

Türk halkında yeni gelişen koroner hastalık öngördürücüsü olarak serum apolipoprotein B düzeyi LDL-kolesterolden üstün

Serum apolipoprotein B is superior to LDL-cholesterol level in predicting incident coronary disease among Turks

Altan Onat^{1,2}, Hakan Özhan³, Günay Can², Gülay Hergenç⁴, Ahmet Karabulut⁵, Sinan Albayrak³

¹Türk Kardiyoloji Derneği, ²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Düzce

⁴Yıldız Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü, İstanbul, ⁵Siyami Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yeni gelişen koroner kalp hastalığını (KKH) öngörmeye serum apolipoprotein (apo) B düzeylerinin rolünü, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol ile karşılaştırarak araştırmaktır. Apo B/apo A-I oranının aynı öngöründe tek başına apo B'ye kıyasla avantajı olup olmadığını incelemek ikincil amaçtır.

Yöntemler: TEKHARF çalışması 1997/98 ve 2002/03 taramalarına katılıp 2004/05 taramasına kadar izlenen ve serumda apo B belirlenmiş olan 28-74 yaşlarındaki 1138 erkek ve 1210 kadın 7 yıl süresince prospektif biçimde incelendi. Düşük yoğunluklu lipoprotein -kolesterol dilimleri 130 ve 100 mg/dl, apo B dilimleri 120 ve 95 mg/dl sınırlarıyla üçe bölündü. Metabolik sendrom için TEKHARF modifikasyonlu ATPIII tanısına uyuldu. Fatal olmayan KKH tanısı öykü, kardiyovasküler sistemin fizik muayenesi ve istirahat elektrokardiyogramlarının Minnesota kodlamasına dayandırıldı. Ortalama yaş 48.3 ±11.9, ortalama izleme süresi 5.9 yıldır.

Bulgular: Erkek-kadın arasında anlamlı fark bulunmayan apo B değerleri, çeyrekler aralığında LDL-kolesterolden yalnızca 6 mg/dl daha düşük bulundu. Apo B LDL-kolesterolden daha fazla parametre ile anlamlı korelasyon sergiledi. Yaş-ayarlı lojistik regresyon analizinde, yeni gelişen (insidan) KKH'yı LDL-kolesterol öngördürmediği halde, apo B konsantrasyonları, hem yaş için ayarlanınca her iki cinsiyette, hem de ilaveten C-reaktif protein (CRP) için ayarlanınca, erkekte 1.005 nisbi riski ile anlamlı biçimde öngördürdü. Apo B dilimi <95'e göre >120 mg/dl, bel çevresi ve log CRP ayarlamasından sonra da, tüm grupta öngörü anlamlılığını korudu. Apo B/apo A-I oranı üst üçte bir dilimi yeni gelişen KKH için kadında anlamlı düzeye erişmediyse de erkekte >1.02'lik dilim alt dilime kıyasla 1.89'lük nisbi riskle anlamlı öngöründe bulundu.

Sonuçlar: Yeni gelişen KKH için - küçük, yoğun LDL parçacıklarının sayısını yansıtan - apo B düzeyleri, halkımızda da LDL-kolesterolden her iki cinsiyette de daha iyi öngördürücüdür. Öngöründe kadında apo B düzeyi tercih edilmeliyken, erkekte >1.02'lik apo B/apo A-I oranı salt apo B düzeyine göre avantajlıdır. Açlık durumunu da gerektirmeyen apo B ölçümlerinin, şehirlerdeki teçhizatlı laboratuvarlarda LDL-kolesterol hesaplamasına izin veren tayinlere tercih edilmesi için ortam yaratılmasının zamanı gelmiştir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 128-33*)

Anahtar kelimeler: Abdominal obezite, apolipoprotein A-I ve B, koroner kalp hastalık riski, Türk yetişkinleri, LDL-kolesterol, TEKHARF çalışması

ABSTRACT

Objective: To investigate the relative roles of serum apolipoprotein (apo) B and low density lipoprotein (LDL)-cholesterol levels in predicting incident coronary heart disease (CHD). Whether apo B/apo A-I ratio has advantage over apo B in this prediction constitutes a secondary aim.

Methods: Prospective evaluation of 1138 men and 1210 women, aged 28-74 years participating in the TEKHARF survey 1997/98 with a mean 5.9-years' follow-up in whom serum apo B was determined. Tertiles of LDL-cholesterol were formed by cut points of 130 and 100 mg/dl, and of apo B by 120 and 95 mg/dl. Metabolic syndrome was defined by modified ATPIII criteria. Nonfatal CHD diagnosis was based on history of angina and myocardial revascularization, physical examination of the cardiovascular system and Minnesota coding of resting electrocardiograms.

Results: Apolipoprotein B showed significant correlations with a greater number of parameters than did LDL-cholesterol. Incident CHD was not significantly predicted in age-adjusted logistic regression by LDL-cholesterol but by apo B concentrations in men with a relative risk (RR) 1.005. Apolipoprotein B level >120 vs <95 mg/dl retained significance in both genders combined, even after adjustment for waist girth and log C-reactive protein. The top (>1.02) compared with the bottom bracket of apo B/A-I ratio, though not reaching significantly predictive values among women, did significantly predict in men incident CHD with a RR 1.89.

Conclusions: Apolipoprotein B, which marks small, dense LDL particles in plasma is a better predictor of incident CHD than LDL-cholesterol among Turkish adults. While in the prediction of CHD apo B level should be preferred in women, an apo B/A-I ratio >1.02 has advantages over the latter in men. It is time to create the environment (at least in our cities) for measuring in equipped laboratories apo B, which has advantages over measurements that permit calculation of LDL-cholesterol. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 128-33*)

Key words: Abdominal obesity, apolipoprotein A-I and B, coronary heart disease risk, Turkish adults, LDL-cholesterol, Turkish Adult Risk Factor study

Giriş

İnsan serumunda her çok düşük yoğunluklu (VLDL), orta yoğunluklu (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve küçük, yoğun LDL yapısında bir adet apolipoprotein (apo) B molekülü bulunur. Apolipoprotein B'nin önemi bahsedilen aterojen parçacıkları kantitatif olarak yansıtmamasından ileri gelir. Bu parçacıklar apo B sayesinde ilgili reseptörlere tutunarak kolesterol taşınması ve metabolizmasında önemli rol oynar. Apolipoprotein B'nin %90'ı LDL'de bulunur (1). Benzer biçimde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) esas lipoproteini olan apo A-I'in temel işlevi periferiden fazla kolesterolü karaciğere "geri taşıma" sürecidir. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düşük iken apo B'nin yüksek bulunması plazmadaki aterojenliği fazla olan küçük, yoğun LDL parçacıklarının arttığı anlamına gelir.

Apolipoprotein B parçacıkları esas itibarıyla koroner riski değerlendirmek amacıyla belirlenir; ayrıca tedavinin denetlenmesinde (örneğin restenoz gelişme olasılığı bakımından) yararlanır. Framingham ikinci kuşak çalışması (2, 3) apo A-I değerinin <120, apoB değerinin >120 mg/dl oluşunun her birinin koroner kalp hastalık riskini artırdığını göstermiştir. Apolipoprotein B değerleri tek başına risk göstergesi olarak kullanılabildiği gibi, apo A-I ile arasındaki oranın aynı amaçla kullanılması da değer taşır. Apo A-I/apo B oranının 1.2'den düşük olmasının (ya da tersinin), ateroskleroz riskinin net biçimde arttığını ifade ettiğine ilişkin bilgi, son yıllarda yayınlanan çalışmalarla (4-8) doğrulanmıştır.

Vasküler riskin belirteci olarak, kolesterol göstergelerinden herhangi birine kıyasla, apo B'nin daha yüksek değer taşıdığı birden fazla çalışmadan (3, 9-12) anlaşılmıştır. Ayrıca, tip 2 diyabetlilerde LDL-kolesterolü hesaplama formülünün yeterince sağlıklı olmadığı vurgulanmıştır (12). Apolipoproteinlerin tayini üstelik açık gerektirmez (9).

Yetişkin halkımızı temsil eden TEKHARF çalışmasında apo B düzeyleri sınırlı bir örnekleme açıklanmıştı (13); prevalan KKH ile yaşayarlı analiz sonucu kısaca bildirilmiş (14), ama prospektif analize tabi tutulmamıştı. Bu alandaki birikimin geçen sürede artmasıyla, TEKHARF çalışmasının anlamlı değerlendirmelere imkan vereceği düşünüldüğünden, apo B düzeylerinin öne dönük biçimde ele alınmasının yararı üzerinde duruldu. Bu bağlamda insidan (yeni gelişen) KKH'nın öngörülmesinde LDL-kolesterol ile kıyaslamada iki parametrenin nisbi rollerinin öğrenilmesinde yarar görüldü.

Bu yazının amacı, TEKHARF çalışması 1997/98 taraması baz alınarak, kohortun 7 yıla kadar uzanan takibinde yeni gelişen KKH'ı öngörmede serum apo B düzeylerinin rolünü, özellikle LDL-kolesterol ile karşılaştırarak, araştırmaktır. Apo B/apo A-I oranının aynı öngörmede tek başına apo B'ye kıyasla avantajı olup olmadığını incelemek ikincil amaçtır. Ayrıca, apo B ile LDL-kolesterolün diğer bazı risk faktörleriyle ilişkileri karşılaştırılacak ve apo B/apo A-I oranının yetişkinlerimizdeki dağılımı da açıklanacaktır.

Yöntemler

Katılımcılar

TEKHARF çalışması 1997/98 taramasına katılan ve 2002/03 taramasında yeni alınan kohort (toplamın 1/7'i), son olarak 2004/05 taramasına kadar izlendi. Başlangıç kohortunda serumda apo B ölçülmüş olan 2448 kişi bulunuyorken, yaşı >74 olanlar ile serum gama-glutamilttransferaz (GGT) değerleri >100 u/ml bulunan

100 kişi dışlandı. Böylece çalışma kapsamına 2348 kişi (1138 erkek ile 1210 kadın) alındı. Bu bireylerden 2082'sinde LDL-kolesterolün de hesaplanmasına imkan veren ölçümler vardı. TEKHARF çalışması takip taramasının katılımcıları ve yöntemiyle ve de yeni kohortun nitelikleriyle ilgili ayrıntılar daha önce yayınlanmıştı (15).

Ölçümler ve tanımlar

Sigara içiciliği hiç içmemiş olanlar, bırakmış olanlar ve halen içenler tarzında gruplandırıldı. Bel çevresi kişi ayakta dururken, iç çamaşırının üzerinden, hafif ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarıyla crista iliaca ortasındaki düzeyden bir mezüre ile ölçüldü. Beden kitle indeksi (BKİ) ağırlığın boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı (kg/m²). Kan basıncı birey oturur pozisyonda iken sağ koldan bir Erka sfigmomanometre ile iki kez ölçüldü. İlk ölçüm bireyler en az 5 dakika dinlendikten sonra alındı, iki ölçüm arasında en az 3 dakika ara ile ve Alman Ulusal Kan Basıncı Programı'na istenen tekniğe (16) uygun biçimde yapıldı. Ölçümlerin kaydı en yakın 2 mmHg olarak geçildi ve analizler için iki okumanın ortalamaya değeri kullanıldı. Kuru kimya yöntemi ve Reflotron cihazıyla yapılan HDL-kolesterol ölçümleri EDTA'lı tüpe alınan kandan ayrılan plazmada, diğer tetkikler (total kolesterol, trigliserid ve glukoz) serumda tayin edildi. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol değerleri Friedewald formülüne göre (17) hesaplandı. C-reaktif protein (CRP), apolipoprotein A-I ve B konsantrasyonları Behring kiti ve nefelometri (BN Prospec, Behring Diagnostics, Westwood, MA) ile ölçüldü.

Abdominal obezite için halkımızda en iyi göstergenin bel çevresi olduğu TEKHARF çalışmasında anlaşılmıştı. Metabolik sendrom (MS) tanımında NCEP ATP III tarafından önerilen kriterlere (18) uyulmakla birlikte, prediyabet için açlık serum glukozu 100-125 mg/dl, bel çevresi ölçütü için erkekte ≥ 95 cm (19) modifikasyonu yapıldı. Diyabet (DM) tanısı için ilaçla tedavi altında bulunma, açlık serum glukozu ≥ 126 mg/dl veya tokluk glukozu ≥ 200 mg/dl düzeyleri alındı (20).

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol dilimleri 130 ve 100 mg/dl, apo B dilimleri 120 ve 95 mg/dl sınırlarıyla üçe bölündü. Apo B/A-I oranı örneklemede üç eşit dilime bölündü (sınırlar 0.78 ve 1.02 olarak çıktı).

İnsidan KKH'nın belirlenmesi

Ölenler hakkında bilgi ilgili sağlık ocağı hekimi veya hemşiresinden, birinci derece akrabasından ya da muhtardan sağlandı. Fatal KKH tanımına, daha önce kalp yetersizliği saptanmamış bir kişide gelişen ölüm durumu dahil edildi. Fatal olmayan KKH tanımı şöyleydi: Başlangıç taramasından sonra oluştuğuna ilişkin yeni miyokard infarktüsü, yeni angina öyküsü ve yeni miyokard iskemisi [önceki trasesinde bulunmadan son elektrokardiyogramda 4.1-2, 5.1-2 veya 7.1 Minnesota kodlarının (21)] kanıtlarının varlığı. İlk taramada KKH kanıtları olmadığı halde, geçen süre içerisinde koroner baypas ameliyatına ya da anjiyoplastiye/stent yerleştirilmesine tabi tutulmuş kişiler (16).

Veri analizi

Değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (çeyrek dilimler aralığı) değerleri ya da yüzde olarak ifade edildi. Apolipoprotein B ve LDL-kolesterol ile bazı risk faktörleri arasında erkek ve kadındaki korelasyon tek değişkenli analizle incelenip, Pearson korelasyon katsayısı (r) ile anlamlılığı (p) saptandı. Anılan iki değişkenin öngörüsünü belirlemek amacıyla, TEKHARF çalışmasının son 7-yıllık takibi süresince ortaya çıkan insidan KKH için bu tanının başlangıçta bulunduğu katılımcılar dışlandıktan sonra lojistik regresyon ana-

lizi yapıldı. Çok değişkenli modeller yaş ve diğer bazı risk parametrelerinin ayarlanmasına tabi tutuldu. Hazard oranının hesaplanmasında apo B üçte bir dilimleri arasındaki ortalama konsantrasyon farkının (gradyentin) 1.9 SD'ye eşdeğer olduğu dikkate alındı. İstatistikler Windows için SPSS-10 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Kohort bireylerinin başlangıçtaki ortalama yaşı 48.3 ± 11.9 yıl, ortalama takip süresi 5.9 yıldır (toplam 11,900 kişi-yılı).

Dağılımlar

Apolipoprotein A-I 2016 kişide, apo B 2348 kişide ölçülmüştü, LDL-kolesterol ise bunlardan 2082 kişide açlık trigliseridlerine göre hesaplanmıştır. Serumda apo B, LDL-kolesterol ile apo B/apo A-I oranlarının ortalama, ortanca ve çeyrekler aralığı değerleri erkek

ve kadın için ayrı ayrı Tablo 1'de sunulmaktadır. Cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmeyen apo B değerlerinin, çeyrekler aralığında LDL-kolesterolde erkeklerde 2.5 mg/dl, kadınlarda 9 mg/dl daha az olduğu dikkat çekmektedir. Apo B/A-I oranı erkeklerin 1/4'inde ≥ 1.10 , kadınların 1/4'inde ≥ 0.98 idi.

Başlangıçtaki apo B değerleri ile bağıntılı olan değişkenler

Tablo 2'de bildirilen korelasyon katsayılarına dayanarak yapılan karşılaştırmada, 16 değişkenin üçünde (yaş, total kolesterol ve erkeklerde CRP ile fiziksel aktivite) LDL-kolesterol apo B'den daha yüksek korelasyona sahipken, LDL-kolesterolde göre 7 değişken ile apo B arasında daha yüksek korelasyon olduğu belirlendi.

Yeni gelişen KKH'nın öngörüsüne ilişkin kıyaslama

Başlangıçta KKH tanısı konmuş olan 46'şar erkek ile kadın dışlandıktan sonra, LDL-kolesterol ölçümü bulunan 1969 katılımcının izlenmesinde gelişen 158 yeni gelişen KKH'nı yaş-ayarlı LDL-koles-

Tablo 1. Türk yetişkinlerinde apo B, LDL-kolesterol ve apo B/AI oranına dair 1998 yılı ortalama ve ortanca değerler

	Genel			Erkek			Kadın		
	B/A-I oranı	Apo B	LDL-K	B/A-I oranı	Apo B	LDL-K	B/A-I oranı	Apo B	LDL-K
N	2016	2348	2082	981	1125	970	1035	1223	1112
25 persentil	0.67	88.4	94.5	0.725	89.7	92.3	0.63	87.2	97.4
50 persentil	0.839	106	115.3	0.89	109.4	112.4	0.78	108.1	118.2
75 persentil	1.04	132.8	138.1	1.10	132	133.8	0.98	133	141.3
Ortalama	0.90 ± 0.38	114.7 ± 41.4	117.7 ± 34.0	0.95 ± 0.42	114.7 ± 40.8	114.1 ± 31.7	0.845 ± 0.34	114.7 ± 42.0	120.8 ± 35.6

Oranda ortalamalar arası fark $p < 0.001$
Apo- apolipoprotein, LDL-K- düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Tablo 2. Apo B ve LDL-kolesterol ile bazı risk parametreleri arasında Pearson korelasyon katsayıları (r)

Değişkenler	Erkek						Kadın					
	Apo B (n=1125)			LDL-K (n=970)			Apo B (n=1223)			LDL-K (n=1112)		
	n	r	p	n	r	p	n	r	p	n	r	p
Total kolesterol, mg/dl	1091	0.49	0.001	937	0.75	0.001	1184	0.49	0.001	1080	0.78	0.001
LDL- kolesterol, mg/dl	970	0.42	0.001				1112	0.46	0.001			
Apolipoprotein B, mg/dl					0.42	0.001					0.46	0.001
Açlık trigliseridleri, mg/dl	970	0.35	0.001				1112	0.41	0.001			
Log açlık insülini	622	0.18	0.001	579	0.10	0.018	789	0.12	0.001	750	0.08	0.035
Bel çevresi, cm		0.18	0.001		0.13	0.001		0.19	0.001		0.15	0.001
Diyastolik kan basıncı, mmHg		0.15	0.001		0.09	0.008		0.15	0.001		0.13	0.001
Sistolik kan basıncı, mmHg		0.15	0.001		0.12	0.001		0.18	0.001		0.17	0.001
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	1086	0.15	0.001	933	0.11	0.001	1182	0.15	0.001	1077	0.12	0.001
Metabolik sendrom		0.15	0.001		0.08	0.011		0.23	0.001		0.13	0.001
HDL-kolesterol, mg/dl		-0.12	0.001		-0.05	AD		-0.08	0.004		-0.06	AD
Alkol içimi		0.08	0.012	964	0.09	0.005		-0.02	AD	1111	-0.01	AD
Yaş, yıl		0.07	0.025		0.11	0.001		0.25	0.001		0.32	0.001
Log C-reaktif protein	975	0.04	AD	840	0.14	0.001	1082	0.17	0.001	989	0.17	0.001
Fiziksel aktivite seviyesi, I-IV		-0.05	AD		-0.08	0.009		-0.08	0.006		-0.07	0.018
Diyabet, tip 2		0.01	AD		-0.01	AD		0.12	0.001		0.08	0.001
Fibrinojen, mg/dl	825	0.04	AD	736	0.05	AD	886	0.10	0.002	826	0.05	AD
Sigara içiciliği	1125	0.02	AD	970	0.02	AD	1223	0.07	AD	1112	0.01	AD

AD- anlamlı değil, Apo- apolipoprotein, HDL- yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL-K- düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

terol kadında öngörmedi; erkekte ve iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde 1.005 ve 1.004'lük nisbi risklerle (RR) ancak sınırda öngördürdü (Tablo 3). Buna karşılık her iki cinsiyette apo B konsantrasyonları yeni gelişen KKH için anlamlı çıktı 1.005 (%95 güven aralığı [GA] 1.000; 1.010). Yaşa ilaveten CRP için de ayarlama yapıldığında, erkekte 1.005 (%95GA 1.000; 1.010) ile anlamlı biçimde öngördürdü, kadındaki öngörüsü ise 1.004 (%95GA 0.999; 1.009) nisbi riskle sınırda anlamlı çıktı. Cinsiyet, yaş, log CRP ve bel çevresi için ayarlandıktan sonra, bel çevresi sınırda anlamlı, log CRP anlamlı iken, apo B değerleri bunlardan bağımsız olarak 1.004 (%95GA 1.001; 1.008) nisbi riskle anlamlı öngörüye sahipti.

Sürekli değişken yerine, üçte bir dilimleri kullanıldığında, 2253 kişide gelişen 222 KKH için yaş-ayarlı lojistik regresyonda, apo B üst üçte bir dilimi 1.79'lük nisbi riskle anlamlı idi (trend için p 0.003). Düşük yoğunluklu lipoprotein üst üçte bir dilimi de 1.51'lik nisbi riskle (%95GA 1.004; 2.26) anlamlı bulundu (trend için p 0.054). Apo B modeline bel çevresi de katılınca, anlamlı olan bel çevresinden (hazard oranı 1.23) bağımsız olarak, üst üçte bir dilim 1.66'lık nisbi riskle anlamlı idi. Tablo 3'te görüldüğü gibi, kadınlarda RR biraz daha güçlü ve anlamlıyken, erkeklerde anlamlı çıkmadı. Yaş ve bel çevresinin dışında, modele log CRP de eklenince, modelin %12 daralmasına rağmen, bel çevresi ve log CRP sınırda anlamlı bulunurken, apo B üst üçte bir dilimi tüm grupta 1.51'lik nisbi riskle (%95GA 1.016; 2.24) yine anlamlı geldi.

Yeni gelişen KKH öngörüsünde Apo B/AI oranı

Apo B/AI oranı da iki usulle incelendi. Sürekli değişken olarak kullanılan log apo B/apo A-I oranına ilişkin nisbi risk erkekte an-

lamlı olarak yüksek (5.5) bulundu (Tablo 4). Bu, oranın ikiye katlanmasının 1.41 kat KKH riski artışına karşılık gelmekteydi. Kadında ikiye katlanma, KKH riskinin 1.2 kat yükselmesine eşdeğer olup anlamlı çıkmadı.

Apo B/AI oranı cinsiyete özgü üçte bir dilimlere bölündüğünde, üst üçte bir göre alt üçte bir erkeklerde (>1.02) KKH'yi 1.89 nisbi riskle anlamlı olarak öngördürdü. Kadınlarda (>0.91) bu öngörü 1.54 nisbi riskle anlamlılığa ulaştı.

Tartışma

Popülasyona dayalı bu prospektif incelemede apo B ile LDL-kolesterol düzeylerinin yeni gelişen KKH'yi öngördürmede nisbi değerleri karşılaştırıldı. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol konsantrasyonları kadında KKH'yi öngördürmediği halde, apo B düzeyleri iki cinsiyette de anlamlı biçimde öngördürdü. Kadında apo B üst üçte bir dilimi, alt dilime göre 1.38'lik hazard oranına karşılık gelecek biçimde ve bel çevresi ile CRP'den bağımsız olarak KKH'yi öngördürdü. Erkekte tercih edilecek apo B/AI oranında >1.02'lik değer, yeni KKH gelişmesinin yaştan bağımsız bir belirleyicisiydi.

Küçük, yoğun LDL parçacıklarının sayısını yansıttığına inanılan apo B düzeyleri (22), Türk yetişkinlerinde cinsiyetler arasında anlamlı bir fark göstermedi. Bu nedenle apo B için aynı dilimler her iki cinsiyette uygulandı. İlgili çekici olarak, apo B değerleri LDL-kolesterolden yalnızca 6 mg/dl (yani %5 oranında) daha düşüktü. Yüksek apo B düzeyi için aldığımız ≥ 120 mg/dL'lık sınır çok

Tablo 3. Sürekli değişken ya da üçtebir dilimler halinde apo B ve LDL-kolesterolün erkek ve kadınlarda insidan KKH'yi öngördürme durumu

	Erkek				Kadın			
	Apo B		LDL-K		Apo B		LDL-K	
	RR	%95GA	RR	%95GA	RR	%95GA	RR	%95GA
Yaş-ayarlı	1.005	1.000; 1.010	1.005	0.998; 1.012	1.005	1.001; 1.009	1.003	AD
Yaş, bel, log CRP ayarlı	1.005	1.000; 1.010			1.004	0.999; 1.009		
Yaş ve CRP-ayarlı	1.005	1.000; 1.010			1.004	0.999; 1.009		
Tertil I <95/100 mg/dl	1		1		1		1	
Tertil II 95-120/130 mg/dl	1.18	AD	0.60	0.33; 1.07	1.54	AD	1.11	AD
Tertil III >120/130 mg/dl	1.12	AD	0.82	AD	1.86	1.04; 3.36	1.71	0.90; 3.24
Tertil III yaş.bel.CRP ayr.	1.43	0.80; 2.56			1.49	0.85; 2.59		
Tertil III yaş ve bel-ayarlı	1.41	0.84; 2.37			1.85	1.09; 3.16		

Apo B modeline 106 ve 116 yeni KKH için 1079 erkek ile 1177 kadın dahildi
LDL modeline 78 ve 80 yeni KKH için 928 erkek ile 1041 kadın dahildi
AD- anlamlı değil, Apo- apolipoprotein, CRP- C-reaktif protein, KKH - koroner kalp hastalığı, LDL-K- düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, RR- nisbi risk

Tablo 4. Sürekli değişken ya da üçtebir dilimler halinde apo B/A-I oranının insidan KKH'yi öngördürme durumu

	Erkek		Kadın	
	RR	%95 GA	RR	%95 GA
Log apo B/A-I oranı	5.55	1.30; 23.7	2.44	AD
Apo B/A-I <0.78	1		1	
0.78-1.02	1.07	AD	1.06	AD
>1.02	1.89	1.09; 3.27	1.54	AD

Modele 91 ve 87 yeni KKH için 941erkek ile 1001 kadın dahildi.
AD- anlamlı değil, Apo- apolipoprotein, GA- güven aralığı, KKH- koroner kalp hastalığı, RR- nisbi risk

sayıda çalışmada (8) kullanılmıştır ve bunun vasküler hastalık riskinin önemli ölçüde arttığına denk geldiği gösterilmiştir. Yurtdışı örneklerde ortalama apo B konsantrasyonlarının erkek ve kadında sırasıyla 111 ve 104 mg/dl olduğu göz önünde tutulursa, bizdeki düzeylerin - LDL-kolesterol yüksek olmadığı halde - benzer olduğu söylenebilir (23–25). Apolipoprotein B konsantrasyonlarının LDL-kolesterole göre nispeten yüksek olması, yetişkinlerimizin dislipidemisinde küçük, yoğun LDL parçacıklarının daha önemli bir yer işgal ettiğini yansıtmaktadır. Dikkat çekici bir diğer husus, yetişkinlerimizde ortanca apo B/A-I oranlarının erkekte 0.89, kadında 0.79 gibi yüksek bulunmasıdır. Bu ortanca değerler, MONICA/KORA Augsburg popülasyonunda 68'inci persentile karşılık gelen (0.74 ve 0.59) değerlerden (5) hayli yüksektir. Çeşitli etnik grupları içeren INTERHEART çalışmasında ortanca oran kardiyovasküler hastalığı bulunmayan bireylerde 0.80 olarak bildirilmiştir (7). Bu nedenle oran halkımızda belki hafifçe yüksek sayılabilir. Koroner riskin yüksek olduğunu yansıtan apo B/A-I oranının >0.83 olması halinin erkeklerimizin %58 gibi çoğunluğunda, kadınlarımızın da yaklaşık yarısında (%42) bulunması, risk profilimizin artmış olduğunun bir göstergesidir. Nitekim, INTERHEART çalışmasında dünyanın 52 ülkesinden izlenen, büyük çoğunluğu erkek, 12461 kişinin sadece %35'inde apo B/apo A-I oranı ≥ 0.85 idi (7).

Apo B konsantrasyonlarının korelatları

Yapılan Pearson korelasyon testi sonucunda, apo B LDL-kolesterolden daha fazla (3'e karşı 7) parametre ile anlamlı korelasyonlar sergiledi. Bu, halkımızdaki risk bileşenleri bakımından apo B değerlerinin daha geniş bir yelpaze -özellikle obezite, kan basıncı, HDL-kolesterol ve MS- ile ilişki içinde olduğuna işaret etti.

Risk öngördürücüsü olarak apo B LDL-kolesterolden üstün

Yeni gelişen KKH dikkate alınca, yaş ayarlamasından sonra, LDL-kolesterol kadında anlamlı olmayan, erkekte sınırdan anlamlı nispi risk sergilerken, apo B düzeyinin (ek olarak CRP ayarlamasından sonra da) kadında sınırdan anlamlı, erkekte anlamlı birer nispi riski saptandı. Apo B'nin fatal akut miyokard infarktüsünü öngörmede LDL-kolesterolden daha güçlü olduğu ikna edici biçimde geniş AMORIS çalışmasında gösterilmişti (8): 175,000'i aşkın İsveçlinin 5¹/₄ yıl takibinde miyokard infarktüsünden ölüm lipoprotein değişkenleri arasında en iyi biçimde apo B (ve apo B/A-I oranı) tarafından öngörülmekteydi. THROMBO çalışmasında miyokard infarktüsü geçirmiş metabolik sendromlu 272 bireyde tekrar koroner olay yaşama riskinin en güçlü öngördürücüsünün apo B olduğu saptanmıştır (26). Jiang ve ark. (27) tip 2 diyabetli hastaların 6 yıl takip edildiği çalışmalarında koroner olayları öngördürmede (HDL dışı kolesterol gibi) apo B'nin de LDL-kolesterolden daha güçlü olduğunu gösterdiler. Sattar ve ark. (28) ise, MS'lu kişilerde apo B'nin HDL-dışı kolesterole de üstünlük sergilediğini bildirdiler.

Obezite ve enflamasyondan bağımsızlık: Regresyon modellerine kadınlarda bel çevresi katıldığında öngörü anlamlılığının zayıflaması, buna karşılık erkeklerde zayıflaması, küçük, yoğun LDL parçacıklarını yansıtan yüksek apo B değerlerinin riski erkeklerde geniş ölçüde santral obezite aracılığıyla etkilemesini, bunun da insülin direnci çerçevesinde cereyan ettiğini düşündürmektedir. Oysa kadınlarda, apo B'nin KKH riskini etkilemesinde insülin direncinin yanında, kronik subklinik enflamasyon aracılığının rolü de önemli görünmektedir; nitekim bel çevresine ilaveten CRP'nin eklenmesiyle modelin anlamlılığı yitirilmektedir. Apo B'nin log CRP ile tek değişkenli korelasyonunda yalnız kadında anlamlılık bulmamız, bu açıklamaya paraleldir.

Apo B/A-I oranı KKH öngörüsü için erkekte değerli

Yeni gelişen KKH riski açısından apo B/A-I oranı apo B düzeyine göre eşdeğer görünürken, cinsiyet farkı belirgindi. Erkeklerde hem sürekli değişken olarak apo B, hem de apo B/A-I oranı anlamlı öngörü sağlarken, hazard oranına göre apo A-I'i de içeren oran daha sağlıklı görünmekteydi. Gerçi salt apo B düzeyinin 1.22'lik hazard oranına karşılık, sürekli değişken olarak kullanılan log apo B/A-I oranının ikiye katlanması erkekte 1.41 kat KKH riski, yani benzer hazard oranı belirledi. Ama >1.02'lik apo B oranı bir eşliği temsil edip 1.89'luk nisbi risk (hazard oranı ~1.38) ile erkekte en fazla katkı sağlar görüldü. Kadında ise, apo B/A-I oranı öngöründe anlamlılığa ulaşmazken, apo B üst dilimi, yaklaşık ~1.42 hazard oranı ile en iyi öngördüren değişkendi. Hazard oranına dair bu bulgular literatürle uyumlu (4-8) olmakla birlikte, prospektif olmayan INTERHEART vaka-kontrol çalışmasında oranın ikiye katlanmasının miyokard infarktüsü olasılığını 2.9 kat dolayında artırdığına (yani hazard oranının yaklaşık 1.7 olduğuna) ilişkin bulgu sağlanmamıştı. Yeni gelişen miyokard infarktüsü öngörüsünde apo B/A-I oranının ≥ 0.90 olması, İsveç'te bir topluma dayalı çalışmada 1.48'lik anlamlı bir hazard oranı sergiledi (4). Apo B/A-I oranının prospektif AMORIS çalışmasında, gelecekteki miyokard infarktüsünden ölüm riskini öngördürmek için her iki cinsiyette en güçlü değişken olduğu ve apo A-I'in koruyucu olarak katkıda bulunduğu (8) gösterilmiştir. INTERHEART bulgularına göre bu değerlerin etnik kökenden ve yaşam tarzından etkilenmiyor olması da ayrı bir avantajı olarak gözükmektedir (7).

Kadınlarımızda apo B'nin yeni gelişen KKH riskini iyi öngörmesine karşılık, apo B/A-I oranının anlamlılığa ulaşmaması, apo A-I değerlerinin kadınlarda KKH riskiyle ilişkisinin zayıf olduğunu düşündürmektedir. Oysa, erkekte KKH riskine apo A-I değerlerinin de katkıda bulunması söz konusudur.

Biyokimyasal tayin ve maliyet yönleri

Apolipoproteinler direkt yöntemle ölçülürken LDL kolesterol genellikle metodolojik açıdan hatalara yol açabilen total kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterolün kullanıldığı Friedewald formülünden hesaplanır (17). Formülün kullanılabilmesi için hastanın aç olması ve trigliserit değerlerinin 400 mg/dl'nin altında olması gerekir. Tüm bunlar sağlanınca da, LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl'nin altına indikçe formülün hata oranının %10'lara yaklaştığı gösterilmiştir ki, bu ciddi bir orandır (14). Bunun yanında LDL kolesterolü direkt ölçen metotlar arasında standardizasyon sağlanamamıştır. Oysa apo'lar açlık gerektirmeden dondurulmuş plazmalarda uluslararası standardizasyonu sağlanmış nispeten ucuz yöntemlerle ölçülebildiğinden, ateroskleroz lipit profilini daha doğru biçimde yansıtır.

Klinik değerlendirmede kullanılan kolesterol modelinin esaslı sınırlamaları olduğu (bu bağlamda total ve HDL kolesterol ile trigliseridi kapsayan üç ölçüm ile LDL-K için gereken hesaplamaların, ölçümlerin üstelik açlık kanında yapılması gerektiği) öne sürülmüştür (8). Toplumumuza benzer şekilde, normal ya da düşük LDL-kolesterol konsantrasyonları barındıran toplumlarda, yine de sık görülebilen dislipidemili erkek ve kadınların tanı ve tedavisinde, kolesterol modelinden çok, apo B ve apo A-I verilerinin yüksek değer taşıdığı yargısına varılmıştır (8). Bulgularımız bu görüşü yetişkinlerimiz için net bir şekilde desteklemektedir.

Başlangıç taramasında ölçülmemiş olup bunu izleyen 2000 taraması apo B ve LDL-kolesterol ölçümlerinin başlangıç değer olarak alınması, bir sınırlama sayılabilirse de, bu sistematik bir yanlılığı olmayıp, bir miktar dilüsyon yanılığına sürüklenmiş ve böylece mevcut ilişkilerin gücünü zayıflatmış olabilir.

Sonuç olarak, apo B konsantrasyonları ve apo A1/B oranlarının halkımızda nispeten yüksek bulunması, risk profilimizin yüksekliğinin bir göstergesidir. Küçük, yoğun LDL parçacıklarının sayısını yansıtan apo B düzeyleri toplumumuzda yeni gelişen KKH olayları için LDL-kolesterolden daha iyi bir öngördürücüdür. Kadında apo B düzeyi, erkekte >1.02'lik apo B/A1 oranı yeni KKH gelişmesini en iyi öngördüren parametrelerdir. Açlık durumunu gerektirmeyen ve aşırı hipertrigliseridemi durumunda da geçerli olan apo B ölçümlerinin, şehirlerdeki teçhizatlı laboratuvarlarda LDL-kolesterol hesaplamasına izin veren tayinlere tercih edilmesi için, Sağlık Bakanlığı, hekim ve biyokimya kuruluşlarının ortak girişimleriyle zemin hazırlama zamanı gelmiştir.

Kaynaklar

1. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein A1 and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med* 2006; 259: 437-46.
2. Contois J, McNamara JR, Lammi-Keefe C, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein A-1 determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996; 42:507-14.
3. Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996; 42:515-23.
4. Lind L, Vessby B, Sundstrom J. The apolipoprotein B/A1 ratio and the metabolic syndrome independently predict risk for myocardial infarction in middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:406-10.
5. Meisinger C, Löwel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-1 in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J* 2005; 26: 271-8.
6. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women. Potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004; 110: 2824-30.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
8. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358:2026-33.
9. Kottke BA, Zinsmeister AR, Holmes DR Jr, Kneller RW, Hallaway BJ, Mao SJT. Apolipoproteins and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 13-20.
10. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996; 94: 273-8.
11. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Non-fasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged U.K. men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1918-23.
12. Wagner AM, Sanchez-Quesada JL, Perez A, Rigla M, Cortes M, Blanco-Vaca F, et al. Inaccuracy of calculated LDL cholesterol in type 2 diabetes: consequences for patient risk classification and therapeutic decision. *Clin Chem* 2000; 46: 1830-2.
13. Onat A, Yıldırım B, Uslu N, Gürbüz N, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark.: Türk erişkinlerinde plazma lipoprotein ve apolipoproteinleri: Genel düzeyler, risk faktörleriyle ilişkileri ve kadınlarda HDL'nin koroner riski belirleyiciliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27: 72-9.
14. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156: 1-10.
15. Onat A (editör), Sansoy V, Hergenç G, Soydan İ, Adalet K. *Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı: Halkımıza ilişkin temel veri üretiminden evrensel tıbbi katkıya.* İstanbul: Argos İletişim; 2005.
16. Hense HW, Stieber J. *Blutdruck-Messkurs.* Heidelberg: GSF-MEDIS Institut, 1988.
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
18. 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.
19. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Can G. Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: a prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2006; 191: 182-90. Epub 2006 May 6.
20. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-7.
21. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Methods*, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1982.
22. Sniderman A, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapo B: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 447-59.
23. Zunic G, Jelcic-Ivanovic Z, Spasic S, Stojiljkovic A, Majkic-Singh N. Reference values for apolipoproteins A-I and B in healthy subjects, by age: *Clin Chem* 1992; 38: 566-9.
24. Leino A, Impivaara O, Kaitsaari M, Jarvisalo J: Serum concentrations of apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, and lipoprotein (a) in a population sample. *Clin Chem* 1995; 41: 1633-6.
25. Noma A, Hata Y, Goto Y: Quantitation of serum apolipoprotein A-I, A-II, B, C-II, C-III and E in healthy Japanese by turbidimetric immunoassay: reference values, and age- and sex-related differences. *Clin Chim Acta* 1991; 199: 147-57.
26. Corsetti JP, Zareba W, Moss AJ, Sparks CE. Apolipoprotein B determines risk for recurrent coronary events in postinfarction patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2004; 177: 367-73.
27. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1991-7.
28. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino R Jr, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2004; 110: 2687-93.