

Non-LDL Kolesterol ve Triglisericid Anormalliklerinin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü

Emine ALTUNTAŞ¹

Giriş

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık dünya çapında ölümün en önde gelen sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir. Hastalığın temelinde yer alan aterosklerotik plakların oluşumunda hiperlipidemi rol almaktadır. Aterosklerotik plakların temel yapıtaşını düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşturmaktadır. Bu nedenle primer veya sekonder korumada tedavi hedefi LDL kolesterol seviyesinin belirlenen düzeylere düşürülmesidir. LDL kolesterol düzeyinin belirlenen seviyelerde tutulmasına rağmen hastalar tekrarlayan kardiyovasküler olaylar yaşabilmektedir. Bu durumun hipertriglisericidemi, kalıntı kolesterol kan düzey yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesinin düşüklüğü ile ilişkili olabileceği savunulmaktadır.

Hipertriglisericidemini tanı ve tedavisi

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) 2019 yılında yayınlanan rehberine göre triglisericid >200 mg/dL veya Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin (ACC) 2018 yılında yayınlanan rehberine göre, ardışık olarak aç veya tok yapılan 3 ölçümde triglisericid değeri >175 mg/dL olması hipertriglisericidemi olarak tanımlanmıştır.

ESC kılavuzunda yüksek kardiyovasküler riskli bireylerde TG > 200 mg/dL ise ilaç tedavisi başlanması önerilmekte ve statin grubu ilk tedavi

seçeneği olarak sunulmaktadır. Bu tedaviye rağmen TG düzeyi hala 135-499 mg/dL aralığında ise n-3 poliansatüre yağ asidi (n-3 PUFA, ikoza-pentetil 2x2 g/gün) eklenmesi önerilmiştir (Kanıt düzeyi IIa B). Yine yüksek riskli hasta grubunda TG > 200 mg/dL ise; fenofibrat veya bezofibratin statin grubu ile kombinasyonu önerilmiştir (Kanıt düzeyi IIb C). Primer korumada ise; LDL düzeyi hedef değerde olup beraberinde TG > 200 mg/dL olan bireylerde statin tedavisine fibrat eklenmesi önerilmiştir (Kanıt düzeyi IIb B). ACC 2018 kılavuzunda ise; açlık veya tokluk halinde ölçülen TG düzeyinin 175-499 mg/dL olması durumu orta dereceli hipertriglisericidemi; TG > 500 mg/dL olması ise ciddi hipertriglisericidemi olarak tanımlanmıştır. Tedavide ilk basamakta yine statinler önerilmekte iken; ciddi hipertriglisericidemi varlığında n-3 PUFA veya fibratlar ile kombinasyon tedavisi önerilmiştir.^(1,2)

Hipertriglisericidemi ve ateroskleroz

Triglisericid zengin büyük şilomikron ve VLDL partikülleri arteriyel duvarı geçememektedir.⁽³⁾ Bu yapılar lipoprotein lipaz (LPL) tarafından yıkıldığında triglisericid zengin lipoprotein kalıntılarına dönüşür. Bu kalıntılar, hem çok miktarda TG hem de kolesterol esterleri içerirler. Bu partiküllerin içerdiği kolesterol esterleri, LDL kolesterol gibi oksidatif modifikasyon gerektirmeden arteriyel makrofajlarca alınırlar. Ayrıca oksitlenmemiş

¹ Uzman Doktor, Büyükçekmece Mimar Sinan Devlet Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, emine_altuntas@hotmail.com

olan bu LDL kalıntıları daha büyük bir inflamatuvar yanıt ile de ilişkilidir.⁽⁴⁾ Lipoliz sonrası oluşan partiküller endoteli geçebilir hale gelmektedir. Lipoliz ile oksitlenmiş serbest yağ asitleri, proinflamatuvar sitokinler ve interlökinlerin sentezlenmesine, koagülasyon faktörlerinin aktive olmasına ve endotel disfonksiyonunun başlamasına neden olurlar.⁽⁵⁻⁷⁾ Bütün bu mekanizmalar aterosklerotik plak formasyonuna ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır. Bu da aterosklerotik plak oluşumunun hızlanmasına neden olur. 652 koroner arter hastalığı tanısı almış hastadan oluşan ve hastaların ortalama 46.6 ay takip edildiği bir çalışmada, TG>100 mg/dL olan hasta grubunda kardiyovasküler olay sıklığının arttığı görülmüştür.⁽⁸⁾ 2014 yılında yapılan 100 bin kişinin katıldığı başka bir çalışmada, tokluk TG >495,6 mg/dL olan bireylerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin arttığı saptanmıştır.⁽³⁾ Tokluk hipertrigliseridemisinin kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu başka çalışmalarla da kanıtlanmıştır. On iki yıllık takip süresi olan başka bir prospektif çalışmada, trigliserid seviyesindeki artış ile koroner arter hastalığı nedenli mortalite arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Sarwar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları da bu sonucu desteklemektedir.^(9,10)

Yüksek dansiteli lipoprotein ve ateroskleroz

HDL kolesterolün temel görevi kolesterol taşımacılığını LDL kolesterolün tersi yönünde yapmasıdır. Bununla beraber lipoprotein oksidasyonuna karşı korunma sağlamakta, anti-inflamatuvar yanıt ile inflamatuvar süreci dengelemekte ve hücre proliferasyonunda görev almaktadır. Ayrıca VLDL ve şilomikron yıkımı ile oluşan artıkların taşınmasında görev alır.⁽¹¹⁾ Kadınlarda <50 mg/dL, erkeklerde <40 mg/dL HDL değerleri düşük HDL olarak değerlendirilir. Düşük HDL kolesterol seviyesi artmış kardiyovasküler hastalık riski olarak bildirilmiştir⁽¹²⁾. LDL kolesterol seviyesinden bağımsız olarak HDL düzeyinde %1’lik bir azalma 6 yıl boyunca koroner arter hastalığında %3-4 artış ile ilişkili bulunmuştur.⁽¹³⁾ Framingham Kalp Çalışması’nın bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan TG ve LDL kolesterol seviyesi normal sınırlarda olan 3590 kadın ve erkekten oluşan bir

kohort çalışmasında, izole HDL kolesterol düşüklüğünün kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı kanıtlanmıştır.⁽¹⁴⁾ Stabil olmayan bir yapıya sahip olan HDL oksitlenmeye maruz kaldığında proaterojenik özellik kazanır. 168 kalsifik aort kapak hastalığı olan hastada yapılan bir çalışmada okside HDL düzeyinin arttığı saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Bütün bu sonuçlar ışığında, HDL kolesterolün medikal yolla arttırılmasının kardiyovasküler hastalık riskini azaltacağı umularak statinler, nikotinik asit ve kolesterol ester transfer protein (CETP) inhibitörü tedavide önerilmektedir. CETP inhibitörü kullanılarak HDL seviyesinin arttırıldığı çalışmalarda kardiyovasküler hastalık riskinde azalma sağlanamamıştır. Bu durum HDL kolesterol seviyesi ile işlevselliği arasındaki farkı ortaya koymuştur.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ 116508 Danimarkalı katılımcıdan oluşan bir prospektif çalışmada, HDL kolesterol seviyesi ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında U şekilli bir ilişki saptanmıştır. Aynı çalışmada aşırı yüksek HDL kolesterol seviyelerinde tüm nedenlere bağlı mortalite artışının genetik varyasyonlardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.⁽¹⁹⁾

Sonuç

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık aterosklerotik plaklar nedeniyle meydana gelmektedir. Aterosklerotik plakların temel yapıtaşı LDL kolesteroldür. Fakat LDL kolesterol düzeyi normal olsa dahi aterosklerotik süreç oluşabilmektedir. Buna artmış trigliserid düzeyi ve/veya azalmış HDL kolesterol seviyesi neden olabilmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklardan primer veya sekonder korumada, tüm lipid parametreleri göz önüne alınarak tedavi şekillendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, hipertrigliseridemi, kardiyovasküler hastalıklar

KAYNAKÇA

1. Mach F, Baigent C, Catapano, AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020;1;41(1):111-88.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 ACC/AHA/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Circulation. 2019;18;139(25): e1082-e1143.
3. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and car-

- diovascular disease. *Lancet* 2014; 384: 626–635.
4. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128:1298-1309.
5. Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:1716–25.
6. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem*. 1995;41:153–158.
7. Goldberg IJ, Bornfeldt KE. Lipids and the endothelium: bidirectional interactions. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:365.
8. Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto S, et al. Target of Triglycerides as Residual Risk for Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease—Post Hoc Analysis of the FMD-J Study A. *Circulation Journal* 2019 25;83(5):1064-71.
9. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1220-5.
10. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
11. Bonow RO, Douglas LM, Zipes DP, et al. (2012). Lipoprotein disorders and cardiovascular disease. *Braunwald's Heart disease a textbook of cardiovascular medicine*, ninth edition, Chapter 47 pages 975-1009. Philadelphia, Elsevier
12. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet*. 1975; 1:16–9.
13. Deek R, Nasser J, Ghanem A, et al. Genome-wide association analysis of HDL-C in a Lebanese cohort. *PLoS One*. 2019;18;14(6): e0218443.
14. Bartlett J, Predazzi IM, Williams SM, et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 ; 9(3): 206–212
15. Sun JT, Chen YY, Mao JY, et al. Oxidized HDL, as a Novel Biomarker for Calcific Aortic Valve Disease, Promotes the Calcification of Aortic Valve Interstitial Cells. *Journal of cardiovascular translational research*, 2019 12(6), 560-68.
16. Tall AR, Rader DJ. Trials and Tribulations of CETP Inhibitors. *Circ Res*. 2018; 122: 106–12.
17. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384: 618–625.
18. Rader DJ. Illuminating HDL- Is it still a viable therapeutic target? *N Engl J Med*. 2007 22;357(21):2180-3.
19. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard B. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2017 21;38(32):2478-86.