

فصل ۱۳: متابوليسم ليپوپروتئين

Lipoprotein metabolism:

بیوشیمی: لیپوپروتئینها مسئول انتقال چربی در خون هستند. هسته این ذرات حاوی مولکولهای آب گریز شامل تری گلیسریدها و استرهای کلسترول می باشد، در حالیکه سطح آنها از مولکولهای باردار آب دوست مثل فسفولیپیدها و کلسترول تشکیل شده است. آپولیپوپروتئینهایی که به این ذرات چسبیده اند (نظیر آپو B ۱۰۰، آپو B ۴۸ و آپو A یک) جهت ثبات ساختمانی مهم می باشند و بعنوان لیگاند (نظیر آپو B ۱۰۰، آپو E و آپو A یک) یا کوفاکتور (آپو C دو، آپو A یک و آپو A چهار) آنزیمهای ویژه مورد نیاز هستند. لیپوپروتئینها بر اساس تراکشان به انواع با تراکم بالا (HDL)، تراکم متوسط (IDL)، تراکم پائین (LDL)، تراکم خیلی پائین (VLDL) و شیلومیکرونها تقسیم بندی می شوند.

شیلومیکرونها و لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین غنی از تری گلیسرید بوده و بترتیب در شبکه گلژی مخاط دوازدهه و سلولهای کبدی تجمع می یابند. شیلومیکرونها بعنوان وسایل انتقال تری گلیسریدها در روده جذب می شوند، پس از غذا در مقادیر زیاد تولید شده و از طریق مجاری لنفاوی به جریان خون وارد می شوند. لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین که توسط کبد ساخته می شوند و تری گلیسریدها (بخصوص پس از تبدیل به لیپوپروتئینهای با تراکم پائین) کلسترول را به سلولهای محیطی می رسانند. آپو C دو بعنوان کوفاکتور لیپوپروتئین لیپاز (که گلیکوپروتئین متصل به اندوتلیوم می باشد) نقش مهمی در شکسته شدن شیلومیکرونها و لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین بازی کرده و در سلول جهت متابولیسم بیشتر، تری گلیسریدها را به گلیسرول و اسیدهای چرب تجزیه می کند. بقایای شیلومیکرونها توسط کبد از طریق گیرنده آپو E جذب شده و متابولیزه می گردد. لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین به انواع با تراکم متوسط تبدیل شده و پس از برداشتن چربیهای بیشتر از آن سرانجام به ذرات لیپوپروتئین با تراکم پائین که غنی از کلسترول هستند تبدیل می شوند. در صورتی که به این ذرات در محیط نیاز نباشد، آنها مجدداً از طریق گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین جذب کبد می گردند. لیپوپروتئینهای با تراکم پائین بصورت چندین زیر واحد متفاوت وجود دارند (انواع یک تا شش)، که نوع شش آن بعنوان ذره بسیار آتروژن، کوچک و مترکم می باشد. لیپوپروتئین با تراکم پائین توسط آپو B ۱۰۰ به گیرنده خود متصل

شده و بوسیله اندوسیتوز جذب می گردد و در لیزوزوم اساساً توسط اسید لیپاز شکسته می شود. کلسترول آزاد شده از این واکنش، فعالیت هیدروکسی متیل گلووتاریل کوآ سنتاز را مهار کرده و از طریق آسیل کوآ- کلسترول آسیل ترانسفراز در قطرات چربی سلول ذخیره می گردد. لیپوپروتئینهای با تراکم بالا هم بصورت چندین زیر واحد متفاوت وجود دارد (انواع یک تا سه). این ذره در اثر متابولیسم شیلومیکرون و تداخل با لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین ایجاد می شود. لیپوپروتئینهای با تراکم بالا توسط آپو A یک (جزء پروتئینی عمده) و آپو A چهار، لسیتین-کلسترول آسیل ترانسفراز را فعال کرده و با استرهای کلسترول موجب غنی شدن آن می شود. این ذرات بوسیله پروتئین تبدالی بنام CETP ممکن است با تری گلیسریدهای سایر لیپوپروتئینها تعویض شوند. قسمت اعظم کلسترول لیپوپروتئینهای با تراکم بالا با این مکانیسم توسط مسیر لیپوپروتئینهای با تراکم پائین متابولیزه می شوند. علاوه بر این لیپوپروتئینهای با تراکم بالامستقیم (اساساً از طریق آپو A یک) بوسیله کبد جذب شده و شکسته می شوند. پس بدین ترتیب لیپوپروتئینهای با تراکم بالابعدوان وسیله نقلیه ای جهت انتقال معکوس کلسترول از سلولهای محیطی به کبد عمل کرده و اثر محافظت از عروق را بعهدده دارند. در جدول زیر به انواع لیپوپروتئینها، نوع آپو لیپوپروتئین و انواع عملکرد آنها اشاره شده است.

جدول شماره ۳۱. انواع لیپوپروتئینها، نوع آپولیپوپروتئین و انواع عملکرد آنها

عملکرد	آپولیپوپروتئین	لیپوپروتئین
انتقال تری گلیسریدهای خارجی، ویتامینهای محلول در چربی و داروها	A یک و چهار، B چهار، C یک، دو و سه و E	شیلومیکرون
انتقال تری گلیسریدهای داخلی	C یک، دو و سه، B صد و E	لیپوپروتئین با تراکم خیلی پائین
فرآورده برداشته شدن تری گلیسرید از لیپوپروتئین با تراکم خیلی پائین	C دو، B صد و E	لیپوپروتئینهای با تراکم متوسط
فرآورده برداشته شدن تری گلیسرید از لیپوپروتئین با تراکم متوسط، انتقال کلسترول به بافت خارج کبدی و تنظیم تولید کلسترول	B صد	لیپوپروتئین با تراکم پائین

لیپوپروتئین با تراکم بالا	A یک ، دو و چهار، D، E، C یک و سه	اساسا تعدیل سایر لیپوپروتئینها و انتقال کلسترول به کبد
لیپوپروتئین a	B صد و آپو a	احتمالا جهت ترمیم عروق، عامل خطر آترواسکلروز

بخش ۱- افزایش کلسترول خون: Hypercholesterolaemia:

۱-۱- افزایش فAMILIAL کلسترول خون: Familial Hypercholesterolaemia:

این بیماری شایعترین بیماری تک ژنی انسان است.

علائم بالینی:

افزایش کلسترول خون از زمان تولد در هتروزیگوتها و هموزیگوتها وجود دارد، اما هموزیگوتها بیماری شدیدتری دارند. غلظت کلسترول خون ۶۰۰-۱۲۰۰ میلی گرم در صد است. معمولا اولین تظاهر بالینی بیماری ظهور گزانتوماست که ممکن است مسطح، توپروز یا تاندینو باشد. گزانتوما بویژه بر روی تاندون آشیل و تاندونهای اکستنسور دستها، نوع توپروز آن بر روی آرنجها، زانوها و سایر جاها، نوع زیر پریوستی آن در زیرزانو در برجستگی استخوان تیبیا و آرنج بروز می کند. گزانتوم پوستی برنگ نارنجی روشن یا زرد است و بر روی باسنها و دستها، پرده بین انگشتی بین انگشتان اول و دوم و گاهی بر روی زبان یا مخاط دهان ظاهر می شود. یک قوس مشابه قوس پیری در قرنیه در افراد هموزیگوت مبتلا قبل از ۱۰ سالگی دیده می شود. نتیجه بالینی بسیار مهم ابتلا به این بیماری، وقوع اترواسکلروز شدید شریان آئورت و شرایین کرونر و عروق محیطی و مغزی بطور زودرس می باشد بطوریکه در بیماران، آنژین بالینی در ۵ سالگی و سکته قلبی در ۱۸ ماهگی و ۳ سالگی گزارش گردیده است و اغلب بیماران تا ۳۰ سالگی بعلت این گرفتاری می

میرند. رسوب گزانتوم بر روی اندوکارد و دریچه های میترا و آئورت منجر به تنگی و نارسایی آنها می شود. حملات راجعه التهاب مفصلی یا تنوسینویت در قوزک پا، مچ دست و مفاصل بین انگشتی پروگزیمال ۱۲-۳ روز طول می کشد و سپس خودبخود خاموش می شود و ممکن است با سدیمانتاسیون بالا همراه باشد. در نوع هتروزیکوت بیماری، گزانتوم تا زمان مرگ توسعه می یابد و بر روی تاندونهای نظیر آشیل روی می دهد. گزانتولاسما^۱ که گزانتوم پلکی است معمولا در هتروزیکوتها و در افرادی با کلسترول طبیعی دیده می شود، اما بندرت در هموزیکوتها مشاهده می گردد. قوس قرنیه هم که در افرادی با متابولیسم چربی طبیعی دیده می شود، در ۱۰٪ هتروزیکوتها تا ۳۰ سالگی و در ۵۰٪ افراد طبیعی بالای ۳۰ سال مشاهده می شود. معمولا تظاهرات بالینی بیماری شریان کرونر در دهه چهارم زندگی بروز می کند.

نقص بیوشیمی: نقص در گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین.

توارث ژنتیکی: در هتروزیکوتها بصورت غالب تظاهر می کند و هموزیکوتها دو کپی غیرطبیعی از ژن ناقص را دارند.

میزان بروز: نوع هتروزیکوت یک مورد در هر ۵۰۰ تولد زنده.

روش تشخیص:

- پلاسما: افزایش کلسترول (در هتروزیکوتها ۳۰۰ میلی گرم در صد و بالاتر، در هموزیکوتها بیش از ۶۰۰ میلی گرم در صد)، تری گلیسرید طبیعی، کاهش لیپوپروتئین با تراکم بالا.
 - سابقه فامیلی مثبت: (بیماری قلبی عروقی و کلسترول بیش از ۲۶۰ میلی گرم در صد در والدین).
 - بررسی فعالیت گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین: در فیبروبلاستها و لنفوسیتها.
- درمان:** در صورتی میزان کلسترول کل بیشتر از ۲۲۰ میلی گرم در صد و میزان لیپوپروتئین با تراکم بالا طبیعی (بیشتر از ۳۵ میلی گرم در صد) باشد، با در نظر گرفتن میزان کلسترول اقدامات زیر لازم می باشد:

^۱ Xanthelasma

- ۱- اگر میزان کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین ۱۵۰-۱۳۰ میلی گرم در صد بود، بایستی مجدداً در عرض ۲ سال چک شود.
- ۲- اگر میزان کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین بیشتر از ۱۵۰ میلی گرم در صد بود، بایستی کلسترول رژیم غذایی محدود شود.
- ۳- اگر میزان کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین علیرغم استفاده از رژیم غذایی بمدت ۱۲-۶ ماه بیشتر از ۱۹۰ میلی گرم در صد باشد یا بطور اولیه بیشتر از ۱۶۰ میلی گرم در صد باشد، دارودرمانی را مد نظر قرار دهید.
- ۴- اگر میزان کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین بیشتر از ۲۵۰ میلی گرم در صد باشد، بیمار بایستی به مرکز بیماری‌های متابولیک انتقال یابد.

جهت رژیم درمانی در هتروزیدگوتها در صورتی که مصرف کلسترول روزانه کمتر از ۳۰۰ میلی گرم باشد، ترکیب چربی مصرفی را تعدیل کنید بطوریکه کمتر از ۱/۳ انرژی مصرفی روزانه از چربی تامین گردد. در میان داروهای پیشنهاد شده رزینهای متصل شونده به آنیون نظیر کلستیرامین و کلستپول که از بازیافت اسیدهای صفراوی جلوگیری کرده و باعث تحریک تشکیل گیرنده های لیپوپروتئین با تراکم پائین می شوند، غلظت کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین را ۲۰-۱۵٪ کاهش می دهند. مقدار دارو بایستی بتدریج افزایش یابد تا روزانه به ۰.۲-۰.۴ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار در ۲-۳ دوز منقسم برسد. در درمان دارویی بیماران، سیتواسترین ۱-۶ گرم روزانه، فیبراتها و مهارکننده های هیدروکسی متیل گلوکوتاریل کوآ (استاتینها) را هم مد نظر داشته باشید. از گروه لوواستاتین و مواستاتین سطوح خونی کلسترول و لیپوپروتئین با تراکم پائین را کاهش داده و گیرنده های لیپوپروتئین با تراکم پائین را بطور معنی داری افزایش میدهند. درمان ترکیبی با کلستیرامین و لوواستاتین، سطوح کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین را ۶۰-۵۰٪ کاهش می دهند. لوواستاتین، استاتینهای طبیعی تعدیل شده بطریق شیمیایی نظیر سیمواستاتین و پراواستاتین یا استاتینهای صنعتی از قبیل آتورواستاتین، سیرواستاتین و فلوواستاتین در درمان هتروزیدگوتها دچار هیپرکلسترولمی فامیلی و سایر انواع هیپرکلسترولمی استفاده می شوند. اثرات جانبی این داروها شامل

سمیت کبدی و آسیب عضلانی است که ممکن است بصورت رابدومیولیز ظاهر کند. افزودن اسید نیکوتینیک به این داروها ممکن است تاثیر آنها را بر روی کلسترول افزایش دهد.

در چند بیمار هتروزیگوت، پیوند کبد میزان کلسترول پلاسما را طبیعی کرده و ضایعات عروق کرونر و گزانتومای بیماران را بر طرف کرده است. روش دیگر درمان، برداشتن لیپوپروتئین با تراکم پائین توسط پلاسمافرز یا آفرز هفتگی یا دو هفته یکبار است که غلظت کلسترول خون را کاهش داده و باعث بهبود ضایعات عروق کرونر و گزانتوما می گردد. از روش آناستموز پورتا-کاو و ژن درمانی نیز در درمان این بیماری می توان استفاده نمود. متاسفانه در هموزیگوتها رژیم درمانی و مصرف دارو موثر نمی باشد.

پیگیری: هر ۳-۶ ماه در طی درمان.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی فعالیت گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین در آمینوسیت‌های کشت شده و بررسی میزان کلسترول در نمونه خون جنینی.

۲-۱- کمبود فامیلی آپو B صد: (FDP): Familial ApoB-100 deficiency

این بیماری مانند نقص گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین است. در هموزیگوت‌های مبتلا، سطح کلسترول و خطر قلبی عروقی نظیر هتروزیگوت‌های مبتلا به هیپرکلسترولمی فامیلی می باشد (قسمتی از عملکرد آپو B توسط آپو E جایگزین می گردد).

نقص بیوشیمی: کمبود آپو B صد.

توارث ژنتیکی: اتوزوم کودامینانت.

میزان بروز: نوع هتروزیگوت آن یک مورد در هر ۷۰۰ تولد زنده.

درمان: مانند نقص گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین است.

۳-۱- سیتواسترولمی یا فیتواسترولمی: (Citosterolaemia Phytosterolaemia)

علائم بالینی: شامل بروز گزانتوم، آترواسکلروز زودرس و گاهی همولیز است. نقص بیوشیمی: جذب روده ای استرولهای مصرفی موجود در ماهیها و گیاهان افزایش یافته و دفع صفاوی آنها کاهش می یابد.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: کلسترول طبیعی تا بسیار بالا، فیتواسترولها و سیتواسترولها بالا.
- گاز کروماتوگرافی- اسپکتروسکوپی جرم: فیتواسترولها و سیتواسترولها بالا.

درمان: رژیم غذایی با کاهش مصرف چربیهای گیاهی و استفاده از رزینهای تعویض آنیون.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۴-۱- سایر انواع افزایش فامیلی کلسترول خون:

Other Hypercholesterolemia:

- بیماری ولمن: بیماری ذخیره استرکلسترول در لیزوزوم است (صفحه ۳۷۹).
- بیماری هیپرلیپوپروتئین a.
- هیپریتا لیپوپروتئینمی.
- هیپرکلسترولمی پلی ژنیک.
- هیپرکلسترولمی ثانویه در کم کاری تیروئید، بیماری کلیه، سندرم کوشینگ، بی اشتهاهی عصبی و آکرومگالی یا افزایش ترشح STH^۱.

^۱ STH (SomatoTrophin hormone)

بخش ۲- افزایش توام کلسترول و تری گلیسرید خون:

Mixed hyperlipidaemia:

۲-۱- هیپر لیپیدمی نوع سه یا دیس بتا لیپوپروتئینی فامیلی:

Hyperlipidaemia Type III (familial dysbetalipoproteinaemia):

علائم بالینی: شامل گزانتوم، گزانتلازما، آترواسکلروز، تغییر رنگ چینهای کف دست برنگ نارنجی.

نقص بیوشیمی: وجود انواعی از آپو E منجر به اشکال در جذب لیپوپروتئین با تراکم متوسط و بقایای لیپوپروتئین ها در کبد می شود.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب در نوع آپو E دو، سایر جهشها در دامنه اتصال گیرنده از نوع اتوزوم غالب هستند.

میزان بروز: یک مورد در هر ۵ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:

- سرم: کلسترول و تری گلیسریدها بالا.

درمان: استفاده از رژیم غذایی و داروهای کاهش دهنده چربیها و درمان سایر عوامل خطر مانند دیابت قندی.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۲-۲- هیپر لیپوپروتئینی فامیلی توام:

Familial Combined hyperlipoproteinaemia:

علائم بالینی: از نظر بالینی خفیف تر از نقص گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین می باشد.

نقص بیوشیمی: نامشخص. تولید بیش از حد لیپوپروتئین با تراکم خیلی پائین وجود دارد.

توارث ژنتیکی: هتروژن.

میزان بروز: یک مورد در هر ۳۰۰ تولد زنده.

روش تشخیص:

- سرم: کلسترول و تری گلیسریدها بالا.
- سابقه فAMILI: مثبت.

درمان: استفاده از رژیم غذایی، استاتینها و کاهش مصرف کربوهیدراتهای با جذب سریع.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۲-۳- سایر هیپر لیپیدمی های توام: Other Mixed hyperlipidaemia:

شامل کمبود لیپاز کبدی است که مشابه نقص در انواع آپو E می باشد.

بخش ۳- افزایش تری گلیسرید خون: Hypertriglyceridaemia:

۳-۱- افزایش فAMILI شیلومیکرون خون (هیپر لیپیدمی نوع یک یا پنج):

Familial chylomicronaemia (hyperlipidaemia type I or V):

این بیماری بعنوان هیپرلیپوپروتئینمی نوع یک هم نامیده می شود. تری گلیسریدها ۸۰-۹۵٪ شیلو میکرونها را تشکیل می دهند.

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی، شیرخوارگی، کودکی و بزرگسالی: اولین علامت بیماری، شیری رنگ بودن خون، سرم یا پلاسماست که در ۲ روزگی، یک هفتهگی یا یک ماهگی مشخص می گردد. ظاهر مشخصه ناشی از زیاد بودن شیلومیکرونهای خون با قرار دادن پلاسما بمدت ۲۴-۱۸ ساعت در ۴ درجه سانتی گراد پدیدار می شود، به اینصورت که شیلومیکرونها به شکل لایه کرم رنگ در بالا ظاهر می شوند و لایه زیری شفاف است (در انواع هیپرلیپوپروتئینمی سه، چهار و پنج هر دو لایه کدر است و در نوع دو، پلاسما شفاف می باشد). نمونه خون بایستی بدنبال ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شده باشد و فرد در عرض دو هفته قبل از آزمایش نبایستی افزایش یا کاهش وزن غیر معمول داشته یا از رژیم غیرمعمول یا داروهای موثر بر چربیها مصرف کرده باشد. شایعترین تظاهر بالینی بیماری، حملات حاد و مکرر دل درد است که بالاخره در همه بیماران رخ می دهد. این حملات می تواند ابتدا در دوره شیرخوارگی، اواسط کودکی و یا دوره بزرگسالی شروع شود. شدت حملات از کولیک شیرخوارگی خفیف تا پریتونیت شدید متغیر است. در اغلب موارد درد تمامی شکم را میگیرد یا در وسط اپی گاستر، ربع فوقانی راست یا چپ شکم احساس می گردد. ممکن است با اسپاسم، رژیدیتی یا حساسیت ریباند، تب و افزایش گلبولهای سفید همراه باشد و حتی باعث وابستگی به مصرف داروهای مخدر شود. همچنین ممکن است با بی اشتها، اتساع شکم، اسهال یا استفراغ همراه باشد. حمله حاد درد همیشه با افزایش چربی خون همراه است و عدم رعایت رژیم غذایی، مصرف غذاهای رایج، عفونت، مصرف الکل، حاملگی و مصرف قرصهای پیشگیری از بارداری موجب بروز دل درد می شوند. بروز پانکراتیت حاد با دل درد شدید، که به پشت یا شانه ها تیر می کشد و تعریق، افت فشارخون، ضعف شدید و شوک از عوارض هیپر شیلومیکرونمی می باشند. بزرگی کبد و طحال بخصوص در شیرخواران و کودکان غالب است و در عرض ۴۸-۲۴ ساعت پس از شروع رژیم بدون چربی، اندازه این اعضاء کاهش می یابد. آمبولی چربی و انواعی از عوارض منسوب به آن از قبیل تشنج، فلج گذرا یا خونریزی گوارشی هم رخ می دهد. در شیرخواران مبتلا تحریک پذیری، رنگ پریدگی یا کم خونی، خونریزی از قسمت تحتانی روده، بزرگی طحال و سابقه فامیلی مثبت، قبل از یکسالگی گزارش می گردد. در نیمی از

مبتلایان، گزانتوم برجسته پوستی بخصوص بر روی باسنها، قسمت‌های پروگزیمال اندامها، سطوح اکستنسور و حتی بر روی گونه‌ها، بر روی غشاهای مخاطی از جمله کام سخت و لوزه‌ها به شکل ندولهای ۵-۱ میلیمتری مسطح یا پلاک مانند زرد رنگ یا با مرکز زرد رنگ یا قرمز رنگ ظاهر می‌شوند. این ضایعات دردناک یا خارش دار نیستند. بثورات حتی در هفته اول زندگی ممکن است ظاهر شوند. این بثورات در عرض چند روز پس از افزایش تری گلیسریدهای پلاسما به بالاتر از سطح ۲ هزار میلی گرم در صد ظاهر شده و با کاهش رژیم این سطوح، سرعت رنگ از دست می‌دهند و ناپدید شدن کامل آنها ۳ هفته بطول می‌انجامد. در این بیماران، گزانتومهای توپروز، تاندینو، مسطح و گزانتولاسها رخ نمی‌دهد. در بالا بودن طولانی چربیهای خون لیپمیا رتینالیس^۱ بروز می‌کند که در آن کل فوندوس چشم، رنگ پریده یا برنگ صورتی کمرنگ شده و ممکن است رفلکس نوری اضافی بر روی عروق دیده شود و شرائین و وریدها سفید شیری بنظر برسند. بدنبال حملات مکرر پانکراتیت ممکن است دیابت یا نارسایی بخش برون ریز لوزالمعده عارض شود. برخی از بیماران کم خونی دارند، امادر آنان افزایش اسید اوریک خون یا منحنی تحمل غیر طبیعی گلوکز رخ نمی‌دهد.

اشکال بیوشیمی: نقص در شکسته شدن تری گلیسریدها از شیلو میکرونها و لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم لیپوپروتئین لیپاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۳۰۰ تولد زنده.

روش تشخیص:

- سرم: تری گلیسریدها شدیداً بالا (۴۰۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم در صد)، کلسترول طبیعی یا بطور متوسط بالا.
- نسبت کلسترول به تری گلیسرید: همیشه کمتر از ۰.۲.
- در الکتروفورز لیپوپروتئین: باند مشخصه شیلومیکرون در مبدا.

^۱ *Lipemia retinalis*

- پلاسما: میزان لیپوپروتئین با تراکم خیلی پائین طبیعی یا کمی بالا، کاهش میزان لیپوپروتئین با تراکم پائین و لیپوپروتئین با تراکم بالا.
- انکوباسیون پلاسما در پلی وینیل پیرولیدون ۳٪: شیلو میکرون ها را از سایر لیپوپروتئین ها تفکیک میکند.

تشخیص افتراقی: نقص آپو C دو است که در آن بیمار دچار پانکراتیت و دل درد می شود، اما بدون گزائتم و بزرگی کبد است. در موارد کمی بزرگی طحال و در نیمی از آنها کم خونی وجود دارد. شایعترین علل پلاسما شیری رنگ ثانویه شامل دیابت، الکلیسم، نفروز، لوپوس اریتماتو سیستمیک، لنفوم یا هیستوسیتوز بدخیم هستند که نقصی در لیپوپروتئین با تراکم پائین ندارند.

درمان: محدودیت مصرف چربیهای اشباع شده و اشباع نشده (کمتر از ۱۵٪ کالری مصرفی بایستی از چربی تامین شود) لازم است، اما محدود کردن تری گلیسریدهای با زنجیره متوسط لازم نیست، زیرا اینها سهمی در ساختن شیلو میکرونها ندارند. در بالغین کمتر از ۵۰ گرم چربی روزانه و در بچه ها ۰.۵ گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار جهت شروع درمان مفید است. از کمبود اسیدهای چرب اساسی و مصرف عواملی که موجب افزایش غلظت تری گلیسریدها می شوند از قبیل الکل، استروئنها، مسدود کننده های گیرنده بتا آدرنرژیک، زولوفت^۱، ایزوترتینوئین و داروهای مدر بایستی پیشگیری شود. در طی حاملگی نیز محدودیت شدید مصرف چربی در رژیم بایستی رعایت شود. در نوزادی با شیلو میکرومی و نارسایی احتقانی قلب، تجویز پلاسمافرز، سطح تری گلیسریدها و عملکرد قلب را به وضع طبیعی بازگردانده است. درمان فاز حاد بیماری شامل آفرز چربی است. در نقص آپو C دو، درمان تجویز آپو C دو بصورت پلاسما یخ زده تازه است. در یک مورد حمله پانکراتیت ناشی از نقص آپو C دو با انفوزیون پلاسما طبیعی انسانی درمان شده است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

^۱ Zoloff

نکته یک: بیماران با پانکراتیت تشخیص داده شده یا دل درد مکرر بایستی از نظر هیپر لیپیدمی غربالگری شوند.

نکته دو: شیرخواران و کودکان مبتلا به پانکراتیت و بیماران مبتلا به پانکراتیت فAMILIAL بایستی از نظر هیپر شیلومیکرومی بررسی شوند.

نکته سه: چربی خیلی بالای پلاسما، میزان بسیاری از مواد محلول در آنرا بطور کاذب کاهش می دهد. مثلا به ازای هر ۰.۹ گرم در صد افزایش تری گلیسریدهای پلاسما، غلظت سدیم ۱٪ کاهش نشان می دهد که نیاز بدرمان ندارد. از طرف دیگر چربی بالا، سطوح هموگلوبین و بیلی روبین خون را افزایش می دهد.

۲-۳- افزایش فAMILIAL تری گلیسرید خون: Familial Hypertriglyceridaemia

علائم بالینی:

در اغلب موارد بدون علامت می باشد. بعنوان سندرم متابولیک همراه با چاقی، اختلال در تحمل گلوکز، افزایش اسید اوریک و پرفشاری خون نیز تظاهر میکند.

نقص بیوشیمی: جهشهایی در ژن لیپوپروتئین با تراکم پائین.

توارث ژنتیکی: احتمالا پلی ژنیک.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: تری گلیسریدها بالا (افزایش شیلومیکرون ها و لیپوپروتئین با تراکم خیلی پائین).

تشخیص افتراقی: شامل دیابت، سندرم کوشینگ، کم کاری تیروئید و بیماری کلیوی است.

درمان: استفاده از رژیم غذایی، کاهش مصرف کربوهیدراتهایی که سریعا جذب می شوند، تجویز داروهای نظیر فیبراتها، نیکوتینامید و روغن ماهی، انجام ورزش منظم و کاهش وزن.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

بخش ۴ - نقائص متابولیسم لیپوپروتئین با تراکم بالا:

Disorders of HDL metabolism:

هیپو آلفا لیپوپروتئینمی (کاهش لیپوپروتئینهای با تراکم بالا یا کاهش آپو A یک) در اغلب موارد فامیلی بوده و عامل خطر مهم اترواسکلروز زودرس می باشد، اما علت آن معمولا واضح نیست. علل ثانویه آن شامل افزایش تری گلیسرید خون، نارسایی کبد، مشکلات روده، التهاب حاد و یا مصرف برخی از داروها مانند استروئیدها می باشد. درمان آن علامتی و از طریق اجتناب از سایر عوامل خطر اترواسکلروز می باشد.

۴-۱- کمبود آپو لیپوپروتئین A یک: Apolipoprotein A1 deficiency:

علائم بالینی:

شامل بروز اترواسکلروز زودرس، گزانتوم، کدورت قرنیه و گاهی آمیلوئیدوز می باشد. توارث ژنتیکی: جهشهایی در ژن آپو A یک با شدت متفاوت، گاهی همراه با آمیلوئیدوز فامیلی.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: کاهش لیپوپروتئین با تراکم بالا و کاهش آپو A یک.

درمان: اجتناب از عوامل خطر اترواسکلروز.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۴-۲- بیماری تانژیر: Tangier Disease:

علائم بالینی:

شامل آسیب اعصاب محیطی متعدد (با علائم ضعف، پارستزی، اختلال در سیستم عصبی خودکار، افتادگی پلک و غیره)، لوزه های نارنجی و هیپرپلاستیک، تغییر رنگ مخاط روده به رنگ نارنجی، بزرگی کبد و طحال و کدورت قرنیه است. نقص بیوشیمی: نقص انتقال داخل سلولی استرهای کلسترول در ماکروفاژها و ایجاد سلولهای کف آلود.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

• سرم: کاهش لیپوپروتئین با تراکم بالا و کاهش آپو A یک، افزایش تری گلیسریدها، کلسترول طبیعی یا پائین.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۴-۳- بیماری چشم ماهی: Fish-eye disease:

علائم بالینی:

شامل کدورت قرنیه، آسیب کلیوی منجر به نارسایی کلیه و کم خونی هیپوکروم است. در بیماری کلاسیک فقط کدورت قرنیه دیده می شود.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: کاهش لیپوپروتئین با تراکم بالا و کاهش آپو A یک، افزایش تری گلیسریدها.
- نسبت کلسترول آزاد به کل: بیشتر از ۰.۷.

درمان: علامتی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۴-۴-۴- افزایش لیپوپروتئین با تراکم بالا: Elevation of HDL:

۴-۴-۴-۱- افزایش فAMILI آلفا لیپوپروتئین خون:

Familial hyperalphalipoproteinaemia :

در این بیماری نقص پروتئین انتقال استرهای کلسترول موجب می شود این استرها در لیپوپروتئین با تراکم بالا باقی بمانند. افزایش سطوح لیپوپروتئین با تراکم بالا دیده می شود. افراد از نظر بالینی بدون علامت بوده و اغلب طول عمر بالا دارند.

۴-۴-۴-۲- افزایش ثانویه لیپوپروتئین با تراکم بالا:

Secondary hyperalphalipoproteinaemia:

علل آن شامل ورزش، مصرف الکل و داروهایی نظیر استروژنهاست.

بخش ۵- نقائص همراه با کاهش کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین و تری گلیسریدها: Low triglyceridaemia & LDL cholesterol:

۱-۵- نبودن فAMILIAL بتا لیپوپروتئین خون: Familial abetalipoproteinaemia:

علائم بالینی:

شامل سوء جذب چربی (مدفوع چرب، استفراغ و اختلال رشد) و کمبود ویتامینهای آ و بی (با علائم آسیب اعصاب محیطی، عدم تعادل، علائم مخچه ای، آسیب شبکیه و عضلات) می باشد.

نقص بیوشیمی: نقص پروتئین انتقال تری گلیسرید میکروزومی. در نتیجه این نقص، انتقال تری گلیسرید بداخل رتیکولوم اندوپلاسمیک دچار اشکال شده و تولید لیپوپروتئینهای حاوی آپو B کاهش می یابد که بنوبه خود ظرفیت انتقال ویتامینهای محلول در چربی و داروها را کم میکند. این امر منجر به اختلال عملکرد گلبولهای قرمز نیز می شود.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: کاهش شدید کلسترول و تری گلیسریدها، فقدان آپو B.
- اسمیر خون محیطی: آکانتوسیتها.
- سرم والدین: کلسترول، تری گلیسریدها و آپو B طبیعی.

درمان: شامل رژیم غذایی با مصرف چربی خیلی کم و تجویز ویتامین بی ۱۰۰ میلی گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار خوراکی و تجویز ویتامینهای آ، د، و کا بطریق عضلانی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۲-۵- کاهش فامیلی بتا لیپوپروتئین خون:

Familial hypobetaipoproteinaemia:

علائم بالینی:

علائم آن مانند آبتا لیپوپروتئینمی فامیلی اما خفیف تر از آن است.

نقص بیوشیمی: نقص در آپولیپو پروتئین B.

توارث ژنتیکی: اتوزوم کودامینانت.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: کاهش شدید کلسترول و تری گلیسریدها، فقدان آپو B.
- اسمیر خون محیطی: آکانتوسیتها.
- سرم والدین: کاهش کلسترول، تری گلیسریدها و آپو B.

درمان: نظیر آبتا لیپوپروتئینمی فامیلی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۳-۵- بیماری آندرسون: Anderson disease:

علائم بالینی:

شامل سوء جذب چربی، اختلال رشد و کمبود ویتامینهای محلول در چربی می باشد.

نقص بیوشیمی: احتمالاً نقص در تجمع شیلومیکرونها در سلولهای روده.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: کاهش کلسترول، تری گلیسریدها، آپو B و آپو A یک.
 - سلولهای روده: حاوی قطرات چربی.
- درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.