

KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ BELİRLEMEDE APOLİPOPROTEİN B VE A-I DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ

Importance of apolipoprotein B And A-I levels in the prediction of coronary risk

Gülay Hergenç¹, Handan Şahin¹

Özet: Plazma apolipoprotein B düzeyindeki artış ve apolipoprotein A-I düzeyindeki azalış bireylerin koroner kalp hastalığı riskini belirlemede çok önemli parametrelerdir. Çalışmamızda miyokard infarktüsü geçirmiş 50 hastada ve sağlıklı 40 kontrolde apo B ve apo A-I düzeyleri ölçüldü ve iki grup bu parametreler açısından Student's t testi ile karşılaştırıldığında apo B ve apoB/A-I için anlamlı farklar elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Apo A-I, Apo B, Miyokard infarktüsü

Summary: Plasma apo B and apo A-I levels are strong indicators in the assesment of coronary heart disease. Apo B and apo A-I levels were measured in 50 myocardial infarction survivors and 40 healthy controls. Significant differences were found in apo B and apo B/A-I when the two groups were compared statistically with the Student's t test.

Key Words: Apo A-I, Apo B, Myocardial infarction

Apolipoproteinler plazma kolesterol, trigliserid ve fosfolipidlerin taşınmasında rol alan lipid taşıyıcı proteinlerdir (1). Apolipoproteinlerin yapısında ve biyosentezindeki bozukluklar plazma lipid taşıma sisteminde bozukluklara ve koroner arter hastalıklarına (KAH) neden olur. Apo AI, B, E; CIII deki mutasyonların koroner kalp hastalıkları (KKH) ile olan ilişkileri belirlenmiştir. Pek çok çevresel, besinsel, genetik faktörler KAH'nın patogeneze katkıda bulunur. Lipoprotein metabolizmasının birincil bozuklukları KKH'nın ana genetik nedenleridir (2). Apo B ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerdeki (LDL) artış, apo A-I ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerdeki (HDL) azalış ateroskleroz risk faktörleridir (3).

Plazma ve lipoprotein kolesterol ölçümleri kardiyovasküler risk faktörlerini belirlemede kullanılıyorsa da apo A-I ve apo B'nin ölçümünün hastanın klinik durumunu belirlemede ileri derecede aydınlatıcı rol oynadığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır (4). Bunun yanısıra apo A-I'in kardiyovasküler arter hastalığı risk belirlemede HDL-

kolesterolden daha kıymetli bir parametre olmadığını saptayan araştırma sonuçları da bulunmaktadır (5). Altı bin kişiyi kapsayan GRIPS çalışması sonuçlarının miyokard infarktüsü (MI) risk belirlemesi değerlendirilmesinde apo B'nin LDL-kolesterole, apo A-I'in de HDL kolesterole olan yüksek korelasyonundan dolayı her iki parametre de son risk belirleyici modele girmemiştir (6). Ancak LDL-kolesterol değerlendirilme dışı bırakıldığında, hem apo B'nin hem apo B/apo A-I 'in ayrı ayrı LDL-kolesterole yakın bir MI riski belirleyicisi olduğu gözlenmiştir. GRIPS çalışması sonucuna göre apo B ve apo A-I LDL ve HDL-kolesterolden daha az önemli birer MI risk belirleyicisidirler (7).

Apo B lipid taşınmasında merkezi bir görev görür. LDL ve VLDL'nin yapısal proteini olmasının yanı sıra LDL reseptörü vasıtası ile LDL'nin alınmasında ligand görevi görür (8,9). LDL ve VLDL nin alt birimi olan apo B100 karaciğerde sentezlenirken, şilomikronların alt birimi olan B48 barsakta sentezlenir. İki numaralı kromozomun kısa kolunda bulunan apo B geninin ürünü olan apo B100 4536 amino asitten oluşan büyük bir proteindir. Barsakta üretilen apo B48 ise aynı genin ürünü olduğu halde posttranslasyonel özel bir "editing" mekanizması sonucu ortaya çıkar(10).

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İSTANBUL
Biyokimya, Uzm.Dr.1.

Geliş tarihi : 9 Haziran 1994

Bugüne kadar yapılmış klinik çalışmalar apo B düzeyleri ile KAH ve şiddetli ateroskleroza olan hastaları, olmayanlardan ayırmanın mümkün olduğunu göstermiştir (8, 11-13).

Ailesel bozuk apo B' (FDB) de, apo B genindeki 3500. pozisyonda meydana gelen (Arg--Gln) nokta mutasyonu hiperkolesterolemiye ve erken ateroskleroza neden olmaktadır (14). Erken KAH'nın % 10'u ailesel kombine hiperlipidemiden (FCHC) kaynaklanmaktadır. FCHC prevalansı % 0.5-2 arasındadır. FCHC hastalarının % 20'sinde erken KKH gelişmektedir (15, 16). Henüz FCHC'ye sebep olan metabolik ve genetik bozukluklar tam olarak bilinmemekteyse de 11. kromozomda bulunan A-I/C-III/A-IV gen bölgesindeki mutasyonların rolü olduğu gösterilmiştir (17). Erken yaşta kardiyovasküler hastalık gelişen bireylerde plazma kolesterolü veya LDL-kolesterolü önemli bir artış göstermeden de apo B'de yükseklik görülmektedir (6, 7).

Apo A-I karaciğer ve ince barsakta sentezlenen 243 amino asitlik bir proteindir (18, 19). Plazmaya salınmış lipoprotein partikülleri ile olur. Apo A-I HDL'nin ana proteindir. Apo A-I'in biyolojik fonksiyonu plazmada kolesterol esterifikasyonundan sorumlu lesitin kolesterol asil transferazı (LCAT) aktive etmektir (20, 21). Apo A-I ve HDL metabolizmasına olan yoğun ilgi epidemiyolojik ve genetik çalışmaların erken KKH ile düşük HDL ve apo A-I düzeyleri arasındaki ters ilişkinin ortaya çıkarılmasından kaynaklanmaktadır (22). HDL partikülleri periferik hücrelerden karaciğere kolesterol transportunu gerçekleştirmek görevini yerine getirirler. Immunafinite kromatografisi ile yapılan çalışmalar HDL'nin iki alt sınıfını ortaya çıkartmıştır. Biri apo A-I ve AII içeren HDL partikülleri, diğeri ise apo A-I içerip A-II içermeyen HDL partikülleridir. Apo A-I eksikliği Tangier hastalığında görüldüğü gibi düşük HDL ve lipoprotein metabolizmasındaki diğer eksikliklerle ilişkilidir (23).

Apo A-I'in ve apo B'nin plazma düzeyleri sırası ile 0.9-2.1 ve 0.6-1.55 g/L dir.

Bu çalışmanın amacı Türk toplumunda MI geçirmiş bireylerde ve sağlıklı görünen kontrollarda

apo A-I ve apo B düzeylerini tespit etmek ve karşılaştırmaktır.

METODLAR

Hasta grubumuz 28-85 yaş arası en az 1 ay önce MI geçirmiş 16 kadın ve 34 erkek, kontrol grubumuz ise diyabeti olmayan sağlıklı görünen 25-69 yaş arası 24 kadın ve 16 erkekten oluşmuştur.

Hasta grubumuzun ve kontrol grubumuzun yaş ortalaması ve standart sapması (SD) sırası ile 58.6 ± 11.0 yıl ve 35.0 ± 14.0 yıl olarak bulunmuştur. Kontrol grubu sağlıklı kişiler içinden gelişigüzel seçilmiştir. Hastaların tamamı kalp ilacı kullanmakta, 10 kişi ek olarak antihipertansif, 2 kişi antidiyabetik kullanmaktadır.

EDTA üzerine 12 saatlik açlık sonrası alınan kanın şekilli elemanları ayrıldıktan sonra plazmanın bir kısmı -20°C de saklandı.

Apo A-I ve apo B Behring'in radyal immundiffüzyon plakları ile bir defada çalışıldı. Plazmanın bir kısmından ise aynı gün total kolesterol ve HDL-kolesterol Randox'un kitleri ile Hitachi 705 otoanalizöründe enzimatik olarak çalışıldı. LDL-kolesterol değerleri Friedewald formülü ile hesaplandı.

İstatistik metodu olarak Student's t testi kullanılmıştır.

Tablo I. Apo B, apo A-I ve apo B/A-I düzeyleri

	Hasta (n=50) X±SD	Kontrol (n=40) X±SD	t	p
Apo B (g/L)	1.58±0.39	1.30±0.30	1.01	> 0.05
Apo A-I (g/L)	1.90±0.75	2.05±0.79	3.15	< 0.01
Apo B/A-I	0.97±0.60	0.74±0.33	2.06	< 0.05

BULGULAR

Hasta grubumuzda apo B ortalaması ve standart sapması (SD) 1.58 (0.39) g/L, apo A-I ortalaması (SD) 1.9 (0.75) g/L, kontrol grubunda apo B (SD)

1.3 (0.3) g/L, apo A-I (SD) ise 2.05 (0.79) g/L olarak bulunmuştur. Apo B/A-I oranı hesap edildiğinde hasta grubu için 0.97 (0.60), kontrol grubu için 0.74 (0.33) olarak bulunmuştur (Tablo I). Student's t testi ile yapılan istatistik sonucunda apo A-I de hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmazken apo B ve apo B/A-I için hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (Sırası ile apo B için $p<0.002$, apo B/A-I için $p<0.04$). Hasta grubunda 10 kişinin plazma apo B düzeyi 2.00 g/L nin üzerinde 9 kişinin ise 1.55-2.00 g/L arasındadır. Kontrol grubunda 1 kişinin apo B'si 2.00 g/L nin üzerinde 5 kişinin ise 1.55-2.00 g/L arasında bulunmuştur. Hasta grubunda 1 kişinin apo A-I'i 0.9 g/L altında bulunurken kontrol grubunda bu değer in altında bir düzeye rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

Bu sonuçlardan da görüldüğü gibi bireylerin ateroskleroz risk belirlemede apo B ve apo B/apo

A-I oranının faydalı parametreler olduğudur. Ancak genel taramalarda maliyet açısından her hastada bu testleri yapmak mümkün olmamaktadır. Ailesinde koroner hastalığı hikayesi olanlarda veya klinik muayeneden sonra doktoru tarafından uygun görüldüğünde ölçülen apo B bilhassa normal plazma LDL-kolesterol düzeyine sahip hastalarda teşhisde yardımcı olan önemli bir parametredir. LDL-kolesterolü normal olan (<130 mg/dl) KAH'ın plazma apo B düzeyleri yüksek ise ilaç tedavisine alınmaları uygundur (5). Plazma HDL-kolesterolü düşük olan hastalarda apo A-I ölçümü önemli olabilmektedir. Plazma HDL-kolesterolü düşük olduğu halde apo A-I düzeylerinin normal olması bu tip hastalarda HDL-kolesterolünü artırıcı bir tedavi uygulanmaması kararına yardımcı olmaktadır (5).

Sonuç olarak bugünkü bilgilerin ışığında ailesel MI hikayesi olanlarda, genç yaşta KAH gelişen ve HDL-kolesterolü 35 mg/dl'nin altında olanlarda apo B ve A-I bakılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Karathanasis SK. Apolipoprotein multigene family: Tandem organization of human apolipoprotein A-I, CIII, AIV genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 6374-6378.
2. Xu CF, Nanjee MN, Savill J, et al. Variation at the apolipoprotein (apo) A-I-CIII-AIV gene cluster and apo B gene loci is associated with lipoprotein and apolipoprotein levels in Italian children. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 429-439.
3. Aburani H, Matsumoto A, Itoh H, et al. A study of DNA polymorphism in the apolipoprotein B gen in a Japanese population. *Atherosclerosis* 1988; 72: 71-76.
4. Kwiterovich PO, Coresh J, Smith HH, et al. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-I, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1015-1021.
5. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1012-1025.
6. Cremer P, Nagel D, Labrot B, et al. Lipoprotein Lp (a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: Results from the prospective Gottingen risk incidence and prevalence study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994; 24:444-453.
7. Monsalve MV, Young R, Jobsis J, et al. DNA polymorphisms of the gene for apolipoprotein B in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1988; 70: 123-129.
8. Genest JJ, Ordovas JM, McNamara JR, et al. DNA polymorphism of the apolipoprotein B gene in patients with premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1990; 82: 7-17.
9. Chan L. Apolipoprotein B, the major protein

- component of triglyceride-rich and low density lipoproteins. *J Biol Chem* 1992; 267: 25621-25624.
10. Knott JT, Rall SC, Innerarity TL. Human apolipoprotein B: Structure of carboxy-terminal domains, sites of gene expression, and chromosomal location. *Science* 1985; 230:37-43.
 11. Houlston RS, Turner PR, Revill J, Lewis B, Humpries SE. The fractional catabolic rate of low density lipoprotein in normal individuals is influenced by variation in the apolipoprotein B gene: a preliminary study. *Atherosclerosis* 1988; 71: 81-85.
 12. Talmut PJ, Barni N, Kessling AM, et al. Apolipoprotein B gene variants are involved in the determination of serum cholesterol levels: a study in normo- and hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis* 1987; 67:81-89.
 13. William JR, Walls SC, Yarnell J, et al. Variation of apolipoprotein-B gene is associated with obesity, high blood cholesterol levels, and increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1988; 24: 1442-1446.
 14. Motti C, Funke H, Rust S, Dergunov A, Assmann G. Using mutagenic polymerase chain reaction primers to detect carriers of familial defective apolipoprotein B-100. *Clin Chem* 1991; 37: 1762-1766.
 15. Hixson JE, Borenstein S, Cox LA, Rainwater DL, VandeBerg JL. The baboon gene for apolipoprotein A-I: Characterization of a cDNA clone and identification of DNA polymorphisms for genetic studies of cholesterol metabolism. *Gene* 1988; 74: 483-490.
 16. Wojciechowski AP, Farrall, Cullen P. Familial combined hyperlipidemia linked to the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster on chromosome 11q23-q24. *Nature* 1991; 349: 161-164.
 17. Kessling AM, Mockerby KB, Humpries SE. DNA polymorphism around the apo AI gene in normal and hyperlipidemic individuals selected for a twin study. *Clin Genet* 1986; 29: 485-490.
 18. Deeb SS, Cheung MC, Peng R, et al. A mutation in the apolipoprotein A-I gene. *J Biol Chem* 1991; 266:13654-13660.
 19. Marcovina MS, Albers JJ. Standardization of the immunochemical determination of apolipoproteins A-I and B: A report on the international federation of clinical chemistry meeting on standardization of apolipoprotein A-I and B measurements. *Clin Chem* 1989; 35: 2009-2015.
 20. Jonas A, Von Eckardstein, Churgay L, Mantulin WW, Assmann G. Structural and functional properties of natural and chemical variants of apolipoprotein A-I. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1166: 202-210.
 21. Wong L, Curtiss LK, Huang J, MannCJ, Maldonado B, Roheim P. Altered epitope expression of human interstitial fluid apolipoprotein A-I reduces its ability to activate lecithin cholesterol acyl transferase. *J Clin Invest* 1992; 90: 2370-2375.
 22. Von Eckardstein A, Castro G, Wybranska et al. Interaction of reconstituted high density lipoprotein discs containing human apolipoprotein A-I (Apo A-I) variants with murine adipocytes and macrophages. *J Biol Chem* 1993; 268:2616-2622.
 23. Kessling AM, Horsthemke B, Humpries SE. A study of DNA polymorphisms around the human apolipoprotein A-I gene in hyperlipidemic and normal individuals. *Clin Genet* 1985; 28: 296-306.