

# Hipertrigliseridemi Koroner Kalp Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörü Müdür?

Prof. Dr. Hüsnüye YÜKSEL, Prof. Dr. Ayşe ÖZDER  
İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-k) düzeyinde artış veya yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-k) düzeyinde azalma olmaksızın izole hipertrigliserideminin koroner kalp hastalığı (KKH) risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalıdır. Tek değişkenli analizlerde risk faktörü olarak görünmesine rağmen, tüm risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli analizlerde risk faktörü olma özelliğinin zayıfladığı ileri sürülmekte, ancak epidemiyolojik ve anjiyografik çalışmalarda bağımsız risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. 2000 yılında ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada da kadınlarmızda KKH için bağımsız major bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Hipertrigliseridemide trigliserid zengin (TG-zengin) lipoproteinlerin direkt aterojenik etki ile, tıpkı okside LDL-k gibi, monosit ve makrofajlarda köpük hücreleri oluşturarak ve endotele bağımlı trombolizi bozarak aterosklerozu başlattıkları ve bunun yanısıra diğer lipoproteinlerin aterojenik etkilerini kuvvetlendirerek KKH riskini arttırdıkları ileri sürülmektedir.

KKH için bir risk faktörü olarak düşünüldüğünde, izole hipertrigliserideminin tanımı da önem taşımaktadır. Bu derlemede hipertrigliserideminin aterosklerozdaki patofizyolojik rolü, risk faktörü olup olmadığını araştıran klinik ve epidemiyolojik çalışmalar ile olması gereken trigliserid (TG) eşik değeri üzerinde durulacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Hipertrigliseridemi, koroner risk faktörü, koroner kalp hastalığı

Hipertrigliserideminin koroner kalp hastalığı (KKH) için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığına dair tartışmalar sürmektedir. Bağımsız risk faktörü olduğunun kanıtları artmakla birlikte trigliserid (TG) seviyesi yüksek her hastada KKH riski artmamıştır. KKH riskini TG'lerden çok aterojenik partiküller olarak tanımlanan trigliserid zengin (TG-zengin) lipoproteinlerin artırdığı kabul edilmektedir.

TG'ler büyüklükleri, yoğunlukları, bileşimleri ve aterojenik özellikleri oldukça farklı lipoproteinler tarafından taşınmaktadır. Lipoprotein lipaz veya apoC-II eksikliğine bağlı ailevi hiperşilomikronemi

sendromunda şilomikron ve büyük partiküller içeren çok küçük dansiteli lipoprotein (VLDL) artışının çok fazla olmasına rağmen KKH riski minimaldir (1). Bu kişiler pankreatit geçirmeye adaydırlar. Fazla alkol tüketimine, östrojen kullanımına bağlı TG-zengin büyük lipoprotein partiküllerinin oluşturduğu hipertrigliseridemiler ile ailevi hipertrigliseridemilerde de KKH riski azdır. Bunların aksine apoC-III ve apoE düzeylerinin yüksek olduğu TG-zengin lipoproteinlerin varlığında KKH riskinin arttığına inanılmaktadır. ApoC-III artışının aterojenik "artık" partiküllerin klirensinde azalmaya yol açtığı, lipoprotein lipaz aktivitesini ve lipoprotein partiküllerinin düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörleri ile etkileşimini inhibe ettiği ve böylece KKH riskini artırdığı ileri sürülmüştür (2-6). ApoE eksikliğine bağlı veya E2/2 fenotipi ile beraber olan tip III hiperlipoproteinemi (7), hepatik lipaz eksikliği (8) ve ailevi kombine hiperlipidemi (9) gibi genetik dislipoproteinemilerde TG-zengin oldukça aterojenik "artık" lipoproteinlerin plazma seviyeleri artmıştır. Kombine hiperlipidemi de aynı zamanda LDL-k artışı ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-k) düşüklüğü de söz konusudur, dolayısıyla ateroskleroz riski yüksektir (9).

## PATOFİZYOLOJİ

### Trigliserid zengin lipoproteinlerin aterotrombozla ilgili hücresel etkisi (10-12)

Ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan en önemli hücreler monosit-makrofaj ve endotel hücreleridir. Bu hücrelerin yüzeylerinde LDL reseptörleri ve "scavenger" reseptörlerin yanısıra son zamanlarda tanımlanan apoE - lipoprotein lipaz - heparin sülfat proteoglikandan bağımsız apoB48 reseptörleri bulunmaktadır. Plazma TG düzeyi normal olan kişilerde büyük VLDL partikülleri (Sf>60) LDL ve apoB48 reseptörlerine ve de başka herhangi bir reseptöre bağlanmaz. Bu büyük normal VLDL partiküllerinin lipid çekirdeği daha küçük ve daha yoğun partiküller oluşturmak için lipolizise uğrar ve böyle-

ce LDL reseptörlerine bağlanma yeteneğini kazanır. LDL reseptörlerine bağlanma küçük VLDL, intermedier dansiteli lipoprotein (IDL) ve LDL'deki apoB100 vasıtasıyla. Bu küçük, apoB100 içeren partiküller monosit-makrofajlarda lipid birikimine yolaçmaz ve endotel fonksiyonunu bozmaz. Hipertrigliseridemi olan kişilerde ise TG-zengin VLDL'lerin büyüklükleri ne olursa olsun içerdikleri fazla miktarda apoE aracılığı ile monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinde bulunan LDL reseptörlerine ve ayrıca apoE'den bağımsız olan apoB48 reseptörlerine bağlanma afiniteleri artmıştır. TG-zengin VLDL partiküllerinin bu hücreler tarafından fazla miktarda alınması sonucunda aterosklerozun en erken lezyonu olan monosit-makrofaj kökenli köpük hücreleri oluşur.

Normalde antitrombotik özelliği olan endotel hücrelerinde de fibrinolitik aktivite azalır. Hipertrigliseridemik VLDL endotel hücrelerine plazminojen bağlanmasını engeller. Doku plazminojen aktivatörünün inhibitörü olan plazminojen aktivator inhibitör-1'i (PAI-1) değişikliğe uğratarak plazmin yapımına mani olur. Hipertrigliseridemili kişilerdeki tromboza yatkınlık bu mekanizmalara bağlı olabilir.

TG-zengin lipoproteinlerin intimaya giriş ve çıkışları partikül büyüklüğü ile ters orantılı olduğundan en büyük (Sf > 400) partiküllerin intima dışında kalması söz konusu ise de, özellikle endotel hücreleri disfonksiyonu ve/veya permeabilite artışı durumlarında bu partiküller intima içine girebilmektedir. İntima içine giren bu partiküllerin aterojenik özellikleri iki faktörden kaynaklanmaktadır. Birincisi bunların küçük lipoproteinlere göre intima içinde daha uzun süre kalmaları, diğeri de TG-zengin lipoprotein partiküllerinin LDL partiküllerine göre 5-20 misli daha fazla kolesterol taşımalarıdır.

### **Trigliserid düzeylerinin lipoprotein kompozisyonu ve altgrupları üzerine etkisi (13-17)**

VLDL, LDL ve HDL-k heterojen bir yapıya sahiptirler. Büyüklük, yoğunluk ve lipid içeriği farklılık gösteren altgruplara ayrılırlar. Lipoproteinlerin KKH riski oluşturmaları yalnızca plazma düzeylerine değil aynı zamanda bu altgruplarının dağılımına bağlıdır. Örneğin küçük, yoğun LDL partikülleri büyük LDL partiküllerine kıyasla 3 misli daha aterojenidirler. Aynı LDL düzeyine sahip kişilerin küçük, yoğun

LDL partiküllerinin miktarı farklı ise KKH riski de farklı olacaktır.

TG düzeylerinin lipoprotein partikülleri ve dolayısıyla altgrup dağılımı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Hipertrigliseridemide şilomikronlar ve VLDL-k ile HDL-k ve LDL-k arasında kolesterol ester transfer protein (CEPT) aracılığıyla kolesterol-TG değişimi olmaktadır. Bunun sonucunda LDL-k ve HDL-k'nin TG içeriği artar, kolesterol içeriği azalır. TG-zengin LDL veya HDL-k partikülleri hepatic lipaz enzimi ile daha küçük ve yoğun partiküllere hidrolize edilir. Küçük, yoğun dansiteli lipoproteinler ise oksidasyona en uygun partiküllerdir dolayısıyla de aterojeniteleri yüksektir. LDL'yi örnek alacak olursak; TG düzeyi >100mg/dl olmaya başladığında partikül büyüklüğünün küçülmesine bağlı olarak büyük LDL<sub>3</sub> partiküllerinin konsantrasyonu azalırken, en fazla aterojenik özelliğe sahip küçük, yoğun LDL<sub>1</sub> partiküllerinin konsantrasyonu artar. Beraberinde IDL konsantrasyonları da artmıştır. TG düzeyi <100mg/dl olduğunda KKH riski düşük fenotip A söz konusu iken, TG düzeyi >250mg/dl olduğunda KKH riski yüksek fenotip B paternine değişim olduğu bildirilmiştir. TG düzeyi ile LDL fenotipi arasındaki ilişki Austin ve ark<sup>(17)</sup>, tarafından tanımlanmıştır. Aynı durum HDL ve VLDL altgrupları için de söz konusudur. TG düzeyi yükseldiğinde HDL içindeki büyük partiküllü HDL<sub>4</sub> ve HDL<sub>5</sub> konsantrasyonları azalır. Plazma TG düzeyi 200 mg/dl'yi geçtiğinde bu alt grupların konsantrasyonu yok denecek kadar düşüktür. Oysa ki HDL-k'nin KKH'ya karşı koruyucu etkisinin bu büyük partiküllü altgruplar aracılığıyla olduğu ifade edilmektedir.

TG düzeyleri VLDL partikül büyüklüğünü de etkiler. TG düzeyi 100 mg/dl üzerine çıktığı zaman aterojenik büyük partiküllü VLDL<sub>5</sub> ve VLDL<sub>6</sub> artarken orta büyüklükteki VLDL<sub>3</sub> ve VLDL<sub>4</sub> azalır. TG düzeyi 300 mg/dl'nin üzerinde olduğunda VLDL'nin içeriği tamamen VLDL<sub>5</sub> ve VLDL<sub>6</sub>'dan ibarettir. Sonuçta hipertrigliseridemi varlığında lipoproteinlerin aterojenik olan altgruplarının konsantrasyonunun artışına bağlı olarak KKH riskinin arttığı düşünülmektedir.

### **Hipertrigliserideminin risk faktörü olduğunu gösteren klinik ve epidemiyolojik çalışmalar**

Hipertrigliserideminin risk faktörü olduğuna dair ilk



gözlemler Albrink ve Man'e aittir (18). KKH'sı 100 kadın ve erkeğin TG ve kolesterol düzeylerini kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırdıklarında ortalama TG düzeyini KKH olanlarda yaklaşık 180 mg/dl, kontrol grubunda yaklaşık 100 mg/dl bulmuşlar ve risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bunu takiben yapılan ilk prospektif çalışmada da inisiyal TG düzeyi yüksek olanlarda KKH insidansının arttığı gösterilmiştir. Ancak aynı araştırmacılar bu durumun diğer plazma lipidleri özellikle HDL-k'ye bağımlı olabileceğini bildirmişlerdir (19). Daha sonra yapılan çoğu çalışmada da tek değişkenli değerlendirmelerdeki istatistiksel anlamlılık çok değişkenli analizde HDL-k için düzeltme yapıldıktan sonra anlamlılığını yitirmiştir. "Lipid Research Clinic" popülasyonunu inceleyen Criqui ve arkadaşları (20) 4000 erkek ve 3500 kadında KKH'ya bağlı ölümlerle plazma TG düzeyi arasında anlamlı ilişki bulmakla birlikte vücut kitle indeksi ve HDL-k'nin katılmasından sonra anlamlılık azalmış, açlık kan şekerinin ilavesiyle de anlamlılık ortadan kalkmıştır. Plazma TG düzeyi ile HDL-k düzeyi arasında ters bir korelasyon vardır. TG düzeyi arttıkça HDL-k düzeyi azalır. Yüksek TG ve düşük HDL-k'nin birlikte bulunmasının erken kardiyovasküler hastalık riski oluşturduğu konusunda şüphe yoktur (21,22). İzole hipertrigliserideminin de bağımsız risk faktörü olduğuna dair kanıtlar da artmaktadır.

Yüksek TG düzeyinin kardiyovasküler olay riskini artırdığını gösteren ilk çalışmalardan biri Framingham Kalp Çalışmasıdır (23). Hipertrigliserideminin özellikle 50-69 yaş grubundaki kadınlarda bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Stockholm (24), Helsinki (25) ve Paris (26) çalışmalarında da TG yüksekliği bağımsız risk faktörü olarak ileri sürülmüştür.

Prospektif bir çalışma olan "Physicians' Health Study"de (27) 266 hasta ve 308 kontrol olgusunun 7 yıllık takibinde TG düzeyinin kardiyovasküler olayların kuvvetli bağımsız bir belirleyicisi olduğu ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmanın TG'si yüksek ve LDL-k /HDL-k oranı artmış alt grubunda da KKH riski en yüksek bulunmuştur.

40-64 yaş arasında toplam 4849 katılımcının 8 yıl süreyle izlendiği PROCAM(28) (Prospective Cardiovascular Münster Study) çalışmasının en erken bulgusu açlık TG düzeyi ile KKH insidansı arasındaki

ilişkidir. LDL-k de ilave edildiğinde KKH riskinin en yüksek olduğu grup TG düzeyinin 200 mg/dl, LDL-k düzeyinin 190 mg/dl'yi geçtiği gruptur. Tüm kohortun %5'ini oluşturan bu grupta yine tüm kohortta görülen kardiyovasküler olayların %25'i gelişmiştir. Bu sonuç TG'nin HDL-k ve diyabetten bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada dikkati çeken diğer bir nokta ise TG düzeyi 800 mg/dl üzerine çıktığında kardiyovasküler olay hızının azalmasıdır.

TG düzeyleri ve KKH riski arasındaki en önemli kanıt Hokanson ve Austin'nin (29) 6 prospektif çalışmayı kapsayan metaanalizidir. Bu çalışmalar "Framingham Heart Study", "Western Collaborative Group Study", "Rome Occupational Groups Study", "LRC Follow-up Study", "Prospective Cardiovascular Münster Study", ve "Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies" adlı çok merkezli çalışmalardır. Bu çalışmalarda TG düzeyleri 1.05-1.28 (ortalama: 1.14) mmol olan 22 293 erkek ile TG düzeyleri 1.12-1.66 (ortalama:1.37) mmol/l olan 6345 kadın incelenmiştir. TG düzeylerinde 1 mmol/l'lik artış kardiyovasküler riski erkekte %32, kadında %76 oranında artırmıştır. Diğer risk faktörleri ve HDL-k için düzeltme yapıldıktan sonra risk oranı erkekte %14, kadında %37'ye inmekte fakat istatistiksel anlamlılığını korumaktadır.

Yaşları 53-74 arasında değişen, klinik olarak kardiyovasküler hastalığı olmayan 2906 erkeğin sekiz yıl süre ile izlendiği "Copenhagen Male Study"de (30) TG düzeyleri orta ve yüksek dilimlerde olan orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde HDL-k düzeyine göre düzeltme yapıldığında bile KKH riskinin arttığı saptanmıştır. İzleme süresince 229 erkekte ilk kardiyak olay ortaya çıkmıştır. Hastalık için kaba kümülatif sıklık oranları TG düzeylerinin en düşük (78mg/dl) olduğu grupta %4.6, orta (118 mg/dl) olduğu grupta %7.7 ve yüksek olduğu (217 mg/dl) grupta %11.5 dir (p< 0.001). Tüm diğer risk faktörlerinin dahil edilmesinden sonra TG düzeyi en düşük gruptakiler ile orta ve yüksek gruptakiler karşılaştırıldığında, orta ve yüksek TG düzeyi olanlarda KKH riski sırasıyla 1.5 ve 2.2'dir, yani %50 ve %120'lik artış söz konusudur.

COLT çalışması (31) (Baltimore Coronary Observational Long-Term Study) anjiyografik olarak koroner kalp hastalığı tanısı konmuş 350 hastada 18 yıllık ta-

kipde TG düzeyleri ile koroner olaylar arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu süre içinde hastalarda 199 yeni kardiyovasküler olay gelişmiştir. Cox regresyon analizine göre inisiyal TG düzeylerinin 100mg/dl'nin üzerinde olması yeni olay riskinde %50 artış ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada inisiyal TG ile birlikte HDL-k düzeylerinin koroner olay hızı ile ilişkisi de incelenmiş ve TG için 100mg/dl, HDL-k için 40 mg/dl sınır alınmıştır. TG düzeylerinin 100 mg/dl altında ve HDL-k düzeylerinin 40 mg/dl'nin üstünde olduğu grupta koroner olaylar en az bulunmuştur. Burada dikkat çekici olan TG düzeyleri 100 mg/dl'nin üstünde olduğunda HDL-k'nin koruyucu etki göstermemiş olmasıdır.

Ülkemizde de KKH risk faktörlerini araştıran Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Risk Faktörü (TEKHARF) Çalışmasının (32) kohortunda 1736 kişide TG tayini yapılmış ve bunların %7'sinde KKH saptanmıştır. Yaş ve HDL-k düzeyleri dikkate alınarak erkek ve kadın kohortun TG düzeyleri 4 gruba ayrılmış ve kadınlarda aterojeniteyi yansıtan düzeyin 140-212mg/dl düzeyi olduğu görülmüştür. Bu grupta TG düzeyi 100 mg/dl'nin altında olan gruba kıyasla KKH riski odds oranı 1.71 olarak bulunmuştur. Bu düzeydeki hipertrigliserideminin kadınlarmızda KKH riskini %71 oranında artırdığı belirlenmiştir.

Hipertrigliserideminin risk faktörü olarak rolü, anjiyografi ile ateroskleroz progresyonunu değerlendiren çalışmalarda da araştırılmıştır. "National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) type II Coronary Intervention Trial" (33) da 5 yıl sonunda lezyon progresyonu görülmeyen hastaların IDL düzeylerinde progresyon görülene kıyasla önemli azalma saptanmıştır. Daha sonra Blankenhorn ve ark. (34) nativ damarlarda ve greflerde ateroskleroz progresyonunu araştırdıkları çalışmalarında plasebo grubunda progresyonun en önemli prediktörünün non-HDL kolesterol olduğunu göstermişlerdir. Non-HDL kolesterolü yüksek olanlarda progresyon rölatif riski iki misli daha fazla bulunmuştur (0.6'ya karşı 1.9). Niasin ve colestipol ile hiperkolesterolemisi tedavi edilen grupta ise progresyonun en önemli prediktörü olarak heparin supernatantındaki apoCIII gösterilmiştir.

"Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias Ileal Bypass Trial" (POSCH)(35) VLDL ve TG yüksekliğinin aterosklerotik lezyonların progres-

yonundaki rollerini desteklemiştir. Kontrol grubunun 3.yıl anjiyogramlarında %14, 5.yıl anjiyogramlarında %24 oranında yeni darlık yapan lezyon gelişmiştir. Yeni lezyon gelişen bu grubun başlangıç VLDL düzeyleri yüksektir. Ayrıca 3.yıl HDL ve total kolesterol düzeyleri normal iken TG ve VLDL düzeyleri yüksek bulunmuştur.Çalışma sonunda damar tıkanmasına yolaçan lezyon sayısı ile TG düzeyi arasında önemli derecede korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle çalışma LDL-k ile progresyon arasında yeterli ilişki bulunamazken, yeni lezyonların TG ve VLDL yüksekliğinden kaynaklandığını göstermiştir.

MARS'da (36) (Monitored Atherosclerosis Regression Study) 270 hasta koroner lezyonlarına göre hafif/orta (darlık < %50) ve ağır (darlık > %50) lezyonlular olarak iki gruba ayrılmış ve bunlardan statinlerle tedavi edilen grupta ağır lezyonu olanlarda aterosklerotik plağın progresyonu multivariye analizde LDL/HDL oranı ile korelasyon gösterirken, hafif/orta darlıkların progresyonu TG-zengin lipoprotein artıkları ve yüksek apoC-III seviyesi ile korelasyon göstermiştir. Bu sonuç TG'lerin kolesterolden bağımsız aterojenik etkilerinin olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Oksidasyona uğramış TG-zengin lipoproteinler serbest radikal reaksiyonları için en uygun yapılarıdır. Bu reaksiyonlar sonucunda unstable plağın büyümesi, parçalanması ve ülserasyonu kolaylaşır ve beklendiği gibi koroner olay hızı da artar (37). Bu yönde diğer bir kanıt karotisteki aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak incelenmesi sırasında elde edilmiştir. B-mod görüntülerde parlak küçük plakların görüldüğü kişilerde serebral infarkt sıklığı yüksek bulunmuştur (38,39) Bu plaklar büyük plaklara göre daha fazla lipid, daha az fibröz doku ve kalsifikasyon gösteren plaklardır. Plazma TG düzeyindeki artışa paralel olarak bu plakların lipid miktarlarının arttığı bildirilmiştir (40). Bu tip plaklara sahip kişilerde TG yüksekliği plak rüptürünün prediktörü olabilir.

Tüm bu klinik ve epidemiyolojik çalışmalar TG yüksekliğinin KKH riskini artırdığını göstermektedir. Acak TG düzeyinin düşürülmesi ile koroner ateroskleroz progresyonu ve kardiyovasküler olayların azaldığının gösterilmesi, hipertrigliserideminin KKH için bağımsız risk faktörü olduğuna dair daha inandırıcı kanıtlar oluşturmaktadır. Bu konuda en kapsamlı çalışmalar fibratlarla yapılmıştır.



## Fibratlarla yapılan klinik ve anjiyografik çalışmalar

Helsinki Kalp Çalışması (41) orta yaşlı, non-HDL-k düzeyleri 300 mg/dl'nin üzerinde, KKH olmayan asemptomatik 4081 erkekte gemfibrozil ile yapılmış randomize çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Gemfibrozil grubunda HDL-k'de yükselme, total kolesterol, LDL-k, non-HDL-k ve TG düzeylerinde düşme meydana gelmiştir ve bunlardan en önemlisi TG düzeylerinde %35 civarında düşüş şeklinde ortaya çıkmıştır. Aynı grupta KKH olaylarında 2.yılda ortaya çıkıp 5 yıllık izleme süresince devam eden %34 oranında azalma saptanmıştır. Bu azalma daha çok HDL-k'deki artışa bağlanmış ve HDL-k'deki %1'lik artış kardiyak olayları %3 oranında azaltır şeklinde bir yorum yapılmakla birlikte TG düzeyindeki düşüşe de dikkat çekilmiştir. Nitekim LDL/HDL-k > 5 ve TG > 200 mg/dl olan altgrupta koroner olaylardaki azalma %71 dir.

BECAIT (42) (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial) çalışmasında LDL-k'de herhangi bir değişiklik olmaksızın TG-zengin lipoproteinlerin plazma seviyesinde sağlanan düşme, kardiyovasküler olayların sıklığında azalmaya neden olmuştur. Miyokard infarktüsü geçirmiş < 45 yaş ve anjiyografilerinde %20'den fazla darlık yapan en az bir aterosklerotik plağı bulunan 92 erkek hasta randomize olarak bezafibrat ve plasebo grubuna ayrılmış ve tedavi beş yıl sürdürülmüştür. Çalışma sonunda bezafibrat tedavi grubunda TG ve VLDL'de %26 oranında azalma, HDL-k'de %9 artış olmuş, LDL-k seviyesi değişmemiştir. Aterosklerotik lezyonun progresyonu sonucu lümen çapında oluşan değişiklik bezafibrat tedavi grubunda plasebo grubuna kıyasla 0.13 mm daha azdır (p<0.049). Ayrıca ölümcül ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ani ölüm, koroner bypass ve koroner anjiyoplasti ihtiyacı yine bezafibrat grubunda %72 oranında azalmıştır. BECAIT'in anjiyografik sonuçları "Regression Growth Evaluation Statin Study" (REGRESS) (43) ve "Multicenter Anti-Atheroma Study" (MAAS) (44) anjiyografik sonuçları ile benzerdir. LDL-k düşürmek için sırasıyla pravastatin ve simvastatin kullanılan bu çalışmalarda TG düzeylerindeki azalma %10-20 dolaylarındadır. BECAIT, REGRESS ve MAAS'da en önemli fark LDL-k seviyesindeki azalmadır. BECAIT'de %2 iken diğerlerinde yaklaşık %30 dolayında azalma olmuştur. Dolayısıyla BECAIT'de gözlenen koroner

ateroskleroz regresyonunun doğrudan TG düşürülmesi ile ilgili olduğu ve bunun HDL-k düşürülmesi-ne eşdeğer regresyon sağladığı anlaşılmaktadır.

Lipid düşürücü ajan olarak bezafibratın kullanıldığı ve bezafibratın major kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisini incelemek için düzenlenmiş Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) (45) çalışmasında toplam 3122 hasta bezafibrat ve plasebo grubuna ayrılmış ve 6.2 yıl takip edilmiştir. Plaseboya kıyasla bezafibrat grubunda TG düzeyinde %22, total kolesterolde %4 ve LDL-k'de %5'lik düşüş HDL-k'de de %12'lik artış olmuştur. Bu değişime karşılık bezafibrat grubunda major kardiyovasküler olaylarda sağlanan azalma %9 olup istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak başlangıç TG düzeyi > 200 mg/dl olan altgrup (plasebo grubunda 225, bezafibrat grubunda 234 hasta) analizinde kardiyovasküler olaylardaki azalma %39.5'dir. HDL-k düzeyinin 35 mg/dl'den daha az veya yüksek olması sonucu değiştirmemiştir. Bu sonuç LDL-k'den bağımsız olarak plazma TG düzeyini düşürmekle koroner olaylarda anlamlı azalma sağlandığını gösteren ilk klinik delildir. Ancak hasta sayısı az olduğu için daha büyük çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Major lipid bozukluğu düşük HDL-k olan koroner kalp hastalarında HDL-k düzeyini yükseltmek ve TG düzeyini düşürmenin major kardiyak olay riskini azaltıp azaltmayacağını araştırmak üzere planlanmış, çok merkezli ve önemli randomize çalışmalardan biri de VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) (46) çalışmasıdır. KKH dökümanente edilmiş HDL-k < 40 mg/dl ve LDL-k < 140 mg/dl olan 2531 erkek gemfibrozil (1200mg/gün) ve plaseboya randomize edilmiş ve ortalama 5 yıl takip edilmişlerdir. Başlangıç ortalama total kolesterol düzeyi 175 mg/dl, HDL-k 32 mg/dl, LDL-k 111 mg/dl ve TG 160 mg/dl'dir. Ortalama yaş 64, ortalama vücut kütle indeksi 29 olan çalışma popülasyonunun %57'sinde hipertansiyon ve %25'inde de diyabet mevcuttur. Plaseboya kıyasla gemfibrozil alan grupta HDL-k'de %6 artış, TG düzeyinde %31 azalma olmuş LDL-k düzeyi değişmemiştir. Primer son nokta olan ilk nonfatal Mİ veya KKH'ya bağlı ölümlerde %22 oranında rölatif risk azalması sağlanmıştır.

"Multipl Risk Factor Intervention Trial" (47), "Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Tri-

al" (48) ve "Lipid Research Prevalence and Mortality Follow-up Study"nin (49) bulgularını değerlendiren ve yakın bir zamanda yayınlanan bir metaanalizde (50) ise hipertrigliserideminin erkekler için bir risk faktörü olmadığı ileri sürülmüştür. Araştırmacılar kendi bulguları ile diğer araştırmacıların bulguları arasındaki farklılığı ise şu şekilde açıklamışlardır. TG ile KKH arasında ilişki bulunduğunu ileri süren çalışmaların bazılarında, örneğin Helsinki Kalp Çalışmasında (41) bu bulgu alt grup analizine dayanmaktadır. Alt grup analizlerinde elde edilen bulgular şans eseri ortaya çıkmış olabilir. Bir diğer neden; son metaanaliz kapsamındaki çalışmalar Amerika Birleşik Devletlerinde diğer çalışmalar ise Avrupa'da yapılmıştır. Bu nedenle lipid değerleri ile KKH arasındaki ilişki farklı popülasyonlarda aynı olmayabilir. Örneğin hipertrigliseridemi ile KKH arasındaki ilişkinin en belirgin ve kuvvetli olduğu ülkeler İskandinav ülkeleridir (50).

Bu metaanaliz bulguları üzerine Rubins (51) tarafından yapılan bir yorumda ise TG metabolizmasındaki bozuklukların ateroskleroz patogenezindeki rollerinin önemli olduğu belirtilerek klinisyenlerin TG düzeylerini dikkatle izlemeleri gerektiği vurgulanmıştır.

## TRİGLİSERİD EŞİK DEĞERİ

Koroner aterosklerozun ilerlemesinde ve KKH'nin gelişmesinde önemli bir faktör olan hipertrigliserideminin tanımı da önemlidir. 1993'de "National Cholesterol Educational Program" (NCEP) hipertrigliseridemi kavramını tekrar değerlendirerek olması istenen TG düzeyini 200 mg/dl'nin altına ve sınırda yüksek TG düzeyini de 400 mg/dl'ye indirdi (52). Yüksek TG düzeyi > 400 mg/dl ve çok yüksek TG düzeyi de 1000 mg/dl'nin üzeri olarak sınıflandırıldı.

Epidemiyolojik çalışmalarda hipertrigliseridemi ile ilgili değerler farklılıklar göstermektedir ve 200 mg/dl'nin altındaki değerlerde de aterojenik etki görülmüştür. Bunun bir örneği "Multipl Risk Factor Interventional Trial" (MRFIT) (47) dir. TG düzeyleri 200 mg/dl'yi geçtiğinde koroner olay riski anlamlı olarak artmaktadır. Framingham Kalp Çalışmasında (23) da TG düzeyi 100 mg/dl'yi aştığında KKH olaylarının arttığı gözlenmiştir. LRC (48) çalışmasında median TG düzeyi 100 mg/dl dir. Yine COLT'da (31)

başlangıç TG düzeyi 100 mg/dl'yi geçtiğinde KKH riskinin %50 arttığı gösterilmiştir. Koroner lezyonu olmayanlarda TG değeri ortalama  $110.1 \pm 77.4$  bulunurken tek damar hastalarında  $134.6 \pm 114.7$  ve üç damar hastalarında  $153.1 \pm 95.8$  bulunmuştur. TEKHARF (32) çalışmasında da KKH riski 140mg/dl'den sonra başlamaktadır, 140-212 mg/dl grubunda KKH riski en yüksektir. Bu bulgulara göre açlık TG düzeyi 100-200 mg/dl arasında olan kişiler de KKH riski altındadır. Mevcut kılavuzların TG düzeyi için revizyona ihtiyacı olduğu açıkça görülmektedir. TEKHARF bulgularına göre kendi toplumumuz için de TG düzeyi enazından 140 mg/dl'nin altında olmalıdır, ideali 100 mg/dl'nin altıdır.

Sonuç olarak epidemiyolojik, klinik ve anjiyografik çalışmaların verileri TG yüksekliğinin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve plazma TG düzeyinin düşürülmesiyle KKH riskinin azaltılabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu çalışmalarda açlık TG düzeyi normal (< 200 mg/dl) olarak kabul edilen kişilerin de risk altında oldukları görülmüştür. Bu nedenle hipertrigliseridemi tanımı için mevcut kılavuzların revizyona ihtiyacı vardır.

## KAYNAKLAR

1. Santamarina-Fojo S, Brewer HB Jr: The familial hyperchylomicronemia syndrome. New insights into underlying genetic defects. JAMA 1991; 265: 904-8
2. Burunzell JD, Schrott HG, Motulsky AG, Bierman EL: Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. Metabolism 1976; 25: 313-20
3. Havel RJ: Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. Curr Opin Lipidol 1994; 5: 102-9
4. Davignon J, Cohn JS: Triglyceride: a risk factor for coronary heart disease. Atherosclerosis 1996; 124 (Suppl): S57-S64
5. Superko HR: Beyond LDL cholesterol reduction. Circulation 1996; 94: 2351-4
6. Grundy SM: Small LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. Circulation 1997; 95: 1-4
7. Brewer HB Jr, Zech LA, Gregg RE, Schwartz D, Schaefer EJ: NIH conference. Type III hyperlipoproteinemia: diagnosis, molecular defects, pathology, and treatment. Ann Intern Med 1983; 98: 623-40
8. Hegele RA, Little JA, Vezina C, et al: Hepatic lipase deficiency. Clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics. Arterioscler Thromb 1993; 13: 720-28
9. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG: Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families



and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544-68

**10. Grundy SM:** Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipemic and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A):18B-25B

**11. Gianturco SH, Bradley WA:** Pathophysiology of triglyceride-rich lipoproteins in atherothrombosis: Cellular aspects. *Clin Cardiol* 1999; (Suppl II): 7II-14II

**12. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, et al:** The relationship of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336-45

**13. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM:** Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1998; 260: 1917-21

**14. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP:** Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95:69-75

**15. Grundy SM:** Small LDL, atherogenic dyslipidemia and metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95: 1-4

**16. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, Hennekens CH:** A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882-8

**17. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al:** Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917-21

**18. Miller M:** The epidemiology of triglyceride as a coronary artery disease risk factor. *Clin Cardiol* 1999; (Suppl II): 1-6

**19. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ:** Epidemiology as a guide to clinical decisions: The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980; 302: 1383-9

**20. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, Cowan LD, et al:** Plasma TG level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1220-5

**21. Shepherd J:** High triglycerides, low HDL and coronary risk. *Atherosclerosis* 1999; 146 (suppl 1): S16

**22. Assman G, Schulte H:** Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-7

**23. Castelli WP:** The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 112: 432-7

**24. Carlson LA, Bottiger LE, Ahfeldt PE:** Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm prospective study: a 14 year follow-up focusing on the role of plasma triglycerides and cholesterol. *Acta Med Scand* 1979; 206: 351-60

**25. Pekkonen R, Nikkila EA, Koskinen S, et al:** Association of serum lipids and obesity with cardiovascular mortality. *Br Med J* 1977; 2: 1185-7

**26. Cambien F, Jacqueson A, Richard JL, et al:** Is the level of serum triglyceride a significant predictor of coronary death in normocholesteromic subjects? *Am J Epidemiol* 1986; 124: 624-32

**27. Stampfer MJ, Sacks FM, et al:** The Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-81

**28. Assman G, Schulte H, von Eckardstein A:** Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84

**29. Hokanson JE, Austin MA:** Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-29

**30. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F:** Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36

**31. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA:** Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: The Baltimore Coronary Observational Long-term Study (COLTS). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1252-7

**32. Onat A:** Halkımızda koroner kalp hastalığının morbidite ve mortalite etmenlerinin nisbi riski. *TEKHARF, Türk erişkinlerde kalp sağlığı, risk profili ve kalp hastalığı*. 2000; s: 25

**33. Krauss RM, Lindgren FT, Williams PT, et al:** Intermediate-density lipoprotein and progression of coronary artery disease in hypercholesterolemic men. *Lancet* 1987; 338:62-6

**34. Blakenhorn DH, Alanpovic P, Wickham E, et al:** Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aorta bypass grafts. Lipid and non-lipid factors. *Circulation* 1993; 88: 2762-70

**35. Bisset JK, Wyeth RP, Matts JP, Johnson JW and POSCH group:** Plasma lipid concentrations and subsequent coronary occlusion after first myocardial infarction. *Am J Med Sci* 1993; 305: 139-44

**36. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al: and the MARS Research Group:** Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: the Monitored Atherosclerosis Regression study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119: 969-76

**37. Brown BG, Zhao WQ, Sacco DE, et al:** Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-91

**38. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Nielsen TG, et al:** Echolucent carotid artery plaques are associated with elevated levels of fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins. *Stroke* 1996; 27: 2166-72

**39. Gronholdt ML, Wiebe BM, Laursen H, et al:** Lipid-rich carotid artery plaques appear echolucent on ultraso-

und B-mode images and may be associated with intraplaque haemorrhage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 439-45

**40. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, et al:** Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerosis plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 1997; 97: 34-40

**41. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al:** Helsinki Heart Study. Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med* 1987; 317: 1237-45

**42. Ericson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U:** Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-53

**43. Jukema JE, Bruschke AVG, van Boven AJ, et al:** On behalf of the REGRESS study group. Effect of lipid lowering by pravastatin on progression of coronary artery disease in symptomatic man with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40

**44. The MAAS investigators:** Effect of simvastatin on coronary atheroma: the multicentre anti-atheroma study (MAAS). *Lancet* 1994; 334: 633-8

**45. Behar S, Brunner D, Kaplinsky E, Mandelzweig L, Benderly M. For the BIP Study Group:** Secondary pre-

vention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 21-7

**46. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al:** For the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Eng J Med* 1999; 341: 410-18

**47. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group.** Multiple Risk Factor Intervention Trial risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-77

**48. The Lipid Research Clinics Program.** The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial results. I: reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251:351-64

**49. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee.** Plasma lipid distributions in selected North American population: the The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1979; 60: 427-39

**50. Avins AL, Neuhaus JM:** Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk ? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1937-44

**51. Rubins HB:** The trouble with triglycerides. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1903-4

**52. Miller M:** Is hypertriglyceridemia an independent risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998; (Suppl H): H18-22