

## Comparison of high-density lipoprotein (HDL) level and function for the diagnosis of coronary artery disease

Shima Yazdandoust<sup>1</sup>, Seyed Mohammad Reza Parizadeh<sup>2</sup>, Majid Ghayour-Mobarhan<sup>3\*</sup>, Parichehreh Yaghmaei<sup>1</sup>, Amir Hossein Sahebkar<sup>4</sup>

1. Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
3. UNESCO International Center for Basic Medical Sciences and Human Nutrition, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
4. Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

### Abstract

**Aim and Background:** High-density lipoprotein (HDL) is known to be a protective factor against coronary artery disease (CAD). In recent studies, investigating the function of HDL more than measuring its level has attracted the attention of researchers. Therefore, the aim of present study was to compare the level and function of HDL for the diagnosis of CAD.

**Materials and Methods:** This study (case-control) was conducted on 853 people, including 572 patients with CAD and 281 healthy subjects. Lipid profile and hs-CRP were measured by enzymatic and immunoturbidometric methods, respectively. HDL function was evaluated by measuring the activity of the paraoxonase 1 (PON1) enzyme and its effect on paraoxon substrate using the spectrophotometric method. ROC curve analysis was used to compare the detection power of the studied factors. Multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors that have an independent relationship with CAD.

**Results:** A significant decrease in the level and function of HDL was observed in patients with CAD than in healthy individuals ( $p < 0.001$ ). Based on ROC curve analysis, the area under the curve (AUC) for PON1 enzyme activity was higher than HDL-C. The results of multivariable logistic regression analysis showed that diabetes, hypertension, smoking, hs-CRP, and PON1 enzyme activity are independent risk factors for CAD.

**Conclusion:** Evaluation of HDL function is a more appropriate criterion for diagnosing CAD than measuring its level. PON1 enzyme activity is suggested as a diagnostic biomarker for CAD.

**Keywords:** high density lipoprotein, coronary artery disease, paraoxonase 1 enzyme, Iau Science.

#### **Corresponding author:**

UNESCO International Center for Basic Medical Sciences and Human Nutrition, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

**Email:** ghayourm@mums.ac.ir



## مقایسه سطح و عملکرد لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)

### برای تشخیص بیماری عروق کرونر

شیمایزدان دوست<sup>۱</sup>، سید محمدرضا پریزاده<sup>۲</sup>، مجید غیور مبرهن<sup>۳\*</sup>، پریچهر یغمایی<sup>۱</sup>، امیرحسین صاحبکار<sup>۴</sup>

۱. گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. گروه بیوشیمی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳. مرکز بین‌المللی یونسکو علوم پایه پزشکی و تغذیه انسانی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴. گروه زیست‌فناوری پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

## چکیده

**سابقه و هدف:** لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) به عنوان یک عامل محافظ در برابر بیماری عروق کرونر (CAD) شناخته شده است. در مطالعات اخیر، بررسی عملکرد HDL بیشتر از اندازه‌گیری سطح آن مورد توجه محققان قرار گرفته است. بنابراین هدف از مطالعه حاضر، مقایسه سطح و عملکرد HDL برای تشخیص CAD بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه (مورد-شاهدی) بر روی ۸۵۳ نفر شامل ۵۷۲ بیمار مبتلا به CAD و ۲۸۱ فرد سالم انجام گرفت. پروفایل لیپیدی و hs-CRP به ترتیب با روش‌های آنزیمی و ایمونوتوربیدومتری اندازه‌گیری شدند. عملکرد HDL از طریق اندازه‌گیری فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ (PON1) و اثر آن بر سوبسترای پاراکسون با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری مورد بررسی قرار گرفت. از آنالیز منحنی راک برای مقایسه قدرت تشخیص فاکتورهای مورد مطالعه استفاده گردید. آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه برای شناسایی ریسک فاکتورهایی که ارتباط مستقل با CAD دارند به کار برده شد.

**یافته‌ها:** در بیماران مبتلا به CAD نسبت به افراد سالم، کاهش معنی‌داری در سطح و عملکرد HDL مشاهده گردید ( $p < 0.001$ ). براساس آنالیز منحنی راک، سطح زیر منحنی (AUC) برای فعالیت آنزیم PON1 در مقایسه با HDL-C بیشتر بود. نتایج آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه نشان داد که دیابت، فشارخون بالا، مصرف سیگار، hs-CRP و فعالیت آنزیم PON1 به عنوان ریسک فاکتورهای مستقل در ابتلا به CAD می‌باشند.

**نتیجه‌گیری:** ارزیابی عملکرد HDL در مقایسه با اندازه‌گیری سطح آن، معیار مناسب‌تری جهت تشخیص CAD می‌باشد. فعالیت آنزیم PON1 به عنوان یک بیومارکر تشخیصی برای CAD پیشنهاد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** لیپوپروتئین با چگالی بالا، بیماری عروق کرونر، آنزیم پاراکسوناز ۱، Iau Science.

## مقدمه

بیماری عروق کرونر (CAD)<sup>۱</sup> که با نام بیماری ایسکمیک قلبی (IHD)<sup>۲</sup> نیز شناخته می‌شود از شایع‌ترین بیماری‌های قلبی-عروقی (CVD)<sup>۳</sup> است که هر ساله موجب مرگ و میر جمعیت زیادی از مردم جهان می‌شود (۱،۲). CAD تحت تاثیر عوامل مختلفی ایجاد می‌شود که مجموعه‌ای از عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی آن را تعیین می‌کنند (۳،۴) بنابراین شناسایی عوامل خطر این بیماری می‌تواند در پیشگیری و

### نویسنده مسئول:

مرکز بین‌المللی یونسکو علوم پایه پزشکی و تغذیه انسانی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
پست الکترونیکی: ghayourm@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۱

<sup>1</sup> Coronary artery disease

<sup>2</sup> Ischemic heart disease

<sup>3</sup> Cardiovascular disease

سابقه بیماری CVD، فشار خون بالا، دیابت، مصرف سیگار و دارو از طریق پرسشنامه جمع آوری گردید. افراد دارای سابقه CVD، افراد مبتلا به بیماری های مزمن التهابی، افراد مبتلا به بیماری های حاد عفونی و ویروسی و همچنین زنان باردار و شیرده از مطالعه خارج شدند. بیماران مبتلا به CAD، از بین مراجعه کنندگان به بخش آنژیوگرافی بیمارستان قائم (عج) مشهد انتخاب و به عنوان گروه مورد وارد مطالعه شدند. گروه سالم (شاهد)، از افرادی که هرگز علائم بیماری قلبی- عروقی را تجربه نکرده بودند و از نظر سن و جنس مطابق با گروه بیماران بودند انتخاب شدند. از بیماران و افراد سالم در حالت ناشتا، ۲۰ میلی لیتر نمونه خون تهیه شد و در لوله های بدون ماده ضد انعقاد جمع آوری گردید. در مرحله بعد، نمونه ها سانتریفیوژ شده و سرم آنها جداسازی شد، سپس در میکروتیوب های جداگانه تقسیم بندی و در فریزر با دمای ۸۰- درجه سلسیوس ذخیره گردید تا آزمایشات مورد نظر بر روی آنها انجام شود. شایان ذکر است که پژوهش حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد (IR.MUMS.REC.1394.47) به تصویب رسید.

### اندازه گیری فاکتورهای بیوشیمیایی و آنترپومتیک

پروپایل لیپیدی و hs-CRP<sup>۴</sup> به ترتیب با روش های آنزیمی و ایمنونوتوربیدومتری و با استفاده از کیت های تجاری شرکت (پارس آزمون- ایران) اندازه گیری شدند. جهت بررسی عملکرد HDL، میزان فعالیت آنزیم PON1 مورد سنجش قرار گرفت. برای این منظور، ابتدا ۱۰ میکرولیتر نمونه سرم به ۲۹۰ میکرولیتر محلول بافر تریس- اسید کلریدریک (-Tris HCl) (۱۰۰ میلی مولار، pH=۸/۰) شامل ۱ میلی مولار کلرید کلسیم (CaCl<sub>2</sub>) و ۱ میلی مولار پاراکسون افزوده شد. سپس میزان تولید پارانیتروفنون در طول موج ۴۱۲ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه گیری و در نهایت فعالیت آنزیم بصورت U/L گزارش گردید (۱۸). شاخص توده بدنی (BMI)<sup>۸</sup> با استفاده از دو متغیر قد و وزن و با استفاده از فرمول وزن (برحسب کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (برحسب متر) برای هر فرد محاسبه شد.

درمان آن موثر واقع شود (۵). لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)<sup>۴</sup> یکی از مهم ترین لیپوپروتئین ها می باشد که با عملکردهای مفید و متنوع خود نظیر انتقال معکوس کلسترول، فعالیت های آنتی اکسیدانی و ضد التهابی نقش مهمی در جلوگیری از آترواسکلروز (تصلب شرایین) دارد (۶،۷). مطالعات بالینی رابطه معکوسی بین سطح HDL-C<sup>۵</sup> و خطر بروز CAD نشان داده اند (۸،۹). از طرفی در بعضی مطالعات اخیر گزارش شده است که حملات ایسکمی قلبی در افرادی با سطح HDL-C نرمال و یا بالا رخ داده است. بنابراین محققان مفید بودن سطح بالای HDL-C را در جلوگیری از بروز CAD زیر سوال برده اند و بیان کرده اند که برای ارزیابی خطر CAD لازم است که عملکرد HDL مورد بررسی قرار بگیرد (۱۰،۱۱،۱۲). پاراکسوناز ۱ (PON1)<sup>۶</sup>، یک آنزیم مرتبط با HDL است (۱۳). این آنزیم پس از سنتز شدن توسط کبد و ترشح به جریان خون به HDL متصل می گردد و دارای فعالیت آنتی اکسیدانی است (۱۴). میزان فعالیت آنزیم PON1 از طریق بررسی اثر آن بر سوبسترای پاراکسون (فعالیت پاراکسونازی) و یا فنیل استات (فعالیت آریل استرازی) قابل اندازه گیری می باشد (۱۵). براساس مطالعات، بین فعالیت آنزیم PON1 و بروز وقایع قلبی - عروقی ارتباط معکوس و معنی داری وجود دارد (۱۶،۱۷) اما تاکنون در مطالعات انجام شده، مقدار حد تشخیص فعالیت آنزیم PON1 جهت شناسایی افراد سالم از بیماران مبتلا به CAD گزارش نشده است. بنابراین در مطالعه حاضر، سطح HDL-C و میزان فعالیت آنزیم PON1 در افراد سالم و بیماران مبتلا به CAD اندازه گیری شد و بهترین نقاط برش جهت افتراق افراد سالم از بیمار تعیین و با یکدیگر مقایسه گردید. هدف ما از این مطالعه، مقایسه سطح و عملکرد HDL برای تشخیص CAD بود.

### مواد و روش ها

#### مشخصات نمونه های مورد مطالعه

در این مطالعه مورد- شاهدی، ۸۵۳ نفر (۵۷۲ بیمار مبتلا به CAD و ۲۸۱ فرد سالم) مورد بررسی قرار گرفتند. پس از اخذ رضایت نامه آگاهانه، اطلاعات بالینی افراد شامل سن، جنس،

<sup>4</sup> High density lipoprotein

<sup>5</sup> High density lipoprotein- cholesterol

<sup>6</sup> Paraoxonase I

<sup>7</sup> high sensitive C-reactive protein

<sup>8</sup> Body mass index

## آنالیزهای آماری

آنالیز داده‌ها از طریق آزمون‌های Chi-square و Mann-Whitney و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS انجام گرفت و سطح معنی‌داری ( $p < 0/05$ ) در نظر گرفته شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. برای مقایسه قدرت تشخیص فاکتورهای مورد مطالعه از آنالیز منحنی راک (ROC) و نرم‌افزار آماری MedCalc استفاده گردید. بهترین نقطه برش با استفاده از شاخص Youden تعیین شد. در نقطه برش تعیین شده، پارامترهای ارزش تشخیصی شامل حساسیت<sup>۹</sup>، اختصاصیت<sup>۱۱</sup>، صحت<sup>۱۲</sup>، ارزش اخباری مثبت<sup>۱۳</sup>، ارزش اخباری منفی<sup>۱۴</sup>، نسبت درست‌نمایی مثبت<sup>۱۵</sup>، نسبت درست‌نمایی منفی<sup>۱۶</sup> و نسبت شانس تشخیصی<sup>۱۷</sup> محاسبه و گزارش گردید. آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه برای تعیین ریسک فاکتورهایی که ارتباط مستقل با CAD دارند به کار برده شد و از روش همزمان (Enter Method) برای ورود متغیرها به مدل استفاده گردید.

## یافته‌ها

مقایسه مشخصات بالینی و بیوشیمیایی افراد سالم و بیماران مبتلا به CAD در جدول ۱ آورده شده است. براساس نتایج به دست آمده، بین گروه‌های سالم و بیماران مبتلا به CAD از نظر جنس ( $p=0/491$ )، سن ( $p=0/062$ ) و LDL-C ( $p=0/236$ ) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، اما از نظر دیابت ( $p < 0/001$ )، فشارخون بالا ( $p < 0/001$ )، مصرف سیگار ( $p < 0/001$ )، BMI ( $p < 0/001$ )، HDL-C ( $p < 0/001$ )، تری‌گلیسرید ( $p < 0/001$ )، کلسترول تام ( $p=0/021$ )، hs-CRP ( $p < 0/001$ ) و فعالیت آنزیم PON1 ( $p < 0/001$ ) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده گردید. شایان ذکر است که در مطالعه حاضر درصد زیادی از بیماران مبتلا به CAD تحت درمان با استاتین بودند در صورتی که هیچ‌کدام از افراد سالم استاتین مصرف نمی‌کردند. بین دو گروه از نظر

مصرف استاتین تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $p < 0/001$ ). در این مطالعه، جهت بررسی قدرت سطح و عملکرد HDL در تشخیص CAD از آنالیز منحنی راک استفاده گردید. در شکل ۱، منحنی‌های راک HDL-C و فعالیت آنزیم PON1 بین دو گروه افراد سالم و بیماران مبتلا به CAD با یکدیگر مقایسه شدند. براساس آنالیز منحنی راک، سطح زیر منحنی (AUC)<sup>۱۸</sup> برای HDL-C و فعالیت آنزیم PON1 به ترتیب ۰/۶۶۳ و ۰/۸۱۲ به دست آمد. بهترین نقطه برش برای HDL-C، مقدار ۴۶ mg/dl و برای فعالیت آنزیم PON1، مقدار U/L ۱۷۷/۶ تعیین شد. برطبق نتایج، میزان حساسیت، اختصاصیت، صحت، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی برای HDL-C به ترتیب ۰/۷۱/۵، ۰/۴۸/۸، ۰/۶۴، ۰/۷۴ و ۰/۴۵/۷ و برای فعالیت آنزیم PON1 به ترتیب ۰/۷۲/۴، ۰/۷۱/۱، ۰/۷۱/۹۷، ۰/۸۳/۶ و ۰/۵۵/۷ برآورد شد. شاخص Youden برای HDL-C و فعالیت آنزیم PON1 به ترتیب برابر با ۰/۲۰۲ و ۰/۴۳۴ بود. همچنین نسبت درست‌نمایی مثبت، نسبت درست‌نمایی منفی و نسبت شانس تشخیصی برای HDL-C به ترتیب ۱/۴۰، ۰/۵۸ و ۲/۴۱ و برای فعالیت آنزیم PON1 به ترتیب ۲/۵۰، ۰/۳۹ و ۶/۴۱ به دست آمد. مشخصات مربوط به هر یک از منحنی‌های راک در جدول ۲ آورده شده است. همچنین برای بررسی ریسک فاکتورهایی که به طور مستقل در ابتلا به CAD موثر هستند از آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه استفاده گردید. براساس نتایج، متغیرهای دیابت ( $OR=3/242$ ،  $p=0/003$ )، فشارخون بالا ( $OR=5/653$ ،  $p < 0/001$ )، مصرف سیگار ( $p=0/002$ )، hs-CRP ( $OR=2/524$ ،  $p < 0/001$ )،  $OR=2/141$  و فعالیت آنزیم PON1 ( $OR=0/959$ ،  $p < 0/001$ ) ارتباط معنی‌داری با CAD نشان دادند و به عنوان ریسک فاکتورهای مستقل در ابتلا به CAD شناخته شدند. سایر متغیرها شامل جنس ( $OR=0/481$ ،  $p=0/145$ )، سن ( $OR=0/589$ ،  $p=0/125$ )، BMI ( $OR=1/015$ ،  $p=0/181$ )، LDL-C ( $OR=0/952$ ،  $p=0/181$ )، HDL-C ( $OR=0/929$ ،  $p=0/529$ )

<sup>9</sup> Receiver operating characteristic

<sup>10</sup> Sensitivity

<sup>11</sup> Specificity

<sup>12</sup> Accuracy

<sup>13</sup> Positive predictive value

<sup>14</sup> Negative predictive value

<sup>15</sup> Positive likelihood ratio

<sup>16</sup> Negative likelihood ratio

<sup>17</sup> Diagnostic odds ratio

<sup>18</sup> Area under the curve

فنیل استات اندازه‌گیری گردید. بیماران مورد مطالعه آن‌ها براساس نتایج آنژیوگرافی در دو گروه non-CAD ( $n=21$ ) گرفتگی عروقی کمتر از ۵۰ درصد و CAD ( $n=27$ ) گرفتگی عروقی ۷۰ درصد قرار گرفتند و نسبت‌های آنژیوژنیک برای تشخیص شدت CAD با یکدیگر مقایسه شدند. آن‌ها بیان کردند که جایگزین کردن آنزیم PON1 به جای HDL-C در نسبت‌های آنژیوژنیک سبب بهبود قدرت تشخیص CAD می‌شود. این یافته آن‌ها با نتایج حاصل از پژوهش ما هم خوانی دارد.

از تفاوت‌های مطالعه ما با مطالعه مهروز می‌توان به حجم نمونه، مشخصات نمونه‌های مورد مطالعه و نوع سوبسترای مورد استفاده جهت اندازه‌گیری فعالیت آنزیم PON1 اشاره نمود. علاوه بر این در مطالعه ما، براساس آنالیز منحنی راک، مقدار  $177/6$  U/L به‌عنوان بهترین Cut-off فعالیت آنزیم PON1 برای تشخیص CAD تعیین شد. بر طبق اطلاعات موجود، تاکنون مطالعه‌ای که در آن مقدار حد تشخیص فعالیت آنزیم PON1 جهت شناسایی افراد سالم از بیماران مبتلا به CAD ارائه شده باشد یافت نشده است. با توجه به اهمیت CAD و بالا بودن درصد ابتلا آن در جوامع مختلف، ارزیابی عوامل موثر در ابتلا به این بیماری حائز اهمیت است (۲۳). در این مطالعه با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه، مشخص گردید که متغیرهای دیابت، فشارخون بالا، مصرف سیگار، hs-CRP و فعالیت آنزیم PON1 به‌عنوان ریسک فاکتورهای مستقل در ابتلا به CAD می‌باشند. نتایج ما با یافته‌های مطالعات قبلی مطابقت دارد (۲۱، ۲۴، ۲۵).

تری گلیسرید ( $OR=1/0.15$ ,  $p=0/532$ ) و کلسترول تام ( $OR=1/0.60$ ,  $p=0/619$ ) ارتباط معنی داری با CAD نداشتند. نتایج آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه در جدول ۳ آورده شده است.

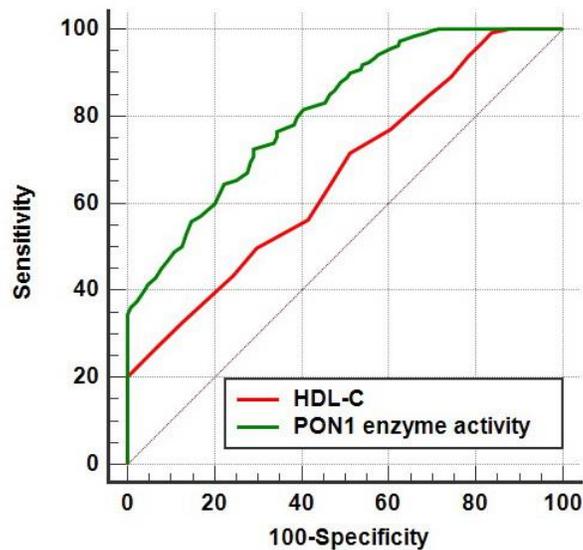
## بحث

یکی از عملکردهای HDL که در ویژگی ضد آترواسکلروزی آن نقش مهمی ایفا می‌کند، فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (۱۹). به دلیل جایگاه آنزیم PON1 بر روی HDL و ارتباط نزدیک آن با نقش آنتی‌اکسیدانی HDL (۲۰) میزان فعالیت این آنزیم در افراد سالم و بیماران مبتلا به CAD مورد بررسی قرار گرفت. بر طبق نتایج، میزان فعالیت آنزیم PON1 در بیماران مبتلا به CAD نسبت به افراد سالم به طور معنی‌داری پایین‌تر بود که این یافته ما در راستای نتایج مطالعات پیشین می‌باشد (۱۶، ۲۱). در این مطالعه برای ارزیابی قدرت سطح و عملکرد HDL در تشخیص CAD، منحنی‌های راک-HDL C و فعالیت آنزیم PON1 (معیار عملکرد HDL) بین دو گروه افراد سالم و بیمار با یکدیگر مقایسه شدند. بر طبق نتایج به دست آمده، سطح زیر منحنی راک برای فعالیت آنزیم PON1 نسبت به HDL-C بیشتر بود. این یافته حاکی از آن است که فعالیت آنزیم PON1 در مقایسه با سطح HDL-C بیوماکر بهتری برای تشخیص CAD می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط مهروز و همکاران (۲۲) بر روی ۴۸ بیمار دیابت نوع ۲ انجام شد، فعالیت آریل استرازی آنزیم PON1 با استفاده از سوبسترای

جدول ۱. مقایسه مشخصات بالینی و بیوشیمیایی افراد سالم و بیماران مبتلا به CAD

متغیرها	افراد سالم (تعداد=۲۸۱)	بیماران مبتلا به CAD (تعداد=۵۷۲)	P-value
جنس زن، تعداد (درصد)	۱۳۱ (۴۶/۶)	۲۸۱ (۴۹/۱)	۰/۴۹۱
دیابت، تعداد (درصد)	۱۲ (۴/۳)	۱۷۵ (۳۰/۶)	<۰/۰۰۱
فشارخون بالا، تعداد (درصد)	۳۲ (۱۱/۴)	۳۱۲ (۵۴/۵)	<۰/۰۰۱
مصرف سیگار، تعداد (درصد)	۳۴ (۱۲/۱)	۲۲۲ (۳۸/۸)	<۰/۰۰۱
سن (سال)	۵۵ (۵)	۵۶ (۷)	۰/۰۶۲
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	۲۶/۸۹ (۳/۸۹)	۲۷/۶۱ (۴/۹۹)	<۰/۰۰۱
LDL-C (mg/dl)	۱۰۹ (۳۳)	۱۱۰ (۳۴)	۰/۲۳۶
HDL-C (mg/dl)	۴۶ (۷)	۴۴ (۷)	<۰/۰۰۱
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۱۰ (۴۵)	۱۲۴ (۷۰)	<۰/۰۰۱
کلسترول تام (mg/dl)	۱۷۷ (۲۷/۴۰)	۱۸۰/۷۰ (۳۵/۴۰)	۰/۰۲۱
hs-CRP (mg/dl)	۱/۴۵ (۱/۶۱)	۳/۱۵ (۳/۲۵)	<۰/۰۰۱
فعالیت آنزیم PON1 (U/L)	۱۹۷/۷۴ (۵۴/۰۱)	۱۶۰/۲۱ (۵۱/۲۷)	<۰/۰۰۱

نتایج به صورت تعداد (درصد) یا میانه (دامنه میان چارکی) گزارش شده است. چگالی بالا، hs-CRP: پروتئین فعال C با حساسیت بالا، PON1: پاراکسوناز اختصارات: CAD: بیماری عروق کرونر، BMI: شاخص توده بدنی، LDL-C: کلسترول لیپوپروتئین با C کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پائین، HDL-C: کلسترول لیپوپروتئین با



شکل ۱. مقایسه قدرت منحنی های راک HDL-C و فعالیت آنزیم PON1 (معیاری از عملکرد HDL) برای تشخیص بیماری عروق کرونر (CAD)

جدول ۲. مشخصات منحنی های راک HDL-C و فعالیت آنزیم PON1 برای تشخیص CAD

فعالیت آنزیم PON1	HDL-C	منحنی راک
۰/۸۱۲	۰/۶۶۳	AUC
۰/۷۸۳-۰/۸۴۱	۰/۶۲۵-۰/۷۰۰	فاصله اطمینان ۹۵٪
<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	P-value
۱۷۷/۶	۴۶	Cut-off
۷۲/۴	۷۱/۵	حساسیت
۷۱/۱	۴۸/۸	اختصاصیت
۷۱/۹۷	۶۴	صحت
۸۳/۶	۷۴	ارزش اخباری مثبت
۵۵/۷	۴۵/۷	ارزش اخباری منفی
۰/۴۳۴	۰/۲۰۲	شاخص Youden
۲/۵۰	۱/۴۰	نسبت درستی مثبت
۰/۳۹	۰/۵۸	نسبت درستی منفی
۶/۴۱	۲/۴۱	نسبت شانس تشخیصی

اختصارات : HDL-C: کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا، PON1: پاراکسوناز ۱، CAD: بیماری عروق کرونر، AUC: سطح زیر منحنی، Cut-off: نقطه برش.

جدول ۳. آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه برای بررسی عوامل موثر در ابتلا به CAD

متغیرها	نسبت شانس (Odds Ratio)	فاصله اطمینان ۹۵٪	P-value
جنس زن	۰/۸۴۵	۰/۵۲۹-۱/۳۵۰	۰/۴۸۱
دیابت	۳/۲۴۲	۱/۵۰۹-۶/۹۶۸	۰/۰۰۳
فشارخون بالا	۵/۶۵۳	۳/۲۲۱-۹/۹۲۰	<۰/۰۰۱
مصرف سیگار	۲/۵۲۴	۱/۴۱۲-۴/۵۱۱	۰/۰۰۲
سن	۱/۰۱۵	۰/۹۶۲-۱/۰۷۱	۰/۵۸۹
BMI	۰/۹۵۲	۰/۸۸۵-۱/۰۲۳	۰/۱۸۱
LDL-C	۰/۹۲۹	۰/۷۴۰-۱/۱۶۷	۰/۵۲۹
HDL-C	۰/۸۳۳	۰/۶۶۱-۱/۰۵۲	۰/۱۲۵
تری گلیسرید	۱/۰۱۵	۰/۹۶۹-۱/۰۶۳	۰/۵۳۲
کلسترول تام	۱/۰۶۰	۰/۸۴۴-۱/۳۳۱	۰/۶۱۹
hs-CRP	۲/۱۴۱	۱/۷۲۰-۲/۶۶۴	<۰/۰۰۱
فعالیت آنزیم PON1	۰/۹۵۹	۰/۹۵۱-۰/۹۶۷	<۰/۰۰۱

اختصارات: CAD: بیماری عروق کرونر، BMI: شاخص توده بدنی، LDL-C: کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پائین، HDL-C: کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا، hsCRP: پروتئین فعال C با حساسیت بالا، PON1: پاراکسوناز ۱.

اخیر مطابقت دارد (۱۰،۱۱). به نظر می رسد که در بیماران مبتلا به CAD، وجود شرایط التهابی و استرس اکسیداتیو (نتیجه عدم تعادل اکسیدانها و آنتی اکسیدانها در بدن) در ایجاد HDL ناکارآمد (Dysfunctional HDL) نقش داشته است (۲۶). بر اساس مطالعات، استاتینها داروهایی هستند که برای درمان دیس

شایان ذکر است که در مطالعه حاضر، ۶۸/۹ درصد از بیماران مبتلا به CAD دارای سطح HDL-C (۴۹-۴۰) و ۱۱ درصد از بیماران سطح HDL-C ( $\geq 50$ ) داشتند. به همین علت در مطالعه ما، HDL-C به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل در ابتلا به CAD شناخته نشد. این یافته ما با گزارشهای ارائه شده در مطالعات

## نتیجه‌گیری

به‌طور کلی ما دریافتیم که بررسی عملکرد HDL در مقایسه با اندازه‌گیری سطح آن، دقت بالاتری در شناسایی افراد سالم از بیماران مبتلا به CAD دارد. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که فعالیت آنزیم PON1 می‌تواند به عنوان یک بیومارکر تشخیصی برای CAD به کار رود.

## سپاسگزاری

نویسندگان بدین وسیله از تمامی افراد شرکت کننده در مطالعه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

لبييدمی استفاده می شوند (۲۷). با توجه به اینکه در مطالعه ما تعداد زیادی از بیماران مبتلا به CAD تحت درمان با استاتین بودند، این امر سبب کاهش سطوح LDL-C و کلسترول تام و عدم ارتباط معنی دار با CAD گردید. مطالعه حاضر جزء اولین مطالعاتی است که با تعیین مقدار حد تشخیص فعالیت آنزیم PON1 توانسته افراد سالم را از بیماران مبتلا به CAD افتراق دهد. همچنین حجم بالای نمونه از نقاط قوت این مطالعه می‌باشد که می‌تواند سبب اعتبار بخشی نتایج شود. از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به عدم کنترل میزان مصرف استاتین در بیماران مبتلا به CAD اشاره نمود. با توجه به اینکه HDL دارای عملکردهای مختلفی می‌باشد، لذا پیشنهاد می‌شود سایر عملکردهای HDL در مطالعات آینده مورد بررسی قرار بگیرد.

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. *Cureus*. 2020;12(7): e9349.
2. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361-2371.
3. Said MA, van de Vegte YJ, Zafar MM, van der Ende MY, Raja GK, Verweij N, et al. Contributions of interactions between lifestyle and genetics on coronary artery disease risk. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(9):89.
4. Ghayour-Mobarhan M, Moohebbati M, Esmaily H, Ebrahimi M, Parizadeh SMR, Heidari-Bakavoli AR, et al. Mashhad stroke and heart atherosclerotic disorder (MASHAD) study: design, baseline characteristics and 10-year cardiovascular risk estimation. *Int J Public Health*. 2015;60(5):561-572.
5. Oliveira FLC, Patin RV, Escrivão MAMS. Atherosclerosis prevention and treatment in children and adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(4):513-528.
6. Endo Y, Fujita M, Ikewaki K. HDL functions-current status and future perspectives. *Biomolecules*. 2023;13(1):105.
7. Chiesa ST, Charakida M. High-density lipoprotein function and dysfunction in health and disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(2):207-219.
8. Ahn N, Kim k. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in cardiovascular disease: effect of exercise training. *Integr Med Res*. 2016;5(3):212-215.
9. Satoh H, Tomita K, Fujii S, Kishi R, Tsutsui H. Lower high-density lipoprotein cholesterol is a significant and independent risk for coronary artery disease in Japanese men. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(6):792-798.
10. Aghasizadeh M, Samadi S, Sahebkar A, Miri-Moghaddam E, Esmaily H, Soukhtanloo M, et al. Serum HDL cholesterol uptake capacity in subjects from the MASHAD cohort study: Its value in determining the risk of cardiovascular endpoints. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(6): e23770.
11. Bonizzi A, Piuri G, Corsi F, Cazzola R, Mazzucchelli S. HDL dysfunctionality: clinical relevance of quality rather than quantity. *Biomedicines*. 2021;9(7):729.
12. Sacks FM, Jensen MK. From HDL cholesterol to measurements of function: prospects for the development of tests for HDL functionality in CVD. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(3):487-499.
13. Kulka M. A review of paraoxonase 1 properties and diagnostic applications. *Pol J Vet Sci*. 2016;19(1):225-232.
14. Shunmoogam N, Naidoo P, Chilton R. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vasc Health Risk Manag*. 2018;14:137-143.
15. Khodayar MJ, Seghatoleslami M, Salehchah M, Jalali F. Paraoxonase and arylesterase activities in patients with cancer. *IJBC*. 2017;9(1):5-11.
16. Zhao Y, Ma Y, Fang Y, Liu L, Wu S, Fu D, et al. Association between PON1 activity and coronary heart disease risk: a meta-analysis based on 43 studies. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):141-148.

17. Shekhanawar M, Shekhanawar SM, Krisnaswamy D, Indumati V, Satishkumar D, Vijay V, et al. The role of paraoxonase-1 activity as an antioxidant in coronary artery diseases. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(7):1284-1287.
18. Saffar Soflaei S, Baktashian M, Saberi-Karimian M, Esmaily H, Moohebbati M, Ebrahimi M, et al. The association of paraoxonase 1 activities, serum mRNA expression and polymorphisms with in-stent coronary restenosis; a case-control study. *Gene Reports.*2023;31:101773.
19. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. *Front Pharmacol.* 2015;6:222.
20. Litvinov D, Mahini H, Garelnabi M. Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases. *N Am J Med Sci.* 2012;4(11):523-532.
21. Thakkar H, Vincent V, Roy A, Singh S, Ramakrishnan L, Kalaivani M, et al. HDL functions and their interaction in patients with ST elevation myocardial infarction: a case control study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):75.
22. Mahrooz A, Khosravi-Asram OF, Alizadeh A, Nosrati M. Comparing atherogenic ratios using paraoxonase 1 and HDL-C in diagnosis of severity of coronary artery disease in type 2 diabetes patients with nephropathy. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2023;33(220):132-138 [*In Persian*].
23. Shi A, Tao Z, Wei P, Zhao J. Epidemiological aspects of heart diseases (Review). *Exp Ther Med.* 2016;12:1645-1650.
24. Mirzaeipour F, Seyedmazhari M, Pishgooie AH, Hazaryan M. Assessment of risk factors for coronary artery disease in military personnel: a study from Iran. *J Family Med Prim Care.* 2019;8:1347-1351.
25. Jia Y, Wen W, Yang Y, Huang M, Ning Y, Jiao X, et al. The clinical role of combined serum C1q and hsCRP in predicting coronary artery disease. *Clin Biochem.* 2021;93:50-58.
26. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Biological consequences of dysfunctional HDL. *Curr Med Chem.* 2019;26(9):1644-1664.
27. Zodda D, Giammona R, Schifilliti S. Treatment strategy for dyslipidemia in cardiovascular disease prevention: focus on old and new drugs. *Pharmacy* 2018;6:10.

