

HDL'nin Biyokimyası

Biochemistry of HDL

Ahmet İlhan¹

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, Türkiye, dr.ahmetilhan.biyokimya@gmail.com

Anahtar Kelimeler

HDL, ters kolesterol taşınması, ateroskleroz, lipoprotein metabolizması

Keywords

HDL, reverse cholesterol transport, atherosclerosis, lipoprotein metabolism

ÖZET

Lipoproteinler, fosfolipidler, trigliseritler ve kolesterol gibi lipidleri hücreler arasında taşıyan karmaşık parçacıklardır. HDL, karaciğer ve barsak tarafından sentezlenip salgılanır. Epidemiyolojik çalışmalar HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol seviyeleri ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında ters bir ilişki olduğunu tespit etmiştir. HDL'nin en çok incelenen ateroprotektif işlevi ters kolesterol taşımasıdır. Bu sayede HDL, kolesterolü makrofaj köpük hücrelerinden uzaklaştırır, işler ve safra yoluyla atılması için karaciğere taşır. Böylece iltihaplanma, ateroskleroz ve hassas plak oluşumunun patogeneğinde kilit rol oynar. Bu derlemede, HDL'nin fonksinu, patafizyolojisi ve klinik önemi değerlendirilerek yeniden ifade edilmiştir.

ABSTRACT

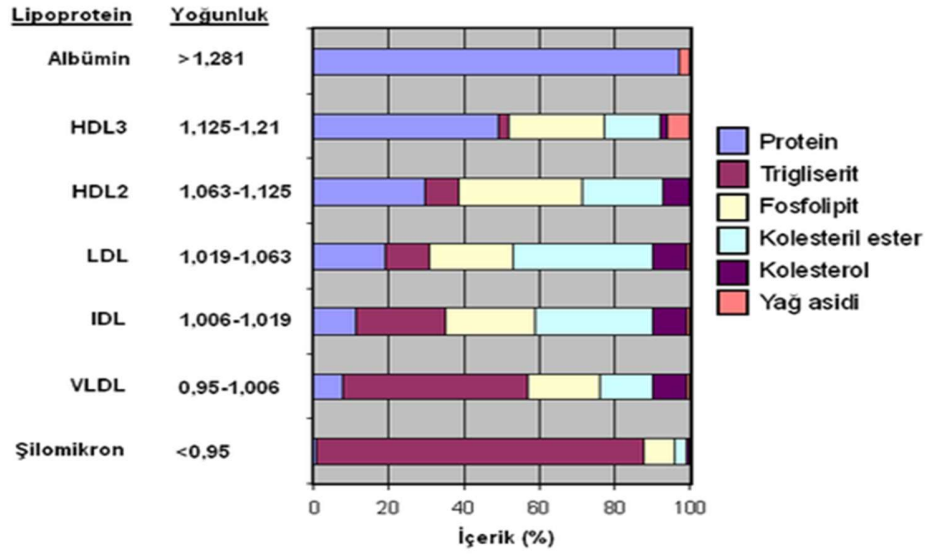
Lipoproteins are complex particles that transport lipids such as phospholipids, triglycerides, and cholesterol between cells. HDL is synthesized and secreted by the liver and intestine. Epidemiological studies have demonstrated an inverse relationship between HDL (high-density lipoprotein) cholesterol levels and atherosclerotic cardiovascular diseases. The most extensively studied ateroprotective function of HDL is reverse cholesterol transport. Through this process, HDL removes cholesterol from macrophage foam cells, processes it, and delivers it to the liver for excretion via the bile. In this way, HDL plays a key role in the pathogenesis of inflammation, atherosclerosis, and vulnerable plaque formation. In this review, the function, pathophysiology, and clinical significance of HDL are re-evaluated and summarized.

1. Giriş

Lipoproteinler; fosfolipidler, trigliseritler ve kolesterol gibi lipidleri hücreler arasında taşıyan karmaşık parçacıklardır. Yoğunluk ve bileşimlerine göre sınıflandırılan lipoproteinlerin şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olmak üzere beş farklı türü vardır^{1,2}.

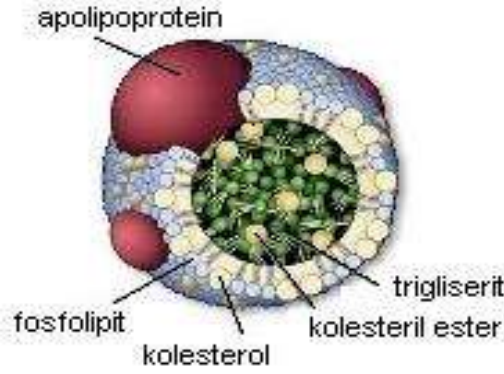


Bu çalışma Creative Commons Attribution (CC-BY) 4.0 Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.
This study is licensed under a Creative Commons Attribution (CC-BY) 4.0 License



Şekil 1. Lipoproteinlerin yoğunlukları ve içerikleri³.

Adından da anlaşılacağı gibi, HDL en yüksek lipoprotein yoğunluğuna ve lipitlere oranla en yüksek protein oranına sahiptir¹. Araştırmalar HDL kolesterol konsantrasyonu ile ateroskleroz riski arasında güçlü bir ters ilişki olduğunu gösterdiği için, tıp açısından oldukça ilgi görmektedir².



Şekil 2. Plazmatik Lipoproteinlerin şematik yapısı⁴.

Son yıllarda HDL kolesterol düzeyinin kardiyovasküler riski öngörmede yetersiz kalabildiği ve HDL fonksiyonlarının, özellikle kolesterol efflux kapasitesinin daha belirleyici olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle HDL biyolojisinin yalnızca miktar değil, işlev boyutuyla ele alınması gerekmektedir.

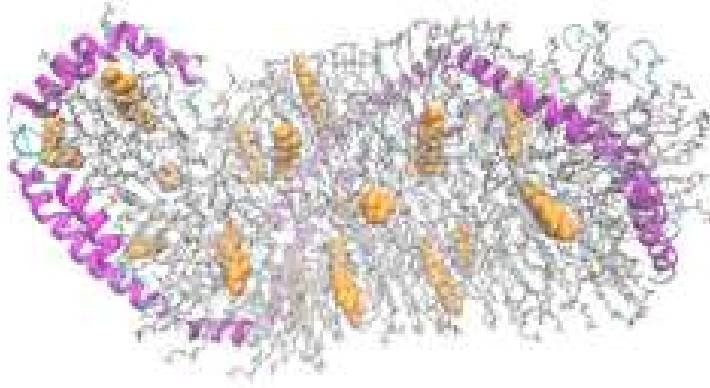
Bu derleme, PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında 2000–2024 yılları arasında yayımlanan çalışmaların taranmasıyla hazırlanmıştır. “High-density lipoprotein”, “reverse cholesterol transport”, “ABCA1”, “LCAT”, “SR-B1”, “HDL function” ve “atherosclerosis” anahtar kelimeleri kullanılmıştır. DeneySEL, klinik ve gözlemsel çalışmalar değerlendirmeye alınmış; yalnızca özet düzeyinde kalan yayınlar ve editöryal yazılar dışlanmıştır. Toplam 53 makale incelenmiş ve bu derlemede HDL metabolizması, fonksiyonları ve klinik etkilerini ele alan 18 çalışma kullanılmıştır.

HDL Fonksiyonu

HDL'nin birincil işlevi, kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşımak ve lipidlerin biyodağılımında önemli bir rol oynamaktır⁵. HDL, aterosklerotik plakların köpük hücrelerinde depolanan kolesterolün karaciğere geri alınmasını sağlayarak antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellik gösterir. Böylece inflamasyonla ilişkili olarak plağın boyutunu azaltır⁶.

HDL Metabolizması

HDL sentezi karaciğer ve bağırsaklarda gerçekleşir. HDL sentezinin ilk adımı, ana yapısal apolipoproteinleri olan Apo-AI'nin üretimini içerir. Apo-AI, HDL'nin yapısal proteini olması ile birlikte, enterositlerden ve hepatositlerden kolesterol ile fosfolipidleri ABCA1 taşıyıcı aracılığıyla alır ve böylece pre-beta HDL oluşturur. HDL dolaşımında periferik dokulardan, şilomikronlardan ve VLDL'den serbest kolesterol ile fosfolipidler alır. Apo-AI LCAT için bir kofaktör olarak görev yapar. LCAT, HDL yüzeyindeki serbest kolesterolü kolesterol esterlerine dönüştürmesi ile esterler HDL'nin kolesterol ester çekirdeğine entegre edilir¹.



Şekil 3. Yüksek yoğunluklu lipoprotein ana protein bileşeni olan Apolipoprotein³

HDL Testleri

NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program ATP III) yönergeleri, ideal HDL seviyelerinin 40 ile 60 mg/dL arasında olması gerektiğini belirtmektedir. Bazı laboratuvar raporları, toplam kolesterolün HDL kolesterolle oranını vermekte olup, arzu edilen oran 5'e 1, optimum oranı ise 3,5'e 1'dir. Belirtmek gerekir ki, kişi akut hastalıkta, strese (ameliyat veya travma) veya hamilelikte kolesterol t-T düştüğü için, bir kişi akut hasta veya hastalıktan 6 haftadan kısa bir iyileşme süresi olduğunda lipid profillerinin ölçülmemesi gerekir^{7,8,9}.

Düze	Düze	Yorum
(mg/dl)	(mmol/L)	
40	1.03	Düşük HDL kolesterolü. Kalp hastalığı riski yüksektir.
40-59	1.03-1.52	Orta HDL
60	1.55	Yüksek HDL kolesterol. Kalp hastalığına karşı optimum korunma

Tablo 1. Amerikan sağlık kuruluşları erkeklerde aç karnına LDL düzeyleri ile kalp hastalığı riski arasındaki bağlantılara ilişkin yukarıdaki kılavuzu oluşturmuşlardır³.

HDL Patofizyoloji

HDL'nin periferik dokulardan fazla kolesterolü alıp karaciğere geri taşıma yeteneği, miyokard enfarktüsü, geçici iskemik atak ve inmenin öncüsü olan aterosklerozun önlenmesindeki rolü nedeniyle özellikle ilgi çekicidir. Ateroskleroz genellikle dallanma noktaları ve arterlerin iç eğriliği gibi laminer olmayan akış alanlarında başlar. Bu laminer olmayan akış, arter duvarının kayma gerilimini artırır, iltihaplanmaya ve NF- κ B yolunun aktivasyonuna neden olur. NF- κ B yolu, makrofajları arter duvarının intimasına çeken adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar. Eş zamanlı olarak, arterlerdeki kanın türbülanslı akışı, arterin endoteli arasındaki sıkı bağlantıların bozulmasına, LDL ile makrofajların birikmesine neden olur. Arterin intimasında, LDL parçacıkları oksidasyona uğrar, bu da intimadaki makrofajların uzun süreli aktivasyonuna ve daha fazla iltihaplanma zincirine yol açar. Bu makrofajlar oksitlenmiş LDL'yi bağlayarak alır, işler ve LDL kolesterolü sitoplazmik damlacıklar halinde depolar. Bu kolesterol ihtiva eden makrofajlar köpüklü bir görünüme sahip olması dolayısı ile köpük hücreleri olarak adlandırılır. Ne yazık ki, bu köpük hücreleri arterin intimasında kalır ve iltihabı teşvik etmeye devam ederek aterosklerotik plağın boyutunu artırır. Sonunda, bu aterosklerotik plaklar damarın lümenini kapatarak anjina semptomlarına yol açar. Plaklar sonunda yırtıldığında, tromboza ve ardından arter lümeninin tıkanmasına yol açarak daha önce bahsedilen kardiyovasküler olaylara neden olur^{7,8,9}.

HDL, aterosklerozda ilgi çekicidir çünkü köpük hücrelerinden kolesterolü çekebilir ve aterosklerotik plağın iyileşmesine yol açabilir. Özellikle, köpük hücrelerinde sentezlenen serbest kolesterol, ABCA1, SR-B1 ve ABCG1 tarafından zaten dolaşımda olan HDL'ye veya Apo-AI veya Apo-E disklerine aktararak HDL oluşturur. Bu şekilde HDL, köpük hücrelerinden serbest kolesterolü uzaklaştırdığı ve aterosklerotik plak içindeki inflamasyonun aşağı regülasyonuna yol açtığı için antiinflamatuvar olarak kabul edilir. Bununla birlikte, HDL seviyelerinin her zaman ateroskleroz riskinin azalmasıyla ilişkili olmadığını belirtmekte fayda var, çünkü HDL kolesterol seviyeleri SR-B1 eksikliği gibi ters kolesterol taşıma yolunun azaldığı durumlarda artabilir^{10,11}. HDL'nin köpük hücrelerinden kolesterol uzaklaştırması yalnızca lipid yükünü azaltmakla kalmaz, aynı zamanda inflamatuvar gen ekspresyonunu baskılayarak plak stabilitesini artırır.

HDL'nin Klinik Önemi

Hipoalfalipoproteinemi, HDL eksikliğidir. Hipoalfalipoproteinemi, trigliseritlerde hafif bir artışla ilişkilidir, otozomal resesif kalıtım yoluyla aktarılır. Hipoalfalipoproteinemiye yol açan lipid yollarındaki kusurlar arasında APOA1, ABCA1 (Tangier hastalığı) ve LCAT (Balık Gözü Hastalığı) ile ilgili sorunlar yer alır. Tangier hastalığında, ABCA1'deki fonksiyonel mutasyonlar, karaciğer ve bağırsaklarda yeni salgılanan Apo-AI'yi lipitleme yeteneğini azaltır. Böylece Apo-AI'nin hızlı katabolizmasına, temizlenmesine ve düşük HDL seviyelerine yol açar. Farelerde, karaciğerde ABCA1 geninin yok edilmesiyle HDL'de %80, bağırsaklarda ise %30 azalma görülür. Balık Gözü Hastalığında, LCAT eksikliği HDL kolesterol ve Apo-AI seviyelerini düşürerek, daha yüksek oranda küçük HDL parçacıklarının oluşumunu sağlayarak HDL'de azalmaya neden olur. İnsanlarda CETP eksikliği durumunda yüksek HDL kolesterol seviyeleri ve büyük HDL parçacıkları bulunur. Burada CETP; HDL, VLDL ve LDL arasında kolesterolü trigliseritlerle değiştiremez, bu da HDL'nin parçalanmasının azalmasına ve HDL boyutunun artmasına yol açar^{12,13}.

Yüksek HDL seviyeleri, koroner kalp hastalığı riskinin azalmasıyla ilişkili olmakla birlikte kardiyovasküler riski tahmin etmede rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, kolesterol ester transfer protein eksikliği, primer ailesel hiperalfalipoproteinemi ve endotel lipaz eksikliği, son derece yüksek HDL seviyelerine neden olur. Böylelikle koruyucu etkileri azaltılabilir ve paradoksal olarak kardiyovasküler riski artırılabilir¹⁴. Ek olarak, primer biliyer siroz ve tiroid bozuklukları gibi yüksek HDL seviyelerinin birikmesine neden olabilecek ikincil nedenler de vardır^{15,16}. HDL seviyeleri ayrıca sigarayı bırakma, diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleriyle de artabilir¹⁷.

HDL ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir. Bir çalışmada, HDL'deki her 15 mg/dl'lik artışla kardiyovasküler riskte %22'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, HDL seviyelerini %100 oranında artırabilen CETP inhibitörleri, kardiyovasküler olaylarda %60'lık bir artışa neden olmaktadır¹⁸.

Tartışma

HDL, kolesterol akış kapasitesi gibi HDL fonksiyonlarıyla ve dolaylı olarak anti-inflamatuar, antioksidan özellikler aracılığıyla değerlendirilen önemli bir lipoproteindir. Diyet ve lipoprotein metabolizmasının kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkileri HDL'nin biyolojisi karmaşık olması ile birlikte birden fazla yolda gerçekleşir. Diyet, HDL fonksiyonel parametreleri ve diğer kardiyovasküler sağlık biyobelirteçlerinin nasıl etkileşimde olduğu hakkında daha fazla veri elde edilirse, sağlıklı beslenme kalıpları için daha güvenli öneriler yapılabilir. Büyük epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, HDL seviyelerini ve işlevselliğini kapsayacak şekilde, hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler olmayan sağlık yönlerini kapsayan risk ve fayda dengesininin daha ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

HDL biyolojisi, klasik 'iyi kolesterol' kavramının ötesine geçmiştir. HDL'nin fonksiyonel kapasitesi, kardiyovasküler riski HDL kolesterol düzeyinden daha iyi yansıtmaktadır. Bu nedenle gelecekte HDL temelli tedavilerin hedefi HDL miktarını artırmak değil, fonksiyonel HDL partiküllerini çoğaltmak olmalıdır.

Kaynakça

1. Catalano G., Duchene E., Julia Z., Le Goff W., Bruckert E., Chapman M.J., Guerin M. Cellular SR-BI and ABCA1-mediated cholesterol efflux are gender-specific in healthy subjects. *J. Lipid Res.* 2008;49:635–643. doi: 10.1194/jlr.M700510-JLR200.
2. Kaikans RM, Bass NM, Ockner RK. Functions of fatty acid binding proteins. *Experientia* 1990;46:617.
3. Phillips MC. New insights into the determination of HDL structure by apolipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(4):296–304.
4. Rosenson RS, Brewer HB, Davidson WS et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation.* 2012;125(15):1905–1919.
5. Connelly MA, Shalurova I, Otvos JD. High-density lipoprotein and inflammation in cardiovascular disease. *Transl Res.* 2016 Jul;173:7-18.
6. Trigatti BL. SR-B1 and PDZK1: partners in HDL regulation. *Curr Opin Lipidol.* 2017 Apr;28(2):201-208.
7. Zmyslowski A, Szterk A. Current knowledge on the mechanism of atherosclerosis and pro-atherosclerotic properties of oxysterols. *Lipids Health Dis.* 2017 Oct 02;16(1):188.
8. De Nardo D., Labzin L.I., Kono H., Seki R., Schmidt S.V., Beyer M., Xu D., Zimmer S., Lahrmann C., Schildberg F.A., et al. High-density lipoprotein mediates anti-inflammatory reprogramming of macrophages via the transcriptional regulator ATF3. *Nat. Immunol.* 2014;15:152–160.
9. Hu J, Xi D, Zhao J, Luo T, Liu J, Lu H, Li M, Xiong H, Guo Z. High-density Lipoprotein and Inflammation and Its Significance to Atherosclerosis. *Am J Med Sci.* 2016 Oct;352(4):408-415.
10. Trigatti BL. SR-B1 and PDZK1: partners in HDL regulation. *Curr Opin Lipidol.* 2017 Apr;28(2):201-208.

11. Fernandez D.M., Giannarelli C. Immune cell profiling in atherosclerosis: Role in research and precision medicine. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022;19:43–58.
12. Schumacher T, Benndorf RA. ABC Transport Proteins in Cardiovascular Disease-A Brief Summary. *Molecules.* 2017 Apr 06;22(4).
13. Trinder M., Wang Y., Madsen C.M., Ponomarev T., Bohunek L., Daisely B.A., Julia Kong H., Blauw L.L., Nordestgaard B.G., Tybjærg-Hansen A., et al. Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein Preserves High-Density Lipoprotein Cholesterol and Improves Survival in Sepsis. *Circulation.* 2021;143:921–934.
14. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014 Aug 16;384(9943):618-625.
15. Baruch Y, Brook JG, Eidelman S, Aviram M. Increased concentration of high density lipoprotein in plasma and decreased platelet aggregation in primary biliary cirrhosis. *Atherosclerosis.* 1984 Nov;53(2):151-62.
16. Jung KY, Ahn HY, Han SK, Park YJ, Cho BY, Moon MK. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high-density lipoprotein function. *J Clin Lipidol.* 2017 Nov-Dec;11(6):1347-1353.
17. Lee D.C., Pate R.R., Lavie C.J., Sui X., Church T.S., Blair S.N. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:472–481.
18. Kronenberg F. High-density lipoprotein cholesterol on a roller coaster: where will the ride end? *Kidney Int.* 2016 Apr;89(4):747-9.