

Türk Toplumunda Koroner Risk Faktörü Olarak HDL-kolesterol: Öngördürücülüğü, Belirleyicileri ve İlişkileri

Prof. Dr. Altan ONAT, Doç. Dr. Gülay HERGENÇ, Dr. Bülent UZUNLAR, Uz. Dr. Köksal CEYHAN, Dr. Hüseyin UYAREL, Uz. Dr. Mehmet YAZICI, Uz. Dr. Yüksel DOĞAN, Mehmet ÖZMAY, Dr. Sadık TOPRAK, Prof. Dr. Vedat SANSOY

Türk Kardiyoloji Derneği, Yıldız T. Üni., S. Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi, Elazığ Devlet Hastanesi, İ.Baysal Ü. Tıp Fakültesi, İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, Bakırköy Devlet Hastanesi, Adli Tıp Kurumu, İstanbul, Elazığ ve Düzce

ÖZET

Halkımızın kardiyovasküler risk profilinde en belirgin özelliği sayılabilecek serumda HDL-kolesterol (HDL-K) düzeyi dağılımı, diğer risk faktörleriyle ilişkileri, başlıca belirleyicileri ve koroner kalp hastalığı (KKH) olasılığıyla ilişkisi, TEKHARF Çalışması 2001/02 kohortunu oluşturan yaklaşık 2350 yetişkinde kesitsel biçimde incelendi. Ayrıca, gelecekteki fatal ve fatal olmayan KKH'ni öngördürmedeki rolü, KKH tanısı alanların dışlanmış olduğu TEKHARF 1997/98 kohortunu yapan 1137 erkek ve 1225 kadında araştırıldı. HDL-K genelde Reflotron cihazıyla kuru kimya yöntemiyle, 2001 yılında çöktürmesiz direkt yöntemle ölçüldü ve kohortun %6'sını aşkın bir bölümünde bir referans laboratuvarında validasyonu yapılarak değerler ayarlandı. Ortalama yaşın 52 ± 12 olduğu kesitsel incelemede, HDL-K ortalaması erkeklerde 38.0 ± 10.0 mg/dl, kadınlarda 45.3 ± 11.3 mg/dl bulundu. Yaş ilerledikçe HDL-K konsantrasyonlarında her iki cinsiyette de hafif fakat anlamlı artış kaydedildi. HDL-K erkeklerin %64'ünde, kadınların %35.5'unda 40 mg/dl'dan düşüktü.

HDL-K'ün trigiserid konsantrasyonlarıyla ters ilişkisi on-dabir dilimlerinde belirgin biçimde ortaya çıktı. Yaşı da içeren lineer regresyon yöntemiyle incelendiğinde, sigara içimi, bel çevresi, trigiserid, bedeni hareketsizlik, insülinin HDL-K'ü bastırduğu, alkol içmenin bu düzeyi artırdığı anlaşıldı. HDL-K düzeyi ile C-reaktif protein değerleri ters ilişki içindeydi. Lineer regresyon modelinin eğiminden hesaplanınca, 1 standart sapmaya karşılık gelen aşağıdaki farklar, HDL-K'de şu anlamlı ($p < 0.01$) bağımsız etkilere eşlik etmekteydi: 80 mg/dl trigiserid için HDL-K'de 1.6 mg azalma, 12 cm bel için HDL-K'de 1.33 mg/dl azalma, günde 10'dan fazla sigara içme HDL-K'de 3.16 mg/dl azalma, apo B'de 40 mg/dl için HDL-K'de 2.76 mg/dl azalma, 40 mg/dl total kolesterol için HDL-K'de 3.3 mg/dl artma. Haftada 1 alkollü içki içmeye HDL-K'de 3.5 mg/dl artma eşlik ediyordu ($p = 0.064$).

Dört yıl takipli prospektif incelemeyle ilgili lojistik regresyon analizinde, sistolik kan basıncı, sigara, total kolesterol ve diyabetin de dahil olduğu on değişkenden bağımsız olarak HDL-K'ün nisbi riski erkeklerde 0.971 ($p < 0.02$) olup kadınlarda 0.980 ile sınırda anlamlı idi. Her iki cinsiyet birlikte tutulunca, nisbi risk 0.975 bulunuyor ($p < 0.002$), bu da, 12 mg/dl'lik HDL-K azalmasının (=1

hazard ratio), fatal ve fatal olmayan olay ihtimalini %36 oranında yükselttiği anlamına geliyordu.

Sonuç olarak, halkımızın HDL-K düzeylerinin başlıca yaşam tarzı belirleyicilerinin bu düzeylerin düşüklüğündeki nisbi rolleri saptanmıştır. Şişmanlığın yanı sıra, sigara içmenin ve alkolden kaçınmanın büyük boyutta HDL-K düşüklüğüne yol açtığı görülmektedir. HDL-K düzeylerinin, gelecekteki KKH olaylarını öngördürme hususunda anlamlı bir bağımsız değişkeni temsil ettiği yargısına varılmıştır; ancak eldeki veriler bunu çok güçlü bir parametre olarak nitelendirmeye uygun görünmemektedir. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31: 9-16

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, HDL-kolesterol, koroner kalp hastalığı, risk faktörleri, sigara içimi, Türk yetişkinleri

Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğünün risk faktörleri arasında toplumumuzun en belirgin farklılaşma gösteren bir unsuru olduğu 7 yıl önce gösterilmesinden (1) beri, bir yandan nedenleri, öte yandan da etkileri üzerinde hayli durulmuştur. Nedenlerden iyi belirlenmeyen genetik faktörlerin ağır bastığı (2,3), ama çevresel etkenlerin de küçümsemeyecek ölçüde önem taşıdığı (4) öne sürülmüştür. Bu konuda ilave incelemelere kuşkusuz ihtiyaç vardır. HDL-K düzeyleri prevalan koroner kalp hastalığı (KKH) için kadında 1998 kohortunda belirleyici bulunmuş, ama bu erkekte gösterilememiştir (5,6). Üstelik, HDL-K'e ilişkin "hazard ratio"nun boyutu daha iyi nitelenmeğe değer.

Bu nedenle eldeki yazıda, yetişkin halkımızı temsil eden 2001/02 yılları kohortunda 1) cinsiyet ve yaş gruplarına özgü plazma HDL-K düzeyleri ile düşük HDL-K prevalanslarının güncel durumu, 2) bu düzeylerin, başta trigliserid olmak üzere, belirleyicileri ve bazı diğer risk faktörleriyle ilişkisi, 3) kanda HDL-K düzeylerinin KKH'ni prospektif olarak öngörüsü, kesitsel incelemede bağımsız ilişkisi ve 4)

"izole" HDL-K düşüklüğünün sıklığı belirlenmeye çalışılmıştır.

POPÜLASYON ve YÖNTEM

Taranan yerleşim birimleri ve katılımcılar

Tüm coğrafi bölgelerimizde oturan kohorttan 2001 ve 2002 yılı yazlarında muayene edilen toplam 2102 kişi HDL-K ve diğer bazı değişkenler bakımından değerlendirilmeye alındı. Ayrıca 287 erkek ve kadın TEKHARF çalışmasına 2002 yılı Ağustos'undaki taramada dahil edilmişti. Bu bireyler de güncel durumu en geniş örneklemede incelemek amacıyla alındı. 1997/98 taramasından sonra 4 yıl süreyle izlenmiş olan 1113 erkek ile 1156 kadın, HDL-K düzeylerinin müteakiben gelişen KKH hastalığını öngördürme potansiyelini incelemek amacıyla kullanıldı. Takip taramasının katılımcıları ve yöntemiyle (7,8) ve de yeni kohortun nitelikleriyle ilgili ayrıntılar (8) daha önce yayınlanmıştı.

Ölçümler ve tanımlar

Kan 10-12 saat açlık sonrası sabah alındı. HDL-K 2001 taramasında İstanbul'da çöktürmesiz direkt yöntem ile enzimatik olarak Hitachi otoanalizatörüyle, 2002 taramasında sahada Reflotron cihazı ve kuru kimya yöntemiyle ölçüldü. Kanda total kolesterol, trigliserid, ve glukoz konsantrasyonları da iki taramada farklı biçimde enzimatik teknik Hitachi otoanalizatörü ve sahada Roche Diagnostics kiti ve Reflotron cihazı aracılığıyla ölçüldü. Trigliserid tayini yalnız postabsorptif dönemde muayeneye gelen kişilerde yapıldı. Trigliserid değerleri 400 mg/dl'nin altında olan kişilerde LDL-K Friedewald yöntemi ile hesapla bulundu. Apo AI ve B sahada Behring kitleri ile Behring turbidometresi ile ölçüldü. Kuru kimya yöntemi ve Reflotron cihazıyla yapılan HDL-K ölçümleri EDTA'lı alınan kandan ayrılan plazmada, diğer tetkikler (total kolesterol, trigliserid, ve glukoz ve Apo AI ve B) serumda tayin edildi. İnsulin kemiluminesan yöntem (2001'de BioDPC otoanalizörü ve kitleri, 2002'de ROCHE ELECYSIS otoanalizörü ve kitleri) ile tayin edildi. CRP her iki sene de Behring nefelometresinin hassas ayar yapılarak kendi kitleri ile ölçüldü. İki düzeyli kalite kontrol serumu, çalışma başlangıcında arka arkaya 20 kere ve her günkü çalışmada kullanıldı; bu şekilde günden güne ve günüçi varyasyon hesaplandı.

Kan basıncı, birey beş dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonunda sağ koldan en az 3 dakika ara ile Erka sfigmomanometresi ile 2 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Bel çevresi ve kalça genişliği sadece iç çamaşırı ile ayakta ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile (kg/m²) hesaplandı. Kardiyovasküler sistem fizik muayene ve istirahat EKG'ı ile değerlendirildi.

KKH tanısı anamnez, kardiyovasküler muayene ve dinlenme sırasında yapılan 12-derivasyonlu EKG kaydının Minnesota kodlamasına (9) dayanarak kondu ve daha önce ayrıntılı biçimde açıklanmıştı (10). Çalışma örnekleminde şüpheli KKH tanısı 37 kişiye (hastaların %15'ine) konulmuştu. Metabolik sendrom NCEP ATPIII kriterlerine uyularak belirlendi.

Kanda validasyon ve ayarlama

Kanda HDL-K konsantrasyonu ölçülen bireylerden %5.4'ünü oluşturan kişilerde alınan venöz kan örnekleri-

nin, referans laboratuvarı işlevi gören V.K.V. Amerikan Hastanesi Biyokimya laboratuvarında validasyonu yapıldı. 2001 yılı taramasında Reflotron değeri, HDL-K için gözlemlenen 0.85 katsayısı olduğu gibi çarpılarak ayarlandı; korelasyon çok yüksekti. 2002 yılı taramasında alınan kan örneklerinde Reflotron değeri, HDL-K için Doğu ekibinde gözlemlenen 0.91 yerine 0.90 katsayısı ile, Batı ekibinde gözlemlenen 1.14 yerine 1.01 katsayısı ile çarpılarak ayarlandı; korelasyon çok yüksekti: sırasıyla $r = 0.87$ ve 0.93). (Şekil 1 a ve b).

İstatistik analiz

İlgi çeken değişkenler ortalama (standart sapma) değerleri ya da yüzde olarak ifade edildi. Lipoprotein parametreleri ile 13 ayrı risk faktörü arasında erkekte ve kadındaki korelasyonu tekdeğişkenli analizle incelenip korelasyon katsayısı r ile anlamlılığı p saptandı. TEKHARF çalışmasının 1997/98 taramasını izleyen 4-yıllık takibinde ortaya çıkan koroner kökenli ölüm ve yeni koroner kalp hastalığının bağımsız öngördürücülerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analizde koroner kalp hastalığı tanısı alanlar dışlandı.

Diyabet tanısı, hem başlangıçta, hem de takip süresince alan için kullanıldı. Multivariye modele şu 10 parametre alındı: yaş, aile geliri, sistolik ve diyastolik KB, beden kitlesi indeksi, total kolesterol, HDL-kolesterol, sigara içimi (halen içmeyen ve için kategorileri), fizik aktivite derecesi, diyabet varlığı. HDL-K'ün belirleyicilerini araştırmadaki lineer regresyon modeline, anılan değişkenlerin yanı sıra, alkol alımı (haftada 1 veya daha sık, ya da haftada 1'den seyrek) ve apo A-I katıldı. Sigara içimi günde 10 sigaradan az ve fazla içenler biçiminde ayrıldı. İstatistikler Windows için EpiInfo 2002 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Yaş gruplarına göre HDL-K düzeyleri

2001/02 yıllarında taranan kohort bütününde 2342 erkek ve kadında yaş gruplarına göre HDL-K düzeyleri dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Genel ortalama erkeklerde 38.0 ± 10.0 mg/dl, kadınlarda 45.3 ± 11.3 mg/dl bulundu. 1998 ve 2000 yıllarındaki taramalara da katılan 1700 kişide ortalama HDL-K de-

Tablo 1. 2001-02 yılı taramasında HDL-kolesterol değerlerinin cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Yaş grupları	Erkek			Kadın		
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD
>70	111	42.5	10.2	110	47.8	11.5
60-69	192	40	11.1	219	46.3	10.2
50-59	268	37	8.8	290	44.7	10.6
40-49	359	37.2	10.8	390	44.5	11.8
30-39	187	36.1	8	216	44.8	10.7

ğerleri kadınlarda 0.1 mg/dl'dan fazla fark göstermedi; erkeklerde ise ilgili düzeyler sırasıyla 37.0 ± 11.8 ve 35.9 ± 11.5 mg/dl bulunmuştu. Ortanca değerler erkekte 36.5, kadında 43.7 mg/dl, kartiller aralığı erkekte 31.1 ile 42.7 mg/dl, kadında 37.3 ile 52.0 mg/dl olarak saptandı. Yaş ilerledikçe HDL-K konsantrasyonlarında bu taramada her iki cinsiyette de hafif fakat anlamlı ($p < 0.001$) artış kaydedildi: dekad başına erkeklerde yaklaşık 1,5, kadınlarda 1 mg/dl'e yakın artıyordu.

HDL-K-düşüklüğü prevalansı

Kohort erkeklerinin %64'ünde, kadınlarının %35.5'unda HDL-K 40 mg/dl'dan düşüktü. Kadınlarda 50 mg/dl'dan düşük HDL-K prevalansına %69 oranında rastlandı.

"Trigliserid yüksekliğinden bağımsız" anlamında kullanılan izole HDL-K-düşüklüğü kavramı için şu kriterler kullanıldı: Kanda trigliseridlerin < 100 mg/dl, HDL-K'ün erkekte ≤ 35 , kadında ≤ 40 mg/dl olması. Bu kriterlerle HDL-K düşüklüğüne trigliseridleri ölçülmüş 800 erkekte 46'sında (%5.8), 966 kadının 70'inde (%7.2) rastlandı. İzole HDL-K-düşüklüğü tüm örneklemin %6.6'sını oluşturuyordu.

Açlık trigliseridi ile HDL-K arasındaki ters ilişki

Trigliserid konsantrasyonları < 100 mg/dl iken, HDL-K değerleri ile erkek veya kadınlarda anlamlı korelasyon sergilemezken, anılan sınırın üzerindeki konsantrasyonlarda ve özellikle 100-230 mg/dl düzeyinde her iki cinsiyette de ters korelasyon görüldü. Açlık serum trigliserid konsantrasyonları sıralanıp

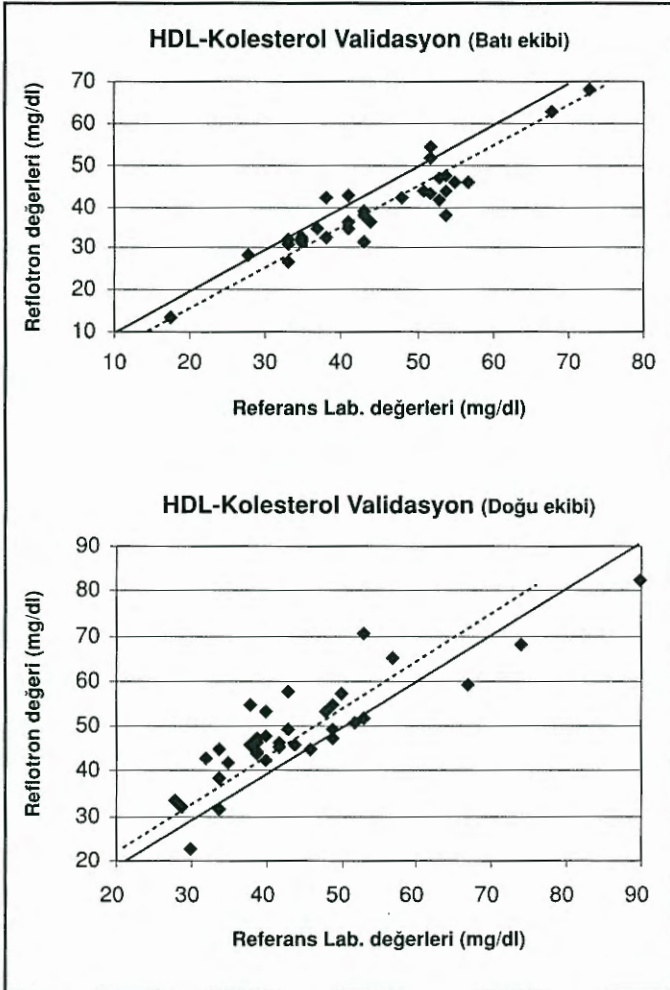
10 eşit dilime bölündüğünde, 800 erkek ile 824 kadında bunlara karşılık gelen HDL-K ortalama değerleri grafik biçimde Şekil 1'de sunulmuştur. Tahmin edilen ilgili eğriden anlaşılmaktadır ki, trigliserid düzeyinin ikiye katlanmasına, her iki cinsiyette de HDL-K'da 5 mg/dl'ı az aşkın bir düşüş eşlik etmektedir.

HDL-K'ün diğer risk faktörleriyle korelasyonu

Her iki cinsiyette HDL-K ile sigara içimi, bel çevresi, serum trigliseridleri, insülin arasında anlamlı ($p < 0.02$) ters ilişki, HDL-K ile apo AI ($p < 0.01$) ve alkol kullanımı (erkekte $p = 0.002$, kadında $p = 0.04$) arasında anlamlı doğrusal korelasyonlar bulundu. HDL-K ile log insülin ve log CRP arasında da ileri derece anlamlı ters ilişki her iki cinsiyette de (erkeklerde daha güçlü olmak üzere, r sırasıyla -0.23 ve -0.11) gözlemlendi.

Metabolik sendrom'da HDL-K

HDL-K değeri belirlenmiş 1117 erkekte 285'inde (%24) MS tanısı konmuştu. Bunlarda ortalama değer $32,5 \pm 6,9$ mg/dl iken, geri kalan erkeklerde ortalama $39,9 \pm 10,3$ mg/dl bulundu. MS'u bulunmayan erkeklerden 302'sinde (%36.3) HDL-K 35 mg/dl'den düşüktü. Bu erkeklerden total kolesterol düzeyi > 200 mg/dl'i aşan 90 erkek çıkarılırsa, 212 erkekte (erkeklerin %19'unda) "izole" HDL-K düşüklüğünden söz edilebilir.



Şekil 1. Doğu ekibince ölçülen 33 HDL-kolesterol (üstte) değerinin, Ege-Akdeniz ekibince ölçülen 33 HDL-kolesterol (altta) referans laboratuvarınca validasyonuna ilişkin grafik. Korelasyon katsayıları sırasıyla $r = 0.87$, ve 0.93 'dür.

Tablo 2. Yetişkinlerde lineer regresyon analizi ile yaş-ayarlı HDL-kolesterol'ün bağımsız belirleyicileri (n=2326)

	β	Güven aralığı %95 CI	Anlam p
Sigara içimi	-1.548	-1.866; -1.229	0.000
Bel çevresi (cm) (n=2137)	-0.141	-0.178; -0.105	0.000
Log insülin (n=1217)	-5.904	-7.75; -4.06	0.000
Log CRP (n=1888)	-2.65	-4.1; -1.6	0.000
Alkol içimi (haftada >1 vs <1) (n=1108**)	1.38	0.71; 2.04	0.000
Fizik aktivite derecesi * (1169 kadın)	1.169	0.053; 2.286	0.040

*erkeklerde anlamlı değil **yalnız erkekler

Tablo 3. Yetişkinlerde lineer regresyon analizi ile HDL-kolesterol'ün bazı bağımsız belirleyicileri (n=578)

Erkek, kadın birlikte	β	Std. Hata	p =
Cinsiyet (E)	-3.78	0.98	0.000
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	0.075	0.014	0.000
Apolipoprotein B (mg/dl)	-0.069	0.015	0.000
Total kolesterol (mg/dl)	0.083	0.013	0.000
Trigliseridler (mg/dl)	-0.02	0.005	0.000
Bel çevresi (cm)	-0.111	0.037	0.003
Sigara içimi (>10'a karşı <10 sig)	-3.16	1.17	0.007
Alkol içimi (haftada 1'e karşı <1)	3.52	1.90	0.064
konstant 33.8, SE 4.5 Modele dahil yaş, fizik inaktivite ve aile geliri anlamlı değildi			
$r^2 = 0.26$			
Kadın n=298	β	Std. Hata	p =
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	0.069	0.02	0.000
Apolipoprotein B (mg/dl)	-0.044	0.02	0.032
Total kolesterol (mg/dl)	0.069	0.017	0.000
Trigliseridler (mg/dl)	-0.029	0.008	0.000
Bel çevresi (cm)	-0.159	0.051	0.002
Sigara içimi (>10'a karşı <10 sig)	-5.88	2.39	0.014
Yaş (yıl)	0.13	0.06	0.029
Alkol içimi (haftada 1'e karşı <1)	14.2	10.2	0.164

konstant 39.6, SE 5.5

Modele dahil yaş, fizik inaktivite ve aile geliri anlamlı değildi

 $r^2 = 0.20$

Kanda HDL-K konsantrasyonu ölçülen 1225 kadından 524'ünde (%42.8) MS bulunuyordu. Bu kadınlarda ortalama değer 41.0 ± 8.5 mg/dl iken, geri kalanlarda ortalama 48.3 ± 11.6 mg/dl bulundu. MS'ü bulunmayan kadınlardan 188'inde (%26.8) HDL-K

40 mg/dl'den düşüktü. Bu kadınlar arasında total kolesterol düzeyi 200 mg/dl'i aşan 39 kadın çıkarılırsa, 149 kadında (kadınların %12.2 sinde) bir tür "izole" HDL-K düşüklüğünden söz edilebilir.

HDL-K'ün multivariye analizle belirleyicileri

Genelde HDL-K ile ters ilişki sergileyen sigara içimi, bel çevresi ve bedeni hareketsizlik, serum insülin ve CRP, kohortumuzda önce yaşı da içeren lineer regresyon yöntemiyle incelendi. Tablo 2'de görüldüğü gibi, yaşın ayarlandığı durumda, her beş değişken HDL-K ü azaltıcı anlamlı etkiyle birlikte gidiyordu. İnsülinin 2 kat olması, HDL-K değerlerinde %20 azalmaya, CRP'nin 2 kat olması HDL-K'ü %10 oranında azalmaya karşılık geliyordu. Haftada 1 ya da daha sık alkollü içki içen erkeklere, geri kalan erkeklere kıyasla, 1.4 mg daha yüksek HDL-K eşlik ediyordu.

578 erkek ve kadında cinsiyet, yaş, trigliserid, bel çevresi, total kolesterol, apo A1 ve apo B değerleri ile sigara içimi, alkol içimi, fizik aktivite derecesi ve aile geliri birarada lineer regresyon modelinde HDL-K ile ilişki için incelendiğinde (Tablo 3), sonuncusu ile apo A1, total kolesterol ve alkol içimi arasında doğrusal, HDL-K ile apo B, trigliserid, bel çevresi ve sigara içimi arasında ters ilişki elde edildi; sınırda anlamlı olan alkol ilişkisi dışında hepsi ileri derecede anlamlı bulundu. Fizik aktivite, sistolik kan basıncı, aile geliri ve erkekte yaş ile HDL-K arasında anlamlı ilişki kaydedilmedi. Aşağıda bildirilen regresyon eğimini yansıtan beta değerinden

anlaşılmaktadır ki, 1 standart sapmaya tekabül eden ve aşağıda anılan farklar, HDL-K'de şu etkilere eşlik etmektedir. 80 mg/dl trigliserid için HDL-K'de 1.6 mg azalma, 12 cm bel için HDL-K'de 1.33 mg/dl azalma, sigara içimi HDL-K'de 3.16 mg/dl azalma,

Tablo 4. Yaş ayarlı HDL-kolesterol'ün KKH riski ile prospektif ve kesitsel incelemede ilişkisi

	Erişkin		Erkek		Kadın	
	95% CI		95% CI		95% CI	
1997/98'den 4 yıl izlemeli (n= 2376)	0.980	0.966; 0.994	0.972	0.957; 0.999	0.984	0.964; 1.005
2001/02 kesitsel (n=2163)*	0.973	0.957; 0.989	0.990	AD	0.970	0.947; 0.994

Prospektif model 144 KKH'lı içeriyordu (erkek 81, kadın 63), kesitsel inceleme 205 KKH'lı (erkek 110, kadın 95) içeriyordu.

* Yaş, sistolik ve diyastolik basınç, total kolesterol, sigara, beden kitle indeksi, bel çevresi, diyabet ve fizik aktivite derecesi için ayarlı

apo B'de 30 mg/dl için HDL-K'de 2.07 mg/dl azalma, 40 mg/dl total kolesterol için HDL-K'de 3.32 mg/dl artma. Haftada 1 ya da daha sık alkol içenlerin HDL-K değeri diğerlerine kıyasla 3,5 mg/dl yükselme ifade ediyordu.

$HDL-K = 33.8 - 3.78 (erkek) - 3.16 (sigara) + 3.52 (alkol) - 0.111 * bel \ çevresi - 0.02 * trigliserid - 0.069 * apo B + 0.075 * apo AI + 0.083 * total \ kolesterol$

Tablo 5. 1997/98'de KKH bulunmayan TEKHARF katılımcıları arasında 4-yıl takipte gelişen KKH'nın bağımsız öngördürücüleri

	Anlam	Exp β	95% CI
<i>Erkek n= 1113</i>			
Yaş (yıl)	0.000	1.078	1.055; 1.094
Total kolesterol (mg/dl)	0.000	1.013	1.006; 1.020
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.009	1.021	1.005; 1.037
HDL-kolesterol (mg/dl)	0.016	0.971	0.947; 0.995
Sigara içenler (içmeyenlere karşı)	0.047	1.742	1.006; 3.014
Diyabet varlığı	0.074	1.851	0.943; 3.632
Bel çevresi (cm)	0.080	1.040	0.885; 1.088
<i>Kadın n= 1156</i>			
Yaş (yıl)	0.000	1.064	1.034; 1.095
Sigara içenler (içmeyenlere karşı)	0.037	2.397	1.056; 5.44
Diyabet varlığı	0.052	2.024	0.944; 4.118
HDL-kolesterol (mg/dl)	0.084	0.980	0.957; 1.003
<i>Erkek ve kadın n= 2269</i>			
Yaş (yıl)	0.000	1.074	1.055; 1.094
Total kolesterol (mg/dl)	0.000	1.009	1.004; 1.014
Sigara içenler (içmeyenlere karşı)	0.001	2.043	1.324; 3.154
HDL-kolesterol (mg/dl)	0.002	0.975	0.959; 0.991
Diyabet varlığı	0.004	2.008	1.244; 3.242
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.006	1.016	1.004; 1.027
Bel çevresi (cm)	0.045	1.025	1.001; 1.050

Lojistik regresyon modeline ayrıca şu değişkenler dahildi: Beden kitle indeksi, diyastolik kan basıncı ve fizik aktivite derecesi
Model 144 KKH'lı içeriyordu (erkek 81, kadın 63)

Koroner hastalıkla HDL-K düzeylerinin ilişkisi

a) Koroner olayların bağımsız öngördürücüsü olarak

1997/98 dönemindeki "sağlıklı" popülasyonun 4 yıllık izlenmesinde meydana gelen koroner kökenli ölümler ile KKH'dan oluşan bileşik hedef noktası için öngörü, önce yalnız yaş ile birlikte, sonra da 10 risk etmeninin dahil olduğu birer lojistik regresyon modelinde incelendi. HDL-K düzeyleri erkeklerde her iki modelde de anlamlı bağımsız öngördürücüydü. Erkeklerde yaş-ayarlı HDL-K'ün nisbi riski 0.972 (Tablo 4), dokuz değişkenden bağımsız olarak nisbi riski 0.971 idi (Tablo 5). Kadınlarda yaş-ayarlı HDL-K'ün nisbi riski 0.984 (Tablo 4), dokuz değişkenden bağımsız olarak nisbi riski 0.980 ile (Tablo 5). sınırda anlamlı idi. Her iki cinsiyet birlikte tutulunca, nisbi risk 0.975 olmakta bu da, 12 mg/dl'lik HDL-K azalmasının (=1 hazard ratio), fatal ve fatal olmayan olay ihtimalini %36 oranında yükselttiğini ifade ediyordu.

b) Prevalan KKH'nın belirleyicisi olarak

2001/02 yılı kohortunun kesitsel incelemesinde prevalan KKH için on değişkenli lojistik regresyon modelinde (Tablo 4), HDL-K kadında ve iki cinsiyet birarada iken anlamlı bir parametreydi. Regresyon modelinde HDL-K ile KKH arasındaki ilişki yalnız kadınlarda anlamlı bulundu (Tablo 6). HDL-K'ün odds oranı 0.97 idi. Bu gözlem şu anlama geliyordu: HDL-K'de 12 mg/dl'lik azalma KKH olasılığını %44 artırıyordu.

Tablo 6. 2001/02'deki kohortta KKH için bağımsız ilişki sergileyen parametreler

	Anlam	Exp β	95% CI
<i>Erkek n= 1046</i>			
Yaş (yıl)	0.000	1.074	1.050; 1.098
Diyabet varlığı	0.004	2.484	1.332; 4.631
Fizik aktivite derecesi 3/1	0.087	0.494	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.090	1.012	0.998; 1.026
Total kolesterol (mg/dl)	0.145		
HDL-kolesterol (mg/dl)	AD		
<i>Kadın n= 1117</i>			
Yaş (yıl)	0.000	1.066	1.039; 1.093
Total kolesterol (mg/dl)	0.000	1.010	1.005; 1.016
Diyabet varlığı	0.003	2.850	1.432; 5.674
HDL-kolesterol (mg/dl)	0.015	0.970	0.947; 0.994
Fizik aktivite derecesi 3/1	0.026	0.179	0.039; 0.816
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.078	1.012	0.999; 1.025
<i>Erkek ve kadın n= 2163</i>			
Yaş (yıl)	0.000	1.076	1.059; 1.093
Diyabet varlığı	0.000	2.741	1.737; 4.324
Total kolesterol (mg/dl)	0.001	1.006	1.002; 1.010
HDL-kolesterol (mg/dl)	0.001	0.973	0.957; 0.989
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.014	1.012	1.002; 1.021
Fizik aktivite derecesi 3/1	0.020	0.500	0.280; 0.895

Lojistik regresyon modeline ayrıca şu değişkenler dahildir: Sigara içimi, bel çevresi, beden kitle indeksi ve diastolik kan basıncı. Model 205 KKH'ı içeriyordu (erkek 110, kadın 95)

TARTIŞMA

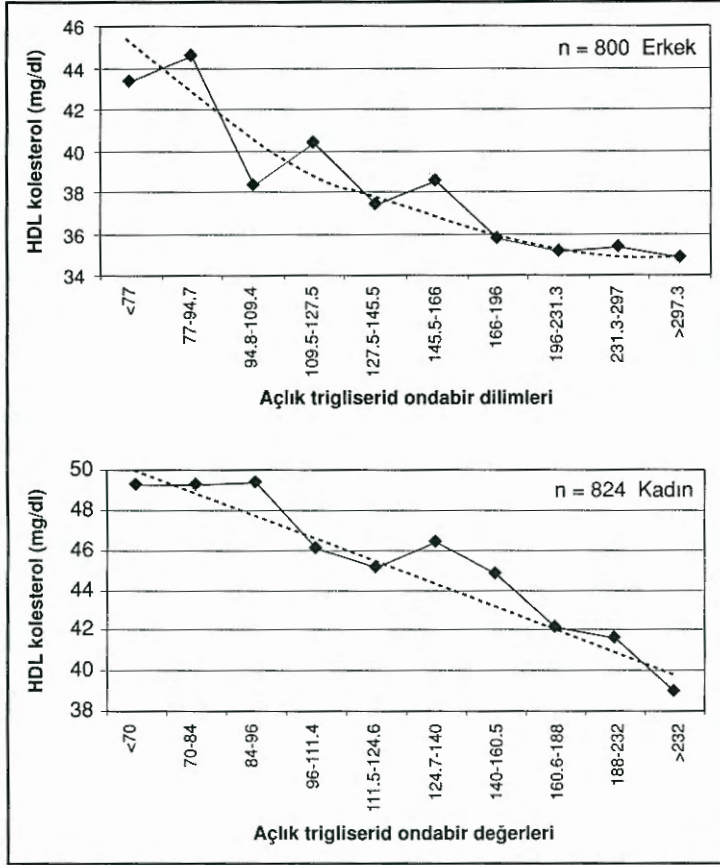
Türk yetişkinlerinde serum HDL-kolesterol düzeylerinin belirleyicilerini ve bir koroner risk faktörü olarak öngördürücülüğünü araştıran bu çalışma, öncelikle serum trigliserid, bel çevresi, fizik aktivite azlığı, sigara ve alkol içimi gibi hayat tarzına sıkı sıkıya bağlı etkenlerin rolüne ve nisbi boyutlarına daha açıklık getirmiştir. Üstelik, HDL-K'ün erkeklerimizde de koroner risk için öngördürücülüğe sahip olduğu ilk kez bu değerlendirmede ortaya konmuştur. HDL-K düzeylerinin genetik faktörlerce de güçlü bir şekilde etkilendiği bilinmektedir. Hatta genetik öğelerin serumda HDL-K'deki değişkenliğin %40-80'ini açıkladığı tahmin edilmiştir (11-13),

HDL-K'ün bellibaşlı bazı değişkenlerden etkilendiği bilindiğine göre, daha çok genetik sebeplerin altta

yattığı düşünülebilecek "izole" HDL-K düşüklüğü kavramı için tanım tartışılabilir. Klasik tanımlarda, total kolesterolün 200 mg/dl'in, trigliseridlerin de yine 200 mg/dl'nin altında bulunmasının eşlik ettiği HDL-K düşüklüğü izole olarak nitelenmektedir (14,15). Ancak, M. Miller ABD popülasyonunda ortanca trigliserid düzeyinin 100 mg/dl olduğuna değinerek trigliseride ilişkin normal sınırın 100 mg/dl seviyesine çekilmesini önermiş (16) ve değerlerin en çok etkilendiği trigliseridlerin kandaki normal düzeyi tanımlı yakın zaman önce değişmiştir. Buna paralel olan bulgularımıza, yani HDL-K ile ters ilişkinin 100 mg/dl'lik trigliserid düzeyinden itibaren başladığına (Şekil 2) bakılırsa, "izole" HDL-K düşüklüğü için alınan kriterlerimiz mantıklı sayılabilir. HDL-K normal alt sınırı için de NCEP ATP III kriteri olarak kadında 40 mg/dl sınırının yanısıra, erkekte eskisi gibi 35 mg/dl gözönünde tutulursa, "izole" HDL-K düşüklüğüne tüm yetişkinlerin sadece %6.6'sında rastlanıyordu. Aynı ölçütlerle 2000 kohortuna ilişkin bir değerlendirmemizde (17) de "izole" HDL-K düşüklüğü erkeklerin %10'unda, (35 mg/dl'lik sınırın alınmasıyla) kadınların %2.4'ünde bulunmuştu.

Örnekleminde erkeklerin %13'ü, kadınların sadece %1'i (düzenli) alkol kullandığını bildirmişti. Alkolün HDL üzerine etkisini değerlendirmek için örneklemin zengin sayılmamakla birlikte, multivariye analizde alkolün her iki cinsiyette HDL-K üzerine sınırdan anlamlı ve bağımsız (ortalama 3 mg/dl'i aşan) bir yükseltici etkisinin olduğu anlaşıldı. Kopenhag Şehri çalışmasında orta derecede alkol alımının, kadınlarda değil ama, erkeklerde KKH gelişme nisbi riskini 1.2 azalttığı (18) bildirilmiştir. Alkolün KKH riskini azaltıcı etkisi en çok HDL-K'ü ve insülin duyarlılığını artırmasına bağlanmaktadır (19). Alkolün HDL-K'ün dolaşımdan alınmasını azalttığı, trigliserid lipazı artırdığı ileri sürülmüştür (20).

Regresyon denkleminimize göre, total kolesterolü 175 mg/dl, trigliseridi 120 mg/dl, apo B'si 100 mg/dl, bel çevresi 90 cm olup, haftada 1 defa alkollü içki kullanan ve sigara içmeyen bir erkekte HDL-K düzeyinin 40.5 mg/dl olması beklenir. Oysa, total kolesterolü 200 mg/dl, trigliseridi 200 mg/dl, apo B'si 125 mg/dl, bel çevresi 102 cm, alkol içmeyip sigara içen bir erkekte HDL-K düzeyinin 30.6 mg/dl olması ön-



Şekil 2. Kanda trigliserid ile HDL-k arasındaki ters ilişki. Toplam 1824 kişide trigliserid onدابir dilimleri arttıkça HDL-K düzeylerinin düştüğü erkeklerde (üstte) ve kadınlarda (altta) görülmektedir.

görülmür. Şişman, hareketsiz ve sigara içen erkekte obezite ile dislipidemi ekstrem bir örnek alınmamış olmasına rağmen, HDL-K'de 9.9 mg/dl'lik düşüş tahmin edilmektedir. Bu da Batılılarla Türk erkeği arasında bulunan ortalama 8-8½ mg/dl'lik farka rahatlıkla karşılık gelmektedir. Alkol kullanmayan bir Türk kadınına ilişkin aynı değerlerin varlığı durumunda HDL-K konsantrasyonunun ilk seçenekte 44.9, ikinci seçenekte 35 mg/dl bulunması tahmin edilebilir. Açıklanan gözlemler, hem toplumumuzda HDL-K'ü doğrudan ilgilendiren genetik faktörlerin sınırlı rolünün, hem de çevresel ve yaşam tarzı faktörlerini düzeltme yoluyla sağlanabilecek potansiyelin önemini altını çizmektedir.

Serumda HDL-K düşüklüğünün KKH'nın bir öngördürücüsü olduğu çeyrek yüzyıl önce ortaya konduktan (21) sonra, koroner riski öngörü konusunda HDL-K düzeyinde 1 mg'lık farkın, KKH olayları için erkeklerde %2, kadınlarda %3 azalma yaratacağı tahmin edilmiştir (22). Bulgularımıza göre de, HDL-K

düzeyinde 1 mg'lık fark, KKH olayları için %2.6'lık fark öngördürmekteydi.

TEKHARF kohortunda KKH olasılığı ile KKH düzeyi arasındaki ilişkiye dair daha önceki çalışmalarımızda, 1997/98 kohortunun kesitsel incelenmesinde, erkeklerde ilişki elde edilmemiş, kadınlarımızda en düşük beştebir dilimi ile en alt beştebir dilimi arasında 1.54'lük bir odds oranı kaydedilmişti (5,6). Bu oran eldeki çalışmadaki nisbi riskten daha güçlü değildi. 2000 yılı kohortunda HDL-K düzeyi yine kadınlarda, şimdikinden biraz daha zayıf bir odds oranı (0.983) sergiledi (23). Şimdiki çalışmada da KKH olasılığı ile HDL-K arasındaki ilişki yalnız kadınlarda anlamlı bulundu. Oysa, fatal olayların da katıldığı prospektif analizde, HDL-K düzey öngörüsü erkeklerde daha anlamlı düzeydeydi. Prospektif incelemeye daha güvenilebileceği malumdur. Sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık farkın, diyabet (6) veya metabolik sendrom varlığının gelecekteki olayları %70 dolayında yükselttiği (24) dikkate alınırca, bu olaylara HDL-K değerlerinin etkisinin güçlü şeklinde nitelenmemesi hata sayılmaz.

Sonuç olarak, halkımızın HDL-K düzeylerinin başlıca çevresel belirleyicilerinin (trigliserid, apo B, insülin, bel çevresi, fizik aktivite, sigara içme) bu düzeylerin düşüklüğündeki nisbi rolleri multivariye analizle saptanmıştır. Prospektif değerlendirmede, gelecekteki koroner ölüm ve olayları öngördürme hususunda HDL-K düzeylerinin, anlamlı bir bağımsız değişken olduğu yargısına varılmıştır; ancak eldeki veriler bunu çok güçlü bir parametre olarak nitelendirmeye şimdilik uygun görünmemektedir.

Teşekkür: TEKHARF Çalışması 2001/02 takip taramasına sağladıkları kısmi destekten ötürü Türk Kardiyoloji Derneği ile Pfizer, Astra-Zeneca ve Fournier ilaç şirketlerine şükranlarımızı sunarız. Kanda glukoz ve lipidlerin validasyonunu yapan V.K.V. Amerikan Hastanesi Biokimya Laboratuvar şefi Dr. E. Palaoglu'na müteşekkirimiz.

KAYNAKLAR

1. Mahley RW, Palaoglu E, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. J Lipid Res 1995; 36:839-59

2. **Mahley RW, Bersot TP:** Low levels of high-density lipoproteins in the Turkish population: a risk factor for coronary heart disease. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:37-43
3. **Mahley RW, Bersot TP:** Genetic determinants of low HDL; insight from studies of the Turkish population. *Atherosclerosis* 1999, 146(Suppl. 1):S.8
4. **Onat A:** HDL-kolesterol düşüklüğünün toplumumuzda çevresel faktörlerden etkileşimi. *TKD Lipid Çalışma Grubu Lipid Gündemi* 2001 Ekim: 1-3
5. **Onat A, Keleş İ, Sansoy V, Aksu H, Çetinkaya A, Yıldırım B:** Plasma lipoproteins in Turkish adults: associations with other risk parameters and coronary morbidity. *Atherosclerosis* 1999, 146(Suppl. 1): S.33-4
6. **Onat A:** Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10
7. **Onat A, Uysal Ö, Sansoy V ve ark:** Erkeklerde total kolesterol, kadında kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi göstergeleri: lipid düzeylerinin 8-yıllık seyri erkeklerimizde trigliseridde yükselme gösteriyor. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:201-8
8. **Onat A, Yazıcı M, Eryonucu B, ve ark:** TEKHARF 2002 yılı taramasının ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:694-8
9. **Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ:** *Cardiovascular Survey Methods*, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982. P 124-27
10. **Onat A, Toprak S, Ceyhan K, Sansoy V:** Türk yetişkinlerinde dislipidemik hipertansiyon: yaygınlığı ve koroner riske bindirdiği yük. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:402-9
11. **Steinmetz J, Boerwinkle E, Gueguen R, Visvikis S, Henny J, Siest G:** Multivariate genetic analysis of high density lipoprotein particles. *Atherosclerosis* 1992; 92:219-27
12. **Heller D, de Faire U, Pedersen N, Dahlen G, McClearn G:** Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med* 1993; 328:1150-6
13. **Perusse L, Rice T, Despres J, et al:** Familial resemblance of plasma lipids, lipoproteins and postheparin lipoprotein and hepatic lipases in the HERITAGE family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3263-9
14. **Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH:** Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:107-13
15. **Alagona C, Soro A, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen M-R:** A low high density lipoprotein (HDL) level is associated with carotid artery intima-media thickness in asymptomatic members of low HDL families. *Atherosclerosis* 2002; 165:309-16
16. **Miller M:** Is hypertriglyceridemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiological evidence. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl H):H18-H22
17. **Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö:** Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:274-85
18. **Schnohr P, Jensen JS, Scharling H, Nordestgaard BG:** Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21-year follow-up of 12,000 men and women from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2002; 23:620-6
19. **Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ:** Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: a meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319:1523-8
20. **Savolainen MJ, Kesaniemi YA:** Effects of alcohol on lipoproteins in relation to coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6:243-50
21. **Miller N, Thelle D, Forde O, Mjos O:** The Tromsø Heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1977; 1(8019):965-8
22. **Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA:** High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
23. **Onat A, Yıldırım B, Erer B, ve ark:** Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi lipid öngördürücüsü: trigliserid ortalama düzeyimiz yılda 1 mg yükselme gösteriyor. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:334-43
24. **Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, Erer B, Toprak S, Sansoy V:** Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels - a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165:285-92