Original Article

Correlation of PCSK9 and Serum sdLDL Levels and Other Demographic and Laboratory Indicators in Healthy Individuals

Seyyed Reza Hosseinifard[1], Mohsen Khosravi[2], Azim Shamseddin Beiranvand[2], Saeid Taghilou[3], Meysam Havasimeher[4], Asghar Mohammadi[5], Mohammad Najafi[6], Elham Soltan Mohammadi[2], Sadegh Piran Kashani[2]*

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 14:09 IRDT on Tuesday May 22nd 2018

[1]*Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

[2]*Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

[3]*Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.*

[4]*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

[5]*Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.*

[6]*Cellular & Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

***Corresponding Author:**
Asghar Mohammadi, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

Email: asghar68m@gmail.com

Received: 25 May 2016

Accepted: 15 Apr 2017

Abstract

***Background and Objectives*:** Atherosclerosis is a type of cardiovascular disease (CVD), which is known as the most important cause of death in the world. In atherosclerosis, arteries get thicker due to the entry of lipids and become inflamed. Epidemiological studies have shown that in addition to demographic and laboratory factors (age, sex, cholesterol, smoking, hypertension, obesity, and diabetes), genetic factors are also associated with progression of atherosclerosis. LDL-C is one of the most important risk factors for cardiovascular disease. In this study, the relationship of PCSK9 levels with serum sdLDL-C levels and other variables, was investigated.

Methods: In this cross-sectional study, a total of 126 individuals (68 Men and 58 women), were studied. Serum PCSK9 concentration, was measured using quantitative sandwich ELISA; serum sdLDL-C levels were measured using precipitation method; and other laboratory parameters were measured by routine methods. Data were analyzed by statistical tests of Kolmogorov-Smirnov, Pearson linear regression, and t- tests. The significance level was considered $p<0.05$.

***Results*:** PCSK9 levels had a significant correlation with total cholesterol ($r=0.3$, $p=0.001$) and LDL-C ($r=0.3$, $p=0.001$). In addition, there was a significant correlation between sdLDL-C/LDL-C and sdLDL-C ($r=0.875$, $p<0.001$); however, PCSK9 did not correlate with sdLDL-C and other parameters.

***Conclusion*:** The results of this study showed that PCSK9 variations are associated with lipid profile, but although sdLDL-C level is associated with lipid profile, it is not affected by PCSK9.

Keywords: Atherosclerosis; PCSK9; Cholesterol, LDL; Lipids.

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دوازدهم، شماره سوم، خرداد ۹۷
صفحه ۳۶ الی ۴۵

مقاله پژوهشی
(Original Article)

همبستگی PCSK9 با sdLDL سرمی و سایر شاخص‌های دموگرافیک و آزمایشگاهی در افراد سالم

سیدرضا حسینی‌فرد[۱]، محسن خسروی[۲]، عظیم شمس‌الدین بیرانوند[۲]، سعید تقی‌لو[۳]، میثم هواسی‌مهر[۴]، اصغر محمدی[۵]*، محمد نجفی[۶]، الهام سلطان محمدی[۲]، صادق پیران کاشانی[۲]

[۱]گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

[۲]گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

[۳]گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

[۴]گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

[۵]گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

[۶]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
اصغر محمدی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت‌مدرس، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
asghar68m@gmail.com

تاریخ دریافت:۹۵/۳/۴

تاریخ پذیرش:۹۶/۱/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: آترواسکلروزیس، نوعی بیماری قلبی - عروقی(CVD) است که به‌عنوان مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر در جهان شناخته شده است. در آترواسکلروزیس، شریان‌ها به دلیل ورود لیپیدها ضخیم‌تر شده و دچار التهاب می‌شوند. مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهند علاوه بر فاکتورهای دموگرافیک و آزمایشگاهی (سن، جنس ،کلسترول، سیگار، فشارخون، چاقی و دیابت)، عوامل ژنتیکی نیز با پیشرفت آترواسکلروزیس ارتباط دارند.

LDL-C به‌عنوان یکی از مهم‌ترین ریسک فاکتورها برای بیماری قلبی – عروقی مطرح است. در این مطالعه، ارتباط مقادیر PCSK9 سرمی با sdLDL-C و سایر شاخص‌های دموگرافیک و آزمایشگاهی بررسی گردید.

روش بررسی: این مطالعه به‌صورت مقطعی بر روی ۱۲۶ فرد (۶۸ مرد و ۵۸ زن) انجام شد. غلظت PCSK9 سرمی با استفاده از روش ELISA کمّی ساندویچی، مقادیر sdLDL-C سرمی به روش رسوبی و سایر پارامترهای آزمایشگاهی با روش‌های رایج اندازه‌گیری شدند. داده‌ها به‌کمک آزمون‌های آماری کلموگراف – اسمیرونف، رگرسیون خطی پیرسون و آزمون تی‌تست تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، p<۰/۰۵ در نظرگرفته شد.

یافته‌ها: مقادیر PCSK9 با کلسترول تام (r=۰/۳, p=۰/۰۰۱) و LDL-C (r=۰/۳, p=۰/۰۰۱)، رابطه معنی‌داری داشت. علاوه بر این، بین sdLDL-C و sdLDL-C/LDL-C، رابطه معنی‌دار بود (r=۰/۸۷۵, p<۰/۰۰۱)، ولی PCSK9 با sdLDL-C و سایر پارامترها ارتباطی نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد تغییرات PCSK9 در ارتباط با پروفایل‌لیپید است، ولی باوجود اینکه sdLDL-C با پروفایل لیپید ارتباط دارد، تحت‌تأثیر PCSK9 قرار نمی‌گیرد.

کلید واژه‌ها: آترواسکلروزیس؛ پی سی اس کا ۹؛ کلسترول ال دی ال؛ لیپیدها.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

**Hosseinifard SR, Khosravi M, Shamseddin Beiranvand A, Taghilou S, Havasimeher M, Mohammadi A, et al. Correlation of PCSK9 and Serum sdLDL levels and other demographic and laboratory indicators in healthy individuals.
Qom Univ Med Sci J 2018;12(3):36-45. [Full Text in Persian]**

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 14:09 IRDT on Tuesday May 22nd 2018

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 14:09 IRDT on Tuesday May 22nd 2018

آترواسکلروزیس، نوعی بیماری قلبی - عروقی(CVD) است که به‌عنوان مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر در جهان شناخته شده است. در آترواسکلروزیس، شریان‌ها به دلیل ورود لیپیدها ضخیم‌تر شده و دچار التهاب می‌شوند. مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهند علاوه بر فاکتورهای دموگرافیک و آزمایشگاهی (سن، جنس، کلسترول، سیگار، فشارخون، چاقی و دیابت)، عوامل ژنتیکی نیز با پیشرفت آترواسکلروزیس ارتباط دارند (۱). در میان عوامل ذکرشده، کلسترول جریان خون نقش مهم‌تری نسبت به سایر عوامل در بروز این بیماری دارد. کلسترول جریان خون به‌صورت لیپوپروتئین‌های مختلف حمل می‌شود که در این میان، لیپوپروتئین LDL (Low Density Lipoprotein)، بیشترین نقش را درآترواسکلروزیس به‌عهده دارد؛ بنابراین، با افزایش کلسترول LDL (LDL-C)، پیشرفت آترواسکلروزیس تسریع می‌گردد (۲،۱)، از طرفی، کاهش LDL-C خطر بیماری قلبی - عروقی را پایین می‌آورد (۳). LDL-C به‌عنوان یکی از مهم‌ترین ریسک فاکتورها برای بیماری قلبی – عروقی، هدفی راهبردی برای کاهش خطر این بیماری است (۵،۴). با این حال، آزمایش‌های پیشگیری از CVD نشان داده است کاهش مقادیر LDL-C با داروهای پایین‌آورنده، کاملاً عوارض قلبی - عروقی را از بین نمی‌برد (۹-۶). از طرفی، بسیاری از افراد با LDL-C نرمال نیز بیماری قلبی - عروقی را نشان می‌دهند (۱۱،۱۰). گزارش شده ذرات LDL یک جمعیت هتروژنیک است (۱۲). نتایج حاصل از طبقه‌بندی زیرکلاس‌های ذرات LDL با روش‌های متداول نیز نشان می‌دهد این ذرات دو دسته‌اند:

lb LDL (Large Buoyant LDL) و sdLDL (Small Dense LDL) (۱۳). به‌نظر می‌رسد کلسترول sdLDL (sdLDL-C)، پتانسیل آتروژنیکی بیشتری نسبت به سایر ذرات LDL دارد. مکانیسم‌هایی که آتروژنیکی این ذرات را توضیح می‌دهد شامل موارد زیر است:

۱- تمایل پایین‌تر برای اتصال به گیرنده LDL؛ ۲- ورود تسهیل‌شده به دیواره اندوتلیال؛ ۳- نیمه‌عمر طولانی به دلیل اتصال محکم‌تر به پروتئوگلیکان‌ها و ۴- مستعد بودن بیشتر به اکسیداسیون (۱۶-۱۴).

در مطالعات مقطعی مختلف ثابت شده است sdLDL-C با افزایش سه برابری CVD همراه بوده، درحالی‌که افزایش غلظت lb LDL-C یک پیشگویی‌کننده ضعیف CVD است و به‌نظر می‌رسد خطر کمی برای CVD دارد.

به‌طور مشابه، یک آنالیز مورد - کنترلی نشان داد نسبت sdLDL-C به LDL-C (sdLDL-C/LDL-C) در افراد با CVD نسبت به افراد سالم، از نظر CVD بدون توجه به جنس، بالاتر است، درحالی‌که مقادیر LDL-C و lb LDL-C در همان افراد دارای CVD، اندکی پایین‌تر می‌باشد (۱۷).

عامل مهم دیگری که در ایجاد فرآیند آترواسکلروزیس نقش دارد، گیرنده LDL (LDLR) و تنظیم‌کننده آن (Proprotein Convertase Subtilisin/kexin type 9, PCSK9) است. LDL-C عمدتاً به تعداد گیرنده‌های کبدی LDL (LDLRs) بستگی دارد. تعداد زیاد LDLRs منجر به برداشت بیشتر ذرات LDL شده و غلظت LDL-C را پایین می‌آورد (۱۹،۱۸). مطالعات اخیر نشان داده‌اند LDLR به‌طور مکرر در یک حالت بعد از رونویسی توسط پروتئین PCSK9 تنظیم می‌شود (۲۰). PCSK9 به‌عنوان سومین ژن شناخته‌شده، جهش‌های ژنی آن در انسان سبب هیپرکلسترولمی خانوادگی می‌شود (۲۱). در توافق با اهمیت PCSK9 برای متابولیسم LDL-C، ارتباط مثبتی میان کلسترول تام (TC)، LDL-C و apoB با PCSK9 سرمی، بارها ثابت شده است (۲۲). امروزه، ذرات sdLDL به‌عنوان فاکتوری مهم‌تر و قوی‌تر از LDL و عاملی مهم در پیش‌بینی CVD فرض شده است. اندازه‌گیری مقادیر sdLDL-C و مقایسه ارتباط آن با سایر فاکتورهای بیوشیمیایی و ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی در تشخیص پیش‌آگهی CVD حایز اهمیت است. اگرچه مطالعات اندکی ارتباط sdLDL -C و LDL- C را با پاتوژنسیتی وقوع بیماری های قلبی - عروقی در بیماران با CVD در جوامع ژاپنی و آمریکایی ارزیابی کرده‌اند (۲۳)، اما مطالعه‌ای که ارتباط PCSK9 را با sdLDL و سایر فاکتورهای دخیل در بیماری قلبی - عروقی در افراد سالم بررسی کند محدود است؛ بنابراین در مطالعه حاضر ارتباط میان مقادیرPCSK9 سرمی، زیرکلاس‌های LDL و سایر فاکتورهای دخیل در بیماری قلبی - عروقی در افراد سالم جمعیت ایرانی بررسی گردید.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 14:09 IRDT on Tuesday May 22nd 2018

روش بررسی

این مطالعه به روش مقطعی (Cross Sectional) بر روی ۱۲۶ فرد (۶۸ مرد و ۵۸ زن) با متوسط سنی ۴۴ سال از مهرماه سال ۱۳۹۳ تا تیرماه سال ۱۳۹۴ انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: عدم سابقه درمان با استاتین یا دیگر داروهای پایین‌آورنده لیپید حداقل به مدت سه ماه قبل از شروع مطالعه، نداشتن بیماری‌هایی چون سندرم کرونری حاد، اختلالات شدید کبد، اختلال کلیوی، دیابت و عفونت یا التهاب سیستماتیک بود.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی ایران به تصویب رسید. قبل از ثبت‌نام و عضویت افراد، از هر فرد رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. ابتدا برای انجام آزمایش، از تمام افراد ۱۰ میلی‌لیتر خون محیطی در حالت ناشتا گرفته شد، سپس ۵ میلی‌لیتر آن به لوله‌های حاوی ضدانعقاد EDTA (جهت اندازه‌گیری میزان PCSK9 سرمی) و ۵ میلی‌لیتر دیگر به لوله‌های فاقد ضدانعقاد (جهت اندازه‌گیری پروفایل لیپید و sdLDL-C سرمی) انتقال یافت. در ادامه، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه، در دور ۳۵۰۰ در دقیقه سانتریفوژ شدند. سرم و پلاسما، جداسازی و پس از انتقال به میکروتیوب‌های جداگانه تا زمان انجام آزمایش در ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. غلظت سرمی LDL-C، HDL-C (High-Density Lipoprotein-Cholesterol)، تری‌گلسیرید (TG) و کلسترول تام (TC) با استفاده از کیت آزمایشگاهی (پارس‌آزمون، ساخت ایران) به‌روش دستی و با استفاده از اسپکتروفوتومتر که اساس آن رنگ‌سنجی است، اندازه‌گیری شدند (۲۴). پس از تعیین پروفایل لیپید با روش ذکرشده، افراد برحسب LDL-C به چهار گروه شامل: گروه ۱ (کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم بردسی‌لیتر)، گروه ۲ (۱۲۹-۱۰۰ میلی‌گرم بردسی‌لیتر)، گروه ۳ (۱۵۹-۱۳۰ میلی‌گرم بردسی‌لیتر) و گروه ۴ (بیشتر یا مساوی ۱۶۰میلی‌گرم بردسی‌لیتر) تقسیم شدند.

برحسب کلسترول تام نیز به سه گروه شامل: گروه ۱ (کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم بردسی‌لیتر) به‌عنوان گروه کنترل، گروه‌های ۲ (۲۳۹- ۲۰۰ میلی‌گرم بردسی‌لیتر) و ۳ (بیشتر یا مساوی ۲۴۰ میلی‌گرم بردسی‌لیتر) به‌عنوان گروه‌های غیرکنترل و برحسب HDL-C به دو گروه شامل: گروه ۱ (کمتر از ۴۰ میلی‌گرم بردسی‌لیتر) و گروه ۲ (بیشتر یا مساوی ۴۰ میلی‌گرم بردسی‌لیتر) دسته‌بندی شدند. این معیار طبقه‌بندی برحسب Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics می‌باشد (۲۴). در ادامه، در یک میکروتیوب، ۲۰۰ میکرولیتر نمک هپارین منیزیم سولفات از قبل آماده و به ۲۰۰ میکرولیتر سرم اضافه شد. مخلوط حاصل به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شد، سپس با استفاده از سانتریفوژ (در ۱۵۰۰۰ دور در دقیقه)، لیپوپروتئین‌ها با چگالی بیشتر از ۱/۰۴۴ و sdLDL (چگالی=۱/۰۴۴) در سوپرناتانت، باقی و جداسازی شدند. مقدار sdLDL با دستگاه اسپکتروفوتومتر اندازه‌گیری شد (۱۳). غلظت PCSK9 سرمی با استفاده از روش ELISA کمّی ساندویچی، طبق پروتکل کیت (CircuLex Human PCSK9 ELISA Kit, Japan) اندازه‌گیری شد، سپس با استفاده از منحنی استاندارد، مقادیر PCSK9 موجود در نمونه‌های مورد مطالعه تعیین گردید. حداقل مقدار قابل‌اندازه‌گیری PCSK9، ۰/۱۵۴نانوگرم برمیلی‌لیتر بود (۲۲).

نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار یا درصد ارائه شده‌اند. داده‌ها با استفاده از SPSS نسخه ۱۶، آزمون کلموگراف-اسمیرونف (جهت نرمال یا غیرنرمال‌بودن توزیع داده‌ها)، آنالیز رگرسیون خطی پیرسون (برای بررسی ارتباط بین مقادیر PCSK9، sdLDL-C، سایر فاکتورهای دموگرافیک و پارامترهای آزمایشگاهی) وآزمون تی‌تست (جهت مقایسه متغیرها بین دوگروه) آنالیز شدند. سطح معنی‌داری، $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

شاخص‌های آزمایشگاهی و دموگرافیک ۱۲۶ فرد بررسی‌شده در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 14:09 IRDT on Tuesday May 22nd 2018

جدول شماره ۱: شاخص‌های آزمایشگاهی و دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه

شاخص‌ها		میانگین±انحراف معیار (درصد/تعداد)
جنس	مرد	۶۸
	زن	۵۸
سن(سال)		۴۴±۱۱
شاخص توده‌بدنی (کیلوگرم برمترمربع)		۳۰±۴
کلسترول HDL (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)		۵۵±۱۱
PCSK9 (نانوگرم برمیلی‌لیتر)		۳/۵±۱/۳
کلسترول LDL (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)		۱۲۰±۲۷
کلسترول تام (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)		۱۸۳±۵۰
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)		۲۱۱±۱۲۴
sdLDL-C (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)		۳۴/۳۷±۱/۹۱
کلسترول HDL/کلسترول LDL (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)		۲/۲۶±۰/۶۶
کلسترول تام/کلسترول LDL (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)		۰/۶۸±۰/۱۵
کلسترول LDL/کلسترول sdLDL (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)		۰/۲۹±۰/۱۵

متوسط سن جمعیت مورد بررسی، ۴۴ سال و حدود ۶۸ نفر را مردان تشکیل می‌دادند. مقادیر PCSK9 سرمی در محدوده ۱/۲-۸ نانوگرم برمیلی‌لیتر بود. هیچ ارتباط معنی‌داری میان PCSK9 و جنس (p=۰/۹۴) مشاهده نشد (نمودار شماره ۱)، درحالی‌که طبق آنالیز رگرسیون خطی، PCSK9 با LDL-C (r=۰/۳, p=۰/۰۰۱) و TC (r=۰/۳, p=۰/۰۰۱) همبستگی مستقیم و معنی‌داری داشت، همچنین میان sdLDL-C و sdLDL-C/LDL-C، همبستگی معنی‌داری به دست آمد (r=۰/۸۷۵ ,p<۰/۰۰۱)، ولی میان PCSK9 و sdLDL-C (r=۰/۰۳۹, p=۰/۸۲) و HDL-C (r=۰/۰۲۱, p=۰/۷۴)، همبستگی معنی‌داری مشاهده نشد.

از طرفی، هیچ همبستگی معنی‌داری میان PCSK9 و سن (r=۰/۱۱۷, p=۰/۲۲)، همچنین بین PCSK9 و BMI (r=۰/۱۱۵, p=۰/۲۳) وجود نداشت (جدول شماره ۲ و شکل). همچنین در این مطالعه مقایسه جنسی بین مقادیر PCSK9، TC و LDL-C نشان داد مقادیر PCSK9 با غلظت LDL- C (r=۰/۲۳, p=۰/۰۹) و TC (r=۰/۱۶, p=۰/۲۲) در زنان همبستگی معنی‌داری ندارد، ولی در مردان همبستگی معنی‌داری میان مقادیر PCSK9 و غلظت‌های TC (r=۰/۴۲, p=۰/۰۰۱) و LDL-C (r=۰/۳۷, p=۰/۰۰۴) مشاهده گردید (جدول شماره ۲ و شکل). میزان پارامترهای آنتروپومتریک و سطح پارامترهای سرمی با استفاده از ابزارهای رایج، همچنین کیت رایج آزمایشگاهی (پارس آزمون) انجام شد.

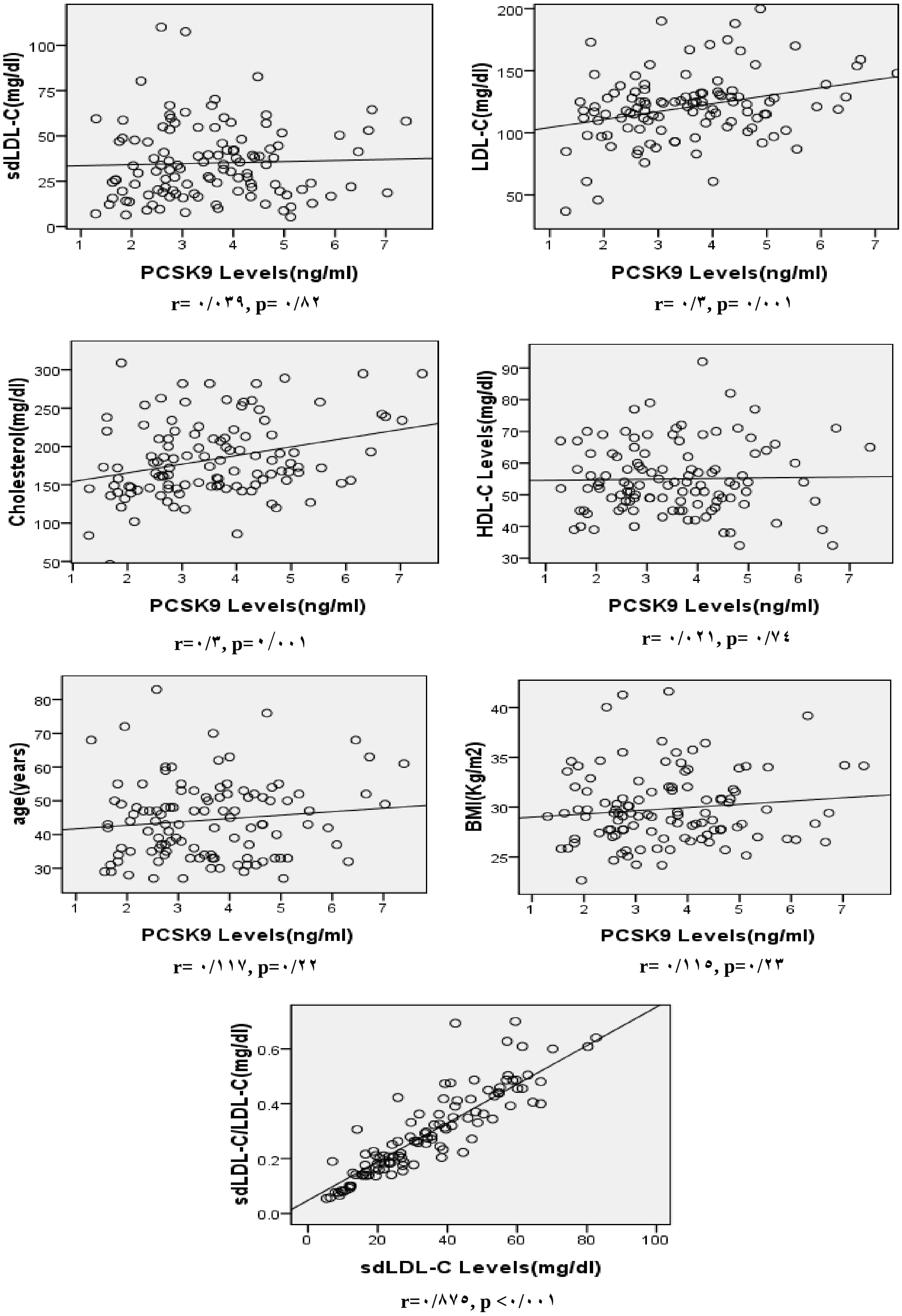
جدول شماره ۲: همبستگی میان مقادیر PCSK9 سرمی با متغیرهای مورد مطالعه

متغیرها		pvalue	r
سن (سال)		۰/۲۲	۰/۱۱۷
شاخص توده‌بدنی (کیلوگرم برمترمربع)		۰/۲۳	۰/۱۱۵
کلسترول HDL (میلی‌گرم سی‌لیتر)		۰/۷۴	۰/۰۲۱
کلسترول LDL(میلی‌گرم بردسی‌لیتر)		۰/۰۰۱	۰/۳
کلسترول تام(میلی‌گرم بردسی‌لیتر)		۰/۰۰۱	۰/۳
مرد	کلسترول LDL (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	۰/۰۰۴	۰/۳۷
	کلسترول تام(میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	۰/۰۰۱	۰/۴۲
زن	کلسترول LDL(میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	۰/۰۹	۰/۲۳
	کلسترول تام(میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	۰/۲۲	۰/۱۶
sdLDL-C (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)		۰/۸۲	۰/۰۳۹

Downloaded from journal.mug.ac.ir at 14:09 IRDT on Tuesday May 22nd 2018

همبستگی بین PCSK9 و سایر پارامترهای مطالعه با استفاده از ضریب خطی رگرسیون پیرسون انجام گرفت.

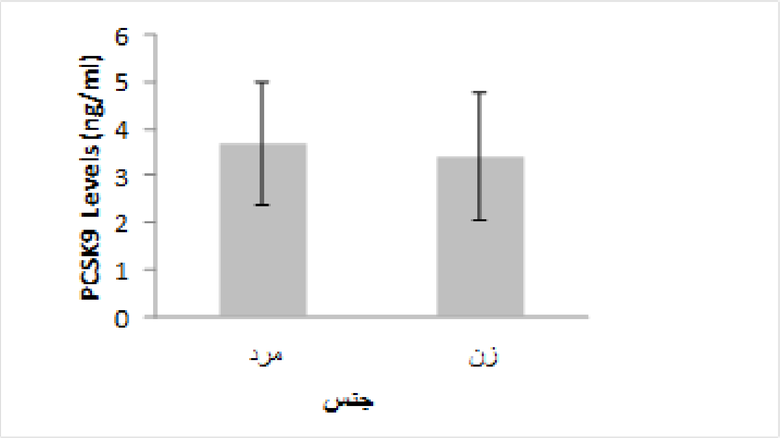
نتایج جدول نشان داد سطح PCSK9 با سطح کلسترول توتال در بین مردان معنی‌دار است (r=۰/۴۲, p=۰/۰۰۱)



شکل: همبستگی بین sdLDL-C, نسبت sdLDL-C/LDL-C و PCSK9 سرمی.

همبستگی خطی با استفاده از ضریب رگرسیون پیرسون انجام گرفت.

و بین سطح sdLDL-C و sdLDL-C/LDL-C، رابطه معنی‌داری وجود داشت (r=۰/۰۸۷۵, p<۰/۰۰۱) (نمودار).



نمودار: سطحPCSK9 سرمی در گروه‌های جنسی مورد مطالعه.

ارتباط بین سطح PCSK9 و جنس با استفاده از آزمون تی‌تست انجام شد که در نتیجه مشخص گردید بین سطح PCSK9 سرمی و گروه‌های جنسی، ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (p=۰/۹۴).

بحث

مطالعات مختلف نشان داده است تفاوت جنسی در بروز بیماری‌های قلبی - عروقی مؤثر است. براساس این مطالعات، مردان نسبت به زنان بیشتر در معرض خطر CVD هستند. PCSK9، یک آنزیم مهم در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها بوده که به‌طور قابل‌توجه، سطح آن در مردان و زنان متفاوت است. از طرفی، Mayne و همکاران نشان دادند مقادیر PCSK9 با TC و LDL-C سرمی در مردان دارای لیپید نرمال، ارتباط مستقیم و معنی‌داری دارد (۲۵). در مطالعه حاضر تفاوت جنسی در رابطه بین متغیرها بررسی گردید. اگرچه در این مطالعه سطح PCSK9 در گروه‌های جنسی متفاوت نبود، ولی همبستگی میان PCSK9، LDL-C و TC در گروه‌های جنسی، متفاوت گزارش شد، به‌طوری‌که PCSK9 با LDL-C و TC در مردان همبستگی معنی‌داری داشت، ولی چنین همبستگی در زنان مشاهده نشد. لذا می‌توان گفت نتایج مطالعه حاضر در مورد همبستگی میان PCSK9 با LDL-C و TC در گروه‌های جنسی مختلف، مطابق با نتایج Mayne بوده است. به‌نظر می‌رسد این موضوع بیان‌کننده این است که تفاوت جنسی با تنظیم و عملکرد PCSK9، TC و LDL-C در مردان ارتباط دارد، لذا رابطه PCSK9 با LDL-C و TC ممکن است یک مکانیسم جدید در پیشروی CVD مرتبط با جنس باشد. توضیح این تفاوت‌های جنسی ناشناخته است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند استروژن سبب افزایش مقادیر LDLR می‌شود؛ درحالی‌که آندروژن این اثر را تقلیل می‌دهد. اگرچه اثرات این هورمون‌ها بر روی تنظیم یا ترجمه PCSK9 بررسی نشده، اما ثابت شده است تغییرات زیرکلاس‌های لیپوپروتئین‌ها، قویاً با افزایش خطر CVD همراه است (۲۶). در انسان، جهش‌های منجر به بازیابی عملکرد در ژن PCSK9 سبب بالا رفتن مقادیر LDL-C و در نتیجه هیپرکلسترولمی خانوادگی می‌شود (۲۷)، درحالی‌که جهش‌های کاهش عملکردی منجر به پایین‌آمدن مقادیر LDL-C و کاهش وقوع CVD می‌گردد (۲۸). همبستگی مثبت مقادیرPCSK9 سرمی با TC و LDL-C در بیماران با هیپرکلسترولمی خانوادگی و حتی افراد سالم مشاهده شده است. اخیراً مطالعات نشان داده‌اند مقادیر PCSK9 جریان خون با TC، LDL-C و nonHDL-C، ارتباط معنی‌داری دارد. در مطالعه حاضر نیز همبستگی معنی‌دار و مستقیم PCSK9 با مقادیر TC و LDL-C مشاهده گردید (۲۲). یافته‌های جدید و مهم شامل مواردی است که در آن مقادیر PCSK9 سرمی به‌طور مستقل با غلظت زیرکلاس‌های sdLDL-C و intermediate LDL در بیماران با CVD پایدار به‌طور معنی‌دار مرتبط است. در واقع، LDL جریان خون همانند HDL به لحاظ اندازه، چگالی و

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 14:09 IRDT on Tuesday May 22nd 2018

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 14:09 IRDT on Tuesday May 22nd 2018

ترکیب شیمیایی شامل یک گروه هتروژنیک است (۲۹). همان‌طورکه گفته شد ذرات LDL شامل زیرکلاس‌های sdLDL با فنوتیپ B و lb-LDL با فنوتیپ A می‌باشد (۳۰). اخیراً ذرات sdLDL، آتروژنیک‌تر از دیگر ذرات LDL شناخته شده که توانایی پیش‌بینی و پیشروی وقایع قلبی - عروقی را دارد (۲۶). در یک مطالعه جدید مشخص گردید مردان با مقادیر بیشتر PCSK9، کلسترول بالاتری در ذرات LDL با اندازه متوسط یا بزرگ ندارند، ولی حاوی مقادیر بالاتر کلسترول در ذرات sdLDL هستند. این یافته نشان داد مقادیر PCSK9 سرمی با اندازه ذرات LDL در مردان دچار دیس‌لیپیدمی و چاقی شکمی مرتبط است (۳۱). اخیراً Zhang با استفاده از آنالیز اسپکتروسکوپی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای پی برد PCSK9 سرمی با غلظت ذرات LDL در ۱۴۸ فرد با CVD ارتباط معنی‌داری دارد، با این حال Zhang هیچ ارتباطی بینPCSK9 سرمی و sdLDL در ۵۲ فرد سالم پیدا نکرد (۳۲).

در مطالعه حاضر نیز همانند مطالعات Zhang، ارتباط معنی‌داری میان PCSK9 و sdLDL در افراد سالم مشاهده نشد. این موضوع بیان‌کننده این حقیقت است که اگرچه PCSK9 تنظیم‌کننده LDL-C از طریق LDLR است، ولی تنظیم sdLDL-C طی یک مکانیسم دیگر و از طریق گیرنده‌های زباله‌روب که مسیری مستقل از PCSK9 است، صورت می‌گیرد (۳۳).

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد همبستگی میان sdLDL-C وsdLDL-C/LDL-C معنی‌دار بوده و بیانگر این است که هرچه LDL-C جریان خون بالا باشد به همان اندازه sdLDL-C نیز افزایش می‌یابد.

References:

1. Ibsen H. DSAM's clinical guidelines for prevention of ischemic heart disease. Ugeskr Laeger 2007;169(21):2039. PubMed

2. Davis NE. Atherosclerosis an inflammatory process. J Insur Med 2005;37:72-75. Link

3. Lapointe J. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment Panel III). JAMA 2001;285(19):2486-97. Pub Med

4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB. et al. National heart, lung, and blood institute; American college of cardiology foundation; American heart association. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110:227–39. PubMed

5. European association for cardiovascular prevention & rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32(14):1769–818. PubMed

6. Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S, Shinohara K, Kimoto E, Koyama H, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis. Atherosclerosis 2009;202(2):582-8. PubMed

7. Merz CN, Poulter NR, Burke DJ. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344(8934):1383-9. Lancet

8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, LorimerAR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of scotland coronary prevention study group. N Engl J Med 1995;333(20):1301-7. PubMed

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 14:09 IRDT on Tuesday May 22nd 2018

9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380(9841):581–90. PubMed

10. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin J.E, Thomas RG, van Dyck C, Aisen S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. Neurology 2011;77(6):556–63. PubMed

11. Flather M, Kastelein J, Newman C, Shear C, Tobert J, Varigos J. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376(9753):1670–81. Lancet

12. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. J Lipid Res 1982;23(1):97-104. PubMed

13. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation 1990;82(2):495–506. PubMed

14. Anber V, Griffin BA, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. Atherosclerosis 1996;124(2):261-71. PubMed

15. Dejager S, Bruckert E, Chapman MJ. Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia. J Lipid Res 1993;34(2):295-308. PubMed

16. Hurt-Camejo E, Camejo G, Rosengren B, Lopez F, Wiklund O, Bondjers G. Differential uptake of proteoglycan-selected subfractions of low density lipoprotein by human macrophages. J Lipid Res 1990;31(8):1387–98. PubMed

17. Nishikura T, Koba S, Yokota Y, Hirano T, Tsunoda F, Shoji M, et al. Elevated small dense low-density lipoprotein cholesterol as a predictor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. J Atheroscler Thromb 2014;21(8):755-67. PubMed

18. Auger A, Truong TQ, Rhainds D, Lapointe J, Letarte F, Brissette L. Low and high density lipoprotein metabolism in primary cultures of hepatic cells from normal and apolipoprotein E knockout mice. Eur J Biochem 2001;268(8):2322-30. PubMed

19. Gwynne JT, Strauss JF. The ole of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. Endocr Rev 1982;3:299-329. PubMed

20. Zhang L, Reue K, Fong LG, Young SG, Tontonoz P. Feedback regulation of cholesterol uptake by the LXR-IDOL-LDLR axis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012 Nov;32(11):2541-6. PubMed

21. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003;34(2):1546. PubMed

22. Baass A, Dubuc G, Tremblay M, Delvin EE, O'Loughlin J, Levy E, et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. Clin Chem 2009;55(9):1637-45. PubMed

23. Huang YC, Chang PY, Hwang JS, Ning HC. Association of small dense lowdensity lipoprotein cholesterol in type 2 diabetics with coronary artery disease. Biomed J 2014 Nov-Dec;37(6):375-9. PubMed

24. Carl A, Burtis, Edward R, Ashwood M, David E. Lipids. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 242-5.

25. Mayne J, Raymond A, Chaplin A, Cousins M, Kaefer N, Gyamera-Acheampong C, et al. Plasma PCSK9 levels correlate with cholesterol in men but not in women. Biochem Biophys Res Commun 2007;361(2):451–6. PubMed

26. Xu RX, Li S, Zhang Y, Li XL, Guo YL, Zhu CG, Li JJ. Relation of plasma PCSK9 levels to lipoprotein subfractions in patients with stable coronary artery disease. Lipids Health Dis 2014;13:188. PubMed

27. Baila-Rueda L, Pérez-Ruiz MR, Jarauta E, Tejedor MT, Mateo-Gallego R, Lamiquiz-Moneo I, et al. Cosegregation of serum cholesterol with cholesterol intestinal absorption markers in families with primary hypercholesterolemia without mutations in LDLR, APOB, PCSK9 and APOE genes. Atherosclerosis 2016;246:202-7. PubMed

28. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. J Am Coll Cardiol 2010;55(25):2833–42. PubMed

29. Srisawasdi P, Vanavanan S, Rochanawutanon M, Pornsuriyasak P, Tantrakul V, Kruthkul K, et al. Heterogeneous properties of intermediate- and lowdensity lipoprotein subpopulations. Clin Biochem 2013;46(15):1509–15. PubMed

30. Gentile M, Panico S, Jossa F, Mattiello A, Ubaldi S, Marotta G, Pauciullo P, Rubba P. Small dense LDL particles and metabolic syndrome in a sample of middle-aged women, Findings from Progetto Atena. Clin Chim Acta 2008;388(1–2):179–83. PubMed

31. Arsenault BJ, Pelletier-Beaumont E, Almeras N, Tremblay A, Poirier P, Bergeron J, et al. PCSK9 levels in abdominally obese men: Association with cardiometabolic risk profile and effects of a one-year lifestyle modification program. Atherosclerosis 2014;236(2):321–6. PubMed

32. Zhang Y, Xu RX, Li S, Zhu CG, Guo YL, Sun J, Li JJ. Association of plasma small dense LDL cholesterol with PCSK9 levels in patients with angiographically proven coronary artery disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015;25(4):426-33. PubMed

33. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: A potential mechanism for increased atherogenicity. J Lipid Res 2008;39(6):1263-73. PubMed

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 14:09 IRDT on Tuesday May 22nd 2018