

YENİ PARADİGMA: OBEZ HALKIMIZDA HDL VE APOPROTEİNLERİ HASTALIK ÜRETİYOR

Dr. Altan ONAT

İstanbul

HDL ile apo A-I'in kardiyometabolik riskten koruyuculuğu yetersiz

Kardiyometabolik hastalıkla metabolik sendrom (MetS), tip-2 diyabet ve koroner kalp hastalığı (KKH) tanımlanmaktadır. Bu durum veya hastalıklar yetişkinlerimizde fazlasıyla yaygın olup büyük klinik anlama sahiptir, çünkü halkımızda koroner kökenli ölüm tüm ölümler arasında %40 oranla en başta gelen nedendir.

Bu oturumda sunacağımız bilgiler, ülkemizin tıp alanında ki eşsiz projesi ve 18 yıldan beri yürütmekte olduğumuz TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) Çalışması verilerinden üretilen bilgilerdir. Yedi coğrafi bölge-mize yayılan 59 kırsal ve kentsel yerleşim biriminde 1990 yılında rastgele alınan örneklem, ülkemiz yetişkin nüfusunu temsil eden 3687 kişi, iki yılda bir taranarak izlenmiştir. Uluslararası üst düzey bilim dergilerinde 50'yi aşkın makale aracılığıyla fevkalade ilgi çeken TEKHARF Çalışması, giderek artan atıf sayısına, toplam 910 atfa ulaşmış olup son 1-2 yıldır ülkemizde tıp fakültelerinin çoğunluğunun sağlayamadığı uluslararası yankı hacmiyle karşılaşmıştır.

MetS belirli risk faktörlerinin kümeleşmesinden oluşan bir sendromdur. Bu öğeler abdominal obezite, kanda trigliserid yüksekliği ile HDL-kolesterol düşüklüğü, artmış kan basıncı ve yüksek açlık glukozu'ndan ibarettir. MetS'un halkımızda yaklaşık 13 milyon kişide, tip-2 diyabet 3.3 milyon kişide, KKH'nın da 2.9 milyon yurttaşımızda bulunduğu tahmin edilmektedir. Kardiyometabolik hastalık bunca yaygın olup kalp-damar sağlığımızın temel unsurunu teşkil eder.

Patogeneizde yeni paradigma

İnsanı kardiyometabolik hastalıklardan koruyacak kan proteinleri arasında HDL-kolesterol girer. Bu koruma temelde 'ters kolesterol nakli' olarak terimlendirilen, yani damar endoteline zamanla sızıp oturan kolesterolün bu dokulardan harekete geçirilerek karaciğere nakledilip orada metabolize olması yoluyla gerçekleşir. HDL parçacıkları bu koruyucu mekanizmayı hem bazı enzimleri, hem de HDL parçacığının yüzeyini örten belirli apolipoproteinler aracılığıyla yapar. HDL parçacıkları, ilaveten, oksidasyona ve yangıya karşı işleyen çeşitli mekanizmalara sahiptir ki, bu enzimlerden en iyi bilineni paraoksonaz adını taşır. HDL parçacıkları, üstelik, endoteldeki hücre yapışkanlık proteinini ve C-reaktif proteinin (CRP) yangı yapıcı etkinliğini baskıladığı gibi, pıhtılaşmaya karşı etkilere de sahiptir. Kanda HDL-kolesterolde her 1 mg/dl'lık artışın çoklu ayarlanmış koroner kalp hastalığı riskinde %2-3'lük bir azalmanın eşlik ettiği tahmini genelde kabul görmektedir.

Diyabette HDL parçacıklarının damar sertliğinden koruyucu etkinliklerinin eksik olabileceği son zamanlarda bilinmektedir. Bu değişim, HDL parçacıklarındaki yağlar, apoproteinler ve/veya enzimlerin oksidatif süreç yoluyla değişime maruz kalmasına bağlanmaktadır.

Bazı çalışmalarda antioksidan enzimlerin sistemik yangı varlığında etkinliğinin bertaraf edilebileceği ve parçacık içerisine alınan okside yağ ve proteinlerin HDL parçacıklarını yangı oluşturu parçacıklara dönüştürebileceği yakın zamanlarda test tübünde gösterilmiştir. Hasta insanlar üzerinde bir araştırma da, >70 mg/dl HDL değerlerine sahip veya HDL parçacık boyutları en büyük kümelerde kalp-damar hastalığı riski yüksek bulunmuştur. Böylece, şeker hastalığı ve koroner kalp hastalığı gibi durumlarda bozulabileceğine dair ipucu saptanan HDL parçacıklarının, sağlıklı toplum genelinde, özellikle Türk yetişkinlerinde anılan hastalıklara karşı ilişkisini ileriye yönelik biçimde araştırmayı isabetli bulduk.

HDL-kolesterolün koroner hastalık ile diyabet gelişmesinden koruyuculuğu

TEKHARF Çalışmasında başlangıçtaki ortalama yaşı 49 olan 1631 erkekle 1678 kadın, 7.4 yıl süresince izlendi. HDL-kolesterol düzeyleri lineer regresyonda her iki cinsiyette kanda fibrinojen düzeyleriyle doğrusal, CRP değerleriyle ters yönde zayıf ilişkiliydi. Kadında şişmanlık göstergeleri ve açlık insülini ile zayıf bağıntı sergiledi.

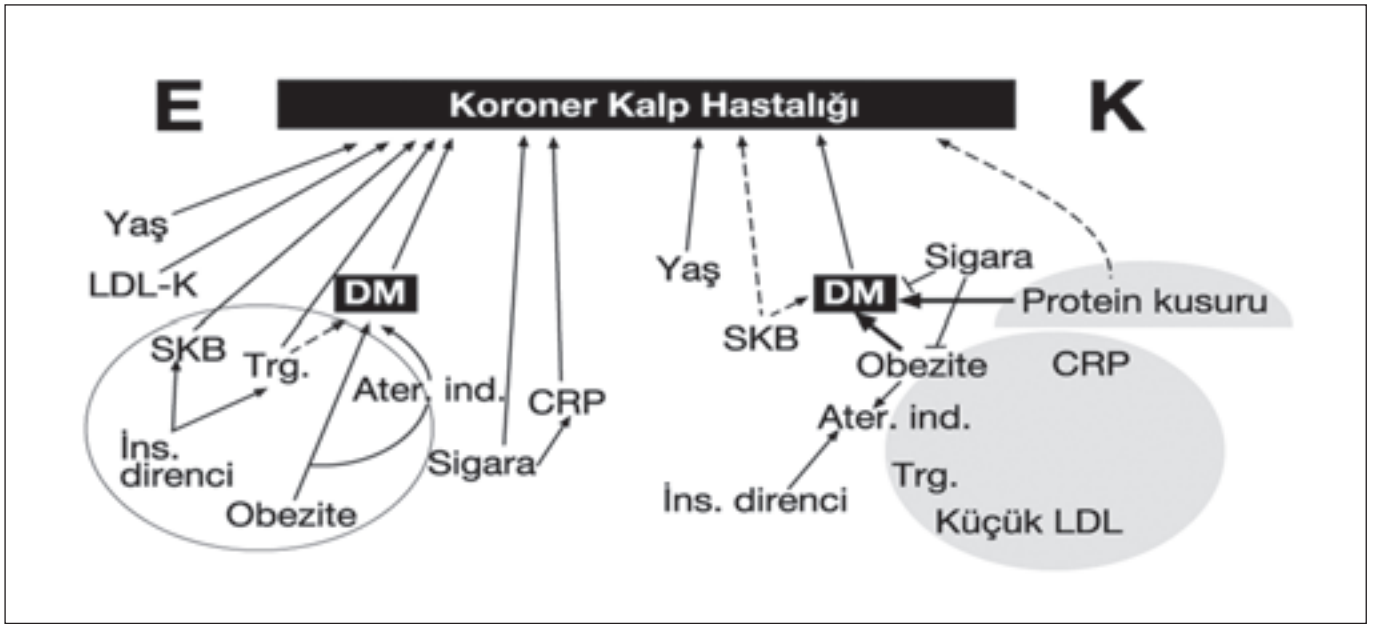
Lojistik regresyonda, yaş, sigara içiciliği, göbeklilik ve diyabet için ayarlandıktan sonra, HDL-kolesterol erkekleri KKH'dan beklenen şekilde koruyordu (12 mg/dl'lık artış karşılığında nisbi risk 0.76 [%95GA 0.64; 0.91]), ama diyabet için koruma kanıtı gözlemlenmedi. Kadınlarda, HDL-kolesterol KKH ile ilişkili bulunmadıysa da, düşük düzeylere kıyasla orta düzeyler (40-60 mg/dl), başka değişkenler arasında apo A-I üçtebir dilimlerinin de dahil olduğu modelde diyabete karşı koruyordu (OR 0.57 [%95GA 0.36; 0.90]).

Kanda HDL-kolesterolün Türk erkek ve kadınlarında çeşitli hastalıklarla ölümden koruyuculuğu

	Erkek	Kadın
Koroner kalp hastalığı	Geniş ölçüde koruyucu	Koruma yok
Tip-2 diyabet	Koruma yok	40-60 mg/dl'lık düzeyler koruyor

Bir genel nüfus örnekleminde HDL parçacıklarının bütünüyle yangı yaratıcılığına dönüşmesini saptanmamışsak da, yangıya ve damar sertliğine karşı disfonksiyon varlığını, cinsiyetleri karşılaştırma yoluyla belgelemiş olduk. Kanda HDL-kolesterolde 1 mg/dl'lık artışın erkeklerimizi KKH'dan %1.8 korumaya karşılık geldiği tahmin edilebilir. Kadında bu açıdan koruyuculuk emaresinin hiç görülmemesi sonucu, 12 mg/dl'lık 1 SS farkının Türk kadınlarında tüm KKH gelişmesinin %20 kadarını (yılda 10-15 bin kadını) korumaktan yoksun kaldığı düşünülebilir.

Diyabete karşı yüksek HDL-kolesterol değerlerinin (>50/>60 mg/dl) her iki cinsiyette koruyuculuktan uzak bulunması nedeniyle, bu kümedeki HDL parçacıklarının farklı



Şekil . Koroner kalp hastalığına erkek ve kadın yetişkinlerimizde sürükleyen başlıca etmenlere ilişkin şema. Kadınlarda ve yangıyla ilişkili faktörler daha çok birlikte davrandıklarından gölgelemiş biçimde temsil edilmektedir, ayrıca buna bağlı koruyucu protein disfonksiyonuna yer verilmiştir.

yapıda olduğu, antioksidan niteliğinin azaldığı ve kısmen yangı yaratıcılığına dönüştüğü ileri sürülebilir. HDL-kolesterol değerlerinin kanda fibrinojenle anlamlı bir doğrusal ilişki göstermesi, parçacıkların yangıya ve belki pıhtılaşmaya karşı işlevinin de bozukluğa katıldığına işaretler.

Apo A-I: Koruyuculuktan Risk Faktörlüğe

HDL parçacıklarının yüzeyindeki başlıca protein olan apo A-I, dokulardan karaciğere 'ters kolesterol nakli'ni kolaylaştıran etkisiyle kalp-damar hastalıklarında önemli koruyucu etkiye sahiptir. Üstelik yangıya karşı koruyucu işlev gördüğünden, örneğin diyabet gelişmesinden korur. Gerçekten de, çeşitli ileriye dönük çalışmalar ve yeni bir meta-analize göre, başlangıçta apo A-I değerleri üst üçtebir dilimine göre alt üçtebir diliminde bulunan bireylerin, ileride KKH gelişme riski 1.62 oranında artmıştı. Apo A-I taşıyan HDL parçacıklardan belirli niteliktekilerin oranı fazla olan kişilerdeki yüksek apo A-I düzeylerinin çevre dokulardan kolesterolü taşıyıcılıkta iyi olmadığı ise, birkaç çalışmada bildirilmiştir.

TEKHARF Çalışması'nda 1998 yılındaki apo A-I değerlerinin daha sonra yeni gelişen diyabet ve KKH'dan ne ölçüde koruduğunu incelemeye çalıştık. Ortalama yaşı başlangıçta 49 olan 1044 erkek ile 1067 kadının kanda apo A-I ölçümleri elimizdedi. Önce, kanda yüksek apo A-I değerlerinin bağımsız belirteçleri araştırıldı. Kadın cinsiyet, yaşlanma, alkol alımı ve (ters yönde) sigara içiciliği her iki cinsiyette, sistolik kan basıncı yalnız kadınlarda anlamlı belirteçlerdi.

Daha sonra, lojistik regresyonda kullanılmak üzere cinsiyete özgü apo A-I üçtebir dilimleri oluşturuldu ve ortalama 7.4 yıl süreyle izlemeye yukarıda saydığımız akıbetlerle ilişki araştırıldı. Regresyon modeline 6 değişken daha alındı. Sonuç şaşırtıcıydı. Apo A-I üst üçtebir dilimindeki bireyler alt üçtebir dilimdekilere göre *diyabete* daha az yakalanacağına, nisbi risk her iki cinsiyet bir arada tutulduğunda 1.98 [%95GA 1.31; 3.0], $p=0.001$ bulundu. Başka bir ifadeyle, yaş, beden kitle indeksi, CRP, HDL-kolesterol'den bağımsız olarak ve bunların yarat-

tığı risklere ilaveten, yüksek apo A-I değerlerine sahip kişiler düşük değerleri bulunanlardan diyabete iki kat yakınlık gösteriyordu. Diğer bir deyişle, apo A-I'de 1 standart sapma (=32 mg/dl)'lik artış, diyabet riskini %40 oranında yükseltiyordu. Bu modele seks hormon-bağlayıcı globülin eklenince, erkekte değil, kadında bu globülinin apo A-I'in diyabete sürükleyici ilişkisini anlamlı biçimde etkilediği anlaşıldı.

Yüksek apo A-I değerlerinin *koroner kalp hastalığı*ni benzer bir modelde öngörme yeteneği anlamlılığa ulaşmayınca, kronik yangıyı da ilgilendiren başka bir model kurduk. Bu modele 1196 erkekle kadın giriyordu ve cinsiyet, yaş, prehipertansiyon, yüksek trigliserid ile düşük HDL-kolesterolden oluşan dislipidemi, CRP ve sürekli değişken olarak apo A-I alındı. Erkeklerde apo A-I değerleri ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki doğrusal olmakla birlikte anlamlılığa ulaşmadı. Kadında 1.01 [%95GA 1.001; 1.019]) ve iki cinsiyet birlikteliğinde nisbi risk anlamlı biçimde yüksek bulundu. Buna göre, apo A-I'de 1 standart sapmalı artış, KKH riskini %38 oranında yükseltiyordu. Bu saptama, LDL-kolesterol'ün toplumumuzda bindirdiği koroner risk yükünden farklı değildir ve yangının önemli göstergesi CRP'nin bindirdiği yüke yakındır, erkekte hatta daha önemli olup bundan bağımsızdır.

Bu sonuçları şöyle yorumlamak akla yakın görünmektedir. Toplumumuzda giderek artan şişmanlık ve göbekliliğe ve metabolik sendrom sıklığına, artan bir düşük düzeyli yangı hali eşlik etmektedir. Bu ortamda bazı koruyucu proteinlerin içerdikleri enzimlerin işlevlerini yapmaz duruma gelmekte, hatta yangıyı körükler konuma geçebilmektedir. Deneysel olarak gözlemlenmeye başlanmış olan bu mekanizmalar, dünyada ilk kez toplumumuzda ortaya çıkarılmıştır. Ama göbekliliği hızla artmış olan başka toplumlarda da benzer sonuçlara birkaç yıl içerisinde varılacağını tahmin etmekteyim.

Burada açıkladığım bilgi apo A-I ile sınırlı olmakla birlikte, bunun kadar önemli iki diğer 'koruyucu' proteinin sağlığınıza bindirdiği beklenmeyen yükleri çalışma arkadaşım sayın *Her- genç* açıklayacaktır.