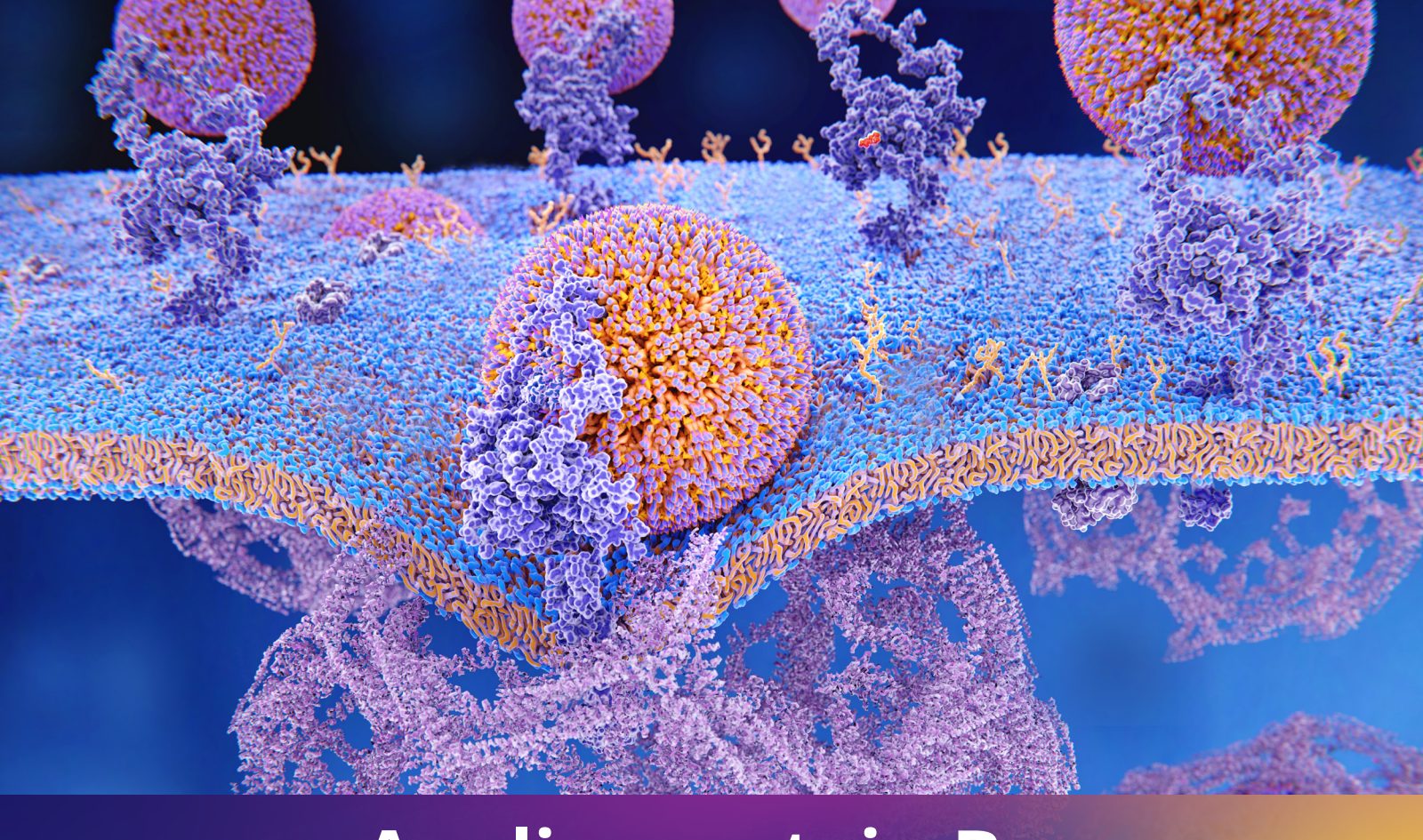


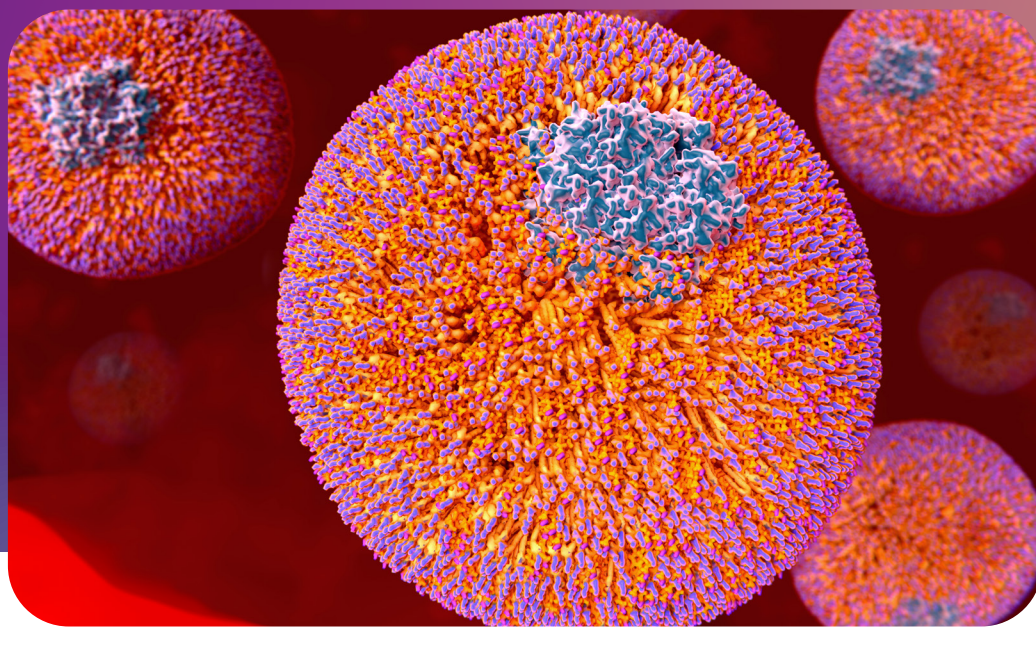


Apolipoprotein B – novi marker za aterosklerozu?

Kardiovaskularne bolesti (KVB), a sve više i cerebrovaskularne bolesti, vodeći su uzroci morbiditeta i mortaliteta savremenog čoveka. Među glavnim faktorima rizika za KVB su visoki lipidi, pušenje i hipertenzija. Postoji opšti konsenzus da su povišene vrednosti lipida u krvi među najvažnijim faktorima rizika za razvoj ateroskleroze i oni su neposredni izvršioči oštećenja u zidu krvnog suda. Lipidski poremećaji imaju fundamentalni značaj za aterogenezu pa i za pojavu ishemijske bolesti srca (IBS) i drugih KVB i cerebrovaskularnih bolesti (CVB). Oni su često udruženi sa dijabetesom, gojaznošću i hipertenzijom sa kojima deluju sinergistički, dovodeći do arteriosklerotičnih promena. Ateroskleroza je prouzrokovana promenama u zidu krvnih sudova koje se karakterišu deponovanjem lipida i proliferacijom ćelija.

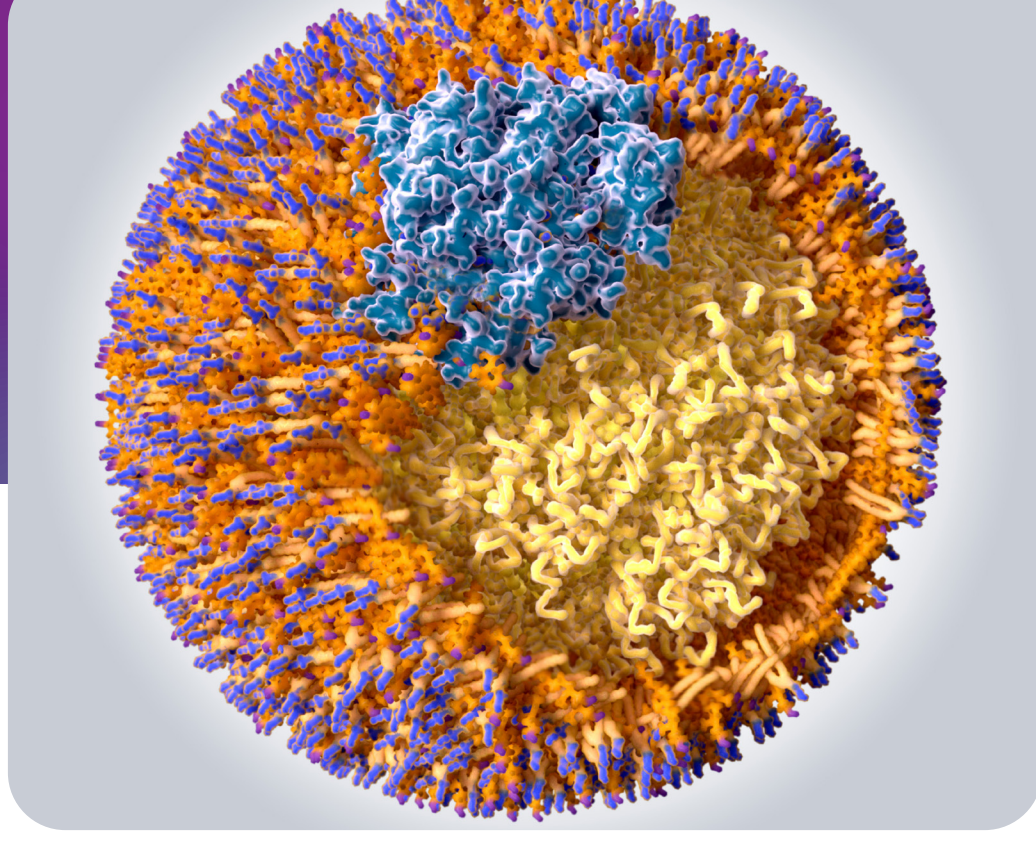
Lipoproteini imaju najznačajniju funkciju u transportu holesterola od jetre putem krvnih sudova do perifernih tkiva. U metabolizmu lipoproteina najznačajniji mehanizam je interakcija između apolipoproteina na površini lipoproteina i receptora na površini različitih ćelija. LDL (lipoproteini male gustine) receptori prepoznaju ApoE i ApoB100 i posreduju celularno vezivanje, unos i razgradnju LDL-a i drugih lipoproteina (VLDL-lipoproteini vrlo male gustine i IDL-lipoproteini srednje gustine) koji sadrži ApoB100. Široko su rasprostranjeni i imaju veoma značajnu ulogu u ćelijskoj i sistemske homeostazi holesterola. U aterogene lipoproteine spadaju pored LDL čestica i gotovo sve klase lipoproteina koje sadrže ApoB (VLDL, VLDL ostaci, IDL, Lipoprotein (a) i oksidisani LDL). Zajednička karakteristika svih aterogenih lipoproteina je da sadrže različite količine holesterolskih estara i/ili dve glavne izoforme ApoB100 ili ApoB48. Aterogeni efekti lipoproteina koji su bogati trigliceridima, povezani su sa postprandijalnim lipemijama posle unosa masnih obroka. Ateroskleroza se na današnjem stepenu razvoja medicinske nauke smatra neizbežnim procesom.

ApoB48 se sintetiše gotovo isključivo u ćelijama tankog creva, dok se ApoB100 sintetiše u jetri. Obe izoforme kodira jedan gen (ApoB) i jedna mRNK. Do razlike dolazi zbog uređivanja RNK, kojim nastaje stop kodon (UAA). Tako da ApoB48 sadrži 48% sekvenci ApoB100 molekule. Uređivanje mRNK se sa vremenom postupno povećava, a varira zavisno o dijeti, te izloženosti alkoholu i hormonima. ApoB48 molekulu nalazimo samo u hilomikronima tankog creva. Nakon što hilomikron ostane gotovo bez lipida ApoB48 u ćelije jetre ulazi endocitozom i tamo se razgrađuje. ApoB100 nalazimo u lipoproteinima poreklom iz jetre (VLDL, IDL, LDL). Nalazimo jedan molekul ApoB100 po lipoproteinu koji je nastao u jetri. Tako da kvantifikovanjem lipoproteina znamo i broj ApoB100 molekula. Mutacija gena za ApoB može uzrokovati jedan od oblika hipobetalipoproteinemije i jedan od oblika familijarne hiperholesterolemije.



Da li je ApoB adekvatniji parametar za procenu kardiovaskularnog rizika od holesterola?

Plak u arterijama zbog viška holesterola može izazvati srčani i moždani udar, ali nakupine često ostaju neotkrivene sve dok ne postanu velike i uznapredovale. Protein ApoB može pomoći da se preciznije predvidi rizik od srčanih bolesti nego standardni lipidni panel, kojim se mere holesterol i trigliceridi. Aktuelno, ApoB testiranje nije pokriveno osiguranjem. Holesterol lipoproteina niske gustine (LDL) - takođe poznat kao "loš" holesterol - često se koristi kao indikator srčanih bolesti i rizika od moždanog udara. Ali neki novi dokazi sugerišu da je protein ApoB još tačniji marker koji može identifikovati potencijalne visoko rizične pacijente. ApoB je glavni strukturni protein koji se nalazi u LDL-u i pomaže u transportu masti i holesterola kroz telo. Lipoproteini koji sadrže ApoB, kao što je "loš" holesterol, su posebno opasni jer mogu da prodru kroz zidove arterija. Ove ApoB čestice mogu dovesti do nakupljanja plaka u arterijama, povećavajući rizik od srčanih bolesti i moždanog udara.



Oko trećina holesterola koju nosi protein ApoB koji sadrži čestice lipoproteina i prenosi se preko ostataka čestica u prandijalnom stanju. Dokazi iz Mendelovih randomizovanih studija pokazuju da je sadržaj holesterola u ostacima čestica uzročno povezan sa pojavom ishemijske koronarne bolesti. Povišeni serumski ApoB i odnos apolipoproteina B/A1 su povezana sa pojavom ishemijskog moždanog udara i intrakranijalnom aterosklerotskom bolešću.

Apolipoproteini formiraju proteinsku komponentu cirkulišućih lipoproteina i imaju funkciju u transportu i metabolizmu lipida. ApoB je glavna apolipoproteinska komponenta proaterogenih lipoproteina veoma niske, srednje i niske gustine (LDL), dok je ApoA1 glavni apolipoprotein lipoproteina visoke gustine (HDL). Na osnovu rezultata studija, smatra se da ApoB može biti adekvatniji parametar za procenu efekta terapije statinima u poređenju sa LDL, kao i za procenu rizika od kardiovaskularnih bolesti.

Jasno razumevanje fiziologije transporta lipida u plazmi i uloga ApoB u patofiziologiji ateroskleroze otkriva kako se terapija dislipidemija može pojednostaviti i poboljšati ako ApoB zameni ostala četiri aterogena lipoproteina (ukupni holesterol, trigliceridi, LDL holesterol i non-HDL holesterol). ApoB je kritični strukturni protein aterogenih lipoproteina sa dve glavne izoforme: ApoB48 i ApoB100. Apolipoproteini se vezuju za lipide i transportuju ih kroz telo. Lipoproteini se oslanjaju na apolipoproteine za održanje strukturnog integriteta i zaštite hidrofobnih lipida u osnovi. Većina lipoproteina sadrži holesterol ili trigliceride i transport lipida kroz telo za preuzimanje u ćelije. Hilomikroni su lipoproteinske čestice koje transportuju hranu lipida iz digestivnog trakta u jetru putem krvotoka. U jetri, ovi dijetalni lipidi se ponovo pakuju i kombinuju sa ApoB100 da bi formirali VLDL bogat trigliceridima. Pored toga, enzim apolipoproteinske lipaza uklanja trigliceride iz VLDL da bi prvo proizveo lipoproteine srednje gustine, a zatim LDL. Svaka VLDL čestica sadrži jedan molekul ApoB koji se zadržava pošto VLDL gubi trigliceride i smanjuje se da bi postao LDL koji sadrži više koncentracije holesterola. ApoB prepoznaju receptori koji se nalaze na površini mnogih ćelija tela. Ovi receptori promovišu preuzimanje holesterola u ćelije. Holesterol koji transportuju LDL i ApoB je vitalan za integritet ćelijske membrana, proizvodnju polnih hormona i proizvodnju steroida. Višak LDL-a, s druge strane, može izazvati masne naslage (plakove) u zidovima arterija, kao i otvrdnjavanje i stvaranje ožiljaka na krvnim sudovima, što dovodi do ateroskleroze i posledice kao što su koronarne bolesti srca, karotidna bolest i periferne vaskularne bolesti.

Gojaznost koja je integralno povezana sa koronarnom bolešću i dijabetesom igra glavnu ulogu u metabolizmu lipida. Smanjuje klirens holesterola i lipoproteina bogatih trigliceridima. Preko abnormalnog metabolizma glukoze i poremećenim delovanjem insulina pogoršavaju nivoe VLDL u plazmi, preostalog ApoB lipoproteina bogatog holesterolom i trigliceridima. Povećani nivoi ApoB lipoproteina bogatog trigliceridima su povezani sa povećanim rizikom od ASKVB (aterosklerotske kardiovaskularne bolesti).

Ovaj pregled globalnih dokaza o ApoB kao potencijalnom biomarkeru za aterosklerozu sugeriše da je ApoB jedan aterogeni lipidni marker prisutan u svim podfrakcijama lipida osim HDL. Apobuhvata informacije dobijene iz parametara triglicerida i holesterola, što može pojednostaviti i unaprediti lečenje ASKVB. Ubedljivi dokazi iz sistematskih preglednih radova, Mendelovih studija randomizacije i analize zasnovane na veštačkoj inteligenciji sprovedene u zapadnim zemljama daju potvrdu o vrednosti ApoB kao adekvatnog markera za aterosklerozu. Rutinska klinička praksa širom sveta mogla bi da se pojednostavi i poboljša zamena konvencionalnog lipidnog panela za ApoB za praćenje adekvatnosti ateriskleroze raste brže od raspoloživih resursa za lečenje i prevenciju.

Reference

Singh K, Prabhakaran D. Apolipoprotein B - An ideal biomarker for atherosclerosis? Indian Heart J. 2024 Mar;76 Suppl 1(Suppl 1): S121-S129.

Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.

Newman CB, Blaha MJ, Boord JB et al. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020;105(12): 3613-3682.

Kolber MR, Klarenbach S, Cauchon M, et al. PEER simplified lipid guideline 2023 update: Prevention and management of cardiovascular disease in primary care. Can Fam Physician. 2023 Oct;69(10):675-686.

Glavinovic T, Thanassoulis G, de Graaf J, et al. Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. J Am Heart Assoc. 2022 Oct 18;11(20):e025858.

Jang SJ, Tuan WL, Hsu LA, et al. Pleiotropic Effects of APOB Variants on Lipid Profiles, Metabolic Syndrome, and the Risk of Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2022 Nov 29;23(23):14963.

Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2021 Dec 14;42(47):4791-4806.

Nakajima K, Nagamine T, Fujita MQ, Ai M, Tanaka A, Schaefer E. Apolipoprotein B-48: a unique marker of chylomicron metabolism. Adv Clin Chem. 2014;64:117-77.

Kalani R, Krishnamoorthy S, Deepa D, Gopala S, Prabhakaran D, Tirschwell D, Sylaja PN. Apolipoproteins B and A1 in Ischemic Stroke Subtypes. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020 Apr;29(4):104670.