

TÜRK ERİŞKİNLERİNDE APO CIII DÜZEYLERİ: KORONER RİSK VE METABOLİK SENDROM İLE İLİŞKİLERİ

Prof. Dr. Altan ONAT^a, Prof. Dr. Gülay HERGENÇ^c, Prof. Dr. Vedat SANSOY^b, Dr. Manfred FOBKER^f,
Uz.Dr. Köksal CEYHAN^d, Uz. Dr Sadık TOPRAK^e, Prof. Dr. Gerd ASSMANN^f

Türk Kardiyoloji Derneği^a, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü^b, Yıldız Teknik Üniversitesi^c,
S. Ersek Kardiyovasküler Cerrahi Merkezi^d, Adli Tıp Enstitüsü^e, İstanbul, ve Klinik Kimya ve Tıbbi
Laboratuvarı^f Münster, Almanya

Özet

Çalışmanın amacı düşük kolesterol düzeyleri fakat yüksek metabolik sendrom (MS) prevalansına sahip olan Türk erişkinlerinde, total apolipoprotein CIII (apo CIII) ve alt fraksiyonlarının prevalan koroner kalp hastalığının (KKH) bağımsız belirteci olup olmadığını veya metabolik sendromla ilişkili değişkenleri yansıtıp yansıtmadığını kesitsel olarak incelemektir.

2001 TEKHARF taraması kohortunu temsil eden 857 katılımcıda, apo CIII ve diğer risk faktörleri değerlendirildi. KKH teşhisi, klinik bulgular ve istirahat elektrokardiyogramının Minnesota kodlamasına göre yapıldı. Çalışma grubu 33-82 yaşları arasındaki kadın ve erkeklerden oluştu. ATP III kriterine göre grubun %42'sinde metabolik sendrom saptandı. Ortalama bel çevresi erkeklerde 89.4 cm, kadınlarda 92.9 cm bulundu. Apo CIII türbidimetrik immunassay ile ölçüldü.

Erkek ve kadınlarda ortalama HDLdışı-apo CIII sırasıyla 6.4 ve 6.2 mg/dl, HDL apo CIII ise 6.2 ve 6.3 mg/dl idi. HDLdışı-apoCIII düzeyleri Batılı toplumdaki değerlere benzer, HDLapoCIII düzeyleri ise daha yüksek bulundu. İki cinstede apo CIII'ün her iki fraksiyonu da lipidler, lipoproteinler, apo B, antropometrik ölçümler, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile anlamlı ilişki sergiledi. Her iki apo CIII fraksiyonunun serum trigliseridleri ($r_s = 0.70$) ve apo B ($r_p = 0.37$) ile ilişkisi oldukça kuvvetli idi. Toplam apo CIII ve her iki fraksiyonu, kadınlarda proinflamatuvar C-reaktif protein ile zayıf bir ilişki ($r_s = 0.20$, $p < 0.001$) gösterdi. HDLdışı-apoCIII'ün düşük düzeylerine karşı >7 mg/dL değerler, hipertrigliseridemik hiperapo B varlığını yaş ayarlı 13.8 Odds oranı (OO) ile belirledi. Total ve HDLdışı-apoCIII, yaş, LDL- ve HDL- kolesterol ayarlamaları yapıldıktan sonra dahi erkeklerde prevalan KKH ile anlamlı (p trend < 0.05 ve 0.002) ve kuvvetli bir ilişki sergiledi: Üst ve alt dördte birlik dilimleri arasındaki OO sırasıyla 3.88 (CI 1.3;11.4), ve 8.8-kat (CI 2.6;29.8) idi.

Sonuç olarak, metabolik sendromun (MS) egemen olduğu Türk erişkinlerinde, total ve HDLdışı-apoCIII her iki cinstede metabolik sendrom ve hipertrigliseridemik hiperapo B'nin belirleyicisi olarak saptandı. Her ikisi de erkeklerde, LDL- ve HDL-kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak, prevalan KKH'nun güçlü belirteci idi. Kadınlarda inflamatuvar parametrelerle ilişkili olmalarına rağmen, yüksek apo CIII düzeylerinin KKH ile ilişkisi yaştan bağımsız bulunmadı. (Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:440-50)

Anahtar Kelimeler: Apolipoprotein CIII, koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom, trigliseridden zengin lipoproteinler

Yazışma adresi: Prof. Dr. Altan Onat, Nispetiye cad. 37/24, Etiler, İstanbul
Tel.: (0212) 351 62 17/ Faks: (0212) 351 42 35
e-posta: tkd@ixir.com

Alındığı tarih: 22 Temmuz, revizyon kabulü: 29 Temmuz 2003

Summary

Apo CIII Levels in Turkish Adults: Association with coronary risk and metabolic syndrome

Since apolipoprotein C-III (apoC-III) has been proposed to indicate coronary risk in healthy subjects, we studied cross-sectionally in a population sample representative of Turkish adults whether serum levels of total apoC-III or its components were independent markers of prevalent coronary heart disease (CHD) or were related to the metabolic syndrome (MS). In 857 unselected participants of the Turkish Adult Risk Factor Survey in 2001, apoC-III and other risk variables were evaluated. CHD was diagnosed on the basis of clinical findings and Minnesota coding of resting ECGs. The sample consisted of middle-aged and elderly adults, 42% of whom had MS identified by criteria of the ATP III. ApoC-III values were measured by turbidimetric immunoassay. Mean concentrations for nonHDL apoC-III in men and women were 6.4 and 6.2 mg/dl, respectively, and for apoC-III in HDL were 6.2 and 6.3 mg/dl, respectively. Both fractions of apoC-III were significantly correlated with lipids, lipoproteins, apo B, anthropometric measures and blood pressures in both sexes. Correlations of both were high with serum triglycerides (r_s = around 0.70) and apo B (r_p = around 0.37). Total apoC-III as well as both fractions were significantly correlated in women also with C-reactive protein (r_s = around 0.20, $p < 0.001$). High (>7.0 mg/dl) as opposed to lower levels of nonHDL apoC-III indicated the presence of hypertriglyceridemic hyperapo B with an age-adjusted OR of 13.8; it indicated the presence of metabolic syndrome with 4.66-fold likelihood. Total apoC-III and nonHDL apoC-III proved to be significantly (p trend < 0.05 and 0.002) and strongly associated with prevalent CHD in men even when adjusted for age, LDL- and HDL-cholesterol; namely, the OR across upper and lower quartiles was 3.9 (CI 1.3;11.4), and 8.8-fold (CI 2.6;29.8), respectively.

We concluded that total and nonHDL apoC-III are each a determinant in Turkish men and women of the metabolic syndrome and of hypertriglyceridemic hyperapoB. They are also significant markers of prevalent CHD in men independent of LDL- and HDL-cholesterol levels. (Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:440-50)

Key words: Apolipoprotein CIII, coronary heart disease, metabolic syndrome, triglyceride-rich lipoproteins

Trigliserid zengin lipoproteinlerin (TZL) majör, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) minör bir bileşeni olan apolipoprotein CIII (apo CIII), TZL metabolizmasının iyi bir belirteci olarak kabul edilmektedir⁽¹⁾. TZL'in lipoprotein lipaza (LPL) bağlanmasını baskılayan apo CIII, TZL'in ve kalıntılarının apoE aracılığıyla LDL reseptörüne bağlanarak karaciğere alınmasını da baskılamaktadır⁽²⁾. TZL'in plazmadan gecikmeli temizlenmesi, lipoprotein kolesterolün damar duvarına depo edilmesi olasılığını yükseltmektedir. Gerçekten de bu gecikme, postprandiyal çalışmalarda artmış koroner risk⁽³⁾ ve miyokard iskemisinin indüklenmesi⁽⁴⁾ ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, apo CIII'ün kardiyovasküler riskle ilişkisi doğrulanmıştır^(5,6). Apo CIII geni promoter bölgesindeki insüline cevap elemanı, apo CIII'ün lipoprotein metabolizması ile glukoz metabolizması arasındaki

ilişkideki ve trigliserid düzeylerindeki belirleyici rolünü daha iyi izah edebilir⁽⁷⁻¹⁰⁾. Ayrıca apo CIII genindeki polimorf bir mikrosatelit bölgenin, izole HDL eksikliği ile ilişkili olduğu yayınlanmıştır⁽¹¹⁾. Apo CIII gen lokusundaki polimorfizmlerin lipoprotein düzeylerine ve koroner hastalık riskine etkileri, apo CIII'ü son yıllarda ilgi odağı haline getirmesi sonucunda genetik ve epidemiyolojik çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır⁽¹²⁾. VLDL ve IDL ile taşınan apo CIII, artmış koroner riski ile daha da fazla ilişkiliyken⁽⁵⁾, total apo CIII, hastalığın ilerlemesini öngörür⁽¹³⁾. HDLapoCIII ise koroner lezyonların ilerlememesi halini öngördüren bir belirteçtir⁽¹⁴⁾. Bununla birlikte HDL'ye bağlı ve nonHDLapoCIII'ün, aterogenez ve KKH'daki rolleri hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır ve bulguların farklı toplumlarda incelenmesi gerekmektedir.

HDL apoCIII'ün KKH ile ilişkisine ait bilgiler de eksiktir ve özellikle düşük HDL kolesterol düzeylerine sahip toplumlarda⁽¹⁵⁾ araştırılması, bu konudaki bilgi birikimine katkı yapabilir. Apo CIII düzeylerinin ve HDL ve HDL-dışı lipoproteinlerdeki dağılımının KKH'nın bağımsız belirteci olup olmadığı ve MS'u yansıtan değişkenlerle ilişkisi, düşük total ve HDL-kolesterol düzeylerine⁽¹⁵⁾, MS'un yaygınlığına⁽¹⁶⁾ ve nispeten yüksek koroner olay⁽¹⁷⁾ oranına sahip olan Türk toplumunda araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubu TEKHARF kohortunun 2001 yılında İç Anadolu ve Marmara bölgesi taramasına katılanlar arasından sadece aç olarak muayeneye gelen (grubun %81'i), 33-82 yaşları arasındaki (grubun %97'si) kadın ve erkeklerden oluştu⁽¹⁸⁾. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilerek, çalışmaya onay verdiler. Veriler, anketler (kişisel öykü), kardiyovasküler sistemin klinik muayenesi, istirahat elektrokardiyogramı (EKG) ile, alınan kan örneklerinde biyokimyasal analizler ile saptandı. Lipid düşürücü ilaçlar grubun %4'ü (11 erkek ve 22 kadın) tarafından kullanılıyordu .

KKH teşhisi angina pectoris, EKG Minnesota kodları olsun veya olmasın miyokard infarktüsü öyküsü ile kondu⁽¹⁹⁾. Çalışmaya katılan 94 katılımcı KKH, 16'sı ise şüpheli KKH olarak teşhis edildi. Kadınlar arasında, 45 yaşın altındaki herhangi bir yaşta atipik angina KKH teşhisi için yeterli bulunmadı. Kadınlarda izole tipik angina ve erkeklerde atipik angina şüpheli tanı olarak değerlendirildi. Bu kriterler ile minörden büyük "iskemik tipe" EKG değişiklikleri (kodlar: 1.1-2, 4.1-2, 5.1-2, 7.1) tüm hastaların üçte ikisinden fazlasında saptandı. Metabolik sendrom teşhisi ATP III'ün 5 kriterinden 3'ü tespit edildiğinde⁽³²⁾ kondu. Kan basıncı oturur pozisyonda klasik sfigmomanometre ile sağ koldan, 3 dakika ara ile yapılan 2 ölçümün ortalaması alınarak saptandı. Bel, kalça çevresi, kilo ve boy ölçümleri yapıp vücut kitle indeksi hesaplandı. Boy ayakkabısız metre ile ölçüldü, bel çevresi katılımcı ayakta iken ve iç çamaşırı üzerinden hafif ekspirasyon sonrası alt kaburga ile iliak krista arasındaki mesafenin ortasından, kalça çevresi majör trokanter üzerinden

ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKI) vücut ağırlığının (kg) boyun metre olarak karesine bölünmesi ile hesaplandı. Sigara ve alkol kullanımı sınıflandırmasında içmeyenler ve içip de bırakanlar bir grup, içenler diğer grup olarak sınıflandırıldı. Ayda bir veya daha fazla alkol kullanan, alkol kullanıcısı olarak sınıflandırıldı.

Fizik aktivite: 1-beyaz-yaka işçisi, dikiş, nakış, günde 1 km yürüyüş 2- tamirat işçisi, günde 1-2 km yürüyüş, 3-marangoz, yer ve pencere temizliği, kamyon şoförü, 4 km yürüyüş, 4-ağır iş, çiftçilik ve düzenli spor aktivitesi olarak sınıflandırıldı⁽¹⁷⁾.

Bu çalışmada venöz kan, apo CIII ve diğer tüm parametrelerin ölçümü için 11 saat veya daha uzun süreli açlık sonrası alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra bir saat içinde 2000 rpm de 15 dakika santrifüj edilip serum ayrıldı. Örnekler 2-8°C da aynı gün İstanbul'a ulaştırılarak -80°C derin dondurucuya kondu. Apo CIII analizleri için serumlar kuru buzla 18 saat içinde ulaşacak şekilde Münster Klinik Kimya Enstitüsüne gönderildi. Serum apo CIII düzeyleri turbidimetrik immunoassay ile (WAKO C3-HA) Cobas Mira Plus analizöründe çalışıldı. HDL apoCIII, apo B içeren lipoproteinlerin fosfatungstik asit/MgCl₂ ile çöktürülmesinden sonra süpermatanda çalışıldı HDL dışı- apo CIII, total apo CIII'den HDL apo CIII'ün çıkartılmasıyla hesaplandı. Apo CIII kitinin lineeritesi 0-20 mg /dl arasındaydı. Wako'nun I. (apo CIII 4.1 mg/dl) ve II.(apo CIII 7.7 mg/dl) kademe kontrolleri kullanıldı. I. ve II. kademe kontroller için çalışmalar- arası ve çalışma-içi varyasyon katsayısı (CV) sırasıyla %5.3 ve %3.5 ve %4.9 ve %3.2 olarak hesaplandı. Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hsCRP) Behring nefelometre cihazı (Behring Diagnostics) ile nefelometrik olarak çalışıldı. İnsülin kemilüminesan immunoassay cihazı ile (DPC) ölçüldü. Kompleman C3 kadınların sadece bir kısmında nefelometrik olarak ölçüldü. Serum total kolesterol, trigliseridleri, şekeri, HDL-Kol (direkt) Hitachi 902 otoanalizöründe (Roche) çalışıldı. LDL, trigliseridi 400 mg/dl altındaki değerler için Friedewald formülüne göre hesaplandı. Serum apo AI ve apo B turbidimetrik yöntemle (Behring turbidimetresi) ölçüldü. Tüm parametreler için gündengüne ve gün içi CV hesaplandı. Katılımcıların %5-6'sının serumları başka bir laboratuarda da ölçülerek biyokimyasal değişkenler, valide edildi.

Verilerin Analizi

Devamlı değişkenler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Spearman testi kullanılarak korelasyon analizi yapıldı. Yaş ve diğer araya giren (confounding) parametreler için ayarlı KKH olasılık hesapları ve güvenlik aralıkları lojistik regresyon analizi ile hesaplandı. İstatistiksel analizler Epi-Info 2000 programı kullanılarak yapıldı; $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1’de çalışma grubuyla ilgili özellikler erkek ve kadınlar için ayrı ayrı gösterilmektedir. Erkek ve kadınların ortalama yaşı benzerdi (51.6 ± 12). Obeziteye yatkınlık (ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 29.6 kg/m^2) özellikle abdominal obezite (ortalama bel çevresi 93 cm), kadınlarda barizdi, erkeklerde ise buna eğilim saptandı. Kadınlarda yüksek sistolik kan basıncı, her iki cinsten yüksek serum trigliseridleri bu tabloya eşlik etmekteydi. Batı toplumlarıyla karşılaştırıldığında bu

çalışmanın en çarpıcı noktaları arasında, çalışma grubunun düşük total kolesterol (194 mg/dL), LDL kolesterol (123 mg/dL) ve özellikle HDL kolesterol (41 mg/dL) düzeyleri idi. Buna ek olarak sigara içimi erkeklerde (%40), sedanter hayat tarzı ise kadında yaygındı. KKH tanısı konmuş erkek ve kadınlarda ortalama HDLdışı-apoCIII değerleri sırasıyla 6.86 ve 7.16 mg/dL idi ve sağlıklı kişilerden anlamlı şekilde farklı (6.32 ve 6.14 mg/dL) idi. Sigara içen erkeklerin içmeyenlere göre ortalama HDL-kol değerleri 1.6 mg/dL daha düşüktü ($p=0.08$). Çalışmaya katılan kadınlar arasında sigara içen az sayıdaki (sadece 41) kadının HDL-kol düzeyleri daha düşük bulunmadı ($p=0.61$). Toplam 361 erkek ve kadın (%42) metabolik sendroma sahip olarak tanımlandı.

Total-, HDLdışı- ve HDL-apoCIII değerlerinin cinsiyet ve yaşa göre katmanlanmasında total apoCIII değerleri 1.9 ila 39.7 mg/dL arasında değişmekteydi. Medyan değerleri (kartiller aralığı) erkek ve kadınlar için sırasıyla 11.6 (2.1-37.7) ve 11.6 (1.9-39.7) mg/dL idi. Kadınlarla mukayese

Tablo 1: Çalışma grubunun cinsiyete göre nitelikleri (n=859)

	Erkek (n=395)		Kadın (n=464)	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD
Yaşı (yıl)	52.4	12.1	50.8	11.4
VKİ (kg/m ²)	27.5	4.11	29.6	5.3
Bel çevresi (cm)	89.4	9.75	92.9	10.7
Sistolik KB (mmHg)	130.4	22.7	139.5	28.8
Diyatolik KB (mmHg)	81.5	12.9	84.9	14.1
Total kolesterol (mg/dL)	191.1	38.1	197.8	39.7
HDL kolesterol (mg/dL)	37.6	8.8	44.8	10.1
Trigliseridler (mg/dL)	165.0	99.9	137.6	71.5
Glikoz (mg/dL)	85.4	32.3	85.8	34.7
Açlık insulini (mIU/L) (n=333/436)	8.99	9.19	8.84	5.50
Alkol kullanımı (%)	25.0		2.0	
hs-CRP (mg/L) (n=361/429)	4.32	13.3	4.17	5.21
Apo B (mg/dl) (n=235/291)	125.5	39.8	126.9	38.9
Apo CIII (mg/dL)	12.57	5.88	12.53	5.21
HDL apo CIII (mg/dL)	6.20	3.78	6.36	2.99
HDL dışı apo CIII (mg/dL)	6.32	3.11	6.15	30.7
Sigara içen yüzdesi	39.7		8.8	

KB: kan basıncı; hs-CRP: duyarlı C-reaktif protein

edildiğinde erkeklerde, ortalama nonHDLapoCIII düzeyleri yüksek, HDLapoCIII değerleri düşük bulundu. Erkek ve kadınlarda nonHDLapoCIII ortalamaları sırasıyla 6.4 ± 3.0 ve 6.23 ± 2.34 mg/dL idi . Erkek ve kadınlarda medyan değerler ve aralıkları sırasıyla 5.85 (0.35-23) ve 5.7 (0.2-22.2) mg/dL olarak bulundu.

Tablo 2’de erkek ve kadınlarda, dekadlara göre total ve HDLdışı-apoCIII düzeyleri bildirilmektedir. Erkeklerde HDL- ve HDLdışı-apoCIII, yaşla zayıf bir ters orantı sergiledi (sırasıyla $r = -0.10$ ve -0.13 , $p < 0.01$) ve 50 yaşın üzerinde anlamlı bir biçimde düşüş gösterdi; kadınlarda ise yaşla daha güçlü bir artış gösterdi (sırasıyla $r = 0.22$ ve 0.17 , $p < 0.001$). Normolipemik (trigliserid < 150 mg/dL) 213 erkekte ortalama HDLdışı- apoCIII düzeyleri 4.8 mg/dL iken, hipertrigliseridemik 175 erkekte 8.33 mg/dL olarak bulundu. Benzer rakamlar 461

Tablo 2: Total ve HDL dışı apo C-III konsantrasyonlarının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

	Total apo C-III			HDL dışı apo C-III		
	n	Ortalama	SD	n	Ortalama	SD
Erkek	396	12.58	5.87	393	6.39	3.02
30-39 yaşı	69	12.82	6.06	67	6.42	2.89
40-49 yaşı	115	13.14	6.18	114	6.82	3.46
50-59 yaşı	93	13.50	6.29	93	6.74	2.76
60-69 yaşı	79	11.24	4.28	79	5.79	2.76
> 70 yaşı	40	11.09	5.80	40	5.54	2.72
Kadın	465	12.55	5.20	393	6.23	2.94
30-39 yaşı	86	10.66	4.52	86	5.30	2.99
40-49 yaşı	152	12.18	4.90	151	6.10	2.79
50-59 yaşı	105	12.97	5.08	105	6.50	2.73
60-69 yaşı	90	13.56	5.44	90	6.76	3.11
> 70 yaşı	32	15.22	6.16	32	6.97	3.13

Tablo 3: 859 Türk erişkininde total apo C-III, HDL apo C-III ve HDL dışı apo C-III ile diğer risk parametreleri arasındaki parsiyel korelasyon katsayısı (r)

	Total apo CIII				HDL apo CIII				HDL dışı apo CIII			
	Erkek		Kadın		Erkek		Kadın		Erkek		Kadın	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaşı	-0.13	*	0.25		-0.09	AD	0.23		-0.14	*	0.22	
VKI (kg/m ²)	0.24		0.17		0.20		0.11	**	0.21		0.18	
Bel çevresi (cm)	0.24		0.23		0.23		0.17		0.19		0.23	
Trigliseridler (mg/dL)	0.82		0.74		0.73		0.62		0.74		0.70	
Total kolesterol (mg/dL)	0.52		0.46		0.48		0.47		*0.42		0.35	
HDL kolesterol (mg/dL)	-0.17		-0.10	**		AD		AD	-0.28		-0.27	
Apo B (mg/dL)	0.42		0.41		0.37		0.40		0.36		0.33	
Total apo CIII (mg/dL)					0.90		0.88		0.89		0.88	
HDL apo CIII (mg/dL)	0.90		0.88						0.49		0.55	
HDL dışı apo CIII (mg/dL)	0.83		0.88		0.64		0.57					
Kan şekeri (mg/dL)	0.23		0.21		0.26		0.22		0.12	**	0.14	*
Sistolik KB (mmHg)	0.08	AD	0.31		0.10	**	0.25			AD	0.29	
Diyastolik KB (mmHg)	0.22		0.23		0.21		0.17		0.16		0.24	
CRP (mg/L) ^a		AD	0.23			AD	0.11	**		AD	0.25	
Alkol kullanımı durumu	0.20	AD		AD	0.19			AD	0.16	*		AD
Sigara içimi durumu ^b	-0.13		-0.09	**	-0.07	AD	-0.06	AD	-0.16		-0.10	**
Fizik aktivite dilimi		AD	-0.16			AD	-0.21			AD	-0.08	AD
Açlık insülini (mIU/L) ^a	0.29		0.22		0.16		0.14	*	0.20	*	0.24	

KB kan basıncı; AD anlamlı değil; farklı bir açıklama yoksa $p < 0.001$; * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$

^a Tablo 1 de verilen katılımcı sayısı

^b sigara içen, eskiden içip bırakan, sigara içmeyen

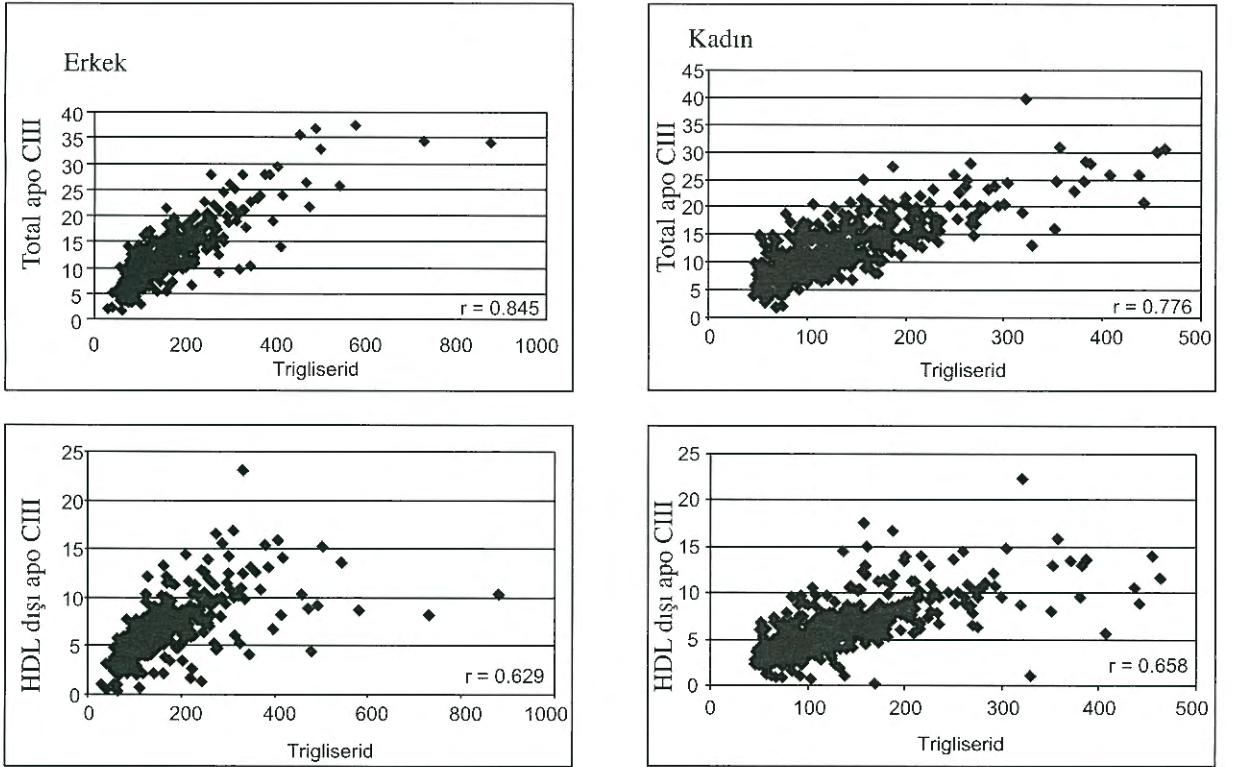
kadın için 5.03 ve 8.72 mg/dL idi (hep $p < 0.001$). Apo CIII düzeylerinin diğer risk faktörleri ile bağıntıları Tablo 3’de total-, nonHDL- ve HDLapoCIII düzeylerinin erkek ve kadınlarda ölçülen 15 değişken ile ilişkileri gösterilmektedir. Her iki cinste de HDLdışı- ve HDL apoCIII düzeyleri hem total apo CIII ($r \sim 0.89$) ile, hem de birbirleriyle yüksek korelasyon gösterdi ($r = 0.49$ ve 0.55 , $p < 0.001$). Böylece her iki apoCIII alt fraksiyonu da iki cinste lipidlerle, lipoproteinlerle, apo B, glikoz, antropometrik ölçütler, diyastolik kan basıncı ve insülin ile ve HDLdışı apoCIII ise sigara durumu ile ters bağıntı sergiledi. Erkeklerde Apo CIII’ün her iki fraksiyonu da alkol alım sıklığı ile ilişkili bulunurken, kadınlarda total – ve HDL- apo CIII fizik aktivite dilimi ile ters bağıntı bulundu. Duyarlı CRP, sadece kadınlarda her iki apo CIII fraksiyonu ile anlamlı ilişki gösterdi. Kadınlarda kompleman C3 her iki apo CIII fraksiyonu ile güçlü bağıntı gösterdi.

Trigliserid konsantrasyonlarının total ve HDLdışı apoCIII değerleri ile erkek ve kadınlarda sergilediği çok güçlü korelasyon ($r = 0.66$ ila 0.89) Şekil 1’de grafik biçimde izlenebilir.

HDLdışı apo CIII belirleyicileri

İki-değişkenli lineer regresyon analizi ile sigara, yaş ayarı yapıldıktan sonra, nonHDLapo CIII sadece erkeklerde anlamlı olmak üzere iki cinste de ters ilişki gösterdi ($p < 0.001$). Erkeklerde alkol kullanımı HDLdışı apoCIII düzeylerinde anlamlı artışlara ($p < 0.005$) neden oldu.

Çok-değişkenli lineer regresyon analizi ile yaş, sigara içimi, alkol kullanımı, bel çevresi, trigliseridler, ve apo B’yi içeren bir modelde, trigliseridler her iki cinste de kuvvetli bir ilişki sergiledi. Buna ek olarak erkeklerde yaş, sigara içimi ve alkol kullanımı ($p < 0.001$ son iki değişken için); kadınlarda apo B ($p < 0.001$) non HDL apo CIII düzeyleri ile bağımsız birer ilişki sergiledi.



Şekil 1: Türk erkek ve kadınlarda total ve HDL dışı apolipoprotein C-III değerleri ile trigliserid değerlerine ilişkin korelasyonu gösteren grafik

Apo CIII ile hipertrigliseridemik hiperapo B ilişkisi

Hipertrigliseridemik hiperapo B'li hastaların daha yüksek koroner riske sahip olduğu görüşü hakimdir⁽¹³⁾. Total apo CIII'nin (>14 mg/dL) artmış trigliserid (>130 mg/dL) ile birlikte artmış apo B'yi (>120 mg/dL) öngörebilme doğruluğu araştırıldığında, şu sonuçlar elde edildi: Apo CIII, trigliseridler ve apo B'nin serum düzeyleri ölçülen 350 katılımcıda, düşük apo CIII düzeyleri (<14.0 mg/dL) hipertrigliseridemik hiperapo B'nin yokluğunu %89 negatif öngördürücü değerle belirledi. Tersine, 14.0 mg/dL'nin üzerindeki değerler hipertrigliseridemik hiperapo B'yi %70 hassasiyetle belirledi. Hipertrigliseridemik hiperapo B için toplam öngördürücü değer %77 idi. Hipertrigliseridemik hiperapo B için iki değişkenli regresyon analizinde apo CIII'ün 14 mg/dL değerlerinin daha düşük değerlere göre OO 12.5 (%95 güvenlik aralığı 7.14-21.8) olarak bulundu. Benzer bir şekilde nonHDLapoCIII ve HDLapoCIII için 7 mg/dL sınırı çok yüksek yaş ayarlı OO verdi [sırasıyla 13.8 (%95 CI:7.75-24.6 ve 10.1 (%95 CI : 5.89-17.4)]

Erkek ve kadın katılımcılar bir arada tutulduğunda, serum trigliserid ve HDLdışı- apoCIII KKH olasılığı için mukayese edildi. Yaş ayarlaması yapıldıktan sonra, trigliseridler anlam ifade etmeyen bir OO (1.53), HDLdışı- apo CIII ise sınırdan anlamlı (1.88; p=0.095) bir OO gösterdi.

Metabolik sendrom belirteci olarak apo CIII

Tablo 4, %42'si metabolik sendrom teşhisi konmuş olan 860 erkek ve kadında, total apo CIII ve her iki unsurunun metabolik sendromla ilişkisini göstermektedir. Yaş kontrollü iki-değişkenli her model, HDLdışı- apoCIII daha iyi olmak üzere, her iki apo CIII parametresini metabolik sendromla anlamlı bir bağıntı içinde gösterdi. Metabolik sendrom için erkek ve kadında yaş ayarlı OO, HDLdışı- apoCIII'ün <4.8 mg/dL değerlerine göre, >7 mg/dL' lik düzeylerinin 4.66 (%95 CI:3.43-6.32), 1 standart sapma için hazard oranı da 2.5 kat olarak bulundu.

Tablo 4: Apo CIII'ün metabolik sendromla bağıntısı (yaş ve cinsiyet ayarlı)

Değişken	P=	Eksp β	%95 CI
Erkek (n=396)			
Yaş (yıl)	0.200	1.021	0.994;1.032
Total apo CIII	0.000	1.196	1.138;1.253
HDL apo CIII	0.000	1.286	1.186;1.394
HDL dışı apo CIII	0.000	1.334	1.224;1.455
Kadın (n=465)			
Yaş (yıl)	0.000	1.033	1.016;1.051
Total apo CIII	0.000	1.173	1.120;1.228
HDL apo CIII	0.000	1.200	1.115;1.291
HDL dışı apo CIII	0.000	1.362	1.250;1.483

Model 361 metabolik sendromlu denekten oluşmaktaydı (erkek: 139, kadın:222)

Apo CIII'lerin KKH riski için Odds oranları

HDLdışı- apoCIII değerleri, her iki cins birlikte dörttebir dilimlere ayrıldığında, kadınlarda KKH için OO, en alt kartile göre en üst kartilde 3.2 kat yüksek bulundu (p=0.012; Tablo 5) Bununla birlikte, total apo CIII de olduğu gibi yaş ayarı yapılması ile OO'daki anlamlılık kayboldu. Erkeklerde ise, yaş ve LDL-kol ayarından sonra dahi, HDLdışı ve total apo CIII'deki trend anlamını korudu (sırasıyla p=0.002 ve 0.045 ve OO'ları 8.87 ve 3.88). HDLapo CIII kartilleri KKH için kadında anlamlı ilişki göstermezken, erkeklerde anlamlı bir zayıf ilişki (2.7 [1.005;7.25]) sergiledi. Yaş, LDL-kol, HDL-kol'ü içeren lojistik regresyon modellerinde, total ve HDLdışı- apoCIII'ün prevalan KKH olasılığı ile ilişkilerinin belirlenmesinde, adı geçen değişkenler sürekli değişken olarak da kullanıldı (Tablo 6). Kadınlarda yaştan hariç başka bir değişken anlamlılık düzeyine ulaşamadı; LDL-kol sınırdaki anlamlılık düzeyinde morbiditeyle bağımsız olarak ilişkili idi. Erkeklerde yaş dışında, LDL-kol ve HDL-kol düzeylerinden bağımsız olarak, iki apo CIII değişkeni KKH ile ilişkili bulundu. Erkeklerde hazard oranı HDLdışı apoCIII'de 1 SD (3 mg/dL) için ve total apo CIII'de 1 SD (6 mg/dL) için sırasıyla 1.60 ve 1.50 olarak bulundu

Tablo 5: Total ve HDL dışı apo CIII kartillerine göre Odds oranları. Erkeklerde yaş ve LDL-kol ayarlı (kadınlarda ayarlı)

Düzyer mg/dl	HDL dışı apo CIII		Total apo CIII		
	OO	%GA	Düzyer mg/dl	OO	%GA
Erkek					
≥8.0	8.87	2.64;29.8	≥15.4	3.88	1.32;11.4
5.81-7.99	3.67	1.11;12.1	11.6-15.3	3.61	1.33;9.8
4.41-5.8	6.69	2.17;20.6	8.4-11.5	3.43	1.24;9.5
≤4.4	1		≤8.4	1	
Kadın					
≥7.61	3.22	1.29;8.01	≥15.2	2.54	1.003;6.42
5.70-7.6	1.50	AD	11.7-15.2	1.81	AD
4.5-5.69	1.83	AD	9.0-11.6	1.16	AD
≤4.4	1		≤8.9	1	

CI %95 güven aralığı; AD anlamlı değil

Model 393 erkek ve 463 kadın (KKH sayısı 51 ve 43) içermektedir

Tablo 6: Sürekli değişken olarak apo CIII'ün prevalan KKH ile ilişkisi (yaş ve LDL-ve HDL-kol için ayarlı)

	P=	Eksp β	%95 CI
Erkek (n=391)			
Yaş (yıl)	0.000	1.121	1.084;1.159
LDL Kol ve HDL Kol	>0.3	1.004/0.984	AD
Total apo CIII (mg/dl)	0.018	1.069	1.011;1.131
HDL dışı apo CIII	0.000	1.171	1.051;1.306
Kadın (n=462)			
Yaş (yıl)	0.000	1.126	1.084;1.170
LDL Kol (mg/dL)	0.153	1.008	0.997;1.018
HDL Kol (mg/dL)	0.374	0.986	AD
Total apo CIII	0.697	1.013	AD
HDL dışı apo CIII	0.584	1.033	AD

Model KKH 94 katılımcı içermekteydi (erkek: 51, kadın: 43)

TARTIŞMA

Bu kesitsel topluma dayalı çalışma, metabolik sendrom prevalansı yüksek olan toplumumuzda apo CIII düzeylerinin TZL'in belirteci olarak ve KKH riskini belirlemede klinik yararlılığını incelemiştir. Apo CIII düzeyleri ve koroner riski inceleyen çalışmalar arasında bu çalışma bugüne kadar kadınlarda yapılmış en büyük, erkeklerde ise ikinci

büyük çalışmadır. Bu çalışmanın önemli bulgularından biri, yüksek apo CIII düzeylerinin, metabolik sendrom dahil kötü risk profiline ilgili çeşitli faktörlerin iyi bir korelatı ve erkeklerde KKH olasılığının kuvvetli belirleyicisi olduğudur. Ortalama total apo CIII düzeyleri, 32 yaş üzerindeki erkeklerde ve kadınlarda eşdeğerde (12.6 mg/dL) bulunmuş, HDL- ve HDLdışı apoCIII düzeylerinde iki cins arasında anlamlı fark kaydedilmemiştir. Bu değerler Batılı toplumlardakinden %10-20 yüksek sayılabilir. PROCAM çalışmasına iştirak eden 61 erkek ve 58 kadında total apo CIII değerleri sırasıyla 8.9 ±2.3 ve 10.2 ±1.9 mg/dL olarak bulunmuş, ancak altgrupları ile ilgili ölçümler belirtilmemiştir⁽²⁰⁾. Başka bir çalışmada total-, HDL- ve HDLdışı apoCIII düzeyleri sırasıyla 12.2 ±1.3, 6.2 ±0.5 ve 6.0 olarak, fakat tip III ve tip IV hiperlipidemili hastalarda, belirtilen düzeylerin 3 katından fazla olduğu bulunmuştur⁽²¹⁾. CARE çalışmasında ortalama HDL apo CIII ve HDLdışı apo CIII düzeyleri sağlıklı görünen kontrollarda (n=370) sırasıyla 5.3 ve 6.1 mg/dL bulunmuş ve koroner hastalarda (n=418) ise sadece biraz daha yüksek düzeyler saptanmıştır⁽⁵⁾.

Çalışmamızda normo ve hipertrigliseridemili bireylerde, ortalama HDLapoCIII ve HDLdışı apoCIII düzeyleri birbirine yakın bulunmuştur. Bu gözlem, normotrigliseridemik bireylerde apoCIII'ün önemli kısmının HDL'ye bağlı, hipertrigliseridemili bireylerde ise TZL'e bağlı olduğunu bildiren çalışmalardan^(21,22) ayrılık göstermektedir. Bizim çalışma grubumuzda, HDLapoCIII düzeylerini 2.2 ile 6.3 mg/dL arasında bildiren çalışmalardan, yüksektir.⁽²³⁾. Yüksek düzeyler, HDL apoCIII değerlerinin serumların derin dondurucuda saklanması sonucu TZL zarar görmesi sonucu daha yüksek ölçülmesinden kaynaklanabilir. Çöktürme aşamasında çökemiyen apoCIII, süpernatanda kalan HDL fraksiyonuna eklenebilir. Ancak gözlemlerimiz bunun anlamlı sınırdan olamayacağını ortaya koymaktadır. Dondurulup çözülmüş serumlardaki HDL-kolesterolde çöktürmeden kaynaklanan yüksek ölçümler sistematik olarak %4.4'ü geçmedi. Total- ve HDLdışı apoCIII yüksek bir hazard

oranıyla^(2,5) metabolik sendromun mükemmel bir belirteci görünümündedir. Yüksek apo CIII düzeyleri, sakıncalı kardiyovasküler riskle ilişkili olan hipertrigliseridenik hiperapoB⁽²⁴⁾ için de yüksek öngördürücü değerler göstermektedir. Bu ilişkiler cinsiyetten bağımsız olup apo CIII'ün TZL'in ana ögesi olmasından, TZL metabolizmasının iyi bir belirteci olmasından⁽¹⁾ ve LPL'ı baskılamasından kaynaklansa gerekir. Bizim kohortumuzda total- ve nonHDLapo CIII serum trigliseridleriyle diğer çalışmalarda VLDL ve LDL-apoCIII ile saptanmış ilişki gibi güçlü bir bağıntı gösterdi^(5,25). Apo CIII'ün LPL^(24,25) ve hepatik trigliserid lipaz⁽²⁶⁾ aktivitesini baskılamasından dolayı, bu ilişki şaşırtıcı değildir. NonHDL apo CIII'ün küçük TZL kalıntıları yerine büyük TZL kalıntılarının birikmesini yansıtmaması, plazma ve TZL apo CIII düzeylerinin katabolizmayla değil de, üretimle belirlendiğini ima etmektedir. Ek olarak apo CIII TZL'in LPL'ya bağlanması⁽²⁷⁾ ve TZL'in karaciğer tarafından apo E aracılı alınıması⁽²⁸⁾, ve de lipolizle uyarılan reseptörü inhibe etmektedir⁽²⁹⁾. Türk erişkinindeki yüksek apoCIII düzeylerinin hepatik lipazı inhibe etmesi beklenmekteyken, Bersot ve ark⁽³⁰⁾ Türklerde hepatik lipaz aktivitesinin yüksek olduğuna ilişkin bulgularını yayınlamışlardır. Total- ve HDLdışı apoCIII düzeyleri, yaş, LDL-kol ve HDL-kol ayarları yapıldıktan sonra hazard oranlarının 1.5 ve 1.6 olduğu erkeklerde koroner riske katkı yapmaktadırlar. Bu TEKHARF kohortunda metabolik sendromun koroner hastalık riskine yaptığı 1.7 hazard oranı ile karşılaştırılabilir.⁽¹⁶⁾ Bu çalışmada bulunan OO, CARE Çalışmasındaki 2.3 relatif riskten daha yüksektir⁽⁵⁾. On iki anjiyografik çalışmanın metaanalizinde, LDL-kol düzeylerinin düşürülmesi için ilaç tedavisi verilen hastalarda hastalık ilerlemesinin en önemli belirtecinin apo CIII olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾. CARE Çalışması içinde bir vaka-kontrol çalışması⁽⁵⁾ ilerideki koroner olayları belirlemede LDL-kol ve HDL-kol ayarlanmasından sonra dahi, VLDL+LDL ile taşınan apoCIII'ün VLDL-apoB'den sonra en iyi bağımsız belirteci olduğunu ortaya çıkartmıştır.

CLAS çalışmasında ilaç tedavisi görenlerde yapılan iki-yıllık takipte HDLapoCIII, koroner aterosklerotik lezyonların ilerlememesinin belirteci olduğunu göstermiştir⁽¹⁴⁾. Türk erkeklerinde HDLdışıapoCIII'ün koroner hastalık için ayırıcı kuvvetinin total kolesterol/ HDL-kol oranı da olmak üzere diğer bütün lipid parametrelerinden yüksek olması dikkat çekicidir.

Türk kadınında ise apoCIII parametrelerinin üst kartilleri KKH olasılığı ile ilgili bulunduysa da bu ilişki yaş ve LDL-kol'den bağımsız değildi. Kadınlarda KKH teşhisinde daha az güvenilirlik ve KKH vakalarının sayıca az olması yeterince izah edici nedenler değildir. Cinsler arası bu ayrılık iyi açıklanamaz fakat Türk kadınında erkeğe göre önemli bir risk bakiyesi LDL-kol ve inflamasyonla ilgili hsCRP'den kaynaklanabilir⁽¹⁶⁾.

Sonuç olarak, KKH risk belirlemede serum HDLdışıapoCIII, trigliseridlerden daha üstün görünmektedir. Total apoCIII değerleri ile birlikte erkeklerde, LDL-kol ve HDL-kol düzeylerine ek olarak, KKH olasılığı ile ilgili ek bilgi verebilmektedir.

TZL metabolizmasında apoCIII'ün rolünün ve fibratların apo CIII mRNA düzeylerini PPAR⁽³⁴⁾ aktivasyonu ile düşürerek karaciğer apo CIII sentezini⁽³¹⁾ düşürdüğünün bilinmesinin terapötik anlamı olabilir. HDLdışıapoCIII düzeyleri metabolik sendromlu kişilerin saptanmasında ve erkeklerde primer koruma için koroner risk belirlemede kullanılmaya uygun görünmektedir. Total apo CIII ve özellikle HDLdışı apo CIII'ün erkeklerde prevalan KKH'mın LDL-kol ve HDL-kol'den bağımsız bir belirteci ve her iki cinste metabolik sendromun bağımsız belirteci olduğu yargısına varılabilir.

Teşekkür: Çalışma ekibindeki Dr B. Erer ve Dr Ö. Başar'a, ve kısmi destekleri için Pfizer ve Astra (İstanbul) firmalarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Wang C, McConathy WJ, Kloer HU, Alaupovic P: Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins.

- J Clin Invest 1985;75:384-90
2. Sehayek E, Eisenberg S: Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low-density lipoprotein receptor pathway. *J Biol Chem* 1991;266:18259-67
 3. Uiterwaal CSPM, Grobbee DE, Witteman JCM, et al: Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1994;121:576-83
 4. Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, et al.: Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1829-38
 5. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al: VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000;102:1886-92
 6. Luc G, Fievet C, Arveiler D, et al: Apolipoproteins C-III and E in apo-B- and non-apo-B-containing lipoproteins in two populations at contrasting risk for myocardial infarction: the ECTIM study. *J Lipid Res* 1996;37:508-17
 7. Waterworth DM, Talmud PJ, Luan J, et al: Variants in the APOC3 promoter insulin responsive element modulate insulin secretion and lipids in middle-aged men. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1637:200-6
 8. Talmud PJ, Hawe E, Martin S, et al: Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *Hum Mol Genet*. 2002;11:3039-46
 9. Minihane AM, Finnegan YE, Talmud P, Leigh-Firbank EC, Williams CM: Influence of the APOC3 -2854T>G polymorphism on plasma lipid levels: effect of age and gender. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1583:311-4
 10. Li WW, Dammerman MM, Smith JD, Metzger S, Breslow JL, Leff T: Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1995;96:2601-5
 11. Devlin CM, Prenger VL, Miller M: Linkage of the apo CIII microsatellite with isolated low high-density lipoprotein cholesterol. *Hum Genet* 1998;102:273-81
 12. Tilly P, Sass C, Vincent-Viry M, Aguillon D, Siest G, Visvikis S: Biological and genetic determinants of serum apoC-III concentration: reference limits from the Stanislas Cohort. *J Lipid Res*. 2003;44:430-6
 13. Thompson GR: Angiographic evidence for the role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19Suppl H:H31-6
 14. Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham E, et al: Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and coronary bypass grafts. Lipid and nonlipid factors. *Circulation* 1990; 81:470-6
 15. Mahley RW, Palaoğlu E, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36:839-59
 16. Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, Erer B, Toprak S, Sansoy V: Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels – a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165:285-92
 17. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10
 18. Onat A, Hergenc G, Sansoy V, et al: Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 2003;168:81-9
 19. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ: Cardiovascular Survey Methods, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982;124-7
 20. von Eckardstein A, Holz H, Sandkamp M, Weng W, Funke H, Assmann G: Apolipoprotein C-III (Lys58—Glu): Identification of an apolipoprotein C-III variant in a family with hyperalphalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1991;87:1724-31
 21. Marcoux C, Tremblay M, Fredenrich A, Davignon J, Cohn JS: Lipoprotein distribution of apolipoprotein C-III and its relationship to the presence in plasma of triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Metabolism* 2001; 50:112-9
 22. Batal R, Tremblay M, Barrett PHR, et al: Plasma kinetics of apoC-III and apoE in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects: *J Lipid Res* 2000;41:706-18
 23. Fredenrich A, Giroux LM, Tremblay M, Krimbou L, Davignon J, Cohn JS: Plasma lipoprotein distribution of apoC-III in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects: comparison of the apoC-III to apoE ratio in different lipoprotein fractions. *J Lipid Res* 1997;38:1421-32
 24. Sniderman A, Scantlebury T, Cianflone K: Hypertriglyceridemic hyperapoB: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia

- in type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 2001; 135:447-59
25. Krauss RM, Herbert PM, Levy RI, Frederickson DS: Further observations on the activation and inhibition of lipoprotein lipase by apolipoproteins. *Circ Res* 1973;40:3-11
 26. Kinnunen PKJ, Ehnholm C: Effect of serum and C apoproteins from very low density lipoproteins on human postheparin plasma hepatic lipase. *FEBS Lett* 1976;65:354-7
 27. van Barlingen HH, de Jong H, Erkelens W, de Bruin TWA: Lipoprotein lipase-enhanced binding of human triglyceride-rich lipoproteins to heparan sulfate: modulation by apolipoprotein E and apolipoprotein C. *J Lipid Res* 1996;37:754-63
 28. Clavey V, Lestavel-Delattre S, Copin C, Bard JM, Fruchart J-C: Modulation of lipoprotein B binding to the LDL receptor by exogenous lipids and apolipoproteins CI, CII, CIII and E. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:963-71
 29. Mann CJ, Toussard AA, Yen FT, et al: Inhibitory effects of specific apolipoprotein C-III isoforms on the binding of triglyceride-rich lipoproteins to the lipolysis-stimulated receptor. *J Biol Chem* 1997;272:31348-54
 30. Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, et al: Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. *J Lipid Res* 1999;40:432-8
 31. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, et al: Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase: a potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *J Clin Invest* 1995;95:705-12
 32. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Publication No. 01-3670, May 2001