

The role of level and function of High Density Lipoprotein (HDL) in Cardiovascular Diseases

Malihe Aghasizadeh¹ , Majid Ghayour Mobarhan^{2,3} , Toba Kazemi⁴ ,
Amir Avan²  Ebrahim Miri Moghaddam⁵ 

¹ Student Research Committee, Department of Molecular Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

² Department of Modern Science and Technology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

³ UNESCO Higher Center, Nutrition Department, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴ Cardiovascular Diseases Research Center, Cardiology Department, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

⁵ **Corresponding author;** Cardiovascular Disease Research Center, Department of Molecular Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Tel: +9832381230

E-mail: moghaddam4@yahoo.com



Citation Malihe Aghasizadeh M, Ghayour Mobarhan M, Kazemi T, Avan A, Miri Moghaddam E. [The Role of level and function of High Density Lipoprotein (HDL) in Cardiovascular Diseases]. J Birjand Univ Med Sci. 2020; 27(2): 118-27. [Persian]

DOI <http://doi.org/10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.2.100>

Received: February 29, 2020

Accepted: April 9, 2020

ABSTRACT

High-density lipoprotein (HDL) is a set of particles with heterogeneous structures that have different functions due to various compounds including surface charge, size, lipid, and protein compounds. Several prospective epidemiological studies have demonstrated that there is a clear inverse relationship between serum HDL concentration and risk of coronary heart disease, despite this relationship, clinical evidence has only challenged the usefulness of higher levels of HDL-C in predicting the risk of cardiovascular diseases (CVD) and have proven that the structure of HDL is altered and loosed function. Therefore, extensive research is needed to identify new agents and biomarkers to improve HDL function and reduce the risk of cardiovascular disease. Given that the most important function of HDL is to transfer excess cholesterol from peripheral tissues and macrophage cells through a receptor called ABCA1 and direct it to the liver, plays an important role in protecting the formation of atherosclerotic plaque. This molecule can provide a strong protective effect against oxidative damage caused by free radicals with intermittent inhibition of the production of pro-inflammatory oxidized lipids in the intima layer of arteries. There is an inverse relationship between the ability to efflux cholesterol and the prevalence of CVD.

The ability to remove cholesterol from macrophages by HDL, it is a crucial criterion for determining HDL performance, and it has a strong inverse relationship with carotid intima-media thickness and coronary artery stenosis in angiography independent of HDL level.

Key Words: Atherosclerosis; Cardiovascular Disease; High Density Lipoprotein; Lipoprotein

نقش سطح و عملکرد لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) در بیماری‌های قلبی - عروقی

ملیحه آقاسی زاده^۱، مجید غیور مبرهن^{۲،۳}، طوبی کاظمی^۴،
امیر آوان^۲، ابراهیم میری مقدم^۵

چکیده

لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، مجموعه‌ای از ذرات با ساختار ناهمگن است که به واسطه ترکیبات متنوع شامل بار سطحی، اندازه، ترکیبات لیپیدی و پروتئین دارای عملکردهای متفاوتی هستند. چندین مطالعه اپیدمیولوژیک آینده‌نگر نشان داده‌اند که رابطه معکوس واضحی بین غلظت HDL سرم و خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری قلب وجود دارد؛ علی‌رغم این رابطه، شواهد بالینی، مفیدبودن تنها سطح بالاتر HDL-C در پیش‌بینی خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را به چالش کشیده‌اند و اثبات کرده‌اند که ساختار HDL تغییر کرده و عملکرد خود را از دست می‌دهد؛ بنابراین تحقیقات گسترده برای شناسایی عوامل و نشانگرهای زیستی جدید برای بهبود عملکرد HDL و کاهش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی مورد نیاز است. با توجه به اینکه مهمترین عملکرد HDL، انتقال کلسترول اضافی از بافت‌های محیطی و سلول‌های ماکروفاژ از طریق گیرنده‌ای به نام ABCA1 و هدایت آن به سمت کبد است، نقش مهمی در محافظت از تشکیل پلاک آترواسکلروز ایفا می‌کند. این مولکول می‌تواند اثر حافظتی قدرتمندی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد با مهار متناوب تولید لیپیدهای اکسید شده پیش‌التهابی در لایه انتیمای شریان‌ها فراهم کند. ارتباط معکوس بین توانایی efflux کلسترول و شیوع بیماری قلبی - عروقی وجود دارد. توانایی خروج کلسترول از ماکروفاژها توسط HDL، یک معیار کلیدی برای تعیین عملکرد HDL به شمار می‌رود و رابطه معکوس قوی‌ای با ضخامت انتیما - مدیا کاروتید و تنگی شریان کروناری در آنژیوگرافی مستقل از سطح HDL دارد.

واژه‌های کلیدی: آترواسکلروزیس؛ بیماری‌های قلبی - عروقی؛ لیپوپروتئین با چگالی بالا؛ لیپوپروتئین

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۹؛ ۲۷(۲): ۱۱۸-۱۲۷.

دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۰ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۲۱

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، گروه پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
^۲ گروه علوم و فنون نوین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۳ مرکز عالی یونسکو، گروه تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۴ مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، گروه قلب، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
^۵ نویسنده مسؤول؛ مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، گروه پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
 آدرس: خیابان غفاری - بیمارستان رازی - مرکز تحقیقات قلب و عروق
 تلفن: +۹۸۳۲۳۸۱۲۳۰ پست الکترونیکی: moghaddam4@yahoo.com

مقدمه

افزایش‌دهنده سطح HDL و یا مهارکننده‌های Cholesteryl ester transfer protein مانند نیاسین، اثر بهبودی در بعضی از بیماران مشاهده نشده است (۸، ۷). این نکته بسیار حائز اهمیت است که عملکرد و مکانیسم مولکولی HDL (HDL functionality) همراه با ارزیابی سطح آن برای بیماران تحت درمان با داروهای افزایش‌دهنده سطح HDL بررسی گردد (۹). هدف از این مطالعه، بررسی عملکرد HDL و روش‌های اندازه‌گیری آن است.

۱- ساختار لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا یا HDL

لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا، مجموعه مولکولی است که ۵۰ درصد آن را پروتئین و بقیه آن را کلسترول و تری‌گلیسرید تشکیل می‌دهد. این ذرات از نظر اندازه (بین ۷ تا ۱۷ نانومتر)، چگالی، شکل (پروتئین تا نخورده، دیسکوئیدی و کروی) (۱۰)، تحرک الکتروفورزی و محتوی آپولیپوپروتئین (۱۱) متفاوت هستند. آپولیپوپروتئین‌های مهم آن ApoA-I^۴ و ApoA-II^۵ هستند، که هر دو برای بیوستت HDL طبیعی مورد نیاز می‌باشند. ApoA-I در روده و کبد سنتز می‌شود و ۷۰ درصد پروتئین HDL را تشکیل می‌دهد و تقریباً در تمام ذرات HDL وجود دارد. ApoA-II تنها در کبد سنتز می‌شود، حدود ۲۰ درصد پروتئین HDL را تشکیل می‌دهد و در دو سوم ذرات HDL در انسان وجود دارد (۱۲). مطالعات طیف‌سنجی جرمی نشان می‌دهد که ذرات HDL دارای تنوعی از پروتئین‌ها هستند که نه تنها بر متابولیسم لیپیدها تأثیر می‌گذارد؛ بلکه در تنظیم مکمل، پاسخ فاز حاد و در مهار پروتئیناز نیز نقش دارند (۱۳). دانشمندان با روش‌های لیپیدومیک، بیش از ۲۰۰ گونه لیپید مولکولی از جمله: فسفولیپیدها، اسفنگولیپیدها، استروئیدها، کلسترول‌استرها، تری‌گلیسیریدها، مونواسیل‌گلیسیریدها و اسیدهای چرب آزاد را در ذرات HDL شناسایی کرده‌اند (۱۴). علاوه بر این، باید خاطر نشان کرد که HDL از گروهی از ذرات با ساختار

بیماری‌های قلبی - عروقی شایع‌ترین علت مرگ و میر در کشورهای جهان از جمله ایران و مهم‌ترین عامل ناتوانی و از کارافتادگی جوامع می‌باشند (۱). بیماری‌های قلبی - عروقی، از قابل‌پیشگیری‌ترین بیماری‌های غیر واگیر انسان به‌شمار می‌آیند؛ از این رو شناسایی عوامل خطر و راهکارهای درمانی حائز اهمیت است. عوامل خطر مستقل این بیماری شامل: سن، جنس، فشار خون، دیابت، چاقی، چربی خون بالا، مصرف سیگار، تاریخچه فامیلی ابتلای زودرس به بیماری‌های قلبی - عروقی و سبک زندگی بی‌تحرک می‌باشد (۲). ناهنجاری‌های لیپیدی، از مهم‌ترین عوامل خطر برای بیماری‌های قلبی - عروقی محسوب می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که یکی از عوامل خطر اساسی این بیماری‌ها، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL^۱) می‌باشد؛ به طوری که کاهش سطح HDL (Low HDL) با افزایش خطر این بیماری‌ها ارتباط مستقیم دارد (۳). غلظت کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C^۲) در پلاسما، امروزه به‌عنوان ذرات لیپوپروتئینی بالقوه ضد آتروژنیک مطرح شده است و با بیماری قلبی - عروقی آترواسکلروتیک، به‌ویژه بیماری عروق کرونر (CAD)^۳ همراه است (۴).

علی‌رغم پیشرفت‌های سریع تشخیصی و درمانی، هنوز یک‌سوم بیمارانی که دچار سکته قلبی می‌شوند فوت می‌کنند و دوسوم آنها دچار ناتوانی می‌شوند و هرگز به زندگی عادی برنمی‌گردند؛ از این رو، اثبات اثر بالینی معکوس غلظت HDL-C پلاسما و خطر بیماری‌های قلبی - عروقی دشوار است (۵) و درک مکانیسمی که در آن HDL مانع از پیشرفت آترواسکروزیس شود، پیچیده است (۶). مطالعات اخیر نشان داده است که سطح HDL به‌تنهایی برای ارزیابی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی مناسب نمی‌باشد. با توجه به تحقیقات مختلف بالینی در ارتباط با اثر داروهای

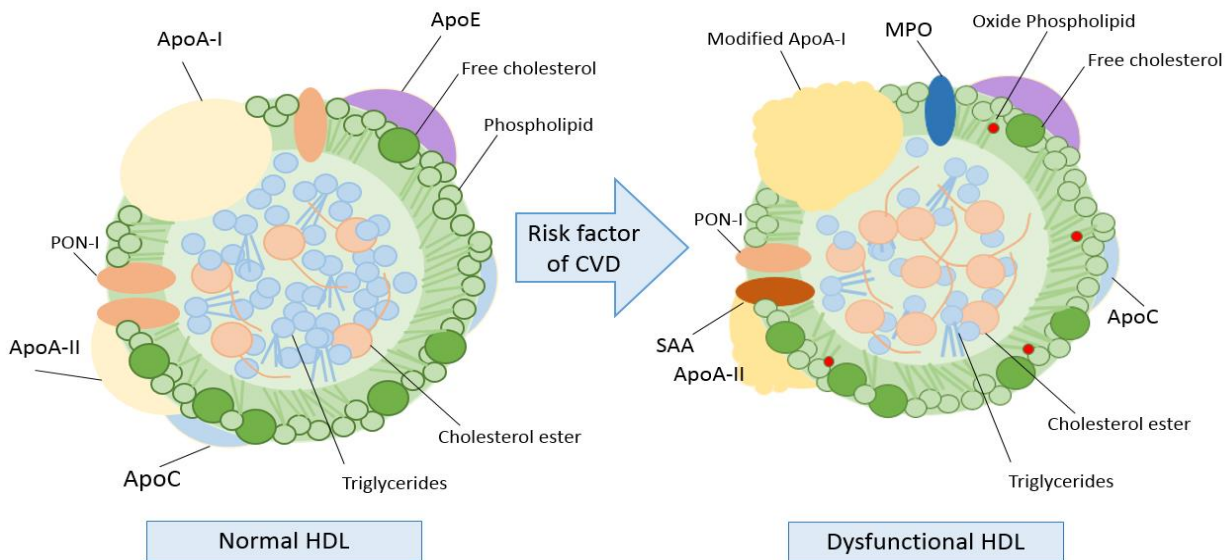
¹ High density lipoprotein

² High density lipoprotein - cholesterol

³ Coronary artery disease

⁴ Apolipoprotein A-I

⁵ Apolipoprotein A-II



شکل ۱- ساختار HDL نرمال و HDL با عملکرد غیر نرمال. ApoA-I: آپولیپوپروتئین AI؛ PLTP: پروتئین انتقال دهنده فسفولیپید؛ MPO: میلوپراکسیداز؛ SAA: سرم آمیلوئید A (۱۶)

ویژگی بیولوژیکی مفید دیگر نیز می باشد که باعث تقویت اثر محافظتی آن در برابر تشکیل پلاک آترواسکلروز و بیماری قلبی- عروقی می شود؛ این عملکردها شامل: فعالیت آنتی اکسیدانی، ضد التهابی اندوتلیال و عروقی، ضد ترومبوتیکی و محافظت کننده سلولی است (۲۱-۱۸). به طور اختصاصی، HDL می تواند یک محافظت قدرتمند در برابر آسیب های اکسیداتیو ناشی از رادیکال های آزاد در لایه انتیمای شریان ها فراهم آورد. این محافظت با مهار متناوب تولید لیپیدهای اکسید شده پیش التهابی صورت می گیرد (۱۸). HDL همچنین مانع بیان مولکول های چسبان در سلول های اندوتلیال می شود؛ بنابراین ورود مونوسیت های خون به داخل دیواره شریانی کاهش می یابد (۱۹). از دیگر عملکردهای این لیپوپروتئین، افزایش تولید مولکول های سیگنالینگ محافظت کننده آترواسکلروز است که این عمل از طریق تنظیم مجدد بیان ژن نیتریک اکسید (NOS) سنتاز^۲ اندوتلیالی

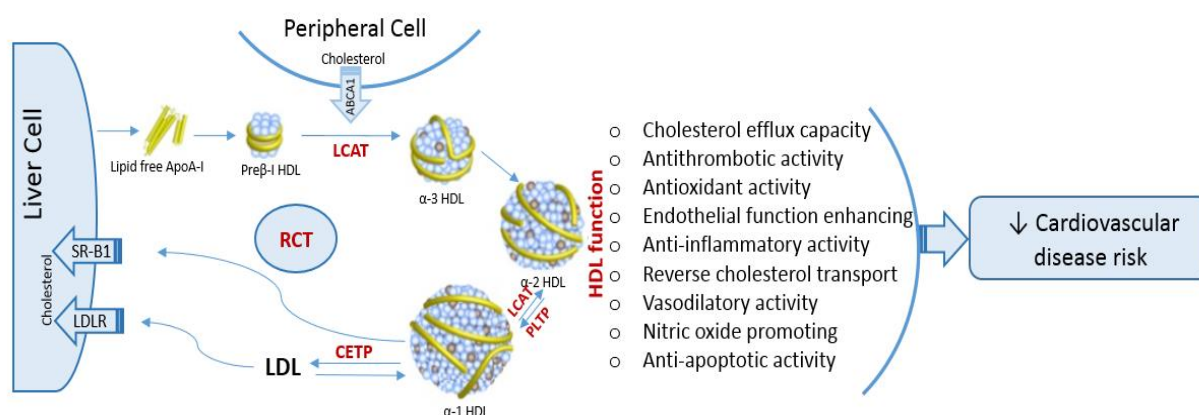
ناهمگن، فیزیوشیمیایی، ترکیبی و عملکردی مشخص و با تفاوت های چشمگیر در فعالیت های بیولوژیکی تشکیل شده است؛ بنابراین واضح است که با توجه به این ناهمگنی گسترده عملکردهای بیولوژیکی، عملکرد HDL را نمی توان از اندازه گیری ساده سطح HDL-C پلاسما استنباط کرد (۱۵). همانطور که در شکل یک نشان داده شده است، ساختار HDL در اثر عوامل خطر بیماری های قلبی- عروقی تغییر کرده و عملکرد خود را از دست می دهد.

۲- عملکرد لیپوپروتئین های با چگالی بالا یا (HDL): (Functionality)

ذرات HDL، به واسطه ترکیبات متنوع تشکیل دهنده آنها دارای عملکردهای متفاوتی هستند که می توان ارتباط آنها را با مکانیسم ها و مسیرهای سلولی مشخص کرد. مهمترین عملکرد آن، انتقال کلسترول اضافی از بافت ها و هدایت آن به سمت کبد است که به اصطلاح به مسیر^۱ RCT معروف می باشد (شکل ۲) (۱۷). HDL دارای چندین

² Nitric oxide synthase

¹ Reverse Cholesterol Transport



شکل ۲- عملکردهای متنوع لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، مهمترین عملکرد HDL انتقال کلسترول اضافی از بافت‌ها و هدایت آن به سمت کبد است که به اصطلاح به مسیر reverse cholesterol transport (RCT) معروف می‌باشد. LCAT: لستین کلسترول آسبل ترانسفراز؛ LDL: لیپوپروتئین با چگالی پایین؛ PLTP: پروتئین انتقال‌دهنده فسفولیپید؛ CETP: پروتئین انتقال‌دهنده استرکلسترول (۲۲)

محتوای آپولیپوپروتئین‌های آنهاست (۲۳). مطالعات اولیه نشان داده است که ذرات HDL بزرگتر، اثر محافظتی بیشتر دارند، اگر چه با مشاهدات و مطالعات بیشتر، چالش در این زمینه به وجود آمده است (۲۴-۲۷). براساس مطالعات بالینی که به بررسی اثرات مهارکننده‌های CETP (پروتئین‌های انتقال‌دهنده استرکلسترول) (۲۸) و نیاسین‌ها (۲۹، ۷) پرداخته‌اند، کاهش معنی‌داری در خطر بیماری‌های قلبی-عروقی با وجود افزایش قابل توجه سطح HDL در گردش خون دیده نشده است. هم مهارکننده‌های CETP^۱ و هم نیاسین، ترجیحاً سطح ذرات HDL بزرگ را افزایش می‌دهند، در حالی که اثرات آنها بر تعداد کل ذرات HDL ضعیف‌تر است (۳۰). شواهدی از مطالعات تجربی نشان داده که ذرات HDL با کلسترول بالا ممکن است دارای عملکرد غیر نرمال و فعالیت ضد آترواسکلروزی مناسبی نباشند؛ در واقع آنها ممکن است تأثیر منفی در پتانسیل خروج کلسترول از سلول‌های خارج کبدی و همچنین کاهش در جذب کلسترول توسط گیرنده جاروبگری کبدی به نام SR-B1 داشته باشند (۳۱، ۳۲). این شواهد مطابق با نتایج کارآزمایی‌های بالینی

انجام می‌گیرد. تحریک تولید این آنزیم توسط HDL، در نتیجه فعال‌سازی آبشار کینازی به‌واسطه افزایش تمایل یک نوع از گیرنده HDL به نام گیرنده جاروبگر کلاس B نوع I که به scavenger receptor class B type I یا SR-BI نیز معروف می‌باشد (۲۰)، اتفاق می‌افتد؛ عمل ضد ترومبوتیکی آن نیز از طریق فعال‌سازی پروستاگلندین سنتاز و همچنین از طریق کاهش بیان فاکتورهای بافتی و سلکتین صورت می‌گیرد که در نتیجه، سبب تعدیل متعاقب تولید ترومبین از طریق مسیر پروتئین C و انسداد مستقیم و غیرمستقیم فعال‌شدن پلاکت می‌شود (۲۰). اثر محافظتی سلولی HDL یا به اصطلاح Cyto-protective در سلول‌های اندوتلیال ممکن است از طریق پیشگیری مسیرهای منتهی به آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال صورت گیرد که با کاهش فعالیت پروتئاز شبه‌سیستئین همراه است. بنابراین HDL نقش محافظتی در برابر آسیب سلولی ایفا می‌کند (۲۱).

همانطور که قبلاً اشاره شد، HDL پلاسما از گروه ناهمگنی از ذرات با ساختار و فعالیت بیولوژیکی متنوع تشکیل شده است که به‌طور عمده به‌علت تفاوت در چربی‌ها و

¹Cholesteryl ester transfer protein

تأثیر می‌گذارند، برجسته می‌کند (۳۶).

۳- روش‌های اندازه‌گیری HDL در تشخیص بیماری‌های قلبی-عروقی:

مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک به این نتیجه رسیده‌اند که با تعیین زیرگروه‌های HDL، پیش‌بینی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی بهتر صورت می‌گیرد (۹۵). با توجه به تحقیقات، اندازه‌گیری استاندارد HDL، تعیین میزان محتوی کلسترول موجود در ذرات HDL پس از رسوب‌دهی لیپوپروتئین‌های حاوی ApoB می‌باشد. تکنیک‌های مورد استفاده برای تعیین سطح HDL سرم و اندازه آنها شامل: اولتراسانتریفوژ (UTC)^۳ (۳۷)، الکتروفورز (۳۸)، کروماتوگرافی با کارایی بالا (HPLC)^۴ (۳۹)، روش‌های مبتنی بر رسوب‌دهی (۴۰)، روش‌های اندازه‌گیری مستقیم (۴۱) و رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (NMR)^۵ است (۴۲). بر اساس مطالعات انجام‌شده، سطح HDL-2 که توسط الکتروفورز ژل گرادیان اندازه‌گیری می‌شود ارتباط قوی با بیماری حاد عروق کرونری مستقل از غلظت HDL دارد و اندازه‌گیری سطح ذرات HDL-3 معادل ارزیابی خطر CVD می‌باشد.

امروزه تعیین عملکرد HDL نسبت به روش‌های توصیفی که تنها غلظت HDL را بررسی می‌کنند بیشتر مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است و گاهی اوقات تبدیل به چالش در این زمینه شده است. در مطالعات نشان داده شده است که علی‌رغم کاهش شدید HDL-C، کمتر از ۵۰ درصد بیماران زیر ۴۰ سال دچار بیماری آترواسکلروزی می‌شوند؛ بنابراین برای درک بهتر از عملکرد HDL ممکن است نورامیدی در درمان بیماری‌های عروق کرونری با به‌کارگیری اثرات محافظتی قلبی پلیوتروپیک^۶ HDL ایجاد شود. روش‌های متعددی برای اندازه‌گیری عملکرد HDL وجود دارد از جمله: تعیین آنزیم لیستین کلسترول آسیل ترانسفراز

می‌باشد که در آنها نشان داده شده است سطح HDL-C بسیار بالا (≥ 70 mg/dL) و ذرات HDL با اندازه بسیار بزرگ ($< 9/53$ nm)، با خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی همراهی دارند. در مقابل غلظت ApoA-I در هر دو مطالعه سطح برابری را نشان داده و این مسئله را اثبات می‌کند که سطح بالای ApoA-I به‌طور یکنواخت‌تری با کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی همراهی دارد (۳۳). ذرات HDL، پروتئین‌های متنوع فراوانی را حمل می‌کنند که نه‌تنها در متابولیسم لیپیدی اثر دارند بلکه در تنظیم کمپلمان اثر داشته و پاسخ فاز حاد و مهار پروتئینازها را منجر می‌شود. این تنوع شامل: ApoC-I، ApoC-II، ApoC-III، ApoE، ApoJ، ApoL و لیستین (کلسترول آسیل ترانسفراز)، پاراکساناز و فاکتور استیل‌هیدرولاز فعال‌کننده پلاکت (PAF)^۱ می‌باشد (۳۴). باید توجه داشت که تغییرات ترکیبات پروتئینی HDL ناشی از محیط اکسیداتیو، می‌تواند این ذره را از یک ضد التهاب به یک ملکول پیش‌التهاب تبدیل کند (۳۵). در واقع، در هنگام پاسخ فاز حاد، مجموعه جدیدی از پروتئین‌ها از جمله سرم‌آمیلوئید (SAA)^۲ و سرولوپلاسمین به HDL متصل می‌شود و ممکن است آن را به‌واسطه محدود کردن توانایی خود در پیشرفت RCT و جلوگیری از اصلاح تغییرات LDL اکسیدشده، به یک ذره HDL پیش‌التهابی و پیش‌اتروژنیک تبدیل کند (۳۴).

تغذیه نیز یکی از عواملی است که نقش مهمی در عملکرد HDL دارد؛ به طوری که در مطالعات متعدد نشان داده شده است که مصرف چربی‌های اشباع، سبب کاهش پتانسیل ضد التهابی HDL و اختلال در عملکرد اندوتلیال شریانی می‌شود. در مقابل مصرف چربی‌های غیر اشباع، با بهبود و پیشرفت فعالیت ضد التهابی HDL همراه است. این یافته‌ها نقش مسیرهای سلولی و مکانیسم‌هایی را که توسط آنها اسیدهای چرب رژیم‌های غذایی مختلف روی رگ‌زایی

³ Ultra-centrifuge

⁴ High-performance liquid chromatography

⁵ Nuclear magnetic resonance

⁶ Pleiotropy

1 Platelet-activating factor

2 Serum amyloid A

(RCT^6) را نشان می‌دهد (۴۴). روش کار بر اساس نوع سلول، محیط گیرنده، زمان efflux و مشخصات انتقال دهنده، متفاوت است؛ اما به طور خلاصه، efflux کلسترول به عنوان درصدی از کلسترول نشاندار شده سلولی در نظر گرفته می‌شود که در محیط کشت به ازای هر واحد زمان به گیرنده متصل شده است (۴۵). اخیراً با مطالعات بالینی انجام شده، ارتباط معکوس بین efflux کلسترول از ماکروفاژ به صورت In vitro و آترواسکلروز نشان داده شده است؛ به طوری که هر چه efflux کلسترول از سلول‌های موشی رده J774 بیشتر شده، خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر یا آترواسکلروز کاروتید به صورت مستقل از غلظت HDL کمتر شده است (۴۶)؛ همچنین در مطالعات دیگری بهبودی وضعیت بیماران مبتلا به بیماری قلبی - عروقی در افرادی که efflux کلسترول بالاتری داشتند، دیده شده است (۴۷). در مطالعه همگروهی (کوهورت) انجام شده در سال ۲۰۱۴، دانشمندان به این نتیجه رسیدند که ارتباط معکوس بین توانایی efflux کلسترول و شیوع CVD وجود دارد که این همراهی بعد از حذف عوامل مخدوش کننده مانند فاکتورهای خطر سنتی و سطح و غلظت ذرات HDL محاسبه شده است (۴۸). این اطلاعات و یافته‌ها در آینده می‌تواند برای تولید داروهایی که سبب بهبود عملکرد HDL در جهت کاهش ابتلا به بیماری قلبی - عروقی می‌شود، مورد استفاده قرار گیرد.

نتیجه گیری

لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، مجموعه‌ای از ذرات با ساختار ناهمگن می‌باشد که به واسطه ترکیبات متنوع از لحاظ بار سطحی، اندازه، ترکیبات لیپیدی و پروتئین دارای عملکردهای متفاوتی هستند. بر اساس مطالعات پیشین، رابطه معکوس واضحی بین غلظت HDL سرم و خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری قلب وجود دارد. امروزه دانشمندان با توجه به شواهد بالینی و آزمایش‌های ژنتیکی به این نتیجه

($LCAT^1$)، تعیین عملکرد خروج کلسترول از کبد توسط HDL (Efflux cholesterol)، تعیین توانایی جذب کلسترول توسط HDL (Uptake cholesterol)، تعیین عملکرد ضد التهابی HDL (Anti-inflammatory)، تعیین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی HDL (Antioxidant)، سنجش $eNOS^2$ اندوتلیال عروقی و سنجش $ICAM/VCAM^3$ اندوتلیالی.

از مهمترین عملکردهای HDL که امروزه مطالعات و آزمایش‌های زیادی برای تعیین آن انجام شده است Efflux Cholesterol می‌باشد. HDL، کلسترول اضافی را از بافت‌های محیطی و سلول‌های ماکروفاژ از طریق گیرنده‌ای به نام ABCA1 دریافت می‌کند و این به عنوان مهمترین عملکرد محافظتی آترواسکلروز ذرات HDL در محیط بدن در نظر گرفته می‌شود. در انسان، تفاوت در خروج کلسترول به خصوص از سلول‌های ماکروفاژ به طور عمده به دلیل گیرنده‌های واسط آن است (۴۳)؛ بنابراین بررسی توانایی efflux کلسترول به واسطه ABCA1، هدف مهم برای تعیین عملکرد خروج کلسترول می‌باشد که می‌تواند اهمیت زیادی در ارزیابی خطر آترواسکلروز ایجاد کند. شایان ذکر است که efflux کلسترول، توسط انتقال دهنده‌های داخل سلولی دیگری از قبیل پروتئین انتقال دهنده باندشونده به ATP^4 ($ABGA1^5$) و گیرنده جاروبگری نوع B1 ($SR-B1$) تنظیم می‌شود. روش رادیواکتیوی اندازه گیری efflux کلسترول سلولی که عملکرد ABCA1 را مورد بررسی قرار می‌دهد به عنوان «روش استاندارد» در نظر گرفته شده است و میزان efflux کلسترول را از سلول‌های ماکروفاژ به لیپید حاوی ApoA1 ارائه می‌کند (۳۹). ABCA1 از ApoA1 به عنوان پذیرنده اولیه کلسترول استفاده می‌کند و مرحله محدودکننده سرعت در مسیر انتقال کلسترول معکوس

¹ Lecithin-Cholesterol Acyltransferase

² Endothelial nitric oxide synthase

³ Intercellular Adhesion Molecule 1/vascular cell adhesion molecule 1

⁴ Adenosine triphosphate

⁵ ATP-binding cassette transporter A1

⁶ Reverse cholesterol transport

رسیدند که عملکرد HDL نقش مهمتری در محافظت از

تشکیل پلاک آترواسکلروز نسبت به غلظت HDL ایفا

می‌کند. روش‌های متنوعی برای تعیین اندازه و عملکردهای

متفاوت HDL وجود دارد که دارای مزایا و معایبی هستند.

توانایی خروج کلسترول از ماکروفاژها توسط HDL که به

اصطلاح به Cholesterol Efflux Capacity (CEC)

معروف است، یک معیار کلیدی برای تعیین عملکرد HDL به

شمار می‌رود و یک رابطه معکوس قوی با ضخامت انتیما-

مدیا کاروتید و همچنین احتمال ابتلا به بیماری عروق

کرونری آنژیوگرافی مستقل از سطح HDL دارد. بنابراین

تحقیقات گسترده برای شناسایی عوامل و نشانگرهای زیستی

جدید و روش‌های اندازه‌گیری جدید برای درک بهتر عملکرد

HDL و کاهش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی مورد نیاز

منابع:

- 1- Kazemi T, Sharifzadeh G, Borna N. Geographical mortality distribution of cardiovascular diseases: first report from South Khorasan, Iran. *Caspian J Intern Med*. 2017; 8(1): 65-66.
- 2- Ortega LM, Materson BJ. Hypertension in peritoneal dialysis patients: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Hypertens*. 2011; 5(3): 128-36. doi: 10.1016/j.jash.2011.02.004.
- 3- Kazemi T, Hajihosseini M, Moossavi M, Hemmati M, Ziaee M. Cardiovascular risk factors and Atherogenic indices in an Iranian population: Birjand east of Iran. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018; 12: 1179546818759286. DOI: 10.1177/1179546818759286
- 4- März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106(9): 663-75. doi: 10.1007/s00392-017-1106-1.
- 5- Siadat M, Kazemi T, Hajihossen M. Cardiovascular Risk-Factors in the Eastern Iranian Population: Are We Approaching 25× 25 Target? *J Res Health Sci*. 2016; 16(1): 51-2.
- 6- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012; 380(9841): 572-80. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2
- 7- The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014; 371(3): 203-12. doi: 10.1056/NEJMoa1300955
- 8- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 367(22): 2089-99. doi: 10.1056/NEJMoa1206797.
- 9- Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Anantharamaiah GM, Fogelman AM. The role of dysfunctional HDL in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009; 50(Suppl):S145-9. doi: 10.1194/jlr.R800036-JLR200.
- 10- Freeman LA. Native-native 2D gel electrophoresis for HDL subpopulation analysis. In: Freeman L. (eds) *Lipoproteins and Cardiovascular Disease. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. Totowa, NJ: Humana Press; 2013. vol 1027. pp: 353-67. doi: 10.1007/978-1-60327-369-5_17
- 11- Tailleux A, Fruchart J, Parkes J. HDL heterogeneity and atherosclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1996; 33(3): 163-201. doi: 10.3109/10408369609083060
- 12- Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest*. 2006; 116(12): 3090-100. doi: 10.1172/JCI30163.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاران محترم مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند و همچنین از اساتید محترم دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در این نگارش همکاری داشتند، صمیمانه تشکر می‌نمایم.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

- 13- Vaisar T, Pennathur S, Green PS, Gharib SA, Hoofnagle AN, Cheung MC, et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest*. 2007; 117(3): 746-56. doi: 10.1172/JCI26206
- 14- Kontush A, Lhomme M, Chapman MJ. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J Lipid Res*. 2013; 54(11): 2950-63. doi: 10.1194/jlr.R036095
- 15- Toth PP. Reverse cholesterol transport: high-density lipoprotein's magnificent mile. *Curr Atheroscler Rep*. 2003; 5(5): 386-93. doi: 10.1007/s11883-003-0010-5.
- 16- Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function: recent advances. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(10): 1792-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.080.
- 17- Connelly MA, Shalurova I, Otvos JD. High-density lipoprotein and inflammation in cardiovascular disease. *Transl Res*. 2016; 173: 7-18. doi: 10.1016/j.trsl.2016.01.006.
- 18- Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: focus on antioxidative activities. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21(4): 312-8. doi: 10.1097/MOL.0b013e32833bcde1.
- 19- Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah G, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res*. 2004; 95(8): 764-72. doi: 10.1161/01.RES.0000146094.59640.13
- 20- Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*. 2006; 98(11): 1352-64. doi: 10.1161/01.RES.0000225982.01988.93
- 21- Sugano M, Tsuchida K, Makino N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor- α -induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 272(3): 872-6. doi: 10.1161/01.RES.0000225982.01988.93
- 22- Heinecke JW. A new era for quantifying HDL and cardiovascular risk? *Nat Med*. 2012; 18(9): 1346-7. doi: 10.1038/nm.2930
- 23- Kosmas CE, Christodoulidis G, Cheng JW, Lerakis S, Vittorio TJ. High-density lipoprotein functionality in coronary artery disease. *Am J Med Sci*. 2014; 347(6): 504-8. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000231.
- 24- Salonen JT, Salonen R, Seppänen K, Rauramaa R, Tuomilehto J. HDL, HDL2, and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation*. 1991; 84(1): 129-39. doi: 10.1161/01.cir.84.1.129.
- 25- Drexel H, Amann FW, Rentsch K, Neuenschwander C, Luethy A, Khan SI, et al. Relation of the level of high-density lipoprotein subfractions to the presence and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992; 70(4): 436-40. doi: 10.1016/0002-9149(92)91186-8.
- 26- Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Barboriak JJ, Anderson AJ, Walker JA. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18(7): 1046-53. doi: 10.1161/01.atv.18.7.1046.
- 27- Rosenson RS, Otvos JD, Freedman DS. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. *Am J Cardiol*. 2002; 90(2): 89-94. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02427-x.
- 28- HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group; Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(13): 1217-27. doi: 10.1056/NEJMoa1706444
- 29- AIM-HIGH Investigators; Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New N Engl J Med*. 2011; 365(24): 2255-67. doi: 10.1056/NEJMoa1107579.
- 30- Kontush A. HDL particle number and size as predictors of cardiovascular disease. *Front Pharmacol*. 2015; 6: 218. doi:10.3389/fphar.2015.00218
- 31- Ishigami M, Yamashita S, Sakai N, Arai T, Hirano KI, Hiraoka H, et al. Large and cholesteryl ester-rich high-density lipoproteins in cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency can not protect macrophages from cholesterol accumulation induced by acetylated low-density lipoproteins. *J Biochem*. 1994; 116(2): 257-62. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124516

- 32- Qi Y, Fan J, Liu J, Wang W, Wang M, Sun J, et al. Cholesterol-overloaded HDL particles are independently associated with progression of carotid atherosclerosis in a cardiovascular disease-free population: a community-based cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(4): 355-63. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.019.
- 33- van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ES, et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein AI: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(6): 634-42. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.060.
- 34- Van Lenten BJ, Navab M, Shih D, Fogelman AM, Lusis AJ. The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardiovasc Med*. 2001; 11(3-4): 155-61. doi: 10.1016/S1050-1738(01)00095-0
- 35- Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(4): 222-32. doi: 10.1038/nrcardio.2010.222.
- 36- Nicholls SJ, Lundman P, Harmer JA, Cutri B, Griffiths KA, Rye KA, et al. Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high-density lipoproteins and endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(4): 715-20. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.080
- 37- Chapman MJ, Goldstein S, Lagrange D, Laplaud PM. A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum. *J Lipid Res*. 1981; 22(2): 339-58.
- 38- Johansson J, Carlson LA, Landou C, Hamsten A. High density lipoproteins and coronary atherosclerosis. A strong inverse relation with the largest particles is confined to normotriglyceridemic patients. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11(1): 174-82. doi: 10.1161/01.atv.11.1.174.
- 39- Asztalos BF, Collins D, Horvath KV, Bloomfield HE, Robins SJ, Schaefer EJ. Relation of gemfibrozil treatment and high-density lipoprotein subpopulation profile with cardiovascular events in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Metabolism*. 2008; 57(1): 77-83. doi: 10.1161/01.atv.11.1.174.
- 40- Warnick GR, Albers J. A comprehensive evaluation of the heparin-manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res*. 1978; 19(1): 65-76.
- 41- Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. *Clin Chem*. 2001; 47(9): 1579-96.
- 42- AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices; Cole TG, Contois JH, Csako G, McConnell JP, Remaley AT, Devaraj S, et al. Association of apolipoprotein B and nuclear magnetic resonance spectroscopy-derived LDL particle number with outcomes in 25 clinical studies: assessment by the AACC lipoprotein and vascular diseases division working group on best practices. *Clin Chem*. 2013; 59(5): 752-70. doi: 10.1373/clinchem.2012.196733.
- 43- de la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, Asztalos BF, Cuchel M, Rader DJ, Rothblat GH. The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(4): 796-801. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199158.
- 44- Alrasadi K, Awan Z, Alwaili K, Ruel I, Hafiane A, Krimbou L, et al. Comparison of treatment of severe high-density lipoprotein cholesterol deficiency in men with daily atorvastatin (20 mg) versus fenofibrate (200 mg) versus extended-release niacin (2 g). *Am J Cardiol*. 2008; 102(10): 1341-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.010
- 45- Rothblat G, De La Llera-Moya M, Favari E, Yancey P, Kellner-Weibel G. Cellular cholesterol flux studies: methodological considerations. *Atherosclerosis*. 2002; 163(1): 1-8. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00713-4.
- 46- de la Llera Moya M, McGillicuddy FC, Hinkle CC, Byrne M, Joshi MR, Nguyen V, et al. Inflammation modulates human HDL composition and function in vivo. *Atherosclerosis*. 2012; 222(2): 390-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.032.
- 47- Li XM, Wilson Tang WH, Mosior MK, Huang Y, Wu Y, Matter W, et al. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33(7):1696-705. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301373.
- 48- Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014; 371(25): 2383-93. doi: 10.1056/NEJMoa1409065.