

Restenoz Hastalarında Serum ApoM ve Serum Lipid Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

The Relationship Between Serum ApoM and Lipid Levels in Restenosis Patients

Gülçin ÖZKARA^a, Zahra JAVADOVA^a, Ezgi Irmak ASLAN^a, Onur KILIÇARSLAN^b,
Özgür Selim SER^b, Oğuz ÖZTÜRK^a, Ahmet YILDIZ^b, Hülya YILMAZ AYDOĞAN^a

^aİstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD, İstanbul, TÜRKİYE

^bİstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

Bu çalışma, 7. Uluslararası Moleküler Biyoloji Derneği Kongresi (27-29 Eylül 2019, İstanbul)'nde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Apolipoprotein M (ApoM) çoğunlukla (~%5) yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve az miktarda (<%2) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) içeriğinde bulunan yeni bir antiaterosklerotik proteindir. Ters kolesterol transportu aracılığıyla HDL metabolizmasında önemli rol oynadığı bilinen ApoM'nin, son çalışmalarda LDL oksidasyonu ve ateroskleroza karşı koruyucu etkileri olduğu belirtilmiştir. Buna karşın ApoM ve hastalıkların ilişkisini araştıran klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu sebeple ApoM'nin kolesterol metabolizmasındaki etkilerine dayanarak çalışmamızda, restenoz hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum ApoM ve lipid seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu çalışma, restenoz hastalarında serum ApoM ve lipid seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza, 36 restenoz hastası ve 42 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Serum ApoM seviyeleri, ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. **Bulgular:** Hasta grubunda serum ApoM (p=0,022), total-kolesterol (Total-K) (p=0,008) ve HDL-kolesterol (HDL-K) (p<0,001) seviyeleri sağlıklı kontrollerden daha düşük bulunurken, açlık kan glukozu ve HbA1c (p<0,001) ve trigliserid (TG) seviyeleri (p=0,002) yüksek bulunmuştur. Ayrıca restenoz hastalarında yüksek TG (≥150 mg/dL) ve LDL-kolesterol (LDL-K) (≥130 mg/dL) risk eşik değerlerinin, yüksek ApoM seviyeleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla, p=0,038; p=0,041). Bu ilişki kontrol grubunda gözlenmemiştir (p>0,05). **Sonuç:** Restenoz hastalarında, serum ApoM seviyeleri yalnızca HDL-K ile değil aynı zamanda Total-K, TG ve LDL-K seviyeleri ile de anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar ApoM seviyelerinin, TG ve kolesterol seviyelerine etki ederek restenoz gelişimine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT Objective: Apolipoprotein M (ApoM) is a novel anti-atherosclerotic protein which is present predominantly (~5%) in high density lipoprotein (HDL) and in trace amounts (<2%) in low density lipoprotein (LDL). In recent studies, it is reported that ApoM which is known to play important role in HDL metabolism via revers cholesterol transport, has protective effects against LDL oxidation and atherosclerosis. However, clinical studies revealing the association between ApoM and diseases are very limited. Therefore, we aimed to investigate the relationship between serum ApoM and lipid levels in restenosis patients and healthy controls on the basis of its effects on cholesterol metabolism. This is the first study revealing the association between serum ApoM and lipid levels in restenosis patients. **Material and Methods:** Thirty-six restenosis patients and 42 healthy controls were included in our study. Serum ApoM levels were measured by ELISA method. **Results:** The serum ApoM (p=0.022), total-cholesterol (Total-C) (p=0.008) and HDL-cholesterol (HDL-C) (p<0.001) levels of patients were lower than the control group, while fasting blood glucose, HbA1c (p<0.001) and triglyceride (TG) (p=0.002) levels were higher. In addition, higher risk threshold values for serum TG (≥150 mg/dL) and LDL-cholesterol (LDL-C) (≥130 mg/dL) in the restenosis group were detected to be associated with higher ApoM levels in the restenosis patient group (p=0.038 and p=0.041, respectively). However, this relationship was not observed in control group (p>0.05). **Conclusion:** Serum ApoM level exhibited a significant, positive correlation not only with the HDL-C level, but also with the Total-C, TG and LDL-C levels in patients with restenosis. These results indicated that the serum ApoM levels may affects the serum TG and cholesterol levels so that contributes to the development of restenosis.

Anahtar Kelimeler: Apolipoprotein M; HDL; LDL; kolesterol; trigliserid; restenoz

Keywords: Apolipoprotein M; HDL; LDL; kolesterol; triglyceride; restenosis

Kardiyovasküler hastalıklar, günümüzde mortallite ve morbidite oranlarında en üst sıralarda yer al-

maya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistikleri, 2008 yılında gerçekleşen 57 milyon glo-

Correspondence: Hülya YILMAZ AYDOĞAN

İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: yilmazh@istanbul.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences.

Received: 04 May 2020

Received in revised form: 20 Jun 2020

Accepted: 25 Jun 2020

Available online: 12 Aug 2020

2146-9032 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

bal ölümün %40'tan fazlasını (17,3 milyon) kardiyovasküler hastalıkların oluşturduğunu bildirmektedir. Dünya genelinde ölümlerin dağılımı incelendiğinde, ülkemizin iskemik kalp hastalığından ölüm oranının en yüksek olduğu ülkelerle aynı dilimde yer aldığı gözlenmektedir (erkeklerde 136-190/100.000 vaka, kadınlarda ise 112-334/100.000 vaka).¹

Ülkemizde, Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışması 2011 raporuna göre 45-74 yaş kesiminde koroner kalp hastalığı (KKH) nedeni ölümler, yılda 1.000 kişide 12,8 (erkeklerde 16,3; kadında 9,5) olarak kaydedilmiştir.² Sonuç olarak DSÖ ve TEKHARF çalışmasının sonuçları, ülkemizde kadın ve erkeklerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların ölüm nedenlerinin başında yer aldığını göstermektedir.

Multifaktöriyel bir hastalık olan KKH'nin etiopatogenezinde genetik faktörler yanında kan basıncı, lipoprotein ve glukoz metabolizması ve hemostatik etkenler gibi pek çok faktör yer almakta ve bu faktörler tedaviye yanıtta da rol oynayabilmektedir.³

KKH etiopatogenezinde yer alan ve kolesterol birikimi sonucu arter duvarının kalınlaştığı vasküler bir hastalık olan ateroskleroz, kardiyovasküler sistemde orta ve büyük ölçekli kan damarlarını etkileyen kronik inflamatuvar bir süreçtir.^{4,5} Bu süreç, aterojenik lipoproteinlerin filtrasyonunu ve monositlerle, T hücrelerinin damar endotelinden subendotel boşluğa girişini kolaylaştırmaktadır. Lenfosit ve monositlerin damar duvarından subendotelial alana göç etmesi ve monositlerin aterojenik/modifiye (asetile veya oksidize) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerini bünyelerine almaları sonucunda monositler, kolesterol yüklü makrofajlara (köpük hücreleri) dönüşürler. İlerleyen evrede düz kas hücreleri de damar duvarının daha derin tabakalarından (media) köpük hücrelerinin bulunduğu subendotelial alana göç ederler. Düz kas hücrelerinden salınan neointimal büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri göç eden makrofajların ve T hücrelerinin intimada tutulmasına katkıda bulunurlar. Bölgede makrofajların ölmeye başlamasıyla fibröz kapsülle çevrili nekrotik bir merkez oluşur. Aterom plağı adı verilen bu lezyonlar, içlerinde hücreler ve lipidler biriktikçe genişleyerek

damar lümenine çıkıntı yapmaya başlar. Süreç ilerledikçe fibröz kapsül incelik ve plağın endotelial yüzeyi yarılmaya başlar. Plağın yırtılmasıyla damar lümenine serbestleşen lipid fragmanları ve hücrel debrisler endotel yüzeyinde trombojenik ajanlara maruz kalırlar ve trombüs oluşur. Trombüsün, koroner veya serebral kan damarını bloke etmesi durumunda kalp krizi veya inme oluşur.^{6,7}

Hastalarda hızlı bir iyileşme sağlayan perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA) uygulaması günümüzde KKH tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Ancak hastaların %30-60'ında anjiyoplasti sonrası rekanalize edilen arterler altı ay içinde yeniden daraldığından, aynı miyokard bölgesinde iskemi gelişebilmektedir.⁸ PTKA işlemi sonrası rekanalize edilen damar çapının %50'den fazla daralması olarak tanımlanan "restenoz (stenozun yeniden oluşması)", iç damar duvarında iyileşme sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıkar.⁹ Hasar bölgesinde endotel zedelenmesi sonrasında trombosit aktivasyon ve agregasyonuna bağlı tromboz oluşumu yanı sıra şiddetli vazokonstriksiyon ve inflamatuvar yanıtla kan akımı ciddi derecede engellenir.¹⁰ Stent içi restenoz gelişimi pek çok hastada -özellikle diabetes mellitus (DM) ve çoklu kalp damar hastalığı olanlarda- PTKA işleminin faydalarını ciddi şekilde sınırladığından optimal tedaviyi belirlemek için restenoz sebeplerinin araştırılması önemlidir.

İnsanlarda majör histokompatibilite kompleksi (MHC), klass III bölgesine komşu 6p21.3 lokasyonunda yer alan, 6 ekzon ve 5 intron bölgesinden oluşan apolipoprotein M (ApoM) geni yaklaşık 26 kD'luk ApoM proteinini kodlamakta, baskın olarak karaciğerde ve az miktarda böbreklerde ifadelanmaktadır.^{11,12} ApoM, çoğunlukla (~%5) yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve az miktarda (<%2) LDL içerisinde bulunan antioksidan ve antiaterosklerotik proteindir.^{12,13} Son yıllarda ApoM'nin aynı zamanda adipositler tarafından sentez edilen bir adipokin olduğu, metabolik sendrom, Tip 2 DM ve obezite hastalarında seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir.^{14,15} Kardiyovasküler sistemde çoklu biyolojik yanıtları düzenleyen sfingozin-1-fosfat (S1P)'in HDL'ye bağlanmasında şaperon protein olarak görev yapan ApoM, bu şekilde preβ-HDL oluşumunu kolaylaştırmaktadır.¹⁶ Ayrıca lesitin kolesterol açılı-

ransferaz (LCAT) enzimi aracılığıyla α -HDL'nin pre α -HDL'ye dönüşümünde rol oynamaktadır.^{12,17,18} Hücre içi kolesterol pre β -HDL ile taşınır, LCAT enzimi ile esterleşir ve bu da pre β -HDL olgunlaşmasına ve partikül boyutunun artmasına yol açar.^{12,19} Olgun HDL içerisindeki esterifiye kolesterol, karaciğer hücreleri tarafından alınıp trigliserid (TG) ve kolesterol esterleri LDL'ye dönüştürülür.¹² İn vitro çalışmalarda, ApoM (+) HDL'nin, ApoM (-) HDL'ye kıyasla antioksidan etkisinin daha yüksek olduğu, ayrıca ApoM (+) LDL'nin, ApoM (-) LDL'ye göre oksidasyona daha dirençli olduğu gösterilmiştir.^{12,13} Daha önceki çalışmalarda, ApoM geninde yer alan polimorfizmlerin KKH, DM, romatoid artrit ve immün aracı hastalıklarla ilişkisi bildirilmiştir.²⁰⁻²⁵ Antiaterosklerotik ApoM proteininin, restenoz hastalarında belirteç olarak kullanılabileceği öngörüsü ile çalışmamızda, restenoz hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum ApoM ve lipid seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi uygulanmış ve en az altı ay önce stent implantasyonu yapılmış 36 restenoz hastası ile 42 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Çıplak metal stent implante edilen, onkojenik, stent trombozu olan ve düzenli antiplatelet tedavisi almayan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Çalışma gruplarında sigara kullanım bilgileri alınmış, ancak hasta grubu sayısı alt grup analizleri için yeterli olmadığından, sigara kullanımına göre istatistiksel analiz yapılamamıştır. Hastaların başvuru sırasında yaş, cinsiyet, geçirdiği hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve cerrahi operasyonlar, klinik bulguları, stent implantasyon zamanı, implante edilen stent çeşidi, çapı, boyu, şişirilme basıncı gibi bilgileri hasta bilgi formuna kaydedilmiştir. Restenoz grubunu oluşturan hastaların hepsi antihipertansif ve lipid düşürücü tedavi almaktaydı. Bu araştırma, Helsinki Bildirgesi Prensipleri'ne uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, araştırmaya başlamadan önce İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (2017/317, 7 Nisan 2017). Çalışmanın amacı konusunda hastalar bilgilendirilmiş ve tüm katılımcılardan onam formu alınmıştır.

Serum ApoM düzeyleri ticari kit (katalog no: KTE62784, Abbkine, Çin) kullanılarak üretici talimatına uygun olarak enzim bağlı immünosorbent yöntemi [Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)] ile belirlenmiştir. Absorbans ölçümleri ELISA plate okuyucu (Thermo Scientific™ Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer, Amerika Birleşik Devletleri) ile 450 nm dalga boyunda yapılmıştır. Serum ApoM konsantrasyonları ($\mu\text{mol/L}$) standartların absorbans ve konsantrasyon değerlerinden lineer regresyon eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır.

Araştırmanın verileri SPSS 21 (SPSS Inc, Amerika Birleşik Devletleri) istatistiksel analiz programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlenmiştir. Verilerin normal dağılım göstermediği tespit edilerek restenoz ve kontrol grupları arasındaki demografik ve klinik veriler nonparametrik Mann-Whitney U testiyle karşılaştırılmıştır. Yaş ve ApoM düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizlerinde, nonparametrik Spearman analizi kullanılmıştır. Veriler, medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma gruplarının demografik ve biyokimyasal bulguları **Tablo 1**'de medyan (Q1-Q3) değerleri olarak görülmektedir. Restenoz hastalarının yaş ortalaması kontrol grubundan daha yüksektir [sırasıyla 63 (50,50-70,0) ve 38 (30,75-45,75), $p < 0,001$]. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p = 0,002$). Kontrol grubunda kadın/erkek oranı %57,1/42,9 ($n = 24/18$) iken, restenoz hasta grubunda %22,2/77,8 (8/28) idi. Restenoz hastalarında sigara kullanım oranı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (%69,4 vs. %47,8; $p < 0,05$) (**Tablo 1**).

Sağlıklı kontroller ve restenoz hastalarında cinsiyete göre yapılan incelemede, serum ApoM seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [kontrol grubu kadın vs. erkek serum ApoM düzeyi: 1,31 (0,72-5,12)/1,13 (0,45-3,85), $p > 0,05$; restenoz grubu kadın vs. erkek serum ApoM düzeyi: 0,94 (0,51-1,35)/1,27 (0,78-2,02), $p > 0,05$].

TABLO 1: Çalışma gruplarında metabolik parametrelerin karşılaştırılması.

	Restenoz (n=36)	Kontrol (n=42)	p
Yaş	63 (50,50-70)	38 (30,75-45,75)	<0,001
Cinsiyet % (K/E)	%22,2/77,8 (8/28)	%57,1/42,9 (24/18)	0,002
Sigara kullanımı n (%)	25 (%69,4)	22 (%47,8)	<0,05
ApoM (µmol/L)	1,17 (0,75-1,92)	1,19 (0,65-4,34)	0,022
Total-K (mg/dL)	165 (123,25-196)	185,50 (165-211,75)	0,008
TG (mg/dL)	142,50 (103,25-220,50)	80 (59-148)	0,020
HDL-K (mg/dL)	38 (33-47,25)	52 (43-61,75)	<0,001
LDL -K (mg/dL)	103,50 (79,25-138,50)	110 (90,84-130)	0,713
Açlık kan glukoz (mg/dL)	105 (96,50-132,75)	88 (81-93)	<0,001
HbA1c (%)	6,15 (5,80-6,95)	5,47 (5,20-5,73)	<0,001

İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renk işaretlenmiştir. K: Kadın, E: Erkek, Total-K; Total kolesterol, TG; Trigliserid, HDL-K; Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K; Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, n; Kişi sayısı.

Çalışmamızda, kontrol grubunda kadınlarda ve erkeklerde medyan (Q1-Q3) yaş değerleri sırasıyla 36,5 (31-41,50) ve 45 (24-49) idi. Kontrol grubunda kadınlar ve erkeklerde medyan (Q1-Q3) serum ApoM değerleri sırasıyla 1,31 (0,73-5,12) ve 1,13 (0,46-3,85) idi. Kontrol grubunda cinsiyet alt gruplarında yapılan Spearman analizinde, her iki grupta yaş ve serum ApoM değerleri arasında korelasyon gözlenmemiştir (kadınlarda $r=-0,207$; $p>0,05$; erkeklerde, $r=0,305$; $p>0,05$). Restenoz hasta grubunda kadınlarda medyan yaş 68 (61-71,50) iken, erkeklerde 57 (49,25-69,50) idi. Hasta grubunda kadın ve erkek alt gruplarında serum ApoM medyan değerleri sırasıyla 0,94 (0,51-1,35) ve 1,27 (0,78-2,02) idi. Spearman analizi ile yapılan analizde, kontrol grubunda olduğu gibi restenoz grubunda da kadın ve erkek hasta alt gruplarında yaş ve serum ApoM düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır (kadınlarda, $r=0,133$; $p>0,05$; erkeklerde, $r=-0,129$; $p>0,05$).

Restenoz hasta grubu ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında restenoz hasta grubunda serum ApoM ($p=0,022$), total-kolesterol (Total-K) ($p=0,008$) ve HDL-kolesterol (HDL-K) ($p<0,001$) seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük gözlenirken; açlık kan glukozu ($p<0,001$), HbA1c ($p<0,001$) ve serum trigliserid (TG) seviyeleri ($p=0,02$) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Restenoz hasta grubu ve kontrol grubu arasında LDK-kolesterol (LDL-K) seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 1).

Çalışma grupları, hiperlipidemik olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılarak yapılan karşılaştırmalarda; restenoz grubunda yüksek TG (≥ 150 mg/dL) ve LDL-K (≥ 130 mg/dL) risk eşik değerlerine sahip hastalarda serum ApoM düzeyleri de yüksek bulunmuştur [sırasıyla, TG yüksek/normal medyan (Q1-Q3): 1,45 (1-2,24)/0,91 (0,40-1,68), $p=0,038$; LDL-K yüksek/normal medyan (Q1-Q3): 2 (0,91-2,82)/0,97 (0,60-1,51), $p=0,041$]. Bununla birlikte, restenoz hastalarında Total-K ve HDL-K eşik değerine göre hiperlipidemik olan ve olmayan bireylerde serum ApoM düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2, Şekil 1). Kontrol grubunda hiperlipidemik olan ve olmayan gruplarda yapılan karşılaştırmada ise restenoz hastalarında serum lipid risk eşik değerlerinde tespit edilen ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 2, Şekil 2).

TARTIŞMA

Ağırlıklı olarak plazma HDL fraksiyonunda ve daha az oranda LDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlarda bulunan ApoM, lipokalin süper ailesine ait olup, S1P proteininin HDL molekülüne bağlanmasını sağlayan küçük hidrofobik bağlayıcı cep içeren plazma apolipoproteinidir.¹⁶ ApoM, S1P'in HDL'ye bağlanarak pre β -HDL oluşumunu kolaylaştırmasının yanı sıra ters kolesterol transportunu sağlanmasında, HDL metabolizmasında ve LDL oksidasyonunda rol alması nedeni ile ateroskleroza karşı koruyucu, antioksidan bir protein

TABLO 2: Çalışma gruplarında hiperlipidemi olan ve olmayan bireylerin serum ApoM seviyelerinin karşılaştırılması.

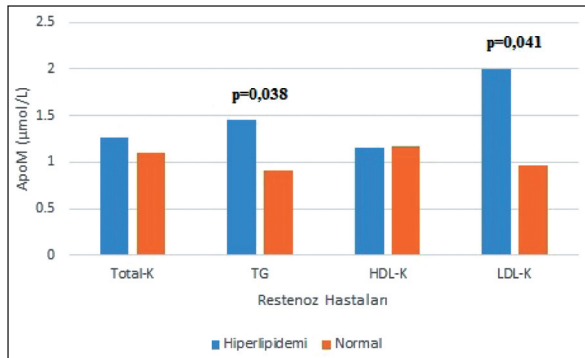
	Restenoz	Kontrol
Total-K (mg/dL)		
<200	1,10 (0,68-1,65) (n=28)	1,08 (0,59-2,50) (n=26)
≥ 200	1,27 (0,93-3,46) (n=8)	1,57 (0,68-7,23) (n=14)
TG (mg/dL)		
<150	0,91 (0,40-1,68) (n=19)	1,28 (0,66-4,91) (n=31)
≥ 150	1,45 (1-2,24) (n=17)	1,13 (0,61-2,62) (n=10)
	p=0,038	
HDL-K (mg/dL)		
>40	1,17 (0,86-2,40) (n=13)	1,45 (0,67-5,12) (n=32)
≤ 40	1,16 (0,66-1,68) (n=23)	1,08 (0,65-3,13) (n=8)
LDL-K (mg/dL)		
<130	0,97 (0,60-1,51) (n=25)	1,08 (0,59-2,50) (n=30)
≥ 130	2 (0,91-2,82) (n=11)	3,74 (0,76-8,52) (n=11)
	p=0,041	

İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renk işaretlenmiştir. Total-K; Total kolesterol, TG; Trigliserid, HDL-K; Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K; Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, n; Kişi sayısı.

olarak kabul edilmektedir.^{12,16} ApoM aracılığıyla HDL'ye bağlanan S1P'nin, damar endotelinde hücreler arası iletişimi düzenleyerek vasküler bariyeri ve inflamasyon ile uyarılan vasküler sızıntıyı düzenleyici, damar endotelini koruyucu özelliği olduğu bildirilmiştir.^{26,27} Christoffersen ve ark.nın, ApoM bağlı S1P'nin endotel hücrelerindeki reseptörleri aktive ettiği ve ApoM eksikliğinin fare akciğerlerinde endotel

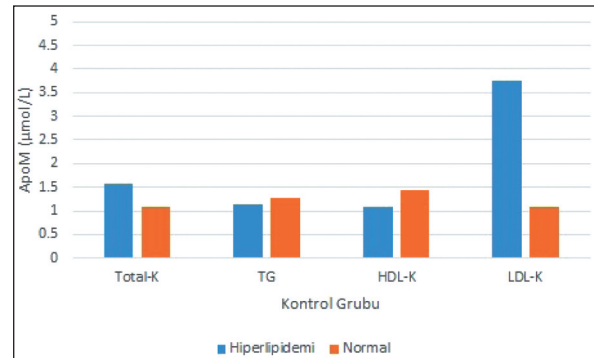
bariyerinde bozulmaya yol açtığını gösterdikleri çalışmaları da ApoM'nin bu fonksiyonunu desteklemektedir.²⁶ Bir başka çalışmada, sepsiste oluşan ağır akut-faz yanıtının plazma ApoM düzeylerinde ciddi azalmaya yol açtığı belirtilmiştir.²⁸ S1P'nin kardiyomyositleri, apoptoz ve iskemiye karşı da koruduğu gösterilmiştir.²⁹ ApoM'nin, endotelial nitrik oksit üretimini ve vazodilatasyonu artırarak kardiyomyositlerin canlılığını artırdığı tespit edilmiştir.³⁰ Kurano ve ark.nın çalışmasında, ApoM yüksek gen ifadesinin (overekspresyon) plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) plazma seviyelerinin artışı inhibe ederek ve AKT fosforilasyonunu düzenleyerek karaciğer, böbrek ve kalpte antiapoptotik değişiklikleri uyardığı ve bu nedenle fareleri lipopolisakkaritle uyarılmış organ hasarından ve ölümden koruduğu bildirilmiştir.³¹

ApoM plazma seviyeleri, hem LDL-K hem de HDL-K ile güçlü bir şekilde ilişkilidir, bu da ApoM'nin kolesterol metabolizması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Statin tedavisinin serum ApoM seviyelerinde azalmayla sonuçlandığının gösterilmesi bu ilişkiyi desteklemektedir.^{32,33} Total-K'nin yüksek serum düzeylerinin, KKH gelişiminde bilinen bir risk faktörü olması ve ApoM ile kolesterol düzeyleri arasında korelasyon bulunması araştırmacıları, ApoM'nin KKH için risk faktörü olup olmadığını araştırmaya yönlendirmiştir.³⁻⁵ Bu amaçla yapılan iki bağımsız vaka kontrol çalışmasında, plazma ApoM



ŞEKİL 1: Hiperlipidemi olan ve olmayan restenoz hastalarının serum ApoM seviyelerinin karşılaştırılması. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değerler, medyan olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Total-K; Total kolesterol, TG; Trigliserid, HDL-K; Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K; Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol.



ŞEKİL 2: Hiperlipidemi olan ve olmayan kontrollerin serum ApoM seviyelerinin karşılaştırılması. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değerler medyan olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Total-K; Total kolesterol, TG; Trigliserid, HDL-K; Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K; Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol.

konsantrasyonu KKH ve eşleştirilmiş kontrolleri olan hastalarda benzer bulunmuş ve ApoM'nin KKH gelişiminde belirleyici bir faktör olmadığı önerilmiştir.³⁴ Chirinos ve ark.nın, 2020 yılında 297 kişi ile yaptıkları çalışmada ise, azalmış plazma ApoM düzeylerinin HDL-K ve Apo-A1 seviyelerinden bağımsız olarak kalp hasarı ve mortalite ile pozitif olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir.³⁵ Aynı çalışmada yapılan yolak (pathway) analizinde ApoM'nin inflamasyon ve koagülasyon ile negatif, karaciğer X reseptör/retinoid X reseptör aktivasyonu ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmacılar, ileri düzey kalp hasarına inflamasyon, metabolik hastalık, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi durumların eşlik etmesi durumunda ApoM seviyelerinde ileri düzeyde azalma nedeni ile hastalarda mortalite riskinin arttığını önermiştir.³⁵ Çalışmamızda, literatürde ilk kez restenoz hastalarında ve sağlıklı bireylerde ApoM düzeylerini saptayarak, ApoM'nin restenozdaki olası risk katkısını belirlemeyi hedefledik.

Çalışmamızda, restenoz hastalarında serum ApoM seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Bu hastalarda ApoM seviyelerindeki azalma HDL-K seviyelerindeki azalmaya bağlı olabileceği gibi, bu hastaların kullandıkları lipid düşürücü statinlerden de kaynaklanabilir. Ahnström ve ark.nın çalışmasında ise çalışmamızın aksine KKH olan bireylerde kontrol grubuna göre serum HDL-K seviyeleri düşük bulunurken ApoM seviyeleri her iki grupta benzer bulunmuştur.³⁴

Metabolik etkileri nedeni ile ApoM düzeyleri, diğer metabolik hastalıklarda da araştırılmıştır. Huang ve ark. tarafından romatoid artrit hastalarında, kontrollere göre daha yüksek plazma ApoM seviyeleri tespit edilmiştir.²⁴ Memon ve ark.nın çalışmasında, Tip 2 DM hastalarında plazma ApoM düzeylerinde azalma olduğunu bildirilmiştir.³⁶ Kurano ve ark. da benzer şekilde Tip 2 DM hastalarında serum ApoM düzeylerinin düşük olduğunu, ayrıca serum ApoM düzeyleri ile beden kitle indeksi ve insülin direnci arasında negatif korelasyon bildirmişler ve çalışmalarının bulgularına dayanarak ApoM/S1P'nin insülin direnci gelişimine karşı koruyucu rolü olduğunu önermişlerdir.³⁷ Sramkova ve ark.nın, 485 kişinin adipoz dokularında ApoM ifadenme seviyelerine baktıkları çalışmada, adiposit boyutuyla ApoM ifadenmesi arasında ters

ilişki olduğu, metabolik sendrom, Tip 2 DM ve obezite hastalarında ApoM ekspresyon seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.¹⁴ Tavernier ve ark.nın çalışmasında da benzer şekilde obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 DM hastalarında adipoz doku ApoM ekspresyonu ve plazma ApoM seviyelerinin daha düşük olduğu, diyet kısıtlaması aracılığıyla kilo vermenin ve egzersizin ApoM'nin ekspresyon ve plazma seviyelerini artırdığı belirtilmiştir.¹⁵ Frej ve ark.nın çalışmasında ise Tip 1 DM hastaları ve kontrol grubunda, plazma ApoM seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.³⁸ He ve ark.nın çalışmasında, primer nefrotik sendrom (PNS)'lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum ApoM ve HDL-K düzeyleri olduğu bildirilmiştir.³⁹ Sørensen ve ark.nın, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hasta ve kontrollerle yaptıkları çalışmada, serum ApoM düzeyleri evre 3-5 olanlarda evre bir iki olan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Ayrıca aynı çalışmada, kardiyovasküler hastalığı (KVH) bulunan KBH hastalarında bulunmayanlara göre serum ApoM düzeyleri daha düşük ($p<0,001$) tespit edilmiştir. Bu araştırmacıları ApoM değerlerini HDL'ye göre düzelterek yaptıkları analizde sadece KBY evre 3 ve evre 1+2 olan hastalar arasında anlamlı farklılığın devam ettiğini ($p<0,05$), bilinen KVH'si olan ve olmayan KBY hastaları arasındaki farkın ise ortadan kalktığını bildirmiştir.⁴⁰ He ve ark.nın çalışmasında gözlenen ApoM ve HDL-K düzeylerinin düşük ve korele olması, çalışmamızda restenoz hastalarında gözlemlediğimiz bulgularımızla uyumludur.³⁹

Christoffersen ve ark.nın çalışmasında, LDL reseptör bozukluğu olan hiperlipidemik farelerde plazma TG ve ApoM düzeyleri yüksek olarak tespit edilmiştir.⁴¹ He ve ark.nın çalışmasında, hiperlipidemik PNS hastalarında yüksek serum ApoM düzeyleri olduğu, buna karşın kontrol gruplarındaki hiperlipidemik bireylerde serum ApoM ve lipid düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.³⁹ Axler ve ark. ise sağlıklı bireylerde ApoM düzeyleri ile Total-K düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir.⁴² Çalışmamızda, He ve ark.nın çalışmasına benzer olarak lipid düşürücü tedavi almalarına rağmen, TG ve LDL-K eşik değerinin üzerinde olan restenoz hastalarında ApoM düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Bu hasta-

larda HDL-K düşük olmasına rağmen LDL-K, TG ve ApoM seviyelerinin yüksek bulunması, ApoM seviyelerinin sadece HDL-K ile değil LDL-K ve TG ile de ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Bunun bir başka açıklaması ise He ve ark.nın çalışmasında önerildiği gibi ApoM'nin VLDL-K/LDL-K ve HDL-K arasındaki hızlı yer değişimi olabilir.³⁹

Koroner kalp hastalığı için erkek cinsiyeti kabul edilen bir risk faktörüdür.³⁻⁵ Çalışmamızda, cinsiyet dağılımı gruplar arasında farklı bulunmuştur. Restenoz hasta grubunda erkek cinsiyeti oranı kontrol grubundan yüksektir. Ancak hem sağlıklı kontrollerde hem de restenoz hasta grubunda cinsiyete göre yaptığımız serum ApoM seviyeleri arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Frej ve ark.nın, Tip 1 DM hastalarında yaptıkları araştırmalarında da çalışmamıza benzer olarak hasta ve kontrol gruplarında kadın ve erkek hastalar arasında plazma ApoM düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.³⁸

Bu çalışmada, bazı kısıtlılıklar mevcuttur. İlk olarak çalışma gruplarının sayısı nispeten küçüktür. İkincisi, restenoz hasta grubu medyan yaş değerleri kontrol grubuna göre daha yüksektir. Literatürde, plazma ApoM düzeylerinin yaşla ilişkisini inceleyen sınırlı çalışma bulunmaktadır. Axler ve ark.nın çalışmasında, kadın yaşı ile ApoM düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bildirilmiş, 18-49 yaş aralığındaki kadınlarda plazma ApoM düzeyleri (ort. 0,86 µmol/L) 50 yaş ve üzeri olan kadınlara (ort. 0,95 µmol/L) ve erkeklere göre (ort. 0,94 µmol/L) daha düşük bulunmuştur. Erkeklerde ise ApoM düzeyleri ve yaş arasında ilişki görülmemiştir.⁴² Genç kadınlarda gözlenen düşük ApoM düzeylerinin nedeni bu gruptaki düşük plazma kolesterol düzeylerine atfedilmiştir. He ve ark.nın çalışmasında ise ApoM seviyeleri ile yaş ve cinsiyet arasında korelasyon görülmediği bildirilmiştir.³⁹ Bu nedenle kontrol grubu ve restenoz hastalarında kadınlarda ve erkeklerde yaş ile serum ApoM seviyeleri arasında korelasyon olmadığına işaret eden bulgularımız, He ve ark.nın bulgularıyla uyumludur.

SONUÇ

ApoM, HDL olgunlaşmasını sağlaması ve aterosklerotik plakların geri dönüşümünde rol alması bakımından KKH gelişiminde rol oynayan önemli moleküllerden biridir. Bu sebeple KKH teşhis ve tedavisi açısından yeni bir belirteç olarak düşünülebilir. Literatürde, ilk kez restenoz hastalarında ApoM seviyelerinin incelendiği çalışmamızda, restenoz hastalarında serum ApoM seviyeleri yalnızca HDL-K ile değil aynı zamanda Total-K, TG ve LDL-K seviyeleri ile de anlamlı ilişki göstermiştir. Bu sonuçlar, ApoM seviyelerinin TG ve kolesterol seviyelerine etki ederek restenoz gelişimine katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Sonuçlarımızın hasta sayısı kısıtlılığı göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi, ayrıca daha geniş ve yaş-uyumlu örneklem gruplarıyla tekrar edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Hülya Yılmaz Aydoğan; **Tasarım:** Gülçin Özkara; **Denetleme/Danışmanlık:** Hülya Yılmaz Aydoğan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Gülçin Özkara, Zahra Javadova, Ezgi Irmak Aslan, Onur Kılıçarslan, Özgür Selim Ser; **Analiz ve/veya Yorum:** Hülya Yılmaz Aydoğan, Oğuz Öztürk, Ahmet Yıldız; **Kaynak Taraması:** Gülçin Özkara; **Makalenin Yazımı:** Gülçin Özkara; **Eleştirel İnceleme:** Hülya Yılmaz Aydoğan, Oğuz Öztürk, Ahmet Yıldız; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Hülya Yılmaz Aydoğan; **Malzemeler:** Hülya Yılmaz Aydoğan.

KAYNAKLAR

1. Mendis S, Puska P, Norrving B; World Health Organization. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011. p.166.
2. Onat A, Aydin M, Koroğlu B, Ornek E, Altay S, Celik E, et al. [TARF Survey 2011: mortality and performance in the long-term follow-up]. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2012;40(2):117-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Thanassoulis G, Vasan RS. Genetic cardiovascular risk prediction: will we get there? *Circulation.* 2010;122(22):2323-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
4. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(5):551-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Mendis S, Nordet P, Fernandez-Britto JE, Sternby N; For the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY) Research Group. Atherosclerosis in children and young adults: An overview of the World Health Organization and International Society and Federation of Cardiology Study on Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study (1985-1995). *Prevention and Control.* 2005;1(1):3-15. [[Crossref](#)]
6. Davis NE. Atherosclerosis--an inflammatory process. *J Insur Med.* 2005;37(1):72-5. [[PubMed](#)]
7. Borisoff JI, Heeneman S, Kilingç E, Kassák P, Van Oerle R, Winckers K, et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation.* 2010;122(8):821-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Nordmann AJ, Hengstler P, Leimenstoll BM, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2004;25(1):69-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Indolfi C, Pavia M, Angelillo IF. Drug-eluting stents versus bare metal stents in percutaneous coronary interventions (a meta-analysis). *Am J Cardiol.* 2005;95(10):1146-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Inoue T, Node K. Molecular basis of restenosis and novel issues of drug-eluting stents. *Circ J.* 2009;73(4):615-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Xu N, Dahlbäck B. A novel human apolipoprotein (apoM). *J Biol Chem.* 1999;274(44):31286-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Huang LZ, Gao JL, Pu C, Zhang PH, Wang LZ, Feng G, et al. Apolipoprotein M: research progress, regulation and metabolic functions (Review). *Mol Med Rep.* 2015;12(2):1617-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Christoffersen C, Nielsen LB, Axler O, Andersson A, Johnsen AH, Dahlbäck B. Isolation and characterization of human apolipoprotein M-containing lipoproteins. *J Lipid Res.* 2006;47(8):1833-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Sramkova V, Berend S, Siklova M, Caspar-Bauguil S, Carayol J, Bonnel S, et al. Apolipoprotein M: a novel adipokine decreasing with obesity and upregulated by calorie restriction. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(6):1499-510. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Tavernier G, Caspar-Bauguil S, Viguerie N. Apolipoprotein M: new connections with diet, adipose tissue and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2020;31(1):8-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Wang X, Wang F. Vascular protection by high-density lipoprotein-associated sphingosine-1-phosphate. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(11):696-702. [[PubMed](#)]
17. Christoffersen C, Jauhainen M, Moser M, Porse B, Ehnholm C, Boesl M, et al. Effect of apolipoprotein M on high density lipoprotein metabolism and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor knock out mice. *J Biol Chem.* 2008;283(4):1839-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Santamarina Fojo S, Lambert G, Hoeg JM, Brewer Jr HB. Lecithin cholesterol acyltransferase: role in lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2000;11(3):267-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Wolfrum C, Poy MN, Stoffel M. Apolipoprotein M is required for prebeta HDL formation and cholesterol efflux to HDL and protects against atherosclerosis. *Nat Med.* 2005;11(4):418-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Xu WW, Zhang Y, Tang YB, Xu YL, Zhu HZ, Ferro A, et al. A genetic variant of apolipoprotein M increases susceptibility to coronary artery disease in a Chinese population. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(5-6):546-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Jiao GQ, Yuan ZX, Xue YS, Yang CJ, Lu CB, Lu ZQ, et al. A prospective evaluation of apolipoprotein M gene T 778C polymorphism in relation to coronary artery disease in Han Chinese. *Clin Biochem.* 2007;40(15):1108-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Zhang Z, Chu G, Yin RX. Apolipoprotein M T 778C polymorphism is associated with serum lipid levels and the risk of coronary artery disease in the Chinese population: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2013;12:135. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Zhou JW, Tsui SKW, Ng MCY, Geng H, Li SK, So WY, et al. Apolipoprotein M gene (APOM) polymorphism modifies metabolic and disease traits in type 2 diabetes. *PLoS One.* 2011;6(2):e17324. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Huang Y, Liu Y, Jiang L, Sun R, Zhang H, Liu R, Xu N. Apolipoprotein m (APOM) levels and APOM rs805297 G/T polymorphism are associated with increased risk for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(1):32-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Burkart KM, Manichaikul A, Wilk JB, Ahmed FS, Burke GL, Enright P, et al. APOM and high density lipoprotein cholesterol are associated with lung function and per cent emphysema. *Eur Respir J.* 2014;43(4):1003-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Christoffersen C, Nielsen LB. Apolipoprotein M: bridging HDL and endothelial function. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(4):295-300. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Blaho VA, Hla T. Regulation of mammalian physiology, development, and disease by the sphingosine 1-phosphate and lysophosphatidic acid receptors. *Chem Rev.* 2011;111(10):6299-320. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Frej C, Linder A, Happonen KE, Taylor FB, Lupu F, Dahlbäck B. Sphingosine 1-phosphate and its carrier apolipoprotein M in human sepsis and in *Escherichia coli* sepsis in baboons. *J Cell Mol Med.* 2016;20(6):1170-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Tao R, Hoover HE, Honbo N, Kalinowski M, Alano CC, Karliner JS, et al. High-density lipoprotein determines adult mouse cardiomyocyte fate after hypoxia-reoxygenation through lipoprotein-associated sphingosine 1-phosphate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(3):H1022-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Sattler K, Gräler M, Keul P, Weske S, Reimann CM, Jindrová H, et al. Defects of high-density lipoproteins in coronary artery disease caused by low sphingosine-1-phosphate content: correction by sphingosine-1-phosphate-loading. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(13):1470-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Kurano M, Tsuneyama K, Morimoto Y, Shimizu T, Jona M, Kassai H, et al. Apolipoprotein M protects lipopolysaccharide-treated mice from death and organ injury. *Thromb Haemost.* 2018;118(6):1021-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Kappelle PJWH, Ahnström J, Dikkeschei BD, de Vries R, Sluiter WJ, Wolffenbuttel BHR, et al. Plasma apolipoprotein M responses to statin and fibrate administration in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2010;213(1):247-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

33. Thongtang N, Diffenderfer MR, Ooi EMM, Barrett PHR, Turner SM, Le NA, et al. Metabolism and proteomics of large and small dense LDL in combined hyperlipidemia: effects of rosuvastatin. *J Lipid Res.* 2017;58(7):1315-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Ahnström J, Axler O, Jauhiainen M, Salomaa V, Havulinna AS, Ehnholm C, et al. Levels of apolipoprotein M are not associated with the risk of coronary heart disease in two independent case-control studies. *J Lipid Res.* 2008;49(9):1912-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Chirinos JA, Zhao L, Jia Y, Frej C, Adamo L, Mann D, et al. Reduced apolipoprotein M and adverse outcomes across the spectrum of human heart failure. *Circulation.* 2020;141(18):1463-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Memon AA, Bennet L, Zöller B, Wang X, Palmér K, Dahlbäck B, et al. The association between apolipoprotein M and insulin resistance varies with country of birth. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(11):1174-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Kurano M, Tsukamoto K, Shimizu T, Kassai H, Nakao K, Aiba A, et al. Protection against insulin resistance by apolipoprotein M/sphingosine-1-phosphate. *Diabetes.* 2020;69(5):867-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Frej C, Mendez AJ, Ruiz M, Castillo M, Hughes TA, Dahlbäck B, et al. A shift in ApoM/S1P between HDL-particles in women with type 1 diabetes mellitus is associated with impaired anti-inflammatory effects of the ApoM/S1P complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(6):1194-205. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. He L, Wu P, Tan L, Le B, Du W, Shen T, et al. Characteristics of lipid metabolism including serum apolipoprotein M levels in patients with primary nephrotic syndrome. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):167. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Sørensen IM, Bertelsen M, Freese E, Lindhard K, Ullum H, Feldt-Rasmussen B, et al. Apolipoprotein M in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2018;275:304-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Christoffersen C, Benn M, Christensen PM, Gordts PLSM, Roebroek AJM, Frikke-Schmidt R, et al. The plasma concentration of HDL-associated apoM is influenced by LDL receptor-mediated clearance of apoB-containing particles. *J Lipid Res.* 2012;53(10):2198-204. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Axler O, Ahnström J, Dahlbäck B. An ELISA for apolipoprotein M reveals a strong correlation to total cholesterol in human plasma. *J Lipid Res.* 2007;48(8):1772-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]