

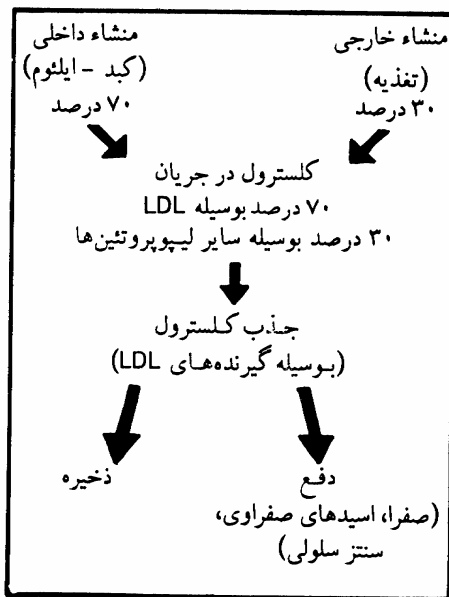
دکتر نسرین عاقلی

دکترای تغذیه و بیوشیمی - محقق در مؤسسه Inserm پاریس

این آنزیم میشوند. این داروها ساختمانی شبیه این آنزیم دارند و این شباهت باعث میشود که با این آنزیم رقابت کنند. داروهائی که جدیداً تولید شده‌اند، بیشتر در کبد و ایلوم اثر می‌کنند و در نتیجه دارای تأثیر بیشتری هستند.

خلاصه‌ای از متابولیسم کلسترول:

کلسترول دارای دو منشأ است. منشأ خارجی که از راه تغذیه تأمین و ۳۰ درصد کلسترول را تشکیل می‌دهد، و منشأ داخلی که از طریق سنتز تأمین میشود و ۷۰ درصد کلسترول را تشکیل میدهد و قسمت اعظم این سنتز در کبد و ایلوم صورت می‌گیرد. کلسترول بوسیله لیوپروتئین‌های مختلف (LDL^1 ، LDL^2 ، LDL^3 و HDL) حمل میشود. ۷۰ درصد حمل آن فقط



تصویر ۱: متابولیسم کلسترول

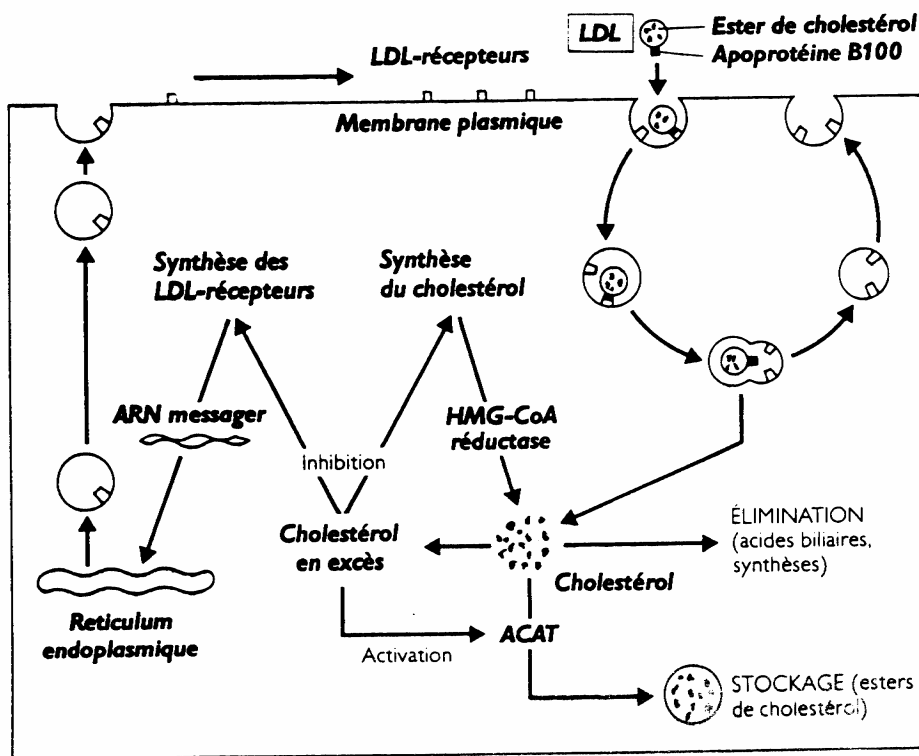
کلسترول و تأثیر Simvastatin روی آن

امروزه بطور مسلم زیادی فشار خون، مصرف سیگار و ازدیاد کلسترول مهمترین فاکتورهای خطر برای بیماریهای قلبی عروقی محسوب میشوند. مطالعاتی که در Framingham (۳) انجام شده نشان داده است که بالا رفتن کلسترول بمقدار ۱/۰ گرم در لیتر، مرگ ناشی از بیماریهای قلبی را ۹ درصد بالا میبرد و برعکس پائین رفتن کلسترول و بخصوص کلسترول LDL (Low Density Lipoprotein) باعث کم شدن بیماریهای قلبی میشود (۷). مقدار کلسترول در یک شخص بالغ نباید از ۲ گرم در لیتر تجاوز کند. اگر این مقدار ۲/۵ گرم باشد خالی از خطر نیست و بالاتر از این مقدار خطرناک محسوب میشود (۵). رژیم غذایی در پائین آوردن کلسترول اگرچه مؤثر است ولی بسیار ناکافی است و درمان از طریق دارو تنها راه چاره است. مطالعات J. Goldstein, M. Brown (برندگان جایزه نوبل پزشکی در سال ۱۹۸۵) بر روی کلسترول LDL راه جدیدی را برای درمان این مشکل گشود. پیشنهاد آنها ممانعت از فعالیت آنزیم HMGCO-A Reductase (3-Hydroxy, 3-Methyl, Glutaryl Coenzyme A Reductase) بود که مؤثرترین عامل برای پائین آوردن کلسترول بشمار میرود.

امروزه داروهای متعددی هستند که مانع از فعالیت

بوسیله سلولهای کبدی و بکمک گیرنده‌های مخصوص LDL است. مسلم است که قدرت جذب و تصفیه کلسترول خون مستقیماً به تعداد گیرنده‌های موجود در سطح سلول بستگی دارد. این گیرنده‌ها که از پروتئین تشکیل شده‌اند بوسیله رتیلولوم آندوپلاسم ساخته می‌شود (تصویر ۲) و LDL با شدت بسیار زیاد به این گیرنده‌ها متصل می‌شود و تشکیل کمپلکس با LDL و گیرنده را می‌دهد این کمپلکس وارد سلول می‌شود و سپس گیرنده دوباره بسطح سلول باز میگردد تا بار دیگر با مولکول دیگری از LDL اتصال پیدا کرده و این سیکل را تکرار کند. (۴)

از طریق LDL و ۳۰ درصد آن از طریق HDL (۸) و بقیه لیوپروتئین‌ها صورت می‌گیرد. کبد ۷۰ درصد کلسترول را از طریق گیرنده‌ای (LDL Receptor) کاتابولیزه می‌کند. قسمتی از کلسترول جذب شده بوسیله سلول صرف سنتز مجدد این ماده می‌شود و قسمتی تحت تأثیر آنزیم (Acyl - Co A Cholesterol Acyl Transferase) ACAT استریفیه شده و ذخیره می‌شود (تصویر ۱). قسمتی دیگر از کلسترول وارد صفرا شده و دفع میگردد. در اینصورت راه اصلی دفع کلسترول سلولهای کبدی می‌باشند و مرحله اصلی این دفع جذب کلسترول LDL



D'après BROWN M. et GOLDSTEIN J. Les récepteurs des LDL, le cholestérol et l'athérosclérose. Pour la Science, Janv. 1985, 62-71.

تصویر ۲: متابولیسم کلسترول در داخل سلول کبدی

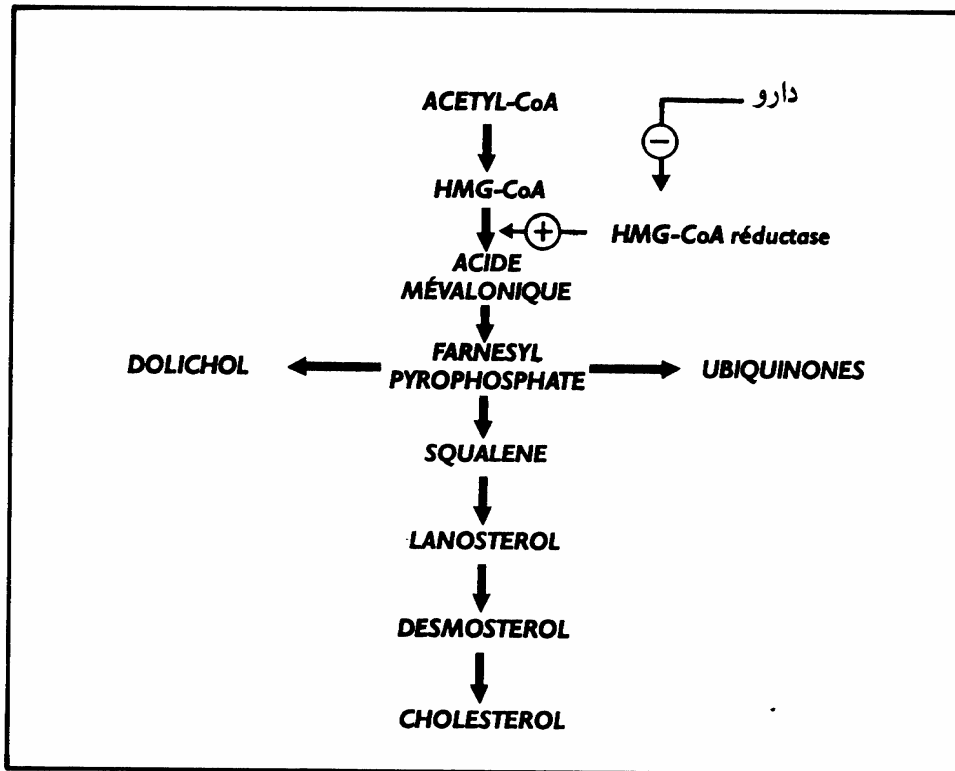
● مطالعات انجام شده نشان داده است که بالا رفتن کلسترول بمقدار ۱/۰ گرم در لیتر، مرگ ناشی از بیماریهای قلبی را ۹ درصد بالا می برد.

● مسلم است که قدرت جذب و تصفیه کلسترول خون مستقیماً به تعداد گیرنده های موجود در سطح سلول بستگی دارد.

هرچه میزان تولید کلسترول با منشاء داخلی بیشتر باشد تولید گیرنده های LDL و قدرت جذب آن بوسیله سلولهای کبدی کاهش پیدا می کند و بالعکس. سلولهای کبدی بوسیله این گیرنده ها که در سطح آنها مستقر هستند در واقع نقش یک پمپ را بازی می کنند و کم شدن کلسترول با منشاء داخلی این پمپ را فعال می کند بر این اساس بود که Brown و Goldstein

پیشنهاد کردند که می توان جذب و تصفیه کلسترول خون را با ضمانت از سنتز داخلی این جسم افزایش داد.

داروهائی که مانع از فعالیت HMGCO A Reductase میشوند از سنتز کلسترول با منشاء داخلی جلوگیری کرده که این عمل خود باعث افزایش تعداد گیرنده های LDL و در نتیجه از جریان خارج شدن و



تصویر ۳: سنتز داخلی کلسترول (و محل اثر دارو)

کاهش کلسترول LDL موجود در خون میشود. همانطور که در تصویر شماره ۳ نشان داده شده است این داروها از تبدیل HMGCOA Reductase به اسید Mevalonic که ماده اصلی سازنده کلسترول است جلوگیری می‌کنند. بدون اینکه باعث انباشته شدن متابولیت‌های سمی شوند.

اینجانب اثر یکی از این داروها با سم Simvastatin (که از قارچی با سم *Aspergillus terreus* گرفته میشود) را روی بیماران تیپ ۲ هیپرکلسترولمی مطالعه نمودم (۲). برای انجام این مطالعه لیوپروتئین‌ها با متد اولتراسانتریقوژ جدا شده و چربیهای مختلف با کیت‌های کلاسیک (بهرینگر - بیولیون) اندازه‌گیری شدند و اسیدهای چرب از طریق گاز کروماتوگرافی تعیین گردیدند. این مطالعات نشان داد که مصرف این دارو بمدت دوازده هفته بمقدار ۲۰ میلی‌گرم در روز کلسترول LDL را بمقدار ۳۲ درصد و کلسترول IDL را بمقدار ۴۰ درصد پائین آورده و کلسترول HDL را که ماده‌ای آنتی آتروژن است بمقدار ۳۷ درصد بالا برده است. لازم به یادآوری است که IDL لیوپروتئینی است که نقش آتروژن بودن آن به اثبات رسیده است (۶).

نکته جالب در مورد این داروها اثر آنها روی اسیدهای چرب است. داروهائی که برای کم کردن کلسترول و بخصوص تری‌گلیسیرید مصرف میشوند مانند کلوفیبرات، فنوفیبرات و بزوفیبرات نسبت اسیدهای چرب را تغییر میدهند، بدین معنی که درصد اسیدهای چرب اشباع را بالا برده و درصد اسیدهای چرب غیراشباع را پائین می‌آوردند. در تحقیقی که اینجانب روی اثر Simvastatin بر روی اسیدهای چرب انجام داده و آنرا با فنوفیبرات مقایسه کردم (۱) نتیجه گرفته شد که این دارو تغییری در درصد اسیدهای چرب ایجاد نمی‌کند که این ثابت بخصوص در سطح LDL

حائز اهمیت است زیرا هرگونه تغییری در اسیدهای چرب غیر اشباع اثر نامطلوب روی گیرنده‌های LDL باقی میگذارد. علت اینکه این داروها تغییری در اسیدهای چرب نمیدهد مشخص نیست و مستلزم تحقیقات پیشرفته‌تری است.

زیرنویس:

- 1- VLDL = Very Low Density Lipoprotein.
- 2- IDL = Intermediate Density Lipoprotein.
- 3- HDL = High Density Lipoprotein.

مآخذ:

- 1) Agheli, n. Jacotot B. Effect of Simvastatin and fenofibrate on the fatty acid composition of hypercholesterolaemic patients. Br. J. Clin. Pharmacol. 32: 423-428, 1991.
- ۲- عاقلی، نسرین. پایان نامه دکتر، دانشگاه پیر و ماری کوری. پاریس ۱۹۹۰.
- 3) Anderson, K. M. Castelli, W. P. Levy, D. Cholesterol and Mortality - 30 Years of Follow Up From the Framingham Stud. JAMA. 257: 2176-2180, 1987.
- 4) Brown, M. S. Goldstein, J. L. Lipoprotein Receptors in the Liver, Control Signals for Plasma Cholesterol Traffic. J. Clin. Invest. 72:743-747, 1983.
- 5) Conside d'administration d'ARCOL. Consensus francais sur le cholestrol et les dislipoproteinemies. Rev. Prat. 39:972-974, 1989.
- 6) Krauss, R. M. Lindgrem, F. T. Williams, P.T. etal. Intermediate - density lipoproteins and progression of coronary artery disease in Hypercholesterolaemic men. Lancet. ii:62-66, 1987.
- 7) Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary premention trial results. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA. 251:351-364, 1984.
- 8) Luc, G. Douste-Blazy. Ph. Fruchart. J.C. Regulation de la cholesterolemie. Rev. Prat. 39:1019-1022, 1989.