

## عوامل خطر ساز و نقش مرکزی لیپوپروتئین با دانسیته کم در بیماریزایی آترواسکلروز

مجری: دکتر حسین نوق<sup>۱</sup>

### خلاصه

**زمینه و هدف:** یافته های اخیر، اشاره به نقش مرکزی لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL)، در بین سایر عوامل خطر روند آتروژنز دارد. آترواسکلروز، علت اصلی بیماریهای عروقی از جمله کرونر می باشد و سه ویژگی اصلی دارد که شامل: التهاب و تجمع سلولهای T و مخصوصاً مونوسیت ها که تبدیل به سلولهای کف آلوده پر از چربی می شوند، تغییر دیواره شریانی، و محدود شدن غیر تصادفی ضایعات به نواحی تحت استرس اختلال جریان خون، می باشد. بر اساس فرضیه اکسیداسیون، LDL اکسیده شده، نقش مرکزی و پر قدرتی را در روند آترواسکلروز اعمال می کند و بر اساس فرضیه "پاسخ به آسیب"، مواجه شدن اندوتلیوم با LDL اکسیده شده، سبب اختلال عملکرد اندوتلیوم گردیده که به نوبه خود سبب افزایش چسبندگی منوسیت ها، ماکروفاژ، و لنفوسیت ها به اندوتلیوم و عبور آنها به ناحیه زیر اندوتلیوم می شود. در ناحیه زیر اندوتلیوم، با بلعیدن مولکولهای LDL اکسیده شده، و تشکیل سلولهای کف آلوده، ضایعه اولیه آترواسکلروز تشکیل می شود. عوامل خطر متعددی در ارتباط با شروع و یا تسریع روند آتروژنز، شناخته و یا مطرح شده اند. در این میان نقش LDL در ایجاد بیماری و فوائد بالینی کاهش آن در بیماران با آترواسکلروز عروق کرونر، در مطالعات زیادی به اثبات رسیده است، از طرفی عوامل خطر اصلی دیگر مانند پرفشاری خون، دیابت، مصرف سیگار و فاکتورهای ژنتیک نیز عمدتاً یا منحصراً از طریق تاثیر سوء LDL روی دیواره عروق، عمل می کنند. هدف این مقاله، بیان مجدد فرضیه عوامل خطر ساز با تاکید بر نقش اصلی و محوری LDL در روند آتروژنز، بر اساس مرور منابع اخیر می باشد.

**نتیجه گیری:** تقریباً همیشه LDL نقش اصلی را در بیماریزایی آترواسکلروز عروقی بازی کرده و سایر عوامل خطر، بطور عمده از طریق تاثیر سوء LDL روی دیواره عروق، عمل میکنند لذا با پذیرفتن آن باید در بیماران دارای عوامل خطر بیماری عروق کرونر، سعی بیشتری در کاهش میزان LDL نمود.

**لغات کلیدی:** عوامل خطر ساز، لیپوپروتئین دانسیته کم، آترواسکلروز

## مقدمه

مراحل اولیه آتروژنز در انسان، عموماً بر اساس فرضیات بوده و مطالعات تجربی آتروژنز در حیوانات و مشاهدات بافتی، اساس این فرضیات می باشد. اولین تغییر در روند آتروژنز، تجمع ذرات لیپوپروتئین دانسیته کم در ناحیه انتیما و زیر انتیما می باشد [۲۶] و ذرات لیپوپروتئین باند شده به گلیکوپروتئین های انتیما تمایل به اکسیداسیون و تغییر شکل شیمیایی پیدا می کنند. و از طرفی به هم خوردن تعادل هموستاتیک ماکروفاژ سبب بلعیدن و تجمع غیر عادی لیپید داخل آنها می شود [۴۰، ۴۱، ۵۲]. از طرفی بر اساس فرضیه "پاسخ به آسیب"، انواع آسیب های اندوتلیوم سبب افزایش نفوذپذیری لایه اندوتلیال به مولکولهای LDL شده که خود موجب تجمع این لیپوپروتئین در ناحیه انتیما و زیرانتیما می گردد (۵۶). علاوه بر اکسیداسیون، تجمع پذیری و تغییر آنزیمی و گلیکوزیله شدن، می توانند سبب تغییر شکل LDL شوند که به نوبه خود اختلال عملکرد اندوتلیوم و فعال شدن پلاکت ها را به دنبال دارد. [۶، ۳۷، ۳۹]

مرحله دوم در روند آتروژنز، اختلال عملکرد اندوتلیوم می باشد [۴۳]. تغییر شکل اکسیداتیو LDL به عنوان علت اصلی این اختلال عملکرد، مشخص شده است [۲۶، ۴۰] و این به نوبه خود، سبب افزایش چسبندگی مونوسیت ها، ماکروفاژها و لنفوسیت های T به اندوتلیوم و سپس تجمع آنها در ناحیه انتیما و زیر انتیما می گردد و با بلعیدن لیپیدها، تبدیل به سلولهای کف آلود شده و همراه با سلولهای T و سلولهای عضله صاف، ضایعه اولیه آترواسکلروز یعنی رگه های چربی را تشکیل می دهند که تاحدودی قابل برگشت می باشد و از طرفی، ضایعه قابل تبدیل به ضایعه حد واسط است که سرانجام می تواند به سمت پلاک فیبروز پیشرفت نماید [۶۰، ۵۲].

## فرضیه عوامل خطر ساز:

عوامل خطر ساز سبب تغییراتی در ساختمان و عملکرد اندوتلیوم، از جمله افزایش نفوذپذیری به لیپوپروتئین های

پلاسما و افزایش چسبندگی لکوسیت های خونی و عدم تعادل فاکتورهای انعقادی و وازواکتیو می شوند که جمعاً به عنوان "اختلال عملکرد اندوتلیوم" نامیده می شود و نقش مهمی در شروع و پیشرفت و عوارض بالینی آترواسکلروز بعهده دارد (۶، ۳۷، ۴۰).

**لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL):** تداخل LDL و دیواره عروق، روند آتروژنز را آغاز می کند بنابراین شروع و پیشرفت روند اترواسکلروز بستگی به تماس LDL با سلولهای اندوتلیال و ورود آن به داخل دیواره شریانی دارد [۴۳، ۴۹]. ولی این سؤال مطرح می شود که چه میزان از بیماری عروقی زودرس در ارتباط با LDL است؟ حدود ۳۰٪ بیماران با بیماری عروق کرونر زودرس، میزان بالایی از ذرات LDL داشته و ۵۰٪ این افراد، سطح LDL توتال بالایی داشته و به نظر می رسد که در ۵۰٪ باقیمانده با وجود طبیعی بودن LDL توتال، تعداد ذرات LDL افزایش دارد که سبب بیماری آترواسکلروتیک عروقی می شود. پس این سؤال مطرح می شود که آیا اندازه گیری میزان توتال LDL برای تخمین ریسک آتروژنز ناشی از LDL، کافی است؟ [۲۷، ۵۳]

از نظر اندازه، دو نوع LDL وجود دارد. ذرات درشت و ذرات ریز. انواع درشت تر حاوی کلسترول بیشتری هستند. هر ذره LDL حاوی یک مولکول آپولیپوپروتئین B<sub>100</sub> می باشد. چون محتوی کلسترول ذرات LDL متفاوت است، بنابراین اندازه گیری میزان توتال LDL، معادل تعداد ذرات LDL نیست، ولی اندازه گیری آپولیپوپروتئین B<sub>100</sub> تخمین دقیقی از ذرات LDL می باشد [۲۸، ۵۰]. مولکول پیش ساز LDL یعنی لیپوپروتئین با دانسیته خیلی کم نیز حاوی یک مولکول آپولیپوپروتئین B<sub>100</sub> می باشد. اما به علت اینکه نیمه عمر LDL طولانی تر است بنابراین ۹۰ درصد ذرات آپو B<sub>100</sub> موجود در گردش خون در هر زمان، مربوط به LDL بوده و اندازه گیری آپو B<sub>100</sub> پلاسما تخمین دقیقی از ذرات LDL موجود، می باشد. آپو B<sub>100</sub> را می توان در نمونه های غیر ناشتا، اندازه گیری کرد و این اندازه گیری بر خلاف سطح تری گلیسرید و لیپو پروتئین با دانسیته بالا و LDL،

استاندارد شده است [۱۵,۲۷,۵۰]. آپو B۱۰۰، لایه خارجی لیپوپروتئین را تشکیل داده و محل باند شدن به رسپتور LDL می باشد. عمده کلسترول گردش خون به صورت لیپوپروتئین بوده و اغلب آن هم داخل ذرات LDL می باشد. بنابراین ذرات LDL هستند که ابتدا با سطح اندوتلیوم تماس داشته و وارد دیواره عروق می شوند. هر چه تعداد ذرات LDL بیشتر باشد تعداد تماس ها با اندوتلیوم و فضای زیر اندوتلیوم بیشتر شده و شانس آتروژنز افزایش می یابد. علاوه بر این ذرات LDL ریزتر، حاوی کلسترول کمتری بوده ولی خاصیت آتروژنیسیته بیشتری نسبت به ذرات درشت LDL دارند. از طرفی ارتباط معکوس بین آپو B و اتساع عروقی وابسته به اندوتلیوم نشان داده شده است [۵۱, ۵۲, ۱۱]. مطالعات زیادی نشان داده اند که افزایش تعداد ذرات ریز LDL، شایع ترین اختلال لیپیدی در بیماران با بیماری عروق کرونر می باشد و در این بیماران، میزان آپولیپوپروتئین B بطور غیر منتظره در مقایسه با میزان LDL، توتال افزایش یافته است [۲۷, ۳۰, ۴۷]. در مطالعات متعددی، از آپولیپوپروتئین B به عنوان مهمترین فاکتور خطر بیماری عروقی یاد شده است که حتی قوی تر از نسبت LDL به HDL می باشد. از طرفی افزایش تری گلیسیرید خون غالباً همراه با افزایش آپو B می باشد و اقدامات کاهش دهنده تری گلیسیرید ناشتا، سبب افزایش اندازه ذرات LDL می شود و خصوصاً اگر همراه با کاهش میزان آپو B باشد باعث کاهش خطر بیماری عروق کرونر می گردد [۱۵, ۴۶, ۶۲]. نکته جالب توجه اینکه خطر بیماری عروقی در بیماران با افزایش تری گلیسیرید خون و سطح آپو B طبیعی، افزایش ندارد اما خطر بیماری عروق در افراد با میزان تری گلیسیرید طبیعی ولی میزان بالای آپو B، افزایش دارد [۲۹, ۳۸, ۵۳]. بنابراین اندازه گیری میزان آپو B که منعکس کننده تعداد ذرات LDL می باشد اندکس بهتری نسبت به میزان توتال LDL می باشد [۵۰] و در بیماران با تری گلیسیرید و کلسترول توتال طبیعی و کاهش میزان لیپوپروتئین با دانسیته بالا که افزایش ذرات کوچک و متراکم LDL را دارند، آپو B۱۰۰ کلید تشخیصی می باشد [۳۱, ۴۷] لذا اندازه گیری

آپو B باید قسمتی از بررسی لیپوپروتئینی استاندارد در بیماران با خطر بیماری عروق کرونر باشد، تا به صورت مکمل همراه با اندکس نسبت HDL / LDL پیشگویی دقیق تری از میزان خطر در بیماران عروق کرونر را بیان کند [۴۵].

**دیابت:** شیوع عوارض میکروواسکولار دیابت نوع II در نقاط مختلف جهان، تفاوت اندکی دارد، اما عوارض ماکروواسکولار خصوصاً بیماری عروق کرونر چنین نیست. هر چند اساس آن روشن نبوده اما ارتباط بین میزان LDL و دیابت، ممکن است در اینجا مطرح باشد. دیابت، سبب گلیکوزیله شدن LDL می شود که به نوبه خود سبب تسریع اکسیداسیون LDL گردیده و از طرفی گلیکوزیله شدن ماده زمینه دیوار شریانی، سبب چسبیدن ذرات LDL و ورود آنها به داخل دیواره عروقی می شود [۴۹]. علی رغم این مقادیر لیپیدی که مخصوصاً در دیابت نوع II افزایش یافته و همچنین علاوه بر خطر ناشی از اختلالات لیپیدی حاوی آپو III، مولکول LDL پیشگویی کننده قوی حوادث کرونری در بیماران دیابتیک می باشد [۳۰, ۳۳]. درصد زیادی از بیماران دیابت نوع II (حدود ۲۰٪) افزایش آپو B و افزایش تری گلیسیرید و افزایش LDL با ذرات متراکم و کوچک، دارند که همراه با تسریع قابل ملاحظه در روند آتروژنز می باشد (۴۲). در بیماران دیابت نوع II رابطه معکوسی بین اندازه ذرات LDL و میزان LDL اکسیده شده گردش خون، وجود دارد و درمان کاهش دهنده میزان LDL در بیماران دیابتی، در کاهش خطر عوارض عروقی موثر می باشد [۴۸, ۴۴, ۲۰].

**هیپرتانسیون:** خطرناکی از هیپرتانسیون، قسمتی از طریق افزایش سرعت ورود LDL به داخل دیواره شریانی، و قسمتی از طریق افزایش ضخامت دیواره شریانی می باشد که روند آتروژنز را تسریع می کند [۲۰]، دیواره شریانی ضخیم، سبب تجمع بیشتر LDL و اکسیداسیون بیشتر آن می شود [۵۲]. نشان داده که میزان LDL اکسید شده در بیماران با هیپرتانسیون افزایش می یابد [۱۶]. بطوری که ثابت شده، کاهش میزان بیشتری از کنترل فشارخون، سبب کاهش ضخامت دیواره عروق کاروتید در بیماران با هیپرتانسیون

**فاکتور ژنتیک و تیپ شخصیتی:** بیماری عروق کرونر، چند فاکتوری بوده و جزء ارثی نقش مهمی دارد. ژن هائی که نقشی در ایجاد و یا پیشرفت روند آتروژنز دارند از طرق مختلف، اعمال اثر می کنند که شامل ژن های دخیل در متابولیسم لیپیدی، پدیده انعقادی، پدیده التهابی دیواره عروق، تعادل اکسیداتیو و آنتی اکسیداتیو عروق، متابولیسم انسولین و گلوکز و فاکتورهای مانند هموسیستین و هیپرتانسیون می باشد [۵۹]. تیپ شخصیتی A، نیز پیش گوئی کننده قوی حوادث کرونر بوده و عمدتاً زمانی که بیماری شروع شده باشد در ارتباط با سایر فاکتورهای خطرزا خصوصاً اختلالات لیپیدی نقش دارد. [۱۷].

**عوامل عفونی:** عفونت های مزمن مانند کلامیدیا پنومونیه در بیماریزائی آترواسکلروز نقش دارند. میزان آنتی بادی ضد کلامیدیا پنومونیه در بیماران مبتلا به آترواسکلروز عروق کرونر افزایش دارد [۴, ۱۳]. عفونتهای مزمن دیگر مانند ویروس سیتومگال، هلیکوباکتر پیلوری، ویروس هرپس سیمپلکس و ویروس ایدز نیز نقشی در اتیو پاتوژنز آترواسکلروز دارند [۸, ۲۲]. این عفونت ها ممکن است اثرات طولانی مدت روی ساختمان و عملکرد دیواره عروقی و یا متابولیسم لیپیدی و افزایش برداشت LDL توسط ماکروفاژها، داشته باشند که در ضایعات اولیه آترواسکلروز نقش مهمی دارند. در حیوانات تجربی نشان داده شده که نقش ویروس ها اگر همراه با افزایش کلسترول خون باشد، قویتر خواهد بود [۲۳, ۳۶, ۵۷].

**عوامل التهابی و ایمنی و فاکتورهای هموستاز:** ارتباط بین بیماری عروق کرونر و فاکتورهای هموستاز (فاکتور VIII، فاکتور ون ویلیرانند، پروتئین C، آنتی ترومبین III و فیبرینوژن) و فاکتورهای التهابی (پروتئین واکنشی C، فسفولیپاز A<sub>2</sub> و ملکولهای چسبنده سلولی و سرعت رسوب گلبولی) نشان داده شده است [۱۴]. شمارش سلولی گلبولهای سفید، اتوزینوفیلی خون محیطی و نوتروفیلی نیز با بیماری آترواسکلروز عروقی ارتباط دارند [۱, ۲۵]. فاکتورهای ایمنی (سلولهای T، آنتی بادی ضد کاردیولیپین، کمپلکس های LDL با آنتی بادی و ایمنی هومورال) نیز در ایجاد و بیماریزائی آترواسکلروز نقش دارند [۳۶, ۵۴]. نشان داده شده

گردیده است. مطالعات دیگر نیز فوائد بالینی کاهش LDL را در بیماران هیپرتانسیون نشان داده اند [۳۸, ۴۴, ۱۹].  
**مصرف سیگار:** در افراد سیگاری میزان آپو B بالاتر است. علاوه بر این، مصرف سیگار ورود LDL به داخل انتیما را تسریع می کند بنابراین ذرات بیشتری از LDL داخل دیواره شریانی تجمع می یابند و روند آتروژنز را تسریع می کنند [۴۹, ۳۸].

**لیپوپروتئین (a):** لیپوپروتئین a غنی از کلسترول بوده و حاوی یک مولکول آپوپروتئین a و یک مولکول آپوپروتئین b می باشد که از طریق آپوB به الاستین باند شده و با اکسیداسیون، ورودش به داخل ماکروفاژها تسهیل می گردد و با ایجاد ماکروفاژهای پر از چربی، در پدیده آتروژنز نقش دارد. افزایش میزان لیپوپروتئین (a)، همراه با افزایش خطر بیماری عروق کرونری باشد و اخیراً مطالعات زیادی نشان داده اند که خطر اصلی آن فقط در حضور میزان بالای LDL است [۲۷, ۲۴, ۲۰].

**هموسیستئین:** در افراد هموزیگوت برای هموسیستئینی بیماری عروقی دیده می شود. در مطالعات زیادی، افزایش میزان هموسیستئین خون به عنوان فاکتور خطر ساز بیماری عروق کرونر مطرح شده است [۳۵]. مکانیسم آن، احتمالاً ناشی از افزایش ورود LDL به داخل دیواره شریانی می باشد که خود ناشی از آسیب اندوتلیوم عروق ناشی از میزان هموسیستئین است. از طرفی افزایش هموسیستئین خون، آتروژنیستی لیپوپروتئین (a) را افزایش می دهد [۲۴, ۴۹].

**فعالیت فیزیکی و چاقی:** فعالیت فیزیکی منظم، با کاهش خطر بیماری عروق کرونر همراه می باشد که عمدتاً از طریق تغییر تعادل آنتی اکسیدانها و پروکسیدانها، اعمال اثر می کند فعالیت فیزیکی منظم باعث افزایش فعالیت آنتی - اکسیدانها و افزایش مقاومت LDL به اکسیده شدن و کاهش میزان LDL اکسید شده، می گردد [۱۲]. از طرفی در افراد چاق، اختلال متابولیسم لیپیدی و افزایش ذرات LDL کوچک، وجود دارد که در پدیده آتروژنز نقش دارند [۳۳, ۶۳, ۲۰].

دارد [۲,۱۰]. کاهش روی و سلینیوم و افزایش مس و سرب و افزایش کلسیم و میزان سختی آب، نیز ارتباطی با بیماری عروق کرونر دارند [۳۲, ۷]. هماتوکریت و افزایش ویسکوزیتی خون، نیز ارتباطی با آترواسکلروز عروق کرونر دارند که به نظر می رسد اثر هماتوکریت، مستقل از اثر افزایش ویسکوزیتی باشد [۲۱]. هیپراوریسمی و افزایش فیبریژن، ارتباط مثبتی با میزان کلسترول LDL و تری گلیسرید و بیماری عروق کرونر دارند. مصرف قهوه، ارتباط معکوسی با میزان LDL سرم در مردان و ارتباط مثبتی با میزان LDL سرم در زنان دارد. استروژن ها نیز با کاهش LDL و افزایش لیپوپروتئین با دانسیته بالا، و آندروژن ها نیز با افزایش LDL و کاهش لیپوپروتئین با دانسیته بالا نوع ۲ در پدیده آترواسکلروز نقش دارند [۴۳, ۳۸, ۶].

### نتیجه گیری

علی رغم اینکه فاکتورهای خطر ساز بیماری آترواسکلروز، متعدد و متنوع می باشند، اما LDL نقش مرکزی و محوری در ایجاد و تسریع پدیده آتروژنز، را به خود اختصاص می دهد. وجود LDL جهت ایجاد بیماری لازم بوده، به طوری که به تنهایی می تواند عامل خطر ساز بیماری باشد و از طرفی عوامل خطر ساز شناخته شده دیگر مانند هیپرتانسیون، دیابت، مصرف سیگار با تشدید اثر سوء LDL روی دیواره عروق سبب ایجاد و تسریع بیماری آترواسکلروز می شوند. عوامل خطر ساز دیگر مانند کمبود آنتی اکسیدان ها و یا افزایش مواد اکسیدان با تسریع اکسیداسیون LDL در روند بیماری نقش دارند. افزایش هموسیستئین با تسهیل ورود LDL به داخل دیواره عروق، اعمال اثر می کند. فاکتورهای التهابی و عفونی با ایجاد آسیب اندوتلیوم و تسریع ورود LDL به ناحیه زیر انتیما، و تسهیل برداشت LDL توسط ماکروفاژها، نقشی در پدیده آترواسکلروز دارند، بنابراین LDL حقیقتاً همیشه جهت ایجاد بیماری ضروری می باشد. و کاهش شدید LDL با تاکید بر آپو B<sub>100</sub> جهت جلوگیری از پیشرفت آترواسکلروز و عوارض آن لازم می باشد. از طرفی به علت هتروژنیسیته مولکول LDL، اندازه گیری میزان توتال آن اندکس دقیقی

که ایمونوگلوبولین داخل وریدی، آترواسکلروز را هم در مرحله ضایعه اولیه و هم در مرحله ضایعات پیشرفته، از طریق تنظیم فعالیت سلولهای T و یا تولید آنتی بادی، کاهش می دهد [۶۱]. ترکیب کمپلکس های ایمنی با LDL سبب تغییر شکل اکسیداتیو LDL و افزایش برداشت LDL اکسیده شده، توسط سلولهای ماکروفاژ می شود. بنابراین ایمونیزاسیون با اپیتوپ های LDL تغییر یافته، سبب کاهش ضایعات آترواسکلروتیک می شود [۶۱, ۵۷, ۴۳]. واکنشهای اکسیداتیو علیه پنومووک نیز همراه با کاهش مولکولهای تشکیل دهنده ضایعات آترواسکلروز بوده است [۹]. بنابراین تمامی این عوامل خطر التهابی و ایمنی، عمدتاً از طریق تاثیر روی مولکولهای LDL نقشی در ایجاد و یا بیماریزائی آترواسکلروز دارند.

**اکسیدان ها و آنتی اکسیدان ها:** بر اساس فرضیه اکسیداسیون، LDL اکسید شده نقش مرکزی پر قدرتی را در روند آترواسکلروز بازی می کند. افزایش مواد اکسیدان مانند میزان آهن سرم، ارتباطی با شدت بیماری عروق کرونر دارد (۳,۶) و افزایش گونه های اکسیژن واکنشی که از اکسیدان های سلولی مخصوصاً NADH حاصل می شوند و سایر استرس های اکسیداتیو با تسریع تغییر شکل اکسیداتیو LDL، نقشی را در روند آترواسکلروز اعمال می کنند [۴۱,۶۰]. و بر همین اساس مواد آنتی اکسیدان در ارتباط با آترواسکلروز نقشی پیدا می کنند. آنتی اکسیدان ها با مهار تغییر شکل اکسیداتیو LDL و تجمع آن در ماکروفاژها و همچنین با مهار فعال شدن اندوتلیوم و مهار تظاهر مولکولهای چسبندگی سلولی در روند آتروژنز نقش دارند [۵۸]. آنتی اکسیدان های محلول در چربی مانند ویتامین E، و محلول در آب مانند ویتامین ث و مکمل غذائی لیکوپین ممکن است علاوه بر اثر آنتی اکسیدان و مهار اکسیداسیون LDL، نقشی در کاهش میزان LDL نیز داشته باشند [۵۵, ۳۴, ۱۹, ۵].

**سایر عوامل خطر ساز:** منیزیوم سرم می تواند لیپیدهای سرمی، آتروژنز و آترواسکلروز را در حیوانات آزمایشگاهی تحت تاثیر قرار دهد. از طرفی میزان منیزیوم، ارتباطی با بیماری آترواسکلروتیک عروق کرونر و حوادث ناشی از آن

- regimen: an index of atherogenicity. *Atherosclerosis*. 2003; 168(1):107-113.
- 9- Binder GJ, Horkko S, Dewan A, Chaye MK, Kieu EP, Goodyear CS: Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation molecules. *Nat Med*. 2003; 9(6):736-43.
- 10- Cohen H, Sherel Y, Shaish A, Shoenfeld Y, Levkovitz H, Bitzur E, et.all: Atherogenesis inhibitors induced by magnesium-chloride fortification of drinking water. *Biol Trace Elem Res*. 2003; 90(1-3):251-9.
- 11- Debabrata MH, Jay S, Yada V: Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and responds to risk factor modification. *Am Heart J*. 2002; 5(144):753-59.
- 12- Elosua R, Moline L, Fito M, Arguer A, Sanchez JL, Govus MI: Responds of oxidative stress biomarkers to a 16 week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy men and women. *Atherosclerosis*. 2003; 167(2): 327-34.
- 13- Ezzahiri R, Stassen FR, Kurvers HA, Vanpul MM, Kitslaur PJ, and Bruggeman CA: Chlamydia pneumonia infection induces an unstable atherosclerotic plaque phenotype in LDL receptor, Apo E double knockout mice. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 26(1):88-95.
- 14- Folsom AR, Alekisc N, Catellier D, Juneja HS, and Wu KK: C - reactive protein and incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002; 2(144):233-38.
- 15- Fonarow GC: Treating to goal: new strategies for initiating and optimizing lipid lowering therapy in patients with atherosclerosis. *Vasc Med*. 2002; 7(3): 187-94.
- برای تخمین خطر ناشی از LDL نیست و اندازه گیری آپو B<sub>100</sub> اندکس بهتری جهت تخمین خطر ناشی از LDL می باشد. لذا در بیماران با بیماری عروق کرونر اندازه گیری آپو B<sub>100</sub> و کاهش آن به عنوان معیاری جهت جلوگیری از پیشرفت بیماری توصیه می شود.

## منابع

- ۱- اسماعیلی ع ، احمدی ج ،مهرابیان م، رهنما الف،نوق ح : ائوزینوفیلی خون محیطی و سابقه آلرژی در بیماران با بیماری عروق کرونر. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان. ۱۳۸۲؛ سال اول، شماره ۳:ص ۱۷۷-۱۸۰.
- ۲- رفیعی م، نوق ح: بررسی میزان منیزیوم سرم بیماران مبتلا به انفاکتوس حاد میوکارد. مجله نبض، ۱۳۷۱؛ سال ۲، شماره ۳: ص ۱۴-۱۷.
- ۳- نوق ح: بررسی وضعیت آهن بدن در بیماران با بیماری آترواسکلرونیك عروق کرونر. مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان. ۱۳۸۱؛ سال اول، شماره ۲:ص ۱۱۴-۱۱۷.
- ۴- نوق ح، اسماعیلی ع، جعفرزاده ع، ابوالقاسمی م، بهفروز م: میزان سرمی آنتی بادی ضد کلامیدیا پنومونیه در بیماران با بیماری عروق کرونر. مجموعه چکیده مقالات نخستین همایش درون دانشگاهی تحقیقات بالینی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان. ۱۳۸۲: ص ۱۲.
- 5- Agarwal S, Rao AV Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. *Lipids*. 1998; 33:981-4
- 6- Alexander RW: Pathogenesis of atherosclerosis: radox as a unifying mechanism. *Trans Am Climatol Assoc*. 2003; 114:273-304.
- 7- Apostolova MD, Bontohev PR, Ivanova BB, Russel WR, Mehandjiev PR, Beuttie JH: Copper-Homocystein complexes and potential physiological lesion. *J Inorg Biochem*. 2003;95(4):321-33.
- 8- Badiou S, Mavle deboever C, pupuy AM, Baillat V, Cristol JP, Reyves J: Decrease in LDL size in HIV positive adult before and after iopiavir/vitonavir-containing

- atherogenesis. *Lijec vjesn.* 2002; 142(11-12):366-371.
- 25- Kawuguchi H, Mori T, Kawauo T, Kono S, Susuki J, Arakau W: Band neutrophil count and the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Am Heart.J.* 1996; 132:9-12.
- 26- Kruth HS: The fate of Lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. *Curr Opin Lipidol.* 1997; 8:246-52.
- 27- Lamarche B, Despres JP, Moorjunis S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ: Prevalence of dyslipidemic phenotype in Ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 1995; 75(17):1189-95.
- 28- Lamarche B, Lemieux I, Despres JP: The Small, dense LDL phenotype and the risk of physiologic and therapeutic aspects. *Diabetes Metab.* 1999; 25:199-211.
- 29- Lamarche B, Lewis Gf: Atherosclerosis prevention for the next decade: risk assesment beyond LDL cholesterol. *Can J Cardiol.* 1998; 14:841-51.
- 30- Lee SJ, Campos H, Moye LA, Sack FM: LDL containig apolipoprotein C III is an independent risk factor for coronary events in diabetics patients. *Arterioscler thromb vasc Biol.* 2003; 28:853-5.
- 31- Natatajan S, Glick H, Criqui M, Horowitz D, Lipsitz SR, Kinosisium B: Cholesterol measures to identify and treat individuals at risk for coronary artery disesse. *Am J prev Med.* 2003; 25(1):50-57.
- 32- Nerbrand C, Agreus L, Lenner RA, Nyberg P, Svardssudd K: The influence of calcium and magnesium in drinking water and diet on cardiovascular risk factors in individual living in hard and sof water areas with differences in cardiovascular mortality. *BMC public Health.* 2003; 33:21.
- 33- Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, et.al: The atherogenic lipoprotein profile associated
- 16- Frostegard J, Wu R, Lemone C, Thulin T, witztum JL, Defaire U: Circulating oxidized low density lipoprotein is increased in hypertention. *Clin Sci.* 2003; I (Epub ahead of print).
- 17- Gallacher JE, Sweetham PM, Yarnell JW, Elwood PC, Stansfeld SA: Is type A behaviour really a trigger for coronary heart event? *Psychosom Med.* 2003; 65(3):339-46.
- 18- Gill JM, Brown JC, Caslake MJ, Weight DM, Cooney J, Bedford D, et.al: Effects of dietary monounsaturated fatty acids on lipoprotein concentration, composition, and subfraction distributions and an LDL apolipoprotein: B kinetiks: dose dependent effects on LDL. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(1): 46-56.
- 19- Gianetti J, Pedrinelli R, Petrucci R, Lazerini G, Decaterina M, Belloma G, et.al: Inverse association between carotid intima-media thickness and antioxidant lycopene in atherosclerosis. *Am Heart J.* 2002; 3(143):467-74.
- 20- Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M: New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis.* 2003; 167(2):275-86.
- 21- Irace C, Ciamei M, Crivaro A, Fiaschi E, Media A, Cortese C, Gnasso A: Hematocrit is associated with carotid atherosclerosis in men but not in women. *Coron Artery Dis,* 2003; 14(4):279-284.
- 22- Javier Nieto F: Viruses and atherosclerosis: A critical review of the epidemiologic evidences. *Am Heart.J.* 1999; 5(138):453-46.
- 23- Jeffrey Tk, Kimmelstiel CD: Infections causes of atherosclerosis. *Am Heart J.* 1999; 2(137):216-226.
- 24- Jlakovic B, Leganovic M, Kuzmanic D: Lipoprotein (a)-a mysterious factor in

- oxidized LDL in type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2003; 20(7): 563-70. (Pub med)
- 43- Scott J: The pathogenesis of atherosclerosis and new oppertunities for treatment and prevention. *Neural Transm Suppl.* 2003 ; 63;1-17.
- 44- Seyoum B, Abdulkadir J, Berhaanu P, Feleke Y, Mangistu z, worku Y, et.all: Analysis of serun lipids and lipoproteins in Ethiopian diabetic patients. *Ethiop Med J.* 2003; 4(1): 1-8.
- 45- Sniderman AD: The measurement of apolipoprotein B should replace the conventional lipide profile in screening for cardiovascular risk. *Can J Cardiol.* 1992: 8: 133-38.
- 46- Sniderman AD, Dagenais GR, Cantin B, Despres JP, lamarch B: High apolipoprotein B with low HDL-cholestrol and normal triglyceride and cholestrol. *Am J Cardiol.* 2001; 87(8A): 792-3.
- 47- Sniderman AD: How, when, and why to use apolipoprotein B in clinical practice. *Am J Cardiol.* 2002; 90(8A): 48 i- 54i.
- 48- Sniderman AD, Lamarch B, Tilley J, Seccombe D, Frchlich J: Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25: 559-62.
- 49- Sniderman AD, pedersen T, kjekshus J: putting of LDL at center stage in atherogenesis. *Am J Cardiol.* 1997; 79(1): 64-67.
- 50- Sniderman AD, ST- pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, lamarch B: Concordance/ discordace between plasma apolipoprotein B levels and the cholestrol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 1173-7.
- 51- Steer P, Hulthe J Miligard J, Sarabi DM, Basu S, Vessby B, et.all: Endothelial vasodilatory function is predicted by circulating apolipoprotein B and HDL in with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra abdominal fat. *Diabetes.* 2003; 52(1): 172-9.
- 34- Nough H, Behfroz MR, Esmaili A: Oral vitamin E in hyperlipidemic patients with coronary artery disease. *Iranian Heart J.* 1381; supplement 3: 151.
- 35- Oraili S, Maleki M, Eftekhazadeh M, Givtaj N, Arabi M, kamangar M: Homocystein, an independent cardiovascular risk factor among iranian male. *Iranian Heart J.* 1379; 1(1): 67-72.
- 36- Paulsson G, Hansson GK, Nicoletti A, Caligiuri G: functionality of specific immunity in atherosclerosis. *Am Heart J.* 1999; 5(138): 438-43.
- 37- Relox LA, Hackeng CM, Akkerman JW, Malle E: Low density lipoprotein and its effects on human blood platlets. *Cell Mol life Sci.* 2003; 60(5) 961-71.
- 38- Robert WC: Atherosclerotic risk factors – are there ten or is there only one? *Am J Cardiol.* 1989; 64: 552-4.
- 39- Rodriguez C, Raposo B, Martinez GJ, liorente CV, Vilahur G, Badimon L: Modulation of ERG25 expression by LDL in vascular cells. *Cardiovasc Res.* 2003; 58(1): 178-185.
- 40- Rony JX, Rnngaswamy S, Shen L: Arterial injury by cholestrol oxidation product causes endothelial dysfunction and arterial wall cholestrol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1885-94.
- 41- Sakurai K, Sawamura T: Stress and vascular responds: Endothelial dysfunction via lectin – like oxidative low density lipoprotein receptor 1: close relationship with oxidative stress. *J Pharmacol Sci.* 2003; 91(3): 182-186.
- 42- Seheffer PG, Boc G, Volwater HG, Dekker JM, Heine PJ, Teerlink J: Association of LDL size with in vitro oxidizability and plasma level of in vitro



- randomised trials. *Lancet*. 2003; 361-(9374): 2017-2030.
- 59- Winkelman BR, Hager J, kraus WE, Werlini P, keavney B, Grant PJ, et.all: Genetics of coronary heart disesse: curren knowledge and research principls. *Am Heart J*. 2000; 4(140): 11-26.
- 60- Witztum JL, Berliner JA: Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin lipidol*. 1998; 9: 441-8.
- 61- Wu R, Shoenfeld Y, Shever Y, Patnaik M, Matsuava E , Gilburd B, et.all: Anti-idiotypes to oxidized LDL antibodies in intravenous immunoglobulin preparations-possible immunomodulation of atherosclerosis. *Autoimmunity*. 2003; 36(2): 91-7.
- 62- Xu Y, Fu M: Altration of HDL subclasses in hyperlipidemia. *Clin Chim Acta*. 2003; 322(1-2): 95-102.
- 63- Zhu H, wang S, Xu Y, Chen Y: Study on plasma lipids, apolipoptein A1, apolipoprotein B100 in simple obese clildren. *Wei Sheng yan Jan Jiu*. 2000; 29(2): 104-5.
- healthy humans. *Lipids*. 2003; 37(12): 1135-40.
- 52- Svensj E, Boschcov P, Ketelhuth DF, Jancer S, Gidland M: Increased microvascular permeability in the hamster cheek pouch induced by oxidized LDL and some fragmented apolipoprotein B particle. *Inflamm Res*. 2003; 52(5): 215-22.
- 53- Tarchalski J, Guzik P, Wysocki H: Correlation between the extent of coronary atherosclerosis and lipid proffle. *Moll Cell Biochem*. 2003; 246(1-2): 25-30.
- 54- Tornvall P, Waey G, Nilsson J, Hamsten A, Regnstom J: Autoantibosdies against modified LDL in coronry artery disease. *Atherosclerosis*. 2003; 167(2): 343-53.
- 55- Upston JM, Kritharides L, Stocker R. The role of vitamin E in atherosclerosis. *Prog lipid Res*. 2003; 42(5): 405-22.
- 56- Vainio S, Tkonen E: Macrophage cholesterol transport: a critical player in foam cell formation. *Ann Med*. 2003; 35(3): 146-50
- 57- Valtonen VV: Role of infection in atherosclerosis. *Am Heart J*. 1999; 5(138): 431-33.
- 58- Vivekananthan DD, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease. Meta- analysis of

## Risk factors and central role of LDL in pathogenesis of Atherosclerosis

H. Nough\*,MD

Assistant Professor of cardiology, Dep. faculty of Medicine, university of Medical sciences, Rafsanjan Iran  
\*: Corresponding author Tel: 0391-8220003-5

**Background:** Recent data point toward the key role of LDL compared to the other risk factors in the pathogenesis of atherosclerosis. The aim of this study was to describe the risk factors of atherosclerosis focusing on LDL as one of the major risk factor. Atherosclerosis is the leading cause of vascular disease including coronary artery disease. It has three characteristics including, inflammation and T cells accumulation especially monocytes that convert to lipid laden foam cells, arterial wall changes and non randomised restriction to area with disturbed circulation and shear stress. Based on oxidation hypothesis, oxidized LDL has a powerful central role in atherosclerosis. The responds to injury hypothesis state that oxidized LDL causes endothelial dysfunction leading to excessive adhesion of monocyte - macrophage and lymphocytes to endothelium and subintimal entrance of these cells, where that phagocytes oxidized LDL particles and then progress to primary lesion of atherosclerosis (fatty streak).

There are several risk factors for atherosclerosis. The role of LDL and the clinical benefits of LDL reduction have been shown in multiple trials. Sometimes it is a sufficient cause and sometimes other classic risk factors (hypertension, diabetes, smoking and genetic factors) amplify its adverse effects on the vascular wall.

**Conclusion:** Therefore LDL is virtually always a necessary player for atherogenesis, and other classic risk factors acts mainly by amplifying its adverse effects on the vascular wall, therefore should be tried for LDL reduction in patients with other coronary artery risk factors.

**Key words:** Risk factor, LDL, Atherosclerosis