

بیوشیمی برای دانشجویان پزشکی (بیوشیمی بالینی)

مترجمین

مریم داودی- فوزیه سلیمی

زهره شفیعی‌زاده- زهرا شفیعی‌زاده

مصطفی لکزایی- هیمن مرادی سردره



موسسه علمی انتشاراتی سنا



فصل اول: آنزیم‌شناسی بالینی و بیومارکرها	۷
آنزیم‌شناسی بالینی	۷
بیومارکرهاى قلبی	۸
پروفايل‌هاى آنزیمی در بیماری‌های کبدی	۱۴
آنزیم‌ها به عنوان عوامل درمانی	۲۰
آنزیم‌های مورد استفاده در تشخیص	۲۱
مطالعات مورد بالینی	۲۲
مرورى سریع بر فصل ۱	۲۳
فصل دوم: تنظیم گلوکز خون؛ انسولین و دیابت ملیتوس	۲۴
تنظیم گلوکز خون	۲۴
روش‌های آنزیمی	۲۹
مواد احیاکننده در ادرار	۳۴
گلوکوزاوری هایپر گلیسمیک	۳۶
مکانیزم عمل انسولین	۴۱
هورمون‌های افزایش قندخون	۴۴
دیابت ملیتوس	۴۷
عوارض متابولیکی حاد	۵۲
مطالعات مورد بالینی	۶۰
مرورى سریع بر فصل ۲	۶۴
فصل سوم: هایپرلیپیدمی و بیماری‌های قلبی - عروقی	۶۵
اهمیت بالینی کلسترول	۶۷
آترواسکلروز	۶۷
آنفارکتوس میوکارد (MI)	۶۹
پروفايل لیپیدی پلاسما	۶۹
ریسک فاکتورهای آترواسکلروز	۶۹
پیشگیری از آترواسکلروز	۷۵

هیپولیوپروتئینمی	۸۰
هایپرلیپیدمی	۸۱
مطالعات موارد بالینی	۸۴
مروری سریع بر فصل ۳	۸۶
فصل چهارم: تست‌های عملکرد کبد و معده	۸۷
عملکردهای کبد	۸۸
تظاهرات بالینی در اختلال عملکرد کبد	۹۰
مارکرهای اختلال عملکرد کبدی	۹۷
تست‌های براساس عملکرد سنتتیک کبد	۱۰۲
تست‌هایی براساس آنزیم‌های سرمی (پانل آنزیم‌های کبدی)	۱۰۴
مارکر بیماری انسدادی کبد	۱۰۶
تست‌های ظرفیت متابولیکی کبد	۱۰۷
تنظیم ترشح اسید	۱۱۲
سایر تست‌های آزمایشگاهی بالینی مرتبط	۱۱۴
تست‌های عملکرد پانکراس	۱۱۵
مطالعات مورد بالینی	۱۱۳
مروری سریع بر فصل ۴	۱۱۵
فصل پنجم: تست‌های عملکرد کلیه	۱۱۶
تست‌های عملکردی کلیه	۱۱۶
ترکیبات غیر طبیعی ادرار	۱۲۱
عملکرد گلومرول	۱۲۲
مارکرهای میزان فیلتراسیون گلومرولی	۱۲۵
ترکیبات غیر طبیعی ادرار	۱۲۶
خصوصیات شیمیایی ادرار	۱۲۷
خون	۱۲۸
مارکرهای میزان فیلتراسیون گلومرولی	۱۳۰
آزمایش کلیرانس کراتینین	۱۳۲
تفسیر کلیرانس کراتینین	۱۳۴
تست کلیرانس اوره	۱۳۷
سطح اوره خون	۱۳۸
آزمایش‌هایی برای عملکرد توبولی	۱۴۳
مطالعات مورد بالینی	۱۴۳
مروری سریع بر فصل ۵	۱۴۶

۱۴۷	فصل ششم: پروتئین‌های پلاسما
۱۴۸	الکتروفورز
۱۵۵	الگوهای غیر نرمال در بیماری‌های کلینیکی
۱۵۶	آلبومین
۱۵۷	فعالیت‌های آلبومین
۱۵۸	کاربردهای بالینی
۱۵۹	هیپر گاما گلوبولینمی
۱۶۱	اهمیت بالینی پروتئین‌های ناقل پلاسمایی
۱۶۲	پلی مورفیسم
۱۶۳	خصوصیت بالینی
۱۶۳	آلفا- ۱- آنتی تریپسین
۱۶۴	سیروز کبدی
۱۶۶	اختلالات انعقادی
۱۶۴	مطالعات مورد بالینی
۱۶۶	مروری سریع بر فصل ۶
۱۶۷	فصل هفتم: تعادل اسید- باز و PH
۱۶۸	اسیدها و بازها
۱۷۰	بافرها
۱۷۱	تعادل اسید- باز
۱۷۴	تنظیم تنفسی pH
۱۷۴	تنظیم کلیوی pH
۱۷۸	بافرهای سلولی
۱۷۹	دسته‌بندی اختلالات اسید- باز
۱۸۸	پاتولوژی شیمیایی اختلالات اسید- باز
۱۹۴	اسیدوز تنفسی
۱۹۱	مطالعات مورد بالینی
۱۹۳	مرور سریع فصل ۷
۱۹۴	فصل هشتم: الکترولیت و تعادل آب
۱۹۵	ورود و خروج آب
۱۹۵	اسمولالیته مایع خارج سلولی
۲۰۴	اسمولالیته مؤثر
۲۰۷	کاهش ایزوتونیک
۲۱۵	مطالعات مورد بالینی

۲۱۸		مروری سریع فصل ۸
۲۱۹		فصل نهم: مایعات بدن (شیر، CSF، مایع آمنیوتیک، مایع آسیت)
۲۱۹		شیر
۲۲۱		مایع مغزی- نخاعی (CSF)
۲۲۳		مایع آمنیوتیک
۲۲۴		مایع آسیتیک
۲۲۵		فصل دهم: بیماری‌های متابولیک
۲۲۵		تشخیص قبل از تولد
۲۳۳		مشاوره ژنتیکی
۲۳۰		غربالگری نوزادان
۲۳۱		بررسی‌های آزمایشگاهی برای تشخیص اختلالات متابولیک
۲۴۳		آزمایش‌های غربالگری ادرار
۲۳۹		مطالعات مورد بالینی
۲۴۱		فصل یازدهم: رادیکال‌های آزاد و آنتی اکسیدان‌ها
۲۴۳		تولید رادیکال‌های آزاد
۲۴۴		سیستم‌های زباله روب رادیکال آزاد
۲۴۶		اهمیت بالینی
۲۵۰		نقش آنتی اکسیدان‌ها

فصل اول: آنزیم‌شناسی بالینی و بیومارکرها

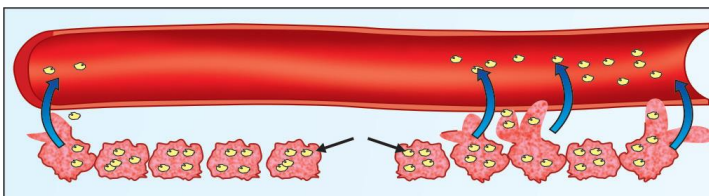
فصل در یک نگاه

پس از مطالعه این بخش خواننده قادر خواهد بود به سؤالاتی در رابطه با موضوعات زیر پاسخ دهد:

- ❖ لاکتات دهیدروژناز
- ❖ کولین استراز
- ❖ کراتین کیناز
- ❖ گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز
- ❖ آلکالن فسفاتاز
- ❖ آمیلاز و لیپاز
- ❖ اسید فسفاتاز
- ❖ آنزیم‌هایی که به عنوان عامل درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند
- ❖ آنتی ژن اختصاصی پروستات

آنزیم‌شناسی بالینی

پلاسما دارای تعداد بسیار زیادی از آنزیم‌های دارای عملکرد است که به طور فعال به درون پلاسما ترشح می‌شوند، به عنوان مثال می‌توان آنزیم‌های انعقاد خون را نام برد. به عبارت دیگر، مقادیر بسیار کمی از آنزیم‌های فاقد عملکرد در پلاسما وجود دارند که ناشی از استهلاک طبیعی سلول‌های بافت‌های مختلف بدن هستند. در حالت طبیعی، مقادیر این آنزیم‌ها در خون بسیار کم است؛ اما در طول مرگ سلولی (نکروز) یا در طول بیماری‌ها، شدیداً افزایش می‌یابند (شکل ۱،۱). علاوه بر این، سنجش این آنزیم‌ها در تشخیص بیماری‌ها بسیار کمک کننده است.



شکل ۱،۱: افزایش مقادیر پلاسمایی آنزیم‌های داخل سلولی در اثر آسیب سلول

بیومارکرهای قلبی

هر بیومارکر، یک تست آزمایشگاهی بالینی است که در شناسایی عملکرد بد یک اندام، کمک کننده است. بیومارکرهای قلبی مورد استفاده برای شناسایی بیماری های قلبی عبارتند از:

۱. سندرم حاد کرونری ناشی از ایسکمی میوکارد قلب
۲. نارسایی احتقانی قلب ناشی از اختلال عملکرد بطن ها (کادر ۱،۱).
- مارکرهای مختلفی مورد استفاده قرار می گیرند تا:
۱. ایسکمی میوکارد قلبی را در سریع ترین زمان ممکن شناسایی کنند.
۲. بر پیشرفت شرایط بیماری نظارت کنند.
۳. خطر اختلال عملکرد قلب را پیش بینی کنند.

کادر ۱،۱ در موارد زیر مارکرهای قلبی مورد ارزیابی قرار می گیرند:

۱. هر گونه درد قفسه سینه
۲. آنژین ناپایدار
۳. تغییرات مشکوک ECG
۴. سابقه انفارکتوس قلبی
۵. برقراری مجدد جریان عروق کرونر به دنبال جراحی
۶. بیمارانی با افزایش فشارخون و دیس پنی

معمول ترین بیومارکرهای مورد استفاده برای تشخیص سریع انفارکتوس میوکارد حاد عبارتند از:

۱. تروپونین های قلبی TnI و TnT
۲. کراتین کیناز CK-MB
۳. از این ها، تروپونین ها و CK-MB، حساس ترین و اختصاصی ترین مارکرها هستند، درحالی که میوگلوبین با وجود حساس بودن، غیر اختصاصی می باشد (سایر مارکرها در کادر ۲،۱ آورده شده اند).

کادر ۲،۱ مارکرهای مربوط به بیماری های قلبی

سنجش دوره های آنزیم های قلبی زیر، معمولاً برای تعیین پیش آگهی انجام می گیرد (کادر ۱،۱). هیچ مارکری به تنهایی نمی تواند به طور موفقیت آمیزی بروز MI را در ۶ ساعت اول، تعیین یا رد کند.

۱- کراتین کیناز (CK-MB)

۲- تروپونین I قلبی (CTI) و تروپونین T قلبی (CTT) که این ها آنزیم های حقیقی نیستند.

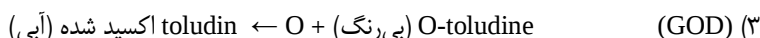
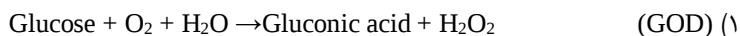
۳- پپتید ناتریورتیک مغزی (BNP)، که مارکری قابل اعتماد برای عملکرد بطنی است.

۴- لاکتات دهیدروژناز (LDH) و آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) که در گذشته و در بالین، به عنوان

مارکرهای عملکرد میوکارد قلب و نه بیشتر مورد استفاده قرار می گرفتند.

آنزیم‌های تثبیت شده

آنزیم‌ها تثبیت شده‌اند و یا از طریق اتصالشان به یک ماتریکس نامحلول مثل دانه‌های پلاستیکی یا نوارهای سلولزی به شکل نامحلول درآمده‌اند. این نوارها برای شناسایی مواد غیرطبیعی در خون و یا ادرار مورد استفاده قرار گرفته‌اند. برای مثال، یک نوار کاغذی پوشیده شده با گلوکز اکسیداز (GOD) و پراکسیداز (POD) تثبیت شده، برای شناسایی گلوکز در ادرار استفاده شده است که در آن واکنش زیر اتفاق می‌افتد:



به همین شکل آنزیم تثبیت شده اوره آز، هگزوکیناز، آمیلاز و غیره برای اهداف تشخیصی مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

موضوعات مرتبط

مطالعات مورد بالینی

مورد بالینی ۱،۱

بیماری با درد حاد قفسه سینه به مدت نیم ساعت مراجعه کرده است. گزارش آنالیز بیوشیمیایی عبارت است از گلوکز خون $۳۵۰ \text{ mg} \%$ ، کلسترول سرم $۲۸۸ \text{ mg} \%$ ، $\frac{\text{U}}{\text{L}}$ SGOT ۱۵. اگر CPK و LDH بالا می‌باشند. تشخیص احتمالی شما چیست؟ چه مارکرهای دیگری را که می‌توان در این مورد بررسی کرد؟

مورد بالینی ۲،۱

یک خانم چاق ۴۰ ساله با شکایت از تهوع شدید، استفراغ و درد شکمی به مرکز اورژانس مراجعه می‌کند. محل درد در ناحیه اپی‌گاستر و ربع فوقانی راست واقع شده است. درد او در حال حاضر پایدار و شدید است درحالی‌که پیش از این تنها بعد از خوردن غذاهای چرب به‌صورت متناوب و کرامپ شکمی وجود داشت. در معاینه، دارای درجه حرارت $37/8^\circ \text{C}$ با علائم حیاتی طبیعی بود. دارای تندرینس شدید در ناحیه اپی‌گاستر و ربع فوقانی راست است. تا حدودی سفت شدگی ماهیچه‌های ناحیه شکمی وجود دارد. ناحیه شکمی بیمار نرم و بدون هیچ ورم و صداهای روده‌ای فعالی است. به استثنای تست‌های عملکرد کبد، شمارش گلبول‌های سفید و آمیلاز سرمی که زیاد شده‌اند، سایر مقادیر آزمایشگاهی طبیعی می‌باشند. آزمایش فراصوت کیسه صفرا، وجود تعداد زیادی سنگ صفرا و ضخیم شدن دیواره کیسه صفرا را نشان می‌دهد. محتمل‌ترین تشخیص چیست؟ نقش آمیلاز در هضم چیست؟

پاسخ مورد بالینی ۱،۱

آنفارکتوس میوکارد، تروپونین‌های قلبی، میوگلوبین.

پاسخ مورد بالینی ۲،۱

تشخیص: پانکراتیت سنگ کیسه صفرا

نقش آمیلاز: آنزیمی برای متابولیسم کربوهیدرات‌ها که برای هضم گلیکوژن و نشاسته مورد استفاده قرار می‌گیرد.

در IGT، مقدار گلوکز پلاسمایی ناشتا بین $126 - 110 \frac{mg}{dL}$ و سطح گلوکز دو ساعت بعد بین $200 - 140 \frac{mg}{dL}$ است (شکل ۲،۴).

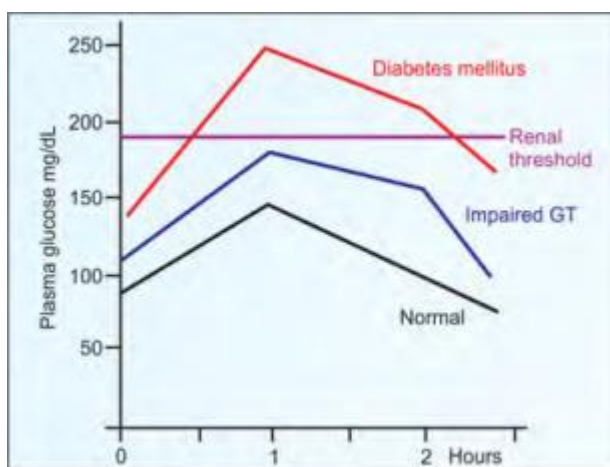
از آنجا که IGT به میزان ۲ درصد بیماران در سال به دیابت پیشرفت می‌کند، چنین افرادی نیازمند پیگیری دقیق‌اند.

اختلال قندخون ناشتا (IFG)

در این شرایط، درحالی‌که مقدار گلوکز ۲ ساعته در محدوده طبیعی است (کمتر از $140 \frac{mg}{dL}$)، قند پلاسمای ناشتا از حالت طبیعی، بالاتر است (بین $126 - 110 \frac{mg}{dL}$). این افراد نیاز به هیچ درمان سریعی ندارند اما باید به‌طور مداوم مورد بررسی قرار گیرند.

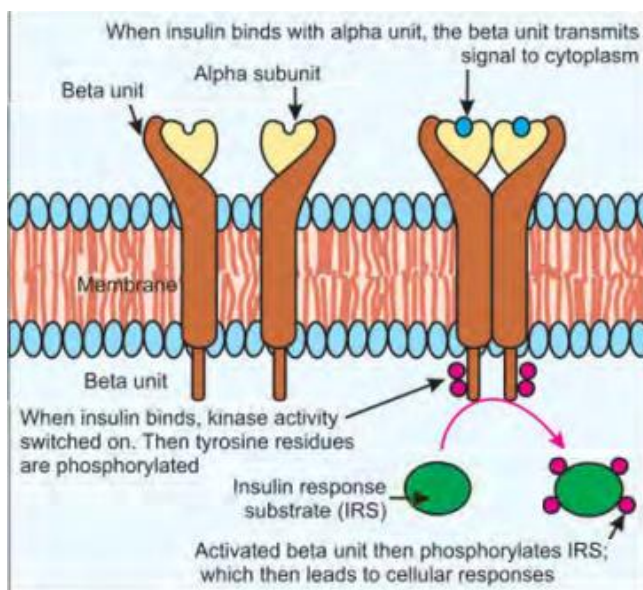
دیابت بارداری (GDM)

این اصطلاح زمانی استفاده می‌شود که عدم تحمل کربوهیدرات برای اولین بار در طول یک بارداری تشخیص داده شود. یک بیمار دیابتی اگر باردار شود در این طبقه‌بندی قرار نمی‌گیرد. در تمام زنان، پیش از زایمان، یک تست چالش گلوکز بین هفته‌های ۲۲ و ۲۴ بارداری با دادن یک‌بار گلوکز خوراکی ۵۰ گرمی، صرف‌نظر از زمان، انجام می‌گیرد. اگر مقدار گلوکز ۲ ساعته بیشتر از $140 \frac{mg}{dL}$ باشد، آزمایش مثبت است. یک آزمون OGTT با ۷۵ گرم گلوکز برای تأیید یا رد GDM باید انجام گیرد. برخی از متخصصین زنان - زایمان ترجیح می‌دهند که تنها یک OGTT را بدون تست غربالگری، با ۷۵ گرم گلوکز انجام دهند. در این موارد، ۳ نمونه خون در حالت ناشتا، ۱ ساعت و دو ساعت بعد از دریافت گلوکز، جمع‌آوری می‌شود. زنانی با GDM در معرض خطر فزاینده ابتلا به دیابت هستند. GDM در ارتباط با افزایش وقوع مرگ‌ومیر نوزادان است. هایپرگلیسمی مادر باعث می‌شود تا جنین انسولین بیشتری را ترشح کند که منجر به تحریک رشد جنینی و افزایش وزن او می‌گردد. بعد از زایمان، این زنان باید ارزیابی مجدد شوند.



شکل ۴،۲: آزمون تحمل گلوکز خوراکی

زیرواحدهای آلفا (۱۳۵ kD) در سمت خارج سلولی قرار دارند و مسئول اتصال به انسولین اند. زیرواحدهای بتا (۹۵ kD) غشا گذر هستند و در سمت سیتوپلاسمی قرار گرفته‌اند (شکل ۷،۲). زیر واحد بتا دارای فعالیت تیروزین کینازی است (گیرنده تیروزین کینازی). در چاقی، تعداد گیرنده‌ها کاهش یافته و بافت هدف نسبت به انسولین حساسیت کمتری نشان می‌دهد (دیابت ملیتوس ۲).



شکل ۷،۲: گیرنده انسولین

هدایت سیگنال

انسولین به زیر واحد آلفای گیرنده متصل می‌شود. الیگومریزاسیون گیرنده منومر، در اطراف لیگاند متصل شده (انسولین) اتفاق می‌افتد که این فرآیند باعث شروع فعالیت تیروزین کینازی زیر واحد بتا می‌شود. اتوفسفریلاسیون و فعال‌سازی گیرنده، روی ریشه‌های تیروزینی خاصی اتفاق می‌افتد. فعال‌سازی گیرنده تیروزین کینازی انسولین، یک آبشار کینازی را راه می‌اندازد. ناحیه فسفریله شده به‌عنوان ناحیه اتصال برای سوبستراهای گیرنده انسولین، IRS1 و IRS2 که پروتئین‌هایی با موتیف ساختاری مشترک‌اند، عمل می‌کند.

یک کیناز لیپیدی، PI3 (فسفواینوزیتید ۳ کیناز) به نواحی فسفریله بر روی IRS1 متصل می‌شود که فسفاتیدیل اینوزیتول دی فسفات (PIP2) را به PIP3 (فسفاتیزیل اینوزیتول-۳،۴،۵-تری فسفات) تبدیل می‌کند. در عوض PIP3 یک PDK1 (کیناز وابسته به PIP3) را فعال می‌کند که از طریق فسفوریلاسیون، کینازهایی مانند Akt (پروتئین کیناز B) را فسفریله و فعال می‌کند. PKB فعال، GLUT4 را در سطح سلول فراخوانده و سنتز گلیکوژن را با عمل خود از طریق GSK3، تحریک می‌کند. سیگنالینگ انسولین توسط فسفاتازهای پروتئینی خاصی پایان می‌پذیرد که پروتئین‌ها و لیپیدها را به حالت اولیه‌شان دفسفریله می‌کند. این‌ها سرین فسفاتاز و لیپید فسفاتاز هستند. فعال‌سازی عمل انسولین از طریق تنظیم رونویسی ژن به‌واسطه مسیر MAP کیناز (پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن) انجام می‌گیرد.

کادر ۶،۲: معیارهای تشخیص سندرم متابولیک
۱. افزایش دور کمر (برای مردان > 90 سانتی متر و برای زنان > 80 سانتی متر) ۲. افزایش تری گلیسرید: $> 150 \frac{mg}{dL}$ ۳. کاهش HDL «کلسترول خوب»: برای مردان $> 40 \frac{mg}{dL}$ و برای خانمها $> 50 \frac{mg}{dL}$ ۴. افزایش فشارخون: $> 130/85 \text{ mmHg}$ ۵. افزایش گلوکز ناشتا: $> 100 \frac{mg}{dL}$ ۶. مقاومت به انسولین (هایپرانسولینمی) ۷. سایر پارامترها عبارتند از ناهنجاری‌های التهابی، هایپراوریسمی، میکروآلبومینوری، استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) و افزایش CRP. ۸. اگر اولین معیار و دوتا از معیارهای دیگر وجود داشته باشند، نیز به عنوان سندرم متابولیک در نظر گرفته می‌شود.

کنترل سندرم متابولیک

۱. کاهش وزن تا رسیدن به یک وزن مطلوب

۲. ورزش منظم روزانه

۳. کاهش مصرف چربی‌های اشباع شده، اسیدهای چرب ترانس و کلسترول

سندرم متابولیک (MetS) و سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)

این دو بیماری ویژگی‌های مشترکی دارند. فاکتورهای مشترک، مقاومت به انسولین و چاقی هستند. در PCOS، هایپراندروژنیسم وجود دارد. در افرادی با PCOS افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری مشابه بیماران MetS وجود دارد. PCOS ممکن است تا حدودی با اصلاح شیوه زندگی در طول سنین نوجوانی از طریق کاهش وزن و ورزش در ارتباط باشد. شیوع بالاتر PCOS در زنان مبتلا به دیابت ملیتوس تیپ ۲ دیده شده است. نوجوانان دارای اضافه وزن مبتلا به PCOS در خطر افزایش ابتلا به اختلال تحمل گلوکز و تیپ ۲ دیابت ملیتوس هستند.

اختلالات متابولیسم کربوهیدراتی

کمبود انسولین، برداشت گلوکز توسط سلول‌ها را کاهش می‌دهد. فعالیت آنزیم‌های وابسته به انسولین نیز کم می‌شود. اثر نهایی آن، مهار گلیکولیز و تحریک گلوکونئوژنز است که منجر به هایپرگلیسمی می‌شود.

اختلالات متابولیسم لیپیدی

۱. افزایش لیپولیز منجر به افزایش سطح FFA پلاسما می‌شود و متعاقباً تجمع چربی در کبد، باعث NAFLD (بیماری کبد چرب غیرالکلی) می‌گردد.

۲. در این شرایط، استیل کوآ بیشتری در دسترس قرار می‌گیرد که چون دسترسی به اگزوالاستات محدود است، نمی‌تواند به‌طور کارآمدی توسط چرخه TCA اکسید شود. تحریک گلوکونئوژنز علت کم بودن اگزوالاستات است.

۳. در نتیجه مقادیر مازاد استیل کوآ به سمت تولید اجسام کتونی می‌روند که منجر به کتوز می‌شوند این روند در تیپ ۱ بیماری بیشتر است.

۴. هایپرلیپیدمی و به خصوص افزایش در NEFA، TAG و کلسترول پلاسما، وجود دارد.

اختلال متابولیسم پروتئین

افزایش شکستن پروتئین‌ها و آمینواسیدها برای فراهم نمودن سوپستراهای گلوکونئوژنیک دلیل تحلیل عضلانی هستند.

مقدار کلسترول سرمی

- ✓ در دهه ۱۹۷۰، مطالعه اپیدمیولوژیک فرمینگام نشان داد که افزایش سطح کلسترول سرمی در ارتباط با افزایش خطر مرگ ناشی از CHD است. هر ۱۰٪ کاهش در کلسترول سبب کاهش ۱۳ درصدی مرگ‌ومیر ناشی از CHD می‌شود. کاهش کلسترول ممکن است نه تنها باعث کاهش محتوی لیپیدی پلاک‌ها گردد، بلکه می‌تواند همچنین باعث کاهش تجمع منوسیت‌ها و ماکروفاژها شود.
- ✓ در افراد سالم، مقدار کلسترول از $200 - 150 \frac{mg}{dL}$ تغییر می‌کند (جدول ۲،۳). در صورتی که سایر ریسک فاکتورها وجود داشته باشند، باید مقدار کلسترول ترجیحاً زیر $180 \frac{mg}{dL}$ نگه داشته شود. مقادیر حدود $220 \frac{mg}{dL}$ خطر متوسطی داشته و مقادیر بالای $240 \frac{mg}{dL}$ نیازمند درمان مؤثر خواهند بود.
- ✓ زنان مقادیر کلسترول کمتری دارند که باعث حفاظت در مقابل آترواسکلروز می‌شود.
- ✓ مقادیر کلسترول پلاسما بعد از دهه چهارم زندگی در مردان و زنان یائسه تمایل به افزایش تدریجی دارد.

کادر ۴،۳: مارکرهای قلبی
A. ریسک مارکرهای بیماری قلبی (پیش‌بینی کننده) (فصل ۳ را ببینید) ۱. سطح کلسترول تام سرم ۲. سطح LDL کلسترول و Apo B100 ۳. سطح HDL کلسترول و Apo A1 ۴. hsCRP پلاسما ۵. سطح Lp(a) ۶. تری گلیسرید سرم ۷. HbA1c خون ۸. سطح هوموسیستئین سرم B. مارکرهای قلبی سندرم کرونری حاد (فصل ۱ را ببینید) ۱. کراتینین کیناز (CK-MB) ۲. تروپونین‌های قلبی (cTnI و cTnT) ۳. تروپونین با حساسیت بالا ۴. NTproBNP و BNP

جدول ۲،۳: خطر CHD و پارامترهای لیپیدی			
خطر بالا	خطر لب مرز	خطر کم (مقدار مطلوب)	$\frac{mg}{dL}$
$240 <$	$200 - 240$	$200 >$	کلسترول تام
$160 <$	$130 - 160$	$130 >$	LDL کلسترول
$35 >$	$35 - 60$	$60 <$	HDL کلسترول
$400 <$	$200 - 400$	$200 >$	تری گلیسرید

متصل شده باشند، ABCA1 در انتقال کلسترول به خارج از سلول مشارکت می‌کند. یک نتیجه مهم فعالیت ABCA1 در ماکروفاژها این است که خروج کلسترول، پاسخ‌های التهابی ایجاد شده در اثر جذب کلسترول توسط ماکروفاژها و تبدیل آنها به سلول کفی را سرکوب می‌کند. نقص ABCA1 باعث بروز بیماری تانزیر شده که این بیماری با دو مشخصه بالینی، لوزه‌های بزرگ شده پر از لیپید و HDL سرمی پایین شناخته می‌شود.

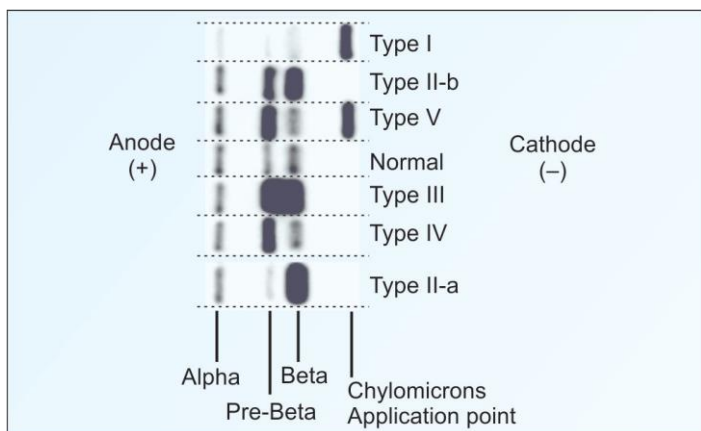
هایپرلیپیدمی

به‌طور عام، طبقه‌بندی فردریکسون که در جدول ۴،۳ نشان داده شده است، مورد پذیرش قرار گرفته است. در تمام موارد هایپرلیپیدمی، لیپیدهای افزایش یافته شامل کلسترول، TAG و یا هردو می‌باشند. افزایش لیپیدها در پلاسما منجر به رسوب کلسترول بر روی دیواره‌های شریانی و در نتیجه آترواسکلروز می‌شود. (بخش بیماری عروق کرونری را ببینید). عروق مغزی و کرونری معمولاً بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند. قسمت‌های ترومبومبولیکی در این عروق باعث بروز بیماری ایسکمی قلبی و حوادث عروقی-مغزی می‌شوند.

رسوب لیپیدها در بافت‌های زیرجلدی، گزانتوما ایجاد می‌کند. نوع گزانتوما بستگی به ماهیت لیپید رسوب کرده دارد. گزانتومای منتشره، ندول‌های زرد کوچکی در ارتباط با رسوب تری گلیسریدها هستند. زمانی که مقدار این لیپید کاهش یابد، این ندول‌ها ناپدید می‌شوند. گزانتومای ندولار، پلاک‌های زردرنگی هستند که حاوی تری گلیسرید و کلسترول‌اند که عمدتاً روی آرنج و زانو یافت می‌شوند. گزانتولاسما، رسوب‌های لیپیدی زیر پوست اطراف چشم هستند و عمدتاً حاوی کلسترول می‌باشند. زانتومای تادونی بر روی زردپی یافت شده است. رسوب‌های لیپیدی در قرنیه حلقه قرنیه را ایجاد می‌کنند که نشانگر هایپرکلسترولمی است. هایپرلیپیدمی‌ها، به ترتیب از بالاترین میزان شیوع به کمترین میزان آن در ادامه شرح داده شده‌اند:

تیپ II A (هایپرکلسترولمی خانوادگی اولیه)

افزایش LDL وجود دارد. بیماران به سبب بیماری ایسکمی قلبی به ندرت در دهه دوم زندگی زنده می‌مانند. (جدول ۴،۳ و شکل ۸،۳). علت این بیماری نقص گیرنده LDL است. کمبود گیرنده در کبد و بافت‌های محیطی باعث افزایش سطح LDL در پلاسما شده که منجر به هایپرکلسترولمی می‌شود.



شکل ۸،۳: الگوی الکتروفورزی هایپرلیپیدمی‌ها

آزمایش کلیرانس کراتینین

اهمیت کلیرانس کراتینین

۱. کراتینین یک محصول زائد است، از کراتین فسفات تشکیل می‌شود این تبدیل خودبه‌خود، غیر آنزیمی و وابسته به کل توده عضلانی بدن است. تحت تأثیر سن، رژیم غذایی یا ورزش نیست. زنان و بچه‌ها بخاطر توده عضلانی کمتر، کراتینین کمتری نسبت به مردان دفع می‌کنند، حدود ۹۸٪ ذخیره کراتینین در عضله است. حدود ۱/۶٪ در هر روز به کراتینین تبدیل می‌شود که به سرعت دفع می‌شود (کادر ۴،۵).

۲. چون تولید ادامه دارد، میزان خونی نوسان زیادی ندارد که کراتینین را یک ماده ایده‌آل برای آزمایش کلیرانس می‌کند.

۳. چون دفع کراتینین در یک شخص خاص ثابت است گاهی کراتینین ادرار برای بررسی اطمینان از جمع‌آوری کامل ادرار ۲۴ ساعته استفاده می‌شود. این هنگام جمع‌آوری ادرار از بچه و اشخاص عقب مانده ذهنی مهم است.

۴. به‌منظور رفع مشکل جمع‌آوری ادرار، امروزه مرسوم است که غلظت ادراری سایر مواد را در هر گرم کراتینین به جای ادرار ۲۴ ساعته بیان می‌کنند.

مقادیر مرجع کراتینین

مردان ۰/۷-۱/۴ mg/dL

زنان ۰/۶-۱/۳ mg/dL

کودکان ۰/۴-۱/۲ mg/dL

توان کلیه به این صورت است که حدود ۵۰٪ فعالیت کلیه باید از دست رود تا سطح کراتینین در خون بالا رود. سطح سرمی معمولاً متناسب با شدت بیماری است.

سطح کراتینین بیشتر از ۱/۵ mg/dL نشان‌دهنده نقص فعالیت کلیه است. کراتینین با آزمایش Jaffe (پیکرات قلیایی) تعیین مقدار می‌شود. کیت آزمایش بر اساس واکنش آنزیمی اختصاصی قابل دسترس است.

روند آزمایش کلیرانس کراتینین

۵۰۰ ml آب به بیمار دهید تا جریان ادرار بهتر شود. بعد از حدود ۳۰ دقیقه، بخواهید مثانه خالی و ادرار دفع شود. دقیقاً بعد از ۶۰ دقیقه، دوباره مثانه را خالی و ادرار جمع می‌شود و حجم را یادداشت کنید. یک نمونه خون بگیرید. سطح کراتینین خون و ادرار آزمایش و محاسبه شود.

کلیرانس اصلاح نشده = $(U/P) \times V$

که U غلظت ادراری کراتینین، P غلظت پلاسمایی کراتینین، V جریان ادرار برحسب mL/min (جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته برای آزمایش کلیرانس کراتینین ضروری نیست).

مقدار کلیرانس با منطقه سطح بدن تصحیح شود بهتر است. این به‌ویژه در بچه‌ها و اشخاص بلند قد یا کوتاه‌تر مهم

$$\frac{U \times V \times 1.73}{P \times A}$$

است. کلیرانس کراتینین تصحیح شده با منطقه سطح می‌تواند محاسبه شده به‌صورت: $\frac{U \times V \times 1.73}{P \times A}$ نشان داده شده است. هنگامی که با منطقه سطح تصحیح شده، میزان کلیرانس کراتینین بین مردان، زنان و بچه‌ها قابل مقایسه می‌شود که حدود

۱۰۰ mL/min / 1.73 sq meter است.

مثال دیگر پروتئینوری بنس- جونز است حدود ۲۰٪ موارد مولتیپل میلوما (پلاسماسیتوم)، زنجیره‌های سبک ایمنوگلوبولین‌ها به‌طور غیرطبیعی تولید می‌شود. به خاطر وزن مولکولی کوچک‌تر، آنها در ادرار دفع می‌شوند. این‌ها پروتئین‌های بنس- جونز نامیده می‌شوند (زنجیره‌های سبک مونوکلونال تولید شده توسط پلاسماسیتوم). هنگامی که ادرار حرارت می‌بیند، در 45°C آنها شروع به رسوب می‌کنند، در 60°C حداکثر رسوب را دارند، این پروتئین‌ها در 80°C شروع به انحلال مجدد می‌کنند و در 100°C یک محلول شفاف شکل می‌گیرد. در سرما دوباره رسوب شکل می‌گیرد. همچنین با ایمنوپرسیپیتاسیون بررسی می‌شود.

پروتئینوری توبولی

این هنگامی که عملکرد نفرون‌ها کاهش پیدا می‌کند رخ می‌دهد، GFR کاهش یافته و نفرون‌های باقیمانده پرکار هستند. مکانیسم باز جذب توبولی معیوب است، پس پروتئین‌های با وزن مولکولی کم در ادرار ظاهر می‌شوند. آنها پروتئین متصل به رتینول (RBP) و α_1 -میکروگلوبولین هستند. هر دو در کبد ساخته شده و به راحتی توسط گلومرول فیلتر می‌شوند. آسیب توبولی منجر به آزادسازی ترکیبات درون سلولی همچون $D\text{-}\beta$ -گلوکز آمینیداز و لیزوزیم به مجرای ادرار شده و می‌تواند به‌عنوان مارکر آسیب توبولی استفاده شود.

پروتئینوری از دست دادن نفرون

در CKD، کاهش در تعداد نفرون‌های عملکردی وجود دارد. افزایش جبرانی در عملکرد گلومرولی توسط نفرون‌های دیگر، بار پروتئین فیلتره را افزایش می‌دهد، حتی اگر تغییرات نفوذپذیری گلومرولی وجود نداشته باشد، پروتئینوری توبولی دیده می‌شود.

پروتئینوری ادراری

این به علت التهاب مجاری پایین‌تر ادراری است، هنگامی که پروتئین‌ها به درون مجرا ترشح می‌شوند تجمع پروتئین‌ها در لومن توبولی می‌تواند واکنش التهابی را شروع کند.

۸.۵ کادر: شاخص انتخاب پروتئین
نقص شدیدتر در نفوذپذیری گلومرولی، مولکول‌های پروتئینی بزرگ‌تر در ادرار دفع می‌شوند. در بچه‌ها کمترین تغییر نفروپاتی باعث پروتئینوری انتخابی می‌شود. پروتئینوری غیرانتخابی احتمال انواع دیگر بیماری‌های کلیوی را افزایش می‌دهد. در بزرگسالان ارزیابی انتخابی بودن مزیت واضحی نیست. کلیرانس آلبومین به IgG = $\frac{\{\text{Urine [IgG]} \times \text{Serum [Albumin]}\}}{\{\text{Serum [IgG]} \times \text{Urine [Albumin]}\}} \times 100$ به‌طور مشابه، کلیرانس Transferrin/IgG = $\frac{\{\text{Urine [IgG]} \times \text{Serum [Transferrin]}\}}{\{\text{Serum [IgG]} \times \text{Urine [Transferrin]}\}} \times 100$ نسبت >0.16 پروتئینوری اختصاصی بالا را نشان می‌دهد.

آزمایش‌هایی برای عملکرد توبولی

وزن مخصوص ادرار

ساده‌ترین آزمایش عملکرد توبولی اندازه‌گیری وزن مخصوص (SG) ادرار است. این یک شاخص اسمولالیتیه است.

کاربرد معادله

۱. pH یک بافر علاوه بر اینکه مقدار اسید و قلیا را مشخص می‌کند می‌تواند با معادله پیش‌بینی شود.
۲. علاوه بر این، غلظت نمک و اسید می‌تواند با اندازه‌گیری pH تعیین شود.
۳. معادله هندرسن- هاسلباخ، کاربرد عملی زیادی در بحث بالینی در ارزیابی وضعیت اسید- باز و پیش‌بینی جبران بافری بدن دارد.

محدوده مؤثر یک بافر

یک بافر هنگامی که غلظت اسید و باز برابر یا هنگامی که $pH = pKa$ است بیشترین اثر را دارد. محدوده مؤثر یک بافر ۱ واحد pH بالاتر یا پایین‌تر از pKa است. از آنجایی که مقدار pKa اکثر اسیدهای تولید شده در بدن زیر pH فیزیولوژیک است، آنها فوراً یونیزه شده و H^+ به محیط اضافه می‌شود. این بافری شدن مؤثر ضروری است. بافر فسفات در محدوده وسیعی مؤثر است چون مقدار $pKa = 3$ دارد.

تعادل اسید- باز

pH طبیعی

pH پلاسما ۷/۴ است (میانگین غلظت یون هیدروژن ۴۰ nmol/L). در زندگی طبیعی، تغییر pH پلاسما خیلی کم است. pH پلاسما در محدوده باریکی از ۷/۳۸ تا ۷/۴۲ حفظ می‌شود. pH مایع میان بافتی عموماً ۰/۵ واحد کمتر از پلاسماست.

اسیدوز

اگر pH کمتر از ۷/۳۸ باشد، اسیدوز نامیده می‌شود. هنگامی که pH به کمتر از ۷/۲۵ کاهش می‌یابد تهدیدکننده زندگی است. اسیدوز منجر به تضعیف CNS و کما می‌شود. مرگ در pH کمتر از ۷ رخ می‌دهد.

آلکالوز

هنگامی که pH بیشتر از ۷/۴۲ است آلکالوز نامیده می‌شود. اگر pH بیشتر از ۷/۵۵ افزایش یابد خیلی خطرناک است. آلکالوز تحریک‌پذیری عصبی- عضلانی و تنانی را افزایش می‌دهد. مرگ در pH بیشتر از ۷/۶ رخ می‌دهد.

اسیدهای فرار و ثابت

۱. حین متابولیسم طبیعی، اسیدهای تولید شده ممکن است اسیدهای فراری مثل اسید کربونیک یا اسیدهای غیر فرار (ثابت) مثل لاکتات، کتواسید، سولفوریک اسید و اسیدفسفریک باشد.

۲. متابولیسم تقریباً ۲۰/۰۰۰ میلی‌اکی‌والان (mEq) اسیدکربنیک و ۸۰-۶۰ mEq اسیدهای ثابت هر روز تولید می‌کند.

۳. لاکتات و کتواسیدها در مقادیر نسبتاً ثابتی توسط فعالیت متابولیک طبیعی تولید می‌شوند، مثل ۱ مول گلوکز ۲ مول اسیدلاکتیک تولید می‌کند.

۴. محتوای پروتئین رژیم غذایی مقدار اسید فسفریک و سولفوریک را تنظیم می‌کند. سولفوپروتئین‌ها، اسیدسولفوریک و فسفوپروتئین‌ها، اسید فسفریک تولید می‌کنند. به‌طور متوسط حدود ۳ gr اسید فسفریک و حدود ۳ gr اسیدسولفوریک در هر روز تولید می‌شود.

۵. فرار بودن اسیدکربنیک، به‌صورت حذف CO_2 توسط ریه‌ها است. اسیدهای ثابت بافری شده و سپس H^+ به‌وسیله کلیه دفع می‌شود.