

Türk Erişkinlerinde Plazma Lipoprotein ve Apolipoproteinleri: Genel Düzeyler, Risk Faktörleriyle İlişkileri ve Kadınlarda HDL'nin Koroner Riski Belirleyiciliği

Prof. Dr. Altan ONAT, Dr. Beytullah YILDIRIM, Dr. Nevzat USLU, Necmettin GÜRBÜZ,
Doç. Dr. İbrahim KELEŞ, Dr. Ali ÇETİNKAYA, Dr. Hüseyin AKSU, Ömer UYSAL,
Doç. Dr. Vedat SANSOY

Türk Kardiyoloji Derneği, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Kardiyoloji Enstitüsü,
S. Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

ÖZET

TEKHARF çalışmasının orijinal kohortundan 1997/98 taramalarında izlenen 1838 erişkin ve aynı yıllarda çalışmaya yeni alınan kohort olarak 735 kişi olmak üzere, erişkin halkımızı temsil eden toplam 2573 kişilik bir örnekleme plazmada yüksek dansiteli (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), apolipoprotein A1 (apoA1) ve apo B konsantrasyonları tayin edildi. Yirmiye-di yaş ve üzerindeki (ortalama 48 ± 12 yaş) kohortun %96'sında HDL-K Reflotron cihazı ile, üçte ikisinde LDL-K Friedewald formülüyle hesaplandı, üçte birinde apoA1 ve apoB değerleri (Behring) immunodifüzyon levhaları kullanılarak belirlendi. Total ve HDL-K ölçümlerinin validasyonu bir referans laboratuvarında yapıldı. Elde edilen bulgular cinsiyet ve yaş grubu katmanlaması yapılarak değerlendirildi.

Popülasyon örnekleminde genel ortalama değerler HDL-K için erkeklerde 37 ± 12 , kadınlarda 45 ± 13 mg/dl, LDL-K için sırasıyla 113 ± 30 ve 121 ± 34 mg/dl bulundu. HDL-K değerleri Türk Kalp Çalışmasında bulunan değerlerden erkekte 1 mg/dl, kadında 3 mg/dl daha yüksek çıktıysa da, Amerikan popülasyonundan iki cinsiyette de ortalama %20 oranında daha düşüktü. HDL-K değerleri kadınlarda plazma trigliserid, beden kitle indeksi ve bel çevresi ile anlamlı birer ters korelasyon sergiledi; ayrıca multivariye analizde KKH'nın bağımsız bir belirleyicisi idi ($p < 0.04$). En düşük HDL-K'lü beştebirdir (< 34 mg/dl) KKH, en yüksek dilime kıyasla, yaş ayarlamasından sonra 1.54 kat sıkı.

Ortalama apoA1 düzeyleri kadında erkektekinden %15 daha fazla, sırasıyla 141 ± 35 ve 122 ± 30 mg/dl, bulundu. ApoB düzeyi de kadında erkektekinden daha yüksekti (127 ± 54 ve 122 ± 36 mg/dl). Her iki cinsiyette apoA1 %10 kadar düşük sayıldı, apoB ise özellikle kadında (%10'a karşı %23 oranında) yüksek bulundu. ApoA1 düzeyleri her iki cinsiyette yaş ile hafif, ama anlamlı bir artış (< 0.001) sergiledi. ApoB değerlerinde kadınlarda üç dekada %28 gibi yüksek bir turanma ($p < 0.001$) göze çarparken, erkeklerde yaş ile anlamlı bir fark kaydedilmedi. ApoB düzeyleri her iki cinsiyette orta yaşlarda LDL-

kolesterol değerlerinin hayli altında değil, üzerinde seyretti. Kadında HDL-K multivariye analizde, LDL-K ve apoB ünivariye analizde KKH ile anlamlı bağlantı içindeydi.

Türk erkekleri de, kadınları da koroner hastalıktan koruyan bir belirleyici olan HDL-K ile apoA1 açısından düşük düzeylere sahip iken, zararlı etkileri bilinen LDL-K ile apoB açısından erkeklerin alt-orta, kadınların ise yüksek düzeylere sahip olduğu, kadınlarımızın yüksek dislipidemi düzeyinin KKH riskini bilfiil arttırdığının saptandığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Apolipoproteinler, epidemiyoloji, koroner kalp hastalığı riski, lipoproteinler, risk faktörleri, Türk erişkinleri

Plazma total kolesterol düzeyi koroner kalp hastalığı riskinin belirlenmesinde, pratik yararlı ilk yaklaşım olarak uzun süredir kullanılmaktadır. Ama lipoprotein fraksiyonlarının daha iyi bir risk göstergesi olduğu anlaşılmış, düşük dansiteli lipoprotein kolesterole (LDL-K) koroner riski yükselten, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterole (HDL-K) bu riskten koruyan birer belirleyici olarak hekimler için uygulama kılavuzlarında (1) yer verilmiştir. Plazma lipoproteinleri teşkil eden apoproteinler kolesterol ester ile trigliseridlerin çözülmesine olanak yaratır, bazı önemli enzimlerle lipidlerin reaksiyona girmelerini düzenler ve hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanırlar (2,3). Koroner risk açısından apolipoprotein B (apoB) LDL kökenli riski yansıtırken, koruyucu HDL'nin ana protein unsuru olan apolipoprotein A, apoA1 ile apoAII terimlendirilen iki altgruba ayrılır. ApoA1 ile sitin kolesterol asetil transferaz enzimini aktive eder (3).

Halkımızın genel LDL-K ve HDL-K düzeyleri Türk Kalp Çalışmasında (4) incelenmiş ve özellikle düşük

Alındığı tarih: 22 Aralık 1998
Yazışma adresi: Prof. Dr. Altan Onat, Türk Kardiyoloji Derneği,
Ortaklar cad. 4/7, 80290 Mecidiyeköy, İstanbul
Tel.: (0 212) 288 44 55

HDL-K seviyelerini barındırdığımız ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, erişkinlerimizi daha iyi temsil eden bir örneklem olan TEKHARF kohortunda bu düzeylerin ilerideki değişimlere ışık tutacak şimdiki durumunu teyid etmek ve anılan düzeylerin diğer risk faktörleri ve de koroner kalp hastalığı (KKH) morbiditesi ile ilişkilerini incelemek bilgilerimize katkıda bulunacaktır. Apoprotein düzeylerini daha iyi bilmeye gereksinim fazladır, çünkü sadece bazı hasta ve sınırlı kontrol gruplarında apoAI ve apoB'nin koroner kalp hastalığı (5) ve arteriyoskleroz obliterans (6) riskine ilişkin veriler dışında, ülkemizde genel popülasyonu inceleyen çalışmalar pek azdır (7).

TEKHARF çalışmasında lipoprotein fraksiyonları ile apoAI ve apoB düzeyleri ilk kez 1997 yılında Marmara bölgesinin orijinal ve yeni kohortunda (7,8), daha sonra 1998 yazında ülkenin geri kalan 6 coğrafi bölgesinin eski ve yeni kohortunda tayin edildi. Ele alınan yazı, 2573 Türk erişkininde lipoprotein ve apoprotein konsantrasyonlarının cinsiyet ve yaş gruplarına özgü dağılımını açıklamayı, özelliklerini incelemeyi ve hem kendi aralarındaki, hem de diğer risk faktörleriyle ve KKH ile ilişkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

POPÜLASYON ÖRNEKLEMİ ve YÖNTEM

Taranan örneklem

TEKHARF 1997 Marmara bölgesi taramasına ait kohort ve ilgili yöntem daha önceki bir yayınumuzda (7) açıklanmıştı. Bu bölgede orijinal kohorttan 518 kişi, yeni olarak da 212 kişi muayene edilmişti. Aynı yöntemle taranan diğer 6 bölgede 1320'si eski, 523'ü de yeni alınan kohort olmak üzere, toplam 1843 erişkin taranmıştı. Böylece toplam kohortu, 1261'i erkek, 1312'si kadın olmak üzere, 2573 birey oluturuyordu. Bu katılımcılar yurdun 55 yerleşim birimine dağılmıştı. Aç karnına kan muayenesi gerekmeyen HDL-K düzeyleri tüm kohortun %96'sında belirlendi; oysa trigliserid konsantrasyonu aç karnına ölçümü gerektirdiğinden, LDL-K değerleri erkeklerin %64'ünden, kadınların %70'inden fazla birer bölümünde hesaplanabildi. Plazma apoprotein konsantrasyon assay'ine gelince, mali ve zamanla ilgili nedenlerle, toplam Türk kohortunun %34'ünü oluturan 873 kişide yapıldı. Marmara bölgesinde yalnız İstanbul şehrinde oturup izlenebilen 338 erişkinde, diğer bölgelerden de sadece Ege, Akdeniz bölgelerinde ve de Güneydoğu Anadolu'nun Gaziantep ile Narlı, İç Anadolu'nun Kemerhisar ile Pınarbaşı köylerinde 535 kişide ölçüldü. Gerek erkek, gerek kadınların ortanca yaşları tüm kohortta 46 idi; ortanca yaş kadınlarda eski ve yeni kohort arasında farketmezken, erkeklerde eski kohortta 49, yeni kohortta 45 yıl idi.

Ölçümler ve tanımlar

Popülasyon örnekleminde kanda HDL-kolesterol ve trigliserid konsantrasyonu enzimatik teknik (Böhringer Mannheim kiti) ve Reflotron cihazı aracılığıyla ölçüldü. Trigliserid tayini yalnız postabsorptif dönemde muayeneye gelen kişilerde yapıldı. LDL-kolesterol seviyesi Friedewald formülüyle (9) hesaplandı. Taze plazmada apoAI ve apoB konsantrasyonları tek radyal immunodifüzyon ilkesine dayanan, human proteinlerine karşı immünize edilmiş tavşan kanından pürifiye edilen antiserumlar olan Dade Behring marka OUUK 35 ve OUUI 35 kodlu kitler kullanılarak, yine Behring marka OVHT 03 kodlu plazma protein determinasyon analizörü olan Turbitimer cihazında turbidimetrik metotla kantitatif olarak ölçüldü.

Koroner kalp hastalığı tanısı konanlar, TEKHARF Çalışmasında daha önce tanımlanan klinik ve elektrokardiyografik bulgulara (10,11) dayandırılarak 1990'dan beri izlenip 1998'de taranan eski ve yeni kohorttaki katılımcıları içermektedir.

Kanda HDL-K validasyonu ve ayarlaması

Kanda HDL-K konsantrasyonu ölçülen bireyler arasında Marmara bölgesi taramasında %6.5'ünü, geri kalan bölgelerde %5.7'sini oluşturan toplam 147 kişide aynı anda alınan venöz kan, referans laboratuvarı işleviyle V.K.V. Amerikan Hastanesi biyokimya laboratuvarına gecikmeksizin ulaştırılarak validasyon yapıldı. Marmara bölgesi validasyonuna ilişkin bilgi daha önce (7) verilmişti. Ankara, Kayseri ve Malatya'da Doğu Anadolu ve Karadenizi tarayan ekipçe alınan kan örnekleri gerçi 1.19 kat-sayısıyla çarpılarak ayarlanması gerekiyordusa da, korelasyon çok yüksekti ($r=0.94$), Adana ve İzmir'de Ege ve Akdenizi tarayan ekipçe alınan kan örnekleri 1.165 kat-sayısıyla ayarlandı; korelasyon $r=0.80$ ile iyi idi (Şekil 1 a ve b).

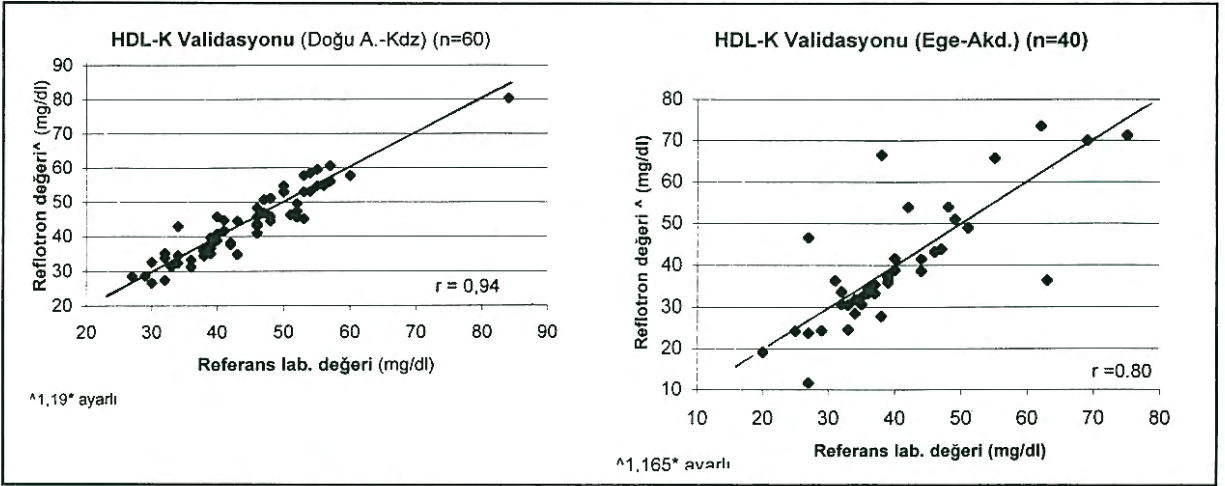
Friedewald formülü ile hesaplanan LDL-kolesterol konusunda, plazma trigliseridlerine uygulanan validasyon ve ayarlama ilgili makalede açıklanacaktır. Apolipoprotein AI ve B değerleri sadece Ege-Akdeniz ekibince anılan iki bölge ile İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinin Afyon, Pınarbaşı, Kemerhisar, Narlı, Şambayat, Gaziantep ve Saçğagöz kohortlarında belirlenmiştir. Validasyon yapılmamıştır.

KKH sıklığı ve yaş ayarlaması: KKH sıklığı, yaş ilerledikçe önemli ölçüde artmaktadır. Bu kohortun kadınlarda yaş gruplarına göre KKH sıklığı gradientinin, her yaş için %9 oranında arttığı hesaplandı. Kadınlarda HDL-K beştebir dilimlerine ait yaş standardizasyonu, bu gradient dik-kate alınarak bilgisayar programında hesaplandı.

Elde edilen değerler arasındaki farkların istatistik anlamı Student t test aracılığı ile değerlendirildi. Parametreler arasındaki korelasyon katsayıları ve verilerin multivaryans analizi Windows için Stata 5-0 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Erkek ve kadınlarda ayrı olarak, kanda lipoprotein fraksiyonları ile apoAI ve apoB'ye ilişkin ortanca ve



Şekil 1 a ve b. Türkiye eski ve yeni kohortunda Doğu Anadolu-Karadeniz ekibince rastgele seçilmiş (solda) 60 kişide ve Ege-Karadeniz ekibince rastgele seçilmiş (sağda) 40 kişide, plazma HDL-Kolesterol konsantrasyonu ile ilgili Reflotron değerinin, referans laboratuvarındaki değerle karşılaştırılması (r= 0.94 ve 0.80).

Tablo 1. Tüm kohortta lipo- ve apolipoprotein ölçümleriyle ilgili bazı persentil değerleri (mg/dl)

| | | Persentil | | | | |
|--------|-------|-----------|-------|---------|------|-------|
| | | 10. | 25. | ortanca | 75. | 90. |
| HDL-K | Erkek | 25,2 | 29,2 | 35 | 42,4 | 52 |
| | Kadın | 31 | 96 | 44 | 52 | |
| LDL-K | Erkek | | 93,2 | 111,6 | 132 | 152 |
| | Kadın | | 98 | 118 | 141 | 163 |
| Apo AI | Erkek | 89 | 100 | 119 | 138 | 161,5 |
| | Kadın | 98 | 115,5 | 137 | 162 | |
| Apo B | Erkek | | 95,5 | 120 | 144 | 172 |
| | Kadın | 79 | 97 | 122 | 149 | 178 |

Katılımcı sayıları Tablo 2 ve 3'te bildirilmiştir.

bazı persentil değerleri Tablo 1'de sunulmaktadır. HDL-K ve LDL-K'ün 25 ve 75 persentil değerleri erkeklerde sırasıyla 29 ve 42 mg/dl, ve 93 ile 132 mg/dl idi. Kadınlarda bu kesit değerlerine tekabül eden veriler sırasıyla 36 ve 52 mg/dl, ve 98 ile 141 mg/dl idi. ApoAI ortanca değerleri sırasıyla 119 ve 137 mg/dl, apoB ortanca değerleri 120 ve 122 mg/dl olarak saptandı. Erkeklerin 1/4'ünde ≤ 95.5 mg/dl'lik apoAI, ≥ 142 mg/dl'lik apoB konsantrasyonları kaydedildi. Kadınlarda bunlara karşı gelen değerler şöyle idi: apoAI için 115.5, apoB için 149 mg/dl.

Erkeklerde

Kohortun 1211 erkeğinde sağlanan HDL-kolesterol ve bunun bir bölümünde hesaplanan LDL-K ortalama konsantrasyonları ve 427 erkekte ölçülen apoAI,

apoB, ortalama değerleri ile standart sapmaları Tablo 2'de verilmekte, ayrıca grafik biçimde Şekil 2 ve 3'de sunulmaktadır. HDL-K ortalamaları 30-39 yaş grubundan itibaren 60-69 yaş grubuna kadar, hafif (erkekler bütününde %10 oranında) fakat sürekli biçimde artış göstermektedir ama yaşla ilişkisi anlamlı değildi. Buna karşılık LDL-K bu 30 yılda sadece %2 kadar artmaktadır Tablo 3'te lipoprotein ve apolipoproteinlerin yaşla ilişkisinin ve kendi aralarındaki ilişkilerin anlamlılığı ve korelasyon katsayıları bildirilmektedir. Erkeklerde - yaş dışlanınca - incelenen lipoprotein fraksiyonlarının diğer parametrelerle ilişkileri anlamlı bulunmamış, yalnızca HDL-K'ün belkalkça oranı ve apoB düzeyi ile sınırda anlamlı birer ters korelasyonuna rastlanmıştır. Ayrıca, LDL-K'de de apoB ölçümleriyle anlamlı bir doğrusal korelasyon gözlemlendi.

ApoAI ortalamaları 30-39 yaş grubundan itibaren 60-69 yaş grubuna kadar, %5 mertebesinde cüzi artış göstermektedir ($p < 0.04$). Plazma apoB değerleri ile yaş arasında erkeklerde korelasyon bulunmadı. Bu değerler, korelasyon gösterdiği LDL-kolesterol değerlerinin hayli altında değil, üzerinde seyretmektedir.

Kadınlarda

Kohortun 1261 kadınında elde edilen HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol, apoAI, apoB ortalama düzeyleri ile standart sapmaları Tablo 3'te özetlenmekte, ayrıca grafik biçimde Şekil 2 ve 3'de sunulmaktadır.

Tablo 2. Türkiye eski ve yeni kohort erkeklerinde 1997/98 taramasında lipoprotein ve apoprotein parametrelerinin yaş gruplarındaki ortalama değerleri

| 1998 yaşı | HDL-kolesterol | | | LDL-kolesterol | | | Apo AI | | | Apo B | | |
|-----------|----------------|-------|------|----------------|-------|------|--------|-------|------|-------|-------|------|
| | n | ort. | SD | n | ort. | SD | n | ort. | SD | n | ort. | SD |
| ≥70 yaş | 87 | 42,0 | 14 | 53 | 121,3 | 40 | 27 | 119,5 | 21,1 | 27 | 116,6 | 31,1 |
| 60-69 yaş | 199 | 39,2 | 13 | 129 | 113,2 | 31 | 80 | 126,7 | 32,9 | 79 | 122,4 | 40,6 |
| 50-59 yaş | 233 | 37,4 | 11 | 160 | 120,2 | 29 | 98 | 129,6 | 31,9 | 98 | 127,1 | 34,3 |
| 40-49 yaş | 319 | 36,3 | 12 | 234 | 111,6 | 33 | 151 | 117,5 | 29 | 151 | 122,1 | 38,4 |
| 30-39 yaş | 346 | 35,6 | 11 | 230 | 110,7 | 30 | 63 | 120,3 | 28,2 | 63 | 117,2 | 32,5 |
| 27-29 yaş | 27 | 35,4 | 10 | 19 | 100,0 | 30 | 8 | 102,3 | 17,1 | 8 | 95,6 | 23,5 |
| | 1211 | 37,16 | 11,7 | 825 | 113,3 | 30,5 | 427 | 122,3 | 30,1 | 426 | 121,8 | 36,0 |

Tablo 3. Türkiye eski ve yeni kohort kadınlarında 1997/98 taraması lipoprotein ve apolipoprotein parametrelerinin yaş gruplarındaki ortalama değerleri

| 1990 yaşı | HDL-kolesterol | | | LDL-kolesterol | | | Apo AI | | | Apo B | | |
|-----------|----------------|-------|------|----------------|-------|------|--------|-------|------|-------|-------|------|
| | n | ort. | SD | n | ort. | SD | n | ort. | SD | n | ort. | SD |
| ≥70 yaş | 72 | 46,5 | 11 | 44 | 134,8 | 40,8 | 18 | 147,8 | 32,9 | 17 | 129,7 | 34,7 |
| 60-69 yaş | 214 | 49,0 | 15 | 160 | 135,5 | 36,4 | 100 | 147,2 | 37,4 | 100 | 138,3 | 38,3 |
| 50-59 yaş | 252 | 44,8 | 11 | 181 | 133,2 | 33,6 | 110 | 141,7 | 30 | 110 | 141,3 | 81,4 |
| 40-49 yaş | 337 | 44,4 | 13 | 242 | 117,9 | 33,9 | 142 | 139,3 | 35,5 | 142 | 121,0 | 40,4 |
| 30-39 yaş | 352 | 42,7 | 12 | 252 | 104,9 | 27,3 | 69 | 130,9 | 35,1 | 69 | 105,8 | 35,9 |
| 27-29 yaş | 34 | 44,2 | 13 | 23 | 103,6 | 28,7 | 7 | 134,1 | 35 | 7 | 92,3 | 30 |
| | 1261 | 44,91 | 12,8 | 902 | 120,9 | 33,8 | 446 | 140,6 | 35,2 | 445 | 127,4 | 53,7 |

Bireysel değerleri yaşla anlamlı ($p<0.001$) biçimde yükselen HDL-K'ün ortalama düzeyi, 30-39 yaş grubundan itibaren 60-69 yaş grubuna kadar, hafif (toplam %15 oranında) artış göstermektedir. Buna karşılık LDL-K bu 30 yılda güçlü bir %29 oranında artmaktadır ($p<0.001$). HDL-K değerleri kadınlarda plazma trigliserid, beden kitle indeksi ve bel çevresi ile anlamlı birer ters korelasyon sergiledi (Tablo 4). LDL-K de apoB ölçümleriyle anlamlı bir doğrusal korelasyon arzetti.

ApoAI ortalamaları, erkeklerdekinden farklı bir dikkette, 30-39 yaş grubundan itibaren 60-69 yaş grubuna kadar artış göstermektedir. Bu artış üç dekada 16 mg/dl veya %15 nisbetinde olup kadınlarda HDL-kolesterol düzeylerindeki yükselmeye paralellik arz etmektedir ($p<0.001$). İki cinsiyet arasında apoAI düzeylerinde kadınlar lehine ortalama 18 mg/dl veya %15 oranında yükseklik gözlenmektedir ($p<0.001$).

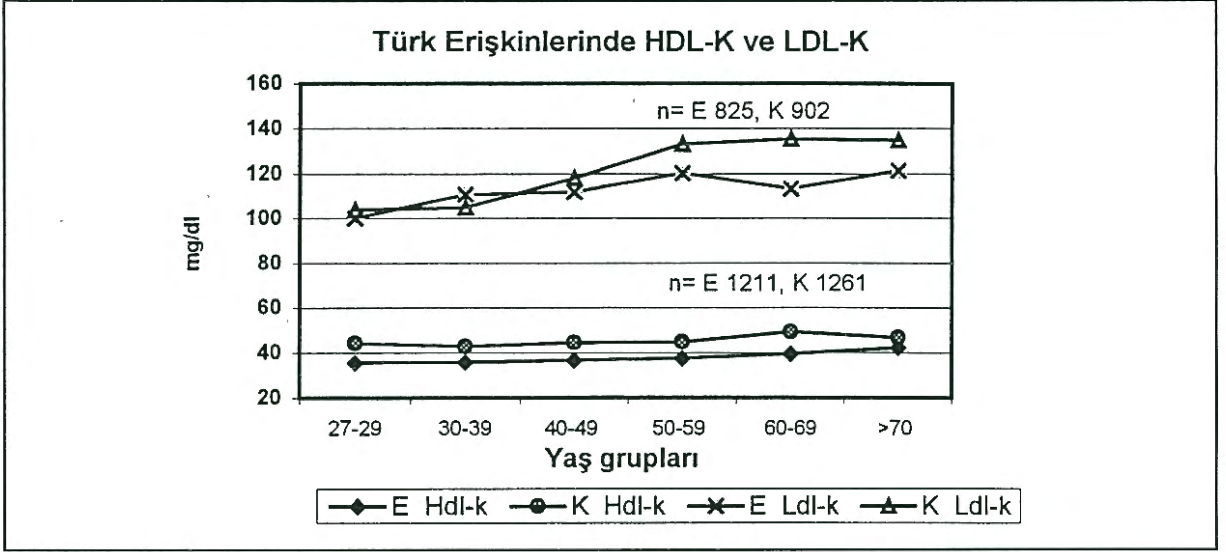
Plazma apoB değerleri apoAI'dekinden daha güçlü ($r=0.14$ 'e karşı 0.22) bir tarzda yaş ile korelasyon vermektedir. Ortalama değerler orta yaşlarda (30-59) dik bir şekilde, 32 mg/dl veya %31 mertebesinde

yükselmektedir. Anılan yaşlarda apoB düzeyleri LDL-kolesterol değerlerinin altında değil, yine üzerinde seyretmektedir. Kadınlara kıyasla erkeklerin apoB düzeylerinde global olarak beklenen yükseklik gözlenmemektedir; genelde kadınlarda erkeklerdeki ne kıyasla sınırdan anlam ($p=0.067$) taşıyan 6 mg/dl'lik yükseklik, 50 yaş aşılınca 15 mg/dl kadar daha yüksek seyretmektedir.

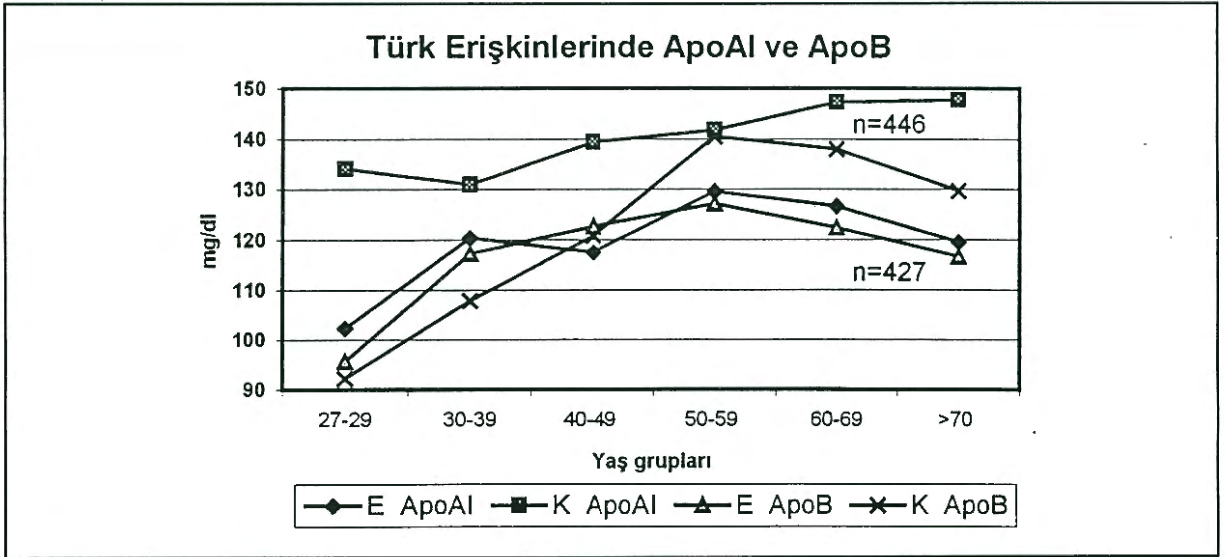
Koroner hastalıkla ilişki

Ünivariye analizde LDL-K ile KKH varlığı arasında erkeklerde değil ($p<0.2$), ama kadınlarda anlamlı ($p<0.001$) korelasyon bulundu. ApoB ile KKH varlığı arasında ise, erkeklerde sınırdan anlamlı ($p=0.1$), kadınlarda "Mann-Whitney U - Wilcoxon sıra toplamı testi" ile ($p<0.04$) anlamlı korelasyon kaydedildi.

Mülvarye analizle yaş, total ve HDL-kolesterol, kan basıncı, antropometrik ölçümler ile sigara içimi ve fizik aktivite derecesini içeren bir değerlendirmede, KKH varlığı ile yaş dışında kadınlarda yalnız HDL-K ($p<0.04$), erkeklerde total kolesterol ($p<0.02$) arasında anlamlı bağıntı sağlandı.



Şekil 2. Türkiye eski ve yeni kohortunda 2000'i aşkın erkek ve kadında yaş gruplarına göre plazma HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol ortalama değerleri.



Şekil 3. Türkiye eski ve yeni kohortunda toplam 873 erkek ve kadında yaş gruplarına göre plazma apoA1 ve apoB ortalama değerleri.

Kadınlarda HDL-K değerine göre sıralanıp 252 ± 1 kişilik eşit beştebir kümeler oluşturulduğunda gözlenen ilgili KKH sıklığı Tablo 5'te verilmektedir. Yaş ayarlaması yapıldıktan sonra, en düşük HDL-K'li beştebirde (<33.9 mg/dl) KKH, en yüksek HDL-K'li beştebirdeki (>54.6 mg/dl) KKH'na kıyasla, 1.54 kat sık bulunuyordu (Şekil 4).

TARTIŞMA

Bu çalışma, Türk erişkinlerinin en sakıncalı risk özelliği sayılabilecek ve Mahley ve ark.nca⁽⁴⁾ 4 yıl

önce saptanmış bulunan HDL-K düşüklüğünü öncelikle doğrulamakta ve ek bilgiler sağlamaktadır. Yaşlanmayla az farkedilen ortanca HDL-K konsantrasyonları Türk Kalp Çalışmasındakinden erkeklerde 35 mg/dl ile 1 mg/dl, kadınlarda 44 mg/dl ile 3 mg/dl kadar daha yüksekti. Bu farklar toplumumuzu, diğer toplumlardan farklı kılan HDL-K düşüklüğü niteliğini değiştirecek boyutta değildir. Nitekim, HDL-K ortalama değerleri ABD'nde NHANES III verilerine göre erkeklerde 46.5, kadınlarda 55.7 mg/dl olarak bildirilmektedir⁽¹⁾. Buna göre, genel HDL-K düzeyimiz Amerikan beyaz popülasyonun-

Tablo 4. 27 yaşından büyük Türk erkek ve kadınlarında lipoprotein ve apolipoproteinlerin bazı risk parametreleri ile bağlantılarının anlamlılığı (p) ve korelasyon katsayıları (r)

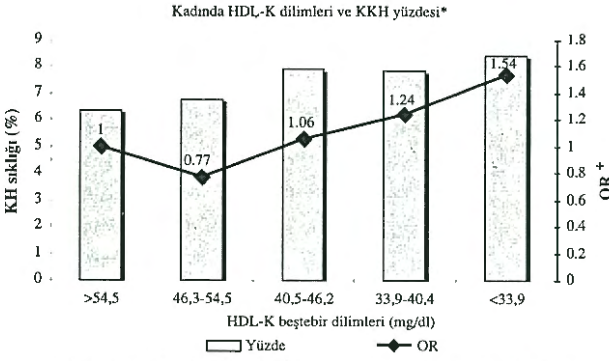
| | Erkek | | | Kadın | | |
|----------------------------------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|
| | n | r | p< | n | r | p< |
| HDL-K ~ yaş | 1209 | | AD | 1261 | 0,137 | 0,000 |
| HDL-K ~ apoAI (mg/dl) | 415 | | AD | 446 | 0,324 | 0,000 |
| HDL-K ~ trigliseridler (mg/dl) | 794 | | AD | 902 | -0,259 | 0,000 |
| HDL-K ~ b. kitle indeksi (kg/mg) | 117 | | AD | 1114 | -0,314 | 0,000 |
| HDL-K ~ bel çevresi (cm) | 1201 | | AD | 1251 | -0,070 | 0,013 |
| HDL-K ~ bel-kalça oranı | 1201 | -0,048 | 0,097 | 1163 | | AD |
| HDL-K ~ apoB (mg/dl) | 414 | -0,086 | 0,079 | 445 | | AD |
| HDL-K ~ LDL-K (mg/dl) | 788 | | AD | 902 | | AD |
| LDL-K ~ yaş | 825 | 0,119 | 0,001 | 902 | 0,354 | 0,000 |
| LDL-K ~ apoAI (mg/dl) | 279 | | AD | 315 | | AD |
| LDL-K ~ apoB (mg/dl) | 279 | 0,486 | 0,000 | 315 | 0,377 | 0,000 |
| Yaş ~ apoAI (mg/dl) | 427 | 0,100 | 0,038 | 446 | 0,135 | 0,004 |
| Yaş ~ apoB (mg/dl) | 526 | | AD | 445 | 0,224 | 0,000 |

Tablo 5. Kohortun HDL-K değerleri beştebirlerine göre düzenlenince KKH sıklığı ve yaş ayarlamalı OR

| Kadın | | | | | |
|----------------|---------|----|----------------|-----------------|----------------------|
| HDL-K mg/dl | KKH'lı | | Katılımcı n | KKH'lı Yüzde | Yaş ayarlamalı OR |
| | Ort yaş | n | | | |
| ≥54,5 | 66,84 | 16 | 252 | 6,35 | 1 |
| 46,3-54,5 | 62,71 | 17 | 252 | 6,75 | 0,77 |
| 40,5-46,2 | 62,1 | 20 | 253 | 7,91 | 1,06 |
| 33,9-40,4 | 60,08 | 20 | 255 | 7,84 | 1,24 |
| < 33,9 | 56,33 | 21 | 250 | 8,40 | 1,54 |
| Toplam | 61,46 | 94 | 1262 | 7,45 | |
| Erkek | | | | | |
| HDL-K mg/dl | KKH'lı | | Katılımcı n | KKH'lı Yüzde | Yaş ayarlamalı OR |
| | Ort yaş | n | | | |
| ≥44,5 | 60,44 | 18 | 247 | 7,29 | 1 |
| 37,9-44,4 | 62,46 | 13 | 235 | 5,53 | 0,71 |
| 32,5-37,8 | 63,05 | 19 | 246 | 7,72 | 1,21 |
| 28,1-32,4 | 56,1 | 20 | 241 | 8,30 | 1,4 |
| ≤ 28 | 59,33 | 12 | 242 | 4,96 | 0,89 |
| Toplam | 60,44 | 82 | 1211 | 6,77 | |

dan her iki cinsiyette de %20 oranında daha düşüktür. Almanlar için hemen hemen aynı değerler bildirilen PROCAM Çalışmasında (12) <45 mg/dl düzeyindeki Alman kadınları %18'i oluşturuyorlarken, Türk kadınlarının %20'si <34 mg/dl gibi düşük seviyelere sahiptir. Buna karşılık LDL-K ortalama düzeyimiz Amerikalılardan erkeklerde sadece %13 oranında, kadınlarda hatta %4 gibi sadece cüzi bir miktar dü-

şüktür. Koroner riski öngörü için en fazla önem taşıyan parametre olduğu gösterilen LDL-K/HDL-K oranı (12), Amerikan erişkinlerinde erkekte 2.82, kadında 2.26 iken, halkımızda bu oranlar sırasıyla 3.05 ve 2.7 bulunmakta, yani toplumumuzda daha yüksek riske elverişli bir lipoprotein ortamı mevcuttur. KKH'dan korunma stratejilerinde bu bilgidan yararlanmamız gerekir.



Şekil 4. Kadınlarda HDL-kolesterol değerleri kümelendirildiğinde, koroner kalp hastalığı sıklığının ters orantı sergilediği görülmektedir.

Çalışmamızın en büyük katkısı, HDL-K'ün Türk kadınlarında, kesit taramasında tanı konan KKH'nın bağımsız bir belirleyicisi olduğunu ilk kez göstermesi ve bunun ılımlı ihtimaliyat oranısını (odds ratio) açıklaması idi. Mahley (24) ve biz dahil, birçok araştırmamızın tahmin ettiği bu keyfiyet, şimdi kesitlemesine tarama verisiyle ortaya çıkarılmış olmaktadır. PROCAM çalışmasında, yaklaşık 2/3'si erkek olan 4639 kişilik kohort üçtebir dilimlere ayrılınca, HDL-K'ü düşük (<40 mg/dl) olan dilimde yüksek dilime göre, 8 yıl içinde koroner olay gelişme olasılığı 2.7 kat yüksekti. Bu oranla bulgumuz tam uyum içinde görünmemektedir. Bunun KKH tanısı konanların sayısının azlığından veya popülasyonumuz için en uygun gösterge olmamasından ileri gelebileceği düşünülebilir. Aynı risk parametresinin erkeklerde niçin anlamlı çıkmadığı şimdilik açıklanamamaktadır; erkeklerde belki sigarayı da içeren bazı "confounding" faktörlerin varlığı ileride tarafımızdan araştırılacaktır.

Plazmadaki partikül sayısının daha iyi bir göstergesi olan apoAI ve apoB'nin (2,13), koroner kalp hastalığı göstergeleri olarak ölçümleri yaygınlaşmaktadır (2,14); bununla birlikte apoproteinlerin koroner riski öngördüğüne ilişkin prospektif veriler (15-18) azdır. Eldeki çalışma, İstanbul şehri sakinleriyle sınırlı kalan yayımlarımızdan (8) sonra, Türk erişkinlerinde plazma apolipoprotein AI ve B düzeylerinin genel popülasyondaki dağılımını inceleyen ilk yayın ayrıcalığını taşımaktadır. Daha önce, anılan apoprotein fraksiyonlarını aterosklerotik risk açısından değerlendirmelerinde, sınırlı sayıda angina pectorisli (5) ve arteriyoskleroz obliteranslı (6) vaka-kontrol çalışmalarında hastalarda anlamlı farklar bulunmuştu.

Apolipoprotein düzeylerini başka popülasyonlarla karşılaştırmak üzere ağırlıklı ortalamalar dikkate alınca, ortalama apoAI konsantrasyonları erkek ve kadında sırasıyla 137 ve 153 mg/dl idi (8). Buna göre, halkımızın değerlerinin %10 kadar düşük bulunması iyi bir prognostik işaret sayılamaz. Yurtdışı örneklemelerde ortalama apoB konsantrasyonlarının erkek ve kadında sırasıyla 111 ve 104 mg/dl seviyelerinde olduğu gözönünde tutulursa, bu düzeylerin Türk erkeklerinde %10, kadınlarında da %23 oranında yüksek bulunması daha da düşündürücüdür.

Plazma apoB ortalama değerlerinin kadında orta yaşlarda tırmanışa geçip yüksek bir platoya erişmesine ilişkin gözlem, TEKHARF çalışmasına göre Türk kadınının koroner kalp hastalığına izafi olarak sık yakalanmasını (19) kısmen açıklamaya yardımcı olabilir. ApoB konsantrasyonlarında yaşla hafif bir yükselme, araştırmacılar tarafından (13,20-22) üniform biçimde gözlenmiştir. Buna karşılık apoAI ile ilgili olarak yaşın rolü konusundaki bulgular birbiriyle tutarsızdır. Bazı araştırmacılarca (23) yaşla azaldığı bildirilirken, diğerlerince (21,23) fark gözlenmemiş, ya da yaşla artma eğilimi sergilediği (13,20) açıklanmıştır.

Epidemiyolojik kanıtlara göre, ApoAI/apoB oranısı koroner kalp hastalığı riskinin bir göstergesidir. Buna ilişkin ortalama oranların 1.25 veya 1.4 olması beklenirken (8), Türk erkeklerinde 1.0, kadınlarında 1.1 çıkması, toplumun nisbi koroner riski için olumsuz bir durumu yansıtıyor mu? Framingham ikinci kuşak çalışması (16,17) apoAI değerinin <120, apoB değerinin >120 mg/dl oluşunun herbirini koroner kalp hastalığı riski bakımından nisbeten yüksek olarak nitelemektedir. Taramamızda erkek ve kadınların %45 ile %30'u apoAI eşliğinin altında, her iki cinsiyetin %52'si apoB eşliğinin üstünde bulunmuştur. Toplam örneklemin erkeklerde %79'u, kadınlarda %67'si bu dört risk koşulundan birini doldurmaktaydı. Yedi erişkinden biri her iki risk koşulunu birarada sergilemekteydi.

Sonuç olarak, Türk erkekleri de, kadınları da koroner hastalıktan koruyucu işlevleri bulunan HDL-K ile apoAI açısından düşük düzeylere sahip iken, zararlı etkileri bilinen LDL-K ile apoB açısından erkekler alt-orta, kadınlar ise yüksek düzeylere sahip olmakta, böylece kadınlarımız hayli yüksek dislipidemi riski taşımaktadır. Türk kadınlarında HDL-K düşüklüğünün bir risk faktörü olduğu ilk kez bilfiil ortaya konmuştur.

Teşekkür: TEKHARF Çalışması 1998 takibine maddi destek sağlayan Pfizer İlaçları A.Ş. ile kan kitlerini temin eden Merck-Sharp-Dohme Ltd. Şkt.ne şükran borçluyuz. Kan örneklerinde validasyonu lütfeden Amerikan Hastanesi Laboratuvar Şefi Biyokimya Dr. Erhan Palaoğlu'na ve bilgisayar işlemlerindeki önemli katkısı için Bn. Deniz Cörüt'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). NIH Publ. 93-3095, 1993 p IA5
2. Kottke BA, Zinsmeister AR, Holmes Jr DR, Kneller RW, Hallaway BJ, Mao SJT: Apolipoproteins and coronary heart disease. Mayo Clin Proc 1986; 61: 313-20
3. Thompson GR: A Handbook of Hyperlipidaemia. Current Science Ltd, London, 1989. p 25, 53
4. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. Lipid Res Clin 1995; 36: 839-59
5. Koç A, Köker AH, Paşaoğlu H, Üstüdal M: Angina pectoris'te serum lipid, lipoprotein, apolipoprotein değerleri ve risk faktörleri. Türk Kardiyol Dern Arş 1988; 16: 81-5
6. Çetinarslan B, Komsuoğlu B, Uzun Z, Kulan K, Özcan F: Anjiyografik ve operatif muayene ile belirlenen arterioskleroz obliterans ile bazı ateroskleroz risk faktörlerinin ilişkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 1993; 21: 178-81
7. Onat A, Büyükbese MA, Ural E, ve ark: Marmara bölgesi halkında HDL-kolesterol ile fibrinojen düzeyleri ve bazı etkenlerle ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 1997; 25: 520-5
8. Onat A, Sansoy V, Ural E, Ural D: İstanbul erişkinlerinde elverişsiz plazma apolipoprotein AI ve B düzeyleri. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26: 118-23
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of the low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502
10. Onat A, Şenocak MŞ, Şurdum-Avcı G, Örnek E: Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. Int J Cardiol 1993; 39: 23-31
11. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G ve ark.: Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF Çalışması kohortunun 5-yıllık takibi. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24: 73-81
12. Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Münster Heart Study (PROCAM): Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998; 19 (suppl A): A2-A11
13. Avogaro P, Cazzolato G, Bittolo BG, Quinci GB: Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? Lancet 1979; 2: 901
14. Albers JJ, Bangdiwala SI, Tyroler HA: Relationship of apolipoproteins and risk of cardiovascular death: The Lipid Research Clinic Program follow-up study. Circulation 1984; 70: 268
15. Assmann G: Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease. Primary prevention, diagnosis and therapy guidelines for general practice. MMV Medizin, Munich, 1989. p 128, 136
16. Contois J, McNamara JR, Lammi-Keefe C, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ: Reference intervals for plasma apolipoprotein A-1 determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. Clin Chem 1996; 42: 507-14
17. Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ: Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. Clin Chem 1996; 42: 515-23
18. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, et al: Apolipoprotein A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. Circulation 1996; 94: 273-8
19. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V: Relatively high coronary death and event rates in Turkish women: Relation to three major risk factors in five-year follow-up of cohort. Int J Cardiol 1997; 61: 69-77
20. Zunic G, Jelic-Ivanovic Z, Spasic S, Stojiljkovic A, Majkic-Singh N: Reference values for apolipoproteins A-I and B in healthy subjects, by age: Clin Chem 1992; 38: 566-9
21. Leino A, Impivaara O, Kaitsaari M, Jarvisalo J: Serum concentrations of apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, and lipoprotein(a) in a population sample. Clin Chem 1995; 41: 1633-6
22. Noma A, Hata Y, Goto Y: Quantitation of serum apolipoprotein A-I, A-II, B, C-II, C-III and E in healthy Japanese by turbidimetric immunoassay: reference values, and age- and sex-related differences. Clin Chim Acta 1991; 199: 147-57
23. Ma X, Wearne K, Lynch WJ, Masarei JR: Apolipoprotein A-I and A-II levels in an Australian population. Pathology 1989; 21: 42-5
24. Mahley RW, Bersot TP: Low levels of high-density lipoproteins in the Turkish population: a risk factor for coronary heart disease. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27: 37-43