

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AÇLIK KAN TRİGLİSERİT DÜZEYLERİ İLE
KAROTİS İNTİMA-MEDIA KALINLIĞI VE
AORTİK PROPAGASYON VELOSİTESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FİKRET CAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. YUSUF SEZEN

ŞANLIURFA
2011

FİKRET CAN

KARDİYOLOJİ

UZMANLIK

ŞANLIURFA -2 011

(Cilt Sırtı)

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AÇLIK KAN TRİGLİSERİT DÜZEYLERİ İLE
KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI VE AORTİK
PROPAGASYON VELOSİTESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fikret CAN

DANIŞMAN
Doç.Dr. Yusuf SEZEN

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından proje numarası ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimi süresince destek ve katkılarından dolayı başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Recep DEMİRBAĞ, hocalarım Doç. Dr. Ali YILDIZ, Doç. Dr. Yusuf SEZEN, Doç. Dr. Ünal GÜNTEKİN olmak üzere tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım hastane ve dekanlık personeline tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanma aşamasında anlayış ve desteklerinden dolayı hayat arkadaşşıma da ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Fikret CAN

İÇİNDEKİLER

Konu	Sayfa no
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz	3
2.1.1. Tanım ve patogeneZ	3
2.1.2. Aterosklerotik risk faktörleri	5
2.1.2.1. Ailede koroner kalp hastalığı hikâyesi bulunması	6
2.1.2.2. Sigara kullanımı	6
2.1.2.3. Yaş ve cinsiyet	7
2.1.2.4. Hipertansiyon	7
2.1.2.5. Diyabetes mellitus	8
2.1.2.6. Dislipidemi	8
2.1.2.7. Diğer kondisyonel risk faktörleri	10
Lipoprotein (a)	10
Homosistein	10
Fibrinojen	10
C-reaktif protein	10
Plazminojen aktivatör inhibitör-1	11
2.1.2.8. Diğer predispozan risk faktörleri	11
Obezite	11
Fiziksel aktivite azlığı	11
Sosyal ve ekonomik faktörler	11
Psikolojik faktörler	11
2.2. Hipertrigliseridemi	12
2.2.1. Plazma trigliseridleri ve kardiyovasküler Hastalık riski	13
2.2.2. Hipertrigliseridemilerin tanımlanması	14
2.2.3. Hipertrigliseridemilerin etyolojisi	15
Genetik hipertrigliseridemi	16
Metabolik bozukluklar	17
İlaçlar ve kimyasal maddeler	18
2.2.4. Yeni koroner arter hastalığı belirteçleri ve Trigliseridler	19
2.2.5. Trigliserid içeriği zengin lipoproteinlerin Metabolizması, immün yanıt ve ateroskleroz	20
2.3. Karotis intima-media kalınlığı	24

2.4. Aortik propagasyon velositesi	26
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Hastalar	27
3.2. Karotis intima-media kalınlığı ölçümü	28
3.3. Aortik Propasyon Velositesi Ölçümü	28
3.4. İstatistiksel inceleme	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	37
6.ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI	40
7. SONUÇ	41
8. KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR

ADA	Amerikan Diyabet Derneği
AVP	Aortik propagasyon velositesi (Aortik akım yayılım hızı)
CETP	Kolesterol ester transfer protein
CRP	C-reaktif protein
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diyabetes mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDRF	Endotelyal kaynaklı gevşetici faktör
FMD	Akım aracılı dilatasyon
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
IDDM	İnsülin bağımlı diyabetes mellitus
IDL	Orta dansiteli lipoprotein
IL	İnterlökin
KAH	Koroner arter hastalığı
KİMK	Karotid intima-media kalınlığı
KKH	Koroner kalp hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
Lp (a)	Lipoprotein (a)
MDA	Malonildialdehit
Mİ	Miyokard infarktüsü
NCEP-ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Protokolü III
NIDDM	İnsülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PCI	Perkütan koroner işlem
PUFA	Çoklu doymamış yağ asitleri
PTCA	Perkütan transkateter koroner anjiyoplasti
PWPV	Pulse akım yayılım hızı
ROS	Reaktif oksijen radikalleri
SKB	Sistolik kan basıncı
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri
TG	Trigliserit
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 1.	Trigliserid içeriği zengin lipoproteinlerin metabolizması, immun yanıt ve ateroskleroz	22
Şekil 2.	Karotis intima-media kalınlığı ölçümü	28
Şekil 3.	İnen aorta orijininden aortik propagasyon velositesi ölçümü	29
Şekil 4.	Gruplara göre karotis intima-media kalınlıklarının değerleri	33
Şekil 5.	Gruplara göre inen aorta orijininden alınan akım yayılım hızları	33
Şekil 6.	Karotis intima-media kalınlığının yaş ile ilişkisi	35
Şekil 7.	Diyabeti olan ve olmayanlarda aortik akım yayılım hızının bar grafik olarak gösterilmesi	35

TABLolar DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 1.	Türk Kardiyoloji Derneği koroner kalp hastalđı risk faktörleri	6
Tablo 2.	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III'e göre hipertrigliseridemilerin sınıflandırılması	15
Tablo 3.	Hipertrigliseridemilerin etyolojisi	18
Tablo 4.	Çalışmaya alınan olguların genel demografik, klinik ve biyokimyasal verileri	32
Tablo 5.	KİMK ve AVP'nin tüm olgulardaki ikili ve çoklu analizlerde ilişkili olduğu parametreler	34

ÖZET

Açlık Kan Trigliserit Düzeyleri İle Karotis İntima-Media Kalınlığı ve Aortik Propasyon Velositesi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Dr. Fikret Can, Harran Üniversitesi Tıp Fak. Kardiyoloji A.D., Uzmanlık Tezi

Amaç:

Hiperlipidemi ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür ve ateroskleroz sürecini çeşitli mekanizmalar ile etkilemektedir. Hipertrigliseridemi birlikte olduğu veya yol açtığı hastalıklarla aterosklerozun oluşumunda rol oynamaktadır. Bu çalışmada trigliserid (TG) düzeylerinin ateroskleroz öncü göstergeleri olan karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve aortik propagasyon velositesi (AVP) ile ilişkisinin olup olmadığı araştırıldı.

Metot:

Gözlemsel çalışmaya ayakta başvuran hastalar açlık trigliserid düzeylerine göre TG ≤ 150 mg/dl olan (Grup 1, n=51), TG = 150–400 gr/dl arası (Grup 2, n=54) ve TG ≥ 400 mg/dl (Grup 3, n=28) olmak üzere toplam 133 olgu çalışmaya alındı. Tüm olgularda risk faktörleri, açlık lipit değerleri, KİMK ve AVP değerlerine bakıldı. İstatistiksel analizler; Ki-kare, tek yönlü ANOVA, Mann-Whitney U, One-Sample Kolmogorov-Smirnov, Kruskal-Wallis, Spearman korelasyon ve lojistik regresyon analiz testleri kullanılarak yapıldı.

Bulgular:

Sigara içimi, total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri dışında diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. KİMK her üç grupta benzerdi ($p > 0,05$). AVP ise Grup III'te Grup I'e göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p = 0,011$). Grup I ve II ile grup II ve III arasındaki AVP değerleri benzerdi (her ikisi için $p > 0,05$). Korelasyon analizlerinde TG ile

anlamli korelasyon izlenmedi. Lojistik regresyon analizlerinde KİMK sadece yaş (p=0.035), AVP ise sadece diyabetes mellitus varlığı ile (p=0,006) diğ er parametrelerden bağımsız olarak ilişki göstermekteydi.

Sonuç:

Serum TG seviyeleri arttıkça AVP azalmakta olup bu bulgu yüksek trigliserit seviyelerinin endotel disfonksiyonu üzerine etkili olabileceğini göstermektedir. TG artarken AVP azalması buna karşılık KİMK’da belirgin artış olmaması aterosklerozun endotel disfonksiyonu fazında olduğunu gösteriyor olabilir.

Anahtar Kelimeler:

Trigliserid, karotis intima media kalınlığı, aortik propasyon velositesi, ateroskleroz

ABSTRACT

The Relation between Fasting Triglyceride Level and Carotid Intima-Media Thickness and Aortic Propagation Velocity

Dr. Fikret Can, Harran Üniversitesi Tıp Fak. Kardiyoloji A.D., Uzmanlık Tezi

Objective:

Hyperlipidemia is an important risk factor for atherosclerosis and it's acting by several mechanisms. Hypertriglyceridemia is a component of hyperlipidemia and with or without other factors play a role in development of atherosclerosis. In the present study we investigate the relation between triglyceride levels and carotid intima-media thickness and aortic propagation velocity which are the early indicators of atherosclerosis.

Methods:

Patients who resorted to our clinic allocated to TG \leq 150 mg/dl fasting TG levels (Group 1, n=51), TG = 150–400 gr/dl (Group 2, n=54) and TG \geq 400 mg/dl (Group 3, n=28), and a total of 133 participants recruited to this observational study. All participants interrogated for risk factors, and fasting lipid levels, carotid intima-media thickness, and aortic propagation velocity is measured. Statistical analysis made by using Chi-square test, univariable ANOVA, Mann Whitney U, One sample Kolmogorow-Smirnow, Kruskal-Wallis, Spearman correlation, and logistic regression analysis tests.

Results:

Except smoking habitue, total cholesterol and LDL levels no differences observed between groups. Carotid intima-media thickness was similar in groups ($p>0.05$). Aortic propagation velocity is significant higher in group 1 than group 3 ($p=0,011$). Aortic propagation velocity is similar between group 1 to group 2 and group 2 to group 3 ($p>0.05$). In the correlation analysis no correlation was observed with TG levels. In the Logistic regression analysis carotid intima-media thickness was related with only age ($p=0.035$), and aortic propagation velocity was related with presence of DM ($p=0.006$), independent from other risk factors.

Conclusions:

Aortic propagation velocity decreases with higher TG level, however carotid intima-media thickness remain unchanged. This finding suggests TG level impress endothelial dysfunction. Higher TG levels Decreases AVP however not affect carotid intima-media thickness so these findings may show atherosclerosis is at the endothelial dysfunction stage.

Keywords:

Triglyceride, carotid intima-media thickness, aortic propagation velocity, atherosclerosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak gelişebilen, arteryal duvarın yaygın bir hastalığıdır (1–6). Aterosklerotik damar hastalığına yol açan risk faktörlerinden biri de yüksek plazma trigliserit (TG) seviyesidir. Ancak ateroskleroz ile TG arasındaki ilişki karmaşıktır.

TG'den zengin VLDL partiküllerinin monosit-makrofaj kökenli hücreler tarafından fazla miktarda alınması sonucunda aterosklerozun en erken lezyonu olan köpük hücrelerinin oluşumu (7), TG yüksekliğine sıklıkla LDL yüksekliği ve HDL düşüklüğünün eşlik etmesi, Trigliseritten zengin VLDL'nin endotel hücrelerine plasminojen bağlanmasını engellemesi sonucunda damar lümeninde tromboza yatkınlığın artması, doku plasminojen aktivatörünün inhibitörü olan plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'i değişikliğe uğratarak plazmin yapımına engel olarak tromboza yatkınlığın artması (7) gibi mekanizmalarla TG'ler ateroskleroza yol açabilmektedirler.

Plazma trigliseritleri primer veya sekonder hastalıklara bağlı olarak yükselmektedir. Bu hastalıkların kendileri de arterosklerotik hastalık riskini arttırmaktadır. Ayrıca yüksek TG düzeylerine yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) bozuklukları da eşlik etmektedir.

TG'den zengin lipoproteinlerin intimaya giriş ve çıkışları partikül büyüklüğü ile ters orantılı olduğundan en büyük partiküllerin intima dışında kalması söz konusu ise de, özellikle endotel hücresi disfonksiyonu ve/veya permeabilite artışı durumlarında bu partiküller intima içine girebilmektedir. İntima içine giren bu partiküllerin aterojenik özellikleri iki faktörden kaynaklanmaktadır. Birincisi küçük lipoproteinlere göre intima içinde daha uzun süre kalmaları, diğeri de TG'den zengin lipoprotein partiküllerinin LDL partiküllerine göre 5–20 misli fazla kolesterol taşımalarıdır (7).

Karotis intima/medya kalınlığı (KİMK) erken veya subklinik ateroskleroz için yaygın olarak kabul görmüş bir belirteçtir (8). Noninvaziv olarak kolay ölçülmesi nedeniyle çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Ultrasonik ölçümlerde elde edilen veriler histolojik sonuçlar ile iyi korelasyon göstermektedir (9). Artmış KİMK'nın koroner arter hastalığı ve artmış vasküler olay riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (10–12). KİMK ile TG arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir.

Ateroskleroz arteriyal duvar kalınlığını ve katılığını arttırarak arteriyal resistansı arttırır. Arteriyal resistansın artması lümendeki akım yayılım hızında düşüŖe yol açar. Renkli M-mod ile ölçülen, torasik inen aortanın akım yayılım hızının (AVP) koroner arter hastalığı ile ilişki olduğu gösterilmiştir (13). TG düzeylerinin AVP üzerine nasıl bir etki gösterdiğine dair yeterince veri bulunmamaktadır.

Bu çalışma TG düzeyleri ile KİMK ve AVP arasında bir ilişki olup olmadığının açıklanması amacıyla düzenlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

2.1.1. Tanım ve Patogenez

Arterlerin histolojik incelemelerinde 3 konsantrik bölge tespit edilir; intima, media ve adventisya. İntimanın mediaya kadar olan sınırları içinde, çeşitli biyokimyasal özelliklere sahip monoselüler tabaka (endotel), bazal membran ve mediadan önceki son tabaka olan internal elastik lamina bulunur. Endotel; lokal vasküler regülasyonun yer aldığı bir organ sistemidir. Nitrik oksit endotel hücreleri tarafından üretilir ve antitrombojenik, antiproliferatif ve vazodilatasyon özellikleri vardır. Normal endotel hücreleri ayrıca, güçlü bir vazokonstriktör ve promitojenik olan endotelin ve vazodilatör olan prostasiklin sentezleme yeteneğine sahip olup düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri dâhil olmak üzere çok sayıda yüzey reseptörü de içerir.

Endotel döşemesine ek olarak intima tabakasında bir ya da iki sıradan daha kalın olan düz kas hücre “yastıkçık” bölgeleri de mevcut olabilmektedir. Yastıkçıklar; dallanma, bifurkasyon ve sol anterior desendan koroner arterin proksimal segmenti gibi ateroskleroza yatkınlığın olduğu bölgelerde saptanırlar. Bu yastıkçıklar infant döneminde ortaya çıkar ve “adaptif eksantrik intimal kalınlaşma” olarak adlandırılır.

Ateroskleroz primer olarak intimada patolojik değişikliklerin olduğu, media ve adventisyada ise reaktif değişikliklerin görüldüğü bir hastalıktır. Media tabakası heterojendir, aorta gibi iletili damarlarda ince iken koroner damarlarda müküldür. Elastik membranların sınırları oluşturduğu düz kas hücre laminasyonları media tabakasını oluşturur, media tabakasında elastin yönünden zengin olan interstisyel boşluklar da belirgindir. Media tabakasını adventisyadan ayıran üst luminal sınır “eksternal elastik laminadır”. Arteryel duvar normalde intimal taraftan beslenir. Burada oksijen endotelden subintimaya diffüze olur. Büyük canlı türlerinde ve 250 µm'den daha kalın duvara sahip damarlarda oksijen difüzyonu media ve adventisyayı beslemek için yetersiz kalır; bu durumlarda vaza vazorumlar adventisyaya kadar ilerler. Adventisya tabakasında farklı miktarlardaki besleyici vaza vazorum ağı, lenfatikler ve sinirler ile segmental heterojenite mevcuttur. Vasküler, lenfatik veya sinir hücrelerinin dışında adventisya tabakası temel olarak fibroblastlardan oluşur. Koroner arter vaza vazorumları çoğunlukla arterin yan dallarından köken alır, sadece %16'sı doğrudan ana lümeninden çıkar. Vaza vazorum, subintimadan gelen kimyasal mesajlara yanıt

olarak gelişmekte olan aterosklerotik lezyonlara hücrel elementlerin ulaşımını arttırabilir. Fazla sayıdaki vaza vazorum büyümekte olan plağın artmış kan desteğini yansıtır, artmış vaza vazorumun aslında plağın büyümesini tetiklediği de düşünülmektedir.

Aterosklerotik lezyonların prevelansının en yüksek olduğu damarlar; abdominal aorta, koroner arterler, femoro-popliteal arterler, internal karotis arterler ve vertebrobasiller arteryel bölgelerdir (14). İnternal mamarial arter veya radial arter gibi bazı arterler nadiren veya hiçbir zaman aterosklerozdan etkilenmezler. Risk faktörlerine homojen, sistemik bir şekilde maruz kalınmasına rağmen bölgesel heterojenite gösteren patolojik bir yanıt oluşmasının nedenleri arasında risk faktör aracılı hasara karşı verilen lokal yanıtta varyasyonların bulunması muhtemeldir. Dallar ve bifurkasyonlardaki hemodinamik stresler endotelyumun mekanik aracılı disfonksiyonunu arttırabilir ve bu disfonksiyona verilen yanıt vaza vazorum yoğunluğundaki farklılıklara bağlı olarak değişik olabilir. Bu tip alanlardaki türbülant akımın da kemik iliği kaynaklı endotel öncül hücreleri gibi, vasküler tamire aracılık edebilecek hücrelerin bağlanması azaltıyor olması mümkündür. Gen ekspresyonu ve inflamatuvar reaksiyonlardaki lokal farklılıklar büyüme faktörlerinin ve adhezyon moleküllerinin konsantrasyonlarını etkileyebilir (14).

Aterosklerotik kalp hastalıkları giderek yaygınlaşmakta olup gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Koroner kalp hastalığı önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Bu nedenle de yapılan çalışmaların önemli bölümünü oluşturmaktadır (15). Koroner Kalp Hastalığı dünyada her 3 ölümden birinin nedenidir. ABD’de her yıl 1,1 milyon kişi ilk Mİ, 450 bin kişi tekrarlayan MI ve 500 bin kişi inme geçirmektedir (16). Dünya Sağlık Örgütü’nün raporuna göre 2020 yılında ateroskleroz nedeni koroner kalp hastalığının mortalitede ilk sırada olacağı tahmin edilmektedir (15). Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla aterosklerotik damar hastalığı etiyopatogenezi büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Bugünkü görüşler, belirli bir genetik altyapıya sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile aterosklerozun başladığı, ilerlediği ve klinik olaylara yol açtığı şeklindedir. Aterosklerotik damar hastalığına yol açan bağımsız risk faktörleri birçok çalışmada tanımlanmış ve birbirleri ile sinerjistik etki göstererek koroner arter hastalığı gelişimini hızlandırdıkları anlaşılmıştır (17).

Ateroskleroz tanım olarak, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar fibroproliferatif cevaptır (18,19). Bu cevapta okside olmuş lipoproteinlerin damar intimasında birikmesi, immün hücrelerin bu alana toplanarak ve sitokinler salgılayarak bu inflamatuvar sürecin ilerlemesini sağlaması yanında, düz kas hücre proliferasyonu da önemlidir. Bu durum damar duvarının kalınlaşması,

esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık gurubu olan arteriyosklerozun bir parçasıdır. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık rastlanan ve en önemli formudur ve bu iki terim zaman zaman aynı anlamda kullanılmaktadır. Aterosklerozun hastalık süreci esas olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (20). Bu gözlem aterosklerozun en azından kısmen damar tamiri ile ilgili yanıtlara bağlı olduğunu düşündürür. Ateroskleroz ile travmaya vasküler yanıt arasındaki benzerliklerin ışığında Ross ve Glomset 1976'da ateroskleroz patogenezi için "hasara yanıt" hipotezini ortaya koymuşlardır (21). Okside olmuş lipoproteinlerin birikmesi arteri hasara uğratmakta ve düz kas hücresine bağımlı tamir sürecini başlatmaktadır. Bu durum iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzer intimal plakların oluşmasına sebep olur. Normalde sürekli travma nasıl ki skar dokusunda hipertrofiye neden olursa, çeşitli risk faktörlerinin indüklediği inflamasyonda bunun gibi etki yaparak aterom plaklarının büyüme devam etmesini sağlar.

2.1.2 Ateroskleotik Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavisi, asemptomatik kişilerde aterosklerotik kalp hastalığının önlenmesi (primer koruma) ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir (22). Major risk faktörlerinden diabetes mellitus oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır. Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar. Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'ndaki kardiyovasküler hastalık risk faktörleri tablo 1'de özetlenmiştir (23).

Bu tabloda belirtilen majör risk faktörlerinden başka kardiyovasküler hastalık için risk oluşturan birçok predispozan ve kondisyonel faktörler bulunmaktadır.

Tablo 1: Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Risk Faktörleri

Major Kardiyovasküler Risk Faktörleri	
Önlenebilir Risk Faktörleri	Önlenemez Risk Faktörleri
Hipertansiyon: SKB \geq 140mmHg, DKB \geq 90mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı	Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü Kadın akraba için <65 yaş, Erkek için <55 yaş
HDL-kolesterol <40 mg/dL.*	Yaş: Erkek \geq 45 yaş, Kadın \geq 55 yaş
Diabetes mellitus	
Hiperkolesterolemi Total kolesterol \geq 200 mg/dL, LDL-kolesterol \geq 130 mg/dL	
Sigara kullanımı	

*HDL-K >60 mg/dL ise negatif risk faktörüdür. Risk faktörleri toplamından bir çıkarılır.

1) Ailede Koroner Kalp Hastalığı Öyküsü Bulunması:

Aterosklerotik damar hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri aile öyküsüdür. Ailede aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz riski 1,3–1,6 kat artar (24,25). Bu yatkınlığın bir kısmı, genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozukluklarından başka, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi hastalıklar da sayılabilir. Bu artmış risk diğer kalıtsal risk faktörlerinden bağımsız görünmektedir. Pozitif aile hikâyesi kişilerin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir, böylece genç yaşta yapılan taramalar diğer risklerin tedavisi veya önlenmesi için faydalı olacaktır.

2) Sigara Kullanımı:

Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda, aterosklerozla ilişkili düzeltilebilir çevresel etkenlerden en önemlisi sigara kullanımınıdır. Tüm önlenebilir ölümlerin %50'sinden sigara sorumludur ve bunların yarısı kardiyovasküler hastalığa bağlıdır. Sigaranın olumsuz etkileri, günlük içilen miktara ve içilme süresine bağlı olarak ortaya çıkar (26,27). Sigara serbest oksijen radikallerini artırmak suretiyle endotel fonksiyonlarını bozarak, içerdiği nikotin ile vasküler tonusu artırarak tromboza eğilimi artırır. Protrombotik etkileri arasında HDL kolesterol düzeyini düşürmek, sekonder polisitemi yoluyla kan viskozitesini, kan fibrinojen konsantrasyonunu ve trombosit tepkilerini artırmak da vardır. Çok sayıda

epidemiyolojik çalışmada sigaranın ölüm75cül koroner olayları artırdığı gösterilmiştir (26,27).

3) Yaş ve Cinsiyet:

Koroner arter hastalığı insidansı ve prevalansı için yaş güçlü bir risk faktörüdür. Her iki cinste major kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı ilerlemiş aterosklerotik damar hastalığının erkeklerde kadınlardan 10–20 yıl daha erken geliştiği bilinmektedir. Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirlenmektedir. Bu nedenle erkeklerde ve yaşlı kişilerde değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesi gerekir.

Ayrıca erkeklerde 45 yaşın, kadınlarda 55 yaşın üzerinde olmak tüm çalışmalarda teroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak belirtilmektedir. Kadınlarda koroner arter hastalığı riskinin daha geç başlaması muhtemelen menapoz öncesi dönemde östrojene bağlıdır. Menapozla birlikte serum LDL kolesterol düzeyi yükselmeye başlar, HDL kolesterol düzeyinde artma durur veya düşmeye başlar (28). Bu durum kadınlarda menapoz sonrası aterosklerozun hızlanması için bir risk faktörü oluşturur.

4) Hipertansiyon:

Sistemik arteryel hipertansiyon koroner arter hastalığı için bağımsız major risk faktörüdür. Kan basıncındaki artış endotel fonksiyonlarında bozulmaya sebep olur. Endotelin vazoprotektif ve antikoagülan özelliklerini bozarak lökositlerin subendotelyal mesafeye penetrasyonuna neden olur ve lipoproteinlere karşı endotel geçirgenliğini artırır (29). Hipertansiyon vasküler düz kas hücresi migrasyon ve proliferasyonuna, trombosit adhezyon ve agregasyonu artışına yol açar. Bu değişiklikler dislipidemi ile birlikte aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanır. Kan basıncı yüksekliği vasküler oksidatif stres artışına ve arter duvarında serbest oksijen radikalleri yapımının artmasına yol açmaktadır. Hipertansiyon özellikle erken yağlı çizgilerin fibröz plak haline geçişini hızlandırmaktadır. Hipertansiyonun damardaki etkileri birçok yönden hiperkolesteroleminin etkilerine benzemektedir. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ateroskleroz gelişiminde güçlü biçimde etkileşir. Total kolesterol düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hipertansif kişilerde aterosklerotik olayların daha az görülmesi bu fikri desteklemektedir (30). Hipertansif bireylerin normotansif kişilere göre koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranı yaklaşık iki kat artmıştır (31).

5) Diabetes Mellitus:

Diabetes mellitus iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP-III)'de, diyabet bir risk faktörü olarak değil kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak tanımlanmıştır (20). Diyabet koroner arter hastalık riskini kadınlarda yedi erkeklerde iki ile üç kat arasında artırmaktadır (32). Diyabetik hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetik dislipidemi, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile karakterizedir. Trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü genellikle ılımlıdır. Diyabetik hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken LDL partiküllerinin daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı, böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı bilinmektedir. Hiperglisemik ortamda glikozillenmiş olan küçük yoğun LDL karaciğerde normal LDL reseptörüne bağlanıp hem kendi klirensini sağlaması hem de karaciğer içinde endojen kolesterol sentezinin inhibisyonunu sağlama fonksiyonlarını büyük ölçüde kaybeder. Glikolize küçük yoğun LDL parçacıkları damar yüzeyinden temizlenmeye çalışılır. Diyabetik dislipidemiden sorumlu diğer faktörler ise; karaciğerden insülin etkisiyle apolipoprotein üretiminin artması, lipoprotein lipazın regülasyonu, kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivasyonu ve insülinin periferik dokuda aktivasyonudur. Diabetes mellitus vasküler endotel disfonksiyonuna da yol açarak aterosklerozun hızlanmasına neden olur. Hiperglisemi endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini inhibe ederek nitrik oksit üretimini azaltır ve endotele bağımlı dilatasyonu bozar. Diyabetik hastalarda; endotelin-1, anjiyotensin II gibi vazokonstriktif ajanların üretimi artar, aterosklerotik plaklarda inflamatuvar lenfosit infiltrasyonu daha fazladır, trombosit aktivitesi artmıştır, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyi yüksektir (33). Bu faktörler, plağın fibröz kapsülünün stabilitesini bozar. Kapsül, plağın rüptürüne daha duyarlı hale gelir ve sonuçta intrakoroner trombüs oluşur. Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırdaki kan glukoz düzeyine sahip kişilerde de aterosklerotik hastalıkların arttığı görülmüştür (34).

6) Dislipidemi:

Dolaşımdaki lipoprotein partikülleri 5 grupta incelenir. Bunlar, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), çok

düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlardır. LDL, en çok kolesterol, VLDL ve şilomikronlar da çoğunlukla TG taşırlar. HDL ve LDL en küçük çaplı, şilomikronlar ise en büyük çaplı olandır. (35). Yapılarında fonksiyonel açıdan önemli olan apoproteinler vardır. Barsak ve karaciğerde sentezlenirler. Serum total kolesterol yüksekliği ile HDL kolesterol düşüklüğü koroner arter hastalığı için bağımsız majör risk faktörleridir (36). Endotel disfonksiyonunun başlamasında ve devamında lipoproteinlerin rolü vardır. Serum lipoproteinlerinden şilomikronlar molekül yapılarındaki büyüklük nedeni ile LDL gibi damar duvarından geçemezler, aterogeneze katkıda bulunmazlar. Şilomikron artıkları ve VLDL artıkları ise kısmen etkilidir. En önemli aterogenik lipoprotein LDL'dir. Küçük çaplı olmasından dolayı bu molekülün intimaya girebilmesi, birikmesi ve modifikasyonu etkilidir. LDL karaciğerden diğer dokulara kolesterolü taşır. LDL yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde başta sayılan sorumlu etkenlerdendir (37). Serumda ölçülen LDL kolesterol yüksekliği de koroner kalp hastalığı için major bir risk faktörüdür. Tedavi ile LDL kolesterolün düşürülmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltması bunun en iyi kanıtı olmuştur. 1988 yılında üç ayrı çalışmada (WOSCOPS, CARE ve 4S çalışmaları) statinlerle sağlanan serum LDL kolesterol seviyesindeki azalma ile koroner olay riskinde azalma sağlandığı gösterilmiştir. Kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse, koroner arter hastalığı riski o kadar yüksektir. Plazma total kolesterolünde %10'luk düşme, koroner arter hastalığı riskinde %20 azalmaya neden olur. Hipertrigliseridemi, düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <45mg/dL), total kolesterol/HDL oranının 5'den büyük olması koroner arter hastalığı riskini artırır (38). LDL yüksekliğinin genetik formlarına sahip olan insanlarda erken aterosklerotik kalp hastalığı görülür. Yüksek LDL; endotel disfonksiyonu, plak oluşumu, büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde rol alır (39). Düşük LDL'ye sahip toplumlarda diğer risk faktörleri sık olsa bile koroner arter hastalığı riski düşüktür. HDL kolesterol de ateroskleroz progresyonunun önlenmesinde önemli rol oynar (39). TG'den zengin lipoproteinlerin artışı ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki uzun yıllar göz ardı edilmiştir. Son zamanlarda serum TG yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde fazla sayıda kanıt elde edilmiştir (40). Epidemiyolojik çalışmalar çok yüksek serum TG düzeylerinin değil, hafif ve orta derecede yüksek (150–400 mg/dL) TG düzeylerinin koroner hastalık için önemli risk oluşturabileceğini göstermiştir (41). Hipertrigliseridemi saptandığında önce buna sebep olan diğer nedenler (obesite, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, kortikosteroid, östrojen, retinoid,

yüksek doz beta bloker kullanımı, ailevi disbetalipoproteinemi) ekarte edilmelidir. TG>200mg/dL olduğunda ikinci bir hedef, non HDL kolesterol düzeyidir.

Non HDL kolesterol = LDL+VLDL

Total kolesterol-HDL=non HDL kolesterol.

Non HDL kolesterol için tesbit edilen hedef değer LDL kolesterol + 30'dur (42). LDL kolesterol, TG seviyesi <400mg/dL iken total kolesterol ile ileri derecede korelasyon gösterir, daha yüksek TG değerleri olan vakalarda bu korelasyon bozulurken, non HDL kolesterol bütün TG seviyelerinde total kolesterolle yüksek korelasyon gösterir (43).

7) Diğer Kondisyonel Risk Faktörleri:

Lipoprotein (a): Karaciğerde sentezlenir. Majör lipid içeriği kolesteroldür. İki komponenti vardır. Bunlardan birincisi LDL'ye benzer ve apo B100 molekülü ile bağlıdır. Diğeri apo (a) glikoprotein molekülüdür. Lipoprotein (a) yapısal olarak plazminojen, faktör VII, protrombin ve plazminojen aktivatörüne benzer. İn vitro çalışmalar lipoprotein (a)'nın aterogeneze kolesterol uptake'yi yoluyla direkt olarak ve fibrinolizi inhibe ederek de indirekt olarak rol oynadığını göstermiştir (44).

Homosistein: Homosistein endotel hücreleri üzerine toksiktir. Protrombotik özelliği bulunur, EDRF, nitrik oksit salgılanmasını azaltır ve kollajen üretimini, düz kas hücre proliferasyonunu artırır. Son zamanlarda plazma homosistein düzeyindeki hafif bir artışın bile strok, miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler olayların bir prediktörü olduğu anlaşılmıştır (45). Eğer beraberinde hipertansiyon, hiperkolesterolemi veya sigara içimi varsa risk çok daha büyümetedir.

Fibrinojen: Bir akut faz reaktanıdır. Karaciğerde yapılır. Sigara ve doku hasarı ile plazma seviyeleri artar. Fibrinojen düzeyi koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (46). Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında da; fibrinojen düzeyinin başta sigara olmak üzere diğer risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ve Türk toplumunda batılı toplumlara göre fibrinojen düzeyinin ılımlı yüksek olduğu bulunmuştur (47).

C-Reaktif Protein: Bir akut faz reaktanı olan CRP ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (48). CRP hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Kümeleşen CRP plazmadaki LDL ve VLDL kolesterol ile kompleks oluşturur.

Kompleks haline gelen CRP klasik kompleman yolunu aktifleştireyerek proinflamatuvar etki gösterir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP'nin in vitro olarak makrofajların doku faktörü üretimini güçlü bir şekilde uyardığı saptanmıştır. Henüz CRP'nin bir belirteçmi yoksa bir risk faktörü mü olduğunu söyleyebilmek için erkendir. Bugünkü klinik uygulamada serum hassas CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır.

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1: Koroner aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Fibrinolitik aktivitenin azalması PAI-1 düzeylerinin yükselmesine bağlı olabilir. Genç yaşta miyokard infarktüsü geçirmiş olan kişilerde plazma PAI-1 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu ve PAI-1 düzeylerinin plazma TG düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (49).

8) Diğer Predispozan Risk Faktörleri:

Obezite: Obez kişilerde koroner arter hastalığı ve inme riski artmıştır. Abdominal obezitesi olanlarda koroner arter hastalığı için diğer risk faktörleri olan lipid anormallikleri, hipertansiyon ve glukoz intoleransı da genellikle bulunur. Obez kişilerde hipertansiyon ve dislipidemiye yol açan olaylar zincirini başlatan insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Epidemiyolojik çalışmalarda abdominal obezite indeksi olarak bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ancak bel çevresinin ölçülmesinin obezite açısından yararlı ve yeterli bir indeks olduğu görülmüştür. Çünkü bel çevresi vücut kitle indeksi ile yakından ilgili ve risk faktörleri ile daha yakın ilişkidedir.

Fiziksel Aktivite Azlığı: Egzersiz, kilo ve kan basıncındaki azalmadan ayrı olarak HDL kolesterolü yükseltir, TG ve insülin direncini azaltır. Optimal yarar sağlamak için gerekli olan egzersiz düzeyi konusunda tam bir görüş birliği olmasa da yalnızca yüksek risk taşıyan aterosklerotik hastalar için değil, sağlıklı yaşama yönelik önerilerin bir parçası olarak da ılımlı, düzenli egzersiz programının uygulanması önerilmektedir. Prospektif epidemiyolojik çalışmalar sedanter yaşam biçiminin, koroner arter hastalığı riskini arttırdığını göstermiştir (50).

Sosyal ve Ekonomik Faktörler: Ülkemizde ancak TEKHARF ve Türk Kalp Çalışmasında sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda hiperlipidemisinin daha fazla olması dikkati çeken bir bulgudur (51,52). Türkiye'de koroner kalp hastalığı ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişkinin ortaya konması gerekmektedir.

Psikolojik Faktörler: Stresli yaşam ve psikososyal çevrenin koroner arter hastalığı riskini etkilediği bilinmektedir. Özellikle tip A adı verilen davranış biçimi ile koroner arter hastalığı riski arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur.

2.2. Hipertrigliseridemi

Plazma TG seviyesinin artması ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Ancak aterogenez ile spesifik TG taşıyan lipoproteinler arasındaki ilişki karmaşıktır. Plazma trigliseridlerinin yükselmesine yol açan çeşitli hastalıklar bulunmaktadır. Bu hastalıkların bazılarında arterosklerotik hastalık riskinde artış gözlenmektedir. Riskin eş zamanlı HDL ve LDL mekanizmalarında olan bozukluklar ve parsiyel olarak sindirilmiş ve de genelde “artık” lipoproteinler olarak adlandırılan TG’den zengin lipoproteinlerin birikmesi ile daha kuvvetli olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak hipertrigliserideminin diabetes mellitus, yüksek kan basıncı gibi diğer risk faktörleri ile olan ilişkisi bu durumun epidemiyolojik çalışmalarda ateroskleroz ile olan ilişkisinin daha az belirgin olarak değerlendirilmesine yol açmaktadır.

Trigliseritler ve komponentleri olan yağ asitleri, vücut içerisindeki enerjinin taşınması ve depolanması için verimli bir mekanizma sağlamaktadırlar. TG’nin yüksek enerji içeriği (9,4 kcal/gr) %20’lik vücut yağı olan 68 kg ağırlığındaki bir insanın 120 000 kcal’den fazla enerji depolanmasına müsaade etmektedir. Glikojenden ve ya proteinden eşdeğer miktarda enerji sağlayabilmek için yaklaşık 182 kg’lık bir vücut ağırlığına ihtiyaç vardır çünkü bu besinlerin her bir gramının depolanması için 2–4 gram su ve elektrolit gerekmektedir. Plazma TG’lerinin kaynağını barsaklar ve karaciğer oluşturmaktadırlar. TG’ler şilomikronların ve VLDL’nin iç çekirdeklerinde yer almaktadırlar. Buna ek olarak daha az miktarda TG IDL, LDL ve HDL’de taşınmaktadır. Bu lipoproteinler içindeki, yapılan toplam günlük TG transportu vücut büyüklüğüne, diyet içeriğine ve enerji harcamasına bağlı olarak 100 ile 500 gram arasında değişmektedir. Karaciğer, adipoz dokusundaki, diyetdeki karbonhidrat, protein ve yağlardaki fazla enerjiyi serbest yağ asitleri şeklinde almakta merkezi bir rol oynamaktadır. Karaciğerdeki enerji dengesi, TG sentezi ve bunların VLDL içinde salgılanmaları yolu ile idare ettirilmektedir. Artmış TG, daha sonradan LDL’ye çevrilen VLDL’nin daha yüksek oranda sentezlenmesine neden olarak daha yüksek bir vasküler hastalık riskine yol açabilmektedir. VLDL’nin katabolizma ve LDL’ye çevrilme süreci aynı zamanda HDL ile de önemli etkileşimlerde bulunmaktadır.

Arter duvarındaki şilomikron ve VLDL’den kalma “artık” lipoproteinler endotel hücreleri ile iletişimde bulunarak “artık”ların ve dolaşımdaki monositlerin intimaya geçişini arttıracak değişikliklere neden olabilirler. Monositlerden türetilmiş makrofajlar, “artık” lipoproteinleri ve LDL’yi alarak depolamaktadırlar. Hipertrigliseridemi ile ilişkili olan düşük

HDL kolesterol seviyeleri arter hücrelerinden kolesterolün normal çıkışını sağlayan sistemin bozulmasına neden olabilmektedir.

Karaciğer ve barsak kaynaklı bu TG'den zengin lipoproteinler dolaşımında yıkıma uğrarken, bu partiküllerin metabolize edilmelerinin in vivo olarak hızları ve kaderleri lipoproteinlerin kompozisyonuna göre değişmektedir. Bu süreçleri düzenleyecek iki anahtar apolipoprotein arasında apo C-III ve apo E yer almaktadır. TG'den zengin lipoproteinlerin belirli bir kısmı direkt olarak dolaşımdan uzaklaştırılabilir de bu partiküllerin büyük çoğunluğu aterosjenik LDL'ye çevrilmektedir. Bu iki apolipoprotein göreceli miktarları partiküllerin katabolik hızını ve metabolik kaderini etkileyebilmektedir. Bunlar arasında, apo C-III geni, bazıları hipertrigliserideminin gelişmesine yatkınlık yaratabilecek bir takım düzenleyici yanıt elemanları içermektedir. Fibratlar ve insülin gibi bazı tedavi programlarının etkinlikleri direkt olarak bu düzenleyici yanıt elemanlarına bağlanmıştır. Apo E izoformları arasındaki potansiyel ilişkiler ve TG'den zengin lipoproteinlerinin hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimleri üzerine ek kanıtlar toplanmıştır (53).

Artmış TG düzeyleri tespit edildiğinde, hekim çoğu zaman yüksek riskli bir hasta ile karşı karşıya gelmektedir. Ancak eşlik edebilecek diğer risk faktörlerinin, bir tedavi planı yapılmadan önce tam olarak belirlenmeleri gerekmektedir. Vasküler hastalık riskinin başarılı bir şekilde azaltılabilmesi için tedavi, özellikle artmış LDL ve düşük HDL başta olmak üzere, bozulmuş lipoproteinlerin hepsine yönelik olmalıdır. Bu amaç için var olan araçlar arasında diyet ve ilaçlar yer almaktadır.

Trigliseritlerin ateroskleroza ve akut koroner sendromlara yol açamadaki mekanizmaları;

1-TG'den zengin VLDL partiküllerinin monosit-makrofaj kökenli hücreler tarafından fazla miktarda alınması sonucunda aterosklerozun en erken lezyonu olan köpük hücrelerinin oluşumu (7).

2-TG yüksekliğine sıklıkla LDL yüksekliği ve HDL düşüklüğünün eşlik etmesi

3-Trigliseritten zengin VLDL'nin endotel hücrelerine plasminojen bağlanmasını engellemesi sonucunda damar lümeninde tromboza yatkınlığın artması

4-Doku plazminojen aktivatörünün inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'i değişikliğe uğratarak plazmin yapımına engel olarak tromboza yatkınlığın artması (7).

2.2.1. Plazma Trigliseritleri ve Kardiyovasküler Hastalık Riski

Trigliserit değerleri populasyon ortalamasının üzerinde olanlarda koroner kalp hastalığı (KKH)'na bağlı miyokard enfarktüsü ve kalp ölümü insidansı daha yüksek

bulunmuştur. Trigliserit seviyesi 350 mg/dL ve üzerinde olduğunda bu tür klinik olaylar daha belirgin hale gelmektedir (54). Epidemiyolojik çalışmalarda, plazma TG düzeyleri, vasküler hastalık prevalansı ve insidansı ile kuvvetli bir şekilde korelasyon göstermektedir (55–57). Ancak, hipertrigliserideminin kendi başına kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair çok az kanıt vardır (58–59). TG'den zengin lipoproteinler arteriyel duvarda indirekt olarak hasara yol açarlar. Plazma TG konsantrasyonlarında artışa yol açan metabolik bozukluklar, aterojenik olan diğer lipoprotein bozukluklarına sebep olabilmektedirler. Artmış plazma TG'leri ile ilişkili risk faktörleri arasında düşük HDL kolesterolü (60), düşük apo A-I (58), artmış LDL kolesterol ve küçük yoğun LDL partikülleri (61) yer almaktadır. Bunlara ek olarak, insülin direnci, glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi ya da DM'da sıklıkla yer almaktadır (62,63). Obezite, hipertrigliseridemiye sıklıkla katkıda bulunan bir faktördür. Özellikle intraabdominal yağ kitlesi artışı; glukoz intoleransı, yüksek kan basıncı ve yukarıda belirtilen lipoprotein bozuklukların gelişimi ile ilişkilidir (64).

Framingham Kalp Çalışması'nda, plazma TG seviyeleri ile KKH arasındaki bu ilişki kadınlarda erkeklere oranla daha kuvvetlidir (54). Erkeklerde total plazma TG konsantrasyonlarındaki her 100 mg/dL'lik artış vasküler olaylarda %33'lük bir artışı ön gördüğü gösterilmiştir (65). Kadınlarda plazma TG seviyesindeki benzer bir yükselme, KKH'nda %10'luk bir artışla ilişkili bulunmuştur. Plazma TG seviyeleri 300 mg/dL'nin üzerinde olan erkeklerin, 100 mg/dL olanlara kıyasla %66 daha fazla KKH ile karşılaşmaları beklenmektedir. Kadınlarda ise benzer bir plazma TG seviyesi artışının KKH riskini 4 kat arttırmaktadır (66).

Plazma TG konsantrasyonları ile HDL konsantrasyonları arasında, ters korelasyon mevcuttur. TG seviyesinin 100'den 300 mg/dL'ye yükselmesinin taşıdığı risk erkeklerde %47, kadınlarda ise %113 artmış KKH riski olarak bulunmaktadır. Orta derecede (200–500 mg/dL) TG'leri yüksek olan kişilerde daha yüksek LDL kolesterol değerleri izlenmiştir.

TG seviyelerindeki günlük dalgalanmalar, total kolesterolden daha fazladır. Çok az çalışmada TG'deki gerçek biyolojik varyasyonların üzerinde durulmuş olup, büyük çalışmaların çoğunda tek bir TG ölçümü ile yetinilmiştir. Bu durum KKH riski ile plazma TG seviyeleri arasındaki ilişkinin daha kuvvetli olabileceğini düşündürmektedir (66).

2.2.2. Hipertrigliseridemilerin Tanımlanması

20 Yaşın altındaki genç bireylerin TG seviyelerinin 100 mg/dL'nin, orta yaşta veya daha ileri yaştakilerin TG seviyelerinin ise 150 mg/dL'nin altında olması arzu edilmektedir. TG seviyeleri 200 mg/dL'nin üzerinde olan bireylerde, önemli metabolik anormalliklere

rastlanmaktadır. TG seviyelerinin 200–400 mg/dL gibi yüksek olan kişiler, olası diğer risk faktörleri açısından değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Bu grupta sıklıkla düşük seviyede HDL kolesterolü, istenen seviyelerin üstünde LDL kolesterolü, glukoz intoleransı ve hipertansiyon gibi risk faktörlerine rastlanmaktadır. Yüksek TG seviyesi (400–1000 mg/dL) bireylerin genelde hipertrigliseridemiye yol açan major gen defektleri mevcuttur. Genelde bu grupta çok düşük HDL kolesterol seviyelerine rastlanır. Tablo 2’de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III)’e göre hipertrigliseridemilerin sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 2. NCEP-ATP III’e göre hipertrigliseridemilerin sınıflandırılması

<150	Normal
150–199	Sınırdaki yüksek
200–499	Yüksek
≥500	Çok yüksek

TG seviyeleri 1000 mg/dL’nin üzerinde olan kişilerin genelde TG metabolizmalarında, major gen defektleri ve başka metabolik bozuklukları bulunmaktadır. Bir miktar artmış vasküler hastalık riskinin, hemen her zaman çok düşük HDL kolesterol seviyeleri ile ilişkisi bulunmaktadır. Ancak, LDL kolesterol düzeyinin de çok düşük olması, bu kişilerdeki vasküler hastalık riskini azaltmaktadır. Bu gibi hastaların pankreatite, periferik nöropatiye, santral sinir sistemi disfonksiyonuna ve miyokard fonksiyon bozukluğuna yol açabilen hiperşilomikronemik sendroma yakalanma riskleri bulunmaktadır.

2.2.3. Hipertrigliseridemilerin Etyolojisi

Lipoprotein metabolizmasının orta-şiddetli hipertrigliseridemiye neden olan bazı primer metabolik bozuklukları iyi tarif edilmişlerdir. Bunlar genelde, çoğu molekül seviyesinde tarif edilebilmiş major gen defektleri nedeni ile meydana gelmektedirler. Bazılarının vasküler hastalık ile çok zayıf bağlantısı vardır ya da hiç bağlantıları yoktur. Bunlar arasında lipoprotein lipaz eksikliği, apo C-II eksikliği ve ailesel hipertrigliseridemi yer almaktadır. Diğerleri ise kardiyovasküler hastalık riskinde önemli artışlara sebep olmaktadır; bu grupta ise ailesel kombine hiperlipidemi ve disbetalipoproteinemi sayılabilmektedir. Orta dereceli hipertrigliserideminin şilomikron, VLDL ve LDL metabolizmalarındaki bir seri bozukluk ile

yakın tarihli çalışmalar sonucu ilişkilendirilmesi mümkün olmuştur. Şilomikron artıklarının klerensinde gecikmeler, küçük yoğun LDL partikülleri ve protein komponentinde göreceli artış (hiper apo-B) eşliğinde kolesteril esterlerinde azalma olan LDL partikülleri, sendrom olarak tanımlanmışlardır. Bunların genelde ailelerde kümeleşme eğilimi olduğundan, genetik olarak ortaya çıktıkları düşünülmektedir. Düşük seviyeli HDL kolesterolünün, yüksek kan basıncının ve hiperinsülineminin bu anormal lipoprotein paternleri ile sık birlikteliklerinin olduğu gözlenmektedir.

Bazı metabolik bozukluklar, TG metabolizmasında plazma VLDL ve şilomikron düzeylerinde artışa yol açabilecek değişikliklere yol açabilmektedirler. Bunlara sekonder hipertrigliseridemiler adı verilmektedir. Bazı ilaçların da sekonder hipertrigliseridemiye yol açmaları olasılık dâhilindedir. Tablo 3’te hipertrigliseridemilerin etyolojisi özetlenmiştir.

Genetik Hipertrigliseridemiler

Major gen defektlerine bağlı hipertrigliseridemi, TG seviyelerinde belirgin (>1000 mg/dL) yükselmelere yol açarken, vasküler hastalık riskinde gözle görülür bir risk artışına sebep olmamaktadır. Bu durum; lipoprotein lipaz eksikliği ve apo C-II eksikliği için geçerlidir (67–69). Bu iki bozuklukta TG klirensinin çok erken safhalarında problem olduğundan önemli miktarda artık lipoproteinlerin meydana geldiği düşünülmektedir. Bu çok az rastlanan iki durum çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır. Altmışlı, yetmişli yaşlara kadar çok az erişkin hastanın takibi yapılabildiğinden, aterogenez üzerine olan ılımlı bir etkinin tespit edilememesi olasıdır. Ailesel hipertrigliseridemi denilen ve sık rastlanan hastalık ise, karaciğer tarafından yapılan belirgin apo B-100 salgısında artış olmaksızın, TG üretiminde anormal artış olması ile primer olarak ilişkili major gen defektleri tarafından meydana getirilmektedir (69). Bu durumda “artık” lipoproteinlere ve LDL’ye çevrilebilecek VLDL partikül sayısında artış olmamaktadır.

Ailesel kombine hiperlipidemide, VLDL partiküllerinde, eş zamanlı “artık” lipoproteinlerde ve LDL’de artış ile beraber olan TG artışları söz konusudur (70,71).

Disbetalipoproteinemi artmış VLDL partikülleri ile ilişkilidir ve son iki durumun da ateroskleroz ile kuvvetli ilişkileri bulunmaktadır.

Hem ailesel hipertrigliserideminin, hem de kombine ailesel hiperlipideminin, yalnızca yüzeysel olarak anlaşılmış klinik sendromlar için kullanılan tasvir edici terimler olduğunun bilinmesi gerekmektedir. Bu hastalıkların, alt kategorilere ayrılarak vasküler hastalık riskinin şimdi yapılabildiğinden çok daha iyi belirlenmesini sağlayacak bazı model defektlerin ortaya çıkarılması beklenmektedir.

Metabolik bozukluklar

Plazma TG'leri lipid metabolizmasını değiştiren diğer hastalıklar nedeni ile belirgin şekilde ykselebilmektedir (72). Obezite, özellikle de intraabdominal yağ fazlalığı, artmış VLDL düzeyleri ile ilişkilidir (73). İnsülin direnci, normal açlık plazma glukoz sevipleri ile birlikte olsa dahi, yüksek TG seviyeleri ile ilişkilili bulunmuştur (74). Yalnızca kan şekerinin kontrolü, obezitenin de bir faktör olarak etkili olduğu insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM) hastalarında, TG seviyelerini normale döndüremeyebilmektedir. Yeterli derecede tedavi uygulanan insüline bağımlı diyabetes mellitus (İDDM) vakalarında ise genelde istenilen TG seviyelerine ulaşılabilmektedir. Nefrozis, VLDL üretimini arttırmakta (75) ve plazma klirensini azaltmaktadır. Hipotiroidizm ise yine klirensi bozmaktadır. Hiperüriseminin sıklıkla daha yüksek VLDL üretim hızları ile ilişkilili olduğu bildirilmiştir (76).

Tablo 3. Hipertrigliseridemilerin etyolojisi

GENETİK HİPERTRİGLİSERİDEMİ	METABOLİK BOZUKLUKLAR	İLAÇLAR VE KİMYASAL MADDELER
1) Belirgin Damarsal Etkileri Olmayanlar —Lipoprotein Lipaz Eksikliği Apo C-II Eksikliği —Ailesel Hipertrigliseridemi	1) Sık —Aşırı adipoz dokusu (karın içi yağ) —Yetersiz insülin etkisi İnsülin direnci NİDDM İDDM	1) Alkol 2) Östrojen (oral) 3) Retinoik asit türevleri 4) Tiyazid diüretikleri 5) B-adrenerjik blokerler
2) Olay Riski Olanlar —Ailesel Kombine Hipertrigliseridemi —Disbetalipoproteinemi	—Nefrozis —Böbrek yetersizliği —Hipotiroidizm, Gut	
	2) Nadir —Glikojen depo hastalığı —Lipid depo hastalıkları —Oto-immun hastalıklar	

Glikojen metabolizmasının, fosfolipid veya glikolipid degradasyonunun bu maddelerin anormal hepatik depolanmasına yol açan genetik bozuklukları, bilinmeyen nedenlerden ötürü artmış VLDL ile kuvvetli şekilde ilişkilidirler (77). Nadiren, sistemik lupus eritematozus ve diğer oto-immun hastalıklarda ortaya çıkabilen lipolitik enzimlere, apo-lipoproteinlere ya da endotelyal yüzey komponentlerine karşı gelişmiş oto-antikorlar, şilomikron ve VLDL katabolizmasını etkileyerek plazma TG seviyelerinde artışlara neden olabilmektedirler.

İlaçlar ve kimyasal maddeler

Primer hipertrigliseridemisi olan bir hastanın, önemli miktarda alkol tüketmesi halinde; plazma VLDL ve şilomikron düzeylerinde belirgin artışlar görülebilmektedir (78). Benzer bir şekilde, kontrasepsiyon ya da menopoz sonrası hormon replasman tedavisi amacı ile östrojen kullanımı da TG yükselmelerine yol açabilmektedir (79,80). Bu etki östrojen yalnızca oral preparat olarak alındığında gözlenmekte olup, bu durumun portal venöz dolaşım yolu ile karaciğere daha yüksek konsantrasyonda ilaç ulaşması nedeniyle meydana geldiği

kabul edilmektedir. TG seviyelerindeki artış, özellikle genetik hipertrigliseridemi olanlarda dramatik olabilmektedir (80).

Vitamin A türevlerinin (oral olarak verildiklerinde) ve izotretonin kullanımı da, altta yatan hipertrigliseridemik durumu önemli derecede kötüleştirebilmektedir (81). Düşük dozlardaki tiyazid diüretikleri genelde minimal etki yaratsalar da, yüksek dozlardaki tiyazid diüretikleri, özellikle de insülin direnci söz konusu ise problem yaratabilmektedirler (82). Kardiyoselektif olmayan beta blokerlerin, TG düzeylerini %25-%45 nispetinde arttırabilmeleri söz konusu ise de, bu etki kardiyoselektif bileşikler söz konusu olduğunda, çok daha az belirgin hale gelmektedir (83).

2.2.4. Yeni Koroner Arter Hastalığı Belirteçleri ve Trigliseritler

TG içeriği zengin lipoproteinler, dolaşıma salgılandıkça, plazmadaki HDL'den özellikle apo C-II, apo C-III ve apo E gibi protein komponentlerini almaktadırlar. Apo C-II, TG'lerin hidrolizinden sorumlu olan lipoprotein lipaz enzimi için gerekli bir aktivatör iken, aşırı apo C-III, TG hidrolizini inhibe edecektir. Şilomikron ya da VLDL artıkları gibi kısmen hirolize olmuş TG içeriği zengin lipoproteinler, spesifik reseptörlerle etkileşimde bulunabilir ve topluca uzaklaştırılabilirler. TG'den zengin partiküllerin sayısının aşırı fazla olduğu durumlarda sınırlı sayıdaki reseptörler için olan yarışma, hem barsak hem de karaciğer kaynaklı "artık"ların uzaklaştırılmasında gecikmeye yol açacaktır. Bu durum Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan, Enstitüsü (NHLBI) Tip II Koroner Girişim Çalışması (84) ve Montreal Kalp Çalışması'nda (85) gözlemlenen VLDL artıkları ve artmış IDL kolesterol konsantrasyonunu açıklayabilmektedir. KAH'ındaki anormal post-prandiyal yanıtın da TG'den zengin lipoproteinlerin katabolizmasındaki geçikme ile açıklanabilmesi mümkündür (86,87).

Hipertrigliserideminin varlığında LDL sayısının fazlalığı, TG'den zengin lipoproteinlerdeki TG ile LDL'den gelen esterleşmiş kolesterolün değiş tokuş edilmesini kolaylaştırmaktadır. CETP plazma lipoproteinlerindeki bu yeniden şekillendirmeyi olanaklı kılmaktadır. Geride kalan TG açısından zenginleşmiş LDL, hepatik lipaz tarafından hidrolize edilmekte ve sonuçta küçük yoğun LDL oluşmaktadır. Protein-kolesterol oranının fazla olduğu bu LDL alt grubun artmış koroner olay riski ile ilişkili olduğu St. Thomas Ateroskleroz Risk Çalışması'nda ortaya konmuştur (88).

Apo C-III, plazmadaki lipoproteinler arasında hızlı bir şekilde dengeye erişmektedir. Plazma apo C-III'ünün HDL ile tercihli birlikteliği TG'den zengin VLDL'deki apo C-III konsantrasyonunu azaltarak lipoprotein lipaz üzerindeki inhibitör etkisini en aza indirecektir. Bu durum, Kolesterol Düşürülmesi ve Ateroskleroz Çalışması'ndaki (89) HDL'deki yüksek

apo C-III konsantrasyonunun ve monitorize edilen Ateroskleroz Regresyon Çalışması'nda (90) VLDL'de gözlenen düşük apo C-III/apo B oranının yararlı etkilerini açıklayabilmektedir.

HDL kolesterolünü arttıran fibrik asit türevlerinin kullanımının, aynı zamanda apo C-III seviyelerini azaltması ve TG'den zengin lipoprotein katabolizmasını iyileştirmesi söz konusu olup, bu durumun KAH riskini azalttığı gösterilmiştir (91,92).

Açlık TG seviyeleri ölçülen erkek katılımcıların yer aldığı 17 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, Austin (93) plazma TG'deki her 1 mmol/L ya da 88,5 mg/dL'lik artışın, göreceli kardiyovasküler hastalık riskindeki %31'lik bir yükselme ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Kadınlarda yapılan daha az sayıdaki çalışmada, göreceli riskteki artış daha da yüksek bir miktar olan %76 olarak kaydedilmiştir. Bu bulgular Criqui ve ark.'nın bildirdiği TG'deki her 100 mg/dL'lik (1,129 mmol/L) artışa %54 ve %88'lik göreceli risk artışı verisi ile uyumludur (94). Karışıklık yaratabilecek diğer faktörlere göre gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra, Lipid Araştırma Klinik İzlem Çalışması'nda TG'ye bağlı anlamlı bir katkı olduğu gösterilememiştir. Daha büyük bir örneklem boyutu kullanılarak yapılan meta-analizde, her ne kadar göreceli riskte bir azalma olmuş, KAH riskine, istatistik olarak anlamlı bağımsız bir TG katkısı gösterilebilmiştir.

Ancak bu ilişkiye temkinli bir şekilde yaklaşılması gerekmektedir. Göreceli risk ve TG seviyelerindeki artışlar arasındaki ilişki bildirilirken, TG seviyeleri ve göreceli risk arasındaki ilişkinin doğrusal olduğu farz edilmektedir. Bu varsayımın geçerliliği gösterilememiştir. Framingham Kalp Çalışması'ndan gelen veriler, bu durumun geçerli olmayacağını düşündürmektedir. Erkeklerde göreceli riskin 300 mg/dL, kadınlarda ise 400 mg/dL civarında plato yaptığı düşünülmektedir.

Artmış TG seviyeleri kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile ilişkili olabilirler. Miller, 518'inde bazal olarak belgelenmiş KAH olan 740 hastasının, 18 yıllık izlemine sunmuştur (95). Çoklu regresyon analizinde, açlık TG seviyeleri 100mg/dL'nin (1,12mmol/L) üzerinde olan hastalarda koroner olaylardan canlı bir şekilde kurtulma şansının anlamlı ölçüde daha düşük olduğu ($P<0,001$) görülmüştür (93).

2.2.5. Trigliserid İçeriği Zengin Lipoproteinlerin Metabolizması, İmmün Yanıt ve Ateroskleroz

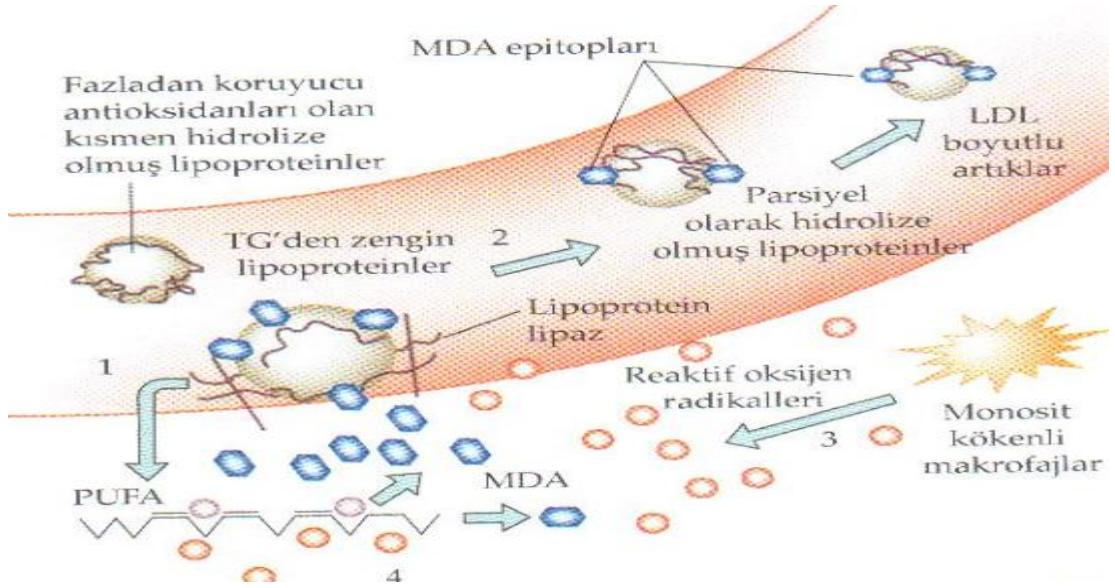
TG'den zengin lipoproteinler, kan damarlarının duvarları boyunca yerleşmiş olan lipoprotein lipaz ile (1.basamak) etkileşime girmektedirler. Süreç esnasında endotel ile sıkı bağlantılar oluşturmaktadır. Yağ asitleri ve monogliseridler durgun su tabakasına bırakılmakta ve dokulara enerji kaynağı oluşturmak üzere endotel içinden geçmektedirler (96). TG'den

zengin partiküller tekrar dolaşıma girmek üzere salgılanan daha küçük artıklara çevrilmektedirler (2.basamak) (97). Bu şekilde etkileşimde bulunan TG'den zengin lipoprotein, giderek daha küçük ve daha yoğun hale gelmekte ve en sonunda LDL oluşturmaktadırlar (şekil 2).

Aterosklerozun gelişme aşamasında bulunan hastalarda; subendotelyal alan, proliferen olan ve sitokinlerle reaktif oksijen radikalleri (ROS) salgılayan monosit kökenli makrofajlar (3. basamak) tarafından istila edilmektedir (98). ROS, doymamış yağ asitlerinin içindeki (özellikle çoklu doymamış [PUFA] yağ asitleri) çift bağları (99) ayırmaktadır. Sonuç olarak malonildialdehit (MDA) gibi bir seri reaktif aldehit (4. basamak) meydana gelmektedir. MDA apolipoproteinler de dâhil olmak üzere; yakınlarda bulunan proteinlerin; lizin aminoasitlerinin epsilon amino grupları ile reaksiyona girerek öbekler oluşturmaktadır (100). Lipoproteinlerdeki protein ve lipidlerin oksidasyonu ve modifikasyonu—eğer yeterli miktarda ROS salınımı mevcutsa-plazma boşluğunda meydana gelebilmektedir (şekil 2).

Bu oksidatif olarak zarar görmüş lipoproteinler, intimal boşlukta meydana gelirler ya da dolaşıma salgılanırlar ise; aterojenik hale gelmektedirler. Yeni epitoplarda bu hasarlı lipoproteinlerin dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki makrofajlar tarafından, klerensini sağlamak yoluyla koruyucu bir fonksiyon yapabilecek antikorları indüklemektedirler. Şayet endotel sağlıklı ise aşırı ROS üretimi olmayacak ve TG'den zengin lipoproteinler, oksidatif olarak modifiye edilmiş epitoplarda bünyelerine almayacaklardır. Şayet partikülün çevresinde yeterli miktarda antioksidan koruması bulunuyor ise ROS'un redükte edilmesi söz konusu olabilmekte ve değişikliğe uğramamış apolioprotein ve lipidleri olan partikülün oluşması mümkün olmaktadır.

Şekil 1. Triglicerid İçeriği Zengin Lipoproteinlerin Metabolizması, İmmün Yanıt ve Ateroskleroz



Ateroskleroz patogenezinde rol oynayan en önemli hücreler monosit-makrofaj ve endotel hücreleridir. Bu hücrelerin yüzeylerinde LDL reseptörleri ve “scavenger” (çöpçü) reseptörlerin yanı sıra apoE-lipoprotein lipaz-heparin sülfat proteoglikandan bağımsız apoB-48 reseptörleri bulunmaktadır. Plazma TG düzeyi normal olan kişilerde büyük VLDL partikülleri LDL ve apoB-48 partiküllerine ve de başka herhangi bir reseptöre bağlanmaz. Bu büyük normal VLDL partiküllerinin lipid çekirdeği daha küçük ve daha yoğun partiküller oluşturmak için lipolizise uğrar ve böylece LDL reseptörlerine bağlanma yeteneği kazanır. Hipertrigliseridemi olan kişilerde ise TG'den zengin VLDL'lerin büyüklükleri ne olursa olsun içerdikleri fazla miktarda apoE aracılığı ile monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinde bulunan LDL reseptörlerine ve ayrıca apoE'den bağımsız olan apoB-48 reseptörlerine bağlanma afiniteleri artmıştır. TG'den zengin VLDL partiküllerinin bu hücreler tarafından fazla miktarda alınması sonucunda aterosklerozun en erken lezyonu olan monosit-makrofaj kökenli köpük hücreleri oluşur (7).

Normalde antitrombotik özelliği olan endotel hücrelerinde fibrinolitik aktivite azalır. Hipertrigliseridemik VLDL endotel hücrelerine plasminojen bağlanmasını engeller. Doku plasminojen aktivatörünün inhibitörü olan plasminojen aktivatör inhibitör-1'i (PAI-1) değişikliğe uğratarak plasmin yapımına mani olur. Hipertrigliseridemili kişilerdeki tromboza yatkınlık bu mekanizmalara bağlı olabilir (7).

TG'den zengin lipoproteinlerin intimaya giriş ve çıkışları partikül büyüklüğü ile ters orantılı olduğundan en büyük partiküllerin intima dışında kalması söz konusu ise de, özellikle endotel hücresi disfonksiyonu ve/veya permeabilite artışı durumlarında bu partiküller intima içine girebilmektedir. İntima içine giren bu partiküllerin aterosjenik özellikleri iki faktörden kaynaklanmaktadır. Birincisi küçük lipoproteinlere göre intima içinde daha uzun süre kalmaları, diğeri de TG'den zengin lipoprotein partiküllerinin LDL partiküllerine göre 5–20 misli fazla kolesterol taşımalarıdır (7).

Le N-A ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada soya fasulyesinden elde edilmiş çoklu doymamış yağ asitleri içeren, standart bir öğünün tüketilmesini takiben MDA ile modifiye LDL'ye karşı gelişen otoantikorların dolaşımdaki seviyeleri belirlenmiş. Çalışmaya iki grup olgu alınmıştır; 1) by-pass cerrahisi ya da anjiyoplasti hikâyesi olmasının işaret ettiği üzere, hastalıklı endotelleri olan 28 erkek ve kadın ve 2) normal endoteli olan 17 genç kontrol (101). Plazma TG'ndeki postprandiyal artış ile eş zamanlı bir şekilde hastalıklı endoteli olan kişilerde otoantikor seviyelerinde akut ve geçici bir azalma meydana gelmiştir. Altı aylık kalori kısıtlaması ve gözlem altında aerobik egzersiz içeren sıkı bir kilo azaltma programına tabii tutulmuş bir hasta alt grubuna (n=18) aynı protokol tekrar uygulanmıştır. Plazma TG ve kolesterolda anlamlı düşüşler sonrası otoantikor seviyelerinde kıyaslanabilir azalmalar meydana geldiği görülmüştür. Yemekten 2, 4 ve 6 saat sonra otoantikor seviyelerinde ortalama düşüşler %9 (p<0,001), %10 (p<0,001) ve %6 (p<0,006) nispetinde görülmüştür. Yemekten 2,4 ve 6 saat sonra ölçülen otoantikor seviyeleri normal endotelleri olan bireylerde %4 (p<0,051), %5 (anlamlı değil) ve %6'lık (anlamlı değil) hafif artışlar göstermişlerdir.

Belgelenmiş koroner arter hastalığı olan bireylerde görülen otoantikor seviyelerindeki düşüşün, hasta endotel tarafından oksidatif olarak modifiye epitoplara aşırı üretimini ifade ettiği hipotezi üretilmiştir. Bu epitoplara plazma lipoproteinlerine transferleri, dolaşımdaki otoantikorlarla bağlantıların kurulmasına ve böylece serbest otoantikor seviyelerinin azalmasına neden olmaktadır.

Gradek Q ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oksidatif olarak modifiye olmuş epitoplara karşı oluşan otoantikorlardaki akut azalma ile karakterize olan yağ tarafından indüklenen otoantikor yanıtının, çoklu doymamış yağ asitlerine karşı spesifik olduğu gösterilebilmiştir (102). Belgelenmiş koroner arter hastalığı olan hastalar dört post-prandiyal çalışmadan oluşan bir seriye dâhil edilmişlerdir. Standart yemek; çoğunlukla çoklu doymamış yağ asitlerinden (kanola yağı), doymuş yağ asitlerinden (palmiye yağı) ya da karbonhidratlardan (yağsız) oluşmaktadır. Katılımcılar değişik yemekleri, randomize bir sıra

ile yemişlerdir. Otoantikorlardaki akut azalma yalnızca çoklu doymamış yağ asidi içeren yemek ile meydana gelmiştir.

Proteinlerin üzerindeki oksidasyon ile oluşmuş epitoplarla reaksiyona giren antikorlar; insan plazmasında bir şekilde mevcuttur. Örneğin, ROS'un sistein ile direkt olarak reaksiyonu sisteik asit oluşumuna sebep olabilmektedir. Yeni epitoplar, lipidlerin ilk oksidasyonunu da içeren indirekt reaksiyonlar tarafından oluşturulabilmekte ve sonuçta nonenil ve malonil dialdehitler gibi çok reaktif bileşikler meydana çıkabilmektedir. Bunlar lizin yan zincirlerinin epsilon amino grupları ile kovalent bağlar oluşturmaktadır. Bu süreçlerin hepsi yeni öbeklere antikorların indüksiyonuna yol açmaktadır.

Bu antikorların rolleri hakkında büyük tartışmalar mevcuttur. Bir düşünce, bunların aterosklerotik lezyonda, köpük hücre oluşumunu hızlandıran intimal makrofajlar tarafından hasarlı lipoproteinlerin alınması sürecini hızlandırabilecekleri şeklindedir. Diğerleri; bu antikor konsantrasyonlarının küçük yaşta hayvanların okside lipoproteinler ile aşılınmaları sonucu arttırılmalarının, aterosklerozun oluşumuna karşı koruma sağladığına dair kanıt bulmuşlardır. Bu yazarlar plazma boşluğunda immun kompleksler oluşmasının bu hasarlı lipoproteinlerin dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki makrofajlar tarafından temizlenmesine yol açarak, vasküler duvar tarafından alınma şanslarını azalttığını öne sürmüşlerdir. Bu teoriler birçok laboratuvar tarafından hala araştırılmaktadır.

2.3. Karotis İntima-Media Kalınlığı

Ateroskleroz çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak ilerleyebilen veya gerileyebilen, arteriyel duvarın yaygın bir hastalığıdır (1–6). Aterosklerotik sürecin çok erken yaşlarda başladığı bilinmektedir. Bu dinamik süreç arteriyel duvarda remodelling ile karakterizedir. Bu remodelling zamanla fark edilmeden ilerleyebileceği gibi, akut vasküler olay şeklinde de klinik bulgu verebilir. Ateroskleroz süreci on yılları aldığından klinik sonlanım noktalı epidemiyolojik ve girişimsel çalışmalar uzun süreli takip ve geniş katılımcı sayılı populasyonlar gerektirmektedir. Bu çalışmaların sonuçlarının ateroskleroz belirteçleri ve terapötik girişimler ile ilgili net bilgiler vermesi gerekir (103). Birçok çalışma yeterli zaman ve finansal destekten yoksundur (104). Bu problemlerden dolayı aterosklerozu erken dönemden itibaren tanımlayabilecek markerlere ilgi artmıştır.

Karotis intima-media kalınlığı (KİMK) erken ateroskleroz için intermediate bir fenotiptir. Kolay ölçülür ve noninvaziv olduğundan geniş populasyon skalalı çalışmalarda iyi çalışılmıştır. Ultrasonik ölçümler histolojik sonuçlar ile iyi koreledir (9) ve artmış KİMK

vasküler risk faktörleri ve koroner arter hastalığında içeren ilerlemiş ateroskleroz varlığı ile ilişkilidir (10–12). KİMK kişilerde risk stratifikasyonunda ve girişim çalışmalarında sonlanım noktası olarak kullanılmaktadır. Önemli olarak KİMK gelecekteki vasküler olay riskini belirleyebilmektedir.

KİMK ölçümü observasyonel ve intervasyonel çalışmalarda artan bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. KİMK ateroskleroz belirteçleri çalışmalarında sonuç değişkeni olarak kullanılabilir. Ayrıca KİMK koroner arter hastalığı ve stroğu belirlemede prognostik sonuç olarak kullanılabilir (105). Ateroskleroz progresyonu ve kardiyovasküler riskteki olası değişimi belirlemede, zaman içerisinde KİMK'teki değişikliklerin ölçümü, girişimsel çalışmalarda sonuç değişkeni olarak kullanılmıştır.

Aterosklerotik sürecin çok erken yaşlarda başladığı çalışmalarda bildirilmiştir (106,107). Subklinik aterosklerozu karotis intima mediyadaki değişiklikler ile ortaya koymak mümkündür. Karotis arter, ultrason yardımı ile incelenerek bu değişiklikler tanınabilir (108). Bu değişikliklerden özellikle karotis intima mediya kalınlığındaki artışın subklinik aterosklerozun erken bir belirtisi olduğu bildirilmiştir (109). Karotis intima media kalınlığındaki değişikliklerin koroner arter hastalığının ciddiyetini ve gelecekteki kardiyovasküler olayları tahmin etmekte de yardımcı olabileceği bildirilmiştir (110). Günümüzde karotis arter incelemesi ve karotis intima mediya kalınlığı ölçümü oldukça yaygın uygulanan bir test haline gelmiştir. Hatta seçilmiş hasta popülasyonunda karotis intima mediya incelemesinin bir tarama testi olarak kullanılmasını öneren yazarlarda bulunmaktadır (111,112).

Matthias W. Lorenz ve arkadaşlarının yaptığı toplamda 37.197 katılımcının ortalama 5,5 yıl takibinin yapıldığı 6 gözlemsel çalışmanın metanalizinde, KİMK'teki 0,1 mm absolut değişikliğe karşılık, gelecekteki Mİ riskinin %10–15, stroke riskinin ise %13–18 oranında arttığı raporlanmıştır. Her iki sonlanım noktası için riskin, diğer faktörlere göre düzeltme yapıldıktan sonra azaldığı görülmüştür (113).

Belhassen ve arkadaşları kapak operasyonu yapılacak olan 152 hastanın KİMK ve transözefajiyal ekokardiyografi (TEE) ile ölçtükleri aort İMK'sını koroner anjiyografi neticeleri ile karşılaştırmışlardır (114). Bu çalışmanın sonucunda kapak operasyonuna gidecek olan hastalarda KİMK'ı 0,55 mm'nin altında bulunanlarda koroner anjiyografiye gerek olmadığını, KİMK 0,55 mm'nin üzerinde olanlarda ise TEE ile aort İMK'sının ölçülmesini ve eğer aort İMK'sı 3 mm'nin üzerinde ise koroner anjiyografi yapılmasını önermektedirler.

2.4. Aortik Propagasyon Velositesi (İnen Torasik Aortanın M-mod Akım Yayılım Hızı)

Ateroskleroz arteriyel duvar kalınlığını ve katılığını arttırarak arteriyel resistansın artmasına yol açar. Ateroskleroza sekonder olarak artan arteriyel resistans arteriyel lümeninde akım yayılım hızındaki düşüş ile gösterilebilir. Renki M-mod ile ölçülen, inen torasik aortanın akım yayılım hızının (AVP) koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (13).

Gunes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen AVP koroner ateroskleroz ile ilişkili, KIMK ve FMD (flow mediated dilatation) ile belirgin korale bulunmuştur (115).

İnen torasik aorta orijininin renkli M-mod ile ölçülen yayılım hızı ateroskleroza yansıtılabilir (115). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun, transmitral akımın M-mod Dopler Interogasyon'u ile non invaziv olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Sertleşmiş ventrikülde diyastolik dolum periyotlarına yanıt olarak aktif relaksasyon istenilen düzeyde gerçekleşemez (116–118). Sertleşmiş ventrikül varlığında ventrikül içerisindeki akım yayılım hızı düşer. Shandas ve arkadaşları ana pulmoner arterdeki renkli M-mod yayılım hızındaki azalmanın, artmış pulmoner resistans ile iyi korale olduğunu göstermişlerdir (119). Benzer ilişkinin inen torasik aorta resistansı ile AVP arasında da görülmesi olasıdır ve mantıklıdır. Gunes ve arkadaşlarının yakın tarihli bir başka çalışmasında ≤ 41 cm/sn AVP değeri koroner arter hastalığını belirlemede %82,4 sensitivite, %97,2 spesifite, %98,7 pozitif prediktif değer ve %68,2 negatif prediktif değere sahip olarak bulunmuştur (13).

Aortik akım yayılım hızındaki düşüş ile yansıtılan ateroskleroz ciddiyetinin koroner ateroskleroza yeterince yansıtmayacağı düşünülebilir. Artan kanıtlar göstermektedir ki aortik aterosklerozun generalize aterosklerozun bir belirtisi olabilir (120).

AVP ölçümü pratik ve kolay ölçülebilir bir yöntemdir. Belli hastaların non-invaziv kardiyovasküler değerlendirilmesinde, kardiyovasküler risk tahminini geliştirmede, ileri değerlendirme gerektiren yüksek kardiyovasküler riski olan hastaların belirlenmesinde kullanılabilir (115).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi:

Çalışma olguları Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine 1 Aralık 2010 ile 31 Mayıs 2011 tarihleri arasında başvuran hastalar ve sağlıklı kişiler içerisinde seçildi. Rutin olarak biyokimya ve lipid profili bakılan kişiler çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan tüm olgular kardiyovasküler risk faktörleri açısından sorgulanarak boy, kilo, bel çevresi ölçümleri dâhil ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Bilinen miyokart enfarktüsü, PCI veya PTCA hikâyesi, inme veya periferik damar hastalığı hikâyesi olanlar ve lipit düşürücü ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı.

Tüm olgular açlık kan TG düzeylerine göre üç gruba ayrıldı;

Grup 1: Açlık kan TG düzeyleri ≤ 150 mg/dL

Grup 2: Açlık kan TG düzeyleri 151mg/dL – 399 mg/dL

Grup 3: Açlık kan TG düzeyleri ≥ 400 mg/dL

Tüm olgularda KİMK ve renkli M-mod AVP ölçümleri lipid profili ölçümü ile aynı gün veya bir sonraki günün sabahında yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölümüyle hesaplandı (kg/m^2). Bel çevresi ise karın rahat durumda iken belin en dar noktasından ölçüldü. Halen aktif sigara içiyor olanlar sigara içimi pozitif olarak kabul edildi. Diyabet tanısı Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine (ADA) göre konuldu. Kan basıncı sağ koldan standart manşon ve sfıgmomanometre ile ölçüldü. Antihipertansif ilaç alımı, hipertansiyon öyküsü, sistolik kan basıncı ≥ 140 veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması hipertansif olarak değerlendirildi. Önceden koroner arter hastalığı tanısı alanlar veya koroner iskeminin objektif klinik ve laboratuvar bulguları olanlar koroner arter hastalığına sahip kabul edildi.

On iki saatlik açlıktan sonra venöz kan örnekleri alındı. Alınan örneklerde; total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserit, üre ve kreatinine bakıldı. Tüm parametreler otomatik kimya analiz cihazında (Aeroset, Abbott) ve (Abbott, USA) ticari kit kullanılarak ölçüldü.

Çalışmaya Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı sonrası başlandı. Çalışma öncesi katılan tüm olguların yazılı ve sözlü onamları alındı.

3.2. Karotis İntima-Media Kalınlığı Ölçümü:

KIMK ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Sağ ve sol karotis arterler, anjiyografi sonuçlarından habersiz aynı hekim tarafından ultrasonografi cihazı ile (Aloka Prosound SSD 5000 machine; Japonya) 7,5 mHz doğrusal prob kullanılarak görüntülendi. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlendi. Maksimum intima-media kalınlığının görüldüğü görüntülerden ölçümler yapıldı. Her değer için sağ ve sol ana karotis arterden en az üç ölçüm yapıldı ve bu üç ölçümün ortalaması KIMK değeri olarak kaydedildi (şekil 1).

Şekil 2. Karotis intima-media kalınlığı ölçümü



3.3. Aortik Propasyon Velositesi Ölçümü:

Ekokardiyografik değerlendirme için hastalar dinlenme halindeyken sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. İki boyutlu ekokardiyografi cihazı ile (Aloka Prosound SSD 5000 machine; Japonya) 3,0 MHz transducer kullanılarak, klinik verilerden haberi olmayan deneyimli iki operatör tarafından yapıldı. Supin pozisyonda suprasternal bir pencereden inen aorta boyunca ana akıma paralel kursor ile renkli M-mod kayıtları alındı. Renkli Doppler Nyquist limiti 30–50 cm/sn'ye adapte edildi. 200mm/sn tarama hızında kayıtlar alınarak alev şeklinde M-mod spatiotemporal velosite elde edildi (şekil 3).

Alevin eğimi belirsiz olduğunda açıkça görülen bir isovelosite eğimi sağlanıncaya kadar aliasing velositesini değiştirmek için bazal kaydırma yapıldı. Sonrasında aortik akım hızı, eğimin başlangıç noktası ile bitiş noktası arasındaki uzaklığın, geçen zamana bölünmesi ile hesaplandı. En az üç ölçümün ortalaması AVP değeri olarak kaydedildi.

Şekil 3. İnen aortada AVP ölçümü



3.4. İstatistiksel Analiz:

Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyenler median ve interkuartil range, kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemle (One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile) incelendi. Eşit dağılım gösteren yaş, VKİ, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve AVP değerleri tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Üre, kreatinin, trigliserit ve KİMK normal dağılım göstermediğinden bu parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Kruskal Wallis testi sonucunda $p < 0,05$ olan parametrelerin ikişerli gruplar arası değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, sigara içimi, diyabetes mellitus gibi kategorik veriler için çapraz tablolar kullanıldı. Gruplar arasında görülme sıklıkları

bakımından fark olup olmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. KİMK ve AVP ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler (normal dağılmayan veriler olduğundan) için korelasyon katsayıları ve listatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Çok değişkenli analizde KİMK ve AVP değerinin bağımsız ön gördürücülerini tespit için binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 11,5 yazılımı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Her üç gruba ait genel klinik, antropometrik ve biyokimyasal bilgiler tablo-4'te gösterilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı; diyabet, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon sıklığı, sigara içimi, yaş, VKİ, bel çevresi, üre, kreatinin ve HDL kolesterol değerleri benzerdi (hepsi için $p>0,05$). Trigliserit düzeylerine göre gruplar oluşturulduğu için gruplar arasında anlamlı farklılık olması beklenen sonuçtu. Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ($p<0,05$).

Tablo-4. Çalışmaya alınan olguların genel demografik, klinik ve biyokimyasal verileri

	GRUP I (n=51)	GRUP II (n=54)	GRUP III (n=28)	P Değeri
Cinsiyet (Erkek %)	47	57	64	0,301
Yaş (yıl)	46±17	49±12	53±10	0,121
VKİ (kg/m ²)	27 (22)	28 ± 4	28 ± 3	0,488
Bel çevresi (cm)	90 ± 12	96 ± 11	94 ± 9	0,520
Diyabetes mellitus (%)	6	15	11	0,320
Hipertansiyon (%)	27	26	32	0,830
KAH (%)	10	13	4	0,398
Sigara (%)	14	20	14	0,750
Üre (mg/dL)	31 (16-66)	32 (19-113)	26 (12-100)	0,804
Kreatinin (mg/dL)	0,69 (0.40-0.1.50)	0,75 (0.53-5.69)	0,75 (0.50-1.84)	0,154
Trigliserit (mg/dl)	93 (48-146) †	224 (151-392)	483 (407-929) †	<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	169 ± 39[§]	203 ± 36	230 ± 42[‡]	<0,001
HDL-Kolesterol (mg/dL)	41 ± 11	30 ± 6	36 ± 10	0,104
KİMK (mm)	0,71±0,16	0,75 ± 0,13	0,73 ± 0,16	0,320
AVP (cm/sn)	65 ± 11	56 ± 19	52 ± 18[¶]	0,014

Kategorik değişkenler yüzde, normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma ve anormal dağılım gösternler median (en düşük-en yüksek) olarak belirtildi.

P değeri cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, sigara ve KAH için Ki-kare; yaş, VKİ, bel çevresi, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve AVP için One-Way anova; trigliserid, KİMK, üre ve kreatinin değerleri için Kruskal Wallis test sonucunda elde edildi.

AVP: Aortik akım yayılma hızı HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein, KAH; Koroner arter hastalığı, KİMK; Karotis intima media kalınlığı, LDL; Düşük dansiteli lipoprotein, VKİ; Vücut kitle ineksi.

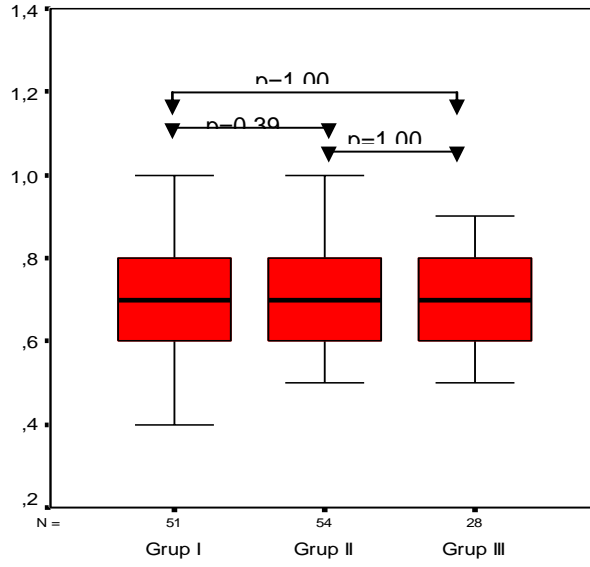
†Mann-Whitney U test p<0,001 (Grup I ve II arasında); <0,001 (Grup I ve III arasında); <0,001(Grup II ve III arasında)

‡p<0,001 (Grup I ve II arasında); <0,001 (Grup I ve III arasında);

§p=0,014 (Grup II ve III arasında)

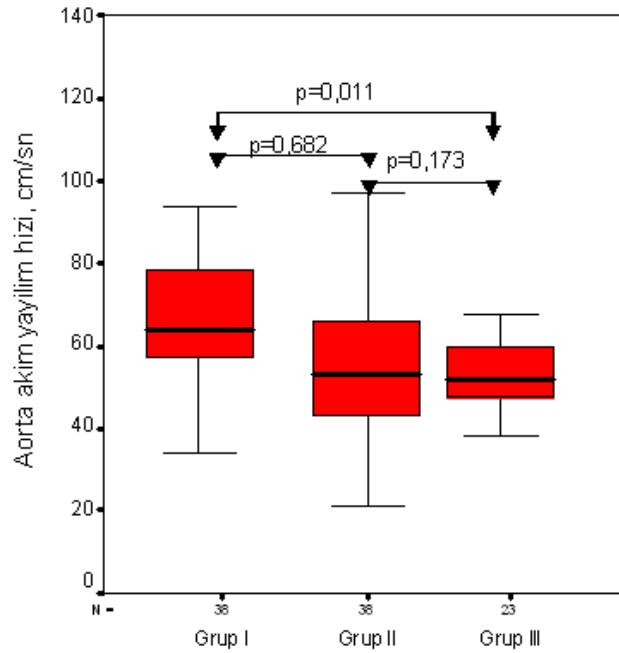
¶p=0,011 (Grup I ve III arasında)

Şekil 4. Gruplara göre karotis intima media kalınlıklarının değerleri



Grup I, Grup II ve Grup III'de sırası ile $0,71 \pm 0,16$ mm; $0,75 \pm 0,13$ mm ve $0,73 \pm 0,16$ mm olarak ölçüldü. Karotis intima-media kalınlığı ölçüm değerleri gruplar arasında benzer dağılım ve anlamlı olmayan farklılık göstermektedir (Şekil-4) ($p=0,320$).

Şekil 5. Gruplara göre AVP değerleri



AVP Grup I, Grup II ve Grup III'de sırası ile $65,61 \pm 11,46$ cm/sn; $56,79 \pm 19,48$ cm/sn; $51,95 \pm 18,02$ cm/sn olarak ölçüldü. Gruplar karşılaştırıldığında sadece grup I ve III arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p=0,011$) (Şekil-5).

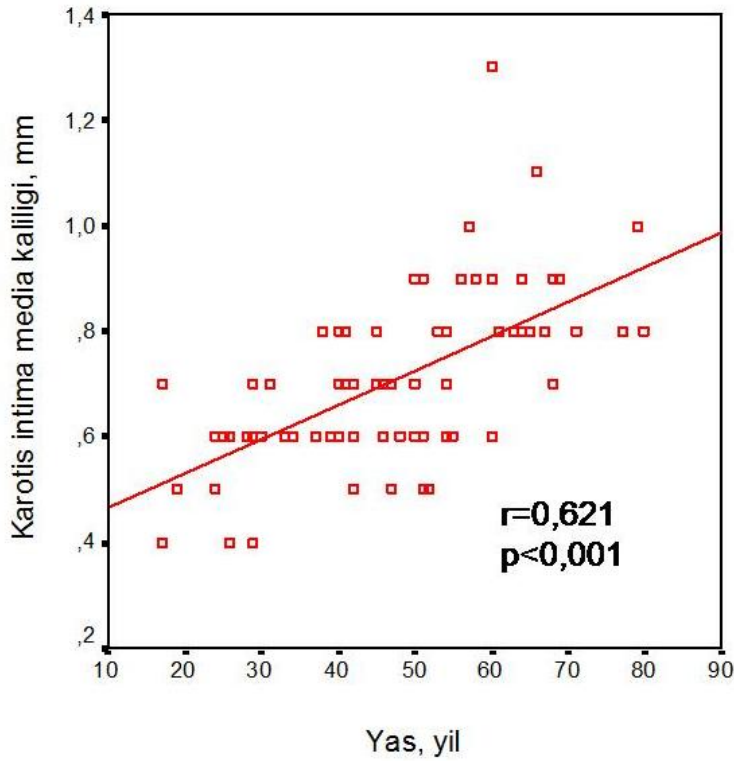
AVP ve KİMK ile ikili ve lojistik regresyon analizlerde anlamlı ilişki gösteren klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilgili değerlendirme tablo-5'te yer almaktadır. KİMK ile yaş, diyabet, hipertansiyon, üre ve kreatinin arasında anlamlı ikili korelasyon izlendi (Şekil 6). KİMK ile trigliserit arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=0,083$ ve $p=0,342$). Lojistik regresyon analizlerinde ise KİMK sadece yaş ile anlamlı bağımsız ilişki göstermekteydi. Yaş ve KİMK arasındaki ilişki grafik olarak şekil-6'da gösterilmiştir.

Tablo-5 KİMK ve AVP'nin tüm olgulardaki ikili ve çoklu analizlerde ilişkili olduğu parametreler

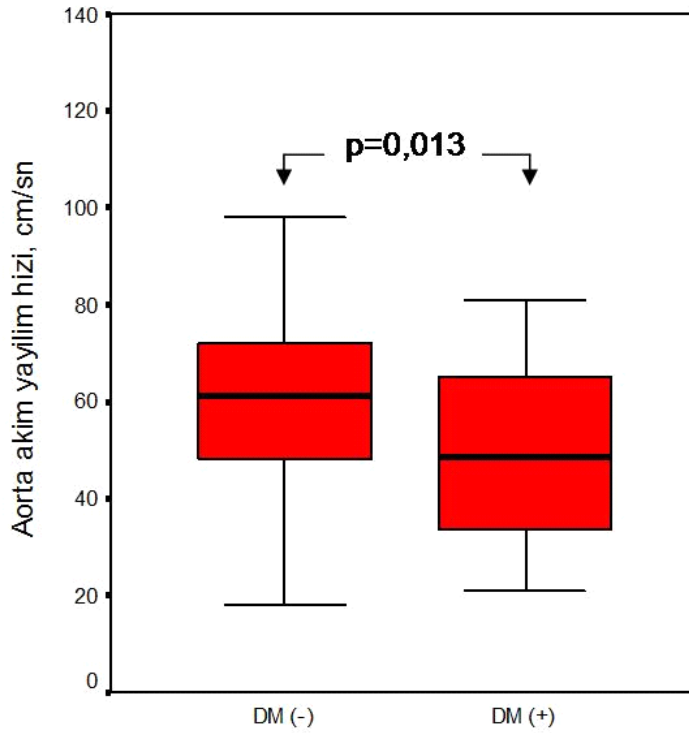
	Korelasyon Katsayısı	<i>P</i> değeri	Odds oranı (rölatif risk)	%95 güven aralığı	<i>P</i> değeri
KİMK (mm)					
Yaş	0,621	<0,001	1,07	1,00 - 1,14	0,035
HT	0,367	<0,001	1,32	0,13 - 13,13	0,812
DM	0,262	0,002	<0,001	0,00 -	0,999
Üre	0,346	<0,001	0,97	0,90 - 1,06	0,514
Kreatinin	0,203	0,019	0,18	0,02 - 2012,13	0,546
AVP (cm/sn)					
TK	0,288	0,001	1,01	0,99 - 1,03	0,195
Trigliserid	-0,307	<0,001	1,00	0,99 - 1,00	0,541
Cinsiyet	0,279	0,001	0,85	0,27 - 2,70	0,782
DM	-0,190	0,028	0,15	0,04 - 0,60	0,006

AVP; Aortik Propagasyon velositesi, DM: Diyabetes Mellitus, HT; Hipertansiyon, KİMK; Karotis intima media kalınlığı, TK: Total kolesterol.

Şekil-6: Karotis intima media kalınlığının yaş ile ilişkisi



Şekil-7: Diyabeti olan ve olmayanlarda aortik akım yayılım hızının bar grafik olarak gösterilmesi



AVP ise cinsiyet, diyabetes mellitus, total kolesterol ve trigliserid ile korelasyon göstermekteydi (Tablo-5). Lojistik regresyon analizinde diyabetin varlığı diğerlerinden bağımsız olarak AVP'nin en önemli bağımsız öngördürücüsüdür. Diaybeti olan ve olmayan olgulardaki AVP değerlerinin bar grafik olarak gösterilmesi şekil-7'deki gibidir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile: 1. AVP serum trigliserit değeri ile ilişkili olduğu halde KİMK'in ilişkili olmadığı, 2. KİMK üzerinde en belirleyici değişkenin yaş, AVP de ise diyabet olduğu, tespit edildi.

Hipertansiyon, sigara içiciliği, hiperlipidemi, DM, kalp yetmezliği, yaş, insülin resistansı sendromu, post menopozal dönem ve genetik faktörlerin endotelial fonksiyonları bozarak ateroskleroza yatkınlık oluşturdukları bilinmektedir (15, 16, 23, 24). Ancak TG yüksekliğinin endotelial disfonksiyona yol açıp açmadığı net değildir. Direkt endotelial fonksiyonları bozmaktan ziyade, endotelial disfonksiyonu olan bireylerde makrofajlardan salgılanan IL'ler ve reaktif oksijen radikallerinin TG'den zengin lipoproteinlerin yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olduğu ve böylece bu lipoproteinlerin modifikasyonuna yol açtığı ve bu modifikasyonun aterosklerozun hızlanmasına yol açtığı düşünülmektedir (99–101).

Ateroskleroz tüm arteriyal sistemi etkileyen kronik ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Ateroskleroz en sık koroner arterler, aorta, karotisler ve diğer periferik arterleri etkileyen bir hastalıktır. (125). Kolesterol ve ateroskleroz arasındaki ilişki uzun süredir iyi bilinmektedir. Serum TG seviyesinin ateroskleroz ile ilişkisi hususunda bazı çalışmalar ilişki olduğunu ortaya koysa da ilişki olmadığına dair kanıtlar da vardır (122). Yüksek TG seviyeleri pek çok diğer risk faktörüne eşlik eder. Sıklıkla yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol ile birliktelik gösterir. Lipoproteinden zengin TG “artık”ları aterojenik olmasının yanısıra LDL'nin aterojenik etkilerini artırırlar. Hipertrigliseridemi olan kişilerde TG'den zengin VLDL'lerin büyüklükleri ne olursa olsun içerdikleri fazla miktarda apoE aracılığı ile monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinde bulunan LDL reseptörlerine ve ayrıca apoE'den bağımsız olan apoB-48 reseptörlerine bağlanma afiniteleri artmıştır. TG'den zengin VLDL partiküllerinin bu hücreler tarafından fazla miktarda alınması sonucunda aterosklerozun erken bulgusu olan köpük hücreleri oluşur (7).

Hipertrigliseridemik VLDL endotel hücrelerine plasminojen bağlanmasını engeller. Doku plasminojen aktivatörünün inhibitörü olan plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'i değişikliğe uğratarak plazmin yapımına mani olur. Hipertrigliseridemili kişilerdeki tromboza yatkınlık bu mekanizmalara bağlı olabilir (7).

TG'den zengin lipoproteinler büyük partikül boyutlarından dolayı intimaya geçemezler. Özellikle endotel hücresi disfonksiyonu ve/veya permeabilite artışı durumlarında

bu partiküller intima içine girebilmektedir. İntima içine giren bu partiküllerin aterojenik özellikleri iki faktörden kaynaklanmaktadır. Birincisi küçük lipoproteinlere göre intima içinde daha uzun süre kalmaları, diğeri de TG'den zengin lipoprotein partiküllerinin LDL partiküllerine göre 5–20 misli fazla kolesterol taşımalarıdır (7). Dolayısı ile trigliseritler ateroskleroza direkt ve indirekt mekanizmalarla arttırabilir. Yapılan çalışmalarda yüksek TG seviyesi olanların kolesterol düşürücü tedaviden en fazla fayda gördükleri tespit edilmiştir (55–57).

Bu çalışmamızda trigliserid seviyelerine göre yapılan gruplamada trigliserit artışı ile birlikte KİMK artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. AVP değerleri Grup 3'te diğerlerine göre daha düşük, TG ile AVP arasında anlamlı negatif ikili ilişki izlenmesi ateroskleroz ile TG arasındaki ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir (şekil-5).

KİMK yaşa paralel olarak artar ve henüz yaşa özgü standart referans değerler belirlenmemiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son yayınladığı kılavuzda ise, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan KİMK'nin $>0,9$ mm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir (123). Kardiyovasküler risk faktörleri olmayan sağlıklı 20–60 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışma, ortalama KİMK değerini erkeklerde 0.556 mm, kadınlarda ise 0.573 mm olarak göstermiştir (124). Çalışmamızda KİMK değeri 0,71-0,75 arasında ve TG değerinin artışı ile korele olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Aterosklerotik kalp hastalığının erken tanınmasında invaziv ve non invaziv pek çok tanı aracı kullanılsa da bunların çoğu pahalı, hasta için pek çok risk taşıyan ve zaman alıcı tetkiklerdir. Non invaziv göstergeler arasında sayılan KİMK, aortic pulse wave propagation velocity (PWPV) ve akım aracılı dilatasyon(FMD) uzun süredir kullanılmaktadır (117–119). Son zamanlarda AVP'nin KİMK ve brakial arter fonksiyonları ile korele olduğu dolayısı ile aterosklerozun iyi bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir (115). AVP arteryal stiffness ile ilişkilidir. Arteryal stiffness arttıkça AVP'nin azaldığı düşünülmektedir. Önceki çalışmalarda artmış arteryal sertliğin KAH, hipertansiyon, sigara, obezite, hiperkolesterolemi ve ileri yaş gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125–132).

Açlık TG seviyeleri ölçülen erkek katılımcıların yer aldığı 17 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, Austin (93) plazma TG'deki her 1 mmol/L ya da 88,5 mg/dL'lik artışın, göreceli kardiyovasküler hastalık riskindeki %31'lik bir yükselme ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Kadınlarda yapılan daha az hasta sayısı olan bir çalışmada, göreceli riskteki artış daha da yüksek bir miktar olan %76 olarak kaydedilmiştir. Bu bulgular Criqui ve ark.'nın bildirdiği TG'deki her 100 mg/dL'lik (1.129 mmol/L) artışa %54 ve %88'lik göreceli risk artışı ile uyumludur (94)

Plazma TG seviyeleri 300 mg/dL'nin üzerinde olan erkeklerin, 100 mg/dL olanlara kıyasla %66 daha fazla KKH ile karşılaşmaları beklenmektedir. Kadınlarda ise benzer bir plazma TG seviyesi artışının KKH riskini 4 kat arttırmaktadır (66). Çalışmamızda AVP'nin trigliserit değeri arttıkça azaldığının izlenmesi yüksek TG düzeyleri ile ateroskleroz arasında ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Prased ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetik olan ve olmayan hastalarda aterosklerozun göstergesi olan CİMT ve FMD'ye bakmışlar. Diyabetiklerde CİMT'in arttığını ve FMD'nin daha düşük olduğunu göstermişler (133). Güntekin ve ark. yaptıkları çalışmada da hipertansiyon vakalarında AVP'nin aterosklerozun belirteci olan CİMT ile ters FMD ile doğru korele olduğunu saptamışlar (134).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde AVP ile diyabet varlığı arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmesi diyabetin aterosklerozdaki rolünü desteklemektedir.

6. ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI

Görüntü kalitesi AVP'nin elde edilmesini etkiler. Aortik anatomi ve yüklenme koşulları ölçümleri etkileyebilir. Yine çalışma hastalarının azlığı, hasta gruplarının diyet alışkanlığı, egzersiz kapasiteleri ve kullandığı ilaçların dikkate alınmaması en önemli kısıtlamaları oluşturmaktadır.

7. SONUÇ

Serum TG seviyeleri arttıkça AVP azalmakta olup bu bulgu yüksek trigliserit seviyelerinin endotel disfonksiyonu üzerine etkili olabileceğini göstermektedir. Trigliserit seviyesi artarken KİMK'da artış olmakta ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. TG artarken AVP azalması buna karşılık KİMK'da belirgin artış olmaması aterosklerozun endotel disfonksiyonu fazında olduğunu gösteriyor olabilir. Bu konunun aydınlatılması için daha çok katılımlı ve detaylı incelemelerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8.KAYNAKLAR

1. Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, et al. Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease. *Circulation*. 1993;87(suppl):3–16.
2. Labarthe DR. *Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases: A Global Challenge*. Gaithersburg, Md; 1998
3. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis*. 1983;3:187–198.
4. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health*. 1957;47:4–24.
5. Murray CJ, Lopez AD, Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med*. 1986;314:488-500.
6. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease study. *Lancet*. 1997;349:1269–1276.
7. Prof. Dr. Hüsniye Yüksel, Prof. Dr. Ayşe Özdemir; Hipertrigliseridemi Koroner Kalp Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörümüdü? *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 2001; 29: 313-320
8. Grewal J, Anand S, Islam S, Lonn E; SHARE and SHARE-AP Investigators. Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic "low risk" individuals in a multiethnic population. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):435-442.
9. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-1406.
10. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87:56–65.
11. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432–1437.
12. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis
13. Gunes Y, Tuncer M, Yildirim M, et al: A novel echocardiographic method for the prediction of coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2008;14:102–105.
14. Josef G. Murphy, Margaret A. Lloyd, Mayo Clinic Cardiology Türkçe Üçüncü Baskı: s. 699–700
15. World Health Organisation. World health repot 1999, making difference, eneva WHO 1999
16. Hiperlipidemiye güncel yaklaşım. Prof. Dr. Hakan Karpuz İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri sık görülen kardiyolojik sorunlarda güncelleme sempozyum dizisi No:40 Haziran 2004; s:69-74
17. Levy D, Wilson PF, Anderson KM, Castelli WP: Stratifying the patient at risk from coronary disease: New Insights from the Framingham Hearth Study. *Am Hearth J* 1990; 119:712.
18. Tammien M, Mottino G, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apo E deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 847-853 16.Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 471-474

19. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, 1999;340; 115-126
20. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *New England Journal of Medicine* 1976; 295: 420
21. Crawford MH, DiMarco JP. Kardiyak Riskin Değerlendirilmesi. *Crawford Kardiyoloji* 2003;3.1-5.
22. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for health professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction: American Heart Association. *Circulation* 1998;97:1876-1887.
23. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel Wb. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120:963-969.
24. Schildkraut JM, Myers RH, Cuocolo LA, et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989;15:555-559.
25. Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (first of two parts). *NEJM* 1994;330:907-969.
26. Wilhelmsen JE: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1998;115:242-249.
27. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of post menopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-1204.
28. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
29. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;130:580-600.
30. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Eng J Med* 2000;342:1-8.
31. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-2484.
32. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002;287:2570-2581.
33. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996;347:949-950.
34. Kalyoncu U, Gürlek A. Lipoproteinlerin yapısı, ölçümleri ve fonksiyonları. *Türk kardiyoloji seminerleri*, 2003, cilt 3, sayı 5, sayfa 506-511.
35. Grundy SM, Posternak R, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492.
36. Wood D, Backer GD, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
37. Crawford MH, DiMarco JP. Kardiyak Riskin Değerlendirilmesi. *Crawford Kardiyoloji* 2003;3.1-5.
38. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF, et al. *Pathophysiology of Disease* 3. Edition 2000:269-273.
39. Cleeman J. Review of National Cholesterol Education Program. *JAMA* 2001;285:2486-2497.

40. Criqui MH, Heiss G, Cohn K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1998;328:1220-25.
41. Onat A, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 4. kanda kolestrol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*1991;19:169-177.
42. Boyacı B. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu ve ATP III Benzerlikleri ve Farklılıkları. *Lipid Gündemi* 2003:1-3.
43. Gökçel A, Baltalı M, Gümürdülü Y, et al. Yüksek Dansiteli Lipoprotein Dışı Kolesterolün Klinik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2002;15:165-169.
44. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, et al. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. *Atherosclerosis* 1991;86:69-83.
45. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IR, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-80.
46. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and longterm incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-1081.
47. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, ve ark. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Araş* 2000;28:115-120.
48. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. For the MRFIT Research Group: Relation of Creactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-547.
49. Hamsten A, Wilman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *NEJM* 1985;313:1557-1560
50. Pfaffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *NEJM* 1993;328:538-545.
51. Onat A, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türk erişkinlerinde ekonomik düzeyle kanda kolestrol ilişkisi ve taramadaki örneklemin sosyal durumu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:408.
52. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study Lipids, Lipoprotein and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36(4):839-859.
53. Scott M.Grundy; *Atlas of Atherosclerosis, Fourth Edition*:s:54–55.
54. Castelli W, Garrison RJ, Wilson PWF, et al.: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986, 256:2835-2838.
55. The Internatiol Committee for the Evaluation of Hypertriglyceridemia as aVascular Risk Factor (Chairs: Assmann G, Gotto AM Jr, Paoletti R): The Hypertriglyceridemias risk and management. *Am J Cardiol* 1991, 68:1-42.
56. Bainton D, Miller NE, Bolton CH, et al.: Plasma triglyceride high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischemic heart disease in British man. *Br Heart J* 1992 68:60-66.
57. Assman G, Schulte H: Role of triglycerides in coronary artery disease: lessons from the Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol* 1992 70:10-13.
58. Eisenberg S:lipoprotein abnormalities in hypertriglyceridemia: significance in atherosclerosis. *Am Heart J* 1987, 113:55-61.
59. Austin MA: Plazma triglyseride and coronary heart disease. *Arterioscler Tromb*1991, 11:2-14.

60. Davis CE, Gordon D, LaRosa J et al.: Correlations of plasma high density lipoprotein with other plasma lipid and lipoprotein concentrations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980, 62 (suppl IV): 24-30.
61. Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, et al.: Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990, 10: 520-530.
62. Reaven GM: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension. *Am J Med* 1991, 90: 7-12.
63. Fontbonne A, Eschwege E: Insulin-resistance, hypertriglyceridemia and cardiovascular risk: the Paris Prospective Study. *Diabetes Metab* 1991, 17:93-95.
64. Kaplan NM: The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989, 149:1514-1520.
65. Austin Ma: triglycerides, small dense LDL and coronary disease. *Atherosclerosis* 1994, 109:259.
66. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart disease: Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. *JAMA* 1993, 269:505-510.
67. Ameis D, Kobayashi J, Davis RC, et al.:Familial chylomicronemia (type I hyperlipoproteinemia) due to a single missense mutation in the lipoprotein lipase gene. *J Clin Invest* 1991, 87:1165-1170.
68. MA Y, Henderson HE, Murthy VA, et al.: A mutation in human lipoprotein lipase gene as the most common cause of familial chylomicronemia in French Canadians. *N Engl Med* 1991, 324:1761-1766.
69. Brever HB Jr, Rader DJ, Hoeg JM, et al.: Recent advances in lipoprotein metabolism and the genetic dyslipoproteinemias. *Adv Exp Med Biol* 1991; 285:237-244
70. Sniderman A, Brown BG, Stewart BF, et al.: From familial combined hyperlipidemia to hyperapoB: unraveling the over production of hepatic apolipoprotein B. *Curr Opin Lipid* 1992, 3:137-142.
71. Mahley RW, Weisgraber KH, Innerarity TL, et al.: Genetic defects in lipoprotein metabolism: elevation of atherogenic lipoproteins in caused by impaired catabolism. *JAMA* 1991, 265:78-83.
72. Durrington PN: secondary hyperlipidemia. *Br Med Bul* 1990, 46:1005-1024.
73. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, et al.: Contribution of intraabdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987, 36:54-59.
74. Brovn WV: lipoprotein disorders in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1994, 78:143-161.
75. Apel G,: Lipid abnormalities in renal disease [clinical conference]. *Kidney Int* 1991, 39:169-183.
76. Palella TD, Fox IH: hyperuricemia and gout. In *The Metabolic Basis of Inherited Disorders*, edn 6. Edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WSet al. New York: Mc Craw Hill Inc;1989:965-1006.
77. Hers HG, van Hoof F, De Barys T: Glycogen storage diseases. In *Metabolic Basis of Inherited Disorders*, edn 6. Edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. New York: McGraw Hill Inc;1989:425-452.
78. Pathogenesis of alcohol-induced hypertriglyceridemia. *Nutr Rev* 1987, 45:215-216.
79. Glueck CJ, Scheel D, Fishback J, et al.:Estrogen-induced pancreatitis in patients with previously covert familial type V hyperlipoproteinemi. *Metabolism* 1972, 21:657-666.
80. Davidoff F, Tishler S, rosoff C: Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with oral contraceptive therapy. *N Engl J Med* 1973, 289:552-555.

81. Marsden J: Hyperlipidemia due to isotretinoin and etretinate: possible mechanisms and consequences. *Br J Dermatol* 1986, 114:401-407.
82. Ames RP: The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. I. Diuretics. *Drugs* 1986, 32:260-278.
83. Hunninghake DB: The effects of cardioselective vasodilating B blockers on lipids. *Am Heart J* 1991, 121:1029-1032.
84. Levy RI, Brensike JF, Epstein SE, et al.: The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984, 69:325-337.
85. Philips NR, Waters D, Havel RJ: Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events. *Circulation* 1993, 88:2762-2770.
86. Groot PHE, van Stiphout WAHJ, Krauss XH, et al.: Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic man with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991, 11:653-662.
87. Sharrett AR, Chambless LE, Heiss G, et al.: Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with asymptomatic carotid atherosclerosis in middle-aged men and women: the ARIC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15:2122-2129.
88. Watts GF, Lewis B, Brunth JNH, et al.: Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine in the St Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992, 339:563-569.
89. Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham E, et al.: Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aorto-coronary bypass grafts: lipids and nonlipid factors. *Circulation* 1990, 81:470-476.
90. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al.: triglyceride- and cholesterol- rich lipoproteins have a differential effect on mild-, moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation* 1994, 90:42-49.
91. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al.: Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988, 260:641-651.
92. Ericson C-G: Result of the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT) and a update on trials now in progress. *Eur Heart Journal* 1998, 19(Suppl H): 37-41.
93. Austin MA: Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999, 83:13-16.
94. Castelli WP: The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986, 112:432-437.
95. Miller M: Is hypertriglyceridemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiological evidence. *Eur Heart J* 1998, 19: 18-22.
96. Dominiczak MH: Glucose homeostasis and fuel metabolism. In *Medical Biochemistry*. Edited by Baynes J, Dominiczak MH. Mosby: London; 1999;243-266.
97. Eisenberg S, Sehayak E: Remnant lipoproteins and their metabolism. *Baillieres Endocrinol Metab* 1995, 9:739-753.
98. Fantone JC, Ward PA: Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982, 107:397-418.
99. Esterbauer H, Jurgens G, Quehenberger O, Koller E: Autooxidation of human low density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes. *J Lipid Res* 1987.
100. Steinbrecher UP: Oxidation of human low-density lipoprotein results in derivatization of lysine residues of apolipoprotein B by lipid peroxide decomposition products. *J Biol Chem* 1987, 262:3603-3608.

101. Le N-A, Li X, Sung K, Brown WV: Evidence for the in vivo generation of oxidatively modified epitopes in patients with documented CAD. *Metabolism* 2000, 49:1271-1277.
102. Gradek Q, Haris M, Yahia N, et al.: Polyunsaturated fatty acids acutely suppress antibodies to malondialdehyde-modified lipoproteins in patients with vascular disease. *Am J Cardiol* 2004, 93:881-885.
103. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med.* 1989;8:431-440.
104. Wittes J, Lakatos J, Probstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med.* 1989;8:415-425.
105. Michiel L. Bots¹, Damiano Baldassarre², Alain Simon³, Eric de Groot⁴: Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations?, *European Heart Journal* (2007) 28, 398-406.
106. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and the early development of atherosclerosis. Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338(23): 1650-1656.
107. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effect of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with favorable lipoprotein profile. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Circulation.* 2001; 103(11): 1546-1550.
108. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002; 16: 341-351.
109. Mancini GB. Carotid intima-media thickness as a measure of vascular target organ damage. *Curr Hypertens Rep.* 2000; 2: 71-77.
110. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 14-22.
111. Stein JH. Carotid Ultrasound in Children: A Window to Arterial Aging Heart. 2008. doi:10.1136/hrt.2008.151787.
112. Madhu SV, Kant S. Preclinical evaluation of atherosclerosis. *Int J Diab Dev Ctries.* 2006; 26: 105- 111.
113. Matthias W. Lorenz, Hugh S. Markus, Michiel L. Bots, Maria Rosvall and Matthias Sitzer: Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2007;115;459-467
114. Belhassen L, Carville C, Pelle G, Monin JL, Teiger E, Duval- Moulin AM, Dupouy P, Dubois Rande JL, Gueret P. Evaluation of carotid artery and aortic intima-media thickness measurements for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1139-1144.
115. Yilmaz Gunes, Mustafa Tuncer, Unal Guntekin, et al.: The Relation between the Color M-Mode Propagation Velocity of the Descending Aorta and Coronary and Carotid Atherosclerosis and Flow-Mediated Dilatation. *Echocardiography* 2010 DOI: 10.1111/j.1540-8175.2009.01019.
116. De Boeck BWL, Oh JK, Vandervoort PM, et al: Color Mmode velocity propagation: A glance at intraventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *Eur J Heart Fail* 2005;7:19-28.
117. Stugaard M, Smitseth OA, Risoe C, et al: Intraventricular early diastolic velocity profile during acute myocardial ischemia: A color M-mode Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8: 270-279.

118. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, et al: Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: A color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:420–432.
119. Shandas R, Weinberg C, Ivy DD, et al: Development of a noninvasive ultrasound color M-mode means of estimating pulmonary vascular resistance in pediatric pulmonary hypertension: Mathematical analysis, in vitro validation, and preliminary clinical studies. *Circulation* 2001;104:908–913.
120. Thenappan T, Raza JA, Movahed A: Aortic atheromas: Current concepts and controversies—A review of the literature. *Echocardiography* 2007;25:198–207.
121. Jacques D. Barth .MD.PhD. An update on carotid ultrasound measurement of intima media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89 (suppl) : 32- 39).
122. The triglyceride connection in atherosclerosis *Ann Pharmacother.* 1992 Sep;26(9):1109-1117.
123. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
124. Depairon M, Tutta P, van Melle G, Hayoz D, Kappenberger L, Darioli R. Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:721-6
125. Simon AC, Levenson J, Bouthier J, et al: Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension* 1985;7:675-680.
126. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004;90:37-43.
127. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-15.
128. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184-189.
129. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1881-1886.
130. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2070-2075.
131. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension* 2004;43:176-181.
132. Woodman RJ, Watts GF. Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2003;9:101-109.
133. Prasad N, Kumar S, Singh A, Sinha A, Chawla K, Gupta A, Sharma RK, Sinha N, Kapoor A. Carotid intimal thickness and flow-mediated dilatation in diabetic and nondiabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2009 Feb;29 Suppl 2:96-101.
134. Guntekin U, Gunes Y, Gunes A, Ceylan Y, Gumrukcuoglu HA, Yucel Y, Simsek H, Tuncer M. Noninvasive assessment of atherosclerosis in patients with isolated hypertension. *Echocardiography.* 2010 Feb;27(2):155-160.