

# Türk Yetişkinlerinde Dislipidemik Hipertansiyon: Yaygınlığı ve Koroner Riske Bindirdiği Yük

Prof. Dr. Altan ONAT, Dr. Sadık TOPRAK, Uz. Dr. Köksal CEYHAN, Prof. Dr. Vedat SANSOY  
Türk Kardiyoloji Derneği, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

## ÖZET

Yetişkinlerimizde dislipidemik hipertansiyonun (DH) yaygınlığını ve koroner risk yüklemesindeki rolünü araştırmak üzere, TEKHARF 2000/01 yılı takibine ilişkin veritabanı incelendi. Popülasyon örnekleme, ölçümler ve tanımlar daha önce yayınlanmıştı. Kan basıncı sistolik <130 ve diyastolik <85 mmHg bulunan ve antihipertansif ilaç kullanmayan bireyler normotansif olarak nitelendirildi. Geriye kalan hipertansif bireylerden DH tanımı için, Amerikan NCEP kılavuzunda metabolik sendromla (MS) ilgili olarak kan basıncı, trigliserid ve HDL-kolesterol için öne sürülen kriterler ele alındı; kan basıncı yüksek-normal ya da hipertansif değerler gösteren, ama trigliserid ve HDL-K düzeyleriyle ilgili her iki kriteri doldurmayan kişiler ise "basit hipertansif" ya da kısaca hipertansif olarak tanımlandı.

DH, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerimizin %20'sinde, kadınlarımızın %21'inde tesbit edildi; tüm hipertansiyonluların %35'ini oluşturdu. Basit hipertansiyonlulara kıyasla, DH'da bel çevresi, açlık serum insülin, apolipoprotein (apo) B, HDL-dışı kolesterol düzeylerinin ve total kolesterol/HDL-kolesterol oranının yüksekliği göze çarptı. Kadınlarda basit hipertansiyonlularla benzer yaşta, erkeklerde 5 yaş daha genç ortaya çıkan DH, tanım gereği, MS ifade ediyordu. DH'lu erkekler tüm MS'luların 5/8'ini, DH'lu kadınlar 4/9'unu teşkil etti. Diyabet veya glukoz intoleransı, DH'da iki kata yakın daha sık rastlandı. Basit hipertansiyonlulara kıyasla, DH'da prevalan koroner hastalık olasılığı kadınlarda sadece %23, erkeklerde %100 daha yüksekti. DH'un yaygınlığı sonucu, ülkemizdeki tüm koroner hastaları arasında DH'dan kaynaklananların payı %33 bulundu. DH'lular arasında total kolesterol'ün >200 mg/dl ya da apo B'nin (130 mg/dl veya CRP'nin (4 mg/L olması kriterleri aracılığıyla, prevalan KKH olasılığını %94'lük negatif öngördürücü değer ve %50'yi aşan doğrulukla belirlemenin mümkün olduğu anlaşıldı.

Sonuç olarak KKH'na yakalanan Türk yetişkinlerinin önemli bir bölümünün altında yattığı ve 5 milyonu aşkın kişide var olduğu tahmin edilen DH, yaştan bağımsız biçimde normotansif bireylere göre iki kat fazla, basit hipertansiflere kıyasla erkeklerde %52'lik ilave bir koroner risk bindirmektedir. DH'da prevalan yüksek KKH olasılığı için, total kolesterol >200 mg/dl'lik sınırı (ya da apo B veya CRP'yi) içeren kriterleri birer "screening" test olarak kullanılabilir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 402-409*

**Anahtar kelimeler:** Dislipidemi, HDL-kolesterol, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, trigliserid

Halkımızda metabolik sendromun (MS) çok yaygın ve KKH oluşumunda özel bir yeri olduğu TEKHARF çalışmasına dayanarak yakın bir zaman önce ortaya konduktan (1) sonra, MS'un özel bir alt grubu olan dislipidemik hipertansiyonun (DH) yetişkinlerimizin aterogenezeine ilişkin rolünü belirlemek ilginç olacaktır. Koroner kalp hastalığı (KKH) riskini anlamlı ölçüde yükselten MS'da, DH'un bu husustaki payının ne olduğu iyi bilinmemektedir.

DH terimi ilkin 1988 yılında Williams ve ark.(2) tarafından ailevi DH için kullanılmıştı. ABD'nin Utah eyaletinde aileleri incelemelerinde esansiyel hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %12'sinde buldukları bir sendrom için uygulanmıştı. Tanımı, popülasyonun uç yüzde 10'una ait kriterler uygulanmakla birlikte, insülin-direncine ilişkin dislipideminin (yüksek trigliserid [Tg], düşük HDL-kolesterol) yanısıra, LDL-kolesterolün de içerilmesine seçenek veriyordu (3). Popülasyona-dayalı yöntemle, aynı eyaletteki koroner hastalıklı ailelerin dislipidemileri arasında HDL-kolesterol ve Tg anormalliklerinin, LDL-kolesterol anormalliğine kıyasla iki kat daha sık olduğunu da bildirmişlerdi (4). MS kriterleri arasına da 1990'lı yıllarda giren LDL-kolesterol, geçen yıl yayımlanan revizyonlu NCEP kılavuzunda (ATP III) (5) MS için şart koşulmadı. Halkımızda görülen dislipideminin büyük çoğunluğunun yalnız insülin-direncine ilişkin dislipidemi olması gerekçesiyle de, eldeki çalışmada DH, ailevi nitelikte sınırlı kalmaksızın, hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düşüklüğü eşliğindeki sistolik ve/veya diyastolik kan basıncında yükseklik olarak alınmaktadır. MS'a yakınlığı bilinen DH'un üç öğesinin kriterleri olarak, yeni (ATP III) kılavuzunun (5) ilgili ölçütleri uygulanmaktadır.

Bu tanımı kullanarak TEKHARF veritabanınının incelenmesi şu 6 amacı gütmekteydi: DH'un a) erişkin popülasyonundaki sıklığını, b) basit hipertansiyonlu kişilerden farklarını, c) metabolik sendromla ve d) prevalan KKH olasılığı ile ilişkisini belirlemek, e)

Alındığı tarih: 13 Mayıs, kabul tarihi: 21 Mayıs 2002  
Yazışma adresi: Prof. Dr. Altan Onat, Nispetiye cad. 37/24, Etiler 80630 İstanbul Tlf: (0212) 351 6217 Faks: (0212) 351 4235  
E-posta: tkd@ixir.com

DH kökenli KKH'nın halkımızdaki tüm KKH içeri-  
sindeki payını tahmin etmek ve f) koroner riski  
DH'da daha iyi öngörebilecek ölçütleri araştır-  
mak.

## YÖNTEM ve POPÜLASYON

### İzlenen kişiler ve ölçümler

Bu çalışmanın örneklemini, 2000/01 yıl taramalarında mu-  
ayene edilen 2557 kişi (1250 erkek ile 1307 kadın) oluş-  
turdu. Bunlardan tok karnına gelmeleri nedeniyle trigliserid  
düzeyi belirlenmemiş olan bireyler çıkarılınca, 1860  
kişi (887 erkek ile 973 kadın) kaldı. Yaşları 30 ve üzerinde  
idi. Kan yağları sahada Reflotron cihazı ile kuru kimya  
yöntemi ile tayin edildi. Trigliserid değerleri 400 mg/dl'nin  
altında olan kişilerde, LDL-C Friedewald yöntemi ile he-  
sapla bulundu. Kanda glukoz Reflotron cihazı ve Roche  
Diagnostics kitleriyle ölçüldü. Lipidler, HDL-K ve glukoz  
için kan örneklerinin rastgele %5-6'lık bir bölümünde İst-  
anbul'da bir referans laboratuvarında validasyonu ve buna  
ilişkin gerekli ayarlama yapıldı. Apo AI ve apo B sahada  
Behring kitleri ile Behring türbidometresi ile ölçüldü ve  
rastgele %5-6'lık bir bölümü Ankara'da bir referans labo-  
ratuarında valide edildi. Venöz kan C-reaktif protein  
(CRP) için düz, fibrinojen için sitratlı, kan yağları için ED-  
TA'lı olarak alındı ve bir saat geçmeden dakikada 2000 de-  
virde 15 dakika santrifüje edilerek şekilli elemanlardan ayrıldı.  
CRP ve fibrinojen için numuneler 2-5°C'lik ortamda  
24 saat içinde İstanbul'da çalışılacak laboratuvara iletildi.  
Hemen incelenmeyecek olan numuneler -80°C'da bekletildi.  
CRP Behring nefelometresi ile immunonefelometrik  
yöntemle, fibrinojen ise Clauss yöntemiyle Stago Fibrin-  
rest kiti ve Stago koagülometresi ile tayin edildi. Serum  
insülin konsantrasyonları kemilüminesan immunometrik  
yöntemle ölçüldü.

Kan basıncı hasta beş dakika dinlendikten sonra oturma  
pozisyonunda sağ koldan 3 dakika ara ile 2 kez ölçüldü ve  
ortalaması alındı. Bel çevresi ve kalça genişliği sadece iç  
çamaşır ile ayakta ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının boyun  
karesine bölünmesi ile (kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. Kardiyovaskü-  
ler sistem fizik muayene ve istirahat EKG'ı ile tarandı.

Kesin KKH tanısı için: a) yeni miyokard infarktüsü  
(anamnez veya EKG sekeli), b) erkeklerde tipik angina, c)  
miyokard iskemisi (4.1-2, 5.1-2 veya 7.1 Minnesota kodla-  
rı (6)) veya d) yeni hastalık için koroner bypass ya da int-  
rakoroner girişim yapılmış olması; şüpheli KKH: a) meno-  
pozda ya da 45 yaş üzeri olma şartı aranan kadınlarda tek-  
başına tipik angina, b) erkeklerde atipik angina, c) her iki  
cinsiyette eski taramalarda tipik angina öyküsü elde edil-  
mişken, son taramada bunun yok olarak ya da atipik olarak  
değerlendirilmesi kriterleri alındı. Kadınlarda atipik angina  
varlığı (iskemik EKG değişiklikleri ile desteklenmeme-  
si durumunda) KKH olarak sayılmadı. Çalışma örnekle-  
minde şüpheli KKH tanısı 20 kişiye konulmuştu.

### Tanımlar

DH tanısı için, serumda HDL-K düzeyinin erkekte <40  
mg/dl, kadında <50 mg/dl, trigliseridlerin >150 mg/dl, kan  
basıncının sistolik  $\geq$ 130 veya diyastolik  $\geq$ 85 mmHg bulun-

ması ya da - kan basıncı normal olmakla beraber - antihi-  
pertansif ilaç tedavisi alıyor olmak şartı koşuldu. Sonuncu  
koşul, 27'si erkek olan 55 kişide (kohortun %3'ünde) bu-  
lundu.

Metabolik sendrom hususunda, DH için yukarıda sıralanan  
3 kritere ilaveten bel çevresi ölçütü ile diyabet ya da glu-  
koz intolerans varlığından herhangi üçünün birarada bu-  
lunması şartı (5) arandı. Abdominal obeziteyi yansıtmak  
üzere, bel çevresi için erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88  
cm kriterleri uygulandı.

Kan basıncı yüksek normal ya da hipertansif değerler gös-  
teren, ama trigliserid ve HDL-K düzeyleriyle ilgili her iki  
kriteri doldurmayan kişiler "basit hipertansif" ya da kısaca  
hipertansif olarak nitelendirildi.

Normotansif bireyler, kan basıncı sistolik <130 ve diyasto-  
lik <85 mmHg bulunan ve antihipertansif ilaç kullanma-  
yan bireylerden oluşuyordu.

Diyabet ve glukoz intoleransı için Dünya Sağlık Örgü-  
tünün kriterlerine uyuldu. Bir hekim tarafından diyabetik  
oldukları kendilerine bildirilen kişiler, açlık kan şekeri  
 $\geq$ 140 mg/dl, ya da postprandiyal 1.5 ila 2.5 saatler arasın-  
daki değeri 200 mg/dl'yi aşan kişiler diyabetli kabul edildi.  
Açlık kan şekeri 120-139 mg/dl, ya da postprandiyal kan  
şekeri 140-200 mg/dl bulunan bireyler glukoz intoleranslı  
olarak sayıldı.

İstatistik değerlendirmede grupların ortalama değerleri ve  
sapması arasındaki farkta anlamlılık önce tek-yönlü Anova  
testi ile denetlendi. Anlamlı bulunan değişkenlerde para-  
metrelerin gruplar arasındaki birbiriyle karşılaştırılması  
Tukey HSD post hoc testleriyle incelendi. Trigliserid, in-  
sülin ve CRP değerleri normal dağılım göstermeyip sağa  
kaymış olduğu için, log transformasyonu ile normalize  
edilerek çoklu karşılaştırıldı. Bağımlı değişken olan koro-  
ner morbidite, multipl lojistik regresyon yöntemiyle yaş  
ayarlaması yapılarak değerlendirildi. İstatistikler SPSS-10  
Windows paket programı kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

### A. Dislipidemik hipertansiyonun sıklığı ve diğer altgruplardan farklılıkları

DH'a 181 erkekte (%20.4) ve 200 kadında (%20.6)  
rastlandı. Yaş ortalamaları ile diğer 16 risk paramet-  
resinin ortalama değerleri erkekler için Tablo 1'de,  
kadınlar için Tablo 2'de sunulmaktadır.

Görüldüğü gibi, daha düşük sistolik kan basıncına  
sahip DH'lu erkeklerde hipertansif *erkek*lere göre  
kaydedilen anlamlı ortalama farklar arasına başta 5.5  
yaş genç olmaları, bel çevresinin 3.2 cm geniş, apo  
B 22 mg/dl, HDL-dışı kolesterolün 24 mg/dl yüksek,  
TK/HDL-K oranının da 2 birim yüksek olması giri-  
yordu. Ortanca açlık insülin düzeyi 2 mIU/L, CRP  
geometrik ortalaması 0.5 mg/L yüksekti.

Tablo 1. Lipid ve kan basıncı gruplarına göre 887 erkekte bazı parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları

	Dislipidemili HT			Hipertansif			Normotansif		
	n	Ort	SD	n	Ort	SD	n	Ort	SD
Sistolik kan basıncı (mmHg)		140.7	19.4		145.2	19.02		112.6	9.5
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		90.1	10.2		88.5	11.79		73.3	7.2
Trigliserid* (mg/dl)		244.1	1.4		106.3	1.5		131.3	4.7
HDL kolesterol (mg/dl)		30.6	5.2		42.4	12.68		36.3	9.3
Yaş	181	51.8	11.2	300	57.3	12.8	406	45.9	11.0
Bel çevresi (cm)		94.3	10.8	299	91.1	9.89	405	87.1	9.2
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	97	30.2	3.9	162	27.5	4.05	204	26.4	3.7
Total kolesterol (mg/dl)		197.2	35.9		185.1	37.54		181.9	37.5
LDL kolesterol (mg/dl)		114.2	32.8		119.5	31.84		115.1	31.8
TK/HDL-K		6.59	1.4		4.62	1.26		5.30	1.60
ApoA1 (mg/dl)	100	127.7	30.5	146	131.7	32.01	170	123.4	31.4
ApoB (mg/dl)	127	133.7	61.7	188	111.6	37.08	225	112.2	39.8
HDL dışı kolesterol (mg/dl)		166.6	34.9		142.6	35.11		145.6	37.8
Glukoz (mg/dl)	92	97.4	46.9	141	85.8	30.46	193	81.3	26.3
Fibrinojen (g/dl)	139	3.19	1.3	227	3.08	1.09	303	2.93	0.96
CRP* (mg/L)	115	2.28	3.1	212	2.16	3.55	279	1.71	3.24
İnsülin* (mIU/L)	76	10.52	2.0	125	7.10	1.76	153	6.17	1.55

\*log-transformasyonlu değerler

DH'lu kadınlar basit hipertansiyonlu kadınlara göre anlamlı yaş farkı göstermedi. Anlamlı farklar arasında, bel çevresinin 3.4 cm geniş, apo B'nin 26 mg/dl, HDL-dışı kolesterolün 32 mg/dl, TK/HDL-K oranının da 1.7 birim yüksekliği girdi. DH'lu kadınlarda ortanca açlık insülin düzeyi 2.2 mIU/L, CRP geometrik ortalaması 1.55 mg/L yüksekti.

## B. DH'da metabolik sendromla ilişki ve koroner hastalık olasılığı

DH'lu ve diğer erkek ve kadın gruplarında eşlik eden KKH, MS ve diyabet/glukoz intolerans sıklıkları Tablo 3'te sunulmaktadır. Tanım gereği, tüm DH'lulara MS varken, basit hipertansiflerden her 2-4 yetişkinden birinde, ve normotansiflerin onda birinde MS bulunuyordu. Glukoz intoleransı dahil diyabet de DH'da - diğer iki gruba kıyasla - en az 2 kat daha sık kaydedildi.

Prevalan KKH ve "sağlıklı" gruplarındaki erkek ve kadınlarda gözlemlenen DH'luların ortalama yaşları, KKH yüzdesi ve kaba odds oranları da Tablo 3'te bildirilmektedir. Normotansif, hipertansif ve DH

gruplarında yaş-ayarlı OR sırasıyla erkekte 1, 1.54 ve 3.07, kadında 1, 2.90 ve 3.57 dolayında bulundu (Şekil 1).

## C. Basit hipertansiyon grubundaki koroner risk

Tablo 3'te görüldüğü gibi, basit hipertansif kişilerde yaş-ayarlı koroner olasılık her iki cinsiyette benzerdi, oysa normotansif gruba göre yaş-ayarlı koroner olasılık hayli farklıydı (OR erkeklerde 1.54, kadınlarda 2.90). Diğer bir deyişle basit hipertansiyon kadınlarda riski daha fazla artırıyor. Bu gruptaki fertlerin ancak 1/4'ünde lipid anormalliği bulunmuyor, 3/4'ünde trigliserid ya da HDL- veya LDL-kolesterol anormalliği hipertansiyona izole biçimde eşlik ediyordu. Ama lipid profili tamamen normal olan hipertansiyonlulara bile KKH morbiditesi kadın ve erkeklerde %11 ile %14 arasında orta bir düzeyde seyrediyor, lipid bozukluğunun eşliği bu riske sadece az miktarda katkıda bulunuyordu.

## D. Normotansif grupta dislipidemi altgrubu

Normotansif grupta dislipideminin KKH ve bazı parametreler üzerine etkisi incelendi. Bu grupta erkek-

**Tablo 2. Lipid ve kan basıncı gruplarına göre 973 kadında bazı parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları**

	Dislipidemili HT			Hipertansif			Normotansif		
	n	Ort	SD	n	Ort	SD	n	Ort	SD
Sistolik kan basıncı (mmHg)		156.6	26.6		152.2	24.5		113.5	9.1
Diastolik kan basıncı (mmHg)		92.1	13.4		91.0	12.5		73.9	6.7
Trigliserid* (mg/dl)		228.5	1.4		101.2	1.4		103.3	1.6
HDL kolesterol (mg/dl)		37.8	6.87	409	48.9	11.5		44.7	10.9
Yaş	200	54.7	11.6	411	53.9	12.1	362	43.5	10.2
Bel çevresi (cm)		96.8	10.0	410	93.4	10.2	360	86.0	10.3
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	107	32.1	5.5	221	30.1	5.4	193	27.7	4.6
Kolesterol (mg/dl)		215.9	38.5		194.6	39.1		184.2	36.4
LDL kolesterol (mg/dl)		129.3	36.1		124.5	34.9		116.2	31.7
TK/HDL-K		5.86	1.37	409	4.15	1.07		4.33	1.25
ApoA1 (mg/dl)	97	138.0	31.5	206	144.9	31.4	151	138.4	30.5
ApoB (mg/dl)	139	140.1	56.1	271	114.2	39.8	199	112.6	50.1
HDL dışı kolesterol (mg/dl)		178.1	36.8		146.0	37.8		139.5	35.9
Glukoz (mg/dl)	100	95.6	41.7	212	84.9	31.4	180	80.8	31.0
Fibrinojen (g/dl)	145	3.32	1.03	320	3.29	1.05	262	3.15	0.99
CRP* (mg/L)	130	3.81	2.75	277	2.47	3.31	251	1.49	3.16
İnsülin* (mIU/L)	84	10.22	1.60	168	7.74	1.60	149	6.75	1.58

\*log-transformasyonlu değerler

lerin %17'si (67'si), kadınların da %20'si (72'si) kan basıncının yanısıra, lipid ve lipoproteinler açısından da tamamen normaldi. Bir tek erkek dışında KKH'ya rastlanmadı. Kaba KKH olasılığı erkek ve kadınlarda %1.5 ve %0 kadar düşüktü. Bu grubun çoğunda geçerli olan lipidlerde kısmi bozukluğun eşlik etmesi durumunda, bu olasılıklar sırasıyla %3.5 ve %2.3, insülin direnci tipinde dislipidemi eşlik etmesi durumunda da %7.3 ve %4.3 bulundu. Bu tür dislipidemi tansiyonu normal olan yaklaşık her 3 erkeğin ve her 5 kadının birinde gözlemlendi.

Dislipidemili normotansiflerde ortalama apo B ve - kadınlarda - CRP konsantrasyonları yüksekti.

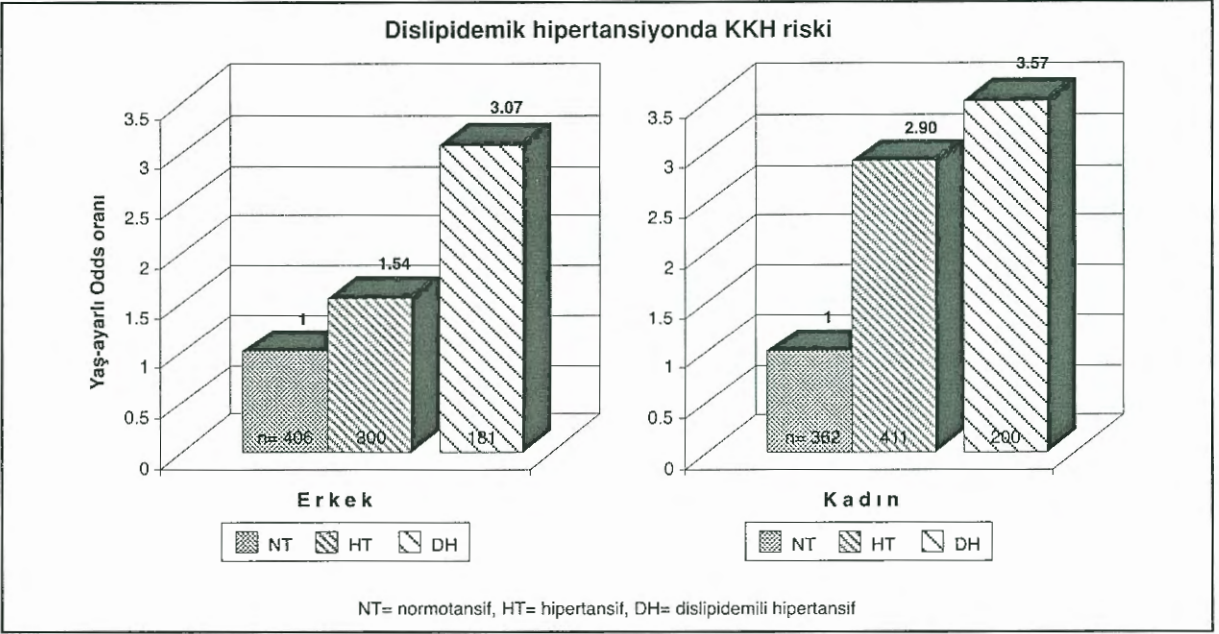
#### E. DH'da yüksek KKH olasılığı için ölçütlerin araştırılması

Örneklemede KKH tanısı konmuş olan 182 bireyin %33'ünde (60'ında) DH tanısı da kondu (Şekil 3 ve Tablo 3). DH'da yüksek riski belirleyen etmenler yaş, total kolesterol, apo B, CRP ve insülin düzeyleri idi. Bunlardan apo B'nin  $\geq 130$  mg/dl veya CRP'nin

$\geq 4$  mg/L olması durumu, eşlik eden KKH olasılığına %50'yi aşan bir doğruluk oranıyla işaret etmekteydi.

Anılan iki değişkenden birinin kanda ölçümü yapılmış DH'lu 161 erkekte apo B veya CRP kriteri doldurulan 76 kişiden 17 hasta belirleniyordu (toplam 26 hastada %65 duyarlık). KKH bulunmayan 135 DH'lu erkekte %56'sında (= 76/135) her iki test normaldi. Yaşın eklenmesi ilave bilgi sağlamıyordu. Kanda apo B veya CRP ölçümü yapılmış DH'lu 177 kadında bu iki kriterin doldurulduğu 101 kişiden 19 hasta belirleniyordu (toplam 26 hastada %73 duyarlık). KKH bulunmayan 151 DH'lu kadından %46'sında (=69/151) her iki test normaldi. Toplu değerlendirilmede bu kriterin duyarlılığı %74, özgüllüğü %52, pozitif öngördürücü değeri %17, negatif öngördürücü değeri %94, toplam tanı değeri %55 idi. Yaşın eklenmesi ilave bilgi sağlamıyordu.

Dislipidemik HT'lu birinde yüksek risk için  $\geq 200$  mg/dl'lik total kolesterol sınırı kullanıldığında, 381 DH'lu erkek ve kadından bu kriteri dolduran 207 kişi içerisinde 44 hasta belirleniyordu (toplam 60 hastada %73 duyarlık). Özgüllük hesaplamasında KKH bu-



Şekil 1. Örnekleme eşlik eden koroner hastalık olasılığını, erkek ve kadınlarda yaş-ayarlı odds oranı olarak simgeleyen grafik.

Tablo 3. Değişik gruplarda KKH, metabolik sendrom ve glukoz intoleransı sıklığı

	Normotansif			Hipertansif			Dislipidemik HT		
	n	Sayı	%	n	Sayı	%	n	Sayı	%
<i>Erkek</i>	406			300			181		
KKH		19	4.7		46	15.3		31	17.1
Yaş ayarlı KKH olasılığı (OR)	1			1.54	(0.84-2.84)		3.07	(1.63-5.79)	
Metabolik sendrom		33	8.1		64	21.3		173	95.6
DM/Gİ		14	3.4		27	9.0		25	13.8
Yaş ortalaması		45.9			57.3			51.8	
<i>Kadın</i>	362			411			200		
KKH		8	2.2		49	11.9		29	14.5
Yaş ayarlı KKH olasılığı (OR)	1			2.90	(1.31-6.41)		3.57	(1.55-8.23)	
Metabolik sendrom		41	11.3		193	47.0		198	99.0
DM/Gİ		17	4.7		31	7.5		31	15.5
Yaş ortalaması		43.5			53.9			54.7	

İnmayan 174 DH'lu yetişkinden %91'inde (=158/174) total kolesterol normaldi (<200 mg/dl). Toplam tanı değeri %53 bulundu. Kriterin kaba odds oranı 2.5 kat idi.

## TARTIŞMA

Bu çalışma DH'a, yaşı 30'u aşkın erişkinlerimizin %20,5'unda, yüksek-normal tansiyonlular dahil, tüm hipertansiyonlu kişilerin %35'inde, yani tahminen

5.2 milyon yetişkinimizde rastlandığını ortaya koymuştur. Başka toplumlarda karşılaştırmaya elverişli veriler azdır; sadece ABD'de ailevi DH'un tüm hipertansiyonlu fertlerin yaklaşık %12'sinde, ailevi hipertansiyonluların %48'inde gözlemlendiği (2,3) bildirilmiştir. Anılan incelemede yüksek LDL-kolesterol düzeyi de dislipidemi tanımı içine alınmıştı. Öte yandan, hipertansif kişilerin %50'sine kadar varan bir oranında insülin direncinin bulunduğu beyan edilmiştir (7). Ancak, ailevi kökenli olmayanların ve

hipertansiyon kriteri olarak yüksek-normal değerlerin de içerildiği çalışmamızdaki DH sıklığını isabetle değerlendirebilmek sınırlıdır. ABD'nin New England bölgesindeki kesitsel bir taramada, DH'un %15 bulunduğu açıklanmıştır (8). LDL-kolesterol ile hipertansiyon ölçütleri incelememizdekinden biraz farklıydı. Optimal kan basıncına kıyasla, yüksek-normal kan basıncına erkek ve kadınlarda 1.6-2.5 kat kardiyovasküler riskin eşlik ettiği Framingham çalışmasında (9) yeni olarak bildirildiğine göre, DH için ele alınan tanımı mantıki olarak irdeleyebiliriz.

DH'ü basit hipertansiyondan ayıran unsurların insülin direnciyle ilgili olduğu bu çalışmada açıklığa kavuşmuştur. Ortalama LDL-K fark göstermezken, total kolesterol düzeyleri DH'da basit hipertansiyondakinden her iki cinsiyette 12-21 mg/dl kadar yüksekti. Bel çevresinde fark nisbeten az da olsa, açlık insülin, apo B ve CRP düzeyleri DH'lu erkek ve kadınlarda basit hipertansiyonlulardakine göre %20'yi aşan bir şekilde yüksekti. Bu da DH'un MS'un bir parçası olmasının sonucudur, zira TEKHARF kohortuyla ilgili olarak daha önce yayınladığımız çalışmada MS'da (1) da insülin, apo B ve CRP düzeylerinin yüksek seyrettiği gösterilmişti. Anılan gözlem aynı zamanda DH'lu kişilerde küçük yoğun LDL parçacıklarının fazla olduğunun dolaylı bir kanıtıdır, çünkü küçük yoğun LDL parçacıklarının göstergesi olarak plazma açlık trigliseridlerinin >150 mg/dl ile birlikte apo B'nin >120 mg/dl oluşu alınmaktadır (10).

DH'da hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunan etkenler arasında, endotelyumun nitrik oksid sentezi ya da salgılamasının, insülin direnci sonucu azalması girmektedir (11). Obez hipertansiyonlu kişilerin plazmalarında oleik ve linoleik asid gibi, esterleşmemiş yağ asidlerinin düzeyleri yüksektir. Bu yağ asidleri insülin tarafından bastırılmaya karşı dirençlidir; bu da endotel hücrelerindeki NOS aktivitesini baskılamak suretiyle damarlarda endotelyuma-bağlı gevşemeyi azaltır (12). Kanda esterleşmemiş yağ asidleri fazlalığının zamanla kan basıncında yükselmeye sürüklediği Paris Prospektif Çalışması'nda gözlemlenmiştir (13).

Kanda lipid, özellikle HDL-K ile trigliserid, anormalliklerinin ailenin birden fazla ferdinde çok sık rastlandığı gözlemine dayanarak, Hunt, Williams ve ark (14) ailevi DH'un ailevi kombine dislipidemi (AKD) ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Ailevi

DH bulunan 63 hastadan 19'u AKD kriterlerini doldururken, 44'ü bunları karşılamamıştır. Normolipidemik hipertansiyon grubuna göre, her iki grubun da apo B düzeyleri yüksek ve küçük, yoğun LDL parçacıkları fazla idiye de, AKD kriterlerini dolduranların apo B ve açlık insülin konsantrasyonları daha yüksek, diğerlerinin santral obezitesi daha belirgin, trigliseridleri daha yüksek ve HDL-kolesterol düzeyleri daha düşüktü. AKD'de sistolik hipertansiyonun gelişme olasılığının, eşlerden oluşan kontrol bireylerine kıyasla 2 kattan fazla olduğunu ve bu gelişimi öngördüren etkenler arasında, yaş, bel çevresi ve hiperlipideminin girdiğini Keulen ve ark.(15) saptamışlardır. Yine Hollandalı AKD'li aile fertlerinde yapılan genetik incelemelere göre (16), kromozom 4 üzerinde sistolik kan basıncı gelişme olasılığını dört kat artıran bir lokus bulunmuş, bu lokusun plazma serbest yağ asid konsantrasyonlarını da yükselttiği açıklanmıştır. Ayrıca, sistolik kan basıncının kanda apo B düzeyi ile bağ sergileyen bir lokus da kromozom 19p üzerinde tesbit edilmiştir (16). Bu genetik gözlemler, hem kan basıncını, hem de plazma lipidlerini etkileyebilen birden fazla sayıda genetik etkenlerin varlığını göstermektedir.

Örneklemimizdeki koroner hastalarının %33'ünün altında yatan sürecin DH olduğu gözlemi ekstrapole edildiğinde, 720 bin kadar Türk yetişkininde KKH'ndan DH'nın sorumlu tutulabileceğini öne sürmek uygun olur. Bu bulgu, aynı zamanda MS'un en önemli parçasının DH olduğu sonucuna ulaştırmaktadır. Halk sağlığı açısından DH'un yaygınlığı, bu durumun zamanında tanınarak KKH'dan korunma önlemlerine erken başlanmasının ve koroner hastalık gelişmiş olanlarda sekonder önlem ve tedavinin kritik önemini vurgulamaktadır.

DH'lu kişilerde KKH eşliğini işaret edebilecek iki basit kan tahlilinin pratik yararlılığı inkar edilemez. Plazma duyarlı CRP ve apo B halen birçok laboratuvarıda 10 milyon lira gibi bir bedelle yapılabildiğine göre, DH'da, özellikle 45 yaşını geçkin erkek ve menopozal kadınlarda bu test sonuçlarına göre, yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak antihipertansif ve lipid düşürücü ilaç tedavisini daha agresif biçimde yürütme kararına geçilebilir. Bu grupta yüksek risk için daha basit bir kriter total kolesterolün  $\geq 200$  mg/dl olmasıdır, ki DH'lu bireyde bu durum %53'lük bir tanı değeri ile yüksek riske işaret eder ve ilaç tedavisinin de eklenmesini telkin eder. DH'lu bir kişide to-

**Tablo 4. Dislipidemik hipertansiyon ve metabolik sendromun Türk erişkinlerindeki tahmini yaygınlık ve KKH payları**

	Birey sayısı milyon	KKH'lı sayısı bin	KKH payı %
Yüksek riskli DH	2.8	530	24
Dislipidemik hipertansiyon	5.2	720	33
Yüksek riskli MS	3.2	820	37
Metabolik sendrom	9.2	1160	53

tal kolesterolün bu düzeyde bulunması, LDL kolesterolün de genelde  $\geq 130$  mg/dl olduğunu ifade eder ve - kılavuzlara göre - orta veya yüksek risk varlığında statin tedavisinden yarar beklenir.

Acaba DH'daki yüksek risk kriterleri, daha önce yayınlanan ve Türk Kardiyoloji Derneği kılavuzuna halen alınması düşünülen MS'daki yüksek risk kriterlerine bir avantaj sağlar mı? MS'de yaşın  $\geq 50$  ve de kadında TK/HDL-K oranının  $\geq 5$  olmasının öngörü değeri %64 olarak hesaplanmıştı. Bu rakamın DH'da %53 olması yaklaşık denklik ifade etmektedir. Üstelik, Tablo 4'te bildirilen tahmini yaygınlık ve kapsanan koroner hasta sayısının MS'da daha yüksek olması, MS kriterlerinin lehine kabul edilebilir. Ancak, DH kriterleri bel çevresini ve özellikle bozulmuş glukoz tolerans durumunu bilmeden de uygulanabileceğinden, daha pratik bir yaklaşımdır. İki kriterin birbirini dışlaması gerekmez, her ikisinden birinin varlığında ilaç tedavisine başlama açısından yararlı bilgi sağlanabilir.

Helsinki Kalp Çalışmasının plasebo kolundaki dislipidemili erkekler üzerinde antihipertansif tedavinin etkisi prospektif biçimde incelendiğinde, fatal ve fatal olmayan KKH riskinin başarılı antihipertansif tedavi gören dislipidemili erkeklerde (HDL-kolesterol ve trigliseridler üzerine yaptığı sakıncalı etkiye rağmen) yaklaşık yarı yarıya azaltılabildiği ortaya konmuştur (17). Bu da halkımızda MS'un unsurları arasında KKH olasılığını temelde sistolik kan basıncı ile glukoz intoleransının etkilediğine ilişkin gözlemlimizle (18) uyum halindedir, ve tansiyon düşürücü tedavinin öneminin altını çizmektedir.

Sonuç olarak, insülin direnci sonucu geliştiğine inanılan dislipidemik hipertansiyonun 5 milyonu aşkın Türk yetişkininde var olduğu tahmin edilmektedir. KKH'na yakalanan yetişkinlerimizin üçte birinin altında yatan DH, yaştan bağımsız biçimde normotan-

sif bireylere göre iki kat fazla, basit hipertansiflere kıyasla erkeklerde %52 fazla bir koroner risk eklemektedir. DH'da prevalan KKH olasılığı, total kolesterol  $>200$  mg/dl'lik sınırı (ya da apo B  $\geq 130$  mg/dl veya CRP  $\geq 4$  mg/L) içeren kriterleri kullanmak suretiyle, pratik bakımdan işe yarar bir doğrulukla belirlenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Onat A, Sansoy V: Halkımızda koroner hastalığın baş-suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:8-15
2. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, Stults BM, Wu LL, Hasstedt SJ, Barlow GK, Stephenson SH, Lalouel JM, Kuida H: 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
3. Williams RR, Hunt SC, Wu LL, Hopkins PN, Hassstedt SJ, Schumacher MC, Stults BM, Kuida H: Concordant dyslipidemia, hypertension and early coronary disease in Utah families. Klin Wochenschr 1990;68(Suppl) 20:53-9
4. Williams RR, Hopkins PN, Hunt SC, Wu LL, Hassstedt SJ, Lalouel JM, Ash KO, Stults BM, Kuida H: Population-based frequency of dyslipidemia syndromes in coronary-prone families in Utah: Arch Intern Med 1990; 150:582-8
5. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Publication No. 01-3670, May 2001
6. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ: Cardiovascular Survey Methods, 2<sup>nd</sup> edn. Geneva, WHO, 1982. P 124-27
7. Steinberg HO: Insulin resistance and hypertension. In Hypertension Primer. The Essentials of High Blood Pressure. Izzo JL Jr, Black HR (eds). 2<sup>nd</sup> edn. American Heart Association, Dallas TX, Lippincott, Williams & Williams, 1999, p.121-2
8. Eaton CB, Feldman HA, Assaf AR, McPhillips JB, Hume AL, Lasater TM, Levinson P, Carleton RA: Prevalence of hypertension, dyslipidemia, and dyslipidemic hypertension. J Fam Pract 1994; 38:17-23
9. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345:1291-7
10. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, et al: Familial Combined Hyperlipidemia in the 21st Century: the Barcelona Convention. Report of the 3. Workshop on FCHL. Barcelona, 3-5 May 2001

**11. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD:** Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10

**12. Egan BM:** Cardiovascular effects of fatty acids. In *Hypertension Primer. The Essentials of High Blood Pressure*. Izzo JL Jr, Black HR (eds). 2nd edn. American Heart Association, Dallas TX, Lippincott, Williams & Williams, 1999, p.35

**13. Fagot-Campagne A, Balkau B, Simon D, Warnet JM, Claude JR, Ducimetiere P, Eschwege E:** High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study. *Int J Epidemiol* 1998; 27:808-13

**14. Hunt SC, Wu LL, Hopkins PN, Stults BM, Kuida H, Ramirez ME, Lalouel JM, Williams RR:** Apolipoprotein, low density lipoprotein fraction, and insulin associations with familial combined hyperlipidemia. Study of Utah patients with familial dyslipidemic hypertension. *Arteriosclerosis* 1989; 9:335-44

**15. Keulen ET, Voors-Pette C, de Bruin TW:** Familial dyslipidemic hypertension syndrome: familial combined hyperlipidemia, and the role of abdominal fat mass. *Am J Hypertens* 2001; 14:357-63

**16. Allayee H, de Bruin TW, Michelle Dominguez K, Cheng LS, Ipp E, vantor RM, Krass KL, Keulen ET, Aouizerat BE, Lusic AJ, Rotter JI:** Genome scan for blood pressure in Dutch dyslipidemic families reveals linkage to a locus on chromosome 4p. *Hypertension* 2001; 38:773-8

**17. Manttari M, Tenkanen L, Manninen V, Alikoski T, Frick MH:** Antihypertensive therapy in dyslipidemic men. Effects on coronary heart disease incidence and total mortality. *Hypertension* 1995; 25:47-52

**18. Onat A, Ceyhan K , Başar Ö, Erer B, Sansoy V:** Metabolic syndrome: Major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels - A prospective and cross-sectional evaluation (yayına sunuldu, 2002)