

HDL kolesterol düzeyi düşük olan bireylerde statin tedavisine farklı antioksidan vitaminlerin eklenmesinin serum lipid profili üzerine etkisi

The effects of simvastatin combined with different antioxidant vitamin regimens on serum lipid profile in patients with low HDL cholesterol levels

Dr. Bahar Pirat, Dr. Mehmet Emin Korkmaz, Dr. Serpil Eroğlu, Dr. Egemen Tayfun, Dr. Aylin Yıldırım, Dr. Melek Uluçam, Dr. Bülent Özın, Dr. Haldun Müderrisoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada serum yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyi düşük bireylerde simvastatin tedavisine, farklı antioksidan vitaminlerin eklenmesinin serum lipid profili, özellikle de HDL-K üzerine olan etkilerinin saptanması amaçlandı.

Yöntemler: Bilinen koroner arter hastalığı (KAH) veya KAH için en az bir risk faktörü olan HDL-K düzeyi 40 mg/dl veya altında, 59'u kadın, 49'u erkek 108 hasta çalışmaya alındı. Hastalar simvastatin 20 mg/gün (Grup S, n=39), simvastatin 20 mg/gün+vitamin C 500 mg/gün (Grup S+C, n=33), simvastatin 20 mg/gün+vitamin E 400 IU/gün (Grup S+E, n=36) gruplarına randomize edildi. Başlangıç, 3. ve 6. aylarda lipid profilleri değerlendirildi.

Bulgular: Başlangıç ortalama total-K, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve HDL-K değerleri sırasıyla 217 mg/dl, 135 mg/dl ve 35 mg/dl idi. Tedavi sonrası, başlangıç değerlerine göre tüm gruplarda total ve LDL-K düzeylerinde anlamlı azalma ($p<0.001$), HDL-K düzeylerinde anlamlı artış (Grup S- 33.9 ± 3.9 mg/dl'den 39.8 ± 6.9 mg/dl'ye, Grup S+C- 34.2 ± 3.5 mg/dl'den 38.1 ± 6.1 mg/dl'ye, Grup S+E- 33.1 ± 3.6 mg/dl'den 34.8 ± 5.9 mg/dl'ye $p<0.001$) saptanırken, bu parametreler yönünden gruplar arası fark saptanmadı. HDL-K düzeyinde artış S, S+C, S+E gruplarında sırasıyla % 14.0, 11.7 ve 10.2 olarak bulundu ($p>0.05$).

Sonuç: Statin tedavisine antioksidan vitaminlerin eklenmesinin serum lipid profili üzerine olumlu bir etkisi saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da tedaviye vitamin C veya E eklemek HDL-K artışını azaltmaktadır; HDL-K artışındaki azalma vitamin E alanlarda daha belirgindir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 318-22*)

Anahtar kelimeler: Simvastatin, antioksidan vitaminler, HDL-kolesterol

ABSTRACT

Objective: This study was designed to compare the effects of simvastatin versus a combination of simvastatin with vitamin C or E on serum lipid profile, particularly, high density lipoprotein (HDL)-cholesterol (C) level, in patients with a low HDL-C level.

Methods: Fifty-nine women and 49 men, who had a baseline HDL-C level equal to or lower than 40 mg/dl were randomized to one of the following study treatment groups: Group S (n=39) simvastatin 20 mg/day, Group S+C (n=33) simvastatin 20 mg/day + vitamin C 500 mg/day, and Group S+E (n=36) simvastatin 20 mg/day + vitamin E 400 IU/day. The groups' lipid profiles were obtained at baseline, 3rd and 6th months.

Results: Comparing with baseline values, total-C and low density cholesterol (LDL-C) values significantly reduced ($p<0.001$) and HDL-C values significantly increased (Group S- 33.9 ± 3.9 mg/dl vs. 39.8 ± 6.9 mg/dl, Group S+C- 34.2 ± 3.5 mg/dl vs. 38.1 ± 6.1 mg/dl, Group S+E- 33.1 ± 3.6 mg/dl vs. 34.8 ± 5.9 mg/dl, $p<0.001$) on therapy within the groups; however, there were no significant differences among the groups with regards to these parameters. The HDL-C levels increased from baseline by 14.0 %, 11.7 % and 10.2% in Group S, S+C, and S+E, respectively ($p>0.05$).

Conclusion: A combination of simvastatin with antioxidant vitamins does not offer any beneficial effect over simvastatin alone. Particularly vitamin E seems to blunt the simvastatin induced HDL-C increase. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 318-22*)

Keywords: Simvastatin, antioxidant vitamins, HDL-cholesterol

Giriş

Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinin koroner arter hastalığının bağımsız bir belirleyicisi olduğu

bilinmekte (1-4), son yıllarda koroner arter hastalığından (KAH) birincil ve ikincil korunmada HDL kolesterol düzeyini yükseltici yaklaşımlar üzerinde önemle durulmaktadır. Bunlar esas olarak egzersiz, diyet, sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklik-

Yazışma adresi: Dr. Bahar Pirat, Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 10. sok No:45, 06490 Bahçelievler/Ankara
e-mail: baharaloglu@hotmail.com, Fax: 0312 2127649, Tel: 0312 2134306, GSM: 0532 7634467

Not: Bu araştırma 11-14 Ekim 2003 tarihlerinde Antalya'da yapılan 19. Ulusal Kardiyoloji kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

leri ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler), niasin gibi lipid düşürücü ilaçların kullanılmasını içerir. Düşük HDL kolesterol düzeyinin artmış in vivo düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu ile birlikte gösterilmiştir (5). Ateroskleroz patogenezinde LDL oksidasyonunun kilit bir rol oynadığı bilindiğinden (6), serum HDL kolesterol düzeyi düşük olan hastaların tedavisinde antioksidan vitaminlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Antioksidanlar, LDL oksidasyonunu sınırlayarak, aterosklerotik plağın lipidden zengin nekrotik merkezinde kolesterol ester birikimini önlerler. Koroner arter hastalığı varlığında antioksidan vitamin kullanımının (özellikle E vitamini) olumlu etkileri, birçok gözlemsel epidemiyolojik (7-9) ve kontrollü randomize çalışmada (10,11) bildirilmiştir. Antioksidan vitaminlerin, karotis arter intima-media kalınlığı veya brakial arter akım aracılı vazodilatasyon üzerine etkileri incelenerek, aterosklerozun ilerlemesini önlediğine dair veriler de vardır (12-14). Bununla beraber lipid düşürücü tedaviyle birlikte antioksidan vitamin kokteyllerinin verilmesinin HDL kolesterol düzeyindeki artışı baskıladığına ve böylece KAH'da korunmada olumsuz etkilerinin olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (15,16). Bu araştırmalarda vitamin E, vitamin C, beta-karoten ve selenyum gibi antioksidanlar birlikte verildiği için, olumsuz etkinin hangi antioksidan vitamene veya vitaminlere bağlı olduğu anlaşılammıştır. Birincil amacı vitaminlerin HDL kolesterol üzerine etkisini araştırmak olmayan bazı çalışmalarda, E ve C vitaminlerinin HDL kolesterol düzeyini değiştirmede, C vitamininin erkeklerde HDL kolesterolü artırdığı gibi farklı sonuçlar elde edilmiştir (12,13). Biz bu çalışmada serum HDL kolesterol düzeyi düşük bireylere simvastatin tedavisiyle birlikte farklı antioksidan ajanların verilmesinin lipid profili üzerine etkilerini inceledik.

Yöntemler

Hastalar: Bu çalışma üniversite etik komitesi tarafından onaylandıktan sonra çalışmaya dahil edilen hastaların onayı alınarak gerçekleştirildi. Çalışmaya bilinen KAH veya KAH için en az bir risk faktörü olan ve serum HDL kolesterol düzeyi 40 mg/dl ve altında olan hastalar dahil edildi. Total kolesterol düzeyi 160 mg/dl'nin altında, trigliserid düzeyi 400 mg/dl'nin üzerinde olanlar, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, hipotiroidi, malignansi, kontrolsüz diyabetes mellitus'u (DM) olan hastalar ve önceden statin tedavisi kullanmakta olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma ölçütlerine uyan 152 hastanın 112'si düzenli ilaç tedavisi kullanılarak, takiplerine devam etti.

Tedavi protokolü: Çalışmaya alınan hastalar 3 gruba randomize edildi. Birinci gruba simvastatin 20 mg/gün (Grup S), ikinci gruba simvastatin 20 mg/gün ve vitamin C 500 mg/gün (Grup S+C), üçüncü gruba simvastatin 20 mg/gün ve vitamin E 400 IU/gün (Grup S+E) başlandı. Tedaviye altı ay boyunca devam edildi. Hastalar 3. ve 6. aylarda klinik vizitelerinde kontrol edildi, ilaç tedavisini düzenli olarak almaları sağlandı.

Laboratuvar tetkikleri: Hastaların başlangıçta, 3. ve 6. aylarda kan örnekleri alındı. Plazma açlık total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, lipoprotein (Lp) (a), apolipoprotein A1 ve B düzeyleri ölçüldü. Ayrıca aynı aralıklarla hemoglobin, açlık kan şekeri, kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), kreatin kinaz, ürik asit, homosistein ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri saptandı. Plazma total kolesterol düzeyleri CHOD-PAP, trigliserid düzeyleri GPO-PAP enzimatik kolorimetrik testleri ile ölçüldü; HDL ve LDL kolesterol düzeyleri

homojen enzimatik kolorimetrik testler, apolipoprotein A1 ve B düzeyleri ise immunoturbidimetrik metod ile saptandı.

İstatistiksel analiz: Gruplara ait ölçülebilir değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arasında oranların karşılaştırılması için Ki kare testi kullanıldı. Grup içi bağımlı değişkenlerin ortalamaları t-testi ve gruplar arası bağımsız değişkenlerin ortalamaları tek yönlü varyans analizi yardımıyla karşılaştırıldı. Testlerin tümünde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel çalışma için SPSS 11.0 bilgisayar programı kullanıldı.

Bulgular

Düzenli ilaç kullanan ve takiplerine devam eden 112 hastanın üçü, trigliserid düzeylerinin 400 mg/dl'nin üzerine çıkması ve bir hasta da akciğer karsinomu tanısı alması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yaşları 38 ile 77 arasında (ortalama 57 ± 10 yıl), 59'u kadın 49'u erkek 108 hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastaların 63'ü hipertansif (% 58.3), 15'i diyabetik (% 13.8), 48'i sigara içicisiydi (% 44.4). Bilinen KAH olan hasta sayısı 34'tü (% 31.5) (Tablo 1). Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi ve başlangıç laboratuvar değerleri açısından fark yoktu ($p > 0.05$). Ortalama başlangıç total kolesterol düzeyi 218 ± 38 mg/dl, LDL kolesterol düzeyi 136 ± 34 mg/dl, HDL kolesterol düzeyi 35 ± 4 mg/dl ve trigliserid düzeyi 199 ± 87 mg/dl idi.

Her 3 tedavi grubunda da altıncı ay sonunda total kolesterol ve LDL kolesterolde anlamlı azalma ($p < 0.001$), HDL kolesterolde anlamlı artış saptandı (Grup S- 33.9 ± 3.9 'dan 39.8 ± 6.9 mg/dl'ye, Grup S+C- 34.2 ± 3.5 mg/dl'den 38.1 ± 6.1 mg/dl'ye, Grup S+E- 33.1 ± 3.6 mg/dl'den 34.8 ± 5.9 mg/dl'ye $p < 0.001$) (Tablo 2). Grup S'de total kolesterol ve LDL kolesterolde sırasıyla %13.9 ve %22.1, Grup S+C'de %15.5 ve %22.9, Grup S+E'de %12.5 ve %29.1 azalma gözlemlendi. İncelenen gruplarda HDL kolesteroldeki artış yüzdeleri ise sırasıyla %14.0, %11.7 ve %10.2 idi. Gruplar arasında total kolesterol ve LDL kolesterol düşüşü ve HDL kolesterol artışı yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Simvastatin ve S+C gruplarında apolipoprotein B düzeylerinde anlamlı düşüş izlenirken ($p < 0.05$), S+E grubunda fark saptanmadı (Grup S'de 96.2 ± 23.4 mg/dl'den 74.7 ± 20.0 mg/dl'ye, Grup S+C'de 91.2 ± 22.9 mg/dl'den 73.0 ± 25.8 mg/dl'ye, Grup S+E'de 93.6 ± 27.3 mg/dl'den 84.4 ± 29.7 mg/dl'ye). Apolipoprotein A1 seviyeleri tüm gruplarda artarken ($p < 0.05$), lipoprotein (a) düzeyleri değişmedi ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Koroner arter hastalığının yeni risk faktörlerinden olan homosistein, Grup S ve S+C'de 6. ay sonunda başlangıca göre anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$). Ancak S+E grubunda benzer etki izlenmedi (Grup S'de 16.3 ± 7.8 umol/L'den 12.3 ± 3.3 umol/L'ye, Grup S+C'de 13.0 ± 3.7 umol/L'den 10.8 ± 3.5 umol/L'ye, Grup S+E'de 12.4 ± 3.2 umol/L'den 12.5 ± 4.7 umol/L'ye). Hastaların 3. ve 6. ay CRP düzeylerinde başlangıç değerlerine göre fark yoktu. (Tablo 2).

Hiçbir tedavi grubunda serum AST, ALT ve kreatin kinaz düzeylerinde değişiklik saptanmadı (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda simvastatin, simvastatin + vitamin C ve simvastatin + vitamin E tedavileri ile HDL kolesterol düzeyindeki artış yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Sadece simvastatin alan grupta HDL kolesterol artışı %14.0 iken, birlikte

vitamin C alan grupta bu artış %11.7, vitamin E alan grupta %10.2 idi. Antioksidan vitaminlerin her ikisi de HDL-K artışını baskılamaya eğiliminde olmakla beraber bu baskılama vitamin E alanlarda daha belirgindi.

Bu sonuçlarımız simvastatinle birlikte vitamin E, vitamin C ve beta-karotenin kullanıldığı "Heart Protection Study" ile uyumludur (17). Vitaminlerin kullanıldığı en büyük çalışma olan bu çalışmada antioksidan vitamin tedavisi, statinlerin lipid profili üzerine etkilerini değiştirmemiştir (17). Ayrıca vitaminler statinlerin kardiyovasküler hastalıklar veya inme gibi vasküler olaylar üzerine olan faydalı etkilerini de değiştirmemiştir. Antioksidan vitaminler arasında karşılaştırma yapılmayan bu çalışmada statinlerin etkilerinin birlikte kullanılan ilaçtan bağımsız olduğu görüşü savunulmaktadır. Bizim çalışmamızda da 6. ay sonunda sadece statin alanlarla statinle birlikte bir antioksidan vitamin alan has-

talar arasında total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol yönünden anlamlı fark saptanmadı.

Cheung ve ark. (15) düşük HDL kolesterol düzeyi olan 153 koroner arter hastasında yaptıkları çalışmada simvastatin ve niacin tedavisine antioksidan vitamin karışımının (vitamin E, vitamin C, beta-karoten ve selenyum) eklenmesi HDL kolesterol artışını maskeleymiştir. Ancak istatistiksel anlamlı etki HDL kolesterolün bir alt grubu olan HDL-2 üzerinedir. Simvastatin ve niacin tedavisiyle birlikte antioksidan alan ve almayan gruplarda, total kolesterol ve apolipoprotein B düzeylerindeki düşme benzerdir. Ancak antioksidan alan grupta HDL kolesterol ve apolipoprotein A1'deki artış plasebo grubuyla anlamlı fark kalmayacak kadar baskılanmıştır. Çalışmanın tasarımı, antioksidan kokteyl içindeki hangi vitaminin bu etkiden sorumlu olduğunu saptamaya izin vermemektedir.

Tablo 1. Gruplara göre hasta özelliklerinin dağılımı

Parametreler	Simvastatin (n=39)	Simvastatin+C (n=33)	Simvastatin+E (n=36)	P değeri
Yaş (yıl)	55 ± 9	57 ± 10	58 ± 10	AD
VKI (kg/m ²)	26.9 ± 2.8	28.3 ± 3.6	27.7 ± 3.8	AD
Erkek	21	11	17	AD
Kadın	18	22	19	AD
DM	4	6	5	AD
HT	23	22	18	AD
Sigara	18	14	16	AD
KAH	15	10	9	AD
Ailede KAH	20	15	19	AD

AD: Anlamlı değil, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, VKI: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Başlangıç ve tedavi sonrası 6. ay plazma lipid, apolipoprotein, homosistein ve CRP düzeyleri

Parametreler	Simvastatin (n=39)		Simvastatin+vitamin C (n=33)		Simvastatin+vitamin E (n=36)	
	Başlangıç	6. ay	Başlangıç	6. Ay	Başlangıç	6. ay
Total kolesterol (mg/dl)	220 ± 35	187 ± 41*	213 ± 37	182 ± 40*	219 ± 43	190 ± 41*
LDL kolesterol (mg/dl)	144 ± 31	111 ± 35*	141 ± 34	111 ± 39*	142 ± 38	110 ± 56*
HDL kolesterol (mg/dl)	34 ± 4	40 ± 7*	34 ± 4	38 ± 6*	33 ± 4	35 ± 6*
Trigliserid (mg/dl)	203 ± 81	185 ± 91	185 ± 77	157 ± 70	209 ± 101	208 ± 162
Apolipoprotein B (mg/dl)	96 ± 23	75 ± 20*	91 ± 23	73 ± 26*	94 ± 27	84 ± 30
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	110 ± 18	121 ± 26*	111 ± 17	118 ± 15*	111 ± 16	121 ± 16*
Lp (a) (mg/dl)	29 ± 32	50 ± 83	29 ± 23	34 ± 30	30 ± 39	40 ± 44
Homosistein (umol/L)	16 ± 8	12 ± 3*	13 ± 4	11 ± 3*	12 ± 3	13 ± 5
CRP (mg/L)	11 ± 11	8 ± 6	9 ± 5	9 ± 4	13 ± 12	10 ± 15

* p<0.05
CRP: C reaktif protein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, Lp: Lipoprotein

Tablo 3. Gruplara göre tedavinin 6. ayında transaminaz ve kreatin kinaz düzeyleri

Parametreler	Simvastatin (n=39)		Simvastatin+vitamin C (n=33)		Simvastatin+vitamin E (n=36)	
	Başlangıç	6. ay	Başlangıç	6. Ay	Başlangıç	6. ay
AST (u/L)	23 ± 6	22 ± 7	21 ± 5	22 ± 8	23 ± 6	23 ± 9
ALT (u/L)	26 ± 12	25 ± 11	23 ± 10	26 ± 13	28 ± 16	28 ± 14
CK (u/L)	86 ± 36	94 ± 51	74 ± 25	79 ± 36	100 ± 44	98 ± 27

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz CK: Kreatin kinaz

Brown ve ark. (16) yaptıkları çalışmada antioksidanlar tek başlarına HDL-2'yi %15 azaltmış ($p=0.05$), simvastatin-niasin tedavisi HDL kolesterolü %26, simvastatin-niasin ve antioksidan kombinasyonu ise % 18 artırmıştır ($p=0.05$). Bu çalışmada da esas anlamlı etki HDL-2 artışındaki baskılanmadır.

Gerek Cheung ve ark.nın gerekse Brown ve ark.nın çalışmalarında (15,16) hastaların çok küçük bir bölümü kadınlardan oluşmaktaydı (sırasıyla % 12 ve % 13). Bizim çalışmamızda ise hastaların % 54'ü kadındı. Bu çalışma göstermiştir ki, kadınlarda da antioksidan kullanımının lipid profili üzerine faydalı etkisi yoktur ve HDL kolesterol üzerine olan etki erkeklerdeki ile aynı yöndedir. Altı yıllık sonuçları 2003'de yayınlanan 'Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention' (ASAP) çalışmasında antioksidanların karotis arter intima media kalınlığındaki artışı geriletmiş saptanmıştır (12). Bunun yanında, C vitamini ile erkeklerde HDL kolesterolde artış izlenirken, E vitamininin etkisi görülmemiştir. Kadınlarda ise her iki vitamin de HDL kolesterol düzeyini değiştirmemiştir. Bu çalışmada vitaminler statinlerle birlikte değil, tek başlarına kullanılmışlardır.

İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da HDL kolesterol artışının en az olduğu grup simvastatinle birlikte vitamin E'nin kullanıldığı gruptur. Vitamin E, kolesterol ester transfer protein aktivitesini artırmaktadır. Arrol ve ark.nın (18) yaptıkları bir çalışmada 200 mg/gün vitamin E alan grupta kolesterol ester transfer protein aktivitesinde anlamlı artış izlenirken ($p<0.05$), 400 mg/gün vitamin E alan grupta bu artış daha da belirgindir ($p<0.005$). Kolesterol ester transfer protein aktivitesindeki artış kolesterol esterlerinin HDL kolesterolden, trigliseridde zengin lipoproteinlere taşınmasına ve böylece HDL kolesterol düzeyinde düşmeye yol açar. Ayrıca vitamin E'nin lipoproteinler ile taşındığı da gösterilmiştir (19). Vitamin E, HDL kolesterol yapısına bağlanarak bu lipoproteinlerin daha fazla kolesterol ester içermesine engel olabilir. Ayrıca HDL kolesterol yapısında değişikliğe yol açarak, plazma yarılanma ömrünü kısaltabilir. Bu konudaki veriler henüz yetersizdir ve ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Antioksidan vitaminlerin serum homosistein düzeyini etkilemediğini, artırdığını veya azalttığını gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında birçok vitamin bir arada verilmiştir. Bunout ve ark.nın (20) yaptığı çalışmada folik asit, vitamin E ve C, beta-karoten ve vitamin B12'nin birlikte verildiği hastalarda serum homosistein düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Baydaş ve ark.nın (21) sıçanlarda yaptığı çalışmada serum homosistein düzeyi üzerine vitamin E ve C ile herhangi bir etki gözlenmezken; Can ve ark.nın (22) artrit oluşturulan sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada vitamin E ile homosistein düzeyinde anlamlı azalma izlenmiştir. Ancak bu çalışmada vitamin E alan sıçanlarda, asetilkoline bağlı gevşeme cevabında bozulma olmuştur. Bayes ve ark.nın (23) hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada vitamin E tedavisi serum homosistein düzeyinde değişikliğe sebep olmamıştır. Çalışmamızda simvastatin ve simvastatin + vitamin C gruplarında homosistein düzeylerinde azalma görülürken, simvastatin + vitamin E grubunda bu azalma izlenmemiştir. Homosisteinin damar endoteli üzerine oksidan etkisi vardır ve endotel bağımlı vazomotor düzenlenmeyi bozar (24). Palmer ve ark. (25) yüksek konsantrasyonda vitamin E'nin homosistein gibi prooksidan etkisi olduğunu, nitrik oksit yıkımına yol açarak serbest radikal oluşumuna yol açtığını öne sürmüşlerdir. Ancak vitamin E'nin homosistein düzeyi üzerine olan etkilerinin mekanizması bilinmemektedir.

Vitaminlerin HDL kolesterol ve homosistein üzerine olan net

etkilerinin saptanması için daha büyük hasta gruplarında benzer çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. HDL kolesterol alt gruplarının ve serum vitamin düzeylerinin ölçülemediği olması çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Bu çalışmada düşük HDL kolesterol düzeyine sahip bireylerde statinlerle birlikte antioksidan vitaminlerin kullanımının lipid profili üzerine olumlu etkisinin olmadığı, özellikle vitamin E ile HDL kolesterol artışının baskılanma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Çoğunluğu kadınlardan oluşan bir hasta grubunda da antioksidan vitaminlerin etkisi erkeklerdeki benzerdir. Çalışmamızın sonuçları son yıllarda antioksidan vitaminlerin popülaritesinin kaybına yol açan verileri destekler niteliktedir.

Kaynaklar

1. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
2. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein-the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321: 1311-6.
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: 436-43.
4. Foody JM, Ferdinand FD, Pearce GL, Lytle BW, Cosgrove DM, Sprecher DL. HDL cholesterol level predicts survival in men after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2000; 102(suppl III): III-90-4.
5. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275-83.
6. Heinecke JW. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91(Suppl 3A): 12-6.
7. Riemersma RA, Oliver M, Elton RA, Alfthan G, Vartiainen E, Salo M. Plasma antioxidants and coronary heart disease: Vitamins C, and E, and selenium. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 143-50.
8. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.
9. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.
10. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-6.
11. Jialal I, Traber M, Devaraj S. Is there a vitamin E paradox? *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 49-53.
12. Salonen RM, Nyyssönen K, Kaikkonen J, et al. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression The antioxidant supplementation in atherosclerosis prevention (ASAP) study. *Circulation* 2003; 107: 947-53.
13. Stein JH, Carlsson CM, Papcke-Benson K, et al. The effects of lipid-lowering and antioxidant vitamin therapies on flow-mediated vasodilation of the brachial artery in older adults with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1806-13.
14. Azen SP, Qian D, Mack WJ, et al. Effect of supplementary antioxi-

- dant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 1996; 94: 2369-72.
15. Cheung MC, Zhao XQ, Chait A, Albers JJ, Brown BG. Antioxidant supplements block the response of HDL to simvastatin-niacin therapy in patients with coronary artery disease and low HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1320-6.
 16. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Eng J Med* 2001; 345: 1583-92.
 17. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 18. Arrol S, Mackness MI, Durrington PN. Vitamin E supplementation increases the resistance of both LDL and HDL to oxidation and increases cholesteryl ester transfer activity. *Atherosclerosis* 2000; 150: 129-34.
 19. Evans RW, Shaten BJ, Day BW, Kuller LH. Prospective association between lipid soluble antioxidants and coronary heart disease in men. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 180-6.
 20. Bunout D, Garrido A, Suazo M, et al. Effects of supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine levels and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition* 2000; 16: 107-10.
 21. Baydas G, Yılmaz O, Celik S, Gursu MF. Effects of certain micronutrients and melatonin on plasma lipid and homocysteine levels in rats. *Arch Med Res* 2002; 33: 515-9.
 22. Can C, Çınar MG, Koşay S, Akgün E. Vascular endothelial dysfunction associated with elevated serum homocysteine levels in rats adjuvant arthritis: effect of vitamin E administration. *Life Sci* 2002; 71: 401-10.
 23. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Junca J, Romero R. Homocysteine and lipid peroxidation in haemodialysis: role of folic acid and vitamin E. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2172-5.
 24. Maxwell SR. Coronary artery disease-free radical damage, antioxidant protection and the role of homocysteine. *Basic Res Cardiol* 2000; 95 (Suppl 1): 165-71.
 25. Palmer AM, Thomas CR, Gopaul N, et al. Dietary antioxidant supplementation reduces lipid peroxidation but impairs vascular function in small mesenteric arteries of the streptozocin-diabetic rat. *Diabetologia* 1998; 41: 148-56.