

## KORONER ARTER HASTALIĞINDA LESİTİN:KOLESTEROL AÇILTRANSFERAZ VE KOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEİN AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI \*

Zehra SERDAR, Melahat DİRİCAN, Dilek YEŞİLBURSA, Akın SERDAR, Emre SARANDÖL

**Background and Design.**- High density lipoprotein (HDL), lecithine: Cholesterol acyltransferase (LCAT) and cholesterol ester transfer protein (CETP) are three important factors that play role in the reverse cholesterol transport. Disturbances related to these factors have been proposed to be responsible for the development of coronary artery disease. The subjects angiographically examined (total n= 96) were divided into four groups: those who had >50% luminal stenosis in single (n=20), double (n= 20) and triple (n= 23) coronary arteries and those who had normal (n= 33) coronary arteries.

**Results.**- LCAT and CETP activities and total cholesterol, HDL-C, HDL<sub>2</sub>-C, low density lipoprotein-cholesterol, lipoprotein (a), apolipoprotein (apo)-AI and apo B levels had been found significantly different between subjects with coronary artery disease and those with normal coronary arteries. In patients with coronary artery disease, there were significant positive correlation between HDL-C and LCAT activity and significant negative correlation between HDL-C and CETP activity. In addition, HDL-C, HDL<sub>2</sub>-C levels and LCAT activity were significantly decreased and CETP activity was significantly increased as the severity of coronary stenosis increased.

**Conclusion.**- Decreased HDL-C levels might be in connection with decreased LCAT activity and enhanced CETP activity; and as a result it might be concluded that impaired reverse cholesterol transport may be responsible for the development of coronary artery disease.

Serdar Z, Dirican M, Yeşilbursa D, Serdar A, Sarandöl E. Investigation of lecithine: Cholesterol acyltransferase and cholesterol ester transfer protein activities in coronary artery disease. *Cerrahpaşa J Med* 2002; 33: 171-178.

**A**teroskleroz gelişiminden sorumlu faktörler arasında en önemlilerinden biri lipoprotein metabolizmasıyla ilgili bozukluklardır.<sup>1</sup> Lipoproteinler arasında ateroskleroza karşı koruyucu olduğu bilinen tek lipoprotein yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein, HDL)'dir ve yapılan çeşitli araştırmalarda plazma HDL-kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile koroner arter hastalığı görülme sıklığı arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir<sup>2-5</sup>. HDL'nin ateroskleroza karşı koruyucu rolü, ters kolesterol taşınımı olarak adlandırılan ve fazla kolesterolü periferik dokulardan karaciğere geri taşıyan bir transport olayında yer almasından ileri gelmektedir.<sup>6</sup> Ters kolesterol taşınımı birden fazla basamak içerir. Bunlar sırasıyla; serbest kolesterolün hücrelerden HDL'ye aktarımı, HDL'de serbest kolesterolün lesitin:kolesterol açıltransferaz (LCAT, EC-2.3.1.43) enzimi tarafından esterleştirilmesi ve ester kolesterolün,

kolesterol ester transfer protein (cholesterol ester transfer protein, CETP) aracılığı ile apolipoprotein (apo)-B içeren lipoproteinlere (çok düşük dansiteli lipoprotein, "very low density lipoprotein", VLDL; düşük dansiteli lipoprotein, "low density lipoprotein", LDL; ara dansiteli lipoprotein, "intermediate lipoprotein", IDL) transferidir.<sup>1,6,7</sup> Ters kolesterol taşınımında yer alan bu basamaklarla ilgili bozuklukların koroner arter hastalığı gelişiminden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. CETP aracılığı ile HDL'den apo-B içeren lipoproteinlere kolesterol ester transferinin faydalı mı yoksa zararlı mı olduğu sorusuna halen tam bir açıklık getirilememiştir. CETP'in hem aterojenik hem de anti-aterojenik bir role sahip olabileceğini ileri süren çalışmalar vardır.<sup>8-12</sup> Ters kolesterol taşınımındaki merkezi rolü nedeniyle LCAT enzimi de önemli bir proteindir ve bu protein aktivitesindeki değişikliklerde koroner arter hastalığı gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.<sup>13-17</sup>

\* **Anahtar Kelimeler:** Koroner arter hastalığı, LCAT, CETP, HDL; **Key Words:** Coronary artery disease, LCAT, CETP, HDL; **Alındığı Tarih:** 10 Ocak 2002; Yrd. Doç. Dr. Zehra Serdar, Doç. Dr. Melahat Dirican, Yrd. Doç. Dr. Emre Sarandöl: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa, Doç. Dr. Dilek Yeşilbursa, Doç. Dr. Akın Serdar: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa; **Yazışma Adresi (Address):** Yrd. Doç. Dr. Zehra Serdar, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa.

Bu çalışmanın amacı; yapılan anjiyografi sonucu koroner arter hastalığı saptanan olgularda ters kolesterol taşınımındaki önemli rolleri nedeniyle HDL-K ile LCAT ve CETP aktiviteleri arasındaki ilişkinin araştırılması ve koroner stenozun derecesi ile LCAT ve CETP aktivitelerinde değişiklik olup olmadığının incelenmesidir.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya, göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 96 olgu alındı. Anjiyografi sonucu koroner damarlarda herhangi bir lezyonun saptanmadığı 33 olgu kontrol grubunu oluştururken, bir veya daha fazla koroner arterde stenoz ( $\geq 50\%$ ) saptanan 63 olgu da hasta grubunu oluşturdu. Hasta grubundaki olgulardan 20'si tek damar, 20'si iki damar, 23'ü de üç damar lezyonuna sahipti. Koroner anjiyografi tüm olgularda Judkins tekniği ile yapıldı ve anjiyografik değerlendirme iki ayrı kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. Olguların hiçbirisi lipid metabolizmasını etkilediği bilinen herhangi bir ilaç kullanmıyordu ve son bir ay içinde miyokard infarktüsü geçiren olgular ile koroner arter by-pass operasyonu geçiren olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca olgular risk faktörleri yönünden de sorgulandılar. Hipertansiyon; antihipertansif ilaç kullanımı veya sistolik kan basıncının  $>140$  mmHg, diyastolik kan basıncının  $>90$  mmHg olması, hiperlipidemi; total kolesterol ve trigliserid değerlerinin  $>200$  mg/dL olması, sigara; düzenli sigara içimi veya son üç yıl içinde sigarayı bırakma durumunda risk faktörü olarak kabul edildiler. Birinci derece akrabalarda 60 yaşın altında koroner arter hastalığı saptanması ise pozitif aile öyküsü olarak değerlendirildi. Anjiyografi öncesi EDTA içeren ve içermeyen kuru tüplere alınan açlık venöz kan örnekleri, plazma ve serumlarının ayrılması için santrifüj edildikten sonra  $-70$  °C'de saklanarak bir ay içinde çalışıldı. Serum total kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik yöntemler, apo-AI ve apo-B düzeyleri nefelometrik yöntemler, lipoprotein (a) Elisa ile çalışıldı. LDL-kolesterolün (LDL-K) ayrılması için polivinil sülfat presipitasyonu kullanıldı.<sup>18</sup> HDL-K düzeyi, apo-B içeren lipoproteinler (LDL, VLDL) dekstran sülfat (M.A. 500000)-magnezyum klorür ( $MgCl_2$ ) ile çöktürüldükten sonra süpernatanın kolesterol içeriğinin ölçülmesi ile saptandı.<sup>19</sup> HDL<sub>2</sub>-K ve HDL<sub>3</sub>-K alt fraksiyonlarının ayrımı için, daha düşük molekül ağırlıklı dekstran sülfat (M.A.10.000)- $MgCl_2$  kullanılarak aynı süpernatanın HDL<sub>2</sub>-K alt fraksiyonu çöktürüldü ve süpernatandaki HDL<sub>3</sub>-K alt fraksiyonunun kolesterol konsantrasyonu ölçüldü.<sup>20</sup> LCAT aktivitesi, 37°C'de inkübasyon sırasında serbest kolesterolün ester kolesterole dönüşme miktarı tayin edilerek saptandı ve bir saatte serbest kolesteroldeki azalma miktarı olarak ( $\mu mol.L^{-1}.saat^{-1}$ ) ifade edildi.<sup>21</sup>

CETP aktivitesinin analizi için, plazma örnekleri 37°C'de LCAT enziminin inhibitörü olan 5,5'-ditio-bis-

(2-nitrobenzoik asit) ile (1.5 mmol/L) inkübe edildi. Inkübasyondan önce ve inkübasyondan 2 saat ve 4 saat sonra plazma örnekleri buzlu suda soğutulup 10:1 oranında dekstran sülfat-  $MgCl_2$  presipitanıyla karıştırılıp santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı ve süpernatanda bulunan kolesterol esterlerinin düzeyindeki azalma miktarı tayin edildi (mg/mL).<sup>22</sup>

İstatistiksel analiz: Grup karşılaştırmaları Lp(a) dışında Varyans analiz (ANOVA) ile, risk faktörlerinin karşılaştırması ise ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Lp(a) düzeylerinin dağılımı simetrik olmadığı için ortalama değer yanında ortanca değer de verildi ve gruplar arasında Lp (a) düzeyleri non-parametrik KruskalWallis testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon çalışması Pearson korelasyon testi ile yapıldı. Koroner stenozun derecesi ile incelediğimiz parametreler arasındaki ilişkinin anlamlılık derecesini göstermek amacıyla regresyon analizi yapıldı. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verildi ve  $p<0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Koroner arter hastaları ve kontrol grubuna ait klinik özellikler ve risk faktörleri tablo I'de gösterildi. Diyabet, sigara kullanımı ve ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü yüzdesinin koroner arter hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.001$ , ki-kare testi).  $\geq 50\%$  daralmanın saptandığı koroner arter sayısına göre üç gruba ayrılan (1, 2 ve 3 damar) koroner arter hastaları ile kontrol grubunun lipid, lipoprotein ve apolipoprotein değerleri tablo II'de gösterildi. Total kolesterol ve LDL-K değerlerinin, 2 ve 3 damar lezyonlu koroner arter hastalarında kontrol grubuna ve 1 damar lezyonlu gruba göre anlamlı bir artış gösterdiği bulundu. Lp(a) ve apo B değerlerindeki artış ise 3 damar lezyonlu koroner arter hastalarında kontrol grubuna ve 1 damar lezyonlu gruba göre daha anlamlı bulundu. HDL-K ve Apo AI değerleri özellikle 3 damar lezyonlu koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gösterirken, HDL<sub>2</sub>-K değerlerinin her üç damar lezyonlu grupta da kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterdiği saptandı. HDL<sub>3</sub>-K ve trigliserid değerleri ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi.

İki ve 3 damar lezyonlu koroner arter hastalarının plazma LCAT aktivitelerinin (sırasıyla  $32.8\pm 6.5$  ve  $32.4\pm 7.7$   $\mu mol/L/saat$ ) hem kont-

rol grubuna ( $39.4 \pm 6.5$   $\mu\text{mol/L/saat}$ ) ( $p < 0.001$ ) hem de 1 damar lezyonlu gruba ( $36.5 \pm 5.8$   $\mu\text{mol/L/saat}$ ) ( $p < 0.01$ ) göre anlamlı bir azalma gösterdiği bulundu (Şekil 1).

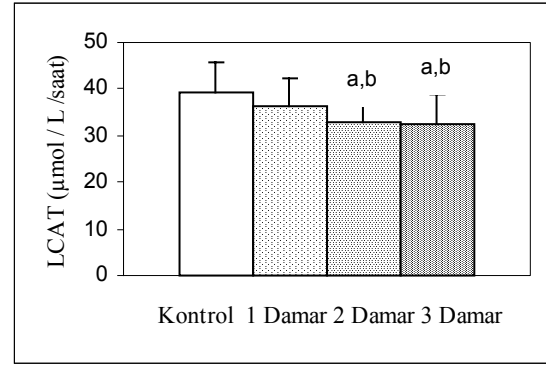
Plazma CETP aktivitesi, plazmanın  $37^\circ\text{C}$ 'de 2 saat (CETP-2) ve 4 saat (CETP-4) inkübasyonu ile HDL'den VLDL+LDL fraksiyonuna transfer edilen ester kolesterol miktarı şeklinde ölçüldü. Koroner arter hastalarında 2 saatte HDL'den VLDL+LDL fraksiyonuna transfer edilen kolesterol ester miktarının (1 damar;  $83.2 \pm 28.7$  mg/L, 2 damar;  $93.2 \pm 20.8$  mg/L, 3 damar;  $97.2 \pm 23.6$  mg/L) kontrol grubuna ( $78.1 \pm 21.5$  mg/L) göre artış gösterdiği ve bu artışın 2 ve 3 damar lezyonlu koroner arter hastalarında hem kontrol grubuna (sırasıyla,  $p < 0.01$  ve  $p < 0.001$ ) hem de 1 damar lezyonlu gruba (sırasıyla,  $p < 0.05$  ve  $p < 0.01$ ) göre daha anlamlı olduğu bulundu (Şekil 2). CETP-4 aktivitesini incelediğimizde ise, 2 damar ( $126 \pm 31.6$  mg/L) ve 3 damar ( $129.1 \pm 36.3$  mg/L) lezyonlu grupta kolesterol ester transferindeki artışın kontrol grubuna ( $104.3 \pm 27.6$  mg/L) göre anlamlı olduğu (sırasıyla,  $p < 0.01$  ve  $p < 0.001$ ) bulundu. Ayrıca, 1 damar ( $115 \pm 31$  mg/L) ve 3 damar lezyonlu grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p < 0.05$ ) olduğu saptandı (Şekil 2).

Tüm koroner arter hastalarını birlikte değerlendirdiğimiz korelasyon incelemesinde, HDL-K ile CETP-2 aktivitesi arasında anlamlı negatif korelasyon ( $r = -0.44$ ,  $p < 0.001$ ), HDL-K ile

LCAT aktivitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon ( $r = 0.25$ ,  $p < 0.01$ ) saptandı (Şekil 3).

**Tablo I.** Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hastalarında Klinik Özellikler ve Risk Faktörleri (<sup>a</sup>:  $p < 0.05$  (Eşleştirilmemiş t-testi) <sup>b</sup>:  $p < 0.001$  (ki-kare testi))

Parametreler	Kontrol Grubu	KAH
Olgu sayısı	33	63
Yaş (yıl)	$52 \pm 10$	$57 \pm 9.0$ <sup>a</sup>
Kadın/Erkek	15/18	13/50
VKİ ( $\text{kg/m}^2$ )	26	27
Hipertansiyon (%)	40	45
<b>Hiperlipidemi (%)</b>	<b>48</b>	<b>54</b>
Diyabet (%)	3	16 <sup>b</sup>
<b>Sigara (%)</b>	<b>43</b>	<b>65</b> <sup>b</sup>
Aile Öyküsü (%)	35	58 <sup>b</sup>



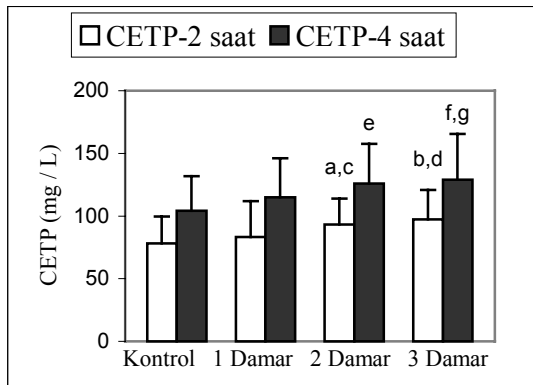
**Şekil 1.** Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hastaları'nda Plazma LCAT Aktivitesi (Kontrol grubuna göre anlamlı fark: <sup>a</sup>  $p < 0.001$ ; 1 damar grubuna göre anlamlı fark: <sup>b</sup>  $p < 0.01$ )

**Tablo II.** Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hastaları'nda Lipid, Lipoprotein ve Apolipoprotein Değerleri (Kontrol grubuna göre anlamlı fark: <sup>a</sup>  $p < 0.05$ , <sup>b</sup>  $p < 0.01$ , <sup>c</sup>  $p < 0.001$ ; 1 damar grubuna göre anlamlı fark: <sup>d</sup>  $p < 0.05$ , <sup>e</sup>  $p < 0.01$ , <sup>f</sup>  $p < 0.001$ ; \* Ortalama değer / ortanca değer)

Parametreler	Kontrol Grubu (n=33)	Koroner Arter Hastaları (n=63)		
		1 Damar (n=20)	2 Damar (n=20)	3 Damar (n=23)
Total Kolesterol (mg/dl)	$191 \pm 39$	$186 \pm 24$	$212 \pm 34$ <sup>a,d</sup>	$215 \pm 28$ <sup>a,e</sup>
Trigliserid (mg/dl)	$183 \pm 76$	$173 \pm 39$	$193 \pm 92$	$202 \pm 75$
HDL-K (mg/dl)	$40.4 \pm 5.5$	$37.3 \pm 9.3$	$35.9 \pm 7.8$	$33.5 \pm 9.3$ <sup>b</sup>
HDL <sub>2</sub> -K (mg/dl)	$14.5 \pm 2.6$	$12.0 \pm 4.2$ <sup>a</sup>	$10.4 \pm 2.5$ <sup>c</sup>	$9.45 \pm 3.4$ <sup>c,d</sup>
HDL <sub>3</sub> -K (mg/dl)	$25.9 \pm 5.4$	$25.3 \pm 7.5$	$25.5 \pm 7.0$	$24.1 \pm 8.6$
LDL-K (mg/dl)	$115 \pm 43$	$116 \pm 20$	$140 \pm 33$ <sup>a,d</sup>	$138 \pm 26$ <sup>a,d</sup>
Apo AI (mg/dl)	$153 \pm 25$	$145 \pm 33$	$138 \pm 20$	$132 \pm 22$ <sup>b</sup>
Apo B (mg/dl)	$132 \pm 37$	$135 \pm 20$	$142 \pm 17$ <sup>a</sup>	$146 \pm 14$ <sup>b,e</sup>
Lp(a) (mg/dl)	$24 / 18$ *	$25 / 21$	$31 / 22$	$38 / 32$ <sup>a,d</sup>

**Tablo III.** Koroner Stenozun Derecesi ile İncelenen Parametreler Arasındaki İlişkiyi Gösteren "Regresyon Analizi"

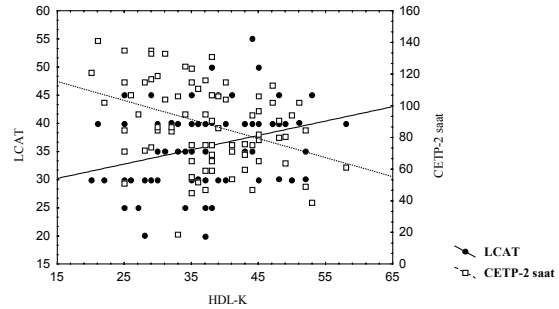
Koroner Stenoz	r	p değeri
Yaş	0.31	< 0.001
Hipertansiyon	0.03	AD
<b>Diyabet</b>	<b>0.22</b>	<b>&lt; 0.01</b>
Sigara	0.21	< 0.01
Aile öyküsü	0.16	< 0.05
Hiperlipidemi	0.18	< 0.01
Total kolesterol	0.32	< 0.001
Trigliserid	0.12	AD
<b>HDL-K</b>	<b>- 0.29</b>	<b>&lt; 0.001</b>
HDL <sub>2</sub> -K	- 0.50	< 0.001
HDL <sub>3</sub> -K	- 0.10	AD
LDL-K	0.31	< 0.001
Apo AI	- 0.32	< 0.001
Apo B	0.25	< 0.001
Lp(a)	0.19	< 0.01
LCAT	- 0.34	< 0.001
CETP-2	0.29	< 0.001
<b>CETP-4</b>	<b>0.26</b>	<b>&lt; 0.001</b>



**Şekil 2.** Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hastaları'nda Plazma CETP Aktivitesi (2. ve 4. saat) (CETP-2 saat; Kontrol grubuna göre anlamlı fark: <sup>a</sup> p< 0.01 <sup>b</sup> p< 0.001; 1 damar grubuna göre anlamlı fark: <sup>c</sup> p< 0.05 <sup>d</sup> p< 0.01; CETP-4 saat; Kontrol grubuna göre anlamlı fark: <sup>e</sup> p< 0.01 <sup>f</sup> p< 0.001; 1 damar grubuna göre anlamlı fark: <sup>g</sup> p< 0.05)

Koroner stenozun derecesi ile incelediğimiz parametreler arasındaki ilişkinin anlamlılık derecesini göstermek amacıyla yapılan regresyon analizinin sonuçları tablo III'de verildi. LCAT, apo AI, HDL-K ve HDL<sub>2</sub>-K değerlerinin, r (regresyon katsayısı) değeri - 0.29 ile - 0.50 arasında değişen anlamlı negatif bir ilişki gösterdiği, yaş, diabet, sigara, aile öyküsü, hiperli-

pidemi, total kolesterol, LDL-K, apo B, Lp(a), CETP-2 ve CETP-4 değerlerinin ise r değeri 0.16 ile 0.32 arasında değişen anlamlı pozitif bir ilişki gösterdiği saptandı.



**Şekil 3.** Koroner arter hastalarında HDL-K ile CETP (2 saat) ve LCAT aktiviteleri arasındaki korelasyon

## TARTIŞMA

Yüksek HDL-K düzeylerinin koroner arter hastalığı gelişimine karşı koruyucu bir rol oynadığı yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir.<sup>23,24</sup> LCAT ve CETP, HDL-K'ün plazma konsantrasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan iki önemli proteindir.<sup>8,10,16</sup>

60 kDa ağırlığında bir glikoprotein olan LCAT, 416 aminoasit kalıntısı içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşmuştur ve en önemli fizyolojik reaksiyonu kolesterol ve lesitin, kolesterol esteri ve lizolesitine dönüşümünü sağlamaktır.<sup>13,25</sup> HDL tarafından periferik dokulardan alınan serbest kolesterolün LCAT tarafından esterleştirilmesi, HDL yüzeyindeki serbest kolesterol içeriğinin düşük tutulmasına ve böylece hücrelerle HDL arasında serbest kolesterol konsantrasyon gradyanının sağlanmasına aracılık eder.<sup>16</sup> LCAT aktivitesinin azalması halinde ise bu konsantrasyon gradyanının bozulması HDL'nin ateroskleroza karşı koruyucu etkisinde de azalmaya yol açar.<sup>15,17</sup>

Çalışmamızda, damar lezyonundaki artışla birlikte LCAT aktivitesinin azaldığı ve bu azalmanın özellikle 3 damar lezyonlu hasta grubunda daha belirgin olduğu görüldü. Sonuçlarımızla uyumlu olarak yapılan pek çok çalışmada da koroner arter hastalarında LCAT

aktivitesinin düşük olduğu bulunmuştur.<sup>26-28</sup> Apolipoprotein AI, HDL'nin yapısındaki başlıca proteindir ve LCAT enziminin aktivasyonundan sorumludur.<sup>13</sup> Yaptığımız çalışmada literatürle uyumlu olarak<sup>3,7,29</sup> koroner arter hastalarında LCAT aktivitesi ve HDL-K düzeylerindeki azalmayla birlikte apo-AI düzeylerinde azaldığını saptadık. Ayrıca koroner arter hastalarında LCAT ile HDL-K arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde Atger ve arkadaşlarının<sup>28</sup> yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde anlamlı pozitif bir korelasyonun olduğunu bulduk. Koroner stenozun derecesi ile LCAT aktivitesi arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon analizi sonuçları da koroner stenozda artışla birlikte LCAT aktivitesinin azaldığını gösterdi. Ters kolesterol taşınımındaki rolü nedeniyle koroner arter hastalığına karşı koruyucu etkisi olan HDL-K'ün bu etkisinin en iyi HDL<sub>2</sub>-K düzeyleri ile yansıtıldığı bildirilmiştir.<sup>1</sup> Saku ve arkadaşlarının<sup>3</sup> yaptığı çalışmada da sonuçlarımıza benzer şekilde koroner arter hastalarında HDL<sub>2</sub>-K düzeylerinin azaldığı saptanmış ve düşük HDL-K düzeylerinin koroner arter hastalığının iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Regresyon analizi sonuçlarımız da, koroner stenozun derecesi ile HDL<sub>2</sub>-K düzeyleri arasında negatif anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. HDL-K'ün ters kolesterol taşınımındaki rolünün yanısıra antioksidan etkiye de sahip olduğu ve LDL-K'ü oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir.<sup>1,3,7,30</sup> Vohl ve arkadaşları<sup>31</sup> HDL'nin antioksidan etkisinin LCAT enzimi ile ilişkili olduğunu ve LCAT'ın oksidasyona uğramış lipidlerin plazma lipoproteinlerindeki birikimini önlediğini ileri sürmüştür. LCAT'ın 181. aminoasit kalıntısı olan serin bu antioksidan aktiviteden sorumlu tutulmuştur. Durrington ve arkadaşları<sup>32</sup> ise HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinde LCAT'ın yanısıra HDL'de bulunan paraksonaz (PON) ve "platelet-activating factor-acetylhydrolase" (PAF-AH) enzimlerinin de katkısı olduğunu bildirmiştir. Bu enzimler de LCAT gibi, fosfolipid hidroperoksitlerinin oluşumunu önleyerek LDL'yi oksidasyondan koruyucu etki göstermektedirler<sup>33</sup>. Mackness ve arkadaşları da<sup>34</sup> düşük serum PON aktivitesinin koroner arter hastalığı için bir risk faktörü ola-

bileceğini ileri sürmüştür. Koroner arter hastalığı gelişiminde PON aktivitesinin rolünü araştıran çalışmalar gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır. CETP'in ateroskleroz gelişimindeki rolünü araştıran çalışmaların sonuçları ise çelişkili olup, bu proteinin hem aterojenik hem de anti-aterojenik bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür<sup>10,11,35</sup>. Yapılan çalışmaların bir kısmı artmış CETP aktivitesinin HDL-K'den apo-B içeren lipoproteinlere ester kolesterol taşınımını arttırarak plazma HDL-K düzeylerini azalttığı, buna karşın LDL-K düzeylerini arttırarak aterojenik bir rol oynadığını ileri sürerken<sup>9,35,36</sup> çalışmaların bir kısmında da artmış CETP aktivitesinin ters kolesterol taşınımını düzenleyici etkisi nedeniyle anti-aterojenik olabileceği bildirilmiştir.<sup>8,10</sup> Kolesterol ester taşınımının azaldığı koşullarda ise kolesterolün periferik dokularda (özellikle arter duvarı hücreleri) birikimi ateroskleroz gelişiminden sorumlu tutulmuştur.<sup>11,12,37</sup> Çalışmamızda koroner stenozun derecesindeki artışa paralel olarak CETP düzeylerinde de anlamlı artış olduğunu saptadık. Koroner arter hastalarında bulduğumuz artmış CETP aktivitesi ve azalmış HDL-K düzeylerine ek olarak, CETP ile HDL-K arasında saptadığımız anlamlı negatif korelasyon da, artmış CETP aktivitesinin aterojenik rolünün bir göstergesi olabilir.

LDL, VLDL ve Lp(a) apo-B içeren üç önemli lipoproteindir ve serum düzeylerindeki artış ateroskleroz gelişiminden sorumlu tutulmuştur.<sup>1,3,5,38</sup> Bu lipoproteinler damar endoteline ulaştıklarında oksitlenebilir ve daha sonra makrofajlar tarafından alınarak köpük hücre oluşumuna ve sonuç olarak aterosklerotik plak gelişimine yol açabilirler.<sup>1,7</sup> Çalışmamızda hem LDL-K hem de Lp(a) düzeylerinin koroner arter hastalarında arttığını ve regresyon analizi ile bu artışın koroner stenozun derecesi ile anlamlı pozitif bir ilişki gösterdiğini bulduk. Artmış trigliserid değerlerinin koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmesine karşın<sup>39,40</sup>, gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı.

Yapılan pek çok çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da, koroner arter hastalarında HDL-K düzeylerinin düşük, LCAT enzim aktivitesi-

nin azalmış ve CETP aktivitesinin de artmış olduğu gösterildi. Ayrıca, koroner damarlardaki stenozun derecesi ile HDL-K ve LCAT arasında anlamlı negatif korelasyon ve CETP ile anlamlı pozitif korelasyon bulunması, bozulan ters kolesterol taşınımının koroner arter hastalığı gelişiminde rol oynayan faktörlerden biri olabileceği görüşünü destekler nitelikte bulundu.

## ÖZET

Ters kolesterol taşınımında rol oynayan üç önemli faktör; yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein, HDL), lesitin: Kolesterol açıltransferaz (lecithine: Cholesterol acyltransferase, LCAT) ve kolesterol ester transfer protein (kolesterol ester transfer protein, CETP)'dir. Bu faktörlerle ilgili çeşitli bozukluklar koroner arter hastalığı gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Çalışmaya alınan, koroner anjiyografileri yapılmış 96 olgudan 20'si tek damar, 20'si iki damar, 23'ü üç damar lezyonuna sahipti. 33 olgu da ise herhangi bir lezyon saptanmadı. LCAT ve CETP aktivitesi ile total kolesterol, HDL-K, HDL<sub>2</sub>-K, LDL-K, lipoprotein (a), apolipoprotein AI ve B düzeylerinde kontrol grubu ile koroner arter hastaları arasında anlamlı farklılıklar bulundu. Koroner arter hastalarında HDL-K ile LCAT aktivitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon, HDL-K ile CETP aktivitesi arasında da anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı. Ayrıca, koroner stenozdaki artışla birlikte HDL-K ve HDL<sub>2</sub>-K düzeylerinin ve LCAT enzim aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı, CETP aktivitesinin ise anlamlı olarak arttığı gözlemlendi.

Bu çalışmada, koroner arter hastalarında HDL-K düzeylerini düşük, LCAT enzim aktivitesini azalmış ve CETP aktivitesini artmış olarak bulmamızın yanısıra, koroner damarlarda saptadığımız stenozun LCAT ve CETP aktiviteleriyle anlamlı korelasyon göstermesi de bozulan ters kolesterol taşınımının koroner arter hastalığı gelişiminden sorumlu olabileceği görüşünü destekler nitelikte bulundu

## KAYNAKLAR

1. Kwiterovich PO. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: A current review. *Am J Cardiol* 2000; 86(suppl): 5L-10L.
2. Hibino T, Sakuma N, Sato T. Higher level of plasma cholesteryl ester transfer activity from high-density lipoprotein to apo B-containing lipoproteins in subjects with angiographically detectable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1996; 19: 483-486.
3. Saku K, Zhang B, Ohta T, Arakawa K. Quantity and function of high density lipoprotein as an indicator of coronary atherosclerosis. *J AM Coll Cardiol* 1999; 33: 436-443.
4. Maron DJ. The epidemiology of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 21: 11-14.
5. Korhonen T, Savolainen MJ, Koistinen MJ, Ikaheimo M, Linnaluoto MK, Kervinen K, Kesaniemi YA. Association of lipoprotein cholesterol and triglycerides with the severity of coronary artery disease in men and women. *Atherosclerosis* 1996; 127: 213-220.
6. Hill SA, McQueen MJ. Reverse cholesterol transport-A review of the process and its clinical implications. *Clin Biochem* 1997; 30: 517-525.
7. Kwiterovich PO. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13Q-21Q.
8. Yamashita S, Hirano K, Sakai N, Matsuzawa Y. Molecular biology and pathophysiological aspects of plasma cholesteryl ester transfer protein. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 257-275.
9. Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein and high-density lipoproteins: new insights from molecular genetic studies. *J Intern Med* 1995; 237: 5-12.
10. Föger B, Chase M, Amar MJ, Vaisman BL, Shamburek RD, Paigen B, Fruchart-Najib J, Paiz JA, Koch CA, Hoyt RF, Brewer HB, Santamarina-Fojo S. Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional high density lipoproteins and reduces aortic atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase transgenic mice. *J Biol Chem* 1999; 274: 36912-36920.
11. Yamashita S, Maruyama T, Hirano KI, Sakai N, Nakajima N, Matsuzawa Y. Molecular mechanisms, lipoprotein abnormalities and atherogenicity of hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis* 2000; 152: 271-285.
12. Yamashita S, Sakai N, Hirano K, Arai T, Ishigami M, Maruyama T, Matsuzawa Y. Molecular genetics of plasma cholesteryl ester transfer protein. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 101-110.

13. Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 245-256.
14. Santamarina-Fojo S, Lambert G, Hoeg JM, Brewer HB. Lecithin-cholesterol acyltransferase: role in lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 267-275.
15. Guerin M, Dolphin PJ, Chapman MJ. Familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: further resolution of lipoprotein particle heterogeneity in the low density interval. *Atherosclerosis* 1993; 104: 195-212.
16. Dobiasova M, Frohlich JJ. Advances in understanding of the role of lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) in cholesterol transport. *Clin Chim Acta* 1999; 286: 257-271.
17. Rosseneu M, Peelman F, Verschelde JL, Vanloo B, Labeur C, Tavernier J, Vandekerckhove J. LCAT defects and low HDL levels. *Atherosclerosis* 1999; 146(Suppl. 1): S9.
18. Kerscher L, Schiefer S, Draeger B, Maier J, Ziegenhorn J. Precipitation methods for the determination of LDL-cholesterol. *Clin Biochem* 1985; 18: 118-125.
19. Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate-Mg<sup>+2</sup> precipitation procedure for quantitation of high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1982; 28: 1379-1388.
20. Olmos JM, Lasuncion MA, Herrera E. Dextran sulfate complexes with potassium phosphate to interfere in determinations of high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1992; 38: 233-237.
21. Hitz J, Steinmetz J, Siest G. Plasma lecithin: cholesterol acyltransferase- reference values and effects in xenobiotics. *Clin Chim Acta* 1983; 133: 85-96.
22. Levy E, Roy C, Lacaille F, Lambert M, Meiser M, Gavino V, Lepage G, Thibault L. Lipoprotein abnormalities associated with cholesteryl ester transfer activity in cystic fibrosis patients: the role of essential fatty acid deficiency. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 573-579.
23. Romm PA, Green CE, Reagan K, Rackley CE. Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 479-483.
24. Moriyama Y, Okamura T, Inazu A, Doi M, Iso H, Mouri Y, Ishikawa Y, Suzuki H, Iida M, Koizumi J, Mabuchi H, Komachi Y. A low prevalence of coronary heart disease among subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels, including those with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Prev Med* 1998; 27: 659-667.
25. Peelman F, Vandekerckhove J, Rosseneu M. Structure and function of lecithin cholesterol acyl transferase: new insights from structural predictions and animal models. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 155-160.
26. Solajic-Bozicevic N, Stavljenic A, Sesto M. Lecithin:cholesterol acyltransferase activity in patients with acute myocardial infarction and coronary heart disease. *Artery* 1991; 18: 326-340.
27. Solajic-Bozicevic N, Stavljenic-Rukavina A, Sesto M. Lecithin-cholesterol acyltransferase activity in patients with coronary artery disease examined by coronary angiography. *Clin Investig* 1994; 72: 951-956.
28. Atger V, Leclerc T, Cambillau M, Guillemain R, Marti C, Moatti N, Girard A. Elevated high density lipoprotein concentrations in heart transplant recipients are related to impaired plasma cholesteryl ester transfer and hepatic lipase activity. *Atherosclerosis* 1993; 103: 29-41.
29. Fruchart JC, Duriez P. High density lipoproteins and coronary heart disease. Future prospects in gene therapy. *Biochimie* 1998; 80: 167-172.
30. Huang JM, Huang ZX, Zhu W. Mechanism of high-density lipoprotein subfractions inhibiting copper-catalyzed oxidation of low-density lipoprotein. *Clin Biochem* 1998; 31: 537-543.
31. Vohl MC, Neville TA, Kumarathasan R, Braschi S, Sparks DL. A novel lecithin-cholesterol acyltransferase antioxidant activity prevents the formation of oxidized lipids during lipoprotein oxidation. *Biochemistry* 1999; 38: 5976-5981.
32. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Role of HDL in preventing atherogenic modification of LDL. *Atherosclerosis* 1999; 146(Suppl. 1): S13.
33. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmac* 1998; 31: 329-336.
34. Mackness MI, Durrington PN, Ayub A, Mackness B. Low serum paraoxonase: a risk factor for atherosclerotic disease? *Chem Biol Interactions* 1999; 119: 389-397.
35. Goto A, Sasai K, Suzuki S, Fukutomi T, Ito S, Matsushita T, Okamoto M, Suzuki T, Itoh M, Okumura-Noji K, Yokoyama S. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects: a study based on coronary angiography. *Atherosclerosis* 2001; 159: 153-163.
36. Bhatnagar D, Durrington PN, Channon KM, Prais HR, Mackness MI. Increased transfer of cholesteryl esters from high density lipoproteins to low density and very low density lipoproteins in patients with angiographic evidence of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1993; 98: 25-32.
37. Oliveira HCF, Ma L, Milne R, Marcovina SM, Inazu A, Mabuchi H, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein activity enhances plasma cholesteryl ester formation: Studies in CETP transgenic mice and human genetic CETP deficiency. *Arterioscl Throm Vas* 1997; 17: 1045-1052.
38. Serdar Z, Sarandöl E, Dirican M, Yeşilbursa D, Serdar A, Tokullugil A. Relation between lipoprotein (a) and in

- vitro oxidation of apolipoprotein B-containing lipoproteins. Clin Biochem 2000; 33: 303-309.
39. Brewer HB. Hypertriglyceridemia: Changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol 1999; 83: 3F-12F.
40. Brites FD, Bonavita CD, De Geitere C, Cloes M, Delfly B, Yael MJ, Fruchart JC, Wikinski RW, Castgro GR. Alterations in the main steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels. Atherosclerosis 2000; 152: 181-192.