

Hipertrigliseridemilerin Riski ve Tedavisi

Prof. Dr. Baki KOMSUOĞLU

Karadeniz Teknik Üniv. Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Özellikle son yıllarda yapılan aterosklerotik plak çalışmaları, deneysel ateroskleroz geliştirme araştırmaları, genetik metabolik ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bilgiler ve gözlemler kan lipoproteinleri ile ateroskleroz arasında belirgin bir ilişkinin var olduğunu vurgulamaktadır. Bu yazıda trigliseridlerin ateroskleroz gelişmesinde risk faktörü olarak önemi ve tedavisi anlatılmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Lipid komplekslerinin 3 majör grubu vardır: trigliseridler, kolesterol ve fosfolipidler.

Trigliseridler enerjiden zengin lipidlerdir. Bir molekül gliserole 3 yağ asidinin birleşmesi ile oluşur. Kasların önemli enerji kaynaklarından biridir. Kasların enerji ihtiyacından fazlası dokularda depo edilir. Bitkisel ve hayvansal yağlarda bol miktarda bulunur. Diyetle alınanlara ek olarak endojen yolla karaciğerde sentez edilir⁽¹⁾.

Trigliserid düzeyinin yüksekliği ateroskleroz oluşumunda bağımsız risk faktörü olarak rol oynadığı deneysel ve klinik çalışmalarda doğrulanmıştır. Özellikle, miyokard infarktüsü geçiren hastalarda hipertrigliseridemilere sanıldığından fazla rastlanmaktadır⁽²⁾.

Lipidlerin transportunda proteinlerin rolü vardır. Birleşimleri lipoprotein kompleksi olarak isimlendirilir. Prensipler olarak lipoproteinlerin sentezi karaciğer ve ince barsaklarda yapılır.

Plasma Lipoproteinleri:

Lipoproteinler küre biçiminde büyük moleküller olup ortada trigliserid ve kolesterol esterlerinden oluşan çekirdek kısmı, onun etrafında fosfolipid ve proteinden teşekkül eder. Bu proteinlere apolipoprotein veya apoprotein denir.

Lipoproteinler 6 grup halinde toplanır⁽³⁻⁶⁾.

1. Şilomikronlar ve şilomikron remnant'ları

Şilomikronlar ($d < 0.95$ g/ml) ince barsakta sentez edilir. Gıdadaki yapılar, barsak tarafından şilomikronlara dönüştürülerek barsaktan karaciğer ve periferik hücrelere taşınır. Şilomikronların ana lipid türü trigliseridler olup elektroforezde hareket kabiliyetleri yoktur ve çoğu zaman santrifüje gerek kalmadan plazmanın üstünde toplanırlar. Normal olarak yemekten sonraki ilk 10 saat içinde kanda görülürler. 12-16 saat sonra plazmadan kaybolur. Major apolipoproteinlerden B-48, A-1, A-IV'ü ihtiva eder. Şilomikronlar endotel yüzeylerinde bulunan lipoprotein lipaz enzimi yoluyla şilomikron remnant'larına dönüşür. Bir kısmı da apoproteinler yardımı ile serbest kolesterol oluşturarak yüksek dansiteli lipoproteinlere kaynak oluşturur. Ayrıca Tip III hiperlipoproteinemili hastalarda da temel bozukluğu yansıtır.

2. Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL; $d < 1.006$ g/ml)

Esas olarak karaciğerde sentez edilir. Ortalama % 60-70'i trigliserid, % 10-15'i fosfolipid ve kolesterol, % 10'u proteinden oluşur. Endojen trigliseridle-

rin taşınmasında rol oynarlar. Elektroforetik olarak "prebeta lipoproteini" gösterir. Major apolipoproteinleri B 100 ve E'dir. Lipaz hidroliz yoluyla intermediate (orta) dansiteli lipoproteinlere dönüşür.

3. Orta dansiteli (intermediate-density) lipoproteinler (IDL; $d=1.006-1.019$ g/ml)

Şilomikronların ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin metabolizması sırasında oluşur. Esas lipidler trigliserid ve kolesterol, apolipoproteinleri ise B-100 ve Apo-E'dir. Düşük dansiteli lipoproteinlerin prekürsörüdür.

4. Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL; $d=1.019-1.063$ g/ml)

Çok düşük dansiteli lipoproteinlerin son ürünü olup major kolesterol taşıyıcısı lipoproteinlerdir. Bu nedenle esas lipid kolesteroldür. Major apolipoprotein ise B-100'dür. Kolesterol ve fosfolipidleri periferik dokulara taşınır ve endokrin organlardaki steroid yapımı için prekürsör olarak rol oynarlar. Elektroforezde beta lipoprotein motilitesi gösterir. Düşük dansiteli lipoprotein reseptör bozukluğu olan hastalarda, özellikle familial hiperkolesterolemide kolesterol yüksekliği aterosklerozun hızlanmasından direkt olarak sorumludur.

5. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL; $d=0.63-1.21$ g/ml)

Karaciğer, barsaklar ve lipoliz yoluyla düşük dansiteli lipoprotein ile şilomikronlardan sentez edilir. Ateroskleroz oluşumunu engelleyen major lipoprotein komponentidir. Çapları küçük olmasına rağmen (100 Ångstrom) dansitelerinin yüksek oluşu bu lipidlerin kan damarlarında elastine tutunmasını engeller. Yüksek dansiteli lipoproteinlerin yaklaşık % 20'sini kolesterol oluşturur. Diğerlerini ise fosfolipid ve apoproteinler teşkil eder. Apoproteinlerin çoğu A-I, A-II'dir.

Yüksek dansiteli lipoproteinlerin temel görevi, kolesterolün periferik hücrelerden karaciğer transportunu sağlamaktır. Buna ters kolesterol transportu denir. Bunun yanısıra endokrin organlara steroid sentezi için gerekli kolesterolü taşır.

Plazma lipidlerinin fizyolojik etkileşimleri ve değerleri (7,8)

Plazma lipid ve lipoproteinleri hem intrinsek (yaş, cins, kalıtım vb) hem de etstrensek (diyet, vücut ağırlığı, fizik aktivite değişiklikleri vb) faktörler yoluyla değişebilir. Bireylerin yaşlanması ile vücut ağırlığının artması ve fizik aktivitenin kısıtlanması ön plana çıkacağından hangi faktörlerin önemli olduğunu saptamak güçtür. Trigliseridler ortalama 65 yaşlarına kadar erkeklerde daha yüksek iken, daha sonra her iki cinstede konsantrasyonları eşitlenir. Normal bir kişide plazma total trigliseridinin % 55'ini çok düşük dansiteli lipoproteinler, % 29'unu düşük dansiteli lipoproteinler, % 11'ini yüksek dansiteli lipoproteinler ve geri kalanını da şilomikronlar (< % 5) oluşturur.

Diyetin yanısıra alkol alımı, sigara içimi, kahve kullanımı, trigliserid düzeylerini etkileyebilir. Akut ateşli hastalıklar (viral infeksiyon gibi) veya akut miyokard infarktüsünde de serum trigliseridlerinin değiştiği gösterilmiştir. Hatta lipidlerin mevsimlik ve günlük değişmeler içinde olduğu görülmektedir. Sağlıklı kişilerde trigliseridler % 13-14 oranında yıllık sapmalar oluşturabilir ve yaz aylarında trigliseridlerin düştüğü belirlenebilir.

HİPERLİPİDEMİLER

Hiperlipidemiler 4 ana grup içinde toplanabilir.

- 1- Primer hipertrigliseridemiler
- 2- Primer hiperkolesterolemiler
- 3- Primer kombine hiperlipidemiler
- 4- Sekonder hiperlipidemiler

Primer hipertrigliseridemi genelde şilomikronların ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin ayrı ayrı veya beraber yükseldiği (Tip I, IV veya V fenotipleri) predominant hiperlipidemilerdir. Primer hiperkolesterolemide ise yüksek dansiteli veya düşük dansiteli lipoproteinlerin artışına bağlı, formlarını oluşturur. Bunların temelde belirgin bir genetik nedeni vardır ve familial hiperkolesterolemi tipik bir hastalık örneğidir. Primer mikst hiperlipidemilerde hem kolesterol, hem de trigliseridler yüksek bulunur. Bu hastalık için en belirgin örnek Tip III hiperlipoproteinemidir. Familial kombine hiperlipidemi-

mi, hiper-apo-B lipoproteinemi, familial LCAT eksikliği ve balık-gözü hastalığı bu grup içinde yer alır.

Sekonder hiperlipidemi hormonal bozukluklara (ekzojen seks hormonları, hipotiroidizm), metabolik (diyabetik, obesite, progressif parsiyel lipodistrofi, depolanma hastalığı) veya renal (nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği) bozukluklara, obstrüktif karaciğer hastalığına (primer bilier siroz veya uzun süreli kolestaz), toksinlere (alkol, dioksin ve klorlü hidrokarbonlar) ve iatrojenik nedenlere (antihipertansifler, immunosüpresanlar) bağlı gelişebilir.

Plazma şilomembranların birikimiyle sonuçlanan primer ve sekonder nedenler vardır. Ailevi geçişli primer şilomikronemi sendromlarından 3 tanesi: Familial lipoprotein lipaz yetmezliği, familial apolipoprotein C-II eksikliği ve familial lipoprotein lipaz inhibitörü hastalıkları sık görülür. Sekonder nedenler arasında ise sıklıkla diyabetes mellitus, estrogen veya antihipertansif ilaç ve alkol kullanımı vardır.

PRİMER HİPERTRİGLİSERİDEMİLER

Familial lipoprotein lipaz eksikliği (9-11)

İlk defa çocuklarda 1937 yılında Bürger ve Grütz (14) tarafından tanımlanan bu sendrom 1960 yılında Havel ve Gordon tarafından (15) lipoprotein lipaz aktivitesindeki eksikliğe bağlı olduğu gösterildi. Hastalığın diğer adı familial tip I hiperlipoproteinemi olup genellikle çocuklarda hipertrigliseridemi ve şilomikronemi semptomları ile birlikte görülen genetik geçişli bir hastalıktır. Oldukça nadir görülür. Çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen bazı yetişkinlerde özellikle gebelik çağında ortaya çıkabilir. Her iki cinsten ve tüm ırklarda görüldüğü bildirilmiştir.

Hastalık çocuklarda kolik tarzında ağrı ile ortaya çıkar. Bu episodlar halinde gleen ağrı epigastrik ve sırta doğru yayılma gösterebilir veya yaygın olup akut karını taklid edebilir. Bazı hastalar cerrahiye gidebilir ve ameliyatta abnormalite bulgusuna rastlanmaz. Hastaların çoğu yağ içeren maddeleri aşırı yedikleri zaman ağrının ortaya çıktığını tarifler. Hepatomegali sıkça, splenomegali ise nadiren görü-

lür. Hastaların yarısında deride eruptiv ksantoma vardır. Lipoprotein lipaz eksikliği aterosklerozun gelişmesinde predispozan faktör olarak düşünülmemelidir. Hastaların çoğu erken yaşlarda pankreatit tablosunda kaybedilir.

Familial lipoprotein lipaz eksikliğinde şilomikronemi sendromlu herkesden şüphelenilmelidir. Özellikle çok düşük dansiteli lipoproteinlerde beraberce yükselmemişse bu şüphe artar. Bu nedenle düşük ve yüksek dansiteli lipoproteinler düşük değerlerde, VLDL ise, normal veya düşük değerlerde bulunur. Kesin tanı için yağ dokusu veya postheparin plazma lipoprotein lipaz aktivitesinin özel metodlarla tayini gerekir. Lipoprotein lipaz aktivitesinde görülen % 50'den fazla düşüş heterozigot genin varlığı için bir kriterdir. Plazma lipoprotein lipaz aktivitesi vücut ağırlığına göre kilogram başına 60-100 ünite intravenöz verildikten 10-15 dk sonra ölçülür. Familial lipoprotein lipaz eksikliğinin tedavisinde temel ilke diyetle alınan yağın sınırlanmasıdır. Uzun zincirli trigliserid ahamını günde 50 gr'ın altında tutmak dolayısıyla şilomikron oluşumunu azaltmak gerekir.

Apolipoprotein C-II yetersizliği (12,13)

Nadir görülen otozomal resessif bir hastalık olan familial apolipoprotein C-II eksikliği, kandan şilomikronların temizlenmesindeki yetmezlik ve trigliseridlerin plazmada birikmesiyle karakterizedir. 1987 yılından beri bilinmekte olan bu hastalığın lipoprotein lipaz eksikliği ile bazı enteresan farklılığı vardır. Bu hastalar orta yaşta olup şilomikronemi sendromunun başlaması daha geç dönemde oluşur. 60 yaş civarında bile ortaya çıkabildiği rapor edilmiştir. Semptomları (pankreatit ataklarını andıran) tekrarlayıcı karın ağrısı ve bunun sonucunda gelişen kronik pankreas yetmezliğidir (steatore ve insüline bağımlı diyabet).

Bu hastalarda erüptif ksantoma veya hepatosplenomegali görülmez. Hastaların bir kısmında anemi vardır. Prematüre ateroskleroz gelişmesine ait bulgu içermezler. Semptomlarının geç başlamasının nedeni çok düşük dansiteli lipoprotein ve şilomikronların temizlenmesinde çok şiddetli defektin olmasıdır. Homozigot Apo C-II eksikliğinde açlık plazma trigliserid seviyesi belirgin olarak yüksek-

tir (500 mg/dl'nin üzerinde). Çok düşük dansiteli lipoprotein seviyesi normal sınırlar üzerinde iken, düşük ve yüksek dansiteli lipoproteinler çok düşük saptanır.

İmmunoelektroforetik çalışmalarda Apo-I, Apo-2 ve B'nin düşük olduğu, Apo C-III ve E'nin yüksek olduğu görülür. Heparinin intravenöz injeksiyonu ile homozigotlarda lipoprotein lipaz aktivitesi çok düşük dansiteli lipoprotein ve şilomikron konsantrasyonunu plazmada hızla düşüğünü belirler. Bu değişimler düşük, yüksek dansiteli lipoproteinlerde resiprok artış ile beraberdir. Apo C-II eksikliğinin tedavisi düşük dansite lipoprotein eksikliği ile aynı kurallar içinde yapılır.

Famlyal lipoprotein lipaz inhibitörü (14-16)

Famlyal lipoprotein lipaz inhibitörü otozomal dominant hastalık olup bir ailenin 3 generasyonunda tanımlanmıştır. Hastalık şilomikronemi sendromu ve çok düşük heparin sonu plazma lipoprotein aktivitesi ile karakterizedir. Lipoprotein lipaz eksikliğinden farkı yağ dokusundaki lipoprotein lipaz değerlerinin yüksek bulunması ve Apo C-II'nin normal veya yüksek olmasıdır. Hastalarda çok yüksek trigliserid seviyesi vardır. Klinik olarak erüptif ksantomaları ve tekrarlayan karın ağrısı görülür.

Bu hastalarda orta derecede yağ sınırlaması tekrarlayan pankreatit ataklarının ve diğer semptomların kontrolünde yeterlidir.

Famlyal hipertrigliseridemi (17,18)

Fredrickson sınıflamasında Tip IV ve V olarak 2 alt grubu olan bu hastalıkta Tip V fenotipi daha ciddi seyredir. Tip V hiperlipoproteinemi seyrek görülür. Klinik semptomları Tip I ve Tip IV'le benzerlik gösterir. Tip I hiperlipoproteinemiden farkı çocuklarda daha az sıklıkla görülmesi ve heparin verilmesinden sonra lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitelerinin normal olmasıdır. Bu hastalıkta da akut pankreatite bağlı oluşan karın ağrısı nöbetleri, erüptif ksantomalar, glikoz toleransı bozukluğu, ürik asit yükselmesi ve nöropati vardır. Hastalar şişman ise veya alkol alıyorsa hipertrigliseridemi değerleri daha yüksektir. Bu hastalarda koroner risk az ol-

masına karşın bazı olgularda miyokard infarktüsü gözlenebilir. Tedavide düşük yağ diyeti, şişmanlığın düzeltilmesi ve alkol alımının sınırlanması yeterlidir. Nadiren ilaç tedavisi gerekir.

PRİMER KOMBİNE HİPERLİPİDEMİLER (19-21)

Bu grup hastalık içinde en önemlileri Tip III hiperlipoproteinemi, famlyal kombine hiperlipidemi, hiper apo-B lipoproteinemi, famlyal LCAT eksikliği, balık gözü hastalığıdır. Tip III hiperlipoproteinemide hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi beraber görülürken, famlyal kombine hiperlipidemide kolesterol daha yüksek, LCAT eksikliği ve balık gözü hastalığında ise trigliseridler daha yüksektir. Bu konu Tip III hiperlipoproteinemi içinde anlatılacaktır.

Tip III hiperlipoproteinemi

1950'li yıllardan beri bilinmekte olan bu hastalık orijinal olarak ksantoma tuberosum olarak isimlendirilir. Bu famlyal dis- β -lipoproteinemi olup çok düşük dansiteli lipoproteinlerin ve şilomikronların hepatik reseptörlerce normal hızda plazmadan temizlenmesi yapılamaz. Hastalığın ortaya çıkışında temel bozukluk Apo E'nin defektif olmasıdır. Çünkü Apo E2'nin varlığında partiküller Apo B ve E reseptörlerine bağlanamamaktadır. Hastalığın diğer apolipoprotein E formlarında da oluşabileceği bildirilmiştir (Apo E4'ün tam yokluğunda olduğu gibi).

Tip III hiperlipoproteinemi nadir görülen bir hastalık olup çocukluk çağından çok, yetişkinlerde klinik belirti vermektedir. Erkeklerde daha siktir. Başlıca klinik özellikleri tuberoeruptif ksantomalar, palmar stria, korneal arkus ve ksantelezmadır. Ksantomalar diz ve dirseklerin dış yüzlerinde yerleşir. Yeşilimsi lipid depolarını içerdiği için ksantoma striata palmaris olarak da isimlendirilir. Hastalarda prematüre ve akselere ateroskleroz görünme oranı olguların yarısına yakınında olabilir. Periferik arter hastalığının görünme oranı koroner arter hastalığının oranına yakındır. Ayrıca hiperürisemiye bağlı gut, glukoz toleransında bozulma ve diyabet, hipotroidizm seyrek de olsa hastalıkla birlikte olabilir.

Tanıda hastaların plazma kolesterol ve trigliserid değerlerinin yüksek ve eşit değerlere yakın yüksek olması (> 400 mg/dl) hastalıktan şüphelenilmesini sağlar. Çok düşük dansiteli lipoproteinlerin plazma trigliseridlerine oranının saptanması ve bu oranın > 0.3'den fazla olması, kolesterolden zengin β -VLDL'lerin bulunduğunu doğrular. Ultrasantifüjde karakteristik geniş β bandı görülür. Ayrıca eğer yapılabiliyorsa Apo E fenotiplenmesi yapılmalı ve tanı doğrulanmalıdır.

Tip III hiperlipoproteinemi tedavisinde bazen sadece diyet, çoğunluğunda ise kombine tedavi gerekir. Varsa alkol alımı kısıtlanır, diyabeti regüle edilir, hipotiroidi düzenlenir ve kilo normale çekilir.

Trigliseridemi ile ilgili klinik çalışmalar

Koroner arter hastalığı ile hipertrigliseridemi arasında çok yakın bir ilişki vardır. Bu çalışmalar anjiyografik olarak ortaya konmuş koroner arter hastalıklı hastalarda yapılmış ve yüksek trigliserid seviyesi olduğu gözlenmiştir. Koroner arter hastalığı tanısı alan ve koroner bypass cerrahisine giden hastalarda, koroner arter hastalığı olmayan kontrol gruplarına göre, trigliseridlerin yüksek bulunması yukarıdaki bulgulara ilave edilebilir. 1988 yılında Freedman ve arkadaşlarıncı (20) trigliserid yüksekliği ile anjiyografik olarak saptanan koroner arter hastalığı arasına açık bir ilişkinin olduğu, bunun diğer risk faktörlerinden ve total kolesterol değerlerinden bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmek gerektiği vurgulanmıştır.

Bu çalışmada olguların % 81'de trigliseridler yüksek bulundu. Total kolesterolü normal değerlerde olan hastalarda ise daha önemli bir korelasyon vardı. Bununla birlikte, HDL-kolesterol ile trigliseridler arasında orta derecede bir ters ilişki saptanması trigliseridle koroner arter hastalığı arasındaki bu ilişkinin indirekt olabileceğini düşündürülebilir (2,23, 24).

Trigliserid ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki "Paris Prospective Study" çalışması ile de araştırılmış ve kolesterol değerlerinin < 220 mg/dl'nin altında olanlarda trigliserid yüksekliğinin bağımsız bir risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur.

Castelli'nin sunduğu Framingham çalışmasında (22) da trigliserid yükselmesinin oldukça önemli bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilebileceği vurgulanmaktadır. Bu çalışmada kadınlarda belirgin bir sonuç alınmıştır. Erkeklerde ise kolesterol seviyesi dikkate alındığında trigliserid seviyesinin bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilemeyeceği ileri sürüldü (21). Daha ileri analizler ise 50 yaşın üzerindeki erkeklerde trigliserid seviyesinin bağımsız risk faktörü olabileceğini ortaya koydu. Ayrıca HDL-kolesterol seviyeleri normalin altında olan hastalarda da bağımsız risk faktörü olarak trigliserid yükselmesinin önemli olduğu görüldü. Bunu yeni bir sendrom olarak değerlendirirsek yüksek trigliserid, normal kolesterol ve düşük HDL-kolesterol üçlüsü olarak tanımlayabiliriz.

Criqui ve arkadaşlarının sunduğu "Lipid Research Clinics Prevalance Study"de toplam 7575 kişi üzerinde yapılan çalışmada trigliseridlerin bağımsız risk faktörü olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca, trigliseridlerin risk faktörü olarak önemi HDL-kolesterol seviyesi ile de ilişki göstermekteydi (25). Carlson ve arkadaşlarının yirmi yıla yakın devam eden "Stockholm Prospective Study" de ölümcül miyokard infarktüsünde trigliserid seviyesinin bağımsız risk faktörü olarak düşünülmesi gerektiği gösterildi. Bu hem erkek, hem de bayanlarda aynı olup lineer bir korelasyon gösteriyordu (26).

Trigliserideminin klinik olarak ortaya konması

Trigliserid yüksekliğinde dikkatli bir şekilde klinik sorgulama gerekir. Koroner arter veya periferik arter hastalığının ailevi hikayesi, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi gibi lipid bozukluklarının veya hiperürisemi ve diyabet gibi diğer metabolik hastalıklarının aile hikayesi ve angina gibi erken damar hastalığını önerici klinik semptomların ortaya konması gereklidir. Hastanın ağırlığı, kalori alımı, diyet alışkanlıkları veya alkol alımı dikkatle takip edilmelidir.

Çok yüksek hipertrigliseridemili hastalarda pankreatit bulgularına ait hikaye (sık epizodlarla gelen şiddetli abdominal ağrı veya tanı olmadan ağrı nedeniyle yapılan laparotomi ve laboratuvar testleri) araştırılmalıdır. Tip IV hiperlipidemili hastalarda

Tablo 1. Sekonder hiperlipidemilerin lipid fraksiyonları ile ilişkisi

	Esas lipid bozukluğu	Lipoprotein değişiklikleri			
		Şilomikron	VLDL	LDL	HDL
Diyabetes mellitus	Trigliserid ↑	↑	↑		↓
Aşırı alkol	Trigliserid ↑	↑	↑		
Hipotroidizm	Kolesterol ↑			↑	
Kronik böbrek yetmezliği	Trigliserid ↑		↑	↑→	
Nefrotik sendrom	Kolesterol ↑				
	Trigliserid ↑	↑	↑		
Kolestaz	Kolesterol ↑			↑	↓

uzun süreli takiplerinde kısa süreli hafıza kayıpları olabilir. Ayrıca hem trigliserid hem de kolesterolü yüksek olan Tip III hiperlipidemiler her zaman hatırlanmalıdır.

Fizik muayenede periferik, karotid ve koroner arterlere dikkat edilmeli, abdominal hassasiyet, hepatomegali araştırılmalı, daha ağır olgularda ise ksantom olup olmadığı gözden geçirilmelidir.

Laboratuvar olarak lipid ve lipoprotein seviyeleri en az 2-3 defa tekrarlanmalı hastanın normal diyetle olması gözönüne alınmalıdır. Trigliserid, kolesterol, HDL-kolesterol fraksiyonları mutlaka belirlenmelidir. Diğer laboratuvar testlerinde karaciğer enzimleri, kanama testleri, oral glukoz tolerans testi, açlık ürik asit seviyesi ölçülmelidir. Sekonder hiperlipidemiler gözden geçirilmelidir (Tablo 1).

Hiperlipidemilerde genel tedavi prensipleri (27,28)

1986 ve 1987 yıllarında 20 Avrupa ülkesi bilim adamlarının görüş birliğine vardıkları hiperlipidemilerin tedavi prensipleri 5 grup altında toplandı. Aşağıda tabloda görüleceği gibi C, D ve E gruplarında trigliseridler 200 mg/dl'nin üzerindedir (Tablo 2).

Grup A hafif kolesterol yüksekliği, grup B şiddetli kolesterol yüksekliğini, grup C ise izole hipertrigliseridemi olgularını içerir. Grup D her ikisinin yüksek olduğu, grup E ise birinin ve/veya ikisinin birden yüksek olduğu şiddetli hiperlipidemi gruplarıdır.

Tablo 2. Kolesterol ve trigliseridlerin sınıflandırılması

Grup	Kolesterol mg/dl	Trigliserid mg/dl
A	200 - 250	< 200 (normal)
B	250 - 300	< 200 (normal)
C	< 200	200 - 500
D	200 - 300	200 - 500
E	> 300	ve/veya > 500

İzole hipertirgliseridemili hastalarda (grup C) kolesterol normal, trigliseridler 200-500 mg/dl arasındadır. Hastalarda bunu yapabilecek nedenlerden örneğin şişmanlık, şeker hastalığı, aşırı alkol alımı mutlaka identifiye edilmelidir. Sadece bu nedenlerin bile düzeltilmesi trigliserid seviyesini normal sınırlara indirebilir.

Bu hastalarda ilaç tedavisi tartışmalıdır. Diyet ve sekonder nedenlerin düzenlenmesinden sonra ilaç tedavisi tavsiye edilir. Tedavide nikotik asit veya fibrate deriveleri seçilecek ilaçlardır.

Eğer hastalarda kolesterol ve trigliseridler beraberce yüksekse (grup D) tüm risk faktörleri ciddi bir tarama yapılmalıdır. Fazla kilonun azaltılması, grup A ve C'deki diğer faktörlerin düzenlenmesi ve yağ azaltıcı diyet verilmesi temel prensiplerdir. LDL-kolesterol 135 mg/dl'nin, trigliseridler 200 mg/dl'nin altında tutulmalıdır. Kolesterol (özellikle HDL-k) ve trigliseridler yüksek kalırsa diyet tedavisine devam kaydı ile ilaç tedavisine geçilir.

Grup E'de ise ilaç tedavisinin seçimi primer lipid bozukluklarının tanısına bağlıdır. Eğer familial hiperkolesterolemi varsa, safra asit sequestrant'ları, HMG-CoA redüktaz inhibitörü veya nikotinik asit kullanılabilir. İlaç cevabı yetersiz olan hastalarda safra asit sequestrantları ile birlikte nikotinik asit, fibrate, probucol veya HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinden biri kombine edilebilir. Remnant hiperlipidemili hastalarda fibrate veya nikotinik asit tercih edilen ilaçlardandır. Familial hipertrigliseridemili hastalarda yine aynı ilaçlar kullanılır.

Trigliseridemi tedavisi

Trigliserid yüksekliğinde temel tedavi diyetdir. Tedavide vücut ağırlığı hastanın fizik aktivitesi göz önüne alınmalı ve tüm vakalarda alkol alımı kısıtlanmalıdır. Diyetle doymuş yağlar düşürülür, omega-6 (ayçiçeği yağı) ve omega-3 (balık yağı) gibi çok doymamış yağlar tercih edilir.

Diyet tedavisi doğru bir şekilde uygulanırsa birkaç ay içinde trigliserid seviyesi düşebilir. Diyet ve ilaç tedavisini içeren öneriler aşağıda sunulmuştur.

Kolesterolü düşük (< 200 mg/dl), trigliseridi hafif yüksek (200-500 mg/dl) olan olgularda sekonder nedenler (obesite, alkol, diyabet, tiazid grubu diüretikler, B-bloker, estrogen grubu bazı ilaçlar) araştırılır. Hastanın kilosu ideal kiloya indirilmeli, eğer neden varsa tedavi edilmeli ve lipid seviyesi kontrol altında tutulmalıdır.

Kolesterolü orta yüksek (200-300 mg/dl), trigliseridleri yüksek (200-500 mg) olan olgularda kardiyovasküler riskler araştırılır. Hipertrigliseridemini sekonder nedenleri taranır. Neden varsa tedavi edilir ve hasta normal kilosuna indirilir. Diyetle başarı yetersiz kalıyorsa ilaç tedavisi önerilir. Hem kolesterol, hem de trigliseridler yüksekse (kolesterol > 300 mg/dl, trigliserid > 500 mg/dl) lipoprotein fraksiyonları belirlenmelidir.

Trigliserid tedavisinde ilaçlar

Bugüne kadar, lipid düşürücü ilaçlardan, trigliseridlere etkisi klinik olarak kanıtlanmış iki ilaç grubu vardır. Bunlar fibratlar ve nikotinik asit bileşikleridir.

Fibratik asit ve türevleri (19,29-31)

En etkili trigliserid düşürücü ilaçlardır. En sık kullanılan türevleri ise bezofibrate, gemfibrozil ve fenofibrattır. Burada kısaca bu ilaçların etki mekanizmaları ve kullanım dozları verilecektir. Klofibrat, 25 yıldan beri kullanılan ilk fibrat dervielere aittir. Primer önlemeyle ilgili çalışmalarda ilacın ölüm oranını artırdığı ve litojenik olduğu izlenimi dolayısıyla kullanımı birdenbire azalmıştır. Bununla birlikte, Klofibrat, Tip III hiperkolesterolemi tedavisinde yerini hala korumaktadır. Günlük ortalama iki kez 0.5-1 g'lık dozları kolesterolde % 20, trigliseridlerde % 40'a varan azalma sağlar. Tip III hiperkolesterolemili hastalarda özellikle ksantomaların geriletmesinde belirgin etkisi vardır ve sadece bu amaç için kullanılabilir. Yan etki olarak safra taşları insidansında artma, ayakta ağrı ve kreatinin fosfokinazda artma görülebilir.

Bezafibrate: Serum kolesterolü ve trigliseridlerin düşürülmesinde etkisi kanıtlanmıştır. Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte yağ asidi sentezi yolundaki asetil CoA karboksilaz enzimini inhibe ettiği düşünülür. Bezafibrat hem adipoz doku lipoprotein lipaz aktivitesini hem de hepatik kinaz aktivitesini artırır. Bezafibrat özellikle Tip IV hiperproteinemide çok düşük dansiteli lipoprotein trigliserid düzeyini azaltır, yüksek dansiteli lipoproteinlerde hafif artış yapar ve ayrıca aterosklerozun gelişmesinde primer risk faktörü olarak kabul edilen fibrinojen konsantrasyonunu azaltır.

Günlük doz üç kez 200 mg'dır. Uzun etkili preparatlar kullanılırsa, tek doz 400 mg yeterli olmaktadır. Yan etkileri daha çok gastrointestinal sisteme aittir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ilacın yarı ömrü uzadığından düşük doz tavsiye edilir. En sık görülen yan etkiler bulantı, distansiyon, miyozit, impotans, kreatin fosfokinaz aktivitesinde yükselmedir.

Gemfibrozil: Diğer ilaçlara göre daha az toksisitesi olan ve trigliseridlere daha etkili bir ilaçtır. Karaciğer Apo-B ile çok düşük dansiteli lipoprotein üretimi azalır, lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak trigliseridlerin klirensini yükseltir. Yüksek dansiteli lipoproteinlere etkisi değişken olup olguların çoğunda yükseltme şeklindedir. Günlük dozu

iki kez 600 mg'dır. İlacın istenmeyen reaksiyonları daha azdır. Gastrointestinal semptomlardan karın ağrısı, ishal, bulantı görülür. Uzun yıllar kullanıldığında, safranın litojenik etkisini arttırdığından safra taşının nadiren de olsa görüldüğü raporlarda vardır.

En sık kullanma endikasyonu Tip III hiperlipoproteinemilerdir. Ayrıca Tip IV ve Tip V hiperproteinemilerde de ilk ilaç olarak kullanılması tavsiye edilir. Tedavinin sonuçlarını almak için 3-6 ay süreyle kullanılması önerilir.

Fenofibrate: Fenofibrat klofibratin bir analogudur. Hem kolesterol, hem de trigliseridler üzerine etkilidir. Trigliserid serum konsantrasyonunda % 40-60 oranında azalma yaptığı gösterilmiştir. Genelde yüksek dansiteli lipoproteinlerde yükselme yapar. Albumine iyi bağlanır, eliminasyon yarı ömrü 20 saate yakındır. Önerilen doz günde 3 kez 100 mg'dır. Yan etkileri gemfibrozile benzerlik gösterir.

Nikotinik asit bileşikleri (32,33)

Hem kolesterol hem de trigliseridlerin yükseldiği durumlarda kullanılan ve fibrat derivelerinden sonra tercih edilen ilaçlardır. Hiperkolesterolemi (Tip II a), kombine hiperlipidemi (II b ve IV) de sıkça kullanılır. Etki mekanizması tam olarak bilinmiyor.

Çok düşük dansiteli hipoproteinlerin karaciğerde oluşumu için gerekli serbest yağ asitlerini azaltarak trigliserid formasyonunu düşürmektedir. Önerilen doz kademeli olarak belirlenmelidir. Başlangıç dozu 30-60 mg olup bu 1.5-3 g'a kadar tolerabilite sınırlarına göre artırılabilir.

En önemli yan etkisi deride vazodilatasyon (ateş basması), deri döküntüleri, hiperürisemi, hiperglisemi, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve gastrointestinal bozukluklar (bulantı, peptik ülser aktivasyonu)'dır. Yemeklerle veya yemeklerden hemen sonra alınır ve sıcak içeceklerle alınmazsa daha iyi tolere edilir. Bu grup içinde kullanılan ilaçlar nikotinik asit, nicofuranose (nikotinik asit ile levuloz bileşimi, 500 mg'ı 400 mg nikotinik aside eşdeğer), Acipimox (rikotinik asidin sentetik analogu, doz 2-3 kez 250 mg) dir.

Hidroksimetil glutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri (HMG CoA redüktaz inhibitörleri) (34)

Kolesterolün karaciğerde sentezinde anahtar enzim olarak rol oynayan hidroksimetil glutaril koenzim A redüktaz enziminin selektif veya kompetitif inhibisyonu özellikle kolesterol, daha az olarak da (% 5-15 düşme) trigliserid üzerine etkilidir. En sık kullanılan ilaçlar lovastatin (20-80 mg/gün) ve simvastatin (tek doz 10-40 mg/gün) dir. Hastalar ilaçları iyi tolere edebilir. Hastalarda gastrointestinal rahatsızlık, deri döküntüsü, reversibl karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kas kreatin fosfokinazda yükselme yan etkiler olarak görülebilir.

Balık yağı ve balık ürünlerinin hipertrigliseridemi tedavisinde yeri (33,35)

Balık ürünleri ve yağının kullanılmasının özellikle trigliseridleri azalttığı eskiden beri bilinmektedir. Son çalışmalar balık yağından elde edilmiş uzun zincirli, Omega-3 yağ asitlerinden eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) den zengin yağların hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir. Bu nedenle Tip V hiperlipoproteinemide tedavi amacıyla kullanılabilir. Bu konuda klinik çalışmaların devamına gereksinim vardır.

Sonuç

Trigliserid yükselmesinin bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmesi hala araştırma safhasında olmasına rağmen, klinik çalışmalar bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Primer ve sekonder hipertrigliseridemiler kliniklerin her zaman takibinde olmalı, diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmeli ve hem diyet hem de ilaç tedavisi dikkatle izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Press M, Kikuchi H, Shimoyama T, Thompson GR: Diagnosis and treatment of essential fatty acid deficiency in man. Br Med J 2:247, 1974
2. Austin MA: Plasma triglyceride as a risk factor for coronary artery disease: the epidemiologic evidence and beyond. Am J Epidemiol 129:249, 1989
3. Mahley RW, Innerarity TL: Lipoprotein receptors

and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 737:197, 1983

4. **Brown MS, Goldstein JL:** How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am* 251:58, 1984

5. **Mahley RW:** Atherogenesis lipoproteins and coronary artery heart disease: concepts derived from recent advances in cellular and molecular biology. *Circulation* 72:943, 1985

6. **Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC:** Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 25:1277, 1984

7. **Grundy SM:** Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med* 314:745, 1986

8. **Cannor WE, Lin OS:** The effect of shellfish in the diet upon the plasma liver level humans. *Metabolism* 31:1046, 1982

9. **Thannhauser SJ:** Lipidoses: Diseases of the Intracellular Lipid Metabolism, 3rd ed. New York, Grune-Stratton, p 296, 1985

10. **Holt LE Jr, Aylward FX, Timbres HG:** Idiopathic familial lipemia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 64:279, 1939

11. **Levy RI, Rifkind BM:** Diagnosis and management of hyperlipoproteinemia in infants and children. *Am J Cardiol* 31:547, 1973

12. **Breckenridge WC, Little JA, Steiner G, Chow A, Poapst M:** Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-11, *N Engl J Med* 289:1265, 1978

13. **Connelly PW, Maguire GR, Hofmann T, Little JA:** Structure of apolipoprotein C-11 Toronto, a non-functional human apolipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:270, 1987

14. **Bürger M, Grütz O:** Über Hepatosplenomegale Lipoidose mit Xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. *Arch Dermatol Syph* 166:542, 1932

15. **Havel R, Gordon RS Jr:** Idiopathic hyperlipemia: metabolic studies in an affected family. *J Clin Invest* 39:1777, 1960

16. **Lees RS, Wilson DE, Schoenfeld G, Fleet S:** The familial dyslipoproteinemias. *Prog Med Genet* 9:237, 1973

17. **Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WE, Bierman EL, Motulsky AG:** Hyperlipidemia in coronary heart disease. *J Clin Invest* 52:1544, 1973

18. **Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Groszek E, McDonald GB:** Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 24:147, 1983

19. **Havel RJ:** Familial disbetalipoproteinemia. New aspects of pathogenesis and diagnosis. *Med Clin N Am* 66:441, 1982

20. **Schaefer EJ, Gregg RE, Ghiselli G, Forte TM, Ordovas JM, Zech LA:** Familial apolipoprotein E deficiency. *J Clin Invest* 78:1206, 1986

21. **Cabin HC, Schwartz DE, Virmani R, Brewer HB, Roberts WC:** Type III hyperlipoproteinemia. *Am Heart J* 102:830, 1981

22. **Castelli WP:** The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 112:432, 1986

23. **Brunzell JD, Austin MA:** Plasma triglyceride level and coronary artery disease. *N Engl J Med* 320:1273, 1989

24. **Freedman DS, Gruchow HW, Anderson AJ, Rimm AA, Barboriak JJ:** Relation of triglyceride level to coronary artery disease. *Am J Epidemiol* 127:1118, 1988

25. **Criqui MH, Heiss G, Cohn R, Cowan LD, Suchindran CM, Bagdiwala S:** Triglycerides and coronary artery disease mortality. *CVD Epidemiol Newsletter* 41:13, 1987

26. **Carlson LA, Bottiger LE:** Risk factors for ischaemic heart disease in men and women. *Acta Med Scand* 218:207, 1985

27. **Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis Society.** *Eur Heart J* 8:77, 1987

28. **Recognition and management of hyperlipidaemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society.** *Eur Heart J* 9:571, 1988

29. **Monk JP, Todd PA:** Bezafibrates: a review. *Drugs* 33:539, 1987

30. **Kesaniemi YA, Grundy SM:** Influence of gemfibrozil and clofibrate on metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in man. *JAMA* 251:2241, 1984

31. **Blane GF:** Comparative toxicity and safety profile of fonofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med* 83(Suppl 5B): 26, 1987

32. **Coronary drug project research group:** clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 231:360, 1975

33. **Gürakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB:** Levels of lipoprotein Lp (a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 57:293, 1985

34. **Alberts AW:** HMG-CoA reductase inhibitors The development. *Atherosclerosis Rev* 18:123, 1988

35. **Yetiv JZ:** Clinical application of fish oils. *JAMA* 260:665, 1988