

Yüksek Dansiteli Lipoprotein Ailesi

Doç. Dr. Gülay HERGENÇ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli

ÖZET

HDL ailesi, çoğu apoAI içeren ve alfa elektroforetik mobilite gösteren heterojen lipoprotein sınıflarını kapsamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar koroner kalp hastalığı (KKH) ile HDL kolesterol düzeyleri arasında ters bir ilişki bulmaktadırlar. HDL- kolesterol koroner arter bypass operasyonundan sonraki yaşam süresini anlamlı biçimde belirlemektedir. HDL'nin bu koruyucu etkisi ters kolesterol transportu yapabilme özelliğinden kaynaklanmaktadır. Ancak son çalışmalar HDL'nin ters kolesterol transportu dışında fonksiyonu olduğunu, HDL ailesinin farklı alt birimlerini ortaya çıkartmış ve etki mekanizmalarını açıklamaya başlamıştır.

Anahtar kelimeler: HDL, HDL alt sınıflar, ApoA, ters kolesterol transportu

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) tanımında ortak özellikleri olarak yüksek dansiteleri (1.063-1.21 g/ml), küçük çapları (7-13 nm), yüksek protein:lipid oranları ve apolipoprotein A1'e sahip olmaları klasik bilgi olarak kabul edilmektedir (1). Ancak lipid kompozisyonundaki farklılıklar ve AII, AIV, CI, CII, CI-II, D, E, H, J, M gibi ilave apolipoproteinlerin ve lipid transfer enzimlerinin bulunması farklı boy, yoğunluk, şekil, yük ve antijenitede farklı HDL altbirimlerine yol açar (2-4). HDL ile ilgili proteinler Apo AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, D, E, F, H, J, M, lesitin kolesterol asil transferaz (LCAT), kolesterol ester transfer proteini (CETP), fosfolipid transfer proteini (PLTP), serum amiloid A (SAA), plazma trombosit aktive edici faktör (PAF) asetil hidrolaz ve paraoksonazdır (Tablo 1).

HDL'nin damar duvarını ateroskerozdan koruyucu özelliği ters kolesterol transportu ile açıklanmaktadır (5). HDL, ilişkili olduğu paraoksonaz enzimi aracılığı ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) aterosklerotik modifikasyonunu önlemektedir (6). HDL önemli bir vazodilatör ve trombosit agregasyonu inhibitörü olan prostasiklin üretimini indüklemekte ve prostasikline bağlanarak yarı ömrünü uzatmaktadır (7).

HDL sitokinler tarafından indüklenen adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu önlemektedir (8).

ApoAI eksikliği olan kişilerde erken ateroskleroz gözlenmemesi araştırmacıları başka partiküllerin de ters kolesterol transportu yapabileceği olasılığını düşünmeye yöneltmiştir (9). Araştırmalar sonucunda apoAIV ve sadece apoE içeren lipoprotein partiküllerinin apoAI içeren partiküllerin eksikliği durumunda HDL'nin antiaterojenik rolüne katkıda bulunduğu ve hücre kaynaklı kolesterolü apoB içeren lipoproteinlere aktarmadan direkt olarak katabolize edebilme özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir (10,11).

Plazma HDL'si: i) ince barsak mukoza hücresi tarafından, ii) karaciğer tarafından, iii) şilomikron ve VLDL lipolizi sonucunda, iv) serbest apolipoproteinlerin hücre yüzeyindeki fosfolipidlerle etkileşimi sonucunda oluşur.

Barsak ve karaciğer kökenli HDL fosfolipidden zengin, trigliserid ve serbest kolesterolden fakirdir. Barsak kökenli olan HDL apoAI ve AIV, hepatik kaynaklı olan HDL ise apoAI, AII ve/veya E içermektedir.

HDL ALT BİRİMLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

HDL üzerinde bulunan apolipoproteinlere, elektroforezdeki mobilitesine, yoğunluğuna ve büyüklüğüne göre sınıflandırılabilir (Tablo 2). HDL ailesinin sistematik bir sınıflandırılmasının yapılabilmesini önleyen faktörler arasında HDL elde edilirken birbiriyle karşılaştırılmayan tekniklerinin kullanılması, bireyler arası ve birey içindeki HDL değişkenlikleri sayılabilir. HDL nin yapısal ve fonksiyonel farklılıklarını araştırmak maksadı ile bir çok metod kullanılmaktadır.

Ultrasantrifügasyon HDL₂ ($\rho=1.063-1.125$ g/ml, $d=8.9-11.4$ nm) ve HDL₃ ($\rho=1.125-1.21$ g/ml, $d=7.2-8.8$ nm) olmak üzere iki farklı dansitede HDL sınıfını birbirinden ayırabilmektedir (12). Küçük olan

Alındığı tarih: 23 Kasım 1999, revizyon 29 Ocak 2000
Yazışma adresi: Kalamış Kılıç sok.3/18, Fenerbahçe, İstanbul 81030 E-posta: hergenca@attglobal.net
Tlf: (0 216) 337 1599 Faks: (0 212) 588 0277

Tablo 1. Apolipoproteinlerin özellikleri

Protein	Yapı	Gen Lokusu	Sentez Yeri	Fonksiyonu
Apo AI	243 aa	11q13	karaciğer ince barsak	LCAT aktivasyonu HDL reseptör ligandı HDL yapısal proteini
Apo AII	77 aa	1q21	karaciğer ince barsak	Apo E'nin reseptörlere bağlanmasını önler
Apo AIV	376 aa	11q13	ince barsak	LCAT aktivasyonu LPL modülasyonu HDL reseptör ligandı
Apo CI	57 aa	11q13	karaciğer	LCAT aktivasyonu Fosfolipaz A2 aktivasyonu
Apo CII	79 aa	19q13.2	karaciğer	LCAT, LPL aktivasyon
Apo CIII	79 aa	11q13	karaciğer	LPL inhibisyon LCAT modülasyon
Apo D	169 aa	3p14.2	karaciğer ince barsak plasenta adrenaller beyin,dalak	Lipid, steroid bilirubin transportu
Apo E	299 aa	19q13.2	karaciğer makrofajlar steroid üreten organlar yaygın	Apo E ve B, E reseptör ligandı
Apo F	30 kD	?	?	?
Apo H	326 aa	17q23	karaciğer	Fosfolipid, heparinDNA bağlanması Pıhtılaşmanın kontak aktivasyonunun inhibisyonu
Apo J	a205aa β205aa	8	karaciğer,overler kalp, dalak beyin meme bezi	C5b-9 kompleman kompleksinin sitolizini inhiye eder.

HDL₃: α-LpAI-3 ve daha büyük olan HDL₂ ise α-LpAI-2 olarak da adlandırılmaktadır. Agaroz gel elektroforezinde HDL'nin %5'i pre-β mobilite, %95'i ise alfa mobilite göstermektedir (pre-β-HDL ve α-HDL). Pre-β ise pre-β1-HDL (pre-β1-LpAI), pre-β2-HDL (pre-β2-LpAI), pre-β3-HDL (pre-β3-LpAI) olmak üzere daha da ileri ayrıştırılabilmektedir.

İmmunaffinite kromatografisi HDL'yi apolipoprotein kompozisyonuna göre (13):

Apo AII içeren LpAI (Lp AI w AII) ve içermeyen LpAI (LpAI w/o AII veya LpAI), ApoAI içeren LpAIV (LpA IV w AI) ve içermeyen (LpA IV w/o AI veya LpAIV) olmak üzere ayırır.

HDL ailesini yüklerine göre ayırabilen bir elektroforez yöntemi ise (14): **Hızlı göç eden HDL**, **orta hız-**

la göç eden HDL ve **yavaş göç eden HDL**'yi birbirinden ayırabilmektedir.

HDL ALT BİRİMLERİN OLUŞUMU VE ÖZELLİKLERİ

Pre-β1-LpAI ekstrasellüler kompartmanda serbest apoAI'nin hücre zarı ile etkileşimi sureti ile oluşabilmekte ve plazmada ısıdan etkilenen bir protein faktöre gereksinim duymaktadır; bu faktör normal plazma ve apo AI'den eksik plazmada bulunurken, Tangier hastalarında (TD) yoktur (15).

Pre-β1-LpAI, fosfolipid transfer proteini, hepatik trigliserid lipaz ve kolesterol ester transfer proteini'nin etkisi ile HDL₂ den de oluşabilmektedir (16). Pre-β1'in içerdiği esterleşmemiş kolesterolün pre-β2 ve

Tablo 2. HDL ailesi altgrupları

pre β -1 HDL	(pre β -1 LpAI)
pre β -2 HDL	(pre β -2 LpAI)
pre β -3 HDL	(pre β -3 LpAI)
α -HDL2	(α -LpAI-2)
α -HDL3	(α -LpAI-3)
γ LpE	Sadece Apo E si olan ve γ mobilite gösteren altgrup
LpAI w/o AII	Apo AII si olmayan ApoAI olan altgrup
LpAI w AII	ApoAII ve AI olan altgrup
LpAIV w AI	ApoAI ve AIV ü olan altgrup
LpAIV w/o AI	ApoAI i olmayan AIV ü olan altgrup
Hızlı göç eden HDL	Apo AI ve fosfolipidden zengin
Orta hızla göç eden HDL	Apo AII, E, C ler, CE, sfingomyelin içerir
Yavaş göç eden HDL	Apo AIV ve LCAT içerir

pre- β 3'e mi taşındığı yoksa pre- β 1'in pre- β 2 ve pre- β 3'e mi dönüştüğü henüz tam olarak açıklık kazanmamış durumdadır. Ancak pre- β 3 partiküllerinin α -LpAI'e dönüşümünde LCAT rol oynar. HDL₃, HDL₂'ye LCAT aracılığı ile çevrilirken HDL₂'nin tekrar HDL₃'e çevrilmesi hepatik trigliserid lipaz (HTGL) ile olmaktadır (17). Pre- β 2-LpAI, pre- β 3-LpAI ve elektroforezde gamma fraksiyonunda göç eden γ -LpE partikülünün gamma LpE'nin kaynağı bilinmemektedir.

Pre- β 1 HDL diskoidal yapıda olup sadece apoAI içermektedir, in vivo hücrel kolesterol alıcısıdır ve olgun HDL'nin öncülüdür. LpAI w AII, LpAI w/o AII'e göre hücrel kolesterolü alıp esterifiye etmekte en az iki kat daha verimsizdir (19). Sağlıklı kişilerde oranla MI geçirmiş kişilerde daha düşük LpAI w/o AII bulunmuştur. Lp AI w/o AII'in serbest kolesterol içeriği LpAI w AII'ye göre %10-60 daha fazla olduğu halde plazmadaki LpAI w AII, partikül sayısının fazlalığı nedeni ile içerdiği serbest kolesterol miktarı LpAI w AII'dekinin 1.4-2.6 katıdır (19).

Gamma LpE ve pre-beta1-LpAI'in tersine LpAIV kolesterol esterifiye edebilme kapasitesine sahiptir.

Normal insan plazmasındaki LpE pre β 1-LpAI'den daha fazla miktarda hücrel kaynaklı kolesterol alabilme kapasitesine sahiptir.

TERS KOLESTEROL TRANSPORTU

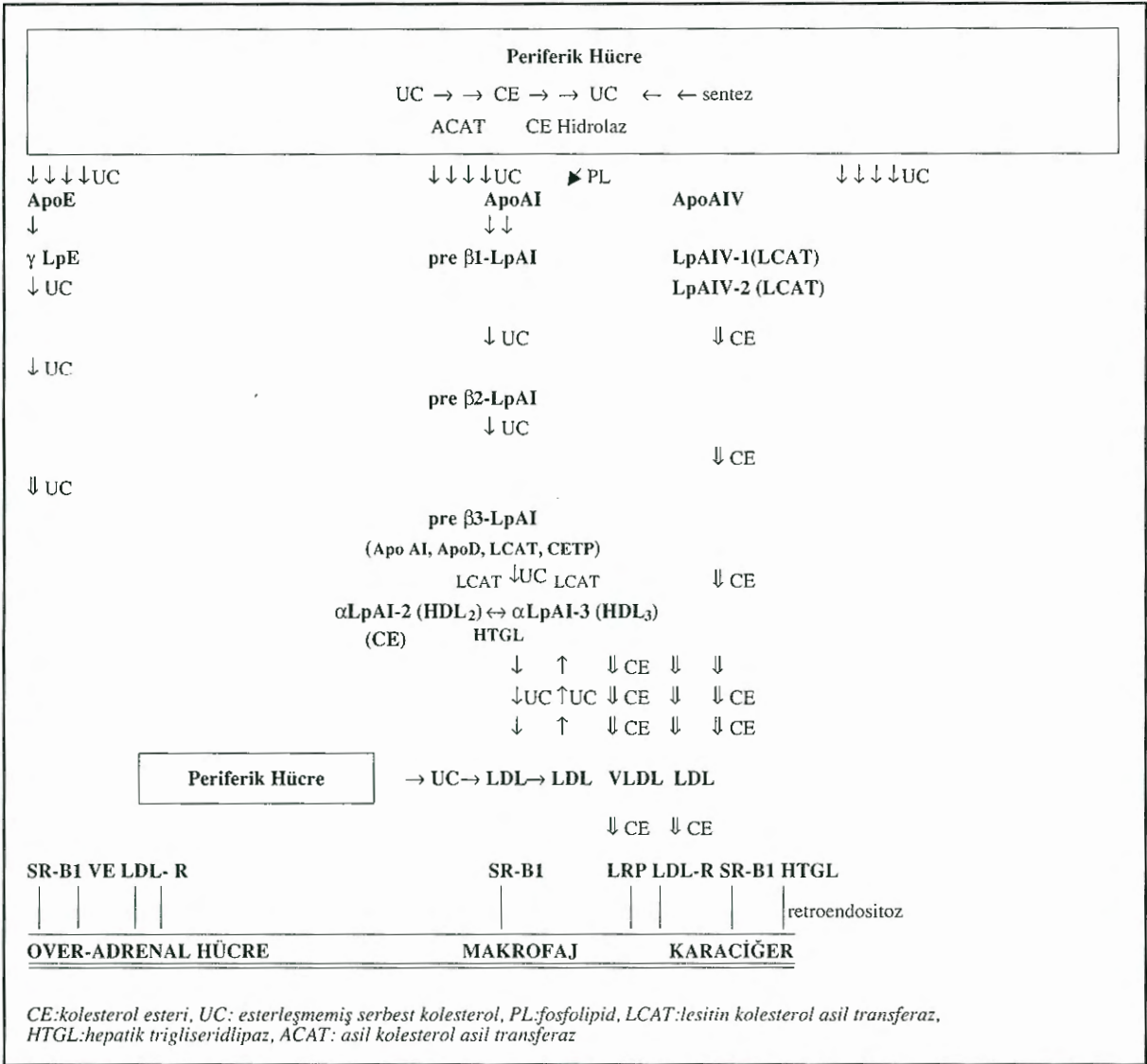
Kolesterolün periferik hücrelerden HDL aracılığı ile alınıp karaciğere taşınması olayına ters kolesterol

transportu denmektedir (20). Kolesterolün dışa çıkışı birçok mekanizmayı kapsar (Şekil 1).

HDL'nin ana bileşeni olan apoAI fosfolipidleri bağlar, LCAT'ı aktive eder, ve hücrelerden kolesterol çıkışına neden olur. LCAT varlığında lipidden zengin HDL bugüne kadar çalışılmış tüm hücrelerden yavaş ve doyumluğa ulaşmayan çift yönlü kolesterol çıkışını gerçekleştirir (21). Lipidsiz apoproteinler (ör:AI, AIV, E) LCAT'tan bağımsız bir şekilde hızlı ve doyumluğa ulaşan bir mekanizma ile fibroblast, makrofaj ve düz kas hücresi (DKH) den türemiş köpük hücrelerinden tek yönlü kolesterol dışa çıkışını gerçekleştirmektedir (22).

Ekstrasellüler kompartmanda ters kolesterol transport olayı hücre zarından iki minor HDL alt grubunun kolesterolü alması ile başlar. Bunlar pre- β 1-LpAI ve γ LpE partikülleridir. Hücrel kolesterolün pre- β 1-LpAI tarafından alınmasından sonra diğer pre- β fraksiyonları aracılığı ile alfa HDL ye transfer edilir (18). Esterleşmemiş (serbest) kolesterol, pre- β 1-LpAI (Pre- β 1-HDL)'den pre- β 2-LpAI (pre- β 2-HDL)'ye ve en sonunda pre- β 3-LpAI (pre- β 3-HDL)'ye transfer edilirler. LCAT ile oluşturulan kolesterol esterleri α -LpAI (α -HDL)'ye göç eder. Pre- β 1-LpAI'den gelen kolesterol esterleri önce alfa LpAI-3 (HDL₃)'de birikir; bu partikül sonra alfa LpAI-2 (HDL₂)'ye çevrilmektedir. Pre- β -HDL gibi α -HDL de serbest kolesterol alır ve esterleştirir ancak bu kolesterol LDL'den kaynaklanmaktadır (23).

LDL'deki esterleşmemiş kolesterolün VLDL'den gelmediği periferik hücrelerden kaynaklandığı saptanmıştır. Hücrel esterleşmemiş kolesterolün HDL aracılığı ile esterleştirilmeden LDL'ye aktarılması LDL'nin ters kolesterol taşınımındaki diğer bir önemli fonksiyonunu ortaya çıkarmaktadır. LDL hücrel esterleşmemiş kolesterol ara alıcısı ve LCAT reaksiyonu için ana esterleşmemiş kolesterol vericisi olarak rol oynamaktadır. Pre- β 3-HDL hücrel kökenli serbest kolesterolün bir kısmını esterifiye eder ve alfa -HDL aracılığı ile serbest kolesterolü LDL'ye transfer eder. LCAT kolesterolü ya pre- β 3-LpAI'den alfa -HDL'ye geçerken veya LDL'den tekrar alfa -HDL'ye geçtikten sonra esterifiye eder. LDL'de biriken hücrel kaynaklı esterleşmemiş kolesterol tekrar farklı HDL partiküllerine iki mekanizma ile verilir:



Şekil 1. Ters kolesterol transportu ve HDL alt birimleri

i) hücrelerin LDL reseptör aracılı alımı ve serbest kolesterolün tekrar salınması

ii) serbest kolesterolün başta alfa HDL olmak üzere az miktarda da pre-β-HDL ye direkt olarak verilmesi.

Serbest kolesterolün LDL'ye taşınması olayı, LCAT aktivitesi dışında ikinci bir ters kolesterol taşıyıcısı olarak yorumlanabilir. LCAT inhibitörü varlığında veya ailesel LCAT eksikliğinde de LDL'nin büyük miktarda esterleşmemiş kolesterol içermesi fonksiyonel LCAT yokluğuna rağmen serbest kolesterolün LDL'ye transferinin mümkün olduğunu göstermektedir. LCAT'ın LDL'den gelen serbest kolesterolü tercihan esterifiye etmesi hücre kaynaklı serbest

kolesterolün hızla LDL'ye geçmesi ve oradan tekrar HDL'ye alınarak verimli bir şekilde esterleşmesinin mekanizmasını açıklamaktadır. Fielding ve arkadaşları sadece LDL'den gelip alfa-HDL'de esterifiye edilen serbest kolesterolün CETP ile LDL'ye yollanarak elimine edildiğini, tersine pre-β3 HDL'de oluşan kolesterol esterlerinin ise HDL₂'de biriktiğini göstermiştir (24). Ters kolesterol transportunda LDL'nin rolü serbest kolesterolün ara akseptörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hücre içi kolesterol esterlerinin dışa verilmesi retroendositoz denen başka bir mekanizma ile de gerçekleşebilmektedir. Retroendositozda HDL, hücre içine

girdikten sonra nonlizozomal kompartmandan kolesterol esterlerini alarak tekrar salınmaktadır. Makrofajlarda retroendositoz, HDL'nin apoE den zenginleşmesini ve salınımdan sonra hepatik E reseptörlerince tanınıp alınmasını sağlar (25).

HDL'deki kolesterol esterleri en az dört mekanizma ile karaciğere alınırlar:

- 1) HDL'nin bir kısmı apoE kazanarak hepatik apoE (LDL reseptörü ile ilgili protein, LRP) reseptörleri ile tanınıp alınırlar
- 2) ApoE siz HDL hepatositlerce retroendositoz edilirler
- 3) Hepatik trigliserid lipaz (HTGL) aracılığı ile kolesterol esterlerinin karaciğer tarafından alınması
- 4) HDL deki kolesterol esterlerini CETP ile LDL, VLDL ve IDL ye (ApoB içeren lipoproteinlere) verilir bu partiküller de hepatik LDL (ApoB, E) reseptörleri tarafından tanınıp alınırlar.

ApoAI dışında apoAIV ve apoE de lipoproteinler meydana getirip hücrelerden kolesterol dışı çıkışını gerçekleştirebilmektedirler. ApoAI, LCAT'ı direkt olarak protein protein etkileşimi ile aktive etmekte ve kolesterol dışı çıkışını etkilemektedir (26). Kısa ömürlü LpAIV periferik hücrelerin kolesterolünü hepatik alım ve yıkım ile katabolize ederken uzun ömürlü LpAI kolesterolü LDL ve VLDL ye transfer ederek karaciğer tarafından daha da çabuk temizlenmesini sağlamaktadır (27).

Gamma LpE, apoAI den eksik plazmada ters kolesterol transportunun %30-50 sinden sorumludur (1). ApoE, gamma LpE ve apoE içeren HDL aracılığı ile kolesterol dışı çıkışına katkıda bulunur (28) Gamma LpE partiküllerine sahip olmayan bireylerde kolesterol dışı çıkışı %30 azalmış bulunmaktadır (29).

HDL DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1988 de Amerikan Milli Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli (ATP II) 35 mg/dl nin altındaki HDL-K değerlerini koroner kalp hastalığı için risk faktörü olarak belirlemiştir (30). HDL sentezi ve katabolizmasındaki bozukluklar HDL kolesterol düzeylerinde artış veya azalışa sebep olur. Plaz-

ma HDL düzeylerini hem intravasküler metabolizma, hem de klerens yolları belirler. Intravasküler metabolizmada lipid transfer proteinleri rol alırken, HDL katabolizmasında ise dokulardaki HDL reseptörleri görev yapar (31).

Birçok HDL bağlayıcı protein klonlanmış ve HDL metabolizmasındaki yeri belirlenmiştir (32). SR-BI scavenger-çöpçü reseptörü ailesi B grubu üyesidir ve HDL kolesterol esterlerinin seçici nonselektif alımından sorumludur (33). HDL'nin apolipoproteinleri ve bilhassa AI ve AII direkt olarak SR-BI'e bağlanmaktadır. Over ve adrenal bezde yüksek miktarda olmak üzere SR-BI ekspresyonu, karaciğer dahil birçok dokuda görülür. Transjenik sıçanlarda SR-BI'in fazla miktarda ekspresyonu düşük HDL ve azalmış VLDL, LDL-kolesterol ve apoB düzeylerine, SR-BI'in genetik olarak yok edilmesi ise karaciğer tarafından seçici alımının azalması sebebi ile yüksek HDL düzeylerine yol açmaktadır (32). SR-BI genindeki polimorfizmin plazma lipid düzeyleri ve vücut kütle indeksi ile ilişki göstermesi, SR-BI'in insanlarda lipid metabolizmasına etkili olabileceğini işaret etmektedir (34). İlerde SR-BI farmakolojik terapi hedefi olmaya namzet görülebilir.

HDL düzeyleri multifaktoriyal düzenlemeye tabidir. Yaşam biçimi, çevre, hastalık ve alınan ilaçlar gibi eksojen faktörlerin yanısıra henüz tamamı bilinmeyen bir çok gen de HDL ve HDL-K düzeylerine etki etmektedir. Aileler ve ikizlerle yapılan çalışmalarda düşük HDL-K düzeylerinin %35-50 sebebinin genetik olduğu bulunmuştur (35).

Kan trigliserid düzeyleri arttıkça HDL düzeylerinin düştüğü bilinmektedir ve trigliserid zengin lipoproteinlerin de aterosjen potansiyeli olduğu bilinmektedir. Hipertrigliseridemide HDL'nin azalmasının sebebi VLDL ile HDL arasındaki trigliserid-kolesterol ester değişiminin artması sonucu VLDL'nin kolesterol esterlerinin makrofajlara transportu ve trigliserid zengin HDL'nin daha ileri metabolize olarak hemen temizlenmesidir (36). Sonuç olarak plazma HDL düzeyleri azalmaktadır. Hem HDL₂ hem HDL₃ serum düzeyleri trigliserid zengin lipoprotein metabolizmasından etkilenmektedir. Lipoprotein lipaz aktivitesi yüksek olan bireylerde trigliserid zengin lipoproteinler hızla katabolize edilir; bu da postprandiyal lipemiyi azaltırken yüksek HDL₂ düzeylerine yol açar (37).

LCAT eksikliği HDL'yi azaltırken, CETP eksikliği HDL'yi arttırmaktadır. İnsanda CETP eksikliğinin artmış HDL düzeyleri ile birlikte artmış koroner arter hastalığına (KAH) sebep olması CETP'nin aterojenik rolünü düşündürür (38).

Plazma HDL-kolesterol düzeyleri HDL büyüklüğü, apoAII ve apoAI düzeyleri ile ilişkilidir. Bu üç faktör HDL-K düzeylerinin %90'undan sorumludur. HDL büyüklüğünün %82 sinden sorumlu olan faktörler ise trigliserid düzeyleri, vücut kütle indeksi (VKI) ve hepatik lipaz aktivitesidir (39).

Sigara, fazla kilo, çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin diyet, yüksek karbonhidrat içeren diyet, hormon ve ilaçlar (progesteragenler, androgenler, kortikoidler, betablokerler, diüretikler ve probukol), bazı hastalıklar (DM, siroz, kolestaz, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, akut faz, malignomalar, aktif sarkoidoz) HDL kolesterol kan düzeylerini düşürürken; egzersiz, alkol kullanımı, fibratlar, estrogenler, nikotinic asit ve fenitoin arttırmaktadır. Statinlerin LpAI'i arttırdığı, fibratların ise apoAI transkripsiyonlarını indükleyerek AI düzeylerini arttırdığı en son bilgiler dahilindedir (40).

Apo AI, LCAT, LPL, apo CII, apo AII, AIV, apo E bozuklukları, Niemann-Pick, Wollman's hastalığı, Zellweger sendromu, Refsum's hastalığı, metakromatik lökodistrofi HDL-K düzeylerini düşürürken CETP, apo CIII, hepatik trigliserid lipaz (HTGL), hipobetalipoproteinemi HDL-K düzeylerini arttırmaktadır (22). ApoE4 plazma HDL-K'ünü düşürmektedir (41). Ailesel LCAT eksikliği, balık gözü hastalığı (FED) ve Tangier hastalığında (TD) HDL düzeyleri son derece düşüktür, ancak KAH da artış görülmemektedir. Ailesel LCAT eksikliği pre- β 3-LpAI ve alfa LpAI₂ eksikliği ile karakterizedir, Tangier hastaları ise pre- β 1-LpAI hariç, tüm HDL subfraksiyonlarından yoksundur. Ailesel LCAT eksikliği ve balık gözü hastalığında kolesterol esterifikasyonunda bozukluk bulunmaktadır. Balık gözü hastalığında LCAT, HDL ve apoAI içeren proteolipozomlarda eksikken (alfa-LCAT aktivitesi eksikliği) VLDL ve LDL de normaldir (β -LCAT aktivitesi) ve serbest kolesterol / kolesterol esterleri (UC/CE) oranı normale yakındır. LDL, balık gözü hastalığında normal iken ailesel LCAT eksikliğinde önemli değişikliklere uğramıştır (42).

Tangier hastalığında HDL'ler makrofajlarca alın-

makta ve yanlışlıkla yıkılmakta, fosfolipidlerin sentez ve katabolizmasında ise bozukluklar bulunmaktadır. Tangier hastalığının, 9. kromozomda lokalize ATP taşıyıcı kaset (ABC) taşıyıcı ailesinin bir üyesinin mutasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve bu lokusun hücresele HDL metabolizması ve ters kolesterol transportu kavramlarına açıklık getirmesi beklenmektedir (43).

HDL-KOLESTEROL VE EPİDEMİYOLOJİK BULGULAR

HDL-K vücut kütle indeksi arttıkça düşmektedir. VKI'e göre düzeltilme yapıldıktan sonra HDL-K ile yaş arasındaki ilişki erkeklerde hafifçe doğrusal olarak artmakta, kadınlarda ise 50 yaşlarına kadar hafifçe artıp bundan sonra hafifçe azalmaktadır (44). Beyaz ırkta büyüme çağına kadar erkek ve kız çocuklarında HDL-K düzeyleri aynı iken, büyüme sonrası erkeklerde düşer fakat kızlarda aynı kalmaktadır (45). MONICA çalışmasında 21 farklı merkezde yapıları HDL-K ölçümlerinde, Polonya ve Macaristan'da cinsler arasında fark bulunmazken Almanya ve Belçika'da kadın /erkek HDL-K oranı 1.25-1.3 arasında bulunmuştur (46). Framingham Kalp Çalışması düşük HDL-kolesterolün koroner arter hastalığı için bağımsız bir belirteç olduğunu göstermiştir (47). Anjiyografik olarak saptanan aterosklerotik koroner arterlerin sayısı ve oklüzyon düzeyi, düşük HDL-K ile ilişkili bulunmuştur (47).

HDL-K VE KLİNİK UYGULAMALAR

Düşük HDL-K tedavisi önce yaşam tarzı değişmesi (sigarayı bırakmak, fiziki hareketi arttırmak, gerekirse kilo vermek) aracılığı ile olmalıdır. HDL-K'ün artırılması ile KKH'nın önlenemediğine dair henüz direkt klinik veri bulunmamaktadır. Cleveland Klinik Vafının 20 yıllık gözlemleri sonucunda: HDL-K ile, koroner arter bypass graft (CABG) operasyonu geçirenlerin yaşam süresi arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu ve HDL-K'ün kardiyak olumsuz sürvi için kuvvetli bir belirleyici olduğunu ortaya çıkarmıştır (48). Başlıca etkisi LDL-K'ü düşürmek olan fluvastatin, düşük HDL-K'e sahip kişilerde klinik olarak daha yararlı olmaktadır. Lipoprotein ve Koroner Ateroskleroz Çalışmasında (LCAS), fluvastatinin arter lumen çapına yaptığı minimum değişikliğin, HDL-K düzeyleri düşük olanlarda yüksek olan-

lara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (49). İzole düşük HDL-K durumunda, birincil önlemede ilaç terapisi önerilmemektedir. Tespit edilmiş KKH varlığında, izole düşük HDL-K 'ün ilaçla tedavisi mümkündür. Ancak yüksek LDL-K düşük HDL-K ile birlikte ise daha agresif bir terapiyi gerektirmektedir. Eğer hiperlipidemi için farmakoterapi gerekiyorsa, tercih düşük HDL-K dikkate alınarak seçilmelidir. Fibratlar ve niacin HDL-K'ü yükseltmektedir. Niacin, rezin veya statin ile birlikte kullanıldığında da HDL-K'ü yükseltir. Ancak miyopati riskinden dolayı niacin-statin kombinasyonu terapisinde dikkatli olmak gerekir. Niacinin ise yüksek dozlarda kullanılması gerekliliği ve yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır.

Özetle, KAH için koruyucu olduğu bilinen HDL partikülleri üzerinde son yıllarda yapılan yoğun çalışmalar önemli bilgi birikimine neden olmuş ve klasik bilgilerin değişmesine sebep olmuştur. HDL ile KAH arasında epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen ilişkinin bazı hastalıklarda görülmemesi, ters kolesterol taşınım mekanizmalarının detaylı incelenmesine sebep olmuş ve sonucunda farklı HDL alt gruplarının varlığını ve önemini ortaya çıkartmıştır.

KAYNAKLAR

1. Assmann G, von Eckardstein A, Funke H: High density lipoproteins, reverse cholesterol, and coronary artery disease. Insights from mutations. *Circulation* 1993; 87:SI-II-28-34
2. Xu N, Dahlback B: A novel human apolipoprotein. *J Biol Chem* 1999; 274: 31286-90
3. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordan-Starck TC, Harmony JA: Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry* 1994; 33: 832-9
4. Kamboh MI, Albers JJ, Majumber PP, Ferrell RE: Genetic studies of human apolipoproteins.IX. Apolipoprotein D polymorphism and its relation to serum lipoprotein levels. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 147-54
5. Assmann G, von Eckardstein A, Nofer JR, Walter M: Role of HDL in reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1999; 146:S1
6. Stein O, Stein Y: Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999; 144: 285-301
7. Pirich C, Efthimiou Y, O'Grady J, Sinzinger H: Hyperalphalipoproteinemia and prostaglandin I2 stability. *Thromb Res* 1997; 88: 41-9
8. Cockerill GW, Saklatvala J, Ridley SH: High-density lipoproteins differentially modulate cytokine-induced expression of E-selectin and cyclooxygenase-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 910-7
9. Weinberg RB, Jordan MK, Steinmetz A: Distinctive structure and function of human apolipoprotein variant apo A-IV-2. *J Biol Chem* 1990; 265: 18372-8
10. Steinmetz A, Barbaras R, Ghalim N, Lavey V, Fruchart J-C, Ailhaud G: Human apolipoprotein A-IV binds to apolipoprotein AI/AII receptor sites and promotes cholesterol efflux from adipose cells. *J Biol Chem* 1990; 14: 7859-63
11. Ghiselli G, Krishan S, Beigel Y, Gotto AM: Plasma metabolism of apolipoprotein A-IV in humans. *Lipid Res* 1986; 27: 813-27
12. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, Stefanick ML, Wood PD, Lindgren FT: Associations of lipoproteins and apolipoproteins with gradient gel electrophoresis estimates of high density lipoprotein subfractions in men and women. *Arterioscler Thromb* 1992 ;12:332-40
13. Duverger N, Rader D, Brewer HB: Distribution of subclasses of HDL containing apo AI without apo AII (LpAI) in normolipemic men and women. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1594-9
14. Nowicka G, Bruning T, Bottcher A, Kahl G, Schmitz G: Macrophage interaction of HDL subclasses separated by free flow isotachopheresis. *J Lipid Res* 1990; 31: 1947-63
15. Marcil M, Yu L, Krimbou L et al: Cellular cholesterol transport and efflux in fibroblasts are abnormal in subjects with familial HDL deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 159-69
16. Duriez P, Fruchart JC: High density lipoprotein subclasses and lipoprotein AI: *Clin Chim Acta* 1999; 286: 97-114
17. Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, Langer C, Assmann G: Generation of preB1-HDL and conversion into α -HDL. Evidence for disturbed HDL conversion in Tangier disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1746-54
18. von Eckardstein A, Huang Y, Kastelein JJP et al: Lipid free apolipoprotein (apo) AI is converted into alpha migrating high density lipoproteins by lipoprotein-depleted plasma of normolipemic donors and apo AI deficient patients but not of Tangier disease patients. *Atherosclerosis* 1998; 138: 25-34
19. Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, Assmann G: Cholesterol efflux, cholesterol esterification, and cholesteryl ester transfer by LpA-I and LpA-I/II in native plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1412-8
20. Huang Y, von Eckardstein A, Assmann G. Cell-derived unesterified cholesterol cycles between different HDLs and LDL for its effective esterification in plasma. *Arteriosclerosis Thrombosis* 1993; 13: 445-58
21. Oram JF, Yokoyama S: Apolipoprotein-mediated removal of cellular cholesterol and phospholipid. *J Lipid Res* 1997; 37: 2473-91
22. Rothblat GH, de la Llera-Moya M, Atger V, Kell-

ner-Weibel G, Williams DL, Phillips MC: Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. *J Lipid Res* 1999; 40: 781-96

23. Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, Maeda N, Assmann G: A plasma lipoprotein containing only apolipoprotein E and with gamma mobility on electrophoresis releases cholesterol from cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1834-8

24. Fielding C, Fielding PE: Molecular physiology of reverse cholesterol transport *J Lipid Res* 1995; 36: 211-28

25. Steinmetz A, Baras R, Ghalim N, Clavey V, Fruchart JC, Ailhaud G: Human apolipoprotein AIV binds apolipoprotein AI/AII receptor sites and promotes cholesterol efflux from adipose cells. *J Biol Chem* 1990; 265: 7859-63

26. Jonas A, von Eckardstein A, Churgay L, Mantulin WW, Assmann G: Structural and functional properties of natural and chemical variants of apolipoprotein A-I. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1166: 202-10

27. Lohse P, Kindt MR, Rader DJ, Brewer HB: Three genetic variants of human plasma apoprotein A-IV. *J Biol Chem* 1991; 266: 13513-8

28. Basu SK, Ho YK, Brown MS, Billheimer DW, Anderson RG, Goldstein JL: Biochemical and genetic studies of the apoprotein E secreted by mouse macrophages and human monocytes. *J Biol Chem* 1982; 257: 9788-95

29. Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, Assmann G: Effects of the apolipoprotein E polymorphism on uptake and transfer of cell-derived cholesterol in plasma. *J Clin Invest* 1995; 96: 2693-701

30. National Cholesterol Education Program: Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-45

31. De Oliveira, Silva ER, Kong M et al: Metabolic and genetic determinants of HDL metabolism and hepatic lipase activity in normolipemic females. *J Lipid Res* 1999; 40: 1211-21

32. Fidge NH: High density lipoprotein receptors, binding proteins, and ligands. *J Lipid Res* 1999; 40: 187-201

33. Stangl H, Hyatt M, Hobbs HH: Transport of lipids from high and low density lipoproteins via scavenger receptor-BI. *J Biol Chem* 1999; 274: 32692-8

34. Rigotti A, Krieger M: Getting a handle on "good" cholesterol with the high density lipoprotein receptor. *New Eng J Med* 1999; 341: 2011-12

35. Assmann G, von Eckardstein A, Funke H: Disorders of the high density lipoprotein metabolism. In: Assmann G (ed). *Lipid Metabolism Disorders and Coronary*

Heart Disease. 2nd ed. München: MMV-Medizin-Verl; 1993; 195-217

36. Havel RJ: Triglyceride-rich lipoprotein remnants, *AACC Newsletter: The Fats of Life* 1997; XI(1):1-10

37. Havel RJ: Chylomicron remnants: hepatic receptors and metabolism *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 312-6

38. Collet X, Tall AR, Serajuddin H et al: Remodelling of HDL by CETP in vivo and hepatic lipase in vitro results in enhanced uptake of HDL CE by cells expressing scavenger receptor BI. *J Lipid Res*. 1999; 40: 1185-93

39. von Eckardstein A, Assmann G: High density lipoproteins and reverse cholesterol transport: Lessons from mutation. *Atherosclerosis* 1998; 137:S7-S11

40. Staels B: Nuclear receptors as targets to modulate HDL levels. *Atherosclerosis* 1999; 146 Suppl:S15

41. Marcil M, Yu L, Krimbou L et al: Cellular cholesterol transport and efflux in fibroblasts are abnormal in subjects with familial HDL deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 159-69

42. Funke H, von Eckardstein A, Pritchard AE, et al: Genetic and phenotypic heterogeneity in familial lecithin acyltransferase (LCAT) deficiency. *J Clin Invest* 1993; 91: 667-83

43. Rust S, Rosier M, Funke H, et al: Tangier Disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999; 22: 352-5

44. De Backer G: Nutrition and health. An interuniversity study. regional differences in dietary habits, coronary risk factors and mortality rates in Belgium. *Acta Cardiol* 1984; 109: 296-308

45. De Backer G, de Bacquer D, Kornitzer M: Epidemiological aspects of high density lipoprotein cholesterol *Atherosclerosis*. 1998; 137: S1

46. WHO MONICA Project Principal Investigators: The World Health Organization MONICA project: a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 785-99

47. Kwiterovich PO Jr: The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13Q-21Q.

48. Foody JM, Ferdinand FM, Pearce GL, et al: HDL predicts survival in men following coronary artery bypass grafting: 20-year experience from the Cleveland Clinic Foundation. 72nd Scientific Sessions of the American Heart Association, Atlanta, Nov 7-10, 1999

49. Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL et al: Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. *Circulation*. 1999; 99: 736-43