

Kombine Hiperlipidemi'nin Halkımızdaki Sıklığı, Eşlik Eden Risk Faktörleri ve Koroner Nisbi Riski: TEKHARF Çalışması Verilerine Dayalı Yaklaşım

Prof. Dr. Altan ONAT
Türk Kardiyoloji Derneği, İstanbul

ÖZET

Bu popülasyona-dayalı çalışmada, Türk erişkin halkının rastgele bir örneklemini teşkil eden TEKHARF çalışmasının 1997 Marmara bölgesi ve 1995'te izlenen Türkiye kohortunda 1) yüksek trigliserid düzeyi ile birlikte yüksek LDL-kolesterol ya da total kolesterol düzeyi sergileyen bireylerin prevalansını saptamak, 2) bu kişilerde eşlik eden kan basıncı, antropometrik ölçümler, HDL-kolesterol, fibrinojen, diyabete eğilim, vb. risk faktörlerinin ne ölçüde birlikte gittiğini, 3) koroner nisbi riski incelemek amaçlanmıştır. Plazma trigliseridlerinin 200 mg/dl veya üzerinde oluşuna ilaveten, LDL-kolesterolün 130 (ya da total kolesterolün ≥ 220 mg/dl) olması biçiminde tanımlanan kombine hiperlipidemili (Kh) toplam 78 birey identifiye edildi. Kh prevalansının, Türk erişkin halkında erkeklerde %6.6, kadınlarda %5.2 olduğu, 1.1 milyon erkek ile 0.9 milyon kadın olmak üzere, yaklaşık 2 milyon Türk ferдинde bulunduğu anlaşılmaktadır.

Grupların ortalama değerleri arasındaki farkların anlamlılığı istatistiksel olarak değerlendirildi. Kadınlarımızda 10 yıl kadar daha ileri yaşta erkektekine göre beşte bir kadar daha seyrek rastlanan Kh, iki cinsiyette, eşlik eden risk faktörleri bakımından önemli farklarla ortaya çıkmaktadır. Santral obezitenin ortak yan olduğu Kh'ye, kadınlarımızda yalnız düşük HDL-K düzeyi birlikte giderken, erkeklerimizde sistolik ve diyastolik hipertansiyon, diyabete eğilim, kanda fibrinojen yüksekliği gibi çok aterosjen faktörler birarada eşlik etmekte, buna karşılık HDL-K düzeyi normal kalmaktadır. Koroner kalp hastalığına eğilim yaratma açısından incelendiğinde nisbi risk kadında artmış değilken, erkekte 3 dolayında (Türkiye kohortunda 2.5, Marmara kohortunda 3.5) idi. Kh'de Türk erkeği ile kadını arasında yukarıda anılan farklar yeni incelemelerle ileride doğrulanmaya ve nedenleri araştırılmaya çalışılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kombine hiperlipidemi, koroner nisbi risk, risk faktörleri

Tam çeyrek yüzyıl önce Goldstein ve ark. (1) tarafından tanımlanan ve otosomal dominant kalıtım intikali belirlenen ailevi kombine hiperlipidemi hastalığına

A.B.D.'de koroner kalp hastalığının %20'sinde rastlandığı bildirilmiştir (2). Hiperlipidemili ailelerde veya koroner kalp hastalığı soygeçmişli bulunan ailelerde plazmada yüksek trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerini birarada barındırma biçiminde tanımlanan bu aterosjenite gösteren bozukluğa benzeyen başka dislipidemiler de bilinmektedir. Bunlar ailevi disbetalipoproteinemi, LDL patern B alt sınıfı, ailevi dislipidemik hipertansiyon (3), (metabolik) X sendromu'ndan ibarettir. Anılan 5 bozukluğun ortak yanlarının başında aterosjen nitelik gelir ve ayrıca tip II diyabete eğilim ile kanda küçük, yoğun LDL parçacıklarının hakimiyeti yer alır. Kolektif olarak bu bozukluklara kombine hiperlipidemi (Kh) terimi verilir.

Kh fenotipini tanıyabilmek için plazmada yüksek trigliserid düzeyi ile birlikte yüksek LDL-kolesterol (LDL-K) ya da total kolesterol düzeyi varlığının saptanması gereklidir. Klinik deneyimlerden Kh'nin halkımızda sık olduğuna ilişkin izlenimler bulunmaktaysa da, prevalansına sağlıklı bir yaklaşım yapan bir çalışma mevcut değildir. Halk sağlığı için fevkalade önemli olan bu bilgiyi edinmeye çalışmak üzere TEKHARF Çalışması verilerinden yararlanmak istenmiştir. Eldeki makalenin amacı, Türk erişkin halkının rastgele bir örneklemini teşkil eden TEKHARF çalışmasının 1997 Marmara bölgesi ve 1995'te izlenen Türkiye kohortunda 1) yüksek trigliserid düzeyi ile birlikte yüksek LDL-K ya da total kolesterol düzeyi sergileyen bireylerin prevalansı için ipucu bulmak, 2) bu kişilerde eşlik eden kan basıncı, antropometrik ölçümler, HDL-kolesterol, fibrinojen, diyabete eğilim, fizik aktivite derecesi ve sigara içimi gibi risk faktörlerini ilgilendiren klinik nitelikleri, 3) koroner kalp hastalığı (KKH) için yol açtığı nisbi riski incelemektir.

POPÜLASYON, YÖNTEM ve TANIMLAR

Taranan Örneklem

Türkiye 1995 kohortu, 998'i erkek ve 1054'ü kadın olmak üzere, toplam 2052 kişiden oluşuyordu. Bu dönemde taramada HDL-kolesterol (ve hesaplamayla LDL-kolesterol) ve fibrinojen konsantrasyonları ölçülmediğinden, bu kohortta Kh seçiminde total kolesterol değeri kullanılacaktır. Eşlik eden ilgili parametreler için elde kan basıncı⁽⁴⁾, beden kitle indeksi, fizik aktivite derecesi (ve sigara içimi) bulunmaktadır.

1997 Haziran ayında tekrar taranan Marmara bölgesi kohortu, önceden meydana gelen ölüm ve izlemede kaybedilen kişilerden geri kalan 518 kişi (256 erkek, 262 kadın) ile, kayıpları kısmen telafi etmek amacıyla çalışmaya yeni alınan ve 111'i kadın, 212 kişiden oluşan toplam 730 kişiden ibaretti⁽⁵⁾. Bu kohortta, Türkiye 1995 kohortunda incelenmemiş olan şu üç risk faktörü ölçülmüştü: plazmada HDL-kolesterol (ve hesaplamayla LDL-kolesterol), fibrinojen konsantrasyonları.

Ölçüm ve tanımlamalar

Kombine hiperlipidemili birey identifikasyonu: Bu çalışmada Kh'li kişi için, plazma trigliseridlerin 200 mg/dl veya üzerinde oluşuna ilaveten, LDL-kolesterolün 130 mg/dl veya üzerinde olması (Marmara kohortunda) kriter alındı. 1995 yılı Türkiye kohortunda HDL-kolesterol belirlenmemiş olduğundan, plazma total kolesterol düzeyinin 220 mg/dl veya üzerinde bulunması şart koşuldu. Bu kriterin Kh prevalansı ve eşlik eden risk faktörleri açısından geçerliliği Marmara kohortunda LDL-K kriterinin seçtiği örnekleme karşılaştırılarak test edildi.

Kan basıncı birey oturur durumda iken sağ koldan bir Erka marka aneroid sfigmomanometre ile üniform bir şekilde⁽⁶⁾ en yakın 2 mmHg olarak ölçüldü. En az 2-3 dakika ara ile sağlanan iki ölçümün ortalaması kullanıldı. Plazma **total kolesterol**, **HDL-kolesterol** ve **trigliserid konsantrasyonları** Reflotron cihazı aracılığıyla ve enzimatik kuru yöntemle ölçüldü. Herkeste belirlenen kolesterol ölçümlerinden farklı olarak, trigliserid ölçümleri yalnızca aç karnına gelen ve örneklemin %70'ini oluşturan fertlerde yapıldı.

Sigara içme: Hiç sigara kullanmayanlar ile içip bırakmış olanlar ayrı belirlendiyse de, sigara içiminin kademe hesaplanmasında bu iki gruba da 0 kademesi uygulandı. Sigara içenler üç kademeye ayrıldı: günde ortalama 1-10, 11-20 ve 20'den fazla içenler. Bunlara sırasıyla 1, 2 ve 3 kademeleri uygulandı.

Beden kitle indeksi (BKI) vücut ağırlığının, metre olarak ifade edilen boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Mezüre ile ayakkabısız yapılan boy ölçümü için bu erişkinlerde 1990 yılında sağlanan ölçüm kullanıldı. Ağırlık kalın giysiler olmaksızın ayar kontrolü yapılmış bir baskülle tartıldı.

Bel-kalça oranı (B/K): Bel çevresinin, trokanterler hizasında ölçülen kalça çevresine bölünmesinden elde edilen oran.

Fizik aktivite birden dörde doğru sırasıyla pek az, az, orta ve çok olmak üzere, 4 derecede değerlendirildi. Masa başı

çalışanlar, dikiş ve örgü ile uğraşanlar, günde 1 km'den az yürüyenler, vb. 1. derece; beden işçileri, düzenli spor yapanlar, vb. 4. derece olarak nitelendi. Ayrıntı ilk çalışmamızda verilmiştir⁽⁶⁾.

Diyabet: Venöz kanda glukoz Böhringer Mannheim firmasının kitiyle Reflotron cihazı aracılığıyla ölçüldü. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine uyularak⁽⁷⁾ anamnezinde diyabet varlığı bilinen, açlık kan şekeri > 140 mg/dl ya da postprandiyal 1.5-2.5 saatler arası alınan kan şekeri > 200 mg/dl bulunan bireyler diyabetik kabul edildi.

Koroner kalp hastalığı tanımı

Türkiye 1995 kohortundaki koroner kalp hastaları olarak 1990 yılındaki taramada saptanmış KKH vakalarından izlenenler⁽⁸⁾ ve de 1995 takibinde geliştiği belirlenen yeni koroner olay⁽⁹⁾ geçirmiş olan bireyler alınmıştır. Marmara kohortundaki hastalar olarak bu bireylerin 1994 ve 1997 takiplerinde belirlenmiş yeni koroner olay geçirmiş kişiler⁽¹⁰⁾ alınmıştır.

Yaş farkı için ayarlamalar

Kh'li bireylerle genel popülasyon örnekleminde arasında erkeklerde anlamlı fark görülmedi. Gerek Türkiye, gerekse Marmara kohort gruplarında Kh'li erkekler ortalama 2 yaş kadar gençti. Oysa Kh'li kadınlar, geri kalan büyük kadın grubundan Türkiye kohortunda 10 yıl, Marmara kohortunda da 8.5 yıl daha yaşlıydı. Bu anlamlı (p<0.001) farkın, eşlik eden parametrelerle ilgili olarak icra edeceği öngörülen değişimler Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Beş risk parametresinde kadınların 10.2 yıl yaşlanmasına bağlı öngörülen değişimler

Sistolik kan basıncı (mmHg)	9.7
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	4
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	1.2
Bel/kalça oranı	0.013
Fizik aktivite derecesi	-0.14

İstatistik değerlendirme: Grupların ortalama değerleri arasındaki farkların anlamlılığı t testi ile - sayılar büyük olduğu için, sonsuz serbestlik derecesi ile - değerlendirildi. Bir parametrenin iki gruptaki oranı arasındaki fark ki-kare testi ile incelendi.

BULGULAR

A. Marmara kohortunda Kh

Marmara bölgesi 1997 taramasında trigliserid konsantrasyonlarının ölçüldüğü 254 kişilik erkek kohortunda 17 erkekte Kh gözlemlendi. Bu, erişkinlerde % 6.7'lik bir prevalansa tekabül etmektedir. Tablo 1'den izlenebileceği gibi, Kh'li grup diğer erkeklerden ortalama 2.6 yaş daha genç olup aradaki fark anlamlı değildi.

Kh'li erkeklerin risk faktör özellikleri: Kh'li erkeklerin kan basıncı diğerlerine kıyasla anlamlı biçimde ($p<0.01$) yüksekti (Tablo 2): sistolik basıncı 17, diastolik basıncı 15 mmHg daha yüksek bulundu. Bel çevreleri 9.6 cm daha genişti ($p<0.002$), ortalama bel/kalça oranları 0.944 yerine 0.988 idi ($p<0.02$) ve de BKİ 2.1 kg/m² daha fazlaydı ($p=0.02$). Kanda fibrinojen düzeyi de diğer erkeklerden %27 kadar daha yüksekti ($p<0.01$). HDL-K bakımından Kh'li erkekler diğerlerinden ortalama 2 mg/dl kadar daha yüksek değere sahip idiyse de, bu anlamlı bulunmadı. Anılan erkekler yine anlamlı olmayan düzeyde, biraz daha az sigara içen ve fizik aktivitesi daha düşük bir grubu oluşturuyordu.

Trigliserid düzeyinin belirlendiği 259 kadından 8'inde Kh gözlemlendi. Bu, erişkin kadınlarda %3.1'lik bir prevalansa eşdeğerdir. Tablo 1'den izlenebileceği gibi, Kh'li grup diğer kadınlardan ortalama 8.5 yaş daha yaşlıydı ($p<0.001$).

Kh'li kadınların risk faktör özellikleri: Kh'li kadınlar sistolik basınç ile fizik aktivite açılarından anlamlı fark sergilemedi. 10 yaş farktan arındırıldıktan sonra, diastolik basınç ortalama 0.3 mmHg, BKİ 2.9 kg/m² daha yüksek kalarak anlamlılığını kaybetti; buna karşılık bel-kalça oranı diğer kadınlara kı-

yasla Kh'li kadınlarda 0.143 ($p<0.001$) yüksek bulundu. Kh'li kadınların HDL-K düzeyleri, yaş ayarlamasından sonra, sınırdan anlamlı biçimde ortalama 9.3 mg/dl düşüktü ($p=0.061$). Sigara içimi ile kanda fibrinojen değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Total kolesterol ölçütüyle Kh sıklığı

Aynı kohortta LDL-K değerleri dikkate alınmayıp - trigliseride ek olarak - total kolesterol düzeyi (≥ 220 mg/dl) ölçütü kullanılınca, Kh 18 erkek ile 8 kadında saptandı.

Bu gözlem, erkeklerde %7.1, kadınlarda %3.1'lik bir prevalans ifade etmekteydi. Kh'li grup diğer erkeklerden ortalama sadece 1 yıl daha yaşlıydı, fark anlamlı değildi; kadınlar örneklem genelinde 8 yıl daha yaşlıydı. Görülmektedir ki, bir önceki yöntemle seçilen 17 Kh'li erkek, bu yöntemle de seçilmiş, bu yöntemle sadece 1 ilave erkek araya girmiştir. Kadınlarda ise her iki yöntem de aynı 8 kadını belirlemiştir. Demek ki, iki kriterle belirlenen kişiler arasında olağanüstü geniş ölçüde çakışma vardır.

Total kolesterolü 220 mg/dl ve üzerinde olan 30 erkek ile 32 kadında plazma Trg ya yüksekti, ya da ölçülmemişti. Bu grubu Kh'li olarak varsaymak an-

Tablo 2. TEKHARF veritabanında Kombine Hiperlipidemi sıklığına ve eşlik eden etkenlere ilişkin bulgular

	Marmara Kohortu							
	LDL \geq 130 + Trg \geq 200				LDL < 130 ve/veya Trg < 200			
	Erkek		Kadın		Erkek		Kadın	
n=	17 (23.9)&		8 (11.4)&		340		365	
	ort.	SD	ort.	SD	ort.	SD	ort.	SD
Yaş	45.7	9.9	56.6	6	48.3	13.1	48.1	12.8
LDL-kolesterol (mg/dl)	153.5	22.6	164.7	18.77	112.8	28.6	118	35.3
Trigliserid	275.6	73.1	269.3	99.58	127.3	71.7	108.2	50.1
Total kolesterol (mg/dl)	247.3	39.4	253.3	21.68	177.8	33.2	185.4	39.6
HDL-kolesterol (mg/dl)	38.7	13.2	34.7	10.7	36.9	12.1	44.8	13.9
Sistolik KB (mmHg)	148.5***	29.9	148	19.42	131.7	24.9	136	28.5
Diastolik KB (mmHg)	98.3	19.8	88.4	10.21	83	14.0	84.8	14.9
BKİ (kg/m ²)	28.4*	4.2	31.8	4.293	26.3	3.6	27.9	5.3
Bel çevresi (cm)	103.8**	13			94.4	12		
Bel/kalça oranı	0.988*	0.071	0.976*	0.119	0.944	0.075	0.822	0.081
Fibrinojen (g/L)	3.04	1.65	2.79	1.422	2.39	0.95	2.55	0.97
Sigara içimi	1.82	1.51	0.75	1.389	1.95	1.49	0.61	1.09
Fizik aktiv. derecesi	2.3	0.8	1.75	0.707	2.53	0.99	2.33	1.36
Sıklığı %	6.7		3.1					

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, & Trg ölçülmeyenler için ayarlama yapılmıca

lamli hata yaratmaz, çünkü ortalama LDL-K+VLDL-K değeri erkeklerde 211.7, kadınlarda 202.6 gibi yüksekti, diğer bir deyişle ortalama LDL-K değerleri 160 bile olsa, hipertrigliseridemi eşlik ederdi. Diyabet tanısı, anılan erkeklerin 6'sında (%20), kadınların da üçünde (%9.4) konmuştu. Bunlara karşılık kohortun geri kalan bireylerinde (yani Trg ölçülmüş olsun veya olmasın total kolesterolü <220 mg/dl, ve total kolesterolü >220 mg/dl üzerinde olmakla birlikte Trg <200 mg/dl bulunan 326 erkek ve 342 kadında) diyabet sadece 11 erkek (%3.4) ile 20 kadında (%5.8) tesbit edilmişti. Genel popülasyona kıyasla muhtemel Kh'lilerin diyabet nisbi riski kadınlarda yaş farkının açıklayacağı biçimde 1.6 saptanırken, yaş farkı sergilemeyen erkeklerde bu 5.9 gibi yüksek bulundu (p<0.0001). Marmara kohortunun diyabetli fertlerinin arasında muhtemel Kh'lilerin yüzdesi kadınlarda 13 iken, erkeklerde 35 idi.

B. Türkiye kohortunda Kh

Türkiye 1995 taramasında trigliserid değerlerinin ölçüldüğü 636 kişilik erkek kohortunda 42 erkekte Kh kaydedildi. Bu, erkek, erişkinlerde %6.6'lık bir prevalansa tekabül etmektedir. Tablo 2'de seçildiği gibi, Kh'li grup diğer erkeklerden ortalama 1.4 yaş daha genç olup aradaki fark anlamlı değildir.

Kh'li erkeklerin risk faktör özellikleri: Bu erkeklerin sistolik kan basıncı diğerlerine kıyasla anlamlı biçimde (p<0.01) mmhg daha yüksekti (Tablo 3), diastolik basınç sınırda daha yüksek bulundu. Ortala-

ma bel/kalça oranları 0.05 daha geniş idi (p<0.001) ve de BKİ 1.8 kg/m² daha fazlaydı (p<0.006). Biraz daha az sigara içen bu erkeklerin fizik aktivitesi genel popülasyondan farksızdı.

Trigliserid düzeyine bakılmış 687 kadından 36'sında Kh belirlendi. Bu, erişkin kadınlarda %5.2'lik bir prevalansa eşdeğerdir. Tablo 1'den anlaşıldığı üzere, Kh'li grup diğer kadınlardan ortalama 10.2 yaş daha yaşlıydı (p<0.001).

Kh'li kadınların risk faktör özellikleri: Kh'li kadınlar BKİ bakımından anlamlı fark sergilemedi. 10 yaş farktan arındırıldıktan sonra, sistolik ve diastolik basınç sadece ortalama 6.4/3.6 mmHg daha yüksekti. Diğer kadınlara kıyasla Kh'li kadınlarda bel-kalça oranı 0.029 (p<0.023) ve BKİ 0.5 kg/m² anlamlı biçimde yüksek bulundu. Bunların fizik aktiviteleri 0.24 derece daha azdı (p=0.072) ama bu ancak sınırda anlam taşıdı.

C. Kh'de KKH nisbi riski

Kh tanımı olarak, Tablo 5'te görüldüğü gibi, LDL-K \geq 130 mg/dl + Trg \geq 200 mg/dl ve, Trg düzeyi ölçülmemiş kişilerden total kolesterol \geq 220 mg/dl alındığında KH'li 32 erkekten 8'inde, yani %25'inde KKH tanısı konmuş olduğu anlaşıldı. Oysa Kh olmadığı yargısına varılan ve Tablo 5'in Marmara kohort bölümünde son üç sırayı işgal eden katmanlarda Kh'siz 324 erkekten sadece 23'ü (%7.6) koroner hastasıydı. Kh'nin nisbi riski erkekte 3.5 idi. Buna karşılık Mar-

Tablo 3. TEKHARF Türkiye 1995 Kohortu ve veritabanında Kombine Hiperlipidemi ve eşlik eden etkenlere ilişkin bulgular

	Türkiye Kohortu							
	TKol \geq 220 + Trg \geq 200		TKol <220 + Trg<200		TKol \geq 220 + Trg \geq 200		TKol <220 + Trg<200	
	Erkek		Kadın		Erkek		Kadın	
n=	42 (65.84)&		36 (55.28)&		955		1019	
	ort.	SD	ort.	SD	ort.	SD	ort.	SD
Yaş	43.5	13.7	50.97***	13.47	42.1	14.5	40.8	14.36
Total kolesterol (mg/dl)	252.3	32.4	255	30.1	172.3	38.8	179.8	40.94
Trigliserid	297	90.0	279.87	71.8	132.6	75.4	117.4	59.07
Sistolik KB (mmHg)	135.24*	27.1	146.7**	26.1	126.1	23.3	130.6	29.05
Diastolik KB (mmHg)	83.6	17.0	87.71**	12.3	79.2	13.2	80.1	14.9
Bel/kalça oranı	0.967***	0.077	0.864***	0.073	0.917	0.076	0.822	0.075
BKİ (kg/m ²)	27.6**	3.7	29.4	6.83	25.9	3.9	27.7	5.48
Fizik aktivite	2.45	0.99	1.8**	0.80	2.54	1	2.18	0.785
Sigara içimi	2.18	1.55	0.53	0.96	1.93	1.48	0.51	1.027
Sıklığı %	6.60		5.24					

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, & Trg ölçülmemişler için ayarlama yapılmıca

Tablo 4. Marmara kohortunda kombine hiperlipidemisi (Kh) olan ve olmayan erkek ve kadınlarda diyabet sıklığına ilişkin veriler

	Erkek			Kadın		
	Kh+	Kh-	Toplam	Kh+	Kh-	Toplam
DM var	6	24	30	3	29	32
DM yok	11	315	326	20	322	342
	17	339	356	23	351	374

mara kohortu kadınlarında, belki de kohort sayısının sınırlı oluşundan, nisbi riskte artış görülmedi. Türkiye kohortunda benzer bulgu elde edildi: nisbi risk kadında anlamlı artış göstermezken, erkekte 2.45 bulundu.

TARTIŞMA

Eldeki popülasyona-dayalı çalışma, plazma trigliseridlerinin 200 mg/dl veya üzerinde oluşuna ilaveten, LDL-kolesterolün ≥ 130 (ya da total kolesterolün > 220 mg/dl) olması biçiminde tanımlanan kombine hiperlipidemi prevalansının Türk erişkin halkında erkeklerde %6.6, kadınlarda %5.2 olduğunu göstermektedir. Diğer bir deyişle, 1.1 milyon erkek ile 0.9 milyon kadın olmak üzere, 2 milyon Türk ferdeinde Kh varlığı kabul edilebilir.

TEKHARF Çalışmasının 1995 Türkiye kohortunda HDL-kolesterol düzeyleri ölçülmeyp, trigliseride ilaveten yalnızca total kolesterol değerinden yola çıkmanın yanılgı payının büyük olmadığı, tersine her iki kriter aracılığıyla idantifiye edilmeğe çalışılan Kh'li kişiler bakımından çok büyük çakışma olduğu, Marmara kohortunda test edilerek geçerliliği gösterilmiştir.

Kh tek bir metabolik bozukluktan ziyade, birden fazla genetik sebeple birlikte yine multipl çevresel durumların etkileşimiyle birbirine benzer fenotipler yaratılmadan ileri gelir. Yazının başında kapsadığını belirttiğim 5 ayrı bozukluktan ailevi Kh gen defektinin Amerikan genel popülasyonunda 1:200 ila 1:300 sıklığında (1,11,12) bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, bu metabolik bozukluğa A.B.D.'de koroner kalp hastalarının %20'sinde rastlandığı da bildirilmiştir (2). Genetik defekt bizde aynı sıklıkta bulunsaydı, ailevi Kh'ye bizde 250-300 bin erişkinde rastlanması beklenirdi. Disbetalipoproteinemi (13) X sendromu gibi metabolik sendromları içeren tüm Kh prevalansını halkımızda 2 milyon olarak bulmamız, anılan dislipideminin halkımızda Amerikan halkındakinden hayli daha sık bulunduğunu düşündürmektedir. Aynı veritabanından daha önce çıkardığımız yeni bir çalışmamızda (14), ülkemizde X sendromu prevalansını erişkinlerin %4'ünde -yaklaşık 1.2 milyon kişide - tahmin etmiştik. Birbirinden farklar gösteren bu iki

Tablo 5. TEKHARF veritabanında Kombine Hiperlipidemili bireylerin KKH nisbi riskine ilişkin bulgular

	Türkiye '95 Kohortu					
	Erkek			Kadın		
	KKH var	KKH yok	Prevalans %	KKH var	KKH yok	Prevalans %
TKol ≥ 200 + Trg > 200	11	31	26.2	6	30	16.7
TKol ≥ 220 + Trg ?	6	45	11.8	7	59	10.6
TKol ≥ 220 + Trg < 200	5	44	10.2	12	71	14.5
TKol < 220 + Trg D, N, Y,	59	751	7.3	66	769	7.9
Toplam	81	871	8.5	91	929	8.9
KKH nisbi riski			2.45			1.50
Marmara '94+'97 Kohortu						
LDL ≥ 130 + Trg > 200	3	14	17.6	0	8	0.0
TKol ≥ 220 + Trg ?	5	10	33.3	1	24	4.0
LDL ≥ 130 + Trg < 200	10	40	20.0	14	77	15.4
TKol < 220 + Trg ?	5	104	4.6	8	79	9.2
LDL < 130 + Trg D, N, Y	8	157	4.8	15	146	9.3
Toplam	31	325	8.7	38	334	10.2
KKH nisbi riski			3.52			0.28

metabolik kusurun, birbiriyle çakıştığı da açıktır. Ekleme uygun olur ki, LDL B alt sınıfına ilişkin fenotipin ABD'de Krauss tarafından popülasyonun %30'unda bulunduğu (15) bildirilmiştir.

Apolipoprotein E mütasyonlarına bağlı disbetalipoproteinemi'nin de halkımızda nisbeten sık olduğunu ima edebilecek bir bulguyu, Mahley ve ark (16) Türk Kalp Çalışmasında yayınlamıştır. 8000'i aşkın bireyin apo E isoproteinlerini incelemelerinde, gerçi E-3 alelini daha sık (örneklem %86'sında), apoE-3,3 fenotipini de Batı popülasyonlarındakinden daha sık (%74) bulmuşsa da, apoE-3,3 fenotipine kıyasla apoE-4,3'ün erkekte, apoE-4,4'ün kadında LDL-K yüksekliğine, apoE-4,3'ün ayrıca her iki cinsiyette trigliserid yüksekliğine katkıda bulunduğunu, üstelik E2 alelinin varlığının erkeklerimizde hipertrigliseridemiye yol açma eğilimi yarattığını bildirmişlerdir. Acaba apoE-4,3 polimorfizmi ve E2 aleli halkımızda bu dislipidemiye sıklaştırıyor mu? Normal LDL-K düzeyi ile yüksek LDL apo B düzeyinin birlikte gittiği disbetalipoproteinemi'nin halkımızda gereğinden sık olabileceği konusunda, İstanbul şehrinde yaşayanlarda, LDL-K genelde yüksek olmadığı halde, plazma apo B düzeylerinin Batılı toplumlardakinden %15-24 oranında yüksek bulmuş olmamız (17) da ek bir karine teşkil eder.

Kadınlarımızda Kh'ye erkektekine göre beşte bir kadar daha az rastlanmasını ve Marmara kadınlarında ülkemizin geri kalan halkına kıyasla neden yarı yarıya daha seyrek tesadüf edilmesini açıklayacak durumda değiliz. Kh'nin erkeğe göre kadında 8-10 yaş daha geç belirmesinde, fenotipin ekspresyonu için menopoza ve diğer çevresel etkenlerin rolünü öne sürmek akla yakın geliyor.

Türkiye kohortumuzda toplam 78 Kh'li bireyden sağlanan veriler, sayıca nisbeten sınırlı kalmakla ve ihtiyatla ifade etme gerekmele birlikte, Kh'li kişilerin bazı nitelikleri konusunda bir takım genellemele- re gitmeye izin vermektedir. Öncelikle Kh'linin, popülasyonun geri kalan kesiminden başlıca risk faktörleri bakımından farklı oluşunun erkeklerde daha göze çarptığının vurgulanması gerekir. Kh'li erkekler hemcinslerinden anlamlı derecede daha hipertansif, daha obez ve daha adipöz idi ve bu, diyabete eğiliminin de gösterildiği Marmara bölgesi erkeklerinde daha belirgindi. Sistolik basınçta 10 mmHg'yi aşan, diyastolik basınçta 5-15 mmHg'ye varan yükseklik

gözlemlendi. Kh'li erkekler ortalama 5-6 kiloya eşdeğer BKİ fazlalığı sergiledi. Bel çevresi ortalama 10 cm' yakın, bel/kalça oranı 0.05 daha fazlaydı. Daha fazla sigara içmedikleri halde kanda fibrinojen düzeyi daha yüksekti ve, dikkat çekecek biçimde, HDL-kolesterol buna uygun biçimde düşük değildi. Erkeklerde Kh'ye eşlik eden ana unsurların adipoziteden başka obezite, hiperfibrinojenemi, diyabet ve özellikle hipertansiyon olduğu ifade edilebilir.

Kh'li kadınlarımız, yaş farkı ayarlanınca da, hemcinslerinden B/K oranının yüksekliği ile - erkekler gibi - ayrıcalığa sahipti. Ancak kan basınçları, BKİ, fibrinojen seviyeleri ve Marmara kohortunda diyabete eğilim bakımından farklı bulunmadı. Üstelik HDL-K düzeylerinin düşük oluşu erkeklerden farklıydı. Kadınlarda Kh'ye eşlik eden ana unsurların adipozite ve HDL-K düşüklüğü olduğu söylenebilir. Hipertrigliseridemiyle birlikte bu iki ögenin sıklıkla birarada görülmesi viseral adipozite ile açıklanmaktadır. Derialtı yağ dokusundan farklı olarak, viseral yağ dokusunun serbest yağ asitleri doğrudan karaciğere akarak burada trigliserid sentezini artırırken (18), dokularda kolesteril ester transferi sırasında LCAT enzimi inhibisyonunun etkisiyle kanda HDL-K düzeyinin alçalmaya yol açar (19).

Sonuç olarak, popülasyona dayalı bu çalışmada, kombine hiperlipidemiye ülkemizde tahminen 2 milyon kişi gibi yüksek sıklıkta rastlandığına ve halkımızda KKH'nin başlıca etkenlerinden biri olduğuna ilişkin önemli bulgular sağlanmıştır. Kh'ye kadınlarımızda santral obezite ile düşük HDL-K düzeyi eşlik ederken, erkeklerimizde sistolik ve diyastolik hipertansiyon, diyabete eğilim, santral obezite, kanda fibrinojen yüksekliği gibi çok aterojen faktörler birarada eşlik etmektedir. Kh'de Türk erkeği ile kadınındaki bu farklar yeni incelemelerle ileride doğrulanmaya ve nedenleri araştırılmaya çalışılmalıdır.

Teşekkür: Bu çalışmanın istatistik değerlendirmelerinin bir bölümünü yapan Bay Ömer Uysal'a içten teşekkür borçluyum.

KAYNAKLAR

1. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG: Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder., combined hyperlipidemia. J Clin Invest 1973; 52: 1544

2. Superko HR: Lipid disorders contributing to coronary heart disease - an update. *Curr Probl Cardiol* 1996; 21: 733-80
3. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, Stults BW, Wu LL, Hasstedt SJ, et al: Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. *JAMA* 1988; 259: 3579-86
4. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V, ve ark: Türk erişkinlerinde kan basıncında yeni eğilimler. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1996; 24:73-81.
5. Onat A, Büyükbeşe MA, Ural E, ve ark: Marmara bölgesi hakkında HDL-kolesterol ile fibrinojen düzeyleri ve bazı etkenlerle ilişkisi. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1997; 25:520-5.
- 6 Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Özcan R: Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 1. yöntemin tarifi. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1991; 19: 9-15
7. Onat A, Büyükbeşe MA, Ural D, Keleş İ, Ural E, Sansoy V: Sigara içimi, obesite, fizik aktivite ve diyabet: Marmara bölgesi hakkında nereye yöneliyor? *Türk Kardiyol Dem Arş* 1998; 26:72-78.
8. Onat A, Şenocak MŞ, Şurdum-Avcı G, Örnek E: Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. *Int J Cardiol* 1993; 93:23-31.
9. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G ve ark: Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF Çalışması kohortunun 5-yıllık takibi. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1996; 24:8-15.
10. Ural E, Onat A, Sansoy V, Ural D, Büyükbeşe MA, Keleş İ: TEKHARF Çalışması Marmara bölgesi kohortunun 7-yıllık takibinde ölüm ve yeni koroner olayların oranı. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1998; 26:105-110.
11. Goldstein JL, Brown MS: Genetics and cardiovascular disease. Braunwald E (ed): *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. (3rd edn) Philadelphia, WB Saunders, 1988, p 1637
12. Sniderman A, Wolfson C, Teng B, et al: Association of hyperapobetalipoproteinemia with endogenous hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 833-39
13. O'Brien TO, Nguyen TT: Lipids and lipoproteins in women. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 235-244
14. Onat A, Sansoy V: Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol* 1998; 63: 295-303
15. Krauss RM, Williams PT, Blanche PJ, Cavanaugh A, Holl LG, Austin MA: Lipoprotein subclass in genetic studies: the Berkeley data set. *Genet Epidemiol* 1993; 10:523-28.
16. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36: 839-59
17. Onat A, Sansoy V, Ural E, Ural D: İstanbul erişkinlerinde elverişsiz plazma apolipoprotein AI ve B düzeyleri. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1998; 26:115-123.
18. Arner P: Not all fat is alike. *Lancet* 1998; 351: 1301-1302
19. Sparks DL, Frolich J, Pritchard PH: Lipid transfer proteins, hypertriglyceridemia, and reduced high-density lipoprotein cholesterol. *Am Heart J* 1991; 122: 601-7