

# Primer Bilîyer Sirozda Lipoprotein (a) ve Apolipoproteinler: Düşük Lipoprotein(a) Hiperkolesterolemiye Rağmen İskemik Kalb Hastalığı Riskini Azaltabilir\*

LIPOPROTEIN (A) AND APOPROTEINS IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS: LOW LIPOPROTEIN(A) LEVEL MAY REDUCE THE RISK OF ISCHEMIC HEART DISEASE DESPITE HYPERCHOLESTEROLEMIA'

Sabahattin KAYMAKOĞLU, Süleyman YALÇIN, Nihai SALMAYENLİ\*, Yılmaz ÇAKALOĞLU, Ahmet SİVAS\*, Atilla ÖKTEN

İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, \*Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Primer biliyer siroz (PBS)'da serum kolesterol seviyeleri yükselmesine rağmen, iskemik kalb hastalığı sıklığı düşüktür. Lipoprotein (a) [Lp (a)] karaciğerde sentez edilen ve iskemik kalb hastalığı riskini artıran bir lipoproteindir. Biz. PBS'de iskemik kalb hastalığı ile Lp(a)'nın ilişkisini anlamak için 20 PBS'li (ort. yaş: 46.7 8 yıl: 12 evre 2. 5 evre 3. 3 evre 4) ve yaş yönünden benzerliği olan karaciğer hastalısız 12 kadında (kontrol grubu) serum kolesterol, trigliserid, apolipoproteinler (A-I, B, C-II, E) ve Lp(a) seviyelerini araştırdık. Apolipoproteinler radial immunodiffüzyon, Lp (a) ise mikro ELISA ile tayin edildi. Ortalama serum kolesterolü hem PBS, hem de kontrol grubunda yüksekti (300+144.3 ve 213-50.6 mg/dl). Serum kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A-I, B ve C-II konsantrasyonları yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Apolipoprotein E, PBS'tilerde (9.5±3.7 mg/dl) kontrol grubundan (5.3±2.1 mg/dl) anlamlı derecede yüksekti. Lp (a) ise PBS'li hastalarda (15.2+19.9 mg/dl) kontrollerden (56.5±30.5 mg/dl) anlamlı olarak azalmıştı (p<0.001). Lp (a)'daki azalma, evre 4 PBS'tilerde daha belirgindi. En yüksek Lp (a) konsantrasyonuna (97 mg/dl) sahip bir PBS'li vakada, iskemik kalb hastalığı bulunduğu dikkati çekti.

Sonuçlar PBS'li hastalarda, yaş ve lipid seviyeleri yönünden benzerliği olan kontrollere göre apolipoprotein E'nin yükseldiğini, Lp (a)'nın ise düştüğünü göstermektedir. Bu bulgular, PBS'de iskemik kalb hastalığı riskinin artmamasının sebebinin düşük Lp (a) seviyeleri olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Primer biliyer siroz, Apolipoproteinler, Lipoprotein (a)

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994; 1,58-61

Geliş Tarihi: 10.01.1994

Kabul Tarihi: 14.01.1994

Yazışma Adresi: Dr.Sabahattin Kaymakoglu  
İstanbul Tıp Fak. Gastroenterohepatoloji  
Bilim Dalı - İSTANBUL

\*Bu çalışma maddi olarak İlim Yayma Vakfı tarafından desteklenmiştir.

## SUMMARY

Although primary biliary cirrhosis (PBC) is often associated with high serum cholesterol level the incidence of ischemic heart disease has been reported to be low Lipoprotein (a) [Lp(a)] synthesizes in liver and elevated Lp(a) is associated with increased risk of ischemic heart disease. We investigated serum levels of triglyceride cholesterol, apolipoproteins (A-I, B, C-II and E) and Lp(a) in 20 female patients with PBC (mean age 45+8 yr histological stage: 2 in 12,3 in 5 and 4 in 3 patients) and in 12 age matched female without liver disease (controls) to understand the role of Lp(a) in relation to ischemic heart disease in PBC. Apolipoproteins were determined by radial immunodiffusion and Lp(a) by micro ELISA. Mean serum cholesterol was high in both PBC and control group (300+144 and 213-51 mg/dl respectively). The differences in the mean serum concentrations of triglyceride, cholesterol, apolipoproteins except E were not significant between PBC and control group. Mean apolipoprotein E was significantly higher in patients with PBC than in controls (p<0.01), whereas Lp(a) concentrations were significantly lower in PBC (15.2+19.9 mg/dl) than in control group (56.5+30.5 mg/dl) (p<0.001). The decrease in Lp(a) levels was more prominent in patients with stage 4 disease. Interestingly, one PBC patient with the highest Lp(a) concentration (97mg/dl) had ischemic heart disease.

The results have shown that patients with PBC have higher apolipoprotein E and lower Lp(a) levels than controls with comparable age and lipid levels. These findings suggest that decreased Lp(a) may be the reason for reduced risk of ischemic heart disease in PBC.

Key Words: Primary biliary cirrhosis, Apolipoproteins, Lipoprotein(a)

Turk J Gastroenterohepatol 1994; 1:58-61

Primer biliyer siroz, genellikle son dönem karaciğer yetersizliğine ilerleyerek ölümle sonlanan, kronik, kolestatik bir karaciğer hastalığıdır (1). Diğer kolestatik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi, PBS'de de serum lipidlerinde ve lipoproteinlerinde önemli değişiklikler

meydana gelir. Serum kolesterolü yükselirken, trigliserid seviyeleri normal kalabilir veya hafifçe yükselir, anormal lipoproteinlerin sentezi başlar (2). Aşık hiperkolesterolemiye rağmen, PBS'de ateroskleroz ve iskemik kalb hastalığı riskinin artmadığı bildirilmektedir (3). PBS'li hastaları, normal popülasyonda iskemik kalb hastalığına eğilimi arttıran hiperkolesterolemmin zararlı etkilerinden koruyan bir mekanizması vardır? Lipoprotein(a) karaciğerde sentez edilen, aterojenik ve trombotik potansiyeli nedeniyle, yüksek serum düzeyleri iskemik kalb hastalığının riskini arttıran, kolesterolden zengin bir lipoproteindir (4). Karaciğer sirozunda Lp(a)'nın sentezinin azalmasına bağlı olarak, serum düzeylerinin düştüğü tesbit edilmiştir (5). PBS'de iskemik kalb hastalığı sıklığının artmamasının sebebi, azalmış Lp(a) sentezi olabilir mi?

Bu çalışma, PBS'li hastalarda serum lipidleri, lipoproteinleri, apolipoproteinleri ve Lp(a) seviyelerinde meydana gelen değişiklikleri; iskemik kalb hastalığı ile Lp(a) seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile planlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

**HASTALAR:** Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'nda PBS tanısı ile izlenen 20 kadın hasta (yaş ort: 467.8 yıl) dahil edildi. PBS tanısı hastalıkla uyumlu anamnez, fizik muayene ve histopatoloji; yüksek serum alkalen fosfataz ve IgM seviyeleri; pozitif antimitokondrial antikor testi; ekstrahepatik kolestatizmin ultrasonografi veya safra yollarının diğer görüntüleme yöntemleri ile efimine edilmesi, bulgularına göre kondu (1). Çalışmaya katılan PBS'li vakaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Fizik muayenede hastalardan üçünde ksantelazma bulunduğu ve ikisinde ksantomalann eşlik ettiği saptandı. Üç ila kırkiki aydır izlenmekte olan hastalar içinde hipertansiyonu olan yoktu. Yaşları PBS'lilerle uyumlu, karaciğer hastalığı olmayan 12 kadın (yaş ort. : 44.25.6 yıl) kontrol grubunu oluşturdu. Alkol ve liroid düşürücü ilaç alan; gebelik, diabetes mellitus ve liroid hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

## ÇALIŞMA PLANI

Tüm vakalardan sabah açlık serumları alınarak kolesterol, trigliserid, lipoproteinler [yüksek dansiteli (HDL), düşük dansiteli (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)], apolipoproteinler (apo A-I, apo B, apo C-II ve apo E) ve Lp(a) tayinleri yapıldı. Kolesterol, trigliserid ve lipoproteinler otoanalizörlerde standart yöntemlerle: apo A-I ve B, Behringwerke AG kitleri (Warburg, Almanya) kullanılarak radial immunodifüzyon ile; apo C-II ve E, Daüchi kitleri (Tokyo, Japonya) kullanılarak radial immunodifüzyon ile test edildiler. Serum Lp(a) konsantrasyonu ise, Tint Elize Lp(a) kiti (Biopool) ve mikro ELISA ile ölçüldü.

PBS'li hastalara anginal ağrıları olup olmadığı soruldu, EKG'leri kaydedildi. Sonuçlar "unpaired t" testi ile karşılaştırıldı, p> 0.05 olan değerler anlamsız kabul edildi.

Tablo 1, Primer biliyer sirozlu hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Yaş (±SD yıl)	46±7.8
K/E	20/—
Histolojik Evre	
Evre 2	12
Evre 3	5
Evre 4	3
AMA(+)	7
Alkalen F (±SD U/L)	620±218.6
T.bilirubin (±SD mg/dl)	2.4±2.5
Albumin (±SD g/dl)	3.25±0.3
IgM (±SD mg/dl)	655±368.2
Prot.Z, (±SD saniye uz)	3±1.2

Tablo 2. PBS ve kontrol grubunun serum lipid değerleri (sonuçlar ±SD mg/dl olarak verilmiştir).

	PBS	Kontrol
Kolesterol	300H44.3	213±50.6l
Trigliserid	145±57.5	171±106
HDL	47±13.6	42±9.8
LDL	224± 139.9	137±47.6
VLDL	29±11.4	34±21.4
Apo A-I	201 ±61.4	200±43.4
Apo B	137±32.5	120±31
Apo C-II	5.6±3	4.4±2
Apo E *	9.5±3.7	5.3±2.1
Lp(a) "	15.2±19.9	56.5±30.5

\* p<0.002 \*\* p<0.001

## BULGULAR

Primer biliyer sirozlu hastalardan 15 (%75)'inde hiperkolesterolemi (200 mg/dl), yedi (%35)'sinde hipertrigliseridemi (160 mg/dl) vardı. Beş (%25) vakanın serum lipidleri normal sınırlar içinde idi. Kontrol vakalarının da altı (%50)'sında hiperkolesterolemi, altı (%50)'sında da hipertrigliseridemi vardı. PBS ve kontrol vakalarının ortalama serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Dolayısı ile hasta ve kontrol grupları yaş, cins ve serum lipid seviyeleri yönünden benzerlik gösteriyordu.

Serum lipoproteinleri (HDL, LDL, VLDL) yönünden, iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. PBS'li hastalardan 11 (55)'inde LDL (130 mg/dl), sekiz (%40)'inde VLDL (30 mg/dl) yüksekti. Onyed vakada HDL normal sınırlar (35- 80 mg/dl) içindeydi. Buna karşılık, histolojik olarak evre 4'de olan üç (%15) vakada serum HDL seviyesi normalden düşüktü (21-28 mg/dl), Apolipoproteinlerden A-I, B ve C-II seviyeleri PBS ve kontrol gruplarında benzerlik gösteriyordu. Apo E ise, PBS'li hastalarda kontrollerden anlamlı derecede yüksekti (p<0.002). Ortalama serum Lp(a) konsantrasyonu PBS'de (0.5-97 mg/dl), kontrol grubundan

(10.5-99.8 mg/dl) anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.001$ ) (Tablo 2). Lp(a) seviyelerinin evre 4'deki hastalarda, evre 2-3'dekilere göre daha da azaldığı (0.5-8.4 mg/dl) tesbit edildi.

Bir (%5) PBS'li hasta (evre 2), son birkaç aydır eforla gelen anginal ağrı atakları tarif ediyordu. EKG'sinde lateral iskemi bulguları vardı. Hiperkolesterolemi olan 50 yaşındaki bu hastanın, serum Lp(a) seviyesinin hasta grubunun en yükseği olduğu (97 mg/dl) dikkati çekti. EKG'sinde ventriküler erken vurular saptanan 41 yaşındaki bir diğer PBS'li hastanın (evre 2) iskemik kalb hastalığı yönünden yapılan tetkiklerinde (myokard sintigrafisi, koroner anjiyografi) bir anormallik tesbit edilmedi. Hastanın hiperkolesterolemi olmasına rağmen serum Lp(a) düzeyi düşüktü (6 mg/dl).

### TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları, PBS'de hiperkolesteroleminin hastaların büyük çoğunluğunda meydana geldiğini, sirotik evredeki vakalarda HDL'nin azaldığını, serum ortalama apo E seviyelerinin kontrollere göre aşikar yükseldiğini, buna karşılık Lp(a) konsantrasyonunun düştüğünü göstermiştir. İskemik kalb hastalığı, sadece bir PBS'li hastada saptanmış; bu vakada hiperkolesterolemiye aşikar Lp(a) yüksekliğinin eşlik ettiği dikkati çekmiştir. Diğer PBS'li hastalarda hiperlipidemiye rağmen iskemik kalb hastalığı meydana gelmemesinin sebebinin, Lp(a) sentezindeki azalmanın olabileceği düşünülmüştür.

Karaciğer, lipid metabolizmasında merkezi bir role sahiptir. Akut-kronik karaciğer hastalıklarında, serum lipidlerinde birçok değişiklikler meydana gelmektedir. Hiperkolesterolemi, PBS başta olmak üzere kolestatik karaciğer hastalıklarında sıklıkla ortaya çıkmaktadır. PBS'de kolesterol ve trigliserid seviyeleri artmakta, esterleşmiş kolesterol ise azalmaktadır. Hastalığın başlangıç dönemlerinde bütün lipoproteinler artarken; ileri evrelerde LDL'deki artış iyice belirginleşmekte, serum HDL seviyeleri ise azalmaktadır (2). Lipoprotein X, beta-2 LDL ve apo E'den zengin HDL olmak üzere bazı anormal lipoproteinlerin sentezi başlamaktadır. Kolesterolü esterleştiren ve HDL'yi disk şeklinden sferik hale döndüren "lecithin: cholesterol acyltransferase" (LCAT) enzim aktivitesinin düşmesi, HDL sentezinde azalma ve yeni, anormal lipoproteinlerin ortaya çıkmasından sorumludur (6, 7). PBS ve diğer kolestatik karaciğer hastalıklarında meydana gelen bu değişiklikler, kolestatin derecesi ve karaciğer hastalığının ciddiyeti ile paralellik göstermektedir. Nitekim evre 4'de olan hastalarımızda, serum HDL seviyelerinin normalin altına düştüğü tesbit edilmiştir.

Primer biliyer sirozda apolipoproteinlerden apo A I, B ve C-II'deki değişiklikleri, araştırmacılar farklı bulmuşlardır. HDL'nin majör proteini olan apo A-I seviyelerinin normal veya azaldığı (2,7,8); LDL'nin majör proteini olan apo B ve lipoprotein lipazın aktivatörü olan apo C-II düzeylerinin ise normal veya arttığı (2,7) tesbit edil-

miştir. Biz, PBS'li hastalarımızda serum apo A-I, B ve C-II seviyelerinin kontrollerden farklı olmadığını saptadık. Çalışmalar arasındaki uyumsuzluklar, hastalık grubunun histolojik evrelerinin farklı olmasıyla ilgili görünmektedir. Buna karşılık bizimle birlikte diğer araştırmacılar, PBS'de daima apo E düzeylerinin yükseldiğini bulmuşlardır (2,7-9). Apo E, HDL ve VLDL'nin majör proteindir. PBS'de yükselmesinin sebebi, HDL ve anormal lipoproteinlerdeki artıştır.

Primer biliyer sirozda iskemik kalb hastalığı ve ateroskleroz sıklığı ile ilgili olarak, iki büyük seri yayınlanmıştır. Schaffner (10), 50 PBS'li hastadan altısında angina pectoris ve myokard infarktüsü meydana geldiğini; Crippin ve ark (3) ise, 128 PBS'li hastanın aterosklerozla bağlı sebeplerden öldüğünü bildirmişlerdir. Bu bulgulara göre, PBS'de aterosklerozla bağlı ölümler, yaş-cins benzerliği olan normal toplumdan farklı değildir (3). Çalışmamızda, PBS'li hastalara iskemik kalb hastalığı sıklığı da %5 bulunmuştur. Yüksek serum kolesterolü, iskemik kalb hastalığı ile ilgili risk faktörlerinin başında gelir (11). PBS'li hastalarda bulunan bu önemli risk faktörüne rağmen, iskemik kalb hastalığı sıklığının artmamasının sebepleri neler olabilir? PBS'de LDL'nin önemli bir kısmının anormal lipoproteinlerden ibaret olması; son döneme ulaşıncaya kadar HDL'nin yüksek kalması ve apo E'deki artışlar; hiperkolesteroleminin normalden daha az ateroskleroz olmasına yol açabilir (3). Öte yandan, son zamanlarda iskemik kalb hastalığı ile ilgili, yeni bir lipoprotein varlığından söz edilmektedir: Lp(a). Karaciğerde sentez edilen Lp(a), kolesterolden zengin, apo B'ye disülfid bağları ile bağlanmış apo A'dan ibarettir ve birçok özelliği LDL'ye benzemektedir (4). Ateroskleroz plaklarında aşırı miktarda Lp(a)'nın bulunduğu tesbit edilmiş, bu nedenle aterosklerozun gelişmesinde rol oynadığı düşünülmüştür (12). Lp(a) endotel hücrelerindeki plazminojen reseptörlerine tutunarak, plazminin bağlanmasını engeller; böylece lokal fibrinolizisi durdurarak, tromboza eğilimi artırır (13). Çeşitli çalışmalarda, 30 mg/dl'nin üzerindeki kan seviyelerinin iskemik kalb hastalığı riskinde artış ile birlikte olduğu saptanmıştır (12, 14, 15). Keza hiperlipidemiye yol açan nefrotik sendrom ve kan şekeri regülasyonunun sağlanamadığı diabetiklerde de, serum Lp(a) seviyelerinin yükseldiği tesbit edilmiştir (16, 17). Karaciğerde sentez edilen Lp(a)'da, karaciğer sirozunda bir değişiklik oluyor mu? Yapılan iki çalışmada da (5, 18), karaciğer sirozunda (alkol ve diğer etiyolojilere bağlı) Lp(a) konsantrasyonunun düştüğü, serum seviyelerinin karaciğerin fonksiyonel rezervi ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. Araştırmacılar, sirozda koroner kalb hastalığının nadir görülmesinin sebebinin, Lp(a) konsantrasyonlarından azalma olabileceğini ileri sürmüşlerdir. PBS'de Lp(a)'nın durumunu araştıran tek çalışmayı yapan Gregory ve ark (19), PBS'de de Lp(a)'nın serum düzeylerinin azaldığını, hastalığın ciddiyeti arttıkça bu azalmanın belirginleştiğini tesbit etmişlerdir. Biz de, Lp(a)'nın PBS'li hastalarda kontrollerden anlamlı dere-

cede düşük olduğunu, en düşük serum seviyelerinin evre 4'deki vakalarda bulunduğunu saptadık.

Bu bulgular, PBS'de hiperkolesterolemiye rağmen iskemik kalb hastalığı sıklığında artış olmamasının, düşük Lp(a) seviyelerinin koruyucu bir rol oynamasından ileri gelebileceğini düşündürmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1987; 316:521-8.
2. Jahn CE, Schaefer EJ, Taam LA, et al. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1985; 89:1266-78.
3. Crippin JS, Lindor KD, Jorgensen R, et al. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: what is the risk? Hepatology 1992; 15:858-62.
4. Scanu AM. Lipoprotein (a). A genetic risk factor for premature coronary heart disease. JAMA 1992; 267:3326-9.
5. Feely J, Barry M, Keeling PWN, Weir DG, Cooke T. Lipoprotein(a) in cirrhosis. BMJ 1992; 304:545-6.
6. Sabesin SM, Weidman SW. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis: information concerning control of plasma density lipoprotein levels (editorial). Gastroenterology 1985;89:1426-35.
7. Koga S, Miyata Y, Ibayashi H. Plasma lipoproteins and apoproteins in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1985; 5:286-92.
8. Flören C-H, Gustafson A. Apolipoproteins A-I, A-II and E in cholestatic liver disease. Scand J Clin Lab Invest 1985; 45:103-8.
9. Miyata Y, Koga S, Ibayashi H. Apoprotein E-rich high density lipoprotein in liver disease and cholestasis. Acta Hepatol Jpn 1983; 24: 167-73.
10. Schaffner F. Serum cholesterol in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1969; 56:1111-3.
11. Stamler J, Westworth D, Neaton J. Is the relationship between serum cholesterol and risk of death from CHD continuous and graded? JAMA 1986; 256:2823-8.
12. Rader DJ, Brewer HB. Lipoprotein(a). Clinical approach to a unique atherogenic lipoprotein. JAMA 1992; 267:1109-12.
13. Scott J. Lipoprotein(a). Thrombotic and atherogenic. BMJ 1991; 303:663-4.
14. Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein(a): heterogeneity and biological relevance. J Clin Invest 1990; 85:1709-15.
15. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation 1986; 74:758-63.
16. Kanno H, Saito E, Fujioka T, Yasugi T. Lipoprotein(a) levels in the nephrotic syndrome, int Med 1992; 31:1004-8.
17. Ramirez LC, Arauz-Pacheco C, Lackner C, et al. Lipoprotein(a) levels in diabetes mellitus: relationship to metabolic control. Ann Int Med 1992; 117:42-6.
18. Hahm KB, Kim WH, Lim DS, et al. Lipoprotein(a) in patients with various liver diseases. Gastroenterology 1992;102:A817.
19. Gregory W, Game F, Farrer M, Idle J, Laker M, James O. Low lipoprotein(a) (Lp(a)) levels may protect patients with primary biliary cirrhosis (PBC) from coronary heart disease. Hepatology 1992; 16:A103