

Postprandiyal Lipemi ve Koroner Arter Hastalığı: Önemli Bir Risk Faktörü

Dr. Sema TOPÇU, Doç. Dr. M. Emin KORKMAZ, Dr. Aynur UĞUR,
Prof. Dr. Haldun MÜDERRİSOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji / Dahiliye A.B.D. Ankara

ÖZET

Koroner arter hastalığı oluşumunda serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyinin etkisi net olarak gösterilmişse de trigliseridlerin rolü henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Serum tokluk lipid profilinin esas bileşenini trigliseridlerden zengin lipid parçacıkları oluşturur. Tokluk dönemi günün yaklaşık olarak 3/4'ünü kaplar ve lipoproteinler arasında lipid değişimi bu dönemde meydana gelir. Tokluk döneminde serumda oluşan trigliseridlerden zengin lipoproteinler şilomikronlar, VLDL ve bu iki lipoproteinin artıklarıdır. Postprandiyal lipemi dönemi, yemek sonrası plazmada trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin olduğu dönemi ve metabolizmasını kapsar. Bu dönemde oluşan lipoproteinlerin aterosjenik olup olmadığı 1950 yılından bu yana yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Çalışmalarda bu lipoproteinlerin hem diğer lipoproteinler, özellikle de HDL kolesterol ile olan bağlantıları, hem de dolaysız olarak damar duvarına geçip aterosjenezi başlatılma özellikleri nedeniyle aterosjen özelliğe sahip oldukları sonuçları çıkarılmıştır. Postprandiyal lipid metabolizmasını bozacak olaylar damar duvarının bu lipidler ile damar duvarının daha yoğun temas etmesine sebep olup teorik olarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir. Ancak bu konuda kesin bilgiler elde etmek açıklayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ateroskleroz, lümen içinde aterom plaklarının oluşmasıyla çeşitli organlara kan akımının bozulmasına yol açan bir süreçtir (1). Aterom plakları lipid birikimi ve endotel hücrelerinin buna reaksiyonu sonucu gelişir. Damar lümeninin daralması hücrelere daha az enerji kaynağı ve oksijen gitmesine neden olur. Bunun sonucu olarak ilgili organda iskemi ve/veya infarktüs meydana gelir. Yüksek serum kolesterol düzeyinin koroner kalp hastalığı (KAH) için temel bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (2). Yüksek LDL kolesterol düzeyinin aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesi dahil her evresine katkıda bulunduğu bugün kabul edilmektedir. Dolayısıyla kolesterol düşürücü tedavide de birincil hedef LDL kolesterolü düşürmek olmuştur (3).

Serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünün çok iyi saptanmış olmasına karşın, trigliseridler ve tokluk döneminde serum lipid profilinin esas bileşeni olan trigliseridlerden zengin partiküller için aynı şey geçerli değildir. Yüksek trigliserid düzeyleri yapılan çalışmalarda tekli varyans analizi uygulandığında önemli bir risk faktörü olarak saptanmakta ancak çoklu varyans analizlerinde bu önem azalmakta veya kaybolmaktadır. Trigliserid düzeyi ile koroner arter hastalığı riskini gösteren en önemli çalışma "Helsinki Kalp Çalışması"dır (4). Bu çalışmada Gemfibrozil tedavisi alan grupta serum trigliserid düzeyi % 43 azaldığında, kalp damar hastalığına bağlı kronik durumlarda % 34 azalma saptanmıştır. Trigliseridlerin önemini tek başına yorumlamak güç olmaktadır, çünkü yüksek serum trigliserid düzeyi hemen daima birçok başka metabolik bozuklukla birlikte gelir. Bunlar, düşük HDL düzeyi, yüksek küçük yoğun LDL düzeyi ve insülin rezistansıdır (5). Trigliseridlerin serum düzeylerinin diyetle ilgili olması nedeniyle, tokluk düzeylerinin KAH riskini belirlemede daha önemli olduğu düşüncesi doğmuştur (6).

Trigliseridlerden zengin parçacıklar ve ateroskleroz; olası bağlantılar

Trigliseridlerden zengin parçacıklar oldukça heterojendirler ve şilomikronlar, şilomikron kalıntıları, VLDL ve IDL'den oluşurlar. Açlıkta trigliseridlerin en önemli temsilcisi VLDL, toklukta ise şilomikronlardır. Şilomikronlar diyetle alınan trigliseridlerin barsaktan karaciğere geçişi sırasında oluşan lipoproteinlerdir. Şilomikronların periferik dokularda yıkımı sonucu, daha küçük olan şilomikron kalıntıları oluşur. Genel olarak trigliseridlerden zengin büyük lipoproteinlerin (şilomikron ve VLDL) damar duvarına geçişi olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle dolaysız olarak damar duvarında aterosklerozu başlatamazlar, ancak HDL ve LDL ile olan ilişkileri nedeniyle ate-

roskleroza katkıda bulunabilirler. Ancak trigliserid- den zengin küçük lipoproteinler (şilomikron ve VLDL kalıntıları) damar duvarına geçip aterogenezi başlatabilirler (6).

İlk kez 1950'li yıllarda ZilverSmith aterosklerozun tokluk döneminde gerçekleşen bir olay olduğunu, şilomikron metabolizmasının plazma şilomikron kalıntısı konsantrasyonunu artıracağını savunmuştur (6). Postprandiyal lipemi dönemi, diyet sonrası plazmada trigliseridden zengin lipoproteinlerin oluştuğu dönem ve metabolizmasını içerir. Postprandiyal dönem günün yaklaşık olarak 3/4'ünü kaplar ve lipid metabolizmasındaki önemli değişiklikler bu dönemde oluşur. Tokluk döneminde şilomikron ve artıklarının metabolizmasını uzatan her türlü bozukluk, damar endotelinin, ateroskleroza yol açtığı bilinen bu parçacıklarla daha uzun süre temas etmesi demektir (6). Teorik olarak bu süreç ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda postprandiyal lipeminin, özellikle de kalıntı konsantrasyonunun KAH varlığı ve koroner ateroskleroz ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,8).

Yağ içeriği yüksek bir yemek sonrası barsaklardan Apoprotein B 48 taşıyan şilomikronlar, karaciğerden ise Apoprotein B 100 taşıyan VLDL salgılanır. Bu iki lipoproteinin metabolizması aynı enzimlerce yürütülür. Tokluk döneminde kanda karışık halde bulunurlar ve lipoprotein lipaz enzimi için yarışır. Lipoprotein lipaz ise doyurulabilir bir enzimdir. Bu nedenle yağlı yemek sonrası insanlarda endojen trigliseridden zengin lipoproteinlerin arttığı gösterilmiştir (6).

Herhangi bir metabolizma kusuru olmayan normal

insanlar şilomikron ve artıklarını plazmadan kolaylıkla temizlerler. Fakat bazı insanlarda bu artıkların kanda kalış süresinin uzaması abartılı bir tokluk sonrası hiperlipidemik duruma yol açar. Katznel ve ark. trigliserid metabolizma bozukluklarının KAH riskini artırdığını savunarak yaptıkları bir çalışmada sessiz iskemisi olan ve bilinen KAH'ı olmayan sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlardır. Standart 680 kcal/m², % 86 oranında yağ içeren diyet yüklemesi sonrası, plazma trigliserid, şilomikron, VLDL düzeylerine bakmışlar, koroner arter hastalığı olan kişilerde postprandiyal lipidlerin eğri altındaki alanlarının (postprandiyal lipid düzeylerinin 8 saatli zaman bağımlı olarak ölçülmesi ile elde edilir) daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (9). Postprandiyal lipemi ile ilgili yapılan klinik çalışmalardan Tablo 1'de örnekler verilmiştir.

Postprandiyal lipemiye yol açan olası mekanizmalar

Postprandiyal lipidlerin kanda kalış süresini uzatan faktörlerden biri de Apoprotein E gen polimorfizmidir. Şilomikron artıkları Apoprotein E reseptörleri aracılığıyla karaciğere alınır ve plazmadan temizlenirler. Apoprotein E, 299 aminoasitli bir proteindir. Geninin E2, E3, E4 olmak üzere 3 aleli vardır. Orth ve ark. yaptıkları bir çalışmada Apoprotein E2/E2 fenotipi varlığında kardiyovasküler riskin arttığı, plazmadan şilomikron ve VLDL kalıntılarının temizlenmesinin geciktiğini saptamışlardır (10). Borerwinkle ve ark. Apoprotein E polimorfizminin postprandiyal lipemi boyutlarına katkısını belirlemek için 474 hastada ağızdan yağ yüklenimi sonrası trigliserid, Apo B 48, Apo B 100 retinil palmitat ve

Tablo 1. Postprandiyal lipemi ile ilgili klinik çalışmalar

Çalışma Grubu	Hasta Sayısı		Sonuç
	Kah (+)	Kah(-)	
Patsch ve ark.	61	40	KAH ile postprandiyal lipemi boyutları arasında (+) ilişki, HDL2 kolesterol arasında (-) ilişki.
Groot ve ark.	20	20	KAH olanlarda postprandiyal lipemi belirgin yüksek, HDL oranı düşük.
Katznel ve ark.	13	12	Postprandiyal lipemi ve HDL arasında (-) ilişki.
Brown ve ark.	Toplam 10		Postprandiyal 3,5 ve 9. saatte retinil ester tayinin anlamlı olduğu sonucuna varılmış.
Orth ve ark.	Toplam 37		Apo E2/E2 fenotipinde şilomikron artıklarının biriktiği gözlenmiş.

KAH (+): Koroner arter hastalığı var, KAH (-): Koroner arter hastalığı yok.

Apoprotein E düzeylerine bakmışlardır. Apoprotein E 2/E 3 genotipinde dolaşımdan şilomikron kalıntısı temizlenmesinde gecikme gözlenmiştir (11). Brown ve Roberts ise 25 hastada Apoprotein E fenotipi ve oral yağ yüklenimi sonrası tokluk trigliserid düzeylerine bakmışlar, Apoprotein E 4 fenotipinde postprandiyal trigliserid cevabının en düşük düzeyde olduğunu saptamışlardır (12).

Abartılı postprandiyal lipemiye neden olan diğer bir mekanizma lipoprotein lipaz enzim eksikliğidir. Şilomikronlar lipoprotein lipaz enzimi yoluyla artıklarına parçalanırlar. Lipoprotein lipaz enzim eksikliği olan hiperlipidemik bireylerde ciddi hiperşilomikronemi görülür (13). (Tablo 2).

Postprandiyal dönemde trigliseridlerden zengin lipoprotein klirensinde yağ dokusu da önemlidir. Obez ve abdominal yağlanma biçimi olan hastalarda tokluk döneminde trigliserid klirensinde bozukluk sonucu artmış postprandiyal lipemi görülebilir. Wideman ve ark. sağlıklı fiziksel olarak aktif, serum açlık lipid düzeyleri normal 14 gönüllüde, bunların 7 si obez, 7 si normal vücut ağırlığındadır, 78 gram oral yağ yüklemesi sonrası 8 saat boyunca kan lipid düzeylerini tesbit etmek için örnekler almışlardır. Bu örneklerde bakılan postprandiyal trigliserid düzeyi, trigliserid zirve zamanının ve eğri altındaki trigliserid alanının obezlerde normal kilolulara göre belirgin yüksek olduğu, eğri altındaki trigliserid alanının bazal açlık trigliserid düzeyi ile doğru, HDL 2 ile ters ilişkili olduğunu saptamışlardır (14). Potts ve ark. ise obezlerde yağ dokusunda trigliserid ve trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin klirensindeki azalmayı, serum açlık trigliserid düzeyinin yüksek, HDL kolesterol düzeyinin düşük olmasına bağlamışlardır (15).

Diyabetes mellitusta da postprandiyal lipid metabolizmasında bozukluklar olabilir. Diyabetik hastalarda en sık görülen lipid bozukluğu hipertrigliseridemiye artmış VLDL sentezi ve insülin yetmezliği ya da direncine bağlı lipid klirensinde bozulma yol açar. Son zamanlarda insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus da postprandiyal lipemi, kalıntı metabolizması, küçük yoğun LDL, lipoprotein (a) ve HDL kolesterol düşüklüğünün tümünün birden ateroskleroz gelişiminde önemli olduğunu düşünülmektedir. Bu hastalar normolipemik olsalar bile yukarıda adı geçen lipoproteinlerin metabolizmasında bozukluk vardır. İç organ yağlanması, in-

sülin direnci ve diyabetik nefropati varlığı, bu lipidlerin aterojenik özelliğini şiddetlendirebilir. Yoshino ve ark. yukarıda sayılan nedenlerden dolayı diyabetik hastaların plazma lipid düzeylerinin sıkı kontrolü gerektiğini savunmaktadır (16).

Alkol ve diyetdeki doymuş yağ oranının yüksek olması tokluk döneminde artmış lipemiye neden olur. Pownall, 6 normal erişkinde yağlı diyetle birlikte akut alkol alımının postprandiyal lipid düzeylerine etkilerini incelemiş, diyetteki doymuş yağ asidi oranı arttıkça retinil palimitat klirensinde gecikme ve postprandiyal lipid cevabında artışa, akut alkol alımının da benzer olarak aynı sonuçlara sebep olduğunu gözlemiştir (17).

Postprandiyal lipemiye neden olan muhtemel mekanizmalar (Tablo 2)

- Lipoprotein lipaz enzim eksikliği
- Apoprotein E gen polimorfizmi
- Endojen trigliseridlerden zengin lipoproteinler ile yarış.
- Obezite
- Diyabetes mellitus
- Diyetle ilgili faktörler (alkol, diyeteki doymuş yağ oranı vb)

Tokluk lipemisi ve ateroskleroz

Yapılan birçok çalışmada postprandiyal lipeminin en önemli etki mekanizmasının HDL ile olan sıkı bağlantısı olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda plazma trigliserid düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki, birlikte bulunan HDL kolesterol düşüklüğüne bağlanmıştır. Buna rağmen Patsch ve ark. düşük HDL kolesterolün tokluk lipemisi boyutlarının bir göstergesi olduğunu, eğer postprandiyal dönemde şilomikronlar ve kalıntıları kandan etkin ve hızlı bir şekilde temizlenmezse, HDL kolesterol düzeylerinin azalacağını savunmaktadır (18). Yani düşük HDL kolesterol düzeyi koroner arter hastalığının bir nedeni değil, azalmış etkin postprandiyal lipid metabolizmasının yansımasıdır (19). Yağlı yemek alımı sonrası kanda trigliserid düzeyi artar. Oluşan şilomikronlar ve VLDL lipoprotein lipaz enzimi ile yıkılırlar ve bunların kalıntıları oluşur. Bu yıkım sonucu ortaya trigliseridler CETP (ko-

lesteril ester transfer protein) etkisine uğrarlar. CETP enzimi lipoproteinler arasında kolesterol esterleri ve trigliserid değiş tokuşunu gerçekleştiren enzimdir. Sonuç olarak açığa çıkan trigliseridler HDL₂'ye transfer olurlar ve şilomikronlar kolesterol esterlerince zenginleşirler. Eğer postprandiyal abartılı lipemi ile seyreden bir durum varsa CETP enziminin aktivasyonu ve HDL₂'nin trigliserid içeriği artar. Trigliserid içeriği artan HDL₂ hepatic lipaz enzimi yoluyla parçalanır ve HDL₂'ye göre daha küçük, daha yoğun ve fazla trigliserid içeren aterojen özelliğe sahip olan HDL₃ oluşur. Buna göre postprandiyal lipeminin boyutları ne kadar fazla ise serum HDL₃ düzeyi o kadar yüksek, HDL₂ düzeyi o kadar düşük olacaktır. Windler 1992 yılında yukarıdaki mekanizmaları özetlemiştir (20).

Postprandiyal lipeminin HDL₂ ile ilişkisini göstermek için Patsch ve ark. serum trigliserid düzeyi normal olan 15 hastada açlık HDL düzeylerine bakmışlar, ardından hastalara standart yağlı diyet vermişler ve bu diyet sonrası HDL₂'nin trigliserid içeriğinin arttığını, protein oranının azaldığını, HDL₂'nin hepatic lipaz ile parçalanma eğiliminin arttığını göstermişlerdir (19). Groot ve ark. ise KAH saptanan ve saptanmayan iki gruba ağızdan yağ yüklemesi sonrası plazma trigliserid, HDL₂, HDL₃, retinil palmitat düzeylerine bakmışlardır. Çalışmalarının sonunda postprandial trigliserid ve retinil ester düzeylerinin açlık HDL₂ kolesterol düzeyi ile ters ilişkili olduğunu, KAH olan grupta postprandiyal lipoprotein klirensinin geciktiğini göstermişlerdir (21). Cohen ve Grundy açlık HDL kolesterolü düşük trigliserid düzeyi normal 25, HDL kolesterolü ve trigliserid düzeyi normal 25 hasta ve hafif hipertrigliseridemi olan 20 hastada postprandiyal lipemi ve HDL kolesterol ilişkisini araştırmak üzere yağlı diyet sonrası trigliserid ve retinil palmitat düzeyi ölçmüşler, hipertrigliseridemi olanlarda postprandiyal lipemi boyutunun trigliserid düzeyi normal olanlara göre daha fazla olduğunu gözlemişlerdir. Öte yandan, trigliserid düzeyi normal HDL kolesterol düzeyi düşük olan, ve serum trigliserid ve HDL kolesterol düzeyi normal olan hastalarda postprandiyal lipid cevabı açısından farklılık bulmamışlardır (22). Tüm bu çalışmalarda düşük HDL düzeyinin postprandiyal lipeminin yansımaları olduğu savunulmaktadır. Yüksek serum HDL kolesterol düzeyi ve koroner arter hastalığı arasındaki ters ilişki bilinmektedir. Yapılan insan çalışmaları-

rında bu ilişkinin HDL'nin direk koruyucu etkisinin yansımaları mı yoksa koroner arter hastalığı olanlarda düşük HDL'nin diğer etkenlere bağlı bir yan fenomen mi olduğu açık değildir (23). Fakat transgenik farelerde yapılan son çalışmalarda HDL'nin direk antiaterojen özelliği olduğu gösterilmiştir. Bu koruyucu özelliğin mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte savunulan mekanizmalar vardır. HDL kolesterolün plazmada başlıca apolipoprotein A I (Apo A I) ve apolipoprotein A II (Apo AII) olmak üzere iki apolipoproteini vardır. HDL plazmada iki formda bulunur, bunlardan biri hem Apo A I ve Apo A II (Apo AI/Apo A II HDL) diğeri ise sadece Apo A I taşır. Rubin ve ark. transgenik farelerde yaptıkları çalışmalarında Apo AI/Apo A II HDL'si olan farelerde aterosklerotik lezyonların 15 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak HDL'nin protein içeriğinin aterogenezdaki rolü anlamlı olarak etiklediğini ve Apo A I HDL'nin Apo AI/ Apo A II HDL'den daha aterojen olduğunu göstermişlerdir (24). Vega ve Grundy ise yine transgenik farelerde yaptıkları çalışmaları sonunda düşük HDL kolesterol düzeyinin yüksek aterojen lipoprotein düzeyinin bir yansıması olduğu gibi direk aterojen özelliğinin de olduğunu savunmaktadır (25).

Austin ve ark.larına göre hipertrigliseridemi değişik LDL altgruplarının varlığının bir göstergesi olabilir. LDL'nin 4 ana alt grubunu tanımlanmıştır (26). İnsanların yaklaşık % 75'i A tipi olarak adlandırılan büyük LDL partiküllerine (LDL I, LDL II) sahip iken, yaklaşık %10 u ise B tipi olarak bilinen küçük LDL partiküllerine (LDL III) sahiptir. Yine bu yazarlar B tipi LDL fenotipinin tek gen olarak otozomal geçiş özelliği gösterdiğini, plazma trigliserid konsantrasyonunun ve HDL düşükliğünün daha küçük olan ve yoğun lipid içeren LDL'yi artırabileceğini öne sürmektedirler (27). Nikkila ve ark. 39 sağlıklı ve 35 KAH olan iki grup hastada apoprotein E fenotipi, LDL alt grupları, total kolesterol düzeyi, HDL kolesterol düzeyi ve oral yağ yüklenimi sonrası postprandiyal lipid profiline bakmışlardır. Yağlı yemek sonrası total kolesterol ve HDL kolesterol konsantrasyonu yağ yüklenimi boyunca her iki grupta da değişmemiş fakat KAH olan grupta apoprotein E fenotipinden bağımsız olarak trigliseridler belirgin olarak daha fazla artmıştır. LDL kolesterol büyüklüğü ile HDL kolesterol konsantrasyonu arasında pozitif, açlık trigliserid düzeyi arasında negatif ilişki saptan-

mıştır. KAH olan hastalarda LDL partikülleri belirgin küçük bulunmuş ve KAH ile birlikte küçük LDL kolesterol partikülüne sahip olan grupta postprandial trigliserid zengin partikül artışı en yüksek düzeyde olmuştur. Yazarlar bu çalışmaları sonucunda tokluk trigliserid düzeylerinin KAH riskini belirlemede açlık ölçümlerine göre daha güvenilir olduğunu düşünmektedirler (28).

Tokluk lipemisi ve koagülasyon sistemi

Epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilen bilgilere göre hipertrigliseridemi tromboza eğilimi artırır. Orta yaşlı erkeklerde faktör VII koagülant aktivitesinin iskemik kalp hastalığı gelişiminde artışla ilişkili olduğu ve serum trigliserid konsantrasyonu ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Yağdan zengin diyetle beslenenlerde faktör VII koagülant aktivitesinin arttığı ve postprandiyal lipemisinin bu hızlı artışa neden olduğu gösterilmiştir (30). Silveira ve ark. in vivo olarak postprandiyal lipemi döneminde faktör VII'nin aktifleşmesi sırasında faktör XII, XI, IX'un rollerini ve faktör VII'nin trombin oluşumunu artırıp artırmadığını araştırmak amaçlı yaptıkları çalışmaları sonunda postprandiyal lipemisinin trombin formasyonunu artırmadığını, faktör VII'nin aktifleşmesinde faktör XII'nin önemli rolü olduğunu göstermişlerdir (31). Faktör VII plazmada değişik formlarda ve fosfolipidlerle kompleks halinde bulunur (32), fakat trigliserid zengin lipoproteinler ile olan ilişkisinin net moleküler mekanizması henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Negatif yüklü trigliserid zengin lipoproteinlerin faktör XII'yi aktifleştirerek intrinsik pıhtılaşma yolunu ve faktör VII aktivasyonunu gerçekleştirdiği düşünülen mekanizmalardandır (33).

Tokluk lipid düzeyleri nasıl ölçülür?

Postprandiyal lipemisinin ve etki mekanizmalarının hangi yöntemlerle değerlendirilebileceği, şilomikron artıklarının plazmada nasıl ölçülebileceği ve postprandial hangi saatlerde ölçülmesi gerektiği, postprandial lipemi oluşturmak için diyetle ne miktarda yağ eklemenin gerekli olacağı konusunda da çalışmalar yapılmıştır. Batı tipi diyetle beslenenlerde günde ortalama 70-150 gram trigliserid, 2-10 gram fosfolipid, 0.2-0.8 gram kolesterol ve 10-20 miligram yağda eriyen vitaminler alınır. Bu lipidlerin me-

tabolizması emülsiyon haline gelme, lipazlarla parçalanma, safra tuzlarıyla birleşme gibi birçok basamak sonucu gelişir (34). Bu basamaklardan herhangi birinde meydana gelecek bozukluk yağ malabsorbsiyonuna yol açacaktır. Oral veya intravenöz yağ yükleme testi diyetle standart miktarda yağ ekleyerek yağ metabolizmasını ve metabolizma kusurlarını incelemek için kullanılan testlerdir (35). Yağ malabsorbsiyonu tanısında kullanılan oral yağ yükleme testi vitamin A desteği ile postprandiyal dönemde oluşan trigliserid zengin lipoprotein metabolizmasını incelemek için kullanılabilir. Ruotolo ve ark. yaptıkları çalışmada şilomikron ve artıklarının değerlendirilmesi için A vitamininden (retinol) yararlanılabileceğinden bahsetmişlerdir (36). Oral yolla alınan retinol absorbe olduktan sonra barsak hücrelerinde esterifiye olur ve yeni absorbe olmuş kolesterol ve trigliseridleri taşıyan şilomikronların çekirdeğinde dolaşıma katılır. Dolaşımda trigliseridler hidrolize olur ve şilomikron merkezinde sadece retinil esterleri kalır. Bu yazarlar plazma retinil ester ölçümünün dolaylı olarak şilomikron artıklarının değerlendirilmesinde kullanılabileceğini savunmuşlardır. Kotite ve ark.ları ise doğrudan Apoprotein B 48 ölçümleri ile postprandial lipemisinin değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir (37). Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise postprandiyal 9. saatle plazma retinil palmitat ve trigliserid düzeyi ölçümünün açlık HDL, LDL ve total kolesterol ölçümü kadar önemli olduğu belirtilmiştir (38). Postprandiyal lipemi değerlendirilmesi için diyetle eklenmesi gereken yağ miktarı konusunda yapılan bir çalışmada ise diyetle en az 42 gram yağ eklenmesi gerektiği bildirilmiştir (34). Diğer bir çalışmada ise diyetteki kolesterol miktarının en az 140 mg olması gerektiği gösterilmiştir (39).

Lipid düşürücü ilaçların postprandiyal lipemiye etkileri

Lipid düşürücü ilaçların özellikle de trigliserid düşürücü özelliği olanların postprandiyal lipid düzeylerini etkileyeceği düşünülmektedir. O' Keefe ve ark. HDL kolesterolü düşük ve hipertrigliseridemi olan 65 hastayı randomize olarak Pravastatin / plasebo, Pravastatin / Magnezyum, Pravastatin / Niasin tedavi kollarına ayırmışlar, 18 haftalık ilaç tedavisi sonrası açlık ve tokluk lipid profilini tekrarlamışlardır. Pravastatin / Niasin alan grupta postprandial şilomik-

ron kalıntı miktarında % 32, küçük yoğun LDL de %43 azalma ve HDL de belirgin artış gözlenmiştir (40). Simo ve ark. açlık HDL kolesterolü düşük orta derecede trigliserid yüksekliği olan 10 hastada, Gemfibrozil ve Lovastatinin postprandiyal lipid klirensine etkisini araştırmak için randomize, çift kör, cross over tipte bir çalışma yapmışlar ve Gemfibrozilin postprandiyal lipemiyi azalttığını gözlemişlerdir (41). Syvane ve ark. 20 NIDDM'lu hastada Gemfibrozilin postprandiyal trigliserid cevabını % 32, retinil palmitat düzeyini % 34 azalttığını göstermişlerdir (42).

Sonuç olarak ateroskleroz karmaşık ve pek çok faktörün katkıda bulunduğu bir süreçtir. Chung ve Segrent köpük hücre oluşumu, endotel hücre hasarı, HDL'nin koruyucu etkisi, trigliseridden zengin lipoproteinlerin aterojenik özelliği, postprandiyal lipeminin koroner arter hastalığı ile ilişkisi gibi yaygın olarak kabul edilen teorilerden hiçbirinin de tam olarak aterosklerozun tüm özelliklerini açıklayamadığını belirtmektedirler. Çalışmalarından elde ettikleri sonuçlara göre yeni bir aterogenez teorisi ortaya koymuşlar, trigliseridden zengin lipoprotein kalıntılarının başlıca bir aterojen lipid sınıfı olduğunu, düzeylerinin postprandiyal hiperlipemi ile arttığını, bu kalıntıların HDL ile klirensinin HDL'nin aterosklerozu önleyiş mekanizmalarından biri olduğunu, aşırı miktarda şilomikron kalıntı konsantrasyonunun arter duvarında sitotoksositeye ve kolesterolden zengin vezikül birikimine neden olacağını belirtmektedirler (43). Yukarıda adı geçen tüm çalışmalarda da belirtildiği gibi postprandiyal dönem, plazmada trigliseridden zengin lipoproteinlerin biriktiği dönemdir. Bu karaciğer kaynaklı VLDL ve barsak kaynaklı şilomikronların klirens için aralarında yarışması sonucu meydana gelir. Aynı zaman dilimi içinde plazmada bulunan LDL ve HDL partikülleri yeniden şekillenirler. Trigliseridler ve HDL arasında tokluk döneminde kolesteril ester ve trigliserid değişimi olur. Trigliserid içeriği artan HDL daha küçük fakat lipid yoğunluğu daha fazla olan HDL₃'e dönüşür, HDL₃ ise aterojeniktir. Postprandiyal lipid cevabının boyutu ise organizmanın içinde bulunduğu metabolik olaylardan etkilenir. Örneğin diyabetes mellitus gibi hastalıklarda postprandial dönemde trigliseridden zengin partiküllerde abartılı artış ve lipoproteinlerin yeniden şekillenmesinde bozukluklar görülebilir.

Postprandiyal lipid değişikliklerinin ateroskleroz depolanması ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu hipotezi birçok deneysel araştırmada desteklenmiştir. Bu alanda anlamlı derecede bilgi elde edilmiş olmasına rağmen, diyet ve postprandiyal lipemi arasındaki bağlantıyı ve patolojik boyutlarını daha net belirleyebilmek için çok sayıda hastada yapılmış daha ileri araştırmaların yapılması gereklidir (44).

KAYNAKLAR

1. **Ross R:** The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N EJ M* 1986; 363: 488-500
2. **Grundy SM:** Cholesterol and Coronary Heart Disease. A new era. *JAMA* 1986; 256: 2844-2858
3. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. National Cholesterol Education Program. *Circulation* 1994; 89: 1329-1445
4. **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. *NEJM* 1987; 317: 1237-1245
5. **Austin MA:** Plasma tryglicerides as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 1989; 129: 249-259
6. **Zilversmit D:** Atherogenesis. A postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-485
7. **Patsch JR, Prasad S, Gotto AM JR et al:** High density lipoprotein 2: Relationship of plasma levels of this lipoprotein species to its composition, to the magnitude of postprandial lipemia and the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *J Clin Invest* 1987; 80: 341-347
8. **Karpe F, Bord JM, Steiner G, Carlson LA et al:** High density lipoproteins and alimentary lipemia: Studies in men with previous MI at a young age. *Atherosclerosis and Thrombosis* 1993; 13: 11-22
9. **Katzel I, Whitehead J, Rogus M et al:** Reduced adipose tissue lipoprotein lipase responses, postprandial lipemia, and low high density lipoprotein 2 subspecies levels in older athletes with silent myocardial ischemia. *Metabolism* 1994; 43: 190-198
10. **Orth M, Wahl S, Henisch M et al:** Clearance of postprandial lipoproteins in normolipemics: Role of apolipoprotein E phenotype. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1303: 22-30
11. **Boerwinkle E, Brown S, Sheelt AR, Heiss G, Patsch W:** Apolipoprotein E polymorphism influences postprandial retinyl palmitate but not trygliceride concentrations. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 341-60
12. **Brown AJ, Roberts DJ:** The effects of fasting trygliceride concentrations and Apolipoprotein E polymorphism on postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1737-44

13. Miesenback G, Holzl D, Foger D et al: Lipoprotein lipase deficiency due to a missense mutation as the cause of impaired trygliceride tolerance with multiple lipoprotein abnormalities. *J Clin Invest* 1993; 91: 1448-55
14. Wiedeman L, Kaminsky L A, Whaley MH: Postprandial lipemia in obese men with abdominal fat patterning. *J Sports Med Phys Fitness* 1996; 36: 204-10
15. Potts JL, Coppack SW, Fisler RM et al: Impaired postprandial clearance of trygliceride rich lipoproteins in adipose tissue in obese subjects. *Am J Physiol* 1995; 268 E: 588-94
16. Yoshino G, Hirano T, Kazumi T: Dyslipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 33 (1): 1-14
17. Pawnall HJ. Dietary ethanol is associated with reduced lipolysis of intestinally derived lipoproteins. *J Lipid Res* 1994; 35: 2305-13
18. Gotto A M Jr, Patsch J, Yamamoto A: Postprandial hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1991; 68: 11A-12A
19. Patsch Jr, Prasad S, Gotto A M Jr et al: Postprandial lipemia. A key for the conversion of high density lipoprotein 2 into high density lipoprotein 3 by hepatic lipase. *J Clin Invest* 1984; 74: 2017-2023
20. Windler A: Postprandiale Lipämie und Arteriosklerose. *Dtsch Med Wochenschr.* 1992; 795-800
21. Groot P H E, Krauss S, Jansen H. et al: Postprandial lipoprotein metabolism in normolipemic men with and without coronary artery disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis.* 1991; 11: 653-62
22. Cohen JC, Grundy Sm: Postprandial lipemia in men with low plasma high density 2 concentration. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 932-5
23. Barter PJ, Rye KA: High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 121: 1-12
24. Schultz JR, Verstuyft JG, Gong E, Rubin EM: Protein composition determines the antiatherogenic properties of HDL in transgenic mice. *Nature* 1993; 365: 762-764
25. Vega GL, Grundy SM: Hypoalphalipoproteinemia (low high density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 209-216
26. Krauss R M, Burke DJ: Identification of multiple subclasses of plasma LDL in normal humans. *J. Lipid Res.* 1982; 23: 97-104
27. Austin MD, King MC, Vranizan KM. et al: Inheritance of LDL subclass patterns; Results of complete segregation analysis. *Am J Hum Genet.* 1988; 43: 838-846
28. Nikkila M, Solakivi T, Lehtimäki et al: Postprandial plasma lipoprotein changes in relation to Apolipoprotein E phenotypes and LDL size in men with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1994; 106: 149-57
29. Meade TW, North WRS, Chakrabarti R et al: Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; 1050-1054
30. Carvalho de Sousa. Bruckert E, Giral P et al: Coagulation factor VII and plasma tryglicerides: decreased catabolism as possible mechanism of factor VII hyperactivity. *Haemostatisa* 1989; 19: 125-130
31. Silveira A, Karpe F, Johnsson H et al: In vivo demonstration in humans that large postprandial trygliceride rich lipoproteins activate coagulation factor VII through the intrinsic coagulation pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1333-1339
32. Dalakar K, Skartlien H, Prydz H: A new form of coagulation factor VII in plasma. *Scand J Haematol.* 1986; 36: 430-438
33. Seymour C, Bryne C: Tryglicerides and disease. *Postgrad Med J* 1993; 69: 679-695
34. Dubois C, Armand M, et al: Effects of moderate amounts of emulsified dietary fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60: 374-82
35. Jones A, Weiser S, Segal P et al: Oral fat loading test: a reliable procedure for the study of fat malabsorption in children. *Arch Dis Child* 1979; 54
36. Ruotolo G, Zhang H, Bentsianov V: Protocol for the study of the metabolism of retinyl esters in plasma lipoproteins during postprandial lipemia. *J Lipid Res.* 1992; 33: 154-48
37. Kotite L, Bergeron N, Havel RJ: Quantification of apolipoproteins B 100, B48 and E in human triglyceride-rich lipoproteins. *J Lipid Res.* 1995; 36: 890-900
38. Brown S, Chambies L, Sharett R et al: Postprandial lipemia. Reliability in an epidemiologic field study. *Am J Epidemiol.* 1992; 136: 538-546
39. Dubois C, Armand M, et al: Effects of increasing amounts of dietary cholesterol on postprandial lipemia and lipoproteins in human subjects. *J Lipid Res.* 1994; 35: 1993-2007
40. O'Keefe JH JR, Harris WS, Nelson J, Windsor SL: Effects of pravastatin with niacin or magnesium on lipid levels and postprandial lipemia. *Am J Cardiol* 1995; 76: 480-4
41. Simo IE, Yakichuk JA, Ool TL: Effects of Gemfibrosil and lovastatin on postprandial lipoprotein clearance in the hypoalphalipoproteinemia and hypertygliceridemia syndrome.
42. Syvene M, Vuorinen Malikole H, Hilde H: Gemfibrosil reduces postprandial lipemia in NIDDDM. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 286-95
43. Chung BH, Segrent BB: Cytotoxicity of remnant of trygliceride rich lipoproteins: An atherogenic insult? *Adv Exp Med Biol* 1991; 285: 341-51
44. Lairon D: Nutritional and metabolic aspects of postprandial lipemia. *Reprod Nutr Dev* 1996, 36: 345-57