

Yüksek-Dansiteli Lipoprotein Metabolizması ve Endotel Fonksiyonu

High-Density Lipoprotein Metabolism and Endothelial Function

Charles J. LOWENSTEIN,^a
Scott J. CAMERON^b

^aUniversity of Rochester School of
Medicine and Dentistry, Rochester

^bWeill Cornell Medical Center, New York,
New York, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:

Charles J. LOWENSTEIN

Division of Cardiology,

Department of Medicine,

University of Rochester Medical Center,

601 Elmwood Street,

Box 679, Rochester, NY 14642, USA

charles_lowenstein@urmc.rochester.edu

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 17:166–170

© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams &
Wilkins 1752-296X

ÖZET Derlemenin amacı: Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ateroskleroza karşı korur, kolesterolü periferik hücrelerden karaciğere taşıyıp, buradan da safra ile atılmasını sağlayarak aterosklerozdan korunmayı sağlar. Bunların yanında HDL nin belirgin vasküler koruyucu etkisi de vardır. **Son bulgular:** Yakın zamandaki çalışmalarda HDL'nin vasküler inflamasyonu azalttığı, nitrik oksit üretimini desteklediği ve trombozu önlediğini gösteren mekanizmalar aydınlatılmıştır. Fonksiyonel olmayan HDL'nin proinflamatuvar etkilerinin olduğunu keşfedilmesi HDL biyolojisinin bilinmeyen yönlerini ortaya çıkarmıştır. **Özet:** Dislipidemilerin ilaç tedavisinde düşük-dansiteli lipoprotein primer hedefdir. HDL'yi artıran ilaçlar bunun yanında ek metabolik yolları da etkilemektedir. HDL metabolizmasının anahtar noktalarını hedef alan selektif ilaçların gelişimiyle HDL'nin birleşimini değiştirerek aterogenezi önleyebilmek mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Apolipoprotein A-1, hiperlipidemi, inflamasyon, makrofaj, nitrik oksit

ABSTRACT Purpose of review: High-density lipoprotein (HDL) protects against atherosclerosis, transporting cholesterol from peripheral cells to the liver, where it is excreted into the bile. However, HDL also has prominent vascular protective effects. **Recent findings:** Recent studies have uncovered mechanisms through which HDL decreases vascular inflammation, boosts nitric oxide production, and inhibits thrombosis. The discovery that dysfunctional HDL can also have proinflammatory effects has uncovered a new aspect of HDL biology. **Summary:** Low-density lipoprotein is the primary target for drug therapy of dyslipidemias. Drugs that increase HDL also affect additional metabolic pathways. Development of selective drugs targeting key aspects of HDL metabolism may enable us to alter the composition of HDL and inhibit atherogenesis.

Key Words: Apolipoprotein A-I, hyperlipidemia, inflammation, macrophage, nitric oxide

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2010;5(1):11-7

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri koroner arter hastalığından korunmayla ilişkilidir.^{1,2} HDL'nin temel kardiyovasküler koruyucu etkisi; tersine kolesterol taşınımının özel bir şekli olan kolesterolü aterosklerotik lezyonlardaki makrofağlardan karaciğere taşımadaki rolüne bağlanmaktadır.³⁻⁵ Bunların yanında HDL'nin kardiyovasküler olayların riskini azaltmada ek katkı sağlayan anti-inflamatuvar etkileri vardır.⁶⁻¹¹ Bu derlemede kısaca HDL metabolizması özetlenecek ve ardından HDL'nin vasküleriteyi nasıl etkilediğini araştıran insan, hayvan ve hücrel çalışmalar tartışılacaktır.

YÜKSEK-DANSİTELİ LİPOPROTEİN METABOLİZMASINA KISA GÖZDEN GEÇİRME

HDL tersine kolesterol transportunda rol alan bir plazma proteindir; perifer hücrelerden kolesterolu karaciğere taşır ve kolesterol buradan da safra salgılanır.¹² HDL oluşumunda temel olay, karaciğer ve bağırsaklardan HDL'nin birleşimindeki temel protein olan apolipoprotein A-I (apo A-I)'nin salgılanmasıyla başlar. İmmatür HDL (serbest apoA-I, lipid fakir apoA-I, ya da pre-β-HDL parçalarını ihtiva eder) plazmada dolaşır ve periferik hücrelerden kolesterol alır. ABCA1, ABCG1, ABCG4 ve çöpçü reseptör klas B tip I (SR-BI, scavenger receptor class B type 1) gibi birçok taşıyıcılar aracılığıyla hücrelerden olgunlaşmamış HDL'ye kolesterol transferi yapılır. HDL'ye esterleşmemiş kolesterol transfer edilir ve burada lesitin kolesterol açıltransferaz (LKAT) sayesinde esterifiye olur. HDL parçacıkları tarafından ek apolipoproteinler de (örneğin apoA-I, apoA-IV, apoC, apoD ve apoE) alınır.

Olgunlaşmış HDL; merkezindeki esterifiye kolesterol ve trigliseridleri saran yüzeyinde esterifiye olmamış kolesterol, apolipoproteinler, fosfolipidler ihtiva eder (Aşağıda tartışıldığı gibi HDL yüzeyinde ek proteinler keşfedilmiştir ve bunlar HDL'nin vasküler etkilerinden sorumlu olabilir). Olgunlaşmış HDL birçok enzim tarafından modifiye edilir. Kolesterol ester transfer protein (KETP), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve LDL trigliseridleri için HDL'den kolesterol esterlerini takas ederler. Fosfolipid transfer protein trigliserid zengin parçacıklardan fosfolipidler ve serbest kolesterolu HDL'ye transfer eder. Hepatositlerin yüzeyinde bulunan hepatik lipaz trigliseridler ve fosfolipidleri hidrolize ederek HDL'yi yeniden yapılandırır. Endotelial lipaz HDL üzerindeki fosfolipidleri hidrolize eder.^{13,14} Böylece, HDL plazmada dolaşırken birçok enzim tarafından modifiye edilir.

HDL birçok yolla karaciğere kolesterol sağlar. HDL karaciğer yüzeyindeki SR-BI ile etkileşerek HDL partikülü yıkılmadan hepatositlere kolesterol esterleri sağlar.^{15,16} HDL partikülü hepatosit tarafından endositoza uğratılabilir. HDL partikülündeki kolesterol KEPT tarafından trigliserid zengin

lipoproteine transfer edilir ve daha sonra karaciğerde ortadan kaldırılır. Hepatik lipaz; SR-BI ile HDL etkileşimini artırarak HDL'nin hepatik klirensini artırabilir. Daha sonra karaciğer kolesterolu, bir kısmını ABCG5 ve ABCG8 taşıyıcılarıyla safra tuzları formunda safra salgılar.

YÜKSEK-DANSİTELİ LİPOPROTEİN, ATEROSKLEROZ VE DAMARLAR KONUSUNDA İNSAN ÇALIŞMALARI

Epidemiyolojik çalışmalarda HDL seviyelerinin koroner arter hastalığıyla ters ilişkili olduğu gözlemlenmiştir: HDL'deki her %1'lik artış için koroner olaylar yaklaşık olarak %2 azalmaktadır.^{1,2} Gerçekten, koroner olaylar için HDL seviyeleri en etkin lipid risk faktörüdür, hatta LDL seviyelerinden daha güçlüdür.

Klinik çalışmalarda artan HDL'nin koroner olayları azalttığı gösterilmiştir. Fakat, bu çalışmalar kesin değildir: diğer kardiyovasküler değişkenleri etkilemeden hiçbir ilaç ya da yaşam tarzı değişikliği sadece HDL'yi etkilemez. Örneğin, egzersiz, diyet ya da sigara içmenin bırakılması gibi müdahalelerin hepsi HDL'yi artırır, fakat bununla beraber başka önemli fizyolojik etkileri de vardır. Fibratlar ve niacin gibi ilaçlar da sadece HDL'yi artırmakla kalmaz bununla beraber diğer lipidleri ve ek vasküler yolları da etkilerler. KEPT inhibitörü torcetrapib ile yakın zamanda yapılan klinik testlerde sadece HDL'yi artırmakla kalmamış aynı zamanda kan basıncını da yükseltmiştir.¹⁷ Böylece, bugüne kadar HDL'nin insan aterosklerozu üzerine olan etkilerini test etmek için klinik araç gereçler yeterli değildir sonucunu çıkarmak mümkündür.

HDL'nin temel kardiyovasküler koruyucu etkisi; tersine kolesterol transportundaki özel bir şekli olan kolesterolu aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlardan karaciğere taşınmasındaki rolüne bağlanmaktadır. Son on yılda birçok araştırmada LDL'nin aterogeneze temel bir rol oynadığı gösterilmiştir: LDL arteriyal duvarda depolanır, endotelial fonksiyonu bozar, makrofajlarda ve endotel hücrelerinde inflamasyonu aktive eder, sonuçta vasküler hücrelerin apoptozisini başlatır. Endotel hücrelerinden ve makrofajlardan kolesterolu uzaklaştırarak, HDL'nin aterosklerozu önleme potansiyeli vardır.

YÜKSEK-DANSİTELİ LİPOPROTEİN VE DAMARLAR

Yakın zamandaki çalışmalarda HDL'nin damar duvarını nasıl koruduğuyla ilgili ek mekanizmalar aydınlatılmıştır: HDL vasküler fonksiyonu geliştirir, vasküler inflamasyonu azaltır, radikalleri detoksifiye eder ve trombozu kısıtlar.

YÜKSEK-DANSİTELİ LİPOPROTEİN VASKÜLER FONKSİYONU İYİLEŞTİRİR

İnsanlarda yapılmış daha önceki çalışmalarda HDL'nin vasodilatasyonu geliştirdiği gösterilmişti. Örneğin, yüksek HDL seviyeleri, iyileşmiş vasküler gevşemeyle ilişkili bulunmuştur.¹⁸ Hastalara direkt HDL infüzyonu vazomotor fonksiyonu artırmıştır (önkol kan akımının asetil koline cevabıyla ölçülmüş).¹⁹ Bunlara ilaveten, ABCA1 heterozigot olması nedeniyle düşük HDL'si olan insanlarda apoA-I infüzyonu vasküler fonksiyonu düzeltmiştir.²⁰ HDL'nin vasküler fonksiyonu iyileştirmesinin mekanizmasıyla ilgili bilgiler nitrik oksit sentetaz inhibitörü kullanan ek çalışmalardan gelmektedir: nitrik oksit sentetazın (NOS) bloke edilmesi HDL'nin etkilerini kısıtlamıştır. Buna göre, HDL nitrik oksit sentezini aktive etmektedir. Nasıl?

HDL, endotel hücre kültürlerinde endotelial NOS'u (eNOS) aktive etmiştir.²¹ Bu aktivasyon HDL'deki apoA-I ve endotelial yüzeydeki SR-BI'nin etkileşimine bağlıdır. SR-BI yoksun fareler HDL'ye cevaben nitrik oksit oluşturamamışlardır. Bunlara ilaveten, apoA-I'e karşı antikolar HDL'nin etkilerini bloke etmiştir.

Birçok araştırmacı tarafından HDL'nin eNOS'u aktive etmesinde rol oynayan intrasellüler yollar araştırılmıştır. HDL'deki lizofosfolipidler eNOS'u aktive edebilir.²² Örneğin, HDL'den sifingozine-1-fosfat (S1P) S1P reseptörüyle etkileşebilir, Akt'yi aktive ederek nitrik oksitin eNOS sentezine yol açabilir.²³ Bunun tersine, S1P reseptörü olmayan farelerde HDL'nin nitrik oksit üretimi üzerine hiçbir etkisi olmamıştır. Başka teori ise HDL'nin eNOS üzerindeki etkilerinde estradiolün rol oynadığıdır. Merak uyandıran bir çalışmada kadınlarda HDL'nin NOS uyardığı fakat erkeklerde uyardığı gösterilmiştir.²⁴ Kadınlarda HDL vasküler arterlerin vazorelaksasyonu iyileştirmiş fakat

erkeklerde olmamıştır. Böylece, HDL eNOS aktivitesini ateşleyen birçok mediyatör içerebilir, ve böylelikle vazomotor fonksiyonu iyileştirebilir.

YÜKSEK-DANSİTELİ LİPOPROTEİN VASKÜLER İNFLAMASYONU İNHİBE EDER

HDL aterogenezdaki inflamatuvar yolak çeşitlerini azaltır. Damarlara olan hasarla vasküler inflamasyon başlar, örneğin LDL'nin arterial duvarda depolanmasıyla bu olay tetiklenir.²⁵ Endotelial hücreler lökosit tutunmasını başlatan selektin eksprese ederek cevap verirler. Daha fazla vasküler hasar sonucu intersellüler adezyon molekülleri (ICAM) ve integrin bağlanma ligandları endotel hücresi ve lökositlerce tetiklenmiş olur, damar duvarına lökosit adezyonuna yol açarlar. Daha sonra lökositler damar duvarına girer ve hasar alanına göç ederler. Lökositlerin daha fazla aktive olmasıyla, örneğin, oksitlenmiş LDL makrofajların proinflamatuvar köpük hücresine dönüşmesini indükler, daha fazla inflamasyona ve aterogeneze yol açar.

HDL inflamatuvar yollarda birçok basamağı inhibe eder. HDL lökosit trafiğinde ilk basamakta rol oynayan E-selektinin endotelial ekspresyonunu azaltır.^{26,27} HDL vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin endotelial ekspresyonunu kısıtlar.^{28,29} Bunun yanında HDL makrofaj aktivasyonunu da kısıtlar. Örneğin, apoA-1 farelerde makrofajın köpük hücresine farklılaşmasını inhibe eder.³⁰

HDL'nin anti-inflamatuvar etkilerinin bir kısmı inflamasyonu tetikleyen birçok geni transaktive eden bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappaB (NF-κB) üzerindeki etkileriyle ilişkili olabilir. HDL, sitokin stimülasyonundan sonra endotelial VCAM-1 ekspresyonunu inhibe eder.³¹ Fakat, bazı çalışmalarda HDL'nin NF-κB sinyalini direkt etkilemediği gösterilmiştir: HDL NF-κB aktivasyonunun iki bulgusunu etkilemez, NF-κB inhibitörünün yıkılması (IκBa) ve NF-κB'nin nükleusa translokasyonudur.²⁶ HDL'nin, örneğin nitrik oksit ve S1P sinyalleri gibi diğer yolları uyararak VCAM-1 ekspresyonunu bloke etme yeteneği vardır.³²

YÜKSEK-DANSİTELİ LİPOPROTEİN REAKTİF OKSİDAN SİNYALLERİNİ KISITLAR

HDL antioksidan olarak görev yapar ve LDL'nin proinflatuar etkilerini giderir.³³ Damar duvarında birikmiş aşırı LDL inflamatuvar olaylar zincirini uyarır, endotel ve damarsal düz kas hücrelerince ve makrofajlarca reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini tetikler. ROS'lar LDL'yi değiştirir ve okside LDL'ye çevirir, LDL'nin proinflatuar etkilerini artırır.

HDL oksidanları birçok mekanizmayla kısıtlar. HDL lökosit trafiğini azaltır, böylelikle ROS üretecek olan nötrofillerin girişini kısıtlamış olur. HDL süperoksit sentezleyecek olan genlerin NF-κB aracılıklı ekspresyonunu sınırlandırır. Bu indirekt antioksidan mekanizmalara ilaveten, HDL oksitlenmiş lipitleri azaltan, paraoksonaz, lipoprotein-ilişkili fosfolipaz A2 ve glutatyon peroksidaz gibi enzimleri taşır.³⁴ Paraoksonaz (PON1) in vitro olarak LDL oksidasyonunu önler ve PON1 yoksun farelerden izole edilen HDL oksitlenmiş LDL oluşumunu bloke edici özelliği yoktur.³⁵ Sonuç olarak, PON-1 yoksun fareler doğal tip farelerden daha çok ateroskleroz geliştirirler.^{35,36}

Farelerle yapılmış genetik çalışmalar PON1'in aterogenezi etkileme potansiyelini göstermesine rağmen insan çalışmaları karışık sonuçlar vermiştir. On bin kişi üzerinde yapılan prospektif çalışmada PON aktivitesi ve koroner kalp hastalığı arasında ilişki gösterilememiştir.³⁷ Fakat, koroner arter hastası 800 kişide PON1 genotipleri ve kalp hastalığı ölümleri arasında ilişki bulunmuştur.^{38*} Başka bir çalışmada kardiyak kateterizasyon için sevk edilen 1400 hastada PON1 aktivitesinin oksidan stresten korunmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{39*} Bunlara ilaveten, azalmış PON aktivitesiyle ilişkili PON1 genotipi artmış mortaliteyle bağlantılı bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalık ve PON izoformları arasındaki bağlantıyı değerlendirmek için ek klinik çalışmalar gerekmektedir.

YÜKSEK-DANSİTELİ LİPOPROTEİN VE TROMBOZ

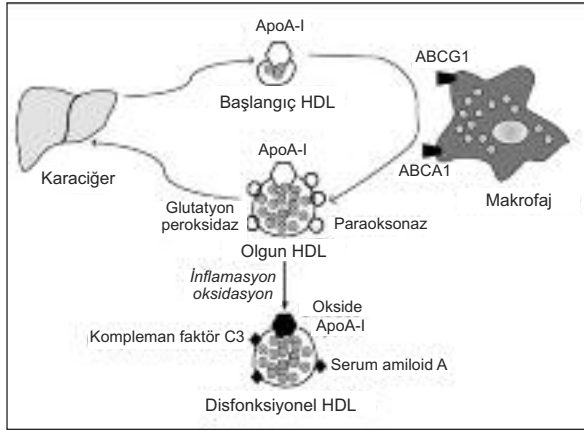
HDL hem arteriyel hem venöz tromboza karşı koruyucudur.⁴⁰ Yüz hastalık vaka-kontrollü çalışmada

düşük HDL seviyelerinin venöz tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir.⁴¹ Yedi yüz elli hastada yapılan daha büyük prospektif klinik çalışmada ise artmış HDL seviyelerinin venöz tromboemboli riskini azalttığı bildirilmiştir.⁴² Gözlemsel hayvan çalışmalarında, mutant apoA-I formu infüzyonu farelerde arteriyel trombozu önlemektedir. HDL birçok mekanizma aracılığıyla trombozu kısıtlayabilir. HDL kültürlerde antitrombosit prostaglandin ve prostasiklinin endotelial sentezini başlatır ve HDL insanlarda prostasiklin metabolitleriyle ilişkilidir.⁴³⁻⁴⁵ HDL bunların yanında antikoagulan protein C ve S yolaklarını da zenginleştirir.⁴⁶ Bunlara ek olarak, HDL trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe eder: ex vivo olarak HDL insan trombosit agregasyonuyla ters ilişkilidir.⁴⁷ HDL kısmen tromboksanın platelet sentezini inhibe ederek tromboza etki ediyor olabilir.⁴⁸ HDL, yukarıda açıklandığı gibi, eNOS'u da aktive eder, gittikçe artan nitrik oksit seviyeleri de trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe eder.

DİSFONKSİYONEL YÜKSEK-DANSİTELİ LİPOPROTEİN VE DAMARLAR

Genellikle HDL kardiyoprotektif etkilerle ilişkili olmasına rağmen, klinik çalışmalarda proinflatuar HDL partikülleri tanımlanmış, sıklıkla disfonksiyonel HDL olarak nitelendirilmiştir. Önceki çalışmalarda; HDL nin insanlarda örneğin cerrahi-yi takiben akut faz cevaplarında antiinflatuar etkilerini kaybettiği gösterilmiştir.⁴⁹ Viral enfeksiyonu takiben, HDL'nin düşük inflamasyonu inhibe etme kapasitesi vardır.⁵⁰ HDL'nin antiinflatuardan proinflatuara değişmesi, protein bileşimindeki değişikliklerle birlikte gitmektedir (Şekil 1). Normal bireylerde bulunan HDL ile kıyaslandığında, proinflatuar HDL daha az PON ve trombosit aktive edici faktör asetilhidrolaz içermektedir. Bunun yanında, disfonksiyonel HDL normal HDL den daha fazla serum amiloid A ve daha az apoA-I içermektedir. Disfonksiyonel HDL deki lipidler oksitlenmiştir, belki de HDL'nin antiinflatuar etkisini kaybetmesinde rolü vardır.⁵¹

Yeni bir çalışmada HDL nin kendisinin inflamatuvar durumlarda oksitlenme için hedef olduğu



Olgun yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL; ortada) trombozu ve inflamasyonu azaltıcı birçok bileşeni vardır, örneğin apoA-I (altıgen), paraoksonaz (beyaz sekizgen), glutasyon peroksidaz (beyaz sekizgen), trombosit aktive edici faktör asetilhidrolaz. İnflamasyon ve oksidan stres örneğin miyeloperoksidaz fonksiyonel olgun HDL'yi disfonksiyonel HDL'ye (aşağıda) çevirebilir. Disfonksiyonel HDL oksitlenmiş ve nitratlanmış apoA-I (siyah altıgen) içerir, daha az antioksidan örneğin paraoksonaz, ve proinflamatuvar moleküller örneğin kompleman faktör C3 ve serum amiloid A (siyah elmas). Disfonksiyonel HDL tromboz ve vasküler inflamasyonu başlatabilir.

ŞEKİL 1: Olgun ve disfonksiyonel yüksek-dansiteli lipoprotein.

tanımlanmıştır: apoA-I insanlarda kimyasal olarak değiştirilebilir.⁵¹ Sağlıklı insanlardan izole edilen apoA-I, aterosklerozlu hastalardan elde edilen apoA-I'le karşılaştırıldığında spesifik tirozin rezidülerinde artmış seviyede nitrasyon ve klorlanma saptanmıştır. Bunlara ilaveten, yüksek seviyede nitratlı apoA-I olan HDL'nin makrofajlardan kolesterolü uzaklaştırma yeteneği düşüktür. İn vitro çalışmalarda miyeloperoksidaz (MPO) apoA-I'le etkileşebilir ve apoA-I oksidasyonunu katalize eder. Böylelikle, in vivo ortamda MPO'nun HDL'yi disfonksiyonel HDL'ye çevirme yeteneği bulunduğu söylenebilir.

İnflamasyon durumunda, disfonksiyonel HDL'nin damarlar üzerinde daha az koruyucu etkisi olabilir. Örneğin, düşük seviyelerde PON HDL nin oksitlenmiş LDL'yi düşürme yeteneğinin azalmasıyla ilişkilidir. Düşük seviyelerde apoA-I; HDL nin eNOS uyarma ve tromboz inhibe etme yeteneğinin azalmasına yol açabilir. Oksitlenmiş apoA-I, SR-BI'le etkileşme ve kolesterol çıkışını uyarma yeteneğini kaybedebilir. MPO tarafından oksitlen-

miş HDL proinflamatuvar hale gelir, NF- κ B aktivasyonunu uyarır ve endotel hücrelerinde VCAM-1 üretilir.^{52*}

YÜKSEK DANSİTELİ LİPOPROTEİN ARAŞTIRMALARINDA YENİ YÖNELİMLER

Normal bireylerden ve aterosklerozlu hastalardan HDL'nin proteomik analizi HDL'nin yeni bileşenleri hakkında merak uyandıran fikirler vermiştir.⁵³ Normal bireylerden izole edilen HDL birçok protein sınıfı içermektedir, sadece apoproteinler değil, bunlara ilaveten kompleman düzenleyici proteinler, endopeptitaz inhibitörleri, hemopeksin ve akut faz cevap proteinleri. Bu gözlemler HDL'nin kesin rollerinin olasılığını gündeme getirir. HDL'nin kompleman proteinleri de taşıması HDL'nin doğal immünyetede rolü olabileceğini gösterir. Serin proteaz inhibitörleri HDL'nin damar duvarının proteolizini değiştirmesine olanak sağlayabilir. Daha sonraki çalışmalar HDL'nin yeni bileşenlerini tanımlayacaklar ve biyolojik rollerinin önemini teyit edeceklerdir.

Sağlıklı insanlardan elde edilen HDL'ye karşın, koroner arter hastalığı olan insanlardan alınan HDL apoE, apoC-IV, apoA-IV, PON ve kompleman faktör C3 açısından zengindir.⁵³ Bu dikkat çeken gözlem ortaya birçok soru çıkardı. Değişik HDL bileşenlerinin klinik etkileri nelerdir? PON'daki artış, aterosklerozlu hastaları daha fazla oksidan stres oluşmasına karşı korur mu? HDL bileşenlerini değiştiren hücresel mekanizmalar nelerdir? Aterogenezi başlatan faktörler HDL'ye yüklenen hepatosit ve makrofajların ürettiği proteinleri de değiştirir mi? Son olarak, statinlerle lipid tedavisi HDL bileşenlerini değiştirirse,^{54*} damarlara daha yararlı HDL partikülleri oluşturmak için yeni tedaviler geliştirebilir miyiz?

SONUÇ

HDL koroner arter hastalığıyla ters ilişkilidir. Yararları sadece tersine kolesterol transportuyla kısıtlı değildir, bunların yanında inflamasyonun, oksidan stresin ve trombozun inhibisyonunu da içeren vaskülarite üzerine birçok koruyucu etkisi var-

dır. Gelecekteki araştırmalar, HDL'nin hastalık durumlarına göre değişkenlik gösterebilen alt gruplarının tam tanımlanması içerecektir, belki de HDL bileşenlerini değiştiren tedaviler ortaya çıkabilir.

Teşekkürler

Çalışma Ulusal Sağlık Enstitüsünden (R01 HL63706, R01 HL074061, P01 HL65608, P01 HL56091) ve Amerikan Kalp Birliğinden (EIG 0140210N) alınan ödenekle desteklenmiştir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Derlemenin yılındaki periyotta basılan, belli ilgi alanlarına ait yazılar, aşağıdaki gibi işaretlenmiştir:

• uzmanlık alanı

** seçkin ilgi alanı

Bu konuyla ilgili ek referanslar bu unitede Şimdiki Dünya Literatürü kısmında bulunabilir (pp. 183-184)

- Rhoads GG, Gulbrandsen CL, Kagan A. Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N Engl J Med* 1976; 294:293-298.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med* 1977; 62:707-714.
- Simons K, Ikonen E. How cells handle cholesterol. *Science* 2000; 290:1721-1726.
- Tall AR, Costet P, Wang N. Regulation and mechanisms of macrophage cholesterol efflux. *J Clin Invest* 2002; 110:899-904.
- Choudhury RP, Rong JX, Trogan E, et al. High-density lipoproteins retard the progression of atherosclerosis and favorably remodel lesions without suppressing indices of inflammation or oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1904-1909.
- Shaul PW, Mineo C. HDL action on the vascular wall: is the answer NO? *J Clin Invest* 2004; 113:509-513.
- Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4:193-205.
- Navab M, Anantharamaiah GM, Fogelman AM. The role of high-density lipoprotein in inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15:158-161.
- Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al. Anti-inflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004; 95:764-772.
- Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL: guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3:144-153.
- Barter PJ, Puranik R, Rye KA. New insights into the role of HDL as an antiinflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2007; 9:493-498.
- Glomset JA. The metabolic role of lecithin: cholesterol acyltransferase-perspectives from pathology. *Adv Lipid Res* 1973; 11:1-65.
- Ishida T, Choi S, Kundu RK, et al. Endothelial lipase is a major determinant of HDL level. *J Clin Invest* 2003; 111:347-355.
- Jin W, Millar JS, Broedl U, et al. Inhibition of endothelial lipase causes increased HDL cholesterol levels in vivo. *J Clin Invest* 2003; 111:357-362.
- Glass C, Pittman RC, Weinstein DB, Steinberg D. Dissociation of tissue uptake of cholesterol ester from that of apolipoprotein A-I of rat plasma high density lipoprotein: selective delivery of cholesterol ester to liver, adrenal, and gonad. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80:5435-5439.
- Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996; 271:518-520.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-2122.
- Zeiber AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, et al. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89:2525-2532.
- Spieker LE, Sudano I, Hurlimann D, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation* 2002; 105:1399-1402.
- Bisoendial RJ, Hovingh GK, Levels JH, et al. Restoration of endothelial function by increasing high-density lipoprotein in subjects with isolated low high-density lipoprotein. *Circulation* 2003; 107:2944-2948.
- Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2001; 7:853-857.
- Nofer JR, van der Giet M, Tolle M, et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J Clin Invest* 2004; 113:569-581.
- Igarashi J, Thatte HS, Prabhakar P, et al. Calcium-independent activation of endothelial nitric oxide synthase by ceramide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:12583-12588.
- Gong M, Wilson M, Kelly T, et al. HDL-associated estradiol stimulates endothelial NO synthase and vasodilation in an SR-BI-dependent manner. *J Clin Invest* 2003; 111:1579-1587.
- Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:678-689.
- Cockerill GW, Saklatvala J, Ridley SH, et al. High-density lipoproteins differentially modulate cytokine-induced expression of E-selectin and cyclooxygenase-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:910-917.
- Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, et al. Elevation of plasma highdensity lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation* 2001; 103:108-112.
- Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, et al. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1987-1994.
- Ashby DT, Rye KA, Clay MA, et al. Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1450-1455.
- Dansky HM, Charlton SA, Barlow CB, et al. Apo A-I inhibits foam cell formation in Apo E-deficient mice after monocyte adherence to endothelium. *J Clin Invest* 1999; 104:31-39.
- Park SH, Park JH, Kang JS, Kang YH. Involvement of transcription factors in plasma HDL protection against TNF-alpha-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35:168-182.
- Kimura T, Tomura H, Mogi C, et al. Role of scavenger receptor class B type I and sphingosine 1-phosphate receptors in high density lipoprotein-induced inhibition of adhesion molecule expression in endothelial cells. *J Biol Chem* 2006; 281:37457-37467.
- Hessler JR, Robertson AL Jr, Chisolm GM 3rd. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis* 1979; 32:213-229.

34. Shih DM, Gu L, Hama S, et al. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 1996; 97:1630–1639.
35. Shih DM, Gu L, Xia YR, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998; 394:284–287.
36. Tward A, Xia YR, Wang XP, et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. *Circulation* 2002; 106:484–490.
37. Troughton JA, Woodside JV, Yarnell JW, et al. Paraonase activity and coronary heart disease risk in healthy middle-aged males: the PRIME study. *Atherosclerosis* 2008; 197:556–563.
38. Regieli JJ, Jukema JW, Doevendans PA, et al. Paraonase variants relate to 10-year risk in coronary artery disease: impact of a high-density lipoproteinbound antioxidant in secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1238–1245.
- Bu çalışma PON1 genotipleri ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi göstermektedir.
39. Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, et al. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *JAMA* 2008; 299:1265–1276.
- Bu çalışma PON1 genotipleri, PON aktivitesi, ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi göstermektedir.
40. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006; 98:1352–1364.
41. Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, et al. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation* 2005; 112:893–899.
42. Eichinger S, Pecheniuk NM, Hron G, et al. High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Circulation* 2007; 115:1609–1614.
43. Fleisher LN, Tall AR, Witte LD, et al. Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1982; 257:6653–6655.
44. Spector AA, Scanu AM, Kaduce TL, et al. Effect of human plasma lipoproteins on prostacyclin production by cultured endothelial cells. *J Lipid Res* 1985; 26:288–297.
45. Symons JD. Longitudinal and cross-sectional studies of the relationship between 6-keto PGF1 alpha and high density lipoproteins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1990; 39:159–165.
46. Griffin JH, Kojima K, Banka CL, et al. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Invest* 1999; 103:219–227.
47. Naqvi TZ, Shah PK, Ivey PA, et al. Evidence that high-density lipoprotein cholesterol is an independent predictor of acute platelet-dependent thrombus formation. *Am J Cardiol* 1999; 84:1011–1017.
48. Beitz J, Kuklinski B, Taube C, Mest HJ. Influence of a plasma fraction of human blood, rich in high density lipoprotein, on in vitro formation of prostaglandin I2 (PGI2) and thromboxane A2 (TXA2). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1989; 35:37–39.
49. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96:2758–2767.
50. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation* 2001; 103:2283–2288.
51. Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, et al. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2004; 114:529–541.
52. Undurti A, Huang Y, Lupica JA, et al. Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a pro-inflammatory particle. *J Biol Chem* 2009; 284:30825–30835.
- Bu çalışma nötrofil enziminin HDL'yi nasıl değiştirdiğini, HDL'yi anti-inflamatuar parçacıktan proinflatuar parçacığa çevirdiğini göstermektedir.
53. Vaisar T, Pennathur S, Green PS, et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest* 2007; 117:746–756.
54. Green PS, Vaisar T, Pennathur S, et al. Combined statin and niacin therapy remodels the high-density lipoprotein proteome. *Circulation* 2008; 118:1259–1267.
- Bu çalışma medikal tedavinin HDL bileşenlerini değiştirdiğini göstermektedir, vasküler hastalıkları hedef alabilen ilaçlar yoluyla yeni bir mekanizma önermektedir.