

Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı ve Koroner Aterosklerozun Yaygınlığı Belirlemede Plazma Apoprotein A-I, Apoprotein B Düzeylerinin ve Apoprotein A-I/B Oranının Değeri

Dr.Erdal DURU, Dr.Cahit KOCAKAVAK, Doç.Dr.Emine KÜTÜK, Dr.Hatice ŞAŞMAZ, Dr.Cengiz TOKAT, Dr.Ferruh GÜRKAYNAK, Doç.Dr.Şule KORKMAZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Bu çalışma koroner anjiyografileri normal bulunan 65 olgu ve koroner arter hastalığı (KAH) bulunan 105 olgu üzerinde yapıldı ve plazma apolipoprotein (apo) A-I, apo B ve apo A-I/apo B oranının KAH riskini ve koroner aterosklerozun yaygınlığını göstermedeki değeri araştırıldı. Sonuç olarak 1)Plazma A-I düzeyi düşüklüğünün ve apo B düzeyi yüksekliğinin KAH riskini belirlemede değerli göstergeler olduğunu, buna karşılık koroner aterosklerozun yaygınlığını belirlemede iyi göstergeler olmadığını, 2)Plazma apo A-I/apo B oranını hem KAH riskini göstermede hem de koroner aterosklerozun yaygınlığını belirlemede çok değerli gösterge olduğunu düşündürmektedir.

SUMMARY

VALUE OF PLASMA LEVELS OF APOLIPOPROTEIN A-I, APOLIPOPROTEIN B AND RATIO OF APOLIPOPROTEIN A I/II IN ESTIMATING THE RISK OF CORONARY ARTERY DISEASE AND EXTENT OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

This study was performed on 65 coronary angiographically normal subjects and 105 cases who had coronary artery disease (CAD) and the values of plasma levels of apolipoprotein (apo) A-I, apo B and apo A-I/apo B ratio were assessed.

In conclusion in our study we suggest that 1)Decreased levels of apo A-I and increased levels of apo B were useful as predictors of the risk of CAD but they were not useful in estimating the extent of coronary atherosclerosis, 2)Decrease in the ratio of plasma apo A-I/apo B levels was useful in both estimating the risk of CAD and the extent of coronary atherosclerosis.

Anahtar Kelimeler: Plazma apolipoproteinleri, Koroner ateroskleroz.

Key Words: Plasma apolipoproteins, Coronary atherosclerosis.

Aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) özellikle gelişmiş ülkelerde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (1). Bunun yanısıra aortanın beyini ve abdominal organları besleyen dallarının ve distal dallarının aterosklerozu sıklıkla koroner ateroskleroza eşlik ederek, önemli morbidite ve mortaliteye ve dolayısı ile önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (2).

Bugüne kadar yapılmış olan araştırmalar, kan lipid ve lipid fraksiyonları ile ateroskleroz arasında nedensel ilişki bulunduğunu göstermiştir (1,3,4).

Geliş Tarihi: 22.12.1989

Kabul Tarihi: 23.2.1990

Yazışma Adresi: Dr.Erdal DURU

T.Yüksek İhtisas Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği
ANKARA

Son yıllarda, lipidlerin kanda serbest olarak taşınmasını sağlayan lipoproteinlerin, lipid fraksiyonlarına ve dokulara bağlanmasını sağlayan apoproteinlerin KAH'ı riskinin belirlenmesinde değerli göstergeler olabileceği konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır (1). Bu konuda yapılan araştırmaların bazılarında özellikle düşük densiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük densiteli lipoprotein (VLDL)'lerin yapısında bulunan apoproteinlerin (apo) A-I ve apo B-100'ün, KAH riskinin ve koroner aterosklerozun yaygınlığının belirlenmesinde plazma total lipid ve lipoprotein düzeylerinden daha üstün göstergeler olabileceği bildirilmiştir (5,12). Bununla birlikte, bu göstergelerden hangisinin daha değerli olduğu konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır.

Bu nedenlerle biz bu çalışmamızda, koroner angiografi uygulanmış olgularda apo A-1, apo B plazma düzeyleri ve apo A-1/apo B oranının KAH riskinin belirlenmesinde ve koroner aterosklerozun yaygınlığını göstermedeki değerini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Haziran-Kasım 1987 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne koroner angiografi yapılmak üzere yatırılmış olan 170 olgu üzerinde yapıldı.

Koroner angiografileri normal olan 65 olgu kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun yaşları 41-62 arasında (ortalama 49 ± 8) idi ve 52'si (%80) erkek 13'ü (%20) kadındı.

KAH grubu olan gruba ise yaşları 40-64 arasında (ortalama 51 ± 9) olan 80'i (%76) erkek, 25'i (%24) kadın olan 105 hasta oluşturdu.

Hasta grup hastalığa tutulan majör arter sayısına göre 1,2 ve 3 damar hastalığı olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Bir majör arterde ve/veya büyük dalında %50 luminal darlık bulunması koroner arter hastalığı olarak alındı.

1 damar hastası olan grup 42,2 damar hastası olan grup 29 ve 3 damar hastası olan grup 34 olgudan oluşuyordu. Araştırmada plazma apo A-1, apo B düzeyi ve apo A-1/apo B oranı araştırıldı.

Son 3 ay içinde akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçiren, koroner by-pass kontrolü için hastaneye yatırılan, diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan olgularla, dijital, diüretik, antilipidemik ve bloker kullanan olgular çalışma grubuna alınmadı.

Olguların koroner angiografileri Sones ve Judkins yöntemi ile rutin koroner angiografi pozisyonlarında ve 3 deneyimli kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Serum apo A-1 ve apo B plazma düzeyleri 12 saat aç bırakılan olgulardan alınan kanda Radio imrsünodiffision (RID) yöntemi ile Behring firmasına ait RIO plakları kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler A.Ü.Tıp Fakültesi İstatistik Bölümünde student t testi (iki ortalamalar arasındaki farkın önem kontrolü) yöntemi ile yapıldı.

BULGULAR

Kontrol grubu ile hasta grubunun plazma apo A-1, apo B düzeyleri ve apo A-1/apo B oranları yönünden istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre hasta grubunda apo A-1 seviyesi anlamlı olarak düşük, apo B seviyesi anlamlı olarak yüksek,

apo A-1/apo B oranı ise anlamlı derecede düşük bulundu ($P < 0.001$).

Kontrol grubu ile 1-2-3 damar hastalığı alt gruplarının apo A1 yönünden karşılaştırılması Tablo 2'de, apo B yönünden karşılaştırılması Tablo 3'de ve apo A-1/apo B yönünden karşılaştırılması Tablo 4'de gösterilmiştir. Buna göre, apo A-1 düzeyi ve apo A-1/apo B oranı 1,2 ve 3 damar hastalığı alt gruplarında anlamlı olarak düşük bulundu ($P < 0.001$). Buna karşılık, 1,2 ve 3 damar hastalığı alt gruplarında apo B düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < 0.001$). Plazma apo A-1, apo B ve apo A-1/apo B oranları yönünden 1 ile 2 damar, 1 ile 3 damar, 2 ile 3 damar hastalığı alt gruplarının karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmiştir. Buna göre, apo A-1 ortalama düzeyleri yönünden en düşük düzey 3 damar hastalığı alt gruplarının karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmiştir. Buna göre, apo A-1 ortalama düzeyleri yönünden en düşük düzey 3 damar, en yüksek düzey ise 2 damar grubunda idi. 1 damar hastalığı grubu ile 2 damar hastalığı grubu, 1 damar hastalığı ile 3 damar hastalığı grubu ve 2 damar hastalığı grubu ile 3 damar hastalığı grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.001$).

Plazma apo B düzeyi yönünden alt grupların karşılaştırılmasında, ortalama düzey yönünden, apo A-1'e benzer şekilde, en yüksek değer, 2 damar hastalığı grubunda, en düşük değer ise, 1 damar hastalığı grubunda idi. 1 ile 2 damar, 1 ile 3 damar ve 2 ile 3 damar hastalığı arasındaki farklar, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.001$).

Plazma apo A-1/apo B oranı yönünden 3 alt grubun karşılaştırılmalarında, en yüksek ortalama değer 1 damar hastalığı grubunda, en düşük ortalama değer ise, 3 damar hastalığı grubunda bulundu. 1 ile 2 damar, 1 ile 3 damar ve 2 ile 3 damar hastalığı grupları arasındaki farklar çok anlamlı idi ($P < 0.001$).

TARTIŞMA

Plazma lipidlerinin ateroskleroz patogenezindeki rolü çok uzun yıllardan beri bilinmektedir (1). En önemli plazma lipidleri kolesterol, kolesterol esteri trigliserid ve fosfolipidlerdir. Bunların hiçbirisi suda erimediğinden kanda serbest şekilde dolaşamamak»odur. Bu nedenle özgül protein grupları olan npoprotein-apoprotein kompleksine bağlanarak kanda taşınırlar. Apolipoproteinler bu lipoprotein-lipid kompleksinin dış kısmında yer alırlar. Apolipoproteinlerin lipit-lipoprotein kompleksinin hedef dokulara bağlanmasında rol oynamadığı ve bazı enzimleri aktive ettikleri sanılmaktadır (1).

Tablo 1. Normal Kontrol Grubu İle Hasta Grubunun Plazma Apo A-1, Apo B Düzeyleri ve Plazma Apo A-1/Apo B Oranı Yönünden Karşılaştırılması (Değerler Ortalaması ± Standart Sapma)

	Kontrol grubu (n = 65)	Hasta grubu (n = 105)	P değeri
Apo A-1 (% mg)	189.3 ± 2.4	138.0 ± 1.7	< 0.001
Apo B (% mg)	120.9 ± 2.0	174.1 ± 2.1	< 0.001
Apo A-1 / apo B	15 ± 0.02	0.79 ± 0.01	< 0.001

Apo: Apoöpoprotein

Tablo 2. 1,2 ve 3 Damar Hastalığı Olan Grupların, Normal Kontrol Grubu İle Apo A-1 Düzeyi Yönünden Karşılaştırılması (Değerlerin Ortalaması ± Standart Sapma)

	Hasta grubu	n	Kontrol grubu	n	P değeri
1 damar	1395 ± 2.8	42	189.3 ± 2.4	65	< 0.001
2 damar	1425 ± 3.2	29	189.3 ± 2.4	65	< 0.001
3 damar	133.2 ± 2.9	34	189.3 ± 2.4	65	< 0.001

n:sayı

Tablo 3. 1,2 ve 3 Damar Hastalığı Gruplarının Normal Kontrol Grubu ile Plazma Apo B Düzeyi Yönünden Karşılaştırılması (Değerler Ortalaması ± Standart Sapma)

	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	Ortalama	n	Ortalama	n	
1 damar	1665 ± 3.5	42	120.9 ± 2.0	65	< 0.001
2 damar	180.0 ± 4.1	29	120.9 ± 2.0	65	< 0.001
3 damar	177.7 ± 3.1	34	120.9 ± 2.0	65	< 0.001

Tablo 4. 1,2 ve 3 Damar Hastalığı Gruplarının Normal Kontrol Grubu ile Plazma Apo A-1/Apo B Oranı Yönünden Karşılaştırılması (Değerler Ortalaması ± Standart Sapma)

	Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
	Ortalama	n	Ortalama	n	
1 damar	0.83 ± 0.01	42	1.57 ± 0.02	65	< 0.001
2 damar	0.78 ± 0.01	29	1.57 ± 0.02	65	< 0.001
3 damar	0.75 ± 0.02	34	1.57 ± 0.02	65	< 0.001

Apoproteinlerin A,B,C,D,E tipleri ve bu tiplerin çok sayıda alt tipleri bulunmakla birlikte bugün için en iyi bilinenler apoöpoprotein (apo) A ve apo B dir. Apo A'nın alt fraksiyonu olan apo A-1 yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) de en çok bulunan apolipoproteinidir. Apo A-2 HDL de az miktarda bulunur. Buna karşılık apo B nin apo B 100 ve apo B 48 alt grupları içinde ateroskleroz patogeneğinde esas rol oynadığı bildirilen apoB 100 dür. Apo B 100 düşük dansiteli (LDL) ve çok düşük dansiteli (VLDL) lipoproteinlerde yüksek oranda bulunur (1).

Son yıllarda apo B'nin genetik varyasyonlarının ateroskleroza rol oynadığı, plazma apo A-1 ile LDL ve VLDL de bulunan apo B-100 düzeylerinin KAH na olan eğilimin önceden belirlenmesine total plazma lipid veya lipoprotein düzeylerinden daha üstün göstergeler olduğu ve plazma apo A-1 düzeyi ile önemli koroner arter hastalığı arasında negatif ilişki bulunduğu bildirilmiştir (5,12).

Çalışmamızda KAH olan grupta plazma apo A-1 düzeyinin normal kontrol grubuna göre çok önemli oranda düşük olduğunu, buna karşılık apo B düzeyinin KAH olan grupta çok önemli oranda yükselmiş olduğunu, bunun yansımaları olarak plazma apo A-1/apo B oranının KAH olan grupta düşük bulunduğunu (Tablo 1). Bu sonuç plazma apo A-1 düzeyi düşük ve

apo B düzeyi yüksek olan olgularda KAH ve dolayısıyla diğer aterosklerotik arter hastalıkları gelişme riskinin yüksek olduğunu veya semptomu olanlarda aterosklerotik hastalık bulunma olasılığının çok yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar daha önce yapılmış çalışma sonuçları ile uyumludur (5,7,9).

Diğer taraftan çalışmamızda KAH bulunan olgularda koroner aterosklerozun yaygınlığı ile (daha fazla majör arter tutulumu) plazma apo A-1, apo B düzeyleri ve plazma apo A-1/apo B oranı arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda, 2 damar tutulumu olan olgularda plazma apo A-1 düzeyinin 1 ve 3 damar tutulumu olan gruba göre önemli derecede yüksek olması ve gene 2 damar tutulumu olan grupta apo B düzeyinin 1 ve 3 damar hastası gruptan daha yüksek olması apo A-1 ve apo B nin koroner aterosklerozun yaygınlığı diğer bir deyişle 1-2 ve 3 damar hastalığı bulunan grupları ayırmada iyi birer parametreler olmadıklarını göstermektedir (Tablo 2-3). Buna karşın plazma apo A-1/apo B oranının ateroskleroz riskini belirlemede ve 1-2-3 damar hastalığını, diğer bir deyişle koroner aterosklerozun yaygınlığını göstermede çok daha iyi parametre olduğunu çalışmamızda 1-2-3 damar hastalığı olan gruplar arasında yaptığımız istatistiksel çalışma sonucu gördük (Tablo 4-5). Bu sonuçta benzer çalışmalar iyi uyumluydu (8,10).

Tablo 5. Plazma A-1, Apo B ve Apo A-1/Apo B Oran Yönünden 1,2 ve 3 Damar Hastası Gruplarının Karşılaştırılması (Değerlerin Ortalaması \pm Standart Sapma)

	1 damar hastalan (1D) (n = 42)	2 damar hastalan (2D) (n = 29)	3 damar hastalan (3D) (n = 34)	Pdeğeri		
				1D-2D	1D-3D	2D-3D
Apo A-1 (% mg)	1395 \pm 2.8	1425 \pm 3.2	133.2 \pm 2.9	*	»	*
Apo B (% mg)	1665 \pm 3.5	180.0 \pm 4.1	177.7 \pm 3.1	*	*	•
Apo A-1 / apo B	0.83 \pm 0.01	0.78 \pm 0.02	0.75 \pm 0.02	m	m	*

*:p değeri < 0.001

Sonuç olarak 1)Plazma apo A-1 ve apo B düzeyinin yalnız KAH riskini gösterdiğini 2) Plazma apo A-1/apo B oranının ise hem KAH'ı riskini hem de koroner aterosklerozun yaygınlığını belirlemede iyi gösterge olduğu sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

- Gotto AM, Farmer JA: Risk factors for coronary arter disease in Heart Disease ed. Braunwald E, 3rd ed. Saunders Co, Philadelphia, 1988:1153-1185.
- DeBakey ME: Surgical treatment of atherosclerotic heart disease. Am J Cardiol 63: 9H-11H, 1989.
- Castelli WP, Wilson PWF, Levy D, Anderson K: Cardiovascular risk factors in elderly. Am J Cardiol 63: 12H-19H, 1989.
- Richard EG, Grundy SM, Cooper K: Influence of plasma triglycerides on lipopropatterns in normal subjects on in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 63: 1214-1220,1989.
- Kottke BA, Zinmeister AR, Polmes DR, Kneier RW, Hal-laway BJ, Mao SJ: Apolipoproteins and coronary artery disease. Mayo Clin. Proc. 61: 313-320,1986.
- Hegele RA, Huang LS, Herbert PN, Blum CB; Buring JE, Hennekens CH, Breslow JI: Apolipoprotein B-Gene DNA polymorphism associated with myocardial infarction N.Engl J Med 315:1509-1513,1986.
- Levy RI: Cholesterol, lipoproteins, apolipoproteins and heart disease. Preset status and future prospects. Clin Chem 27: 653-62,1981.
- Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, Dahlen G, Faire V: Relationship of angiographically defined coronary artery disease and serum lipoproteins and apolipoproteins in young survivors of myocardial infarction. Circulation 73: 1097-1110, 1986.
- Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA, Zinmeister AR; Dinh DM, Mao SJ: Apolipoprotein A-1 as a marker of angiographically assessed coronary artery disease. N. Engl J Med 309: 385-389,1983.
- Seldis PS, Schatzman KB, Ludbrook PA, Sobel BE, Shan-feld G: Plasma apolipoproteins and severity of coronary artery disease. Circulation 73:978-986,1986.
- Frantz LD: Cardiovascular risk-what should be measured: Mayo Clin Proc 61: 396-398,1986.
- Kreisberg RA: Lipids, lipoproteins, apolipoproteins and-atherosclerosis. Ann int Med 99: 713-715 ,1983.