

Marmara Bölgesi Kohortunda Apolipoprotein C-III Düzeyleri ve Diğer Risk Faktörleri ile İlişkileri

Prof. Dr. Altan ONAT, Dr. Köksal CEYHAN, Doç. Dr. Gülay HERGENÇ, Ömer UYSAL, Dr. Beytullah YILDIRIM, Prof. Dr. Vedat SANSOY, Doç. Dr. İbrahim KELEŞ, Uz. Dr. Ali ÇETİNKAYA
Türk Kardiyoloji Derneği, İ.Ü. Cerr. ve İstanbul Tıp Fakülteleri, Kardiyoloji Enstitüsü ve S. Ersek GKDC Merkezi, İstanbul

ÖZET

TEKHARF çalışmasının Marmara bölgesi örnekleminin bir rastgele bölümünde kesitsel yapılan bu çalışmada, 259 erkek ve kadında (ortalama yaş 50 ± 12) trigliserid zengin lipoprotein (TZL) metabolizmasını yakından etkileyen apolipoprotein C-III (apoCIII) düzeyleri incelendi. Total apoCIII ve HDL-apoCIII türbidimetrik kit ile otoanalizörde ölçüldü; HDL dışı-apoCIII hesaplandı. Diğer risk parametreleri ve koroner kalp hastalığı (KKH) tanısı, TEKHARF çalışmasının mutad yöntemleriyle belirlendi.

Ortalama HDL dışı-apo CIII normolipidemik (trigliserid < 200 mg/dl) 72 erkek ve 84 kadında sırasıyla 7.8 ± 3.2 ve 7.7 (3.6 mg/dl iken, hipertrigliseridemik erkek ve kadınlarda sırasıyla 17.6 ± 6.6 ve 16.3 ± 6.7 mg/dl olarak bulundu. HDL'ye bağlı apoCIII normolipidemik kişilerde sırasıyla 0.83 ± 0.5 ve 1.0 ± 0.5 mg/dl, yüksek trigliseridli erkek ve kadınlarda 0.94 ± 0.5 mg/dl idi. Batılı toplumdakilere kıyasla, HDL dışı-apoCIII konsantrasyonlarının bizde yarı yarıya yüksek olmasına karşılık, HDL'ye bağlı apoCIII hem mutlak, hem de nisbi olarak düşüktü. Bu gözlem, örnekleme apoCIII'ün HDL'den apoB içeren lipoproteinlere göçtüğüne işaret etmektedir. HDL dışı-apoCIII her iki cinsiyette - başta trigliserid ve apo B olmak üzere - lipid, lipoproteinler, antropometrik ölçümler ve kan basıncı ile ve kadınlarda C-reaktif protein ile iyi korelasyon gösterdi. Her iki apoCIII bölümü de koroner riski anlamlı biçimde yükler gibi görünmedi.

Sonuç olarak toplumumuz erişkinleri, HDL'den VLDL'ye büyük bir apoCIII dağılım kusuru ile karakterize olan bir TZL metabolizması bozukluğu sergilemektedir. HDL dışı-apoCIII ile TZL arasında güçlü bir bağın da gösterildiği toplumumuzda, bu sakıncalı görünen profilin gerçekten KKH olasılığını etkileyip etkilemediği sorusu, daha geniş katılımcıya dayanan ilerki çalışmaları beklemelidir.

Anahtar kelimeler: Apolipoprotein C-III, koroner arter hastalığı, HDL, trigliserid zengin lipoproteinler

Plazma apo CIII düzeyleri sağlıklı kişilerde ve hipertrigliseridemik hastalarda trigliserid düzeyleri ile doğrusal ilişki göstermektedir (1,2). Yüksek apo CIII düzeyleri ile hipertrigliseridemi ilişkisinin kanıtı ilk olarak CIII gen polimorfizmi ve transgenik sıçanlar-

la yapılan çalışmalardan gelmiştir (3). Epidemiyolojik ve klinik çalışmaların metaanalizleri kan trigliseridinin koroner kalp hastalığı (KKH) için erkeklerde, kadınlarda ve tip II diyabetiklerde bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamıştır (4).

Karaciğer ve barsak tarafından sentezlenen apo CIII 79 amino asitlik, 8.8 kD'luk küçük bir glikoprotein-dir (5). Apo C3 geni 11. kromozomda apo A1 ve apo A4 geni arasında bulunmaktadır (6). Apolipoprotein CIII plazmada şilomikron, VLDL ve HDL lipoprotein partikülleri ile ilişkilidir ve trigliserid zengin lipoproteinler (TZL) ile HDL arasında gidip gelmektedir (7). Miktarca şilomikronların birinci, VLDL'nin ikinci, HDL'nin dördüncü apolipoproteinidir. Apo CIII normolipidemik kişilerin VLDL proteininin %26'sını, HDL proteininin %2'sini oluşturmaktadır (8). Normolipidemiklerde apo CIII'ün büyük kısmı HDL'ye bağlı iken (HDL apoCIII), hipertrigliseridemik bireylerde daha fazla TZL'lere bağlıdır (HDL dışı-apoCIII) (9).

Plazmada apoCIII düzeylerinin artması azalmış CIII katabolizmasından değil, artmış Apo CIII sentezinden kaynaklanmaktadır. Hayvan deneyleri apo CIII geninin ekspresyonunun insülin tarafından inhibe edilerek düzenlendiğini göstermiştir ve bu bölgedeki polimorfizm apo CIII geninin insülin tarafından düzenlenmesini etkilemektedir. Apo CIII promoter bölgesinde oldukça sık rastlanmakta olan polimorfizm, hipertrigliseridemiye katkıda bulunabilecek ana etkenlerden biri olmaya namzettir (10). Apo CIII geni karaciğerde gen ekspresyonu düzenlenmesinde rol oynayan hepatosit nükleer faktör (HNF)-4alfa'nın da hedef genlerinden biridir (11). Hepatik nükleer faktör 3 (HNF-3) de apo CIII geninin insülin cevap elemanına (IRE) bağlanmaktadır (12) Apo AI ile birlikte CIII eksikliği de hem trigliserid zengin lipoproteinler, hem de HDL metabolizmasını etkilemektedir

(13,14). TZL'in artmış katabolizması, artmış LDL formasyonu ve HDL'nin diskoidal yapıdan olgun hale geçişinin gecikmesi gibi etkileri saptanmıştır (15).

Henüz fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, apo CIII trigliserid zengin (TZL) lipoproteinlerin lipolizini lipoprotein lipazı (LPL) inhibe ederek yavaşlatmakta ve plazma trigliserid düzeylerinin artmasına sebep olmaktadır (8). Apo CIII, lipoprotein lipazı (LPL) inhibe ederek TZL lipolizini etkilerken, bir yandan da VLDL ve şilomikronların üzerindeki apo E'nin yerine geçerek bu lipoprotein partiküllerinin reseptörlerce alınmasını yavaşlatmaktadır (2,15). Apo CIII, TZL ve kalıntı partiküllerinin LDL reseptörüne, lipoliz ile stimüle olan reseptöre ve hücre yüzeyi glikozaminoglikanlarına bağlanmasını önlerken LDL reseptörü ile ilgili proteine (LRP) bağlanmalarındaki etkisi ile ilgili çelişkili bilgiler bulunmaktadır (16).

Düşük total ve HDL- kolesterol değerlerine sahip, yüksek hepatik lipaz (HL) aktivitesi tespit edilmiş, insülin rezistansına yatkınlığı olan ve yüksek KKH prevalansı olan Türk halkında daha önce apo CIII değerleri ölçülmemiştir. Türk halkında diğer toplumlara göre düşük bulunan HDL düzeyleri ve HDL dışı (non HDL) lipoproteinler ile apo CIII düzeylerinin ilişkilerini saptamak amacı ile, Türkiye'nin Batı bölgelerini temsil eden bir grupta apo CIII düzeyleri ölçülmüştür.

POPÜLASYON ve YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen 30 yaşın üzerindeki 129 kadın, 130 erkek, 259 birey çoğunlukla Marmara bölgesinde yaşayan ve 1990 yılından beri takip edilen TEKHARF kohortunun bir alt grubudur. Bu grup cinsiyet, yaş kırsal-kentsel dağılım olarak farklılık göstermektedir. Fizik aktivite, sigara, aile geliri, kullanılan ilaçlar, geçirilen hastalıklar katılımcılarla birlikte ekip elemanlarınca anket formlarına işlendi. Sigara kademeleri hiç kullanmamış, halen kullanmakta veya bırakmış olarak; fizik aktivite ise, deneğin kendi tarafından 1. derece: memur, dikiş-örgü, günde 1 km'den az yürüyüş 2. derece: tamirci, ev işi, günde 1-2 km yürüyüş, 3. derece: marangoz, usta, kamyon şoförü, yer ve cam temizliği, günde 4 km yürüyüş, 4. derece: ağır iş, çiftçilik, düzenli spor şeklinde belirlendi. Kardiyovasküler sistem fizik muayene ve istirahat EKG'ı ile tarandı. Kan basıncı hasta beş dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonunda sağ koldan 3 dakika ara ile 2 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Bel çevresi ve kalça genişliği sadece iç çamaşırı ile ayakta ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Kesin KKH tanısı için: a) yeni miyokard infarktüsü (anamnez veya EKG sekeli), b) erkeklerde tipik angina, c) miyo-

kard iskemisi (4.1-2, 5.1-2 veya 7.1 Minnesota kodları (17) veya d) yeni hastalık için koroner bypass ya da intrakoroner girişim yapılmış olması; şüpheli KKH: a) menopozda ya da 45 yaş üzeri olma şartı aranan kadınlarda tekbaşına tipik angina, b) erkeklerde atipik angina, c) her iki cinsiyette eski taramalarda tipik angina öyküsü elde edilmişken, son taramada bunun yok olarak ya da atipik olarak değerlendirilmesi kriterleri alındı. Kadınlarda atipik angina varlığı (iskemik EKG değişiklikleri ile desteklenmemesi durumunda) KKH olarak sayılmadı.

Katılımcılar tarama takibine ve dolayısı ile kan alınmasına (%59) 12 saat açlık, (%22) post-prandiyal 2. saat ve (%20) postprandiyal herhangi bir diğer saatte başvurdu. Venöz kan apo CIII ve CRP için düz, fibrinojen için sıtrathı, kan yağları için EDTA'lı olarak alındı ve bir saat geçmeden dakikada 2000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek şekilli elemanlardan ayrıldı. Trigliserid değerleri sadece 12 saat açlık sonrası başvuran deneklerde ölçüldü. Kan yağları sahada Reflotron cihazı ile kuru kimya yöntemi ile çalışıldı. Trigliserid değerleri 400 mg/dl'nin altında olan kişilerde LDL-K Friedewald yöntemi ile hesapla bulundu (18). ApoCIII ve CRP için numuneler 2-5°C da 10 saat içinde İstanbul'da çalışılacak laboratuara iletildi. Hemen incelenmeyecek olan numuneler -80°C'da bekletildi. Total ApoCIII Wakonun türbidimetrik kiti ile Hitachi 902 otoanalizöründe çalışıldı, serumda apoB içeren lipoproteinlerin fosfotungstik asit ile çöktürülmesinden sonra HDL-apoCIII tekrar aynı yöntemle çalışıldı. Total apoCIII'den HDL-apoCIII ün çıkartılması ile non HDL-apoCIII tayin edilmiş oldu. Yöntemin lineeritesi 0-20 mg/dl olarak üretici firma tarafından verilmiştir. CRP Behring nefelometresi ile 0.175-230 mg/L lineeritesi olan immunonefelometrik yöntemle N Latex CRP mono reaktif kiti ile, fibrinojen Clauss yöntemi ile Fibri-prest kiti ile Stago koagülometre cihazında çalışıldı. Her üç ölçümde de iç kalite kontrolü kullanıldı. Apo AI ve B sahada Behring kitleri ile Behring türbidimetresi ile ölçüldü ve rastgele %5-6'lık bir bölümü Ankara'da bir referans laboratuvarında valide edildi.

İstatistik değerlendirmede apoCIII'ün diğer parametrelerle ilişkisi Spearman testi ile yapıldı. İstatistikler STATA 5-0 Windows paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Kadın ve erkeklerin ortalama yaşları (50±12) hemen hemen aynı olup aralarında anlamlı bir fark yoktu. Tablo 1'de ölçülen parametrelerin ortalamaları ± standart sapmaları görülmektedir. Erkek ve kadınlarda total apoCIII medyanı 10.2(1.8-34.9) ve 9.3(1.5-28) mg/dl olarak ölçüldü. HDLapo CIII ise erkek ve kadınlarda 0.8(0.1-3.1) ve 1.0(0.1-2.7) mg/dl olarak bulundu. HDLdışı-apoCIII medyanı ise erkek ve kadında 9.2 ve 8.2 mg/dl olarak hesaplandı. Kadınlarda daha da yüksek olmak üzere her iki cinsten de beden kitle indeksi 25 kg/m² üzerinde, santral obezitenin belirteci olan bel çevresi kadınlarda erkeklere nazaran normal düzeylerin üst limitine daha yakındı. Sis-

Tablo 1. Cinsiyete göre katılımcıların özellikleri (n= 259)

	Erkek (n= 130)			Kadın (n= 129)		
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD
Yaş		49.6	12		49.9	12
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	122	26.6	3.5	127	27.6	5.0
Bel çevresi (cm)		93.1	9.7		83.9	11.7
Bel / kalça oranı		0.91	0.1		0.79	0.1
Sistolik kan basıncı (mmHg)		126.3	19.8		134.2	30.4
Diastolik kan basıncı (mmHg)		80.3	11.5		81	15.5
Total kolesterol (mg/dl)		183.5	34.8		196	39.3
HDL-kolesterol (mg/dl)		35.7	12.3		46.1	12.9
LDL-kolesterol (mg/dl)	86	117.4	28.5	94	125.4	34.4
Trigliserid (mg/dl)	86	139.8	83.9	94	122.8	73
Şeker (mg/dl)	128	98.1	38.8	120	94.5	27.4
Fibrinojen (g/L)	57	3.77	0.9	62	3.52	1.0
hs-CRP (mg/L)		1.9	3.3		2.0	3.38
Apolipoprotein AI (mg/dl)	41	96.4	27	43	113.9	28.8
Apolipoprotein B (mg/dl)	41	125.5	39.8	43	126.9	38.9
Apolipoprotein CIII (mg/dl)		10.62	5.6		9.89	4.8
HDL apo CIII (mg/dl)		0.85	0.5		1.05	0.5
Fizik aktivite kategorisi		2.36	1.2		2.02	0.6
Sigara kullanım durumu %						
içmeyen		35.4			71.3	
bırakmış		11.5			2.3	
içen		53.1			26.4	

hs-CRP = yüksek hassasiyetli C-reaktif protein

tolik (SKB) kadınlarda erkeklere göre 8 mmHg daha yüksekti. Kadınlarda plazma trigliseridleri 17 mg/dl, kan şekeri 3.5 mg/dl, fibrinojen 0.25 g/L düşükken, total kolesterol 12 mg/dl, HDL-kolesterol 9 mg/dl, LDL-C 7 mg/dl, apo AI 18 mg/dl daha yüksek bulundu. Ortalama CRP düzeyleri kadın (2.0 mg/L) ve erkekler (1.9 mg/L) arasında anlamlı bir fark göstermedi. Erkeklerin %53'ü, kadınların ise %26'sı sigara kullanmaktaydı; erkeklerin %11.5'i, kadınların %2.3'ü sigara kullanmayı bırakmışlardı. Erkeklerin fiziki aktivite derecesi ve aile geliri kadınlardan daha yüksek olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1).

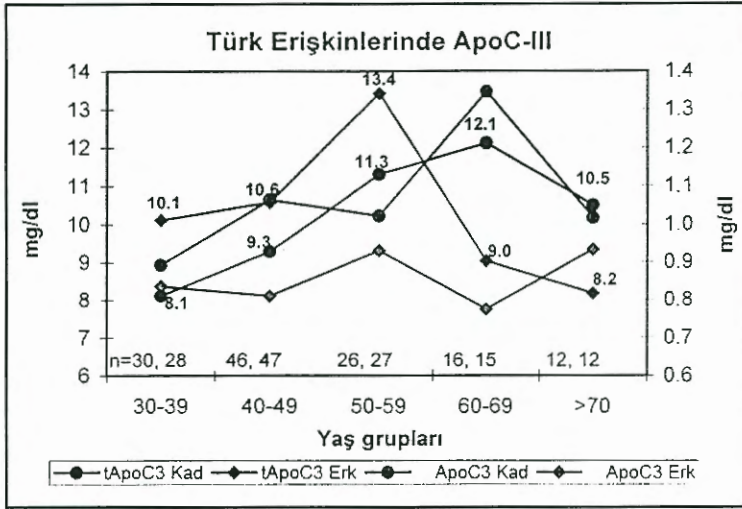
Yaş dilimlerine göre apo CIII ortalama HDL ve HDL dışı-apoCIII erkeklerde yaşla ilişkili bulunmazken kadınlarda yaşla artmaktaydı ($r=0.27$). Şekil 1'de dekadlara göre kadın ve erkeklerde total ve HDL-apoCIII ortalamaları görülmektedir. Elli yaşına kadar erkeklerde total apoCIII kadınlarınkinden yüksekken, bu yaştan sonra kadınlarda total apoCIII erkeklerden yüksek seyretmektedir. HDL-apoCIII ise, her

yaş diliminde kadınlarınkinden daha düşüktür. Normolipidemik (trigliserid <200 mg/dl) 72 erkek ve 84 kadında ortalama HDL dışı apo CIII sırası ile 7.8 ± 3.2 ve 7.7 ± 3.6 iken hipertrigliseridemik 14 erkek ve 10 kadında 17.6 ± 6.6 ve 16.3 ± 6.7 mg/dl olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Yaş ortalaması 62.0 ± 11.3 olan toplam 22 KKH'sının HDL dışı-apoCIII (9.0 ± 5.1 mg/dl) sağlıklı bireylerden (9.3 ± 5 mg/dl) anlamlı farklı değildi.

Diğer risk parametreleriyle korelasyonları ve çok değişkenli belirleyicileri

Spearman korelasyon analizinde, HDL dışı-apoCIII her iki cinsten de HDL apoCIII, VKI, bel çevresi, bel/kalça oranı, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, apo B, HDL-kolesterol (ters), SKB, DKB; sadece kadınlarda yaş, apo AI ve CRP; sadece erkeklerde kan şekeri ile anlamlı ilişki gösterdi. HDL-apoCIII ise her iki cinsten total kolesterol, HDL-kolesterol ve total apoCIII ile anlamlı ilişki gösterdi;



Şekil I. Marmara bölgesi erkek ve kadınlarında yaş gruplarına göre apo C-III düzeyleri. Soldaki ölçek total apoCIII, sağdaki ölçek HDL'ye bağlı apo C-III ile ilgilidir. Absis üzerindeki rakamlar yaş gruplarındaki erkek ve kadın sayısına aittir.

sadece kadınlarda yaş, trigliserid, LDL-kolesterol ile ilişki gösterdi (Tablo 3). Açlık trigliseridleri ile HDLdışı-apoCIII düzeyleri arasındaki ilişki çok güçlüydü ($r=0.80$). Gerek HDL-apoCIII, gerek HDLdışı-apoCIII her iki cinste de fizik aktivite ve sigara kullanımı ile ilişkili bulunmadı.

CRP ile HDLdışı-apoCIII arasında korelasyon kadınlarda ($r=0.23$) anlamlı idiye de, erkeklerde anlamlılığa ulaşmadı.

ApoCIII ile KKH arasındaki ilişki

Tüm örnekleme total ve HDL'ye bağlı apoCIII üçtebirlik dilimlere bölünmek suretiyle KKH ile ilişkileri incelendi (Tablo 4). Bir istisna ile, erkeklerde, kadınlarda ve tüm grupta lojistik regresyon analizinde yaş ayarlı total, HDL'ye bağlı ve HDLdışı-apoCIII fraksiyonları KKH ile ilişkili bulunmadı. Yalnızca total apoCIII'ün üst üçtebir dilimi erkeklerde KKH için 3 katlık bir odds oranı sergilemiş, ama

bu da sınırdan anlamlı düzeyden ($p<0.16$) öteye çıkmamıştır.

TARTIŞMA

TEKHARF çalışmasının Marmara bölgesi örnekleminin bir rastgele bölümünde apoCIII düzeyleri üzerine kesitsel yapılan bu çalışmada, katılımcı sayısı sınırlı tutulmakla birlikte, çalışma yine de literatürde günümüze dek apoCIII düzeyleri ve KKH riskine ilişkin en geniş çalışmalardan biri olup en fazla kadını içeren çalışmayı temsil etmektedir. Bu örneklemin tüm TEKHARF kohortundan anlamlı fark sergilemediğini düşünmekteyiz. Genel popülasyonumuz için de geçerli olduğu gibi, bu örneklemin B

patterni LDL'yi içeren dislipideminin ağırlıklı olduğunu, buna en yakın bir örneklem olan CARE çalışması kohortu (19) ile arasındaki farklardan anlayabiliriz: örnekleminizde LDL-kolesterol ile apo A-I yaklaşık 20 mg/dl daha düşük olmalarına rağmen, az daha yüksek apo B seviyelerine ve yüksek fibrinojen düzeylerine sahipti.

Otuz yaşını aşkın yetişkinlerimizde çoğunlukla açlıkta ölçülen HDLdışı-apoCIII ortalama değerleri erkek ve kadınlarda 9.78 ± 5.48 ve 8.84 ± 4.59 mg/dl bulundu. Bu değerler Batılı toplumlardakinden muhtemelen %50 oranında yüksek olup aşırı yüksektir. Örneğin PROCAM çalışmasında (20) 61 erkek ile 58 kadında elde edilen ortalama total apoCIII değerleri 8.9 ± 2.3 ve 10.2 ± 2.9 mg/dl bildirilmişti ki, yaklaşık 2-6 mg/dl'lık HDLdışı-apoCIII değerlerine karşılık gelir. Fredenrich ve ark.na (21) göre, ilgili değerler normolipidemili 8 kişide 7.8 mg/dl iken, tip III ve tip IV hiperlipidemili hastalarda bunun üç kat üstünde bulunmaktadır. CARE çalışma-

Tablo 2. Normo- ve hipertrigliseridemik altgruplarda farklı lipoprotein fraksiyonlarında

	n	Trigliserid		Total apoCII		HDL dışı apo		HDL apoCIII	
		Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD
Erkek									
Normotrigliseridemik	72	110	43	8.67	3.4	7.84	3.2	0.83	0.51
Hipertrigliseridemik	14	292	76	18.6	6.8	17.6	6.6	0.94	0.46
Kadın									
Normotrigliseridemik	84	102	38	8.69	3.8	7.68	3.6	1	0.52
Hipertrigliseridemik	10	298	57	17.2	6.7	16.3	6.7	0.94	0.56

Tablo 3. HDL-apoCIII ve HDLdışı apoCIII ile bazı risk parametreleri arasındaki ilişki [parsiyel korelasyon katsayısı (r) ve anlamlılık (p)]

	Total apoC-III				HDL apoC-III			
	Erkek r	n=130 p<	Kadın r	n=129 p<	Erkek r	n=130 p<	Kadın r	n=129 p<
Yaş	-0.077	AD	0.277	0.001		AD	0.174	0.05
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	0.322	0.000	0.314	0.000		AD		AD
Bel çevresi (cm)	0.381	0.000	0.364	0.000		AD		AD
Bel / kalça oranı	0.345	0.000	0.341	0.000		AD		AD
Trigliserid (mg/dl) n=84/94	0.799	0.000	0.758	0.000		AD	0.213	0.039
Total kolesterol (mg/dl)	0.629	0.000	0.507	0.000	0.262	0.003	0.341	0.000
LDL-kolesterol (mg/dl) n=84/94	0.359	0.000	0.391	0.000		AD	0.24	0.020
HDL-kolesterol (mg/dl)	-0.275	0.002	-0.201	0.023	-0.21	0.016	0.459	0.000
Apolipoprotein B (mg/dl) n=41/43	0.651	0.000	0.631	0.000		AD	0.291	0.059
Total apolipoprotein C-III					0.328	0.000	0.404	0.000
HDL apolipoprotein C-III	0.328	0.000	0.404	0.000				
Kan şekeri (mg/dl) n=128/120	0.219	0.013		AD	0.144	0.105		AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.191	0.029	0.276	0.002		AD		AD
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	0.266	0.002	0.284	0.001		AD		AD
Sigara kullanım durumu*	-0.029	AD		AD		AD		AD
Fizik aktivite dilimi	0.135	AD		AD		AD		AD

* içen, bırakmış, hiç içmemiş; AD: anlamlı değil

Tablo 4. KKH prevalansı ile total ve HDL'ye bağlı apo CIII arasındaki ilişki

		n	KKH	%	OR	95% CI
<i>Total apo C-III</i>						
<i>Erkek</i>	>11.9 mg/dl	43	4	9.3	3.74	0.59-23.7
	8.1-11.8 mg/dl	43	3	7.0	1.17	AD
	<8.0 mg/dl	44	3	6.8	1	
<i>Erkek & kadın</i>	>11.9 mg/dl	86	9	10.5	1.98	0.59-6.66
	8.1-11.8 mg/dl	86	7	8.1	1.36	AD
	<8.0 mg/dl	87	6	6.9	1	
<i>HDL-apo C-III</i>						
<i>Erkek</i>	>1.1 mg/L	44	2	4.5	0.22	0.03-1.5
	0.6-1.0 mg/L	45	3	6.7	0.58	AD
	<0.5 mg/L	41	5	12.2	1	
<i>Erkek & kadın</i>	>1.1 mg/L	87	7	8.0	0.47	0.15-1.48
	0.7-1.05 mg/L	87	5	5.7	0.38	0.12-1.27
	<0.6 mg/L	85	10	11.8	1	

CI= 95% güven aralığı, AD = anlamlı değil
OR = Odds oranı, yaş ve total/HDL-apo C-III'e ayarlı

sında ise, HDLdışı-apoCIII ve HDL-apoCIII ortalama değerleri 370 kontrol bireyinde 6.1 ile 5.3 mg/dl ve 418 KKH hastasında bunun az üstünde değerler saptandı (19).

HDLdışı-apoCIII konsantrasyonlarının bizde yüksek olmasına karşılık, HDL'ye bağlı apoCIII bu kohortta hem mutlak (1 mg/dl'nin altında), hem de nisbi olarak düşüktü. Normolipidemili kişilerde apoCIII'ün çoğunun HDL'ye bağlı, hipertrigliseridemili bireylerde ise çoğunun TZL'e bağlı olduğu öne sürülmüştür (5). HDL-apoCIII için bildirilen ortalama değerlerin 2.2 (21) ile 5.3 mg/dl (19) arasında oynadığı anlaşılmaktadır. Bu durumda yetişkinlerimizin HDL-apoCIII konsantrasyonları Batılılardakinin üçte birinden ibaret kalmaktadır. Göreceli olarak kohortumuzda ortalama HDL-apoCIII toplam apoproteininin normolipidemik bireylerimizde %10-11, hipertrigliseridemili bireylerimizde %5.3 oranında kalmıştır.

Bu lipid profili, HDL-apoCIII oranı tip III hiperlipoproteinemidekinden hayli daha düşük olan tip IV

hiperlipidemi (21) ile bağdaşmaktadır. Kohortumuzdaki yüksek HDLdışı-apoCIII ile düşük HDL-apoCIII düzeylerinin birlikteliği, apoCIII'ün HDL'den apoB içeren lipoproteinlere (VLDL, VLDL kalıntısı, şilomikron kalıntısı) göçmesine işaret etmektedir, ki bu yeniden dağılım için kanıt gösterilmiştir (4). HDL'den göçen bölümün 2-3 mg/dl gibi muazzam miktar olduğu bulgularımıza dayanarak düşünülebilir. Üstelik küçük VLDL parçacıklarında biriken apoCIII, Breyer ve ark.nca (2) bildirildiği gibi, parçacık yüzeylerinden apoE'yi dışlamak suretiyle anılan parçacıkların klerensini daha azaltabilir.

Anjiyografik 12 çalışmanın metaanalizinde, LDL-K düzeylerini düşürmek amacıyla ilaç tedavisine tabi tutulan hastalarda, hastalığın ilerlemesi riskinin önemli öngördürücüsü apoCIII idi (22). Üstelik CARE çalışmasının bir vaka-kontrol incelemesinde (19), VLDL + LDL'nin içerdiği apoCIII'ün, VLDL'nin içerdiği apoB'nin dışında, müteakip koroner olayların - LDL-K ve HDL-K ayarlanmasından sonra bile - en iyi bağımsız öngördürücüsüydü. Ateroskleroz Regresyon Analizi Takibi Çalışmasında (Monitored Atherosclerosis Regression Study) statinle tedavi edilen ağır lezyonlu hastalarda (>%50 stenoz) lezyonların ilerlemesi LDL-Kol/HDL-Kol ile ilişki gösterirken, orta dereceli hafif lezyonların (<%50 stenoz) TZL ile ilişkili olduğu ve LDL-Kol/HDL-Kol oranından çok VLDL-ApoCIII ile ilişkili olduğu saptanmıştır (23). LDL-kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak TZL'lerin terapötik olarak düşürülmesinin etkisine ait koroner anjiyografik ilk kanıtı "BECAIT" çalışmasından (24) gelmiştir. Doksan iki hastayı içeren küçük bir çalışma olsa da, LDL-kolesterolde anlamlı bir değişme yokken, total ve VLDL trigliseridlerinde %26 azalma ve HDL-kolesterolde %9 artma koroner olayları %72 oranında düşürmüştür (24).

Öte yandan HDL'ye bağlı apoCIII, ilaçla tedavi edilen hastalarda koroner lezyonların durağanlığını CLAS çalışmasında öngördürüyordu (25). HDL'den apoCIII'ün sekestrasyonunun, LPL'nin VLDL'yi enzim yoluyla degrade etmesini kolaylaştırdığı ve kısmen hidrolize olan kalıntı parçacıklarının HDL apoCIII tarafından alınmasını kolaylaştırdığı sanılmaktadır. Böylece, örneklemimizde VLDL ve LDL'deki yüksek apoCIII, HDL'deki düşük apoCIII düzeylerinin kötü bir apolipoprotein profilini simgelediği beklenir.

Sigara kullanımının insülin direncine ve lipid metabolizması bozukluğuna, düşük HDL düzeylerine katkıda bulunduğu bilindiği halde, kohortumuzda apoCIII düzeyleri ile sigara kullanımı arasında bir korelasyona rastlanmamıştır. İnsülinin apoCIII gen ekspresyonunu bastırdığı bilinmektedir. Türk kadınında diyabet ve insülin intoleransı prevalansı erkeğe göre daha yüksekse de, erkeklerimizde HDLdışı-apoCIII ve HDL apoCIII ile kan şekeri arasında doğrusal korelasyon bulunurken, kadınlarda ilkişki anlamlı bulunmamıştır.

HDL-apoCIII değil ama, HDLdışı-apoCIII düzeyleri bizde her iki cinsiyette TZL'in, metabolik dislipideminin ve metabolik sendromun iyi birer marker'iydi. Buna rağmen çalışmamızda her iki fraksiyon da aşırı koroner risk yükler gibi görünmemiştir. Bunu herhalde KKH tanısı alan hasta sayısının yetersiz olmasına bağlamak makuldür. HDL'ye bağlı apoCIII'e ayarlı total apoCIII değerlerimizin, giderek artan koroner risk için bir trend eğilimi göstermesi ve üst üçtebir dilimdeki odds oranının 1.98 oluşu ile CARE çalışmasındaki rakam olan 2.3'ten çok farklı bulunmaması dikkat çekicidir. Ancak daha geniş örneklemeler üzerinde yeni çalışmalar, koroner risk açısından yüksek HDLdışı-apoCIII'ün anlamını daha iyi belirlemek için gereklidir.

TZL metabolizmasında apoCIII'ün rolüne ilişkin bilginin tedavi alanında pratik anlamı bulunmaktadır, çünkü fibratların PPAR- α aktivasyonu ile ilgili olarak apoCIII mRNA düzeyini azaltması (9) aracılığıyla, karaciğerde apoCIII üretimini azalttığı (26) bilinmektedir.

Sonuç olarak, toplumumuz erişkinleri açlık durumunda bile yüksek HDLdışı-apoCIII ile düşük HDL-apoCIII düzeylerini birlikte barındırmak suretiyle, HDL'den VLDL'ye büyük bir apoCIII dağılım bozukluğu sergilemektedir. HDLdışı-apoCIII ile TZL arasında güçlü bir bağın da gösterildiği toplumumuzda, bu sakıncalı görünen profilin gerçekten KKH olasılığını etkileyip etkilemediği sorusu, daha geniş katılımcıya dayanan çalışmaları beklemelidir.

Teşekkür: TEKHARF Çalışması 2000 takip taramasına sağladıkları kısmi destekten ötürü Unilever, Roche, Pfizer İlaçları ve Merck-Sharp-Dohme Ltd. ve Bristol-Myers Squibb şirketlerine teşekkür ederiz. Taramaya katılan Dr. Ömer Başar ve Dr. Burak Erer'e takdir borçluyuz.

KAYNAKLAR

- 1. Grenendijk M, Cantor RM, Blom NHC, Rotter JI, de Bruin TWA, Dallinga-Thie:** Association of plasma lipids and apolipoproteins with the insulin response element in the apo CIII promoter region in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res* 1999;40:1036-44
- 2. Breyer ED, Le NA, Li X, Martinson D, Brown WV:** Apolipoprotein C-III displacement of apolipoprotein E from VLDL: effect of particle size *J Lipid Res* 1999;40:1875-82
- 3. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E and members of the Fibrate Consensus Group.** Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998;81:912-7
- 4. Krauss RM:** Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 1998 ;81:13B-17B
- 5. Batal R, Tremblay M, Barrett PHR et al:** Plasma kinetics of apo C-III and apo E in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects. *J Lipid Res* 2000;41:706-18
- 6. Ribalta J, Girona J, Vallvé, La Ville AE, Heras M, Masana L:** Vitamin A is linked to the expression of the AI-CIII-AIV gene cluster in familial combined hyperlipidemia *J Lipid Res* 1999;40:426-31
- 7. Liu H, Labeur C, Xu C-F, et al:** Characterization of the lipid-binding properties and lipoprotein lipase inhibition of a novel apolipoprotein C-III variant Ala Thr *J Lipid Res* 2000;41:1760-71
- 8. Aalto-Setälä K, Fisher EA, Chen X, Chajek-Shaul T, Hayek T, Zechner R, Walsh A, Ramakrishnan R, Ginsberg HN, Breslow JL:** Mechanism of hypertriglyceridemia in human apolipoprotein (apo) CIII transgenic mice. Diminished very low density lipoprotein fractional catabolic rate associated with increased apo CIII and reduced apo E on the particles. *J Clin Invest* 1992 ;90: 1889-900
- 9. Fredenrich A:** Role of apolipoprotein CIII in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Diabetes Metab* 1998;24:490-5
- 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. Shih DQ, Dansky HM, Fleisher M, Assmann G, Fajans SS, Stoffel M:** Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes* 2000;49:832-7
- 12. Allander SV, Durham SK, Scheimann AO, Wasserman RM, Suwanichkul A, Powell DR:** Hepatic nuclear factor 3 and high mobility group I/Y proteins bind the insulin response element of the insulin-like growth factor-binding protein-1 promoter. *Hum Genet* 1998;102:273-81
- 13. Forte TM, Nichols AV, Krauss RM, Norum RA:** Familial apolipoprotein AI and apolipoprotein CIII deficiency. Subclass distribution, composition, and morphology of lipoproteins in a disorder associated with premature atherosclerosis. *J Clin Invest* 1984; 74:1601-
- 14. Peacock RE, Hamsten A, Johansson J, Nilsson-Ehle P, Humphries SE:** Associations of genotypes at the apolipoprotein AI-CIII-AIV, apolipoprotein B and lipoprotein lipase gene loci with coronary atherosclerosis and high density lipoprotein subclasses. *Clin Genet* 1994;46:273-82
- 15. Ebara T, Ramakrishnan R, Steiner G, Shachter NS:** Chylomicronemia due to apolipoprotein CIII overexpression in apolipoprotein E-null mice. Apolipoprotein CII-induced hypertriglyceridemia is not mediated by effects on apolipoprotein. *J Clin Invest* 1997;99: 2672-81
- 16. Attia N, Durlach V, Cambilleau M, Roche D, Girarg-Globa A:** Postprandial concentrations and distribution of apo CIII in type 2 diabetic patients. Effect of bezafibrate treatment. *Atherosclerosis* 2000;149:427-33
- 17. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ:** Cardiovascular Survey Methods., 2nd edn. Geneva, WHO, 1982; 124-7
- 18. Friedewald WT, Levy J, Fredrickson DS:** Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-509
- 19. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E:** 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
- 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. 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;38:1421-3226
- 22. Thompson GR:** Angiographic evidence for the role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998 Jul;19 Suppl H:H31-6
- 23. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM et al and the MARS Research Group.** Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: the monitored atherosclerosis regression study (MARS). *Ann Intern Med* 1993;119:969-76
- 24. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U:** Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996;347:849-53
- 25. Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham E, Chin HP, Azen SP:** Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts: lipid and nonlipid factors. *Circulation* 1990;81:470-6
- 26. Waterworth DM, Ribalta J, Nicaud V, Dallongeville J, Humphries SE, Talmud P, on behalf of the EARS Group:** ApoCIII gene variants modulate response to both glucose and fat tolerance tests. *Circulation* 1999; 99:1872-7