

# Bir Grup Türk Erkek ve Kadınında Apolipoprotein A-II Pilot Çalışması: Düzeyler ve Koroner Kalp Hastalığı, Metabolik Sendrom, Diyabet Riski İlişkileri

Prof. Dr. Gülay HERGENÇ<sup>ab</sup>, Prof. Dr. Altan ONAT<sup>ac</sup>, Prof. Dr. Vedat SANSOY<sup>ad</sup>,  
Dr. Serdar TÜRKMEN<sup>e</sup>, Dr. İbrahim SARI<sup>f</sup>, Dr. Bülent UZUNLAR<sup>f</sup>, Uz. Dr. Mehmet YAZICI<sup>g</sup>,  
Uz. Dr. Hüseyin UYAREL<sup>f</sup>, Dr. Günay CAN<sup>e</sup>

Türk Kardiyoloji Derneği<sup>a</sup>, Yıldız Teknik Üniversitesi<sup>b</sup>, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi<sup>c</sup> ve Kardiyoloji Enstitüsü<sup>d</sup>,  
Gaziantep Ü. Tıp Fakültesi<sup>e</sup>, S. Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi<sup>f</sup>, İstanbul,  
İ. Baysal Ü. Düzce Tıp Fakültesi<sup>g</sup>

## Özet

Apolipoprotein AII'nin (apo AII) apo AI gibi antiaterojen özelliklere sahip olmadığı görüşü yaygındır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda KKH'da apo AII içeren yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) alt grubunun da, sadece apo AI içeren fraksiyon gibi, azalmış olduğu saptanmıştır. Apo AII'nin lipid metabolizmasındaki önemli rolü tartışılmazdır. İnflamatuvar belirteçler ve koagülasyon sistemi ile ilişkileri apo AII'nin aterogenezde rol alabileceğine işaret etmekteyse de, bu konuda fikir birliği bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra apo AII'nin insülin direnci ve diyabet ile ilişkisi halen araştırılmaktadır.

TEKHARF çalışmasının 2003 yılı takibinde Marmara ve İç Anadolu bölgelerinde yüksek riskli 194 erkek ve kadında HDL'nin miktarca ikinci apoproteini olan apo AII ilk defa ölçüldü. Apo AII'nin koroner kalp hastalığı (KKH), metabolik sendrom (MS), diyabet (DM) ve diğer risk faktörleri ile ilişkilerini araştıran bu inceleme, pilot çalışma niteliğindedir.

Çalışma grubumuzda MS %49, KKH %29.9, DM %19.6 ve bozulmuş açlık glukozu %2.1 olarak görülmekteydi. Kadınlarda MS (%65.9) erkeklere göre iki kat sıklı. Erkek (30.4±4.4 mg/dl) ve kadın (33.7±7.2 mg/d) apo AII düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Korelasyon analizinde 26 risk parametresi içerisinde apo AII fosfolipid, apo AI, HDL-K, total kolesterol ( $r=0.66$  ila  $0.38$ ;  $p=0.000$ ), kompleman C3, trigliseridler ( $r=0.26$  ve  $0.21$ ,  $p<0.01$ ), LDL-K, beden kitle indeksi ( $r=0.17$  ve  $0.15$ ,  $p<0.05$ ) ile anlamlı, sigara kullanımı ( $r= -0.26$ ,  $p=0.002$ ) ve yaş ( $r= -0.15$ ,  $p<0.05$ ) ile ters anlamlı ilişki gösterdi. MS ile apo AII arasında sınırda anlamlı ilişki kaydedildi. Oniki değişkeni kapsayan lineer regresyon analizinde HDL-K ( $p<0.001$ ) ve kompleman C3 ( $p=0.013$ ) apo AII'nin yegane belirleyicileri olarak saptandı. Lojistik regresyon analizinde yaş ve cinsiyet ayarlı apo A-II KKH, MS ve diyabet açılarından anlamlı bir ilişki sergilemedi. Sağlıklı kişileri daha geniş şekilde içeren bir kitlede apo AII'nin KKH, MS ve DM açılarından incelenmesi ve prospektif olarak takip edilmesinde yarar görmekteyiz. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 215-222)

**Anahtar kelimeler:** Apolipoprotein A-II, epidemiyoloji, koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom

## Summary

### **Apolipoprotein A-II Levels and Risk of Coronary Disease, Metabolic Syndrome and Diabetes in a Group of Turkish Adults: A Pilot Study**

It is widely believed that apolipoprotein A-II (apo AII) lacks the antiatherogenic functions of apo AI. However, apo AII-containing HDL subfraction LpAII/AII, like LpAI, has been shown to be lower in coronary patients. Apo AII plays important roles in lipid metabolism. Associations of apo AII with inflammatory markers and coagulation system elements may prove further evidence on its role in atherogenesis though no consensus has yet been reached. Associations of apo AII with insulin resistance and diabetes are currently being investigated.

*Apolipoprotein AII, the second major apolipoprotein of HDL, was measured for the first time in 194 Turkish men and women with high coronary heart disease (CHD) risk in the cohort of the Marmara and Central Anatolian regions in the 2003 screening of the Turkish Adult Risk Factor Study. Associations of apo AII with CHD, metabolic syndrome (MS), diabetes and other risk factors were investigated in this pilot study. CHD, MS, diabetes and impaired fasting glucose were diagnosed in 49%, 29.9%, 19.6%, and 2.1%, respectively, in this study group. MS was observed twice as commonly in women (65.9%) as men. Highly significant correlations existed between apo AII and phospholipids, apo AI, HDL-C, total cholesterol ( $r=0.66$  to  $0.30$ ,  $p=0.000$ ), triglycerides, complement C3 ( $r=0.26$  and  $0.21$ ,  $p<0.01$ ), LDL-C, body mass index ( $r=0.17$  and  $0.15$ ,  $p<0.05$ ), (inversely) smoking ( $r = -0.26$ ,  $p=0.002$ ) and age ( $r = -0.15$ ,  $p<0.05$ ). A borderline association was noted between apo AII and MS. HDL-C and C3 emerged as the only independent determinants of apo AII levels among 12 parameters in a multivariate linear regression analysis. Sex- and age-adjusted apo AII did not prove to be significant for CHD, nor for MS and diabetes in logistic regression analyses.*

*It will be desirable to further investigate these associations in a much larger group of healthy and affected individuals. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 215-222)*

**Key words:** Apolipoprotein A-II, coronary heart disease, epidemiology, metabolic syndrome

Apolipoprotein AII (Apo AII) yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) Apo AI'den sonra miktarca ikinci apolipoproteinidir ve HDL proteininin %20'sini oluşturur (1). Apo AI'in tersine, plazmada serbest halde bulunmaz, apo AI ve apo AII içeren LpAI/AII HDL alt grubunda bulunur. Plazma HDL-kolesterol ve apo A-I düzeylerinin koroner kalp hastalığı (KKH) ile ters ilişki gösterdiği bilinmektedir (2). Apo AII düzeylerini KKH'da normal veya düşük (3,4) veya yüksek (5) bulan çalışmalar mevcuttur. Apo AII eksikliği olan 62 ve 59 yaşlarındaki iki Japon kızkardeşte KKH görülmediği de yayınlanmıştır (6). Apo AII'nin KKH'daki rolü ile ilgili tam bir görüş birliği ve apo AII ölçümü yapılmış fazla epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda daha zahmetli yöntemlerle HDL'nin apo A-II taşıyan bir alt fraksiyonu olan LpAI/AII partiküllerini ölçen çalışmalar dikkati çekmektedir (7). İnsan veya fare apo A-II'si eksprime eden transjenik farelerle ve farklı hücrelerle yapılan çalışmalar birbiriyle çelişen sonuçlar vermektedir (8). LpAI/AII partiküllerinin antiaterojen etkileri ve ters kolesterol taşıma kapasitesi ile ilgili farklı bulgular yayınlanmaktadır (8,9) ve henüz apo AII'nin biyokimyası ve fonksiyonu net olarak bilinmemektedir. Önceleri, HDL metabolizmasının her aşamasında görev alan apo AII'nin, HDL ve lipid düzeylerinde fazla belirleyici olmadığı düşünülmekteyse de

(7), günümüzde apo AII'nin HDL metabolizmasında önemli role sahip olduğu belirlenmiştir (10). Apo AII'nin glukoz metabolizması ve insülin direnci ile olası ilişkisi son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır (11,12). Apo AII gen ekspresyon düzeyinin serbest yağ asitleri (SYA), insülin direnci (13), trigliserid ve leptin düzeyleri (14) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kombine hiperlipidemi, tip V hiperlipidemi, tip II diyabet, alkolizm, inflamasyon, kompleman ve pıhtılaşma sistemi gibi KKH risk faktörleri ile henüz tam olarak çözümlenmemiş ilişkisi, PPAR- $\alpha$  yolu üzerinden fibratlarla etkilenen ekspresyonu ve karaciğer steatozunu koruyucu etkileri (8,9,15) dolayısıyla apo AII, epidemiyolojik ve klinik çalışmalara konu olmayı hak etmektedir.

Batılı toplumlara oranla düşük HDL-K düzeylerine sahip olan Türk halkına ilişkin TEKHARF taramasının 2003 yılı kohortunun yüksek KKH riskine sahip bir grubunda, bir pilot çalışma olarak Apo AII düzeyleri ölçülmüş, koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom, diyabet ve risk faktörleri ile ilişkileri araştırılmıştır.

## YÖNTEMLER

### *Çalışmanın örneklemi*

Ekonomik nedenlerle çalışma popülasyonunu sınırlamak gerektiğinden, apoAII tayini için mümkün oldu-

ğunca yüksek riskli bireyler seçilmek istendi, düşük riskli katılımcılar örnekleme daha az yer aldı. Şöyle ki, TEKHARF risk puanına <sup>(18)</sup> göre ortalama risk puanı erkeklerde 22.5 (8 ila 34), kadınlarda 25.0 (5 ila 36) idi. Buna göre erkekler genel erişkin popülasyonundan 5.5 puan, kadınlar 8.5 puan daha yüksek riske sahipti. Ortalama yaş TEKHARF genel kohortundan yaklaşık 10 yaş daha yüksekti. Metabolik sendrom (MS) ve KKH'lı fertler de bu örnekleme daha büyük oranda temsil ediliyorlardı. Örneklemin risk değişkenleriyle ilgili temel niteliklerinden bel çevresi, kan basıncı, LDL-kolesterol, apo B ortalamaları (Tablo 1) genel popülasyona göre daha yüksekti. Şu halde, örnekleminiz genel popülasyonu temsil etmeyip daha yaşlı ve riskli kişilerden ibaretti.

Çalışma grubunun %3.1'i (6 kişi) lipid düşürücü olarak statin kullanmaktaydı, fibrat kullanan ise bulunmamaktaydı.

#### Ölçümler ve tanımlar

Venöz kan alındıktan sonra bir saat içinde 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilip serum ayrıldı. Örnekler aynı gün buz kalıpları ve kutularıyla kargoya İstanbul'a ulaştırılarak -80°C'de derin dondurucuya kondu. Apo AII, yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (CRP), kompleman C3 (C3), apo AI, apo B, Lipoprotein (a) [Lp(a)] Dade Behring BN Pro Spec nefelometresinde (Behring Diagnostics) ile nefelometrik olarak ölçüldü. Fosfolipid ölçümleri WAKO'nun

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun (n= 194) temel nitelikleri

	Erkek			Kadın			p
	n	ort	SD	n	ort	SD	
Apolipoprotein AII	103	30,4	4,4	91	33,7	7,2	0.000
Yaş (yıl)	103	63.4	11.2	91	62.8	9.4	-
Bel çevresi (cm)	103	97.9	12.7	91	96.7	11.2	-
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	103	28.4	4.9	91	31.9	5.6	0.000
Sistolik KB (mmHg)	103	137.0	19.4	91	143.9	20.4	0.017
Diyastolik KB (mmHg)	103	84.1	10.9	91	85.6	9.4	-
Total kolesterol (mg/dl)	103	189.1	35.7	91	223.7	42.1	0.000
HDL kolesterol (mg/dl)	103	39.4	10.3	91	48.8	15.2	0.000
LDL kolesterol (mg/dl)	91	118.0	30.6	91	141.7	34.1	0.000
Trigliserid (mg/dl)	91	154.7	85.4	84	166.5	77.7	-
Fosfolipid (mg/dl)	44	188.4	34.9	39	216.3	33.3	0.000
Glukoz (mg/dl)	83	104.0	35.5	75	105.5	40.6	-
Apolipoprotein AI (mg/dl)	41	137.3	24.0	28	168.1	24.0	0.000
Apolipoprotein B (mg/dl)	55	111.6	31.2	60	129.4	56.1	0.036
Lipoprotein (a) * (mg/dl)	61	9.2	2.5	61	13.5	3.1	0.048
Kompleman C3 (g/L)	59	1.29	0.26	64	1.39	0.24	0.027
C-reaktif protein * (mg/L)	99	2.3	3.6	85	3.1	2.8	-
İnsülin (mIU/L)*	75	7.94	1.8	77	9.11	1.7	-
Ürik asid (mg/dl)	70	5.8	1.2	60	5.01	1.6	0.002
GGT (U/L)*	70	29.5	1.7	60	23.5	1.9	0.040
Fibrinojen (g/L)	53	327.2	84.4	49	387.3	91.9	0.001
Risk skoru (puan)		22.5	5.2		25.0	6.1	0.003
Fizik aktivite derecesi		2.5			2.0		0.000
Sigara içen yüzdesi		34			12.1		0.000
Sigarayı bırakmış %		37.9			4.4		0.000
Alkol kullanımı %		12.6			-		0.000
Metabolik sendrom %		33			65.9		0.000

\*log-transformasyonlu değerler

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein KB: kan basıncı, GGT: gama glutamil transferaz

Phospholipids B kiti ile Hitachi 902 otoanalizöründe enzimatik kolorimetrik metod ile yapıldı. Serumda total kolesterol, trigliseridler, şeker, HDL-K (HDL-K plus 2. jenerasyon direkt-çöktürmesiz ölçüm) Roche kitleri ile, ürik asid (Infinity ürikaz- modifiye Trinder metodu ile enzimatik) ve GGT (Termo Trace-Kinetik), insülin kemilüminesan immunoassay cihazı ile (Roche Elecsys 1010) ölçüldü. Fibrinojen ölçümleri sitratlı plazmada Behring Fibritimer ile sahada yapıldı. Katılımcıların %78'inde kan 10 saatlik açlık sonrasında, sabah alındı. Trigliserid, fosfolipidler, insulin ve Lp(a) ölçümleri sadece bu postabsorptif dönemde muayeneye gelen kişilerde yapıldı. LDL, trigliseridi 400 mg/dl altındaki değerler için Friedewald formülüne göre hesaplandı (16). Birinci ve II. kademe kontroller için günden-güne ve çalışma-içi varyasyon katsayısı (CV) hesaplandı. Çalışma içi ve günden güne CV değerleri Apo AII için %1.4 ve %5.5, Hitachi otoanalizöründe çalışılan biyokimyasal parametreler için sırasıyla %2.5 ve 3.5'tan küçük, diğer nefelometrik ölçümlerde sırasıyla %2.5 ve %6 dan küçük, insülin için sırasıyla %4.0 ve %6.2'dan küçük bulundu.

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 yapılp beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Boy ayakkabısız metre ile ölçüldü, bel çevresi katılımcı ayakta iken ve iç çamaşırı üzerinden hafif ekspirasyon sonrası alt kaburga ile iliyak krista arasındaki mesafenin ortasından, kalça çevresi majör trokanter üzerinden ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının (kg) boyun metre olarak karesine bölünmesi ile hesaplandı. Sigara ve alkol kullanımı sınıflandırmasında içmeyenler, içip de bırakanlar ve içenler birer grup olarak sınıflandırıldı. Ayda bir veya daha fazla alkol kullanan, alkol kullanıcısı olarak sınıflandırıldı. Fizik aktivite: 1-beyaz-yaka işçisi, di-kiş, 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). KKH risk puanlaması TEKHARF çalışması verilerinden elde edilen algoritmaya göre tayin edildi (18).

Veriler anket formuna işlenmiş (kişisel öykü), kardiyovasküler sistemin klinik muayenesi, dinlenme elektrokardiyogramı (EKG) ile, alınan kan örneklerinde biyokimyasal analizler aracılığı ile saptandı. KKH teşhisi angina pectoris, EKG Minnesota kodları olsun veya olmasın miyokard infarktüsü öyküsü ile kondu (19). 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. Metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III kılavuzu (20), diyabet Amerikan Diyabet Derneği (21) kriterlerine göre kondu.

#### Verilerin analizi

Sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Spearman testi kullanılarak korelasyon analizi yapıldı. Yaş ve diğer araya giren (confounding) parametreler için ayarlanmış KKH olasılık hesapları ve güvenlik aralıkları lojistik regresyon analizi ile hesaplandı. İstatistiksel analizler SPSS-9 paket programı kullanılarak yapıldı; p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Örneklemin temel nitelikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. BKİ, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, fosfolipidler, apo AI (p<0.001), ürik asid, fibrinojen (p<0.01), sistolik kan basıncı, apo B, Lp(a), C3, GGT (p<0.05) erkek ve kadınlar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Tokluk kanında ölçüm yapılmış 19 kişinin apo AII değerleri açlıkta yapılmış olanlardan anlamlı bir fark (31.1 ve 32.0 mg/dl) sergilemediği için, veriler birlikte değerlendirildi. Yaş ortalaması 63 olan yüksek riskli 194 erkek ve kadında apo AII düzeyleri (30.4 ve 33.7 mg/dl) anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p<0.001).

**Tablo 2. Yetişkinlerimizde yaş gruplarına göre serum apolipoprotein A-II ortalama değerlerinin dağılımı**

	Erkek			Kadın		
	n	(mg/dL)	SD	n	(mg/dL)	SD
Yaş grubu	103	30.4	4.4	91	33.7	7.2
35-39	1	35.0		1	29.6	
40-49	13	31.6	5.0	7	33.8	6.2
50-59	22	30.4	3.1	22	36.1	11.4
60-69	36	30.8	4.9	34	32.8	5.4
>70	31	29.2	4.2	27	33	4.8

Tablo 2 erkek ve kadınlarda yaş gruplarına göre ortalama apo AII düzeylerini göstermektedir. Erkek kadın birarada ele alındığında apo AII yaşla anlamlı bir ters ilişki sergilemiştir ( $p=0.039$ ). Çalışma grubunda 56 KKH, 94 metabolik sendrom ve 42 diyabet/bozulmuş açlık glukozu tanısı almış kişi bulunmaktaydı. KKH, MS ve diyabet/bozulmuş açlık glukozu teşhisi alan ve almayanların apo AII düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 3).

**Tablo 3. Metabolik sendrom, KKH ve diyabet tanısı konmuş olanlarla olmayanların apolipoprotein AII düzeyleri**

	n	ort	SD	p
MS yok	100	31.6	7.3	
MS var	94	32.3	4.6	AD
KKH yok	136	32.0	6.6	
KKH var	58	31.7	5.0	AD
Açlık glukozu normal	152	31.8	6.3	
Bozuk açlık glukozu	4	30.9	3.3	
DM	38	32.5	5.5	AD

MS: metabolik sendrom, KKH: koroner kalp hastalığı, DM: diabetes mellitus

Erkek ve kadınlarda 40 mg/dl'nin altındaki HDL-K düzeylerine sahip grupta, üst dilime göre apo AII düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla  $p=0.007$  ve  $0.021$ ). Benzer şekilde 150 mg/dl trigliserid düzeyleri sınır alınıp incelendiğinde apo AII, alt dilimde sadece erkeklerde anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0.020$ ).

Korelasyon analizinde çalışma grubumuzu oluşturan 194 Türk erişkininde apo AII düzeyleri fosfolipid, apo AI, HDL-K, total kolesterol ( $r=0.66$  ila  $0.38$ ;  $p=0.000$ ), kompleman C3, trigliseridler ( $r=0.26$  ve  $0.21$ ,  $p<0.01$ ), LDL-K, beden kitle indeksi ( $r=0.17$  ve  $0.15$ ,  $p<0.05$ ) ile anlamlı, sigara kullanımı ( $r= -0.26$ ,  $p=0.002$ ) ve yaş ( $r= -0.15$ ,  $p<0.05$ ) ile ters ve anlamlı ilişki gösterdi. MS ile apo AII arasında sınırda anlamlı ilişki kaydedildi (Tablo 4). Ürik asitle sınırda anlamlı ters ilişki saptandı.

**Tablo 4. 194 Türk yetişkininde serum apo A-II ile 26 risk parametresi arasında Pearson korelasyon katsayıları (r) ve anlamlılıkları (p)**

	n	r	p<
Fosfolipid*	83	0.663	0.000
Apo A-I	69	0.448	0.000
HDL-kolesterol		0.384	0.000
Total kolesterol		0.297	0.000
Kompleman C3	123	0.255	0.004
Trigliserid*	175	0.207	0.006
LDL-kolesterol		0.168	0.026
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )		0.150	0.038
Sigara içimi*		-0.221	0.002
Yaş*		-0.149	0.039
Metabolik sendrom*		0.121	0.093
Ürik asid (mg/dl)	130	-0.153	0.083

Kan basıncı, bel çevresi, glukoz, apo B, fibrinojen, log insülin log CRP, log GGT, fizik aktivite, aile geliri, alkol içimi, testosteron ve risk skoru ile anlamlı bağlantı göstermedi (herbiri  $>130$  kişide)

\*Spearman katsayıları

Apo: apolipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein.

LDL: düşük dansiteli lipoprotein

Çok değişkenli lineer regresyon analizinde apo AII belirleyicileri olarak sadece HDL kolesterol ( $p<0.001$ ) ve kompleman C3 ( $p=0.013$ ) bulundu (Tablo 5). Buna göre 1 standart sapmaya karşılık gelen HDL-K'de 12 mg/dl'lik artış apo AII düzeyinde 2.8 mg/dl, C3'te 0.25 g/L'lik artış ise 2.4 mg/dl yükselmeye yol açıyordu.

Lojistik regresyon analizinde KKH, metabolik sendrom ve diyabet/bozulmuş açlık glukozu için yaş ve cinsiyet ayarlı apo AII düzeyleri anlamlı bir ilişki sergilemedi.

## TARTIŞMA

### Apo AII düzeyleri

PROCAM verileri ile karşılaştırıldığında çalışmamızda apo AII düzeyleri hem kadın hem erkeklerde daha düşük bulunmuştur. PROCAM Çalışmasında 15-64 yaşları arasındaki onar yaşlık dilimlerde Apo AII düzeyleri erkek ve kadınlarda 39.5-41.9 ve 43.0- 45.0 mg/dl arasında

**Tablo 5. Yetişkinlerimizde serumda apo A-II'nin çokdeğişkenli lineer regresyonda belirleyicileri (n=96)**

	beta katsayısı	ort	SD
HDL-kolesterol (mg/dl)	0.234	0.05	0.000
Kompleman C3 (g/L)	9.42	3.72	0.13

Modelin bütünü anlamlı olup ( $F=3$ ;  $p=0,002$ ) fosfolipid varyansının %31'ini açıklıyordu

Modelin içerdiği yaş, cinsiyet, sigara, fizik aktivite, bel çevresi, sistolik KB, trigliserid, LDL-kolesterol, log insülin ve log CRP ile anlamlı ilişki göstermedi

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

bulunmuştur (22). Ancak grubumuzun riskli kişilerden oluştuğu göz önünde bulundurulmalıdır. Mahley ve arkadaşları 196 erkek, 210 kadın Türk gönüllüsünde ve Fransız ve Amerikalı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, Fransız ve Amerikalılara göre Türklerin daha düşük HDL-K, LpAI ve HDL<sub>2</sub>, pre- $\beta$  HDL, daha yüksek LpAI/AII ve hepatik lipaz aktivitesi, fakat eşit apo AI düzeylerine sahip olduklarını göstermişlerdir (23). Aynı çalışma plazma trigliseridleri arttıkça apo AI ve LpAI/AII düzeylerinin erkeklerde artış eğilimi, fakat kadınlarda anlamlı artış gösterdiğini, LpAI'in ise, her iki cinste anlamlı bir artış göstermediğini saptamıştır. Anılan çalışmada apo AI ve LpAI/AII kadınlarda yaşla anlamlı artış göstermektedir. Çalışma grubumuzda apo AII sadece erkeklerde yaşla anlamlı ters korelasyon gösterdi ( $r=0.215$ ,  $p=0.029$ ). Apo AII'nin hepatik lipaz aktivitesini uyardığını bulan çalışmalar (7) yayınlanmıştır. Bu çalışmada Türklerde saptanmış olan yüksek LpAI/AII düzeyleri yüksek hepatik lipaz aktivitesi ile uyumludur. Ancak apo AII'nin hepatik lipaz aktivitesini baskıladığı (24) veya etkilemediğini (14) bildiren çalışmalar da mevcuttur.

#### Apo AII ve koroner kalp hastalığı

Yüksek riskli bireylerden oluşan çalışma grubumuzda lojistik regresyon analizinde KKH için yaş ve cinsiyet ayarlı apo AII anlamlı bulunmamıştır.

Transjenik hayvan çalışmaları yanı sıra klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, apo AII'nin HDL metabolizmasında farklı basamaklarda farklı ve ters etkileri olabileceğini göstermektedir (8). Halen apo AII'nin aterogenezdeki rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. HDL'nin LpAI/AII alt grubunun antiaterojen role sahip olmadığına ve ters kolesterol taşınmasında LpAI partikülleri gibi etkin olmadığını bulan çalışmaların (25) yanısıra, LpAI/AII fraksiyonunun da LpAI partikülleri ile aynı düzeylerde ters kolesterol taşınımı yaptığını (26) ve monomerik apo AII içeren HDL partiküllerinin dimerik apo AII içeren partiküllere göre makrofajlardan daha fazla kolesterol çıkışı gerçekleştirebildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (27).

Apo AI ve HDL-K yanısıra, LpAI ve LpAI/AII düzeylerinin ölçülmüş olduğu PRIME Çalışması 6788 Fransız ve 2285 Kuzey İrlandalıyı KKH açısından 5 yıl takip etmiştir (28). Bu çalışma LpAI ve LpAI/AII düzeylerini prospektif olarak takip eden ilk çalışmadır. KKH olanlarda, olmayanlara göre, HDL-K, apo AI, LpAI ve LpAI/AII anlamlı olarak düşük bulunmakla birlikte, KKH için apo AI en güçlü bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu dört parametre beştebirlik dilimlere ayrılarak incelendiğinde en alttaki dilime göre en üst dilimde KKH nisbi riskinin azaldığı (HDL-K, Apo AI, LpAI ve LpAI/AII için RR sırasıyla: 0.57, 0.39, 0.58 ve 0.47) tespit edilmiştir.

Genest ve ark (29) 145 KKH ve 135 sağlıklı erkek kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada KKH'larında LpAI/AII ve LpAI düzeylerini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlar ve vakaların ayırt edilmesinde trigliserid ve LpE/B partikülleri ile birlikte en iyi parametre olabileceği görüşünü 1991'de yayınlanmışlardır. Daha önce yapılmış olan bazı çalışmalar da KKH ile sağlıklıları ayırtetmede apo AII'nin faydalı olabileceğini saptamışlardır. Buring ve ark. AI'in yanı sıra miyokard infarktüsü risk belirlemede apo A-II'nin önemli katkı yapacağını benimsemektedirler (3). KKH ile sağlıklıları ayırtetmede

serum apolipoproteinlerinin lipidler ve diğer risk faktörlerinden üstün olup olmadığının değerlendirildiği bir çalışmada, Apo AII'nin diğer apolipoproteinler arasında daha üstün bir ayırıcı özelliğe sahip olduğu da saptanmıştır (30).

Allayee ve ark. apo AII'nin ailesel kombine hiperlipidemi (AKHL) ile biyokimyasal ve genetik olarak ilişkili olduğunu göstermişler ve AKHL'nin mekanizmalarını açıklamada faydalı olabileceğini öngörmüşlerdir (31).

Apo AII'nin KKH'na katkıda bulunan koagülasyon, inflamasyon, glukoz intoleransı ve diyabetle ilişkileri ilgi çekmekte ve halen araştırılma aşamasında bulunmaktadır (8,10,13,32). İnflamasyonda apo AII düzeylerinin azaldığı bir çok çalışma tarafından tespit edilmiştir (33). Kompleman C3'ün bazı inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında azalması, apo AII ile doğrusal ilişkisini açıklayabilir. Ayrıca apo AII'nin, apo AI gibi kompleman sisteminin bazı faktörlerine bağlanabildiği ve bazı aşamalarını baskıladığı bilinmektedir.

#### *Apo AII, diyabet ve metabolik sendrom*

Çalışmamızda apo A-II bozulmuş açlık glukozu/diyabetle, kan şekeri ve insülin düzeyleri ile anlamlı ilişki sergilemedi, ancak metabolik sendrom ile gösterdiği sınırdan anlamlı ( $r=0.121$   $p=0.093$ ) ilişki, çalışma grubu genişletildiği zaman tam anlamlılık kazanabilir. Castellani ve ark (14) transjenik hayvanlarla yaptıkları çalışmalarda artmış apo AII ekspresyonunun kas dokusunda insülin direnci ve vücut yağ homeostazına katkıda bulunduğunu göstermekte ve lipid metabolizmasındaki primer değişikliklerin de tip 2 diyabetle ilişkili farklı metabolik sendromlara yol açabileceği kavramını ortaya atmaktadırlar. Apo AII lokusunun hem insanlarda hem de farelerde serbest yağ asidi düzeylerini belirleyen bir lokusla bağıntılı olduğu gösterilmiştir (34).

Apo AII plazma düzeyleri, hücre içi ve dışı uyarıların gendeki düzenleyici cevap elemanlarına

bağlanması sonucu gen transkripsiyonu aracılığı ile değişebilmektedir. Karaciğerde sentezlenen apo AII'nin gen ekspresyonu PPAR- $\alpha$ , retinoid X reseptörü, ROR- $\alpha$ , SREBP-2 nükleer reseptörleri ile indüklenmektedir (35).

Sonuç olarak, HDL-K düzeylerinin düşüklüğü ve koroner olayların yüksekliği ile bilinen Türk halkında apo AII'nin HDL-K düzeylerine yaptığı etki daha ileri araştırmaları hak etmektedir. Apo AII'nin antiaterojen rolü, inflamasyon ve koagülasyon yolu ile KKH ilişkili dengelerinin hangi yöne kaydırıldığının tespiti için daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Apo AI düzeyleri Batılı toplumlardan farklı olmayan Türk halkındaki olası bir AII mutasyonun düşük HDL-kolesterol düzeylerine yol açıyor olması mümkündür. Bu hipotezi doğrulamak için çok daha geniş bir grupta AII düzeylerini ölçmekte ve prospektif olarak takip etmede fayda görülmektedir.

**Teşekkür:** TEKHARF Çalışması 2003 yılı takip taramasına sağladıkları kısmi desteklerinden ötürü, Türk Kardiyoloji Derneği ile Astra-Zeneca, Novartis ve Glaxo-Smith Kline şirketlerine müteşekkirimiz. Tarama ekibinde yer alan Laborant Mehmet Özmaya'a takdirlerimizi sunarız.

#### **KAYNAKLAR**

1. Stein O, Stein Y: Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999;144:285-301
2. Tailleux A, Fruchart JC: HDL heterogeneity and atherosclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33:163-201
3. Buring JE, O'Connor GT, Goldhaber SZ, et al: Decreased HDL2 and HDL3 cholesterol, apo A-I and Apo A-II and increased risk of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:22-9
4. O'Brien T, Nguyen TT, Hallaway BJ, et al: The role of lipoprotein A-I and lipoprotein A-I/A-II in predicting coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:228-31
5. Luc G, Majd Z, Poulain P, Elkhali L, Fruchart JC: Interstitial fluid apolipoprotein A-II: an association with the occurrence of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1996; 127:131-7
6. Deeb SS, Takata K, Peng RL, Kajiyama, Albers JJ: A splice-junction mutation responsible for familial apolipoprotein A-II deficiency. *Am J Hum Genet* 1990; 46:822-7

7. Tailleux A, Duriez P, Fruchart JC, Clavey V: Apolipoprotein AII, HDL metabolism and Atherosclerosis 2002; 164:1-13
8. Blanco-Vaca F, Escola-Gil JC, Martin-Campos JM, Julve J: Role of apo A-II in lipid metabolism and atherosclerosis: advances in the study of an enigmatic protein. *J Lipid Res* 2001; 42:1727-39
9. Fournier N, Cogny A, Atger V, et al: Opposite effects of plasma from human apolipoprotein A-II transgenic mice on cholesterol efflux from J774 macrophages and Fu5AH hepatoma cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:638-43
10. Kalopissis AD, Patier D, Chambaz J: Apolipoprotein AII: beyond genetic associations with lipid disorders and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:165-72
11. Elbein SC, Chu W, Ren Q, Wang H, Hemphill C, Hasstedt SJ: Evaluation of apolipoprotein A-II as a positional candidate gene for familial Type II diabetes, altered lipid concentrations, and insulin resistance. *Diabetologia* 2002; 45:1026-33
12. Escola-Gil JC, Blanco-Vaca F, Julve J: Overexpression of human apolipoprotein A-II in transgenic mice does not increase their susceptibility to insulin resistance and obesity. *Diabetologia* 2002; 45:600-1
13. Weng W, Breslow JL: Dramatically decreased high density lipoprotein cholesterol, increased remnant clearance, and insulin hypersensitivity in apolipoprotein A-II knockout mice suggest a complex role for apolipoprotein A-II in atherosclerosis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:14788-94
14. Castellani LW, Goto AM, Lusis AJ: Studies with apolipoprotein AII transgenic mice indicate a role for HDLs in adiposity and insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50:643-51
15. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, et al: Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995; 96:741-50
16. 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
17. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10
18. Onat A. Türk yetişkinleri için kullanılmaya elverişli bir koroner risk puanlaması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:604-11
19. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ: Cardiovascular Survey Methods, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982; 124-127
20. Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001; 285:2486-97
21. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1997; 20:S1-S70
22. Assmann G, Schulte H: Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Münter (PROCAM) Study. In: Assmann (ed). *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. München, MMV Medizin Verlag, 1989; p.40
23. Mahley RW, Pepin J, Palaoğlu KE, Malloy MJ, Kane JP, Bersot TP: Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase. High density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res* 2000; 41:1290-301
24. Weng W, Brandenburg NA, Zhong S, et al: Apo A-II maintains HDL levels in part by inhibition of hepatic lipase: studies in apo A-II and hepatic lipase double knockout mice. *J Lipid Res* 1999; 40:1064-70
25. Schultz JR, Verstuyft JG, Gong EL, Nichols AV, Rubin EM: Protein composition determines the antiatherogenic properties of HDL in transgenic mice. *Nature* 1993;364:73-4
26. von Hodenberg E, Heinen S, Howell KE, Luley C, Kubler W, Bond HM: Cholesterol efflux from macrophages mediated by high density lipoprotein subfractions, which differ principally in apolipoprotein A-I and apolipoprotein A-II ratios. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1086:173-84
27. Bernini F, Calabresi L, Bondafani G, Franceschini G. The molecular structure of apolipoprotein AII modulates the capacity of HDL to promote cell cholesterol efflux. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1299:103-9
28. Luc G, Bard JM, Ferrières J: Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease. The PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1155-61
29. Genest JJ Jr, Bard JM, Fruchart JC, Ordovas JM, Wilson PF, Schaefer EJ: Plasma apolipoprotein A-I, A-II, B,E and C-III containing particles in men with premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1991; 90:149-57
30. Fager G, Wiklund O, Olofsson SO, Wilhelmsen L, Bondjers G: Multivariate analyses of serum apolipoproteins and risk factors in relation to acute myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1981; 1: 273-9
31. Allayee H, Castellani LW, Cantor RM, de Bruin TW, Lusis AJ: Biochemical and genetic association of plasma apolipoprotein A-II levels with familial combined hyperlipidemia. *Circ Res* 2003; 92:1262-7
32. Carson SD, Ross SE: Effects of lipid-binding proteins apo A-I, apo A-II, beta-2-glycoprotein I, and C-reactive protein on activation of factor X by tissue factor-factor VI-Ia. *Thromb Res* 1988; 50:669-78
33. Tu GF, Jong F, Apostolopoulos J, et al: Effect of acute inflammation on rat apolipoprotein mRNA levels. *Inflammation* 1987; 11:241-51
34. Meester DL, Puppione S, Teruya B, et al: Evidence for linkage of the apolipoprotein AII locus to plasma apolipoprotein and free fatty acid levels in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:10886-90
35. Vu-Dac, NK, Schoonjans V, Kosykh J et al: Retinoids increase human apolipoprotein-II expression through activation of the retinoid X receptor but not the retinoic acid receptor. *Mol Cell Biol* 1996;16:3350-60