مهمترین عاملی که می‌تواند بطور برجسته، سطوح پلاسمائی این لیپوپروتئین را تغییر دهد، شامل اختلالات اندوکراین و داروهای هورمونی می‌باشد.^۲ سطوح این ماده در خانم‌های قبل از سن یائسگی پائین‌تر از مقدار آن در سنین بعد از یائسگی می‌باشد.^۸ درمان جایگزینی استروژن در خانم‌ها بعد از سنین یائسگی میزان این لیپوپروتئین را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد.^۸ این لیپوپروتئین در خلال حاملگی افزایش می‌یابد و به حدود ۲/۸ برابر میزان اولیه‌اش می‌رسد. Stanazol و Danazol نیز موجب کاهش لیپوپروتئین (α) می‌شوند (یک یافته غیرمنتظره، زیرا Apo B₁₀₀ بطور ذاتی توسط آندروژن‌ها افزایش می‌یابد).^۱ در یک مطالعه، استفاده از تاموکسیفن در ۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان میزان این ماده را به

مقدار قابل توجهی کاهش داده است.^{۱۱} با توجه به اثرات ضد و نقیض هورمون‌های جنسی بر روی غلظت این لیپوپروتئین لازم است تا بررسی‌های بیشتری در روشن ساختن نقش این هورمون‌ها بر روی غلظت این ماده انجام شود.^۳ هورمون‌های تیروئیدی نیز تا حدودی غلظت پلاسمائی این لیپوپروتئین را کاهش می‌دهند و چنین به نظر می‌رسد که افزایش سطوح این لیپوپروتئین یک فاکتور سهیم در افزایش خطر ابتلاء زودرس به بیماری‌های قلبی عروقی در افراد هایپوتیروئید باشد و احتمالاً هورمون‌های تیروئیدی نقش مهمی را در متابولیسم این لیپوپروتئین بازی می‌کنند.^{۱۲} و^{۱۳} اثر داروهای مختلف بر روی سطوح لیپوپروتئین (α) بطور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. در این زمینه، نیکوتینیک اسید به همراه نئومایسین تا حدودی غلظت پلاسمائی این ماده را کاهش می‌دهند.^۱ Liffibrol (یک داروی جدید پائین آورنده چربی خون) غلظت این ماده را در حدود ۲۰٪ کاهش می‌دهد.^۷ Fosinopril که یکی از داروهای جدید از دسته مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II (ACE) می‌باشد نیز می‌تواند، تا حدودی غلظت لیپوپروتئین (α) را کاهش دهد.^۵ علیرغم اثرات مشاهده شده، هنوز استراتژی مشخصی جهت پایین آوردن غلظت بالای این لیپوپروتئین در خون وجود ندارد و توصیه می‌شود در جوامعی که بروز آترواسکلروز در آنها بالا

منابع:

1. Alexander, C.L. Richard, M.L. Lipoprotein(a) and Atherogenesis, TCM. 1:40, 1994.
2. Andrew, G.W. Robert, A.W. In: Pathophysiology (Smith L.H. and Thier. S.O.) 2nd ed. Saunders/W.B. Saunders Company. USA. pp. 922-925, 1985.
3. Denti, L. Pasolini, G. Correlation between plasma Lp(a) lipoprotein and sex hormones concentrations. Hormone and metabolic research. 26: 602-608, 1994.
4. Gosta, H.D. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease, Atherosclerosis. 108: 111-126, 1994.
5. Kellani, T. Scuter, W. et al. Selected aspects of ACE inhibitors therapy for patients with renal disease: Impact of proteinuria, lipids and metabolism. Journal of Clinical Pharmacology. 35: 87-97, 1995.
6. Kim, C.G. Jang, H.C. et al. Effects of hormone replacement therapy on Lp(a) and lipids in post menopausal women Atherosclerosis and Thrombosis. 14(2): 275-281, 1994.
7. Locker, P.K. Jungbluth, G.L. et al. Lofibrol: a novel lipid lowering drug for the therapy of hypercholesterolemia, Clinical Pharmacology and Therapeutics. 57: 73-88, 1995.
8. Richard, G.H. Analysis of angiographic trial data in women. Drugs. 47(Supple 2): 11-15, 1994.
9. Richard, M.L. Lipoprotein (a) in heart disease, Scientific American. 266: 54-60, 1992.
10. Russell, R. in: The heart. (Robert, C.S. and Alexander, E.W.) 8th. ed. McGraw-Hill inc./USA. pp. 989-1008, 1994.
11. Shewmon, D.A. Stock, J.L. Tamoxifen decreases lipoprotein (a) in patients With breast cancer. Metabolism. 43(5): 531-532, 1994.
12. Yamamoto, K. Ozaki, L. et al. Serum lipoprotein (a) levels before and after subtotal Thyroidectomy in subjects with hypothyroidism. Metabolism - Clinical and experimental. 44: 4-7, 1995.

می باشد، با بررسی غلظت این لیپوپروتئین در خون افراد در سنین جوانی، در صورت بالا بودن سطوح پلاسمائی آن نسبت به از بین بردن سایر ریسک فاکتورها نظیر چاقی، فشار خون، دیابت و ... اقدام کرد، زیرا این عوامل یک اثر افزودنی بر روی خطر ناشی از لیپوپروتئین (a) اعمال می کنند.