Original Article

Relationship of Serum Levels of High-Density Lipoprotein (HDL) and Low-Density Lipoprotein (LDL) with the Severity of Parkinson's Disease in an Animal Model

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر

CrossMarck

doi 10.61882/ismj.29.2.66

Hashem Haghdoost Yazdi [1], Mohammad Sofiabadi [1*], Hossein Khadem Haghighian [2], Maryam Yaghoubi [1]

[1] Department of Physiology, School of MedIcne, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

[2] Department of Nutrition, School of Health, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. Oxidative stress and dyslipidemia may play a key role in the pathogenesis and progression of PD. In this experimental study, the relationship of serum levels of high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) with the severity of Parkinson's disease was investigated in an animal model.

Materials and Methods: Rats were divided into three groups: control, sham (vehicle injection) and parkinsonian (injection of 6-hydroxydopamine, 4 µg/µl, and volume 10 µl into the striatum). The incidence and severity of Parkinson's symptoms were assessed before and after surgery by apomorphine-induced rotation behavioral test. Blood sampling was performed once before surgery and twice after surgery (weeks 3 and 10), and serum HDL and LDL levels were measured by colorimetric methods.

Results: Pre-surgery serum LDL and HDL levels were 22.5±1.3 and 31.6±1.1 mg/dl, respectively. In the toxin-receiving group, HDL levels decreased significantly on weeks 3 and 10, while LDL levels increased significantly ($P<0.01$). The decrease in HDL was greater in rats with severe symptoms than in those with mild symptoms, whereas the increase in LDL was observed only in the severe symptom group.

Conclusion: Induction of Parkinson's disease by 6-hydroxydopamine toxin in rats is accompanied by changes in serum LDL and HDL levels, and these changes depend on the severity of behavioral symptoms.

Keywords:
Parkinson's disease
HDL
LDL
6-Hydroxydopamine

***Corresponding author**
Mohammad Sofiabadi
msofiabadi@qums.ac.ir

Ethical code
IR.QUMS.AEC .1402 .002

Received: 2026/04/12
Accepted: 2026/07/18

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر
داد و تیر ۱۴۰۵
CrossMarck
doi 10.61882/ismj.29.2.66

مقاله پژوهشی

ارتباط بین سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) و پایین (LDL) با شدت بیماری پارکینسون در مدل حیوانی

هاشم حق دوست یزدی [۱]، محمد صوفی آبادی [۱*]، حسین خادم حقیقیان [۲]، مریم یعقوبی [۱]

[۱] گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
[۲] گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

چکیده

زمینه: بیماری پارکینسون (PD) دومین بیماری شایع نورودژنراتیو است. استرس اکسیداتیو و دیس‌لیپیدمی ممکن است نقش کلیدی در پاتوژنز و پیشرفت PD داشته باشند. در این مطالعه تجربی، ارتباط بین سطح سرمی HDL و LDL با شدت بیماری پارکینسون در مدل حیوانی بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: موش‌ها به سه گروه کنترل، شم (تزریق حلال) و پارکینسونی (تزریق ۶-هیدروکسی‌دوپامین، ۴ میکروگرم/ میکرولیتر، حجم ۱۰ میکرولیتر به استریاتوم) تقسیم شدند. بروز و شدت علائم پارکینسون قبل و پس از جراحی با آزمون رفتاری چرخش القاء شده با آپومورفین ارزیابی گردید. خونگیری یک بار قبل از جراحی و دو نوبت (هفته‌های سوم و دهم) پس از جراحی انجام شد و سطح سرمی HDL و LDL به روش کالریمتریک اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: سطح سرمی LDL و HDL قبل از جراحی به ترتیب ۲۲/۵±۱/۳ و ۳۱/۶±۱/۱ میلی‌گرم/ دسی‌لیتر بود. در گروه دریافت‌کننده سم، سطح HDL در هفته‌های سوم و دهم به‌طور معناداری کاهش و سطح LDL به‌طور معناداری افزایش یافت (P<۰/۰۱). کاهش HDL در موش‌های با علائم شدید بیشتر از علائم خفیف بود، در حالی که افزایش LDL فقط در گروه با علائم شدید مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: القای پارکینسون با سم ۶-هیدروکسی‌دوپامین در موش صحرایی با تغییرات سطح سرمی LDL و HDL همراه است و این تغییرات به شدت علائم رفتاری وابسته می‌باشد.

واژگان کلیدی
بیماری پارکینسون
HDL
LDL
۶-هیدروکسی‌دوپامین

***نویسنده مسئول**
محمد صوفی آبادی
msofiabadi@qums.ac.ir

کد اخلاق
IR.QUMS.AEC .۱۴۰۲ .۰۰۲

دریافت: ۱۴۰۵/۰۱/۲۳
پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۲۷

پیام کلیدی: بیماری پارکینسون از بیماری‌های شایع عصبی می‌باشد و پایش سطح چربی خون در این بیماران اهمیت دارد.

مقدمه

بیماری پارکینسون (PD) به‌عنوان دومین اختلال نورودژنراتیو شایع پس از آلزایمر، بیش از ۱ درصد از جمعیت بالای ۶۰ سال را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱). این بیماری با تخریب پیشرونده و غیرقابل بازگشت نورون‌های دوپامینرژیک در بخش متراکم جسم سیاه (SNc، Substantia nigra pars compacta) و کاهش سطح دوپامین در استریاتوم شناخته می‌شود که به بروز علائم حرکتی کلاسیک مانند لرزش استراحتی، برادی کینزی و سفتی عضلانی منجر می‌گردد (۲ و ۳). از نظر اپیدمیولوژیک، شیوع PD در مردان تقریباً ۱/۵ برابر زنان است و با افزایش سن به‌طور نمایی رشد می‌کند، به طوری که در افراد بالای ۸۰ سال به۴-۳ درصد می‌رسد (۴ و ۵). در ایران، برآوردها حاکی از شیوع ۱۵۰ مورد در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر است (۶). از جنبه پاتوفیزیولوژیک، مرگ نورونی در PD نتیجه تعامل پیچیده عوامل ژنتیکی و محیطی است. جهش در ژن‌هایی مانند *LRRK2*، *Parkin* و *α-synuclein* با اشکال خانوادگی بیماری مرتبط است، در حالی‌که قرارگیری در معرض سموم محیطی مانند آفت‌کش‌ها و فلزات سنگین نیز به‌عنوان عوامل خطر مطرح شده‌اند (۷ و ۸). مکانیسم‌های سلولی شامل اختلال عملکرد میتوکندری، تجمع پروتئین‌های ناساز (مانند اجسام لوی)، استرس اکسیداتیو ناشی از تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و التهاب عصبی، به‌عنوان محورهای اصلی پاتوژنز شناخته می‌شوند (۱۱-۹). مطالعات نشان می‌دهند که بیش از ۶۰ درصد نورون‌های دوپامینرژیک SNc پیش از ظهور علائم بالینی از بین می‌روند، که تشخیص زودهنگام را به چالشی بزرگ تبدیل می‌کند (۱۲ و ۱۳). در سال‌های اخیر، نقش متابولیسم لیپیدها در پاتوژنز PD مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته است. کلسترول در خون به کمک پروتئین‌هایی به نام لیپوپروتئین حرکت می‌کند. دو نوع لیپوپروتئین اصلی با چگالی بالا (HDL) و پایین (LDL) کلسترول را در سراسر بدن حمل می‌کنند. این لیپوپروتئین‌ها نه تنها در انتقال کلسترول، بلکه در تنظیم التهاب، استرس اکسیداتیو و یکپارچگی غشای سلولی نقش ایفا می‌کنند (۱۴ و ۱۵). شواهد متناقضی درباره ارتباط سطوح سرمی این لیپوپروتئین‌ها با PD گزارش شده است. برای مثال در برخی مطالعات کاهش HDL و LDL را با افزایش خطر بیماری مرتبط دانسته‌اند (۱۶) در حالی که در بعضی مطالعات دیگر سطوح بالاتر LDL به عنوان فاکتور محافظتی در برابر تخریب نورونی معرفی شده است (۱۷). این تناقضات احتمالاً ناشی از تفاوت در طراحی مطالعات، جمعیت‌های مورد بررسی و تعامل پیچیده لیپیدها با مسیرهای سیگنالینگ سلولی است. با این حال، ارتباط بین تغییرات پروفایل لیپیدی ناشی از مدل ۶-هیدروکسی‌دوپامین و شدت بیماری پارکینسون هنوز به‌طور کامل بررسی نشده است.

مدل تجربی تزریق نوروتوکسین 6-OHDA ابزاری ارزشمند برای شبیه‌سازی PD است. متعاقب تزریق داخل استریاتومی، این سم از طریق پروتئین ناقل دوپامین (DAT) وارد نورون‌های دوپامینرژیک شده، با مهار کمپلکس I زنجیره تنفسی میتوکندری و تولید ROS، مرگ انتخابی سلول‌های دوپامینی را در جسم سیاه القا می‌کند (۲۱-۱۸). برای ارزیابی مدل، از آزمون چرخش القاء شده با آپومورفین استفاده می‌شود. آپومورفین به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های دوپامینی، در حیواناتی که تخریب یک‌طرفه مسیر نیگرواستریاتال دارند، باعث چرخش به سمت طرف مقابل ضایعه می‌شود. تعداد چرخش‌ها نشان‌دهنده شدت تخریب نورونی است. با توجه به تناقضات موجود و اهمیت بررسی شدت بیماری، این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین سطوح سرمی LDL و HDL با شدت علائم رفتاری بیماری پارکینسون در موش‌های صحرایی نر انجام شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و برنامه آزمایش

این مطالعه تجربی روی ۴۰ موش نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم (مؤسسه رازی، کرج، ایران) انجام شد. موش‌ها در شرایط استاندارد (دمای کنترل شده ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه نوری ۱۲ ساعته تاریکی/ روشنایی، دسترسی آزاد به آب و غذا) در حیوانخانه دانشگاه نگهداری شدند. تمام رویه‌های این مطالعه مطابق با دستورالعمل کار با حیوانات آزمایشگاهی شورای تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی قزوین و با کد اخلاق IR.QUMS.AEC ۱۴۰۲. ۰۰۲ . انجام گردید. موش‌ها به سه گروه تقسیم شدند: گروه کنترل (۱۰ موش) که هیچ مداخله‌ای دریافت نکردند؛ گروه شم (۱۰ موش) که محلول سالین حاوی ۰/۰۲ درصد اسید آسکوربیک به ناحیه استریاتوم نیمکره راست آن‌ها تزریق شد؛ و گروه PD (۳۰ موش) که سم ۶-هیدروکسی‌دوپامین با غلظت ۴ میکروگرم/ میکرولیتر و با حجم ۱۰ میکرولیتر در همان ناحیه تزریق گردید (۲۲). جراحی استرئوتاکسی تحت بیهوشی با کتامین/ زیلازین (۱۰/۱۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی) انجام شد. مختصات تزریق در استریاتوم بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون به شرح زیر تعیین شد: مختصات اول 5:DV-، 3:L-، 0.12: AP- و مختصات دوم 6:DV-، 3:L-، 0.12:AP+ (بر حسب میلی‌متر نسبت به برگما). سم یا حلال به آرامی و طی ۸ دقیقه تزریق شد و سرنگ به مدت ۱ دقیقه در محل باقی ماند تا از نشت محلول جلوگیری شود. پس از جراحی، پوست سر بخیه زده و ضدعفونی گردید (۲۲).

آزمون رفتاری چرخش القاشده با آپومورفین

آزمون چرخش القاء شده با آپومورفین یک هفته قبل از جراحی (برای تعیین حد پایه) و در هفته‌های ۳، ۵، ۸ و ۱۰ پس از جراحی انجام شد. موش‌ها ۵ دقیقه پیش از تزریق داخل صفاقی آپومورفین هیدروکلراید (۰/۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) در استوانه شیشه‌ای قرار گرفتند. تعداد چرخش‌های کامل به سمت راست (خلاف جهت تزریق سم، عدد مثبت) و چپ (همسو با جهت تزریق سم، عدد منفی) به مدت ۱ ساعت در فواصل ۱۰ دقیقه‌ای ثبت شد. تعداد چرخش خالص (net rotation) با جمع جبری اعداد محاسبه گردید. تنها موش‌هایی وارد مطالعه شدند که در آزمون قبل از جراحی کمتر از ۱۰ چرخش در ۳۰ دقیقه داشتند (۲۳). بر اساس تعداد چرخش‌ها در هفته دهم، گروه PD به دو زیرگروه تقسیم شد: علامت‌دار (n=15، symptomatic) با بیش از ۱۰۰ چرخش در ۳۰ دقیقه و بدون علامت (n=15، asymptomatic) با کمتر از ۳۰ چرخش در ۳۰ دقیقه.

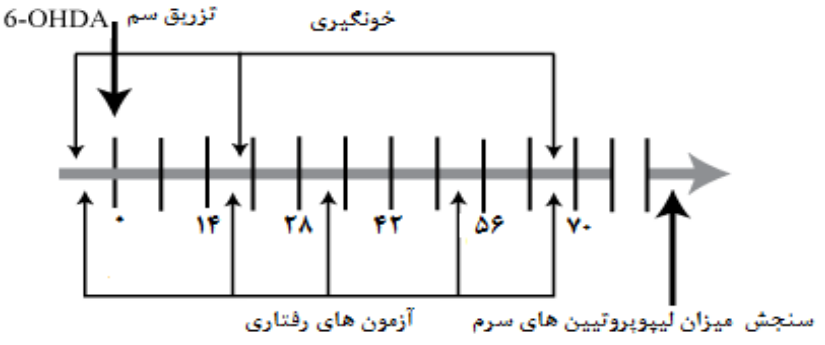
نمونه‌برداری و آنالیز بیوشیمیایی

خونگیری بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی در سه مرحله انجام شد: یک هفته قبل از جراحی (پایه)، و در هفته‌های سوم و دهم پس از جراحی. خونگیری در همه مراحل از ورید دمی انجام گردید. سرم نمونه‌ها پس از لخته شدن خون با استفاده از سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ گرم به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد جدا شد. برای اندازه‌گیری HDL و LDL از روش کالریمتریک و با استفاده از کیت تشخیصی Bionik و روش اسپکتروفتومتری اتوآنالایزر سلکترای ۲ - ساخت آلمان (طول موج ۵۰۵ نانومتر) مطابق با پروتکل‌های مربوطه استفاده شد (۲۴).

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۶ تحلیل و نتایج به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (SEM) گزارش شدند. برای مقایسه‌های درون گروهی از آزمون ANOVA با اندازه‌گیری مکرر (repeated measures ANOVA) و برای مقایسه‌های بین گروهی از آزمون ANOVA یک‌طرفه همراه با آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. سطح معناداری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

در شکل ۱ نمودار زمانبندی مراحل روش انجام کار ذکر گردیده است.



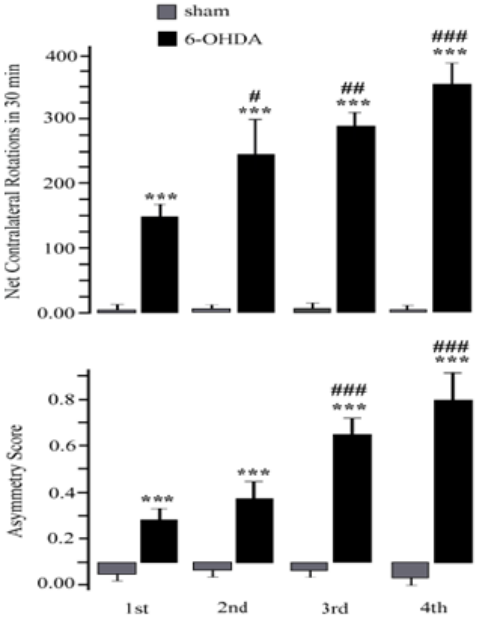
شکل ۱.- نمودار جریانی هفته‌های انجام خونگیری و آزمون‌های رفتاری قبل و پس از تزریق سم

Fig 1. Flowchart of weeks of blood sampling and behavioral tests before and afer venom injection

یافته‌ها

آزمون‌های رفتاری

نتایج آزمون چرخش القاء شده با آپومورفین در شکل ۲ نشان داده شده است. موش‌های گروه شم در هیچ یک از زمان‌ها پس از تزریق آپومورفین چرخش معناداری نشان ندادند. در مقابل، موش‌های دریافت‌کننده سم ۶-هیدروکسی‌دوپامین تعداد چرخش خالص معناداری به سمت نیمکره مخالف محل تزریق سم نشان دادند که از هفته سوم تا دهم پس از جراحی ادامه یافت (P<۰/۰۰۱). در مقایسه با گروه شم در تمام زمان‌ها). این رفتار چرخشی تأیید کننده ایجاد موفق مدل پارکینسونی بود.

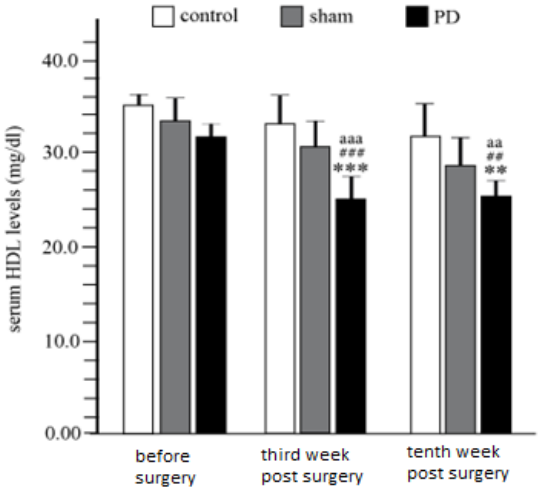


شکل ۲. نتایج آزمون چرخش القاء شده توسط آپومورفین در گروه‌های شم و دریافت‌کننده سم در هفته‌های سوم، پنجم، هشتم و دهم پس از تزریق P<۰/۰۰۱: *** در مقایسه با گروه شم، P<۰/۰۰۱: ###، P<۰/۰۱: ##، P<۰/۰۵: # در مقایسه با داده‌های آزمون چرخشی اول و آزمون‌های اول و دوم در نمره عدم تقارن

Fig 2. Results of the apomorphine-induced rotation test in the sham and toxin-receiving groups at the third, fifth, eighth, and tenth weeks after injection; P<0.001: *** compared to the sham group, P<0.001: ###, P<0.01: ##, P<0.05:# compared to the data of the first rotation test and the first and second tests in the asymmetry score

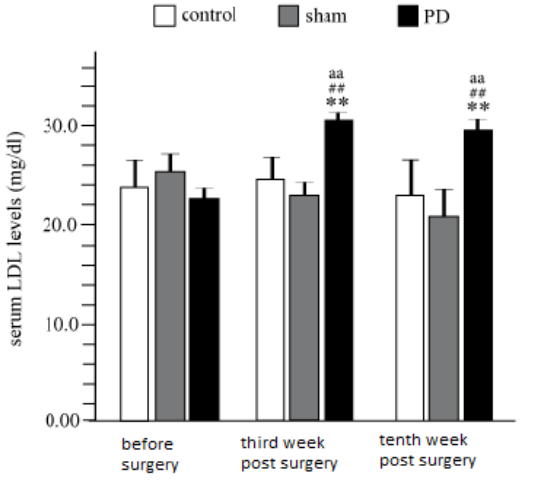
تغییرات سطح سرمی HDL وLDL

قبل از جراحی، تفاوت معناداری در سطح سرمی HDL و LDL بین گروه‌ها وجود نداشت. همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، در گروه دریافت‌کننده سم، سطح HDL در هفته سوم به‌طور معناداری نسبت به قبل از جراحی و نسبت به گروه شم کاهش یافت (P<۰/۰۰۱) و این کاهش تا هفته دهم نیز پایدار ماند (P<۰/۰۱) نسبت به شم). در مقابل (شکل ۴)، سطح LDL در گروه دریافت‌کننده سم در هفته سوم به‌طور معناداری نسبت به قبل از جراحی و نسبت به گروه شم افزایش یافت (P<۰/۰۱) و این افزایش تا هفته دهم نیز ادامه یافت (P<۰/۰۵ نسبت به شم). در گروه شم تغییرات معناداری در طول مطالعه مشاهده نشد.



شکل ۳. مقایسه میانگینSEM ± سطح سرمی HDL در گروه‌های آزمون در زمان‌های قبل، هفته سوم و هفته دهم پس از جراحی؛ **: P<۰/۰۱، ***: P<۰/۰۰۱. در مقایسه با گروه کنترل در همان مرحله، ##: P<۰/۰۱، ### P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شم در همان مرحله، aa: P<۰/۰۱، aaa: P<۰/۰۰۱ در مقایسه با مقادیر قبل از جراحی

Fig 3. Comparison of mean ± SEM serum HDL levels in the test groups at preoperative, third and tenth week after surgery; **: P<0.01, ***: P<0.001. Compared with the control group at the same stage, ##: P<0.01, ### P<0.001 compared with the sham group at the same stage, P<0.01: aa, P<0.001: aaa compared with preoperative values

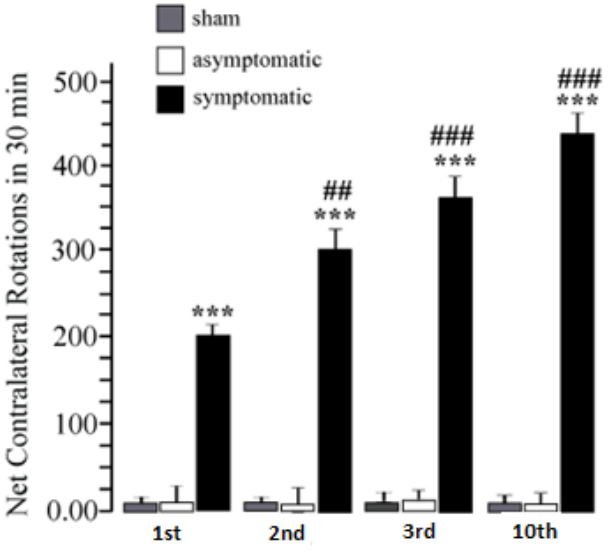


شکل ۴. مقایسه میانگین SEM ± سطح سرمی LDL در گروه‌های آزمون در زمان‌های قبل، هفته سوم و هفته دهم پس از جراحی **: P<۰/۰۱. در مقایسه با گروه کنترل در همان مرحله، ##: P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه شم در همان مرحله، aa: P<۰/۰۱ در مقایسه با مقادیر قبل از جراحی

Fig 4. Comparison of mean ± SEM serum LDL levels in the test groups at the preoperative, third and tenth week after surgery; **: P<0.01. Compared to the control group at the same stage, ##: P<0.01 compared to the sham group at the same stage, aa: P<0.01 compared to preoperative values

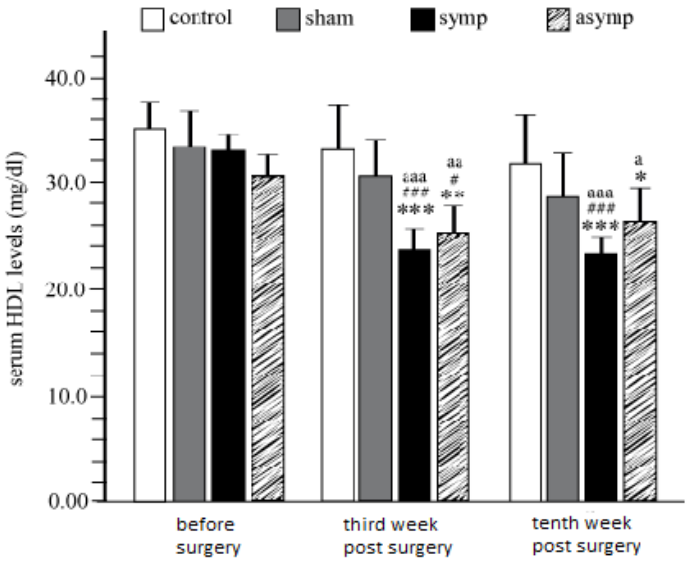
ارتباط بین سطح سرمی HDL و LDL با شدت پارکینسون

موش‌های دریافت کننده سم بر اساس آزمون چرخشی به دو زیرگروه علامت‌دار (چرخش >۱۰۰ و بدون علامت (چرخش <۳۰) تقسیم شدند (شکل ۷-۵). کاهش HDL در هر دو زیرگروه در هفته‌های سوم و دهم نسبت به قبل از جراحی معنادار بود، اما میزان کاهش در زیرگروه علامت‌دار به‌طور معناداری بیشتر از زیرگروه بدون علامت بود (P<۰/۰۵). افزایش LDL فقط در زیرگروه علامت‌دار مشاهده شد و در زیرگروه بدون علامت تغییر معناداری نسبت به قبل از جراحی نداشت. همچنین سطح LDL در زیرگروه علامت‌دار در هفته‌های سوم و دهم به‌طور معناداری بالاتر از زیرگروه بدون علامت بود (P<۰/۰۱).



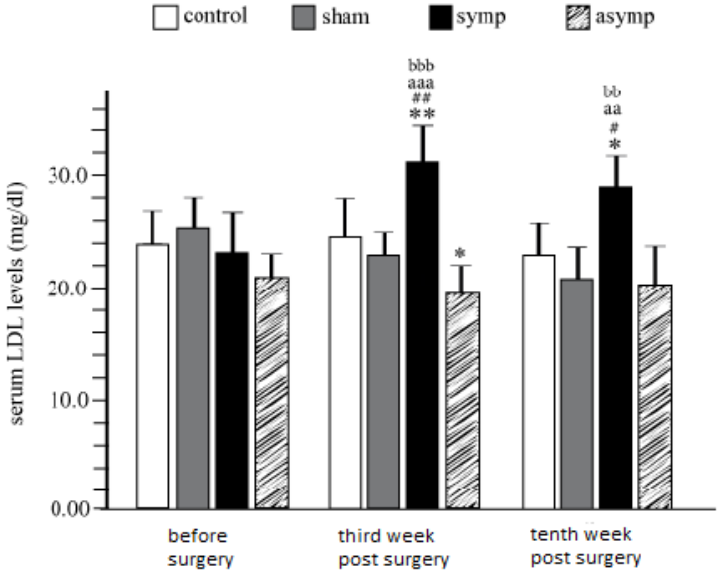
شکل ۵. مقایسه تعداد چرخش خالص در گروه کنترل، شم و زیرگروه‌های علامت‌دار و بدون علامت در هفته دهم پس از جراحی؛ ***: P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شم و بدون علامت، ###: P<۰/۰۰۱، P<۰/۰۱: ## در مقایسه با داده‌های اولین آزمون چرخشی

Fig 5. Comparison of the number of net rotations in the control, sham, and symptomatic and asymptomatic subgroups at week 10 after surgery; ***: P<0.001 compared to the sham and asymptomatic groups, ###: P<0.001, P<0.01: ## compared to the data from the first rotation test



شکل ۶. سطح سرمی HDL در گروه‌های علامت دار و بدون علامت در طول آزمایش
*: P<۰/۰۵، **: P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل در همان مرحله، #: P<۰/۰۵، ###: P<۰/۰۰۱، در مقایسه با گروه شم در همان مرحله، a :P<۰/۰۵، aa :P<۰/۰۱، aaa :P<۰/۰۰۱ در مقایسه با مقادیر قبل از جراحی

Fig 6. Serum HDL levels in symptomatic and asymptomatic groups during the experiment
*:P<0.05, **:P<0.01 compared to the control group at the same stage, #: P<0.05, ###: P<0.001, compared to the sham group at the same stage, P<0.05: a, P<0.01: aa, P<0.001: aaa compared to preoperative values



شکل ۷. سطح سرمی HDL در گروه‌های علامت‌دار و بدون علامت
*: P<۰/۰۵، **: P<۰/۰۱. در مقایسه با گروه کنترل در همان مرحله، #: P<۰/۰۵، ##: P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه شم در همان مرحله، aa :P<۰/۰۱، aaa :P<۰/۰۰۱، در مقایسه با مقادیر قبل از جراحی، bb :P<۰/۰۱ و bbb:P<۰/۰۰۱. در مقایسه با مقادیر زیرگروه بدون علامت در همان مرحله

Fig 7. Serum HDL levels in symptomatic and asymptomatic groups. *: P<0.05, **: P<0.01. Compared to the control group at the same stage, #:P<0.05, ##:P<0.01. Compared to the sham group at the same stage, P<0.01: aa, P<0.001: AAA, compared to preoperative values, P<0.01: bb and P<0.001: bbb. Compared to values in the asymptomatic subgroup at the same stage

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق نوروتوکسین ۶-هیدروکسی‌دوپامین به ناحیه استریاتوم در موش‌های صحرایی منجر به کاهش معنادار سطح سرمی HDL و افزایش معنادار سطح LDL در هفته‌های سوم و دهم پس از جراحی شد. این تغییرات پروفایل لیپیدی با شدت علائم رفتاری پارکینسون ارتباط نزدیکی داشت؛ به طوری که کاهش سطح HDL در موش‌های با علائم شدید بیشتر از گروه با علائم خفیف بود، در حالی که افزایش سطح LDL منحصراً در زیرگروه با علائم شدید مشاهده گردید. این یافته‌ها حاکی از آن است که تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در مدل ۶-هیدروکسی‌دوپامین علاوه بر ایجاد اختلالات حرکتی، می‌تواند از طریق مکانیسم‌های متعدد مرکزی و محیطی، هموستاز لیپیدهای سرم را به طور قابل توجهی تحت تأثیر قرار دهد.

مطالعه حاضر از این جهت که تغییرات لیپیدی را با شدت علائم حرکتی در مدل حیوانی پارکینسون مرتبط ساخته است، نسبت به بسیاری از مطالعات پیشین دارای نوآوری است. شواهد اپیدمیولوژیک فزاینده‌ای از ارتباط بین متابولیسم لیپیدها و بیماری پارکینسون در جمعیت‌های انسانی حکایت دارد. متاآنالیز جامعی که اخیراً توسط هانگ (Hong) و همکاران بر روی ۱۵ مطالعه کوهورت با حضور ۲۰۳۲ بیمار پارکینسونی و ۷۷۰۸ فرد کنترل انجام شد، نشان داد که سطح کلسترول تام، تری‌گلیسرید، HDL-C و LDL-C در بیماران مبتلا به پارکینسون به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود (۲۵). این یافته‌های اپیدمیولوژیک با نتایج مطالعه حاضر که کاهش HDL و LDL را در مدل حیوانی پارکینسون نشان داد، همسو است. با این حال، لازم به ذکر است که در متاآنالیز مذکور کاهش LDL عمدتاً در بیماران پیش از تشخیص بیماری مشاهده شده بود، در حالی که در مطالعه حاضر افزایش LDL در گروه با علائم شدید رخ داد، که این تناقض ظاهری احتمالاً ناشی از تفاوت در شدت بیماری، مرحله بیماری یا تأثیر داروهای ضدپارکینسون در مطالعات انسانی باشد. از سوی دیگر، مطالعه کیو (Qiu) و همکاران با استفاده از رویکرد لیپیدومیکس، پروفایل لیپیدی مایع مغزی- نخاعی (CSF) را در مدل موش صحرایی تزریق ۶-هیدروکسی‌دوپامین مورد بررسی قرار داد (۲۶). آن‌ها گزارش کردند که طی دوره تشکیل ضایعه، خانواده‌های لیپیدی و گونه‌های لیپیدی نوسانات غلظتی مرتبط با بهبود رفتار و ناهنجاری‌های نیگرواستریاتال را نشان دادند. به طور خاص، سطوح ایکوزانوئیدها، استرهای کلسترول (CE) و تری‌گلیسریدها (TG) با رفتار چرخشی القاء شده با آپومورفین ارتباط مثبت و با بیان تیروزین هیدروکسیلاز در مغز میانی ارتباط منفی داشتند. این یافته‌ها به طور مستقل نشان می‌دهد که تغییرات لیپیدی در مدل ۶-هیدروکسی‌دوپامین نه تنها در سرم، بلکه در CSF نیز قابل مشاهده است و این تغییرات مستقیماً با شدت تخریب نورون‌های دوپامینرژیک مرتبط هستند. این مشاهدات از یافته‌های مطالعه حاضر در مورد افزایش LDL در گروه با علائم شدید حمایت می‌کند، زیرا رفتار چرخشی شدیدتر با تخریب گسترده‌تر نورون‌های دوپامینرژیک و متعاقباً تغییرات بارزتر پروفایل لیپیدی همراه است. از سوی دیگر تغییرات قابل توجه در سطوح HDL و LDL مشاهده شده در مطالعه حاضر را می‌توان از طریق تأثیر تخریب سیستم دوپامینرژیک بر محورهای تنظیمی مرکزی و محیطی متابولیسم لیپیدها توجیه نمود. در این راستا، مطالعه لئو و همکاران (Luo) نشان داد که ضایعه نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه هسته سوپراکیاسماتیک هیپوتالاموس (SCN) که به‌عنوان ساعت بیولوژیک مرکزی عمل می‌کند، منجر به القای سندرم متابولیک در موش‌ها می‌شود (۲۷). این ضایعه همچنین باعث افزایش بیان چندین ژن سنتز

لیپید در بافت چربی و کبد و نیز ژن لیپولیتیک هورمون حساس به لیپاز در بافت چربی گردید. با توجه به اینکه مسیر دوپامینرژیک نیگرواستریاتال از هیپوتالاموس عبور می‌کند، تخریب نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه در مدل ۶-هیدروکسی‌دوپامین می‌تواند تنظیم هیپوتالاموسی متابولیسم لیپیدها را مختل نماید. همچنین مکانیسم احتمالی این تغییرات لیپیدی می‌تواند از طریق تأثیر تخریب سیستم دوپامینرژیک بر تنظیم هیپوتالاموسی متابولیسم لیپیدها توجیه شود. دوپامین اثر مهاری شناخته شده‌ای بر ترشح هورمون محرک تیروئید (TSH) و پرولاکتین از هیپوفیز قدامی دارد. تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در مسیر توبروانفاندیبولار می‌تواند این اثر مهاری را کاهش داده و منجر به افزایش ترشح TSH و متعاقباً افزایش هورمون‌های تیروئیدی گردد. از سوی دیگر، شواهد نشان می‌دهد که اختلال عملکرد تیروئید با تغییرات پروفایل لیپیدی همراه است؛ به‌طوری که کم کاری تیروئید با افزایش LDL و کاهش HDL همراهی دارد در حالی که پرکاری تیروئید معمولاً با کاهش کلسترول تام و LDL مشخص می‌شود (۲۸). گرچه در مطالعه حاضر سطح هورمون‌های تیروئیدی اندازه‌گیری نشد، اما مطالعات متعدد ارتباط بین اختلال عملکرد تیروئید و تغییرات متابولیک در بیماری پارکینسون را تأیید کرده‌اند. بنابراین تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در مدل ۶-هیدروکسی‌دوپامین ممکن است از طریق اختلال در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تیروئید منجر به تغییرات پروفایل لیپیدی شود.

مکانیسم محتمل دیگر، نقش دوپامین در تنظیم رفتار تغذیه‌ای و متابولیسم انرژی است. یک مطالعه مروری توسط لی (Li) و همکاران نشان داد که سیستم دوپامینرژیک از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله کنترل اشتها، تصمیم‌گیری و تنظیم وزن بدن، متابولیسم گلوکز و لیپیدها را تنظیم می‌کند (۲۹). علاوه بر این، شواهد جدید نشان می‌دهد که کلسترول غشایی نقش مهمی در تعدیل برهمکنش‌های بین محرک‌های روانی و انتقال‌دهنده دوپامین (DAT) دارد. در سال‌های اخیر، شواهد در حال ظهور حاکی از نقش بالقوه لیپیدهای مغزی، به ویژه کلسترول، در اختلال عملکرد DAT و انتقال دوپامین است. این یافته‌ها نشان‌دهنده وجود یک قوس تنظیمی پیچیده دوطرفه بین سیستم دوپامینرژیک و متابولیسم لیپیدهاست که تخریب یکی می‌تواند بر عملکرد دیگری تأثیر بگذارد. البته نباید از نقش استرس اکسیداتیو و آنزیم‌های خانواده پاراکسوناز (PON) در تغییرات پروفایل لیپیدی هم غافل شد. سم ۶-هیدروکسی‌دوپامین از طریق مکانیسم اصلی خود یعنی القای استرس اکسیداتیو باعث مرگ نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود.

نتایج مطالعه اوزی (Ozsoy) و همکاران نشان داد که تیمار با 6-OHDA باعث افزایش قابل توجه سطح مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و DNAهای مزدوج در جسم مخطط گردید، در حالی که سطوح گلوتاتیون (GSH)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GSH-Px) کاهش چشمگیری یافت (۳۰). این یافته نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو ناشی از ۶-هیدروکسی‌دوپامین می‌تواند فراتر از سیستم عصبی مرکزی، بر متابولیسم لیپیدها در سطح محیطی نیز تأثیر بگذارد. در این میان، آنزیم‌های خانواده پاراکسوناز (PON3، PON2، PON1) که با لیپوپروتئین‌های HDL مرتبط هستند و خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی مهمی دارند، نقش کلیدی ایفا می‌کنند. PON1 که عمدتاً بر روی ذراتHDL سوار می‌شود، مسئول بسیاری از خواص ضدآتروژنیک HDL از جمله جلوگیری از اکسیداسیون LDL و HDL از طریق هیدرولیز ترکیبات واکنش‌دهنده است. افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از ۶-هیدروکسی‌دوپامین می‌تواند فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند پاراکسوناز را کاهش

دهد. کاهش سطح PON2 در سلول‌های عصبی جسم سیاه ممکن است محافظت نورونی را کاهش داده و به پیشرفت پارکینسون کمک کند. این فرآیند می‌تواند یک سیکل معیوب ایجاد کند که در آن استرس اکسیداتیو ناشی از تخریب دوپامینرژیک باعث کاهش HDL و اختلال عملکرد PON1 می‌شود و این امر به نوبه خود منجر به افزایش LDL اکسیده و تشدید بیشتر استرس اکسیداتیو می‌گردد (۳۱). بنابراین کاهش HDL مشاهده شده در این مطالعه ممکن است با کاهش فعالیت PON2 مرتبط باشد، هرچند این فرضیه نیاز به بررسی مستقیم دارد.

یکی از جنبه‌های برجسته مطالعه حاضر، بررسی ارتباط بین شدت علائم رفتاری پارکینسون (که شاخصی از میزان تخریب نورون‌های دوپامینرژیک است) با تغییرات پروفایل لیپیدی بود. نتایج نشان داد که کاهش HDL در هر دو زیرگروه علامت‌دار و بدون علامت رخ می‌دهد، اما شدت آن در گروه علامت‌دار بیشتر است. از سوی دیگر، افزایش LDL منحصراً در گروه علامت‌دار (با چرخش بیش از ۱۰۰ دور در ۳۰ دقیقه) مشاهده شد و موش‌های بدون علامت (با چرخش کمتر از ۳۰ دور) چنین افزایشی را نشان ندادند. این الگوی متمایز حاکی از آن است که کاهش HDL ممکن است یک پدیده زودهنگام و نسبتاً مستقل از شدت تخریب نورونی باشد، در حالی که افزایش LDL در مراحل پیشرفته‌تر و با تخریب گسترده‌تر نورون‌ها ظاهر می‌شود. مطالعات قبلی ایمونوهیستوشیمیایی نشان داده‌اند که در موش‌های با تعداد چرخش بالای ۱۰۰ (گروه علامت‌دار)، بیش از ۸۰ درصد نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه تخریب می‌شود (۳۲). بنابراین به نظر می‌رسد که افزایش LDL با تخریب گسترده و پیشرفته نورون‌های دوپامینرژیک همراه هست. هانگ (Hong) و همکاران در یک مطالعه بالینی نشان دادند که میزان تغییرات در سطح LDL و HDL می‌تواند نشانگر شدت علائم در افراد مبتلا به پارکینسون باشد (۲۵). یافته‌های مطالعه حاضر با این گزارش همسو بوده و نشان می‌دهد که افزایش LDL تنها در زیرگروه با علائم شدید رخ می‌دهد، که می‌تواند نشان‌دهنده ارتباط مستقیم بین شدت تخریب نورونی و افزایش LDL باشد. در نتیجه تغییرات لیپیدی، به ویژه افزایش LDL، پتانسیل آن را دارد که به‌عنوان یک نشانگر بیولوژیک غیرتهاجمی برای برآورد شدت تخریب نورونی در بیماری پارکینسون مورد استفاده قرار گیرد.

محدودیت‌های مطالعه

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بود. اول، اندازه‌گیری آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند پاراکسوناز انجام نشد تا مکانیسم دقیق تغییرات لیپیدی روشن گردد. دوم، تأیید هیستوپاتولوژیک میزان تخریب نورون‌های جسم سیاه در زیرگروه‌های علامت‌دار و بدون علامت انجام نشد. سوم، از آزمون تکمیلی مانند آزمون سیلندر برای ارزیابی دقیق‌تر علائم حرکتی استفاده نشد.

نتیجه‌گیری

القای بیماری پارکینسون با تزریق سم ۶-هیدروکسی‌دوپامین به استریاتوم موش‌های صحرایی با کاهش معنادار سطح سرمی HDL و افزایش معنادار سطح LDL همراه است. کاهش HDL در هر دو گروه با علائم خفیف و شدید رخ می‌دهد اما شدت آن در گروه با علائم شدید بیشتر است. افزایش LDL تنها در گروه با علائم شدید مشاهده می‌شود و می‌تواند به‌عنوان نشانگر بیولوژیک شدت تخریب نورونی مطرح شود. همچنین پایش پروفایل لیپیدی در بیماری پارکینسون ممکن است در مدیریت بالینی و تعیین شدت بیماری مفید باشد.

سپاس و قدردانی

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین با کد طرح ۰۰۲. ۱۴۰۲ . IR.QUMS.AEC.امی‌باشد. بدین‌وسیله نویسندگان از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین و کلیه افرادی که در انجام این پژوهش مساعدت و همکاری داشته‌اند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015; 386(9996): 896-912. 10.1016/S0140-6736(14)61393-3
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17013. 10.1038/nrdp.2017.13
3. Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. Nat Rev Neurosci 2017; 18(2): 101-113. 10.1038/nrn.2016.178
4. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. Lancet Neurol 2016; 15(12): 1257-1272. 10.1016/S1474-4422(16)30230-7
5. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, et al. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology 2016; 46(4): 292-300. 10.1159/000445751
6. Heidari N, Heidari P, Salari N, et al. A systematic review on risk factors and protective factors related to Parkinson's disease. Tehran Univ Med J 2022; 79(12): 925-933. http://tumj.tums.ac.ir/article-1-11579-fa.html
7. Trinh J, Zeldenrust FMJ, Huang J, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review. Mov Disord 2018; 33(12): 1857-1870. 10.1002/mds.27527
8. Goldman SM. Environmental toxins and Parkinson's disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2014; 54: 141-164. 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937
9. Schapira AHV, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26(6): 1049-1055. 10.1002/mds.23732
10. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 2013; 3(4): 461-491. 10.3233/JPD-130230
11. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. Neurobiol Dis 2010; 37(3): 510-518. 10.1016/j.nbd.2009.11.004
12. Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. Ann Neurol 2010; 67(6): 715-725. 10.1002/ana.21995
13. Stoker TB, Greenland JC, editors. Parkinson's disease: pathogenesis and clinical aspects. Brisbane: Codon Publications; 2018. 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018
14. Huang X, Auinger P, Eberly S, et al. Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: results from DATATOP. PLoS One 2011; 6(8): e22854. 10.1371/journal.pone.0022854
15. Qiang JK, Wong YC, Siderowf A, et al. Plasma apolipoprotein A1 as a biomarker for Parkinson disease. Ann Neurol 2013; 74(1): 119-127. 10.1002/ana.23872
16. Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, et al. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. Neurology 2008; 70(21): 1972-1979. 10.1212/01.wnl.0000312511.62699.a8
17. Huang X, Chen H, Miller WC, et al. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22(3): 377-381. 10.1002/mds.21290
18. Blandini F, Armentero MT. Animal models of Parkinson's disease. FEBS J 2012; 279(7): 1156-1166. 10.1111/j.1742-4658.2012.08491.x
19. Iancu R, Mohapel P, Brundin P, et al. Behavioral characterization of a unilateral6- 6-OHDA-lesion model of Parkinson's disease in mice. Behav Brain Res 2005; 162(1): 1-10. 10.1016/j.bbr.2005.02.023
20. Esmaeli MH, Haghdoost-Yazdi H, Mazaheri M. Increased serum lithium level due to mild to moderate damage to dopaminergic neurons of the substantia nigra: evidence from animal model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. SJKU 2022; 27(5): 10-23. (Persian) 10.52547/sjku.27.5.10
21. Badawi GA, Abd El Fattah MA, Zaki HF, et al. Sitagliptin and liraglutide reversed nigrostriatal degen-

eration of rodent brain in rotenone-induced Parkinson's disease. Inflammopharmacology 2017; 25(3): 369-382. 10.1007/s10787-017-0331-6

22.Haghdoost Yazdi H, Sofiabadi M, Esmaeili MH, et al. Evaluation of the association between serum iron level and 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rats. Knowledge and Health in Basic Medical Sciences 2025; 19(4): 41-48. (Persian) 10.22100/jkh.v19i4.3310

23.Andereggen L, Meyer M, Guzman R, et al. Effects of GDNF pretreatment on function and survival of transplanted fetal ventral mesencephalic cells in the6-6-OHDA rat model of Parkinson's disease. Brain Res 2009; 1276: 39-49. 10.1016/j.brainres.2009.04.021

24.Lin KC, Okamura H, Mori T. Inhibition of human chorionic gonadotropin-induced ovulation and steroidogenesis by short-term hyperprolactinemia in female rabbits. Endocrinol Jpn 1987;34(5):675-683. 10.1507/endocrj1954.34.675

25.Hong X, Guo W, Liu H, et al. Lower Blood Lipid Level Is Associated with the Occurrence of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. Int J Clin Pract 2022; 2022: 9773038. 10.1155/2022/9773038

26.Qiu J, Peng G, Tang Y, et al. Lipid profiles in the cerebrospinal fluid of rats with 6 hydroxydopamine induced lesions as a model of Parkinson's disease. Front Aging Neurosci 2023; 14: 1077738. 10.3389/fnagi.2022.1077738

27.Luo S, Ezrokhi M, Cominos N, et al. Experimental dopaminergic neuron lesion at the area of the biological clock pacemaker, suprachiasmatic nuclei (SCN) induces metabolic syndrome in rats. Diabetol Metab Syndr 2021; 13(1): 11. 10.1186/s13098-021-00630-x

28.Bustelli IB, Oliveira LM, Correa-Netto NF, et al. Behavioral effects of 6-hydroxydopamine-induced damage to nigro-striatal pathway and Locus coeruleus as a rodent model of Parkinson's disease. Behav Brain Res 2024; 462: 114873. 10.1016/j.bbr.2024.114873

29.Li Z, Zheng L, Wang J, et al. Dopamine in the regulation of glucose and lipid metabolism: a narrative review. Obesity (Silver Spring) 2024; 32(9): 1632-1645. 10.1002/oby.24068

30.Ozsoy O, Yildirim FB, Ogut E, et al. Melatonin is protective against 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress in a hemiparkinsonian rat model. Free Radical Research 2015; 49(8): 1004–1014. 10.3109/10715762.2015.1027198

31.Reichert CO, Levy D, Bydlowski SP. Paraoxonase Role in Human Neurodegenerative Diseases. Antioxidants (Basel) 2020; 10(1): 11. 10.3390/antiox10010011

32.Cui J, Zhao D, Xu M, et al. Characterization of graded 6-Hydroxydopamine unilateral lesion in medial forebrain bundle of mice. Sci Rep 2024; 14(1): 3721. 10.1038/s41598-024-54066-0