

Türk Halkında Koroner Kalp Hastalığı Sıklığının Nedenleri ve Bu Bilginin Risk Değerlendirmesi ile Korunma Açılarında Büyük Önemi

Prof. Dr. Altan ONAT

Türk Kardiyoloji Derneği, İstanbul

ÖZET

Bu yazı, koroner kalp hastalığı (KKH) morbidite ve mortalitesi yüksek olan toplumumuzun TEKHARF çalışması verilerinin sentezine göre Batılılarla kıyaslamada giderek ortaya çıkan farklı risk etmenleri yapısını ve KKH patogenezini açıklığa kavuşturma, bunun sonucunda yüksek koroner riske sahip bireyleri ortaya çıkarmaya ve onlarda risk azaltma sağlamasına ışık tutma amacını gütmektedir. 2000 yılı kohortu KKH verilerinin çoğunluğu ve Danimarkalı yetişkinlerle karşılaştırmaya dayanarak, başlıca lipoprotein bozukluğu LDL-kolesterol yüksekliği olan Batılılardan total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliseridler, apolipoprotein (apo) B, (santral) obezite, hiperinsülinemi, kan basıncı alanlarında yoğunlaşan göze çarpıcı farklılıklar bulunduğu ortaya konmuş, kadınlarımızda öncelikle obezite, kan basıncı, apo B hususlarında erkeklere göre bütünü daha sakıncalı bir risk profili ile karşı karşıya olduğumuz vurgulanmıştır. Plazma trigliserid ile apo B'ye ilişkin bulgular, toplumumuzda küçük yoğun LDL parçacıklarının yaygın bir popülasyon kesiminde arttığının işaretidir.

Aterojen dislipidemi olarak nitelenebilecek bu risk profilinin altında genelde visceral adipozite ve insülin direnci yataktadır. Kandaki yağ asitlerinin yağ dokusuna yeteri kadar tuzaklanmadığı, karaciğere ulaşan yağ asidi akımının arttığı, kaslarda trigliseridlerin fazla depolanması yoluyla insülin duyarlılığının azaldığı öne sürülebilir. Öte yandan hipertrigliseridemini, yetişkinlerimizde sık rastlanan HDL-K düşüklüğünün - santral obezite, sedanter hayat ve sigara içiminin yanısıra - başlıca nedeni olduğunun, bunun çoğunlukla genetik neden dışından kaynaklandığının altı çizilmiştir.

Önerilen hipotezin uzantısı olarak, 180-200 mg/dl'lik total kolesterol değerlerinde dislipidemini eşlik edebileceğini hatırd tutmak suretiyle risk değerlendirilmesinin isabetli olacağı, primer ve sekonder korunmada uygun hayat tarzının benimsenmesiyle de milyonlarca kişide kalp-damar sağlığının düzeltilebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Aterojen dislipidemi, koroner kalp hastalığı, risk profili, risk faktörleri, Türk erişkinleri

Onbir yıldan beri sürdürülen TEKHARF çalışması verilerinin bir sentezine dayanan bu yazının amacı, koroner kalp hastalığı (KKH) patogenezinde toplu-

mumuzun giderek ortaya çıkan farklı risk etmenleri yapısını açıklığa kavuşturmak, bunun sonucunda koroner riske sahip bireyleri ortaya çıkarmada ve onların risk değerlendirmesinde hekimlerimize yeni bakış açısı aşlamak, korunma stratejilerinde santral obezite ve sedanter hayattan uzaklaşması için perspektif vermek ve popülasyonumuzla ilgili olarak ileride bazı farklı kriterlerin saptanabilmesi için zemin hazırlamaktır. Böylesi bir çaba için gerekçe büyüktür, çünkü halkımızda koroner morbidite ve mortalite beklendiğinden yüksektir (1,2). Bizim için ayrı hedefleri kullanmayı irdelemek üzere, önce koroner hastalarımızdaki yapıyı daha iyi bilmek gerekir.

Erişkinlerimizde risk profili ve Batılı toplumlardakine göre farkları

Avrupa ve Amerikalılarda başlıca lipoprotein bozukluğu LDL-kolesterol yüksekliğidir. Korunma ve tedaviye ilişkin bütün kılavuzların da kilit noktası LDL-kolesterolün normal ya da "istenen" sınırlar altına çekilmesidir.

Yetişkinlerimizin rastgele bir örnekleme olan TEKHARF çalışmasının 2000 yılı kohortunda KKH tanısı konmuş olan 218 erkek ve kadın hastanın başlıca risk parametrelerine ilişkin nitelikler Tablo 1'de sunulmaktadır. Veriler ortanca, 25 ila 75'inci persentiller aralığını gösterir biçimde düzenlenmiştir.

Tablo'dan ilgi çekici birçok bilgi edinilebilmektedir. Örneğin, Batılı toplumlarda kadınların KKH'na ilk yakalanması erkeklerden 8-10 yaş sonra görülmesine karşılık, bizde 25 persentili 4 yaş sonra (56 yaşında) rastlanmasının dışında, ortancada ve 75'inci persentilde cinsiyetlerarası yaş farkı bulunmamaktadır. Bu bizde kadınların risk profilinin daha kötü olmasıyla ilişkilendirilebilir. Koroner hastalarımızın kadınlarda yarısı, erkeklerde %60'ı LDL-K açısından "sınırdan yüksek"ten daha iyi düzeyli (<130 mg/dl) bireylerdir. Total kolesterol olarak da kadınların %40'ı, er-

Alındığı tarih: 6 Ağustos 2001
Yazışma adresi: Prof.Dr. Altan Onat, Nispetiye cad. 37/24, Etiler 80630 İstanbul, Faks: (212) 351 4235

Tablo 1. 2000 yılı TEKHARF kohortunda koroner hastalarda bazı nitelikler

	n	117 Erkek			n	101 Kadın		
		median	kartiller aralığı			median	kartiller aralığı	
Total kolesterol (mg/dl)	117	187	159	208	101	209	177	240
HDL-kolesterol (mg/dl)		35.4	28.9	42.5		43.8	35.7	51.5
Trigliserid (mg/dl)	67	146	98	192	61	121	100	202
LDL-kolesterol (mg/dl)	67	120	97	147	61	130	109	155
T-kolesterol/HDL-kolesterol		5.17	3.99	6.66		5.05	3.9	5.9
C-reaktif protein (mg/L)	54	3.8	1.65	8.1	42	4.2	2.4	9.1
Apo B	47	104.3	87	127	41	123	100	141
Apo AI	34	92	76	110	21	112	95	134.5
Bel çevresi (cm)	115	93	87	100		93	86	101
Beden kitle indeksi	115	27.25	24.7	30.8	94	29.7	26.5	34.6
Sistolik KB (mmHg)		140.5	124	161		155	137	181
Diyastolik KB (mmHg)		81	79	93		89	80	98
Yaş		63	52	71		63	56	70
HDL dışı-K (mg/dl)		143.5	121	175		169	132	194
HDL dışı-K (mg/dl)		144 ± 36.5		sağlıklılar	ortalama	141.9 ± 38.2		
		150.2 ± 44.3		KKH	ortalama	164.4 ± 42.3		

keklerin %65'i "arzu edilir" düzeylere (<200 mg/dl) sahiptir. Öte yandan, NCEP'nin yeni kılavuzunda (3) alt sınırı 40 mg/dl'a çekilen HDL-kolesterol (HDL-K) düşüklüğü koroner hastalarımızda 3 erkekte, 5 kadından ikisinde kaydedilmektedir. Yine NCEP kılavuzunda trigliseridler için yeni normal düzey olarak önerilen <150 mg/dl düzeyi, erkek hastalarımızın %55'inde, kadınların %60'ında mevcuttur. En çarpıcı bulgulardan biri bel çevresiyle ilgili olup erkek ve kadın hastalarda ortanca değer 93 cm ile, erkeklerde sadece "uyarı" düzeyine, kadınlarda "eylem" düzeyine karşılık gelmesidir. Benzer bir farklılık, apo B ortanca değerinin erkek hastada normal iken, kadın hastada yüksek (>120 mg/dl) bulunmasıdır. HDL dışı-kolesterol ortalama değeri sağlıklı örneklemimizde iki cinsiyet arasında fark sergilemediği halde, koroner hastalarımızda kadınlarda 164.4 mg/dl ile, erkektekinden %10 oranında yüksekti.

Batılı toplumlara bir örnek olarak Kopenhag şehri sakinleri gösterilebilirse, 3. tarama verileri yeni yayınlanan Kopenhag Şehri Kalp çalışması (4) ile TEKHARF çalışması genel popülasyon verilerini karşılaştırma yoluyla, iki toplum arasındaki farklara dikkat çekilecektir. Beden kitle indeksi ortanca değeri 45-59 yaşlı Danimarkalı erkeklerde bizimki gibi

26.0 kg/m² iken, onların kadınlarında 24.5, bizde 29.5 kg/m² idi. Sistolik kan basıncı ortanca değeri 45-59 yaşlı Danimarkalı erkeklerde 136 mmHg ile bizimkine (132 mmHg) yakinken, onların kadınlarında 129 mmHg gibi düşük, aynı yaş kesimindeki kadınlarımızda 140 mmHg kadar yüksekti. Diyastolik basınç kıyaslamasında da kadınlarımız 4 mmHg kadar yüksek değere sahipti. HDL-K ortanca değerleri Kopenhag Şehri Kalp çalışması erkek ve kadınlarında 51 ve 64 mg/dl iken, bize ait veriler bu değerlerin 15-20 mg/dl altındadır. Total kolesterol ortanca değerleri 234 mg/dl olan Danimarkalıya kıyasla, bizde -bırakınız genel popülasyonumuzu- koroner hastalarımızda bile 198 mg/dl idi, genel popülasyonumuzda bundan 11 mg/dl daha düşüktü. Aynı çalışmada açlık durumu dışında ölçülen trigliseridler (Tg) için ortanca değerler 158 ve 121 mg/dl iken, aynı yaşta yetişkinlerimizde aç karnına değerler bunu aşıyordu (164 ve 142 mg/dl). İlgili apo B ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında 88 ve 83 mg/dl yerine, erkek ve kadınlarımızda ortanca konsantrasyonlar 108 ve 110 mg/dl ile 20-27 mg/dl yüksek bulundu. Apo AI ortanca değerlerimiz Danimarka erişkinlerindeki 10 mg/dl kadar daha düşüktü.

Tablo 2. Trigliserid (Tg) kategorilerine göre bazı risk faktörleri birlikteliği ve KKH olasılığı

	n	KKH	%	kaba OR	Yaş	HDL-K	nHDL-K*	LDL-K	apo B
Erkek	704	67	9.5						n= 308
Tg >192 mg/dl	173	17	9.8	1.36	49.6	31.4	172.2	114.4	139.1
Tg 128.5-191.9 mg/dl	181	22	12.2	1.68	50.2	34.6	148.5	117.2	113.5
Tg 85-128.4 mg/dl	170	15	8.8	1.22	52.4	38.5	136.5	115.3	109
Tg <85 mg/dl	180	13	7.2	1	53.4	42.9	117	104	94
Kadın	790	61	7.7						n= 333
Tg >223 mg/dl	95	11	11.6	3.56	54.6	37.4	190.2	124	143.8
Tg 164-222.9 mg/dl	98	9	9.2	2.82	53.1	41.2	164.1	126.6	140.9
Tg 111.8-163.9 mg/dl	197	16	8.1	2.49	51.2	44.3	155	128.7	122.9
Tg 95.1-111.7 mg/dl	91	13	14.3	4.39	52	46.7	140.6	120	110.5
Tg 70-95 mg/dl	94	5	5.3	1.63	50.5	48.3	133.1	115.7	105.6
Tg <70 mg/dl	215	7	3.3	1	45.9	51.1	115	102	91.4

*nHDL-K= HDL-dışı kolesterol

Özellikle total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliseridler, apo B, (santral) obezite, kan basıncı alanlarında yoğunlaşan bu göze çarpıcı farklılıklar yüzünden, bizde genel için geçerli olabilecek aterogenezin farklı bir nitelik taşıması beklenebilir. Kadınlarımızda öncelikle obezite, kan basıncı, apo B hususlarında erkeklere göre büsbütün daha sakıncalı bir risk profili ile karşı karşıya olduğumuz açıktır.

Halkımızda hiperinsülinemi erkeklerde %24, kadınlarda %27 oranında görülmektedir (5). İnsülin direncini yansıttığı genellikle kabul edilen açlık hiperinsülinemisinin, prevalan KKH için diğer klasik risk faktörlerinden bağımsız bir belirleyici olduğu TEKHARF çalışmasında yeni gösterilmiştir. Bu insülin direncinin bizdeki KKH patogenezinde kilit denebilecek bir konumda olduğunu vurgulamaktadır.

Tablo 2'de Türk erkek ve kadınları *trigliserid* düzeyi *dörttebir dilimlerine* göre, kadınlar orta-alt ve üst dilimlerde ayrıca ikişer dilime daha sıralanmıştır. Bu dilimlerde eşlik eden yaş ve diğer lipoproteinlerin ortalama değerlerinin ne durumda olduğu kolayca izlenebilmektedir. Her dilime ilişkin KKH olasılığı ve, alt dilime KKH olasılığının 1 verilmesi durumunda, diğer dilimlerdeki ayarlanmamış odds oranları eklenmiştir. Önemli görünen bazı hususların altı çizilecektir. Artan Tg dilimleri aynı zamanda HDL-K ortalamalarında çarpıcı azalmalara eşlik etmektedir; HDL-K üst dilimde, alt dilime göre, her iki cinsiyette %27 oranında (12-13 mg/dl kadar) azalma sergilemektedir. Bu, HDL-K'de düşük değerlerin toplumumuzda Tg düzeyine ne denli bağlı olduğunu

Tablo 3. Apo B ve trigliserid düzeylerine göre KKH olasılığı

	n	KKH	%	Kaba OR
Erkek	451	45	10	
Tg<133, B <120 mg/dl	173	13	7.5	1
Tg>133, B <120 mg/dl	109	11	10.1	
Tg<133, B >120 mg/dl	59	7	11.9	
Tg>133, B >120 mg/dl	110	14	12.7	1.69
Kadın	512	47	9.2	
Tg<133, B <120 mg/dl	226	12	5.3	1
Tg>133, B <120 mg/dl	76	8	10.5	
Tg<133, B >120 mg/dl	85	11	12.9	
Tg>133, B >120 mg/dl	125	16	12.8	2.41

vurgulamaktadır. Buna karşılık LDL-K'de, alt (normolipidemili) dilim hariç tutulursa, hiçbir kategoride anlamlı farklar birlikte gitmemektedir. HDLdışı-K ise alt ve üst dilim arasında tedrici bir şekilde, %50 dolayına varan artış göstermektedir. Bu, VLDL (ve IDL)'nin içerdiği kolesterol bölümüdür. Aynı oranda artışlara apo B'de de rastlanmaktadır. İşte, Tg dilimlerine paralel olarak giderek artan KKH olasılığı giderek azalan HDL-K, giderek artan HDLdışı-K ve apo B lipoproteinleri eşliğindedir. Yaş-ayarlı OR'nun erkeklerde üçüncü dilimde 2 kata çıktığı, kadınlarda 95 mg/dl'lik Tg değerlerinden itibaren 2 kat düzeyinde seyrettiği anlaşılmaktadır.

Tablo 3 kohortumuzun erkek ve kadınlarını *apo B* (120.0 mg/dl altı ve üstü) ile *Tg* (133.0 mg/dl altı ve üstü) olarak dörder kategoriye ayırmaktadır. Bu ayrı-

mın ailevi kombine hiperlipidemisinin (AKH) belirlenmesinde yardımcı olacağı (6) ileri sürülmüştür. Tüm katılımcılarda apo B tayini yapılmadığından, ilgili kohort 963 kişiden ibaret kalmıştır ve içinde tayinleri 1998 yılında yapılanlar da bulunmaktadır. Buna göre, hem Tg, hem de apo B değerleri alınan sınırın üstünde olan ve tüm kohortun yaklaşık 1/4'ünü oluşturan (muhtemelen AKH'li) kategori yaklaşık 2 kat yüksek bir KKH olasılığı sergilemektedir. Benzer bir risk oranına başka yoldan da ulaşılmıştır (7).

Toplumumuzun risk gerçekleri ve altındaki fizyopatoloji

Halkımızda visceral adipoziteyi yansıtan santral obezite (39) ve insülin direnci (5) oldukça yaygındır.

Bu gerçeğin klinik anlamını açıklamak üzere, aşağıdaki bilgileri sunmak yararlıdır.

Yukarıda anılan durum ateroskleroz dislipidemisinin gelişmesi için yağ dokusuna yağ asitlerini tuzaklamada bozukluk yaratarak temel bir fizyopatolojik mekanizma oluşturmaktadır. Tuzaklama azalınca karaciğere ulaşan yağ asidi akımı artar. Dışardan besinle alınan yağ asitlerinin postprandiyal klerensi de azalır iskelet kaslarında trigliseridlerin depolanması artınca, bu, bir yandan karaciğerde VLDL sentez ve salgılanmasının artmasına yol açarken, öte yandan, kas trigliserid içeriği ile ters ilişki gösteren insülin duyarlılığı (8) nedeniyle, insülin direncine eğilim gelişir. (Bu belki kas hücreleri içinde glukoz ile yağ asidinin kullanım için rekabete geçmesinden ileri gelebilir.)

İnsülin direncinin kalp-damar hastalıklarına zemin yarattığı bilinmektedir; ama dislipidemi meydana gelmedikçe aetogenez yeterince hızlanmamakta (örneğin Pima kızılderiilerinde), dislipidemi oluşunca aetogenez hızlanmaktadır. Ateroskleroz dislipidemisinin unsurları hipertrigliseridemi (hiperTg), HDL-K düşüklüğü ve küçük, yoğun LDL'nin (kyLDL) artmasından ibarettir (9,10).

Yağ asidi akımında artma a) kasın glukoz ütilizasyonunu azaltıp (11), b) insülinin karaciğer tarafından bertaraf edilmesini azaltarak (12) insülin direncinin gelişmesine sürükler.

Yağ dokusuna yağ asitlerini tuzaklamada bozukluk şu iki mekanizmadan kaynaklanabilir:

Reaven (13), Haffner (14) ve ark.nın öne sürdüğü klasik teoriye göre, insülin tarafından indüklenen kanda yağ asitlerinin azaltılma derecesi ile plazma trigliserid ve apo B düzeyleri arasında ters bir ilişki bulunur. İnsülin regülasyonu aksayıp lipaz aktivitesinin artması aracılığıyla yağ dokusundan aşırı miktarda yağ asidinin serbest bırakılması artan VLDL salgılanmasına, bu da apo B ile trigliseridlerin artmasına yol açmaktadır.

Oysa, yeni tanımlanan *asilasyon uyarıcı protein (ASP)* metabolik yolu da trigliserid sentezini ve Tg'den-zengin lipoproteinlerin Tg lipolizi sırasında açığa çıkan yağ asitlerinin adiposit endotel yüzeyince alınımının hızını belirler (15). Bu araştırmacılar, insülin ve ASP'nin belirlediği "yağ asidi alımı ve tutulumu" süreçlerinin etkinliği için kapsayıcı olarak *yağ asidi tuzaklaması* terimini vermişlerdir.

Ayrıca, kanda Tg'i nükleer reseptör olan PPAR aktivatörleri de lipoprotein lipaz (LPL) ekspresyonunu artırarak azaltabilir.

Yağ asitlerini tuzaklamada bozukluk ateroskleroz dislipidemiye sürüklemektedir:

Karaciğere aşırı miktarda yağ asidi akımı hem Tg sentezi ve salgılanmasını, hem de kolesterol ester (KE) sentezini artırır (16). KE'in artması, VLDL parçacık salgılanması hızını yükselten başlıca etkendir (17). In vitro çalışmaların dışında, insan üzerindeki çalışmalar da karaciğerin kolesterol sentezi ile apo B salgılanması arasında doğrusal bir ilişkinin bulunduğunu normal (18), obez (19) ve hiperTg'li kişilerde (20) göstermiştir.

İnsülin direnci durumunda kolesterol sentezinin olsun, apo B salgılanmasının olsun arttığı düşünülmektedir ve tip II diyabette hiperTg, azalan LPL yüzünden VLDL klerensinin yetersizliğinden değil, çoğu kez VLDL parçacıkları salgılanmasının artmasından ileri gelmektedir (21). İnsülin direncinde insülinin kolesterol sentezini ve apo B salgılanmasını azaltıcı etkisinin zayıfladığına inanılmaktadır (22).

Küçük yoğun LDL (LDL B parçacıkları)

Apo B içeren LDL parçacıklarından LDL A parçacıkları daha fazla, LDL B parçacıkları daha az KE içerirler. LDL B parçacıkları çoğunlukla LDL A parçacıklarından türevlenir (23). VLDL içindeki Tg ile LDL içindeki KE CETP'nin aracılığıyla kor lipid

terkibini değiştiren, VLDL KE'den zenginleşir, LDL Tg'den zenginleşir. Tg'den zengin LDL hepatik veya lipoprotein lipaz tarafından hidrolize edilince LDL küçülür, yoğunlaşır. Bu sürecin hızı, verici parçacığın Tg içeriğine bağlıdır (24). Bu, LDL *remodeling'i* olarak terimlendirilir. Aşır VLDL salgılaması küçük yoğun (kyLDL)'nin artmasına yol açar (25). Kanda yağ asidlerinin artması da LDL remodeling'ini artırır (26).

LDL büyüklüğü klinikte rutin olarak ölçülemese de, plazma Tg ile kyLDL arasındaki ilişki iyi öngörülebildiği için, direkt ölçülememe hayati değildir. Tg düzeyi 132 mg/dl'nin altındayken plazmada kyLDL varlığı olasılığı az, bunun üzerindeyken özellikle 176 mg/dl'nin üstündeyken çoktur (27,28).

Kor lipidi değişikliği - HDL klerensi

HDL-K düşüklüğüne koroner hastalarında çok sık rastlanır. Bu, çoğu kez VLDL ve HDL kor lipidleri değişikliğinin sonucudur; ve aynı zamanda HDL parçacıklarının klerensini de hızlandırır. Sonuçta Tg yüksekliği ile HDL düşüklüğü çok sık birarada bulunur. KKH'da Tg yüksekliği ile HDL düşüklüğü, TK ile LDL-K yüksekliğinden çok daha sık görülür, bu birliktelik önem taşır.

LDL parçacıklarının sayısı

Insülin direncinde *LDL parçacıklarının sayısını* hiperTg'nin kökeni belirler. HiperTg'li kişilerin çoğunluğunda kyLDL bulunursa da, apo B'si de yüksek olanlar sadece 1/3 kadardır (28,29). HiperTg'ye eşlik eden apo B düzeyi normalse, KKH riski artmadığı halde, yüksekse, KKH riski artar (30-32). Quebec Cardiovascular çalışmasında (33) KKH riski, normal apoB düzeyli hiperTg'li kişilerde artmadığı halde, yüksek apoB düzeyli hiperTg'li kişilerde bu riskin 3 kat arttığı gösterilmişti. Anılan çalışma (34) apo B'nin en önemli risk belirleyicisi olduğunu ve de LDL parçacık sayısının önemini vurguladı. Hem kyLDL varlığı, hem de LDL parçacık sayısının artması durumunda koroner risk 6 kat artmıştı (35). İşte bu kombinasyon, hem kyLDL varlığı, hem de LDL parçacık sayısının artması çok aterojen olup KKH'lılarda oldukça sık görülür (27,36).

Karaciğer tarafından salgılanan her bir apo B lipoproteini bir tek apoB100 molekülü içerdiğinden, plazma apo B konsantrasyonu VLDL, IDL ve LDL parçacıklarının toplam sayısını belirler (37). VLDL par-

çacıklarının dolaşımdaki yarı ömrü çok kısa olduğundan, LDL parçacıklarının sayısı hakkında klinik açıdan plazma apo B düzeyinden fikir edinilebilir (38).

Halkımızda kyLDL parçacıklarının sayısını yansıtan apo B düzeyleri oldukça yaygındır.

Bu özellikle kadınlar için geçerlidir.

Halkımız aterojen dislipidemiye eğilimlidir.

Yüksek apo B düzeylerinin yanısıra, hiperTg çok sık görülür.

HiperTg eşliğinde HDL-K düşüklüğü toplumumuzdaki dislipideminin temel öğesini oluşturur.

Toplumumuzda genetik faktörlerin ve ailevi kombine hiperlipideminin rolü

Türk erişkinlerinde KKH'nın gereğinden sık görülmesinin risk profili özelliklerini ortaya koyduktan sonra, bunların çoğunun edinsel etkenlerle açıklanabileceği akla yakın gelmektedir. Bununla birlikte, bu çevre faktörlerinin zemininde az veya çok genetik faktörlerin de yatması mümkündür. Bunlardan son 5 yılda Mahley ve ark. (40) ortaya atılan ve hekim camiamızca en önemli olarak algılanan, yetişkinlerimizdeki HDL-K düşüklüğünün genelde genetik nedenli olduğuna ilişkin görüşü. Anılan görüş, ABD ve Almanya'da yaşayan (sınırlı sayıda ölçüm yapılmış) Türklerde, ülkemizde hayatını sürdürenler gibi, düşük HDL-K seviyelerinin bulunduğuna işaret eden verilere dayanıyordu. Bu hipotezi geniş ölçüde çürüten bulgular, Tablo 2'de açıklanmış bulunmaktadır. Normotrigliseridemili yurttaşlarımızda, ki bunlar tüm yetişkinlerimizin 1/4'inden fazlasını oluşturuyordu, HDL-K normaldi ve diğer bireylerde HDL-K seviyesi Tg düzeyine bağlı olarak düşüyordu. Diğer bir yayınıımızda, izole HDL-K düşüklüğünün toplumda sadece %2.7'den ibaret kaldığı (7) açıklanmıştı.

Kanımcıa halkımızda en önemli genetik defekt AKH olmalıdır. Az önce sözü geçen yayındaki (7) analize dayanan tahminimize göre, AKH 30 yaş ve üzeri nüfusta 5,5 milyon kişide bulunmakta, 700 bin koroner hastalığında altta yatan neden olup KKH riskini normolipidemicilere kıyasla yaştan bağımsız biçimde yükseltmektedir. AKH'nın halkımızda sık rastlanan *metabolik sendromla* yakınlığının bulunduğu ve çakıştığı bilinir. Bu alanda genetiğin rolü üzerine yapı-

lacak araştırmalar verimli olmağa adaydır. Yaygın olması mümkün ailevi hiperTg'nin genetik cephesi konusunda bilgilerimiz çok azdır.

Önerilen hipotezin toplumumuzda risk belirlenmesi açısından önemi

Günümüzde toplumumuzdaki risk değerlendirilmesinde hekimlerimizce total kolesterol ön planda tutulmakta ve bunun 200 mg/dl'yi aşmadığı veya az aştığı sürece, koroner riskin üzerinde durulmağa değer olmadığı görüşü yaygındır. Yıllar boyunca biriken ve burada özetlenen TEKHARF çalışması verileri, bunun böyle telakki edilmemesi, total kolesterol üst sınırının bizde 180 mg/dl'ye çekilmesi gerektiğini göstermektedir. Otuz yaş ve üzerindeki yetişkinlerimizin %20-21'inde bulunan 180-200 mg/dl TK değerlerinde, HDL-K'ü de içeren TK/HDL-K oranının risk belirlenmesinde temel gösterge olarak alınması (1), önlem fırsatını kaçırmamak gereken riskli bireylerde isabetli olur. Total kolesterolü normale yakın bulunan kişilerde, ayrıca Tg'in 130 mg/dl'i aşması durumunda, apo B tayinine geçerek kyLDL varlığına ilaveten sayısının artıp artmadığı hakkında da fikir edinmek uygun olur.

Risk belirlenmesinde bel çevresi ölçümü basit, fakat çok önemli bilgi sağlayan, sürekli izlenecek bir değişkendir. Karaciğerin aşırı miktarda yağ asidi akımına maruz kaldığı ve insülin direncinin varlığına ilişkin bu değerli gösterge konusunda, birey veya hasta bilinçlendirilmeli, ve bu gösterge bakımından arzu edilir düzeylerin dışına çıkılmaması yolunda kuvvetle motive edilmelidir. Bugün hekimlerimizden yüzde kaç acaba, bu alanda gerekenleri yerine getirmektedir?

KKH'dan korunmada toplumumuz için hayati önlemler

Kiloyu idare etme, (santral) şişmanlıktan kaçınma (kaloriden zengin besinlerden uzak durma)

Endojen Tg düzeyini yükseltebilecek aşırı çokludoymamış yağ asitleri ve basit karbohidrat içeren besinlerden uzaklaşma, karbohidrat alımının kalori kaynağının %60'ıyla kısıtlanması ve aşırı alkol tüketiminden kaçma, bunun yerine baklagiller gibi lifli karbohidratlara itibar etme

İnsülin direncine yol açan sedanter hayattan çıkma, düzenli fizik aktiviteyi bir yaşam tarzına sokma

İnsülin duyarlılığını azaltan ve kanda HDL-K'ü önemli ölçüde düşüren sigara içimi alışkanlığına sırt çevirme

İlaçla tedavi gereken vakalarda hiperTg hiperapoB'yi düzeltmek amacıyla statinlerden yararlanma (41), gerektiğinde fibratları ekleme

Teşekkür: TEKHARF çalışmasının organizasyonuna ve veri toplamasına yıllar boyunca katkıda bulunmuş olan meslektaşlarıma şükranlarımı ifade etmek isterim.

KAYNAKLAR

1. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis 2001;156: 1-10
2. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A ve ark: On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyol Arş 2001; 29:8-19
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2001
4. Schnohr P, Jensen G, Lange P, Scharling H, Appleyard M: The Copenhagen City Heart Study. Tables with data from the third examination 1991-1994. Eur Heart J Suppl 2001; 3H:H1-H83
5. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Başar Ö, Uysal Ö, Hergenç G: Diyabeti bulunmayan yetişkinlerimizde açlık hiperinsülinemisi koroner hastalığın bağımsız belirleyicisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29: -
6. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, et al: Familial Combined Hyperlipidemia in the 21st Century: the Barcelona Convention. Report of the 3. Workshop on FCHL. Barcelona, 3-5 May 2001
7. 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 Arş 2001; 29:272-83
8. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C et al: Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. Diabetes. 1997;46:983-88
9. Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Krauss RM: LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1992;12:1496-502
10. Wagner AM, Perez A, Calvo F, Bonet R, Castellvi A, Ordonez J: Apolipoprotein(B) identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 1999;22:812-17
11. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA:

- The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1:785-89
12. Svedberg J, Stromblad G, Wirth A, Smith U, Björntorp P: Fatty acids in the portal vein of the rat regulate hepatic insulin clearance. *J Clin Invest*. 1991;88:2054-58.
 13. McKeigue PM, Laws A, Chen YD, Marmot MG, Reaven GM: Relation of plasma triglyceride and apoB levels to insulin-mediated suppression of nonesterified fatty acids. Possible explanation for sex differences in lipoprotein pattern. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:1187-92
 14. Laws A, Hoen HM, Selby JV, Saad MF, Haffner SM, Howard BV: Differences in insulin suppression of free fatty acid levels by gender and glucose tolerance status - relation to plasma triglyceride and apolipoprotein B concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:64-71
 15. Sniderman AD, Cianflone K, Arner P, Summers L, Frayn K: The adipocyte, fatty acid trapping, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:147-51
 16. Sniderman AD, Cianflone K: Substrate delivery as a determinant of hepatic apoB secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:629-36
 17. Zhang Z, Cianflone K, Sniderman AD: Role of cholesterol ester mass in regulation of secretion of ApoB100 lipoprotein particles by hamster hepatocytes and effects of statins on that relationship. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:743-52
 18. Watts GF, Naoumova R, Cummings MH, Uempley AM, Slavin BM, Sönksen PH et al: Direct correlation between cholesterol synthesis and hepatic secretion of apolipoprotein B-100 in normolipidemic subjects. *Metabolism* 1995;44:1052-57
 19. Cummings MH, Watts GF, Pal C, Uempley M, Hennessy TR, Naoumova R et al: Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in obesity: a stable isotope study. *J Clin Sci* 1995;88:225-33
 20. Cummings MH, Watts GF, Uempley AM, Hennessy TR, Naoumova R, Slavin BM et al: Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:959-67
 21. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H et al: Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:454-62
 22. Naoumova RP, Cummings MH, Watts GF, Rendell NB, Taylor GW, Sonksen PH et al: Acute hyperinsulinemia decreases cholesterol synthesis less in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus than in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 1996;26:332-40
 23. Teng B, Sniderman AD, Soutar AK, Thompson GR: Metabolic basis of hyperapobetalipoproteinemia. Turnover of apolipoprotein B in low density lipoprotein and its precursors and subfractions compared with normal and familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1986;77:663-72
 24. Marcel YL, Vezina C, Teng B, Sniderman A: Transfer of cholesterol esters between human high density lipoproteins and triglyceride-rich lipoproteins controlled by a plasma protein factor. *Atherosclerosis* 1980;35:127-33
 25. Sniderman A, Thomas D, Marpole D, Teng B: Low Density Lipoprotein: A metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchnic bed. *J Clin Invest* 1977;86:7-73
 26. Lagrost L, Barter PJ: Effects of various non-esterified fatty acids on the transfer of cholesteryl esters from HDL to LDL induced by the cholesteryl ester transfer protein. *Biochim Biophys Acta* 1991;1085:209-16
 27. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ et al: Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994;106:241-53
 28. Griffin BA, Minihane AM, Furlonger N, Chapman C, Murphy M, Williams D et al: Inter-relationships between small, dense low-density lipoprotein (LDL), plasma triacylglycerol and LDL apoprotein B in an atherogenic lipoprotein phenotype in free-living subjects. *Clin Sci (Colch)* 1999;97:269-76
 29. Sniderman AD, Wolfson C, Teng B, Franklin FA, Bachorik PS, Kwiterovich PO, Jr: Association of hyperapobetalipoproteinemia with endogenous hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1982;97:833-39
 30. Durrington PN, Hunt L, Ishola M, Kane JP, Stephens WP: Serum apolipoproteins AI and B and lipoprotein in middle-aged men with and without previous myocardial infarction. *Br Heart J* 1986;56:206-12.
 31. Barbir M, Wile D, Trayner I, Aber VR, Thompson GR: High prevalence of hypertriglyceridaemia and apolipoprotein abnormalities in coronary artery disease. *Br Heart J* 1988;60:397-403
 32. Kwiterovich PO, Jr, Coresh J, Bachorik PS: Prevalence of hyperapobetalipoproteinemia and other lipoprotein phenotypes in men (aged < or = 50 years) and women (< or = 60 years) with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;71:631-39
 33. Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ: Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 1995;75:1189-95
 34. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR et al: Apoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a 5 year follow-up of men in the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1996;94:273-78
 35. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ et al: Small, dense low-density

lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69-75

36. Teng B, Thompson GR, Sniderman AD, Forte TM, Krauss RM, Kwiterovich PO: Composition and distribution of low density lipoprotein fractions in hyperapobetalipoproteinaemia, normolipidaemia and familial hypercholesterolaemia. *Proc Natl Acad Sci* 1983;80:6662-66

37. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT, Schumaker VN, Reuben MA, Puppione DL et al: Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *J Lipid Res* 1988;29:1461-73

38. Sniderman A, Vu H, Cianflone K: Effect of moderate hypertriglyceridemia on the relation of plasma

total and LDL apo B levels. *Atherosclerosis* 1991;89:109-16

39. Onat A, Keleş İ, Sansoy V, Ceyhan K, Uysal Ö, Çetinkaya A, Erer B, Yıldırım B: Yetişkinlerimizin 10-yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: beden kitle indeksi erkeklerde koroner olayların bağımsız öngördürücüsü. *Türk Kardiyol Arş* 2001; 29:430-6

40. Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, et al: Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. *J Lipid Res* 1999; 40:432-8

41. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K: Hypertriglyceridemic hyperapoB: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 2001: baskıda