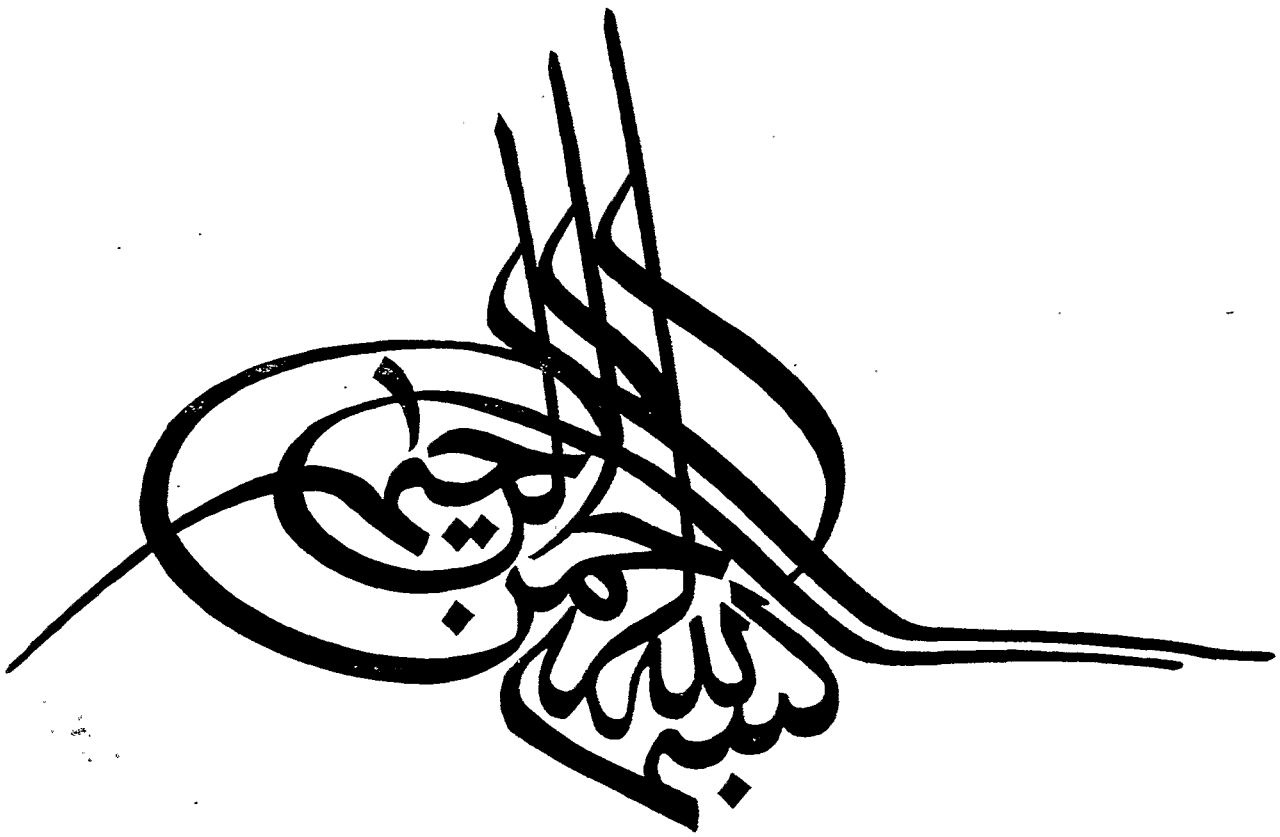

٩٤٥٠٦

دانشگاه آزاد اسلامی

واحد پزشکی تهران

پایان نامه دکتری حرفه ای

عنوان :

بررسی اثر عصاره گیاه آدمک (Biebersteinia multifida DC **) بر روی سطح کلسترول** HDL , LDL

استاد راهنما :

سرکار خانم دکتر خاکپور

۱۳۸۶/۱۲/۲۴

استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر شجاعی

نگارنده :

فاطمه فروغی

۹۴۵۰۶

با سپاس از :

اساتید گرانقدر سرکار خانم دکتر خاکپور و

سرکار خانم دکتر شجاعی

و

تمامی کسانی که در نگارش این پایان نامه مرا یاری دادند .

تقدیم به :

پدر و مادرم

چکیده

اثر عصاره ریشه گیاه Biebersteinia Multifida DC روی HDLو LDL .

ریشه گیاه Biebersteinia Multifida DC ,گیاه بومی ایران,که به صورت موضعی برای درمان اختلالات عضلانی_استخوانی در طب سنتی استفاده می شده است.

اثرات ضد التهابی و ضد درد عصاره ریشه گیاه در دانشگاه تهران مورد مطالعه قرار گرفته است.

در این تحقیق اثر عصاره ریشه گیاه به صورت گاواژ روزانه ۱۰,۵, ۴ mg/kg در ۳۰ روز بر روی سطح HDLوLDL پلاسمای موش نر سوری مطالعه شده است.

نتایج نشان داد که میزان ۱۰ mg/kg از عصاره ریشه بطور معنی داری سطح LDL پلاسما را کاهش داد ولی اثر معنی داری روی سطح HDL نداشته است.

۱۳۸۶/۱۲/ ۰ ۱

فهرست مطالب

بخش اول

فصل اول : لیپیدها ۱

مقدمه ۱

فیزیولوژی لیپو پروتئین پلاسما ۲

ارزیابی غلظت لیپوپروتئین های پلاسما ۶

علل افزایش LDL ۱۰

هایپر کلسترولمی پلی ژنتیک ۱۰

هایپر کلسترولمی پلی ژنتیک خانوادگی ۱۱

اختلالات ثانویه متابولیسم لیپو پروتئین ۱۵

چاقی ۱۵

دیابت ۱۶

بیماری تیروئید ۱۶

اختلالات کلیوی ۱۷

اختلالات کبدی ۱۸

الکل ۱۸

استروژن ۱۹

سندروم کوشینگ ۱۹

داروها ۱۹

غربالگری ۲۰

درمان ۲۱

درمان غیر دارویی ۲۱

درمان دارویی ۲۳

داروها ۲۷

مهار کننده های HMG-COA ردوکتاز ۲۷

جدا کننده های اسید صفراوی (رزین ها) ۲۹
اسید نیکوتینیک (نیاسین) ۳۱
مشتقات اسید فیبریک (فیبراتها) ۳۳
اسید های چرب لگاریتم (روغن ماهی) ۳۵
مهار کننده های جذب کلسترول ۳۶
سایر رویکردها ۴۰
لیپیدها و بیماریهای عروقی ۴۵
فصل دوم: گیاه آدمک ۴۸

بخش دوم

حیوانات آزمایشگاهی و روش نگهداری آنها ۵۱
روش تهیه عصاره گیاهی ۵۲
جمع آوری و خشک کردن گیاه ۵۲
روش تهیه عصاره هیدروالکلی گیاه آدمک ۵۲
روش تصفیه و جدا سازی عصاره ۵۳
گروه های تجربی ۵۴
تشریح و خونگیری حیوانات ۵۵
روشهای آماری مورد استفاده ۵۵

بخش سوم

نتایج تحقیق ۵۶

بخش چهارم

بحث و نتیجه گیری ۶۰
فهرست منابع ۶۷

بخش اول

مقدمه

فصل اول : لیپیدها

فصل دوم : گیاه آدمک

فصل اول

لیپیدها

لیپید ها

مقدمه

لیپو پروتئیدها ترکیباتی از لیپید و پروتئین هستند که وجود آنها برای نقل و انتقال کلسترول تری گلیسید ها و ویتامین های محلول در چربی ضروری است . لیپوپروتئین های پلاسما را بر اساس چگالی نسبی آنها به ٥ دسته اصلی تقسیم می کنn : کیلومیکرون ها ، لیپوپروتئین های بسیار کم چگال (VLDL) . HDL کوچکترین و متراکم ترین لیپوپروتئین های با چگالی متوسط (IDL) ، لیپوپروتئین های کم چگالی (LDL) و لیپوپروتئین های پر چگال (HDL).HDL کوچکترین و متراکم ترین لیپوپروتئین هاست ، در حالی که کیلو میکرون ها و VLDL بزرگترین ذرات لیپو پروتئینی هستند و کمترین چگالی را دارند . بیشتر تری گلیسیرید ها که کیلو میکرون ها یا VLDL جا به جا می شوند و اکثر کلسترول به صورت استر های کلستریل در LDL و HDL حمل می شود .

فیزیولوژی لیپوپروتئین پلاسما

مردان و زنان نرمال ، روزانه 80-120gr چربی مصرف می کنند . چربی رژیم غذایی توسط لیپاز پانکراسی هیدرولیز شده، پس ازجذب از طریق سلول های مخاطی بوده به صورت شیلومیکرون ها به داخل لنفاتیک های مزانتریک ترشح می گردد . در موارد مصرف بیش از حد کالری رژیم غذایی ، اسید های چرب آزاد پلاسمایی اضافی توسط کبد به TG تبدیل می گردد و روزانه 10-30gr به صورت لیپوپروتئین با دانسیته بسیار کم (VLDL) به داخل پلاسما ترشح می شود . این فرآیند توانایی افزایش TG 1000mg/dl دیگر را فراهم می آورد . شیلومیکرون و VLDL . آپولیپوپروتئین (apocII) را از لیپو پروتئین های با دانسیته بالا (HDL) کسب می کنند . a.po.c.II یک کوفاکتور حیاتی برای لیپو پروتئین لیپاز (LPL) است که بر روی اندرتلیوم مویرگی عضله و بافت آدیپوز قرار می گیرد . پس از هیدرولیز TG های شیلو میکرونی و VLDL فسفولیپید ، کلسترول و آپو پروتئین ها به HDL انتقال

یافته ، میزان توده HDL را افزایش می دهند . بقایای به جا ماند . از هیدرولیزTG های شیلومیکرونی به سرعت توسط کبد پاک شد . بطور طبیعی در پلاسما تجمع نمی یابند . این فرایند توسط آپولیپوپروتئین E (APOE) واقع بر سطح شیلومیکرون صورت می گیرد که به پروتئوگلیکانهای هیاران سولفات اتصال یافته ، سبب ایجاد کلیرانس بقایای شیلومیکرون از جریان خون می گردد . سپس apoE واقع بر سطح شیلو میکرون در غشای هپاتوسیت به صورت اختصاصی با پروتئین وابسته به رسپتور لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) که به اختصار LRP نامیده می شود . اتصال یافته وارد سلول می گردد . مقداری از بقایای VLDL (۵۰-۳۰٪) نیز مستقیما توسط کبد پاک شده ، بقیه آن به لیپوپروتئین با دانسیته متوسط (IDL) تبدیل می گردد . بطور طبیعی IDL از طول عمر کوتاهی برخوردار است و با عمل لیپاز به محصول نهایی کاتابولیسم VLDL یعنی LDL تبدیل می شود. در

مقایسه با VLDL که به مدت ۲۰ دقیقه در پلاسما باقی می ماند ، LDL به مدت ٤-۲ روز را در گردش خون سپری می کند.

هرچند LDL ۷۰ درصد کلسترول توتال پلاسما را تشکیل می دهد اما این ماده در واقع یک زباله متابولیک است . اغلب کلیرانس LDL از پلاسما هنگامی رخ می دهد که apob واقع بر روی سطح LDL به رسپتور E و B (رسپتور LDL) موجود در غشای بسیاری از بافت ها و خصوصا کبد اتصال می یابد . در حدود ۷۵درصد LDL از مسیر رسپتور ، LDL پاک می شود و تقریبا ۲/۳ این کار در کبد صورت می گیرد .

HDL توسط روی و کبد به داخل پلاسما ترشح می گردد . HDL با کمک یک انتقال دهنده نوار اتصال ATP کلسترول و فسفو لیپید دفع شد . از سلول را می پذیرد . این فرآیند تولید HDL حیاتی می باشد . ابتدا کلسترول بر سطح HDL جذب می گردد . در این مکان کلسترول به عنوان سوبسترای آنزیم لیسیتین کلسترول اسیل ترانفراز (LCAT) محسوب می شود . LCAT یک

اسید چرب را از فسفایدیل کولین به گروه ۳ هیدروکسیل کلسترول انتقال می دهد . این مساله موجب ساخته شدن کلستریل استر هایی می شود که از سطح HDL به داخل هسته هیدروفیل HDL حرکت می نماید . سپس سطح HDL به منظور جذب کلسترول های بیشتر از سلول های دیگر لیپو پروتئین ها ، تخلیه می گردد . کلستریل استرهای واقع در هسته HDL می توانند برداشته شده و به پروتئین پلاسما انتقال یابند . این مواد منبع اصلی کلستریل استرهای موجود در شیلومیکرون ها ، VLDL و LDL است .

ارزیابی غلظت لیپو پروتئین های سرم

در کودکان دارای والدین مبتلا به هایپر لیپیدمی یا بیماری عروق کروز که بیماری آنها پیش از ۵۵ سالگی بروز نمود . باید سطح کلسترول اندازه گیری شود . بیمار یابی روتین کودکان توصیه نمی گردد . تمامی بالغین در دهه دوم زندگی خود ، از نظر میزان سطح کلسترول توتال و کلسترول HDL سرم مورد ارزیابی قرار گیرند .

در مواردی که مقادیر کلسترول توتال پایین تر در هر موقعی از روز کمتر از 200 mg/dl باشد تا مدت ۵ سال نیازی به بررسی مجدد نخواهد داشت . سطح بالاتر از 200 mg/dl ، ضرورت اندازه گیری کلسترول TG و کلسترول HDL را پس از یک دوره ناشتای ۱۴ ساعته ایجاب می نماید . بالغینی که دارای بستگان درجه اول مبتلا به بیماری عروقی یا اختلال لیپید هستند ، انجام تست های مشابه کاربرد خواهد داشت سطح کلسترول HDL پایین تر از 35 mg/dl در مردان و کمتر از 45mg/dl در زنان احتمال افزایش

خطر را به وضوح نشان می دهد . چنانچه سطح TG بالاتر از 500mg/dl باشد ، لازم است درمان اختصاصی هایپرتری گلیسیریدمی اعمال گردد.

بالاترین سطوح کلسترول توتال که تاکنون به ثبت رسیده اند (600-2000 mg/dl) معمولا ناشی از افزایش شیلو میکرون ها و VLDL می باشند .

بنابراین افزایش سطوح کلسترول را نمی توان بدون آگاهی از سطوح TG تفسیر نمود .

در مواردی که سطوح TG پایین تر از 400 mg/dl می باشند ، کلسترول LDL از رابطه زیر محاسبه می گردد .

LDL-C=Total C- (HDL-C+VLDL-C)

C = کلسترول

= Total C-(HDL-C+TG/5)

به نظر می رسد افزایش سطوح HDL ، در برابر ایجاد بیماری کرونری قلب (CHD) نقش محافظت کننده بر عهده دارد و نیازمندان درمان نخواهد بود .

سطوح پایین HDL نیاز به تعدیل تهاجمی فاکتور های دیگر ، حتی افزایش مختصر LDL (بیش از 130 mg/dl) را ایجاب می نماید .

رویکرد بالینی در موارد افزایش سطوح LDLC در بالغین فاقد بیماری کروز قلب (CHD)

سطحLDL-C	رویکرد
<130 mg/dl	مطلوب : هر ۵ سال تکرار شود
130-159 mg/dl	رژیم
160-189 mg/dl	رژیم ، در صورت وجود دو ریسک فاکتور دارو ها در نظر گرفته شوند .
190-220 mg/dl	رژیم شدید درودان زیر ۳۵ سال و زنان بس از یائسگی ، رژیم و دارو درگیران

ریسک فاکتور های CHD : مردان بالای ٤٥ سال ، زنان یائسگی بدون جایگزینی استروژن ، سابقه خانوادگی بروز CHD قبل از ٥٥ سال مصرف سیگار ، HTN ، DM ، HDL-C ، کمتر از ٣٥ ، در صورت وجود HDL-C بالاتر از ٦٠عداد رلیک فاکتور های یک واحد کم شود .

علل افزایش LDL

هایپرکلسترولمی پلی ژنتیک

میزان کلسترول توتال یک فرد ، بطور متوسط میانگین مقادیر مربوط به والدین وی می باشد . بنابراین در حدود ۷۰-۶۰٪ سطوح کلسترول یا LDL به صورت ژنتیکی تعیین می گردد و باقیمانده آن به سن و جنس ، رژیم غذایی و فاکتور های دیگر وابسته است . نوع تاثیر این عوامل ژنتیکی هنوز مشخص نمی باشد .

افراد دارای مقادیر بالاتر از حد نرمال ، در خط بروز CHD می باشند و ۵۰ درصد بالایی این طیف در حدود ۸۰ درصد موارد CHD را شامل می شوند . بیماران واقع در ۲۵ درصد فوقانی طیف باید به عنوان اهداف درمانی توسط رژیم غذایی یا حتی مداخلات دارویی قرار گیرند .

هایپر کلسترولمی خانوادگی (FH)

FH یک اختلال اتوزوم غالب است که با افزایش LDL.C پلاسما همراه با طبیعی بودن TG ، گزانتوم های تاندومی ، و آترو اسکلروز کرونری زودرس مشخص می گردد .

FH به دلیل بیش از ۷۵۰ جهش درژن گیرنده LDL بوجود می آید و میزان برآن در جمعیت های خاصی بیشتر است . (نظیر آفریقایی ها ، مسیحیان ، لبنان و فرانسویان کانادا)

افزایش سطح LDL-C در FH به دلیل تاخیر در کاتابولیسم LDL و ذرات پیش ساز آن از خون رخ می دهد که سبب افزایش میزان تولید LDL می گردد . هموزیگوت های FH در مقایسه با هتروزیگوت های FH ، میزان درگیری بیشتری دارند .

شکل هموزیگوت FH تقریبا در یک مورد از هر یک میلیون نفر در سراسر جهان رخ می دهد . بیماران هموزیگوت FH را بر اساس مقدار فعالیت