

Obez Ve Dislipidemik Türk Çocuklarında Apolipoprotein E Gen Polimorfizmi Ve Plazma Lipid Seviyelerinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF APOLIPOPROTEIN E GENE POLYMORPHISM AND PLASMA LIPID AMOUNTS IN OBESE AND DISLIPIDEMIC TURKISH CHILDREN

Ebru YILMAZ¹, Elçin BORA², Tufan CANKAYA², Ayfer ÜLGENALP², Ozlem GİRAY BOZKAYA², Mahmut ÇOKER³, Derya ERÇAL²

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Apolipoprotein E gen polimorfizmi ile lipid metabolizması arasındaki ilişki popülasyon çalışmalarında ortaya konulmuştur. Obez olan çocuklarda apolipoprotein E gen polimorfizmi ile plazma lipid düzeyleri arasındaki ilişki ve obezite ile birlikte olan dislipidemilerde apolipoprotein E gen polimorfizmi araştırılmıştır.

Yöntemler: İnsülin bağımlı diyabeti, karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunmayan, plazma lipid düzeyini etkileyecek ilaç kullanmayan, primer obezitesi bulunan 57 çocuk ve normal kilolu 18 çocuk olmak üzere toplam 75 çocuğun plazma lipid düzeylerine bakılmış ve apolipoprotein E (Apo E) gen polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Obez çocuklarda Apo AI düzeyleri yüksek saptanmıştır. Obez ve obez olmayan grupta E2/E3 dağılımı sırasıyla %10,5, %27,8; E3/E3 dağılımı sırasıyla %80,7, %61; E3/E4 dağılımı sırasıyla %7, %5,6 olarak bulunmuştur. Obez olan grupta E4/E4 fenotipi, obez olmayan grupta E2/E4 fenotipi görülmemiştir. Obez olan grupta E2/E4 dağılımı %1,8, obez olmayan grupta E4/E4 fenotip dağılımı %5,6 bulunmuştur. Allel sıklıkları obez ve obez olmayan grupta sırasıyla epsilon 2 (ε2) alleli için %6,1, %14; epsilon3 (ε3) alleli için %89,5, %78; epsilon 4 (ε4) alleli için %4,4, %8 olarak benzer bulunmuştur. Bütün gruplarda en sık allelin ε3 olduğu görülmüştür.

Sonuç: Apo E allel ve fenotip dağılımının obez ve sağlıklı çocuklarda benzer olduğu gözlenmiştir. Obez çocuklarda total kolesterol, Apo B, Apo AI ortalama düzeyi, obez olmayan çocuklara göre daha yüksek bulunmuş, trigliserid düzeyleri obez olan grupta obez olmayan gruba göre belirgin yükseklik göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Obezite, apolipoprotein E polimorfizmi, lipid

SUMMARY

Objective: The relationship between Apolipoprotein E (Apo E) gene polymorphism and lipid metabolism was presented by the population studies. The aim of this study was to search the relationship between Apo E gene polymorphism and plasma lipid levels in obese children and to search Apo E gene polymorphism in dislipidemias coexisting with obesity.

Ebru YILMAZ
Dr. Behçet Uz
Çocuk Eğitim Ve
Araştırma Hastanesi

Methods: Seventy five children (57 were primary obese, 18 were normal weight) were analysed by polymerase chain reaction for Apo E gene polymorphism and plasma triglyceride, HDL, LDL and Apo B amounts were evaluated. Excluding criterias for the study group are insulin dependent diabetes mellitus, hepatic and renal failure and medication because of they might affect the lipid concentration in plasma.

Results: The Apo AI levels were significantly elevated in obese children. HDL, LDL and Apo B levels were nearly at the same levels while triglycerides levels were much higher in obese group than non-obese group, but the difference was not found statistically significant. In obese and non-obese group the E2/E3 distribution was 10.5% and 27.8%; E3/E3 was 80.7% and 61% and E3/E4 was 7% and 5.6% respectively. The E4/E4 phenotype was not determined in obese group while the E2/E4 phenotype was not seen in non-obese group. E2/E4 distribution was 1.8% in obese children and E4/E4 distribution was 5,6% in non-obese children. Allele frequencies in obese and non-obese children for epsilon 2 ($\epsilon 2$) were found as 6.1% and 14%; for epsilon 3 ($\epsilon 3$) 89.5% and 78% and for epsilon 4 ($\epsilon 4$) 48% and 4% respectively. There was no significant difference between the groups according to allele frequency ($p > 0.05$). The $\epsilon 3$ was found the most frequent allele in all the groups.

Conclusion: Apo E allele and phenotype distribution were found similar in obese and non-obese children. The Apo AI levels were significantly elevated in obese children.

Key words: Obesity, Apolipoprotein E polymorphism, lipid

Günümüzde genetik varyantların obezite ve aterosklerozu üzerine etkisinin olduğu bilinmektedir (1). Obezite ve hiperlipidemi, erişkin dönemde aterosklerotik hastalıklar için en önemli risk faktörleridir. Çocukluk çağı obezitesi metabolik sendrom ve koroner arter hastalığına zemin hazırlamaktadır. Hiperlipideminin önlenmesiyle atherosklerotik kalp hastalığı morbidite ve mortalitesi azaltılabilir. Apolipoprotein E (Apo E) genotipleri, ateroskleroze en önemli genetik belirleyicilerinden birisidir. Çocukluk yaş grubundan başlayarak genetik varyantların tanımlanması ve hiperlipidemiden koruyucu önlemlerin alınması önemlidir.

Apo E, 299 aminoasitten oluşan, şilomikron, Yüksek Yoğunluktaki Lipoproteinler (HDL), Çok Düşük Yoğunluktaki Lipoproteinler (VLDL) ve Orta Yoğunluktaki Lipoproteinler (IDL)'in yapısında bulunan bir lipoproteindir. Apo E, hepatik ve ekstrahepatik dokuda Düşük Yoğunluktaki Lipoprotein (LDL)'i bağlayarak lipoprotein metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar (2-4). Apo E polimorfizmi etnik ve coğrafi dağılım farklılığı gösterebilmektedir (5).

Apo E, 19. kromozomdaki Apo E geni tarafından kodlanan ve üç isoformu bulunan bir lipoproteindir. Kolesterol homeostazında önemlidir. Bu üç isoform (E2, E3, E4) kendi aralarında, yapılarında bulundukları 112 ve 158 nolu aminositlerin farklılığı ile ayrılırlar. Apo E

polimorfizminde, çeşitli Apo E izoformlarının karaciğer hücre yüzey reseptörlerine bağlanma kapasiteleri farklılık göstererek lipid metabolizmasını etkiler. Apo E, şilomikron, VLDL kolesterol kalıntıları ve bazı HDL kolesterolün endositoz ile hücre içine alınımı iki hücre reseptörü üzerinde (E reseptörleri, B/E reseptörleri) ligand gibi davranarak gerçekleştirir. E2 izoformunun LDL kolesterol reseptörlerine bağlanma kapasitesi E3'ten %2 daha azdır. E4 izoformu in vivo E3'ün iki katı kadar hızla katabolize olur. Epsilon 3($\epsilon 3$) allelini homozigot olarak taşıyanlara göre $\epsilon 2$ allelini heterozigot olarak taşıyanlar yüksek trigliserid ve düşük LDL düzeylerine sahiptir. $\epsilon 4$ alleli taşıyanlarda ise artmış LDL kolesterol düzeyleri görülür. E 2 ve 4 alleli taşıyanlarda artmış dislipoproteinemi riski bulunur. Örneğin tip III hiperlipidemik olguların %90'ı $\epsilon 2$ alleli için homozigottur (6).

Apolipoprotein E polimorfizmi ve lipid metabolizması arasındaki ilişki yapılan geniş populasyon çalışmalarında ortaya konulmuştur (1-6). Bu çalışmada, obez ve sağlıklı çocuklardaki Apo E allel ve fenotip dağılımının lipid parametreleri üzerine etkisi, fenotiplerin obezite ile beraber olan dislipidemiler ile ilişkisi araştırılmıştır. Genetik yatkınlığın belirlenmesi, obezite ile ilişkili dislipidemiye yönelik erken koruyucu önlemler alınarak atherosklerotik hastalıkların seyrinin değiştirilmesine gerçekleştirilebilir (1).

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.-Genel pediatri polikliniğine ve Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Metabolizma polikliniğine obezite yakınması ile başvuran 2-12 yaşları arasında 57 egzojen obezitesi olan hasta çalışmaya alındı. Hastaların İnsülin bağımlı diyabeti ve tip 2 diyabeti yoktu, karaciğer ve böbrek yetmezliği, plazma lipid düzeyini etkileyecek ilaç kullanım öyküsü (kortikosteroidler, hipolipidemik ilaçlar gibi), endokrinolojik (hipotiroidi gibi) ve genetik bir hastalığı bulunmuyordu. Aynı tarihler arasında değişik nedenlerle genel pediatri polikliniğine başvuran normal vücut ağırlığında olan fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan 2-12 yaşları arasındaki sağlıklı çocuklardan kontrol grubu oluşturuldu. Etik kurul onayı olan çalışmamızda obez ve kontrol grubu hastalarının ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Polimorfizimlerin belirlenmesi genetik çalışmaları Genetik Bilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Genomik DNA, tuzla çöktürme metodu kullanılarak periferik kan lökositlerinden elde edildi (7). Genomik DNA örneklerinden, amplifikasyon işlemi için 100 ng kullanıldı. Amplifikasyon karışımındaki final konsantrasyon 50µl'de; 400 µM dNTP, primerlerin her birinden 0,4µM (F5'CGGCTGGGCGGCGACATGGAGGACGTG3'/R5'CGCTCGCGGATGGCGCTGAGGCCGAGCTCGTCC3',MWG, Germany), 10X PCR tampon, %10 DMSO, 0,3 U/µl Taq DNA polimeraz (Bioron) enzimi olacak şekilde ayarlandı. Başlangıçtaki hedef DNA'nın 95 C°deki 5 dakikalık denatürasyonundan sonra 60 C°de 1 dakika, 72 C°de 3 dakika ve 95 C°de 1 dakika ile amplifikasyon 35 döngü olarak tamamlandı.

RFLP analizi için, amplifikasyon ürünleri 15 ünitelik CfoI restriksiyon enzimi kullanılarak kesildi. Kesim ürünleri %10 Poliakrilamid Jel (PAGE) üzerinde değerlendirilmeye alındı. Allel spesifik bantlar: E2/E2: 101 + 72 bp, E2/E3: 101 + 91 + 72 + 48/53 bp, E2/E4: 101 + 72 + 48/53 bp, E3/E3: 91 + 48/53 bp, E3/E4: 91 + 72 + 48/53, E4/E4: 72 + 48/53 olarak gözlemlendi.

Hastaların kilo ölçümleri SECA Germany elektronik tartı cihazında (0,1 kg duyarlı) yapılarak kilogram

cinsinden kaydedildi. Boy ölçümü stadiometre (0,1 cm duyarlı) ile yapıldı. Boy SDS, ağırlık SDS, boy ve ağırlık persantil değerleri, vücut kitle indeksleri, vücut kitle indeksi SDS'leri uygun büyüme eğrileri veya çizelgeli kıyaslanarak tespit edildi. Vücut kitle indeksi kilogram / metre², boya göre ağırlık % olarak değerlendirildi. Bu hesaplamalarda "National Center For Health Statistics, United States" in 2002 verileri kullanıldı. Obezite tanımlanırken Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kullanıldı, yaşına ve cinsiyetine göre bakılan VKİ değeri 95 persantilin üzerinde olan hastalar obez olarak kabul edildi (1).

Obez hastalara ilaç ve diyet tedavisi uygulanmaya başlanılmadan on iki saatlik açlık süresinden sonra sabah plazma lipid düzeyi ölçümü için venöz kanları alındı, plazma lipoproteinleri ve lipidleri ölçüldü. Plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri tayin edildi. Total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol Roche Diagnostics ticari kitleri ile Hitachi Modular DP (Japonya) cihazında çalışıldı. Apo-AI, Apo B düzeyleri Roche Diagnostic ticari kitleri ile Integra 400 plus cihazında (Almanya) çalışıldı. LDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülüne göre hesaplandı. Bu formül "LDL= Total kolesterol- (HDL+TG/5)" şeklinde ifade edilir.

Ölçülen değerlerin, aynı yaş ve cins için olan değerlerin %95 üzerinde olanlar anormal kabul edildi (8,9).

Uluslararası persantil çizelgesinde LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid düzeylerinin yaş ve cinsiyete göre hazırlanan 95 persantilin üzerinde olması hiperlipidemi olarak tanımlandı (9).

İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler "Scientific Package For Social Sciences (SPSS) for Windows release 11.0" programına yüklendi. Ölçülebilir değişkenlerin dağılımı için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Gruplar arasındaki non-parametrik sayısal bağımsız değişkenlerin analizi "Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum-W-test", çoklu grup ortalamalarının karşılaştırılması "Kruskal-Wallis varyans analizi" ile yapıldı. Grup oranlarının karşılaştırması için Pearson ki-kare testi ve beklenen değerler küçük ise Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama ± SD veya yüzde olarak verildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grubun 57'sini obez (29 erkek, 28 kız) olgular, 18'ini normal kilolu çocuklar (13 kız, 5 erkek) oluşturdu. Obezitesi olan grupta vücut ağırlığı, vücut ağırlığı persantili, vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ persantili, VKİ SDS değerleri ve rölatif ağırlık, obez olmayan çocuklara göre anlamlı yüksekti ($p>0,05$). Total kolesterol, obez grupta obez olmayan gruba göre daha yüksekti, ancak aralarında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). HDL kolesterol, LDL kolesterol ve Apo B düzeyleri obez olan ve olmayan grupta birbirine yakın düzeylerdeydi fakat bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Trigliserid düzeyleri obez olan grupta, olmayan gruba göre yüksekti ama bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sadece Apo AI düzeyindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$) (Tablo I).

Tablo I. Obez ve kontrol grubunda lipid parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Toplam grup n: 75	Obez n: 57	Kontrol n: 18	p
T. kolesterol (mg/dL)	172,59 ± 39,50	157,77 ± 41,15	0,09
Trigliserid (mg/dL)	101,59 ± 50,86	82,88 ± 40,85	0,10
HDL (mg/dL)	49,77 ± 9,58	44,38 ± 19,87	0,22
LDL (mg/dL)	98,61 ± 28,69	96,77 ± 33,65	0,78
Apo A I (mg/dL)	136,07 ± 15,57	113,31 ± 43,95	0,02
Apo B (mg/dL)	81,47 ± 19,98	75,15 ± 26,38	0,30

Her iki grupta da E2/E2 fenotipine saptanmadı. Obez olan ve olmayan grupta E2/E3 dağılımı sırasıyla %10,5, %27,8; E3/E3 dağılımı sırasıyla %80,7, %61; E3/E4 dağılımı sırasıyla %7, %5,6 olarak bulundu. Obez olan grupta E4/E4 fenotipi, obez olmayan grupta E2/E4 fenotipi gözlenmedi. Obez olan grupta E2/E4 dağılımı %1,8, obez olmayan grupta E4/E4 fenotip dağılımı %5,6 bulundu (Tablo II). Allel sıklıkları obez olan ve olmayan grupta sırasıyla ε2 alleli için %6,1, %14; ε3 alleli için %89,5, %78; ε4 alleli için %4,4, %8 olarak bulundu (Tablo III). Gruplar arasında allel sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Bütün gruplarda en sık

allel, ε3 olarak tespit edildi.

Tablo II. Apo E genotipinin obez ve kontrol grubunda dağılımı

Apo E dağılımı	Obez n: 57 (%)	Kontrol n: 18 (%)
E2/E3	6 (10,5)	5 (27,8)
E2/E4	1 (1,8)	–
E3/E3	46 (80,7)	11 (61)
E3/E4	4 (7,0)	1 (5,6)
E4/E4	–	1 (5,6)

Tablo III. Apolipoprotein E gen polimorfiziminin obez ve kontrol grubunda allel sıklığı

Allel	Obez grup n: 57 (%)	Kontrol n: 18 (%)	Toplam popülasyon n: 75 (%)
ε 2	7 (6,1)	5 (14,0)	12 (8,0)
ε 3	102 (89,5)	28 (78,0)	130 (86,7)
ε 4	5 (4,4)	3 (8,0)	8 (5,3)

Fenotipe göre, obez olan ve olmayan çocuklar 3 gruba ayrıldı. Obez olan olguların allel frekansları Tablo IV'de özetlenmiştir. Obez çocuklarda, Apo E polimorfizmine göre oluşturulan gruplar arasında yaş ve rölatif ağırlık açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Lipid parametreleri değerlendirildiğinde Apo AI dışında gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Apo AI düzeyi ise gruplar arasında, Apo E4 grubundan kaynaklanan nedenle anlamlı farklılık gösteriyordu ($p<0,05$) (Tablo IV). Obez olan ve olmayan grup arasında total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol değerleri yönünden farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo IV). Obez olan ve olmayan grupta E2, E3 ve E4 allel sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Hiperkolesterolemik obez çocukların oranı %26 iken (57 çocuğun 15'inde), hiperkolesterolemik normal kilolu çocukların %13'ünde (15 çocukta 2'sinde) hiperkolesterolemi vardı. Obezitesi olan grupta Apo E grupları arasında da istatistiksel olarak hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi açısından fark bulunmadı ($p>0,05$). Obez olguların %44'ünde hiperlipidemi varken, obez olmayan

olgularda bu oran %27,8 olarak bulundu (Tablo V,VI). Obez olan grupta hiperlipidemi sıklığı açısından grup E2, E3, E4 arasında farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo V,VI).

Apo E allel sıklığı ve fenotip dağılımı açısından obez ve sağlıklı çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da obez çocuklarda total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyi ortalama değerleri obez olmayan çocuklara göre daha yüksekti. İlginç olarak obez olan çocuklarda olmayan çocuklara göre hem aterosklerotik özelliğe sahip Apo B düzeyleri hem de antiaterosklerotik özelliğe sahip Apo AI düzeyleri daha yüksek saptandı. Fakat sadece Apo AI istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık gösteriyordu ($p<0,05$) (Tablo I).

Obez olmayan sağlıklı çocuk grubunda Apo E fenotipine göre yapılan gruplamada Grup E4'te olanların ortalama total kolesterol ve LDL değerleri grup E3 ve E2'den fazlaydı. Ancak aralarında istatistiksel farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo IV. Obez çocuklarda apoE polimorfizmi ve plazma lipid ve lipoproteinlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	Group E2, n: 7 (E2/E3+E2/E4)	Group E3, n: 46 (E3/E3)	Group E4, n: 4 (E3/E4+E4/E4)	<i>p</i>
Yaş	8,97 ± 1,38	9,04 ± 2,33	7,82 ± 1,88	0,423
Boya göre ağırlık (%)	144,1 ± 17,87	150,48 ± 17,34	147,97 ± 19,12	0,647
T. kolesterol	161,42 ± 41,86	172,02 ± 39,97	198,75 ± 21,26	0,155
Trigliserid	105,00 ± 62,89	100,86 ± 49,39	104,00 ± 61,18	0,996
HDL	45,57 ± 6,02	50,08 ± 10,18	53,50 ± 4,79	0,243
LDL	91,42 ± 35,05	98,45 ± 28,47	113 ± 18,60	0,304
Apo A I	127,00 ± 16,51	136,05 ± 14,97	152,19 ± 8,80	0,024
Apo B	73,49 ± 21,02	81,16 ± 19,52	99,09 ± 17,08	0,087

Tablo V. ApoE polimorfizmine göre yapılan gruplarda dislipidemi prevalansı

Obez (n: 57)	Dislipidemi		Kontrol (n:18)	Dislipidemi	
	(+)	(-)		(+)	(-)
E2 (n:7)	3	4	E2 (n:5)	2	3
E3 (n:46)	20	26	E3 (n:11)	3	8
E4 (n:4)	2	2	E4 (n:2)	-	2
Toplam n (%)	25 (44,0)	32 (56,0)	Toplam n (%)	5 (27,8)	13 (72,2)

Tablo VI. Dislipideminin gruplara göre dağılımı

		Obez n:57	Obez olmayan n:18
		≥95 n (%)	≥95 n (%)
E2	Total Kolesterol	2 (13,3)	–
	Trigliserid	2 (9,1)	2 (50,0)
	LDL kolesterol	1 (10,0)	2 (100,0)
E3	Total Kolesterol	11 (73,4)	2 (100,0)
	Trigliserid	18 (81,8)	2 (50,0)
	LDL kolesterol	8 (80,0)	2 (100,0)
E4	Total Kolesterol	2 (13,3)	–
	Trigliserid	2 (9,1)	–
	LDL kolesterol	1 (10,0)	–

TARTIŞMA

Çocukluk çağı obezitesi erişkin obezitesinin belirleyicisidir. Yetişkinlerde kilo fazlalığının kardiovasküler risk faktörleri ile kuvvetli ilişkisi olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Erişkin yaşlarda ortaya çıkan kardiovasküler komplikasyonların temellerinin çocukluk çağında atıldığı düşünülmektedir. Artmış dislipoproteinemi prevalansı hem obez çocuklar hem de obez erişkinler için söz konusudur (8). Obezite ile birlikte olan hiperlipidemi, erişkin dönemde aterosklerotik hastalıklar için en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (9).

Çocukluk çağı obezitesinin önemli sonuçlarından birisi lipid metabolizmasında yapmış olduğu değişikliklerdir (10,11). Diyet ve/veya metabolik faktörler obezite ilişkili lipoprotein bozukluklarında rol oynasa da başka faktörlerin de katkısı olduğu düşünülmektedir (12-14). Obezite ile plazma lipoproteinleri arasında doğru orantılı bir ilişki, çoğu obez vakanın lipid ve lipoprotein profillerinin normal sınırlarda bulunmasından dolayı net olarak gösterilememiştir (15). Genetik yapı, obezitenin lipid metabolizması üzerine olan etkisini düzenleyen en önemli faktörler arasındadır (16,17).

Obezitede total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyinin yükseldiği, antiaterojenik özelliğe sahip HDL

kolesterol düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (18,19). Bizim çalışmamızda total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve apolipoprotein B düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da total kolesterol, apo B, apo A I ortalama düzeyleri ve ilginç olarak HDL kolesterol düzeyi ortalaması obez çocuklarda daha yüksek bulundu. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Apo E'nin HDL kolesterol üzerine olan etkisi yapılan diğer çalışmalarda da tespit edilmemiştir (20).

Havekes ve ark. Apo AI ile obez olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı ilişki rapor etmemezken (21), Bogalusa kalp çalışma grubunun yaptığı çalışmada, obez çocuklarda obez olmayan çocuklara göre hem aterosklerotik özelliğe sahip Apo B düzeyleri hem de antiaterosklerotik özelliğe sahip Apo AI düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (23-25). Bizim çalışmamızda obez olan grupta Apo AI ortalama düzeyi için istatistiksel anlamlı yüksekliğin varlığı Bogalusa grubunun çalışmasına benzer şekilde anlamlı olarak obez olan grupta yüksek bulundu.

Apo B düzeyinin ailesinde koroner hastalık öyküsü bulunan obez olmayan çocuklarda da yükseldiği saptanmıştır (26-28). Bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı farklılık gruplar arasında Apo B ortalama düzeyi için gösterilemedi.

Kardiyovasküler hastalık riski açısından hiperkolesterolemi hatta LDL düzeyleri yüksekliğinin çok önemli olmadığını, hipertrigliserideminin daha önemli olduğu vurgulamaktadır (22). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da trigliserid ortalama düzeyleri obez olan grupta obez olmayan gruba göre belirgin yükseklik gösteriyordu. Obez olan çocukların %38,5'inde hipertrigliseridemi varken bu oran obez olmayan çocuklarda %22 olarak bulundu. Çalışmamızda obez olan ve olmayan gruplar arasında hipertrigliseridemi açısından anlamlı fark yoktu.

Freedman'ın 813 çocuk üzerinde yapmış olduğu çalışmada hiperkolesterolemik obez çocukların sayısı, hiperkolesterolemik normal kilolu çocuklardan 2,4 kat fazla saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda bu oran benzer olarak 2,36 kat olarak bulunmuş olup; obez olguların %26'unda ve obez olmayan olguların %11'inde hiperkolesterolemi olduğu görüldü.

Çalışmamızda, Feedman ve ark yapmış oldukları çalışmaya benzer şekilde obez olguların %44'ünde hiperlipidemi tespit edilmiştir (8). Bu oranın bir miktar fazla bulunmuş olması olasıdır çünkü popülasyonumuz için normal değerler olmadığından Amerikalı çocukların normal değeri kullanılmıştır (9). Bu değerlerin bize daha yakın olan Avrupa çocuk popülasyonu değerlerinden daha düşük olduğunu biliyoruz. Fakat çalışmamızda obez çocuklarda belirgin artmış lipoprotein anormallikleri saptanmıştır ve bu durum obezite yönetiminde göz önüne alınması gerekli bir bulgudur.

Apo E polimorfizmi ve lipid metabolizması arasındaki ilişki açıkça ortaya konmuştur. Dislipidemi riski ile $\epsilon 2$ ve $\epsilon 4$ allelleri yakından ilişkili bulunmuştur (16,17). Apo E coğrafi dağılım farklılığı gösterebilmektedir. Dünya toplumundaki Apo E polimorfizminin dağılımı, $\epsilon 3 > \epsilon 4 > \epsilon 2$ şeklinde oluşmaktadır Mahley ve ark ülkemizde yapmış oldukları Türk Kalp Çalışması'nda 8366 sağlıklı erişkin değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Apo E fenotip dağılımı E2E2: %0,4, E2E3: % 10,6, E3E3: %74,2, E3E4: %12,9, E4E4: %1,1, E2E4: %0,8 ve allel dağılımı $\epsilon 2$ alleli: %6,1, $\epsilon 3$: %86, $\epsilon 4$ alleli: %7,9 bulunmuştur (29). Güz ve ark erişkinlerde yaptıkları çalışmalarında fenotip dağılımını E2E2: %1,5, E2E3: %12,3, E3E3: %74,3, E3E4: %10,4, E4E4: %0,7, E2E4: %0,7; allel dağılımını $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ için

sırasıyla %6,3, %85,7, %8 olarak bulmuşlardır (30-32). E3E3 en sık fenotip olup, görülme sıklığı tüm etnik gruplarda %50'nin üzerinde bulunmuştur ve beyaz ırkta görülme sıklığı %60-65'tir. Kabaca bu dağılım E3: %62-%87, E4: %5-%29, E2: %6-%13 olarak bulunmuştur (33). Bizim tüm çalışma ve kontrol popülasyonumuzda fenotip dağılımı sırasıyla E2/E3: %14,7, E3/E3: %76, E3/E4: %6,7, E4/E4: %1,3, E2/E4: %1,7; allel dağılımı $\epsilon 2$ alleli: %8, $\epsilon 3$: %86,7, $\epsilon 4$ alleli: %5,3 olarak bulunmuştur. Türk Kalp Grubunun çalışmasında çıkan fenotip ve allel dağılımı, E3/E3 fenotipi ve $\epsilon 3$ alleli için yapmış olduğumuz çalışma ile uyumlu bulunmuş ve Güz ve ark yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermiştir.

Obezitesi olan grupta Apo E grupları arasında da istatistiksel olarak hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi açısından fark bulunmadı. Bu durumun vaka sayısının her iki grupta da az sayıda olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Sonuç olarak, Apo E allel ve fenotip dağılımı obez ve sağlıklı çocuklarda benzer bulunmuştur. Ülkemizdeki Apo E fenotip dağılımı, Akdeniz toplumları ile benzerlik göstermektedir (27). Apo E izotiplerinin HDL kolesterolü üzerine etkisi görülmemiştir. Obez çocuklarda total kolesterol, Apo B, Apo AI ortalama düzeyi obez olmayan çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur. Trigliserid düzeyleri obez olan grupta diğer gruba göre belirgin yükseklik göstermiştir. Ancak bunlardan sadece Apo AI düzeyindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Olgu sayısının, polimorfizm çalışmalarında öngörülen minimumuna yakın fakat yine de bir ön çalışma olarak nitelediğimiz araştırmamızın toplumumuza ait verileri daha da netleştirebilmek için daha geniş serilerle desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Troiano PR, Katherine M. Overweight Children and adolescents: Description, epidemiology and demographics. *Supp Ped* 1998;101:497-503.
2. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984;25:1277-1294.
3. Mahley RW, Huang Y. Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer disease and beyond. *Curr Opin*

- Lipidol 1999;10:207-217.
4. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988;8:1-21.
 5. Hallmann DM, Boerwinkle E, Saha N, et al. The Apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* 1991;45:793-802.
 6. Porkka KVK, Taimela S, Kontula K, et al. Variability gene effects of DNA polymorphisms at the Apolipoprotein B, Apolipoprotein A I/CIII and Apolipoprotein E loci on serum lipids :the cardiovascular risk in young Finns study. *Clin Genet* 1994;45:113-121.
 7. Miller SA, Dykens DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
 8. Freedman DS, Dietz WH. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa heart study. *Pediatrics* 1999;111:1175-1182.
 9. American Academy of Pediatrics 1992 National Cholesterol Education Program Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; 89:525-584.
 10. Dietz HW. Childhood obesity: Susceptibility, cause, and management. *J Pediatr* 1983; 103 676-686.
 11. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Research* 1990;31:1149-1172.
 12. Dattilo AM, Knis Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-328.
 13. Motulsky AG. Nutrition and genetic susceptibility to common disease. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1244-1245.
 14. Jugie M, Parlier G, Tounian P, Bereziat G, Fontaine JL, Girardet JPh. Augmentation du risque de dyslipoproteinémie chez "enfant obese. *Nutr Clin Metabol* 1994;8:54.
 15. Sing CF, Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet* 1985;37:268-285.
 16. Assman G, Schmitz G, Menzel HJ, Schulte H. Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1984;30:641-643.
 17. Escrivao MA, Oliviera FL, Taddei JA, Lopez FA. Childhood and adolescent obesity. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:305-310.
 18. Freedman DS, Srinivasan SR, Shear CL, Franklin FA, Webber LS, Berenson GS. The relation of apolipoproteins A-I and B in children to parental myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315:721-726.
 19. Hergenç G, Şahin H. Kardiyovasküler risk faktörü belirlemede Apolipoprotein B ve A-I düzeylerinin önemi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 1994; 16: 320-323.
 20. Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescent. *Atherosclerosis* 2003; 167: 275-286.
 21. Havekes L, Knijff P, Smit M, Frants RR. The effects of Apolipoprotein E allele substitution on plasma lipid and apolipoprotein levels. *Adv Exp Biol* 1988;243: 87-93.
 22. Yuan G, Al Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007;176:1113-1120.
 23. Sveger T, Flodmark CE, Fex G, Henningsen MC. Apolipoproteins A-I and B in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9: 497-501.
 24. Wilcken DE, Wang XL, Greenwood J, Lynch J. Lipoprotein (a) and apolipoproteins B and A-I in children and coronary vascular events in their grandparents. *J Pediatr* 1993; 123: 519-526.
 25. Guerra A, Rego C, Castro EMB, Seixas S. Influence of Apolipoprotein E polymorphism on Cardiovascular Risk Faktors in Obese Children. *Ann of Nutr and Metab* 2003;47:49-54.
 26. Hiroaki O, Noriaki Y, Chikako U, Shigeyuki K, Michio Y. Apolipoprotein E polymorphism and renal disease. *Kidney Int* 1999; 71: 25-27.
 27. Gomez DC, Alvarez J, Entrala A, Olmos JM, Herrera E, Lasuncion MA. Apolipoprotein E polymorphism in men and women from a Spanish population: allele frequencies and influence on plasma lipids and apolipoprotein. *Atherosclerosis* 1999; 147: 167-176.
 28. Boudreau DA, Scheer WD, Malcom GT, Mulvad G,

- Petersen HS, Jul E. Apolipoprotein E and atherosclerosis in Greenland Inuit. *Atherosclerosis* 1999; 145; 207-219.
29. Mahley RW, Palaoglu EK, Atak Z, et al. Turkish heart study: lipids, lipoprotein, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36:839-859.
30. Güz G, Özdemir FN, Sezer S, et al. Effect of Apolipoprotein E polymorphism on serum lipid, lipoprotein and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Diseases* 2000;36:826-836.
31. MahleyRW, Rall SC. Apolipoprotein E: Far more than a lipid transport protein. *Annu. Rev Genomics Hum Genet* 2000; 01:507-37.
32. Kebapci N. Obezite Genetigi [Genetics of Obesity]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1:9-13.
33. Gerdes LU, Gerdes C, Hansen PS, Klausen IC, Faergeman O, Dyerberg JT. The apolipoprotein E polymorphism in Greenland Inuit in its global perspective. *Hum Genet* 1996; 98:46-50.