T.C.

ATATÜRK ÜNiVERSiTESi

TIP FAKÜLTESi

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİSLİPİDEMİ'DE ENDOKRİN HASTALIK SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. VOLKAN ASLAN

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF.DR.GÜNGÖR AKÇAY

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM

2012

İÇİNDEKİLER

ONAY V

KISALTMALAR DİZİNİ VI

TABLOLAR DİZİNİ VII

ŞEKİLLER DİZİNİ VIII

ÖZET IX

ABSTRACT X

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Lipit Metabolizması 3

2.1.1 Lipit Çeşitleri ve Yapısal Özellikleri 3

2.1.2 Kolesterol Biyosentezi 5

2.2. Lipoprotein Metabolizması 7

2.2.1 Apolipoproteinler 9

2.2.2 Lipoprotein Metabolizmasındaki Başlıca Enzim ve Taşıyıcı Proteinler 10

2.2.3. Plazma Lipoproteinleri 12

2.2.4 Lipoproteinlerin Metabolik Yolu 15

2.3.Dislipidemi 20

2.3.1.Sınıflandırma 21

2.3.2.Pirimer Dislipidemiler 21

2.3.3.Sekonder Dislipidemiler 25

2.4.Ateroskleroz ve Lipoproteinler 30

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 36

3.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri ve değişiklikler:……..36

3.2. Antropometrik Ölçümler 37

3.3. Kan Basıncı Ölçümleri 37

3.4. İnsulin DirencininBelirlenmesi 37
3.5. Laboratuar inceleme 37
3.6. İstatistiksel Analiz 38
4. BULGULAR 39
4.1. Dislipidemik hastaların lipid parametreleri açısından incelenmesi 41
4.2. Hasta ve kontrol gurubunun genel karşılaştırması 41
4.3.Hasta grubunda endokrin hastalık görülme sıklığı 41
4.3.1.Diyabetes mellitus görülme sıklığı 42
4.3.2. Obezite görülme sıklığı 43
4.3.3. Hiperürisemi görülme sıklığı 43
4.3.4.Hipertansiyon görülme sıklığı 44
4.3.5.İnsülin direnci görülme sıklığı 44
4.3.6.Tiroid fonksiyon bozukluğu görülme sıklığı 45
4.4.Bakılan endokrin hastalıklarda lipit profil dağılımı 45
4.4.1.diyabet'de lipit profili 46
4.4.2.Obezite'de lipit profili 47
4.4.3. hiperürisemi'de lipit profili 48
4.4.4.Hipertansiyon'da lipit profili 49
4.4.5.İnsülin direncin'de lipit profili 50
4.4.6.Tiroid fonksiyon bozukluğunda lipit profili 51
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 62
7. KAYNAKLAR 63

ONAY

“Dislipidemi’de Endokrin Hastalık Sıklığının Araştırılması ” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı’nın 28.04.2010 tarih ve 05 sayılı oturumunun 13 no’lu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 14.12.2010 tarih ve 5 sayılı oturumunun 25 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’nın 11.02.2011 tarih ve 2 sayılı oturumunun 3 no’lu kararı ile Prof. Dr. Güngör AKÇAY denetiminde Arş. Gör. Dr. Volkan ASLAN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onayı verilmiştir.

KISALTMALAR DİZİNİ

ABC ATP binding casette (ATP bağlayıcı paket)

ADB Ailevi defektif Apo B-100

AH: Ailevi Hiperkolesterolemi

AHTG: Ailevi hipertrigliseridemi

AKHL Ailevi kombine Hiperlipidemi

ATP Adenozin trifosfat

Bkz. Bakınız

CETP Kolesterol ester transfer proteini

DSÖ Dünya Sağlık Örgütü

FDA Food and Drug Administration

HDL Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein)

HMG-CoA 3-Hidroksi-3-Metilglutaril Koenzim A

HSPG Heparan sülfat proteoglikan

IDL Ara yoğunluklu lipoprotein (Intermediate Density Lipoprotein)

KKH Koroner kalp hastalığı

LCAT Lesitin:Kolesterol açil transferaz

LDL Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

LPL Lipoprotein lipaz

PCR Polimeraz zincir reaksiyonu

TG Trigliserit

VKİ Vücut Kitle İndeksi

VLDL Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (Very Low Density Lipoprotein

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo. 1: Başlıca Yağ Asitleri

Tablo.2: Lipoproteinlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Tablo.3: Apolipoproteinlerin Genel Özellikleri Ve Başlıca Fonksiyonları

Tablo.4:Primer Dislipidemiler

Tablo.5:Sekonder Dislipidemiler

Tablo.6:.HDL Kolesterol

Tablo.7: LDL-K

Tablo.8: TG

Tablo.9: TOTAL-K

Tablo.10:Hasta Ve Kontrol Grubunun Klinik Ve Laboratuar Bulguları

Tablo.11:Diyabetes Mellitus Görülme Sıklığı.

Tablo.12: Obezite Görülme Sıklığı.

Tablo.13:. Hiperürisemi Görülme Sıklığı.

Tablo.14: Hipertansiyon Görülme Sıklığı.

Tablo.15: İnsülin Direnci Görülme Sıklığı.

Tablo.16: TFB Bozukluğu Görülme Sıklığı.

Tablo.17: Diyabet'de Lipit Değerleri

Tablo.18: Obezite'de Lipit Değerleri

Tablo.19: Hiperürisemi'de Lipit Değerleri

Tablo.20: Hipertansiyon'da Lipit Değerleri

Tablo.21: İnsülin Direncin'de Lipit Değerleri

Tablo .22:Tiroid Hormon Düzeyi Bozukluğun'da Lipit Değerleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kolesterol Biyosentezi Ve Düzenlenmesi
Şekil 2. Enterohepatik Dolaşım
Şekil 3. Lipoproteinlerin Yapısı
Şekil 4. Lipoprotein Lipaz Enzimi
Şekil 5. Ekzojen Lipit Metabolizması
Şekil 6. Endojen Lipit Metabolizması
Şekil 7. HDL Ve Kolesterolün Tersine Taşınması
Şekil 8. Dislipidemik Hastalardaki Lipid Profili Dağılım Yüzdeleri.
Şekil 9.Dislipidemik Hastalarda Tesbit Edilen Endokrin Hastalık Sıklık Yüzdeleri

DİSLİPİDEMİ'DE ENDOKRİN HASTALIK SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Dislipidemi dolaşımdaki lipid düzeylerinin anormal olmasıdır. Dislipidemi ve sebep olduğu aterosklerozis günümüzde kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Özellikle diğer risk faktörleri (obezite, hipertansiyon, aile hikâyesi, sigara, diabet, sedanter yaşam tarzı v.b.) ile birlikte olduğunda risk daha da artar. Çalışmamızda dislipidemi saptanan hastalarda diabet, hipertansiyon, obezite, hiperürisemi, insülin direnci ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi endokrin hastalıkların sıklıklarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya yaş ortalaması 48,9±14.7 yıl olan dislipidemik 200 hasta ile dislipidemi saptanmayan ve dislipidemi tedavisi almayan yaş ortalaması 31,4±16,9 yıl olan 23 sağlıklı kişi alındı. Antropometrik ölçümlere bakıldı, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, serbest T4, TSH, ürik asit, insülin, açlık kan glukozu, HBA1C düzeyi çalışıldı.

Dislipidemik grubunun T.kolesterol, trigliserid ve LDL-kolesterol değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). HDL değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,0001). Dislipidemik grubunun HOMA-IR, HbA1C, BKİ ve ürik asid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanırken ($p<0,05$), TSH ve HOMA-IR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Dislipidemik grupta hipertansiyonu olan 85 hasta (%42,5) saptanırken kontrol grubunda hipertansiyonu olan 1 hasta (%4,3)saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında hipertansiyon görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (p=0,0001).

Dislipidemi değerlendirilmesi yapılırken kişideki özel durumlar ve diğer hastalıklar dikkate alınmalı ve ölçülen lipid değerleri bunu göre değerlendirilmelidir. Özellikle kardiyovasküler hastalık riskini arttıran ve /veya lipid bozukluğu yapan durumlar dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Dislipidemi, endokrin hastalık sıklığı, ateroskleroz.

INVESTIGATION OF ENDOCRINE DISEASE FREQUENCY IN DYSLIPIDEMIA

ABSTRACT

Abnormal levels of plasma lipids is called as dyslipidemia. Nowadays, dyslipidemia and dyslipidemia-induced atherosclerosis are the most important factors affecting cardiovascular mortality and morbidity. The risk increases even more with other risk factors such as obesity, hypertension, family history, smoking, diabetes and sedentary lifestyle. İn our study, it is aimed to investigate the frequencies of endocrine disorders such as diabetes, hypertension, obesity, hyperuricemia, insulin resistance and thyroid dysfunction in dyslipidemic patients.

200 dyslipidemic patients with mean age of 49.9±14.7 years and 23 healthy non-dyslipidemic subjects with mean age of 31,4±16,9 years who have no treatment for dyslipidemia before were included in the study. The anthropometric measurements of all participants. were recorded. Blood samples were taken from them and total cholesterol, triglyseride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, free T4, TSH, uric asid, insülin, fasting plasma glucose and HbA1C levels were studied.

Total cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol levels of dyslipidemic group was significantly higher than the control group statistically (p=0,0001). HDL levels of dyslipidemic group were significantly lower than the control group (p = 0.0001). İn dyslipidemic group, Although there was a statistically significant increase in HOMA-IR, HbA1C, BMİ and uric acid levels, there was no statistically significant difference in TSH and HOMA-IR levels. İn dyslipidemic group 85 patients (42,5%) were detected who has hypertension, but in control group there was only 1 patient (4,3%) with hypertension. The frequency of hypertension between the patient and control groups were statistically significantly difference (p = 0.0001).

While evaluating dyslipidemia ,individual special conditions and concomitant diseases must be considered and lipid levels must be evaluated according to these factors. Particularly conditions which increase the risk of cardiovascular disease and / or lipid disorders should be considered.

Key words: dyslipidemia, the frequencies of endocrine disorders, atherosclerosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz gelişmiş toplumlarda görülen morbidite ve mortalitenin ana nedeni olarak önemini korumaktadır. Genel tahminlere göre 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle ateroskleroz toplam hastalık yükünün en önemli global sebebi olmaya devam edecektir (1). Ateroskleroz gelişiminde dislipideminin önemi çok iyi bilinmektedir (2,3). Serum total kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinde artma, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde azalma gibi çeşitli lipid anormallikleri koroner kalp hastalığı riskini belirgin olarak artırmaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalar aterosklerozun değiştirilebilir majör nedenlerinden birinin dislipidemi olduğunu ortaya koymuştur (3). Dislipideminin kardiyovasküler mortalite ve morbidite arttırıcı etkisi özellikle diğer risk faktörleri (obezite, hipertansiyon, diabet, aile hikâyesi, sigara, sedanter yaşam tarzı v.b.) ile birlikte olduğunda daha da artar (4).

Dislipidemi prevalansı etnik köken, genetik yapı, sosyokültürel durum ve ekonomik gelişmişliğe göre değişiklik gösterebilmektedir, ayrıca yaşam tarzı değişikliği ve beslenme alışkanlığının dislipidemi oluşumundaki etkisi ıspatlanmıştır (5). 2002 dünya sağlık raporuna göre yüksek plazma kolesterolü koroner kalp hastalıklarının %56'sından ve ölümcül olmayan serebrovasküler hastalıkların % 18'inden sorumludur (6). Türkiyede dislipidemi yaygınlığı, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve ölüm riski dünya ortalamasının üzerindedir. Bu yüksekliğin önde gelen nedenleri her iki cinsiyetteki hareketsiz yaşam tarzı, yaygın sigara kullanıcılığı ve bunlara ek olarak daha önemli olan diyabet, hipertansiyon, obezite görülme sıklığının fazla oluşu, total kolesterol /HDL kolesterol oranının yüksek oluşudur (7). Dislipidemiye eşlik eden endokrin hastalıklarla ilgili literatürde çok miktarda çalışma mevcuttur.

Kametani T ve arkadaşlarının Japonya'da Japon popülasyonunda yaptığı bir çalışmada normoglisemik 7222 olgu yaklaşık 9 yıl izlenmiştir. İzlem süresince IFG ve diabet tanısı konulanlarda yüksek trigliserid seviyeleri tespit etmelerinin ötesinde; çalışmalarında, hipertrigliserideminin IFG ve diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır (8). Diyabetik hastaların dislipidemi açısından

taranıp lipid düzeylerinin düşürülmesi için önlemler alınması kardiyovasküler olay riskini azaltmak için uygulanmalıdır (9).

Obez bireylerde dislipidemi şüphesiz ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Dislipideminin tüm kompenentlerinin aterojenik olduğu gösterilmiştir. Obez bireylerin diyet ve egzersizle normal kilolarına indirilmesi gerektiğinde ise yoğun antilipidemik tedavi almaları kardiyovasküler risklerin azaltılması için gereklidir (10).

Ürik asidin sınır üzerindeki değerlerinin, KKH riskini kadınlarda 2.2 kat, her iki cins birlikte tutulduğunda 1.83 kat artırdığı saptanmıştır. Serum ürik asid düzeylerinin ölçülmesinin yüksek riskli kişilerin takibinde faydalı olacağı düşünülmektedir (11).

Helsinki Kalp Çalışmasının plasebo kolundaki dislipidemili erkekler üzerinde antihipertansif tedavinin etkisi prospektif biçimde incelendiğinde, fatal ve fatal olmayan KKH riskinin başarılı antihipertansif tedavi gören dislipidemili erkeklerde (HDL-kolesterol ve trigliseridler üzerine yaptığı sakıncalı etkiye rağmen) yaklaşık yarı yarıya azaltılabildiği ortaya konmuştur (12).

Dislipidemi değerlendirilmesi yapılırken kişideki özel durumlar ve diğer hastalıklar dikkate alınmalı ve ölçülen lipid değerleri buna göre değerlendirilmelidir. Özellikle kardiyovaskuler hastalık riskini arttıran ve /veya lipid bozukluğu yapan durumlar dikkate alınmalıdır. Bunun yanında kullanılan ilaclara bağlı dislipidemilerde akılda tutulmalıdır (4).

Bu çalışmanın amacı dislipidemi saptanan hastalarda diabet, hipertansiyon, obezite, hiperürisemi, insülin direnci ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi endokrin hastalıkların sıklığını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Lipid Metabolizması

Lipidler, suda çözünürlükleri çok az veya hiç olmayan hidrofobik moleküllerdir ve esas olarak hücre membranlarının yapısında bulunurlar. Bununla birlikte lipidler, trigliserit formunda besin deposu olarak, steroit ve safra asitlerinin öncül molekülleri (kolesterol) olarak veya hücre içi ve hücre dışı ulak (prostaglandinler, fosfatidilinozitol. vb) olarak fonksiyon görürler (13). Lipoproteinler ise suda çözünür yapıları sayesinde, çözünürlüğü olmayan lipidlerin kan ve lenf sisteminde, hücrelere taşınmasında rol oynayan kompleks moleküllerdir (14).

2.1.1. Lipid Çeşitleri ve Yapısal Özellikleri

Yağ Asitleri

Yağ asitleri, hidrofilik terminal karboksil grubu içeren, hidrofobik hidrokarbon zincirinden oluşan amfipatik bileşiklerdir. Doymuş yağ asitleri çift bağ içermez (tüm karbon atomları hidrojen ile tamamen doymuştur). Doymamış yağ asitleri ise bir (tekli doymamış YA) veya daha fazla (çoklu doymamış YA) çift bağ içerirler. Başlıca yağ asitleri ve besin kaynakları Tablo 1' de özetlenmiştir (13).

Kolesterol

Kolesterol oldukça hidrofobik bir bileşiktir. Kolesterol 4 birleşik hidrokarbon halkasından ve 8 karbonlu dallanmış hidrokarbon zincirinden oluşur. Vücutta çok sayıda önemli fonksiyona sahiptir. Hücre membranının başlıca komponenti ve membran akışkanlığını sağlar, aynı zamanda safra asitlerinin, steroid hormonların ve D vitamininin öncül maddesidir. Dolayısıyla vücuttaki tüm hücrelere sürekli olarak kolesterol sağlanması kritik önem taşır. Plazma kolesterolünun çoğu esterleşmiş durumdadır ve bu durum yapılarını serbest kolesteroldan bile daha hidrofobik hale getirir. Hidrofobik özelliğinden dolayı kolesterol ve esterleri ya bir lipoprotein

partikülünün bileşeni olarak proteinle birlikte ya da safradaki fosfolipidler ve safra tuzları tarafından çözünmüş halde taşınmalıdır (15).

Tablo. 1: Başlıca yağ asitleri[13]. * "C" harfi sonrasındaki rakam karbon atom sayısını, ":"sonrasındaki rakam çift bağ sayısını, "Δ" çift bağın bulunduğu karbon atomunu göstermektedir.

Kimyasal İsim	Yaygın İsim	Başlıca Besin Kaynağı
Doymuş Yağ Asitleri(Çift Bağ Yok)		
C12	Laurik asit	Hindistan cevizi yağı
C14	Miristik asit	Hindistan cevizi yağı,Tereyağı
C16	Palmitik asit	Tereyağı,peynir,et
C18	Stearik asit	Sığır eti, çikolata
Tekli Doymamış Yağ Asitleri (Bir Çift Bağ)		
C18:1Δ^9	Oleik	Zeytinyağı, kanola yağı
Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (İki veya daha fazla Çift Bağ)		
Omega-6 YA		
C18:2 6 Δ^9,Δ^{12}	Linoleik asit	Gün çiçeği, mısır,soya
C20:4 6 $\Delta^5,\Delta^8,\Delta^{11},\Delta^{14}$	Araşidonik asit	
Omega-3 YA		
C18:3 3	Alfa-linoleik asit	Kanola, keten tohumu, soya
C20:5 3	Eikazopentanoik asit	Salmon, morina, uskumru, tonbalığı

Kompleks lipidler

Trigliserit (Triaçilgliserol)

Trigliseritler, 3 yağ asidi molekülü tarafından esterleşmiş gliserol molekülünden oluşur. Digliseritler (diaçilgliserol) iki yağ asiti, monogliseritler ise sadece bir yağ asiti tarafından esterleşmiş gliserolden oluşurlar. Trigliseritler indirgenmiş olduklarından metabolik enerjinin yoğun depolarıdır. Vücut lipidlerinin büyük bir kısmını trigliseridler oluşturmaktadır. Yağ asitlerinin depo şekli olan trigliseridler omurgalıların karaciğer, bağırsak ve yağ dokusu hücrelerinde aktif olarak sentez edilmektedir. Yağ hücrelerinde veya lipoproteinlerde hidrolize olduklarında, enerji kaynağı olarak serbest yağ asiti (SYA) salarlar (14).

Fosfolipidler

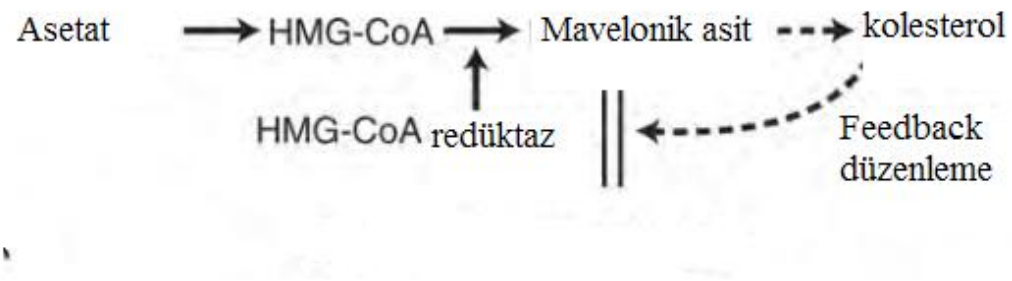
Fosfoliplerin yapısında bulunan fosfat gurubu, oluşturduğu iki ester bağından birincisini gliserol ile yaptığında gliserofosfolipidler, sfingozin ile yaptığında ise sfingofosfolipidler meydana gelmektedir. Hücresel membranların en önemli bileşiklerinden olan fosfolipidler salgı bezlerinde, plazmada, yumurta sarısında, baklagillerin tohumlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Eritrosit membran lipidlerinin %40,mitokondri iç membranının %95 kadarını oluşturmaktadır (14).

2.1.2 Kolesterol Biyosentezi

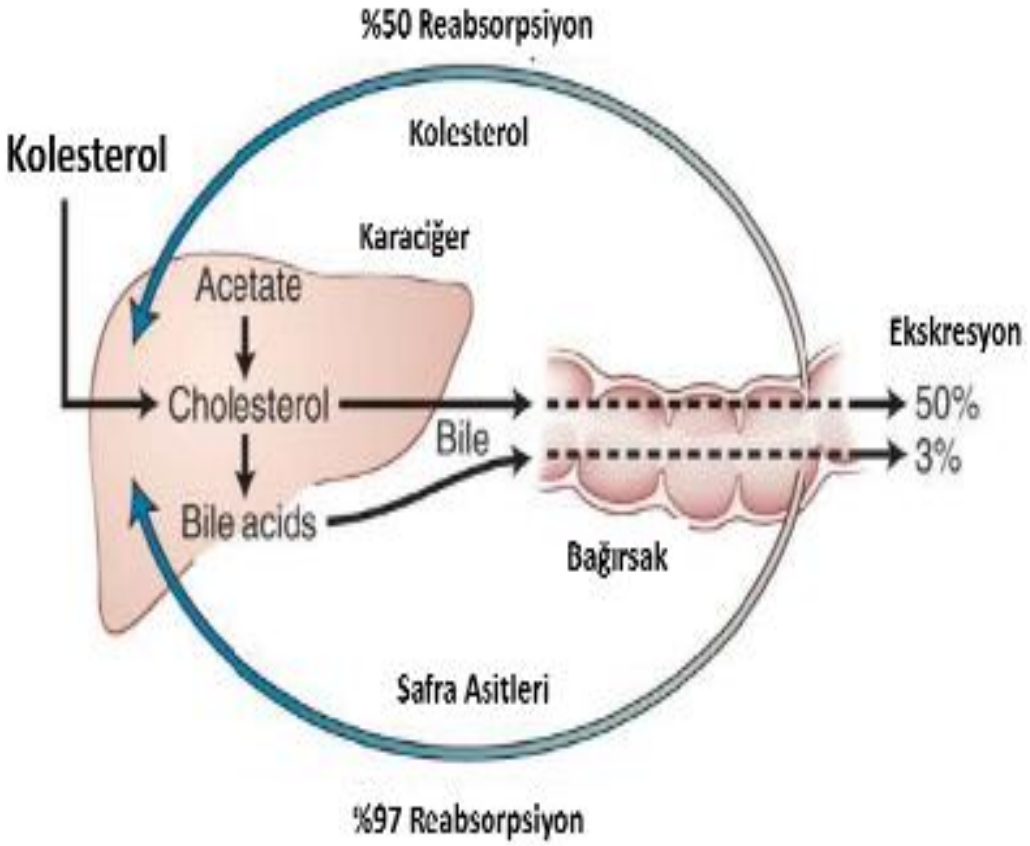
Kolesterol, diyetle veya vücuttaki hücreler tarafından sentezlenerek elde edilir. Diyetle alınan kolesterolün tamamı hayvansal kaynaklıdır Kolesterol birçok dokuda sentezlenebilir (karaciğer gonadlar, beyin, barsaklar, vb.) insanlarında dâhil olduğu birçok memelide kolesterol sentezinin yaklaşık %10-20 ‘si karaciğerde gerçekleşir. Kolesterol biyosentezi, asetat molekülü ile başlar. Üç asetat molekülünün birleşmesiyle HMG CoA sentaz enzimi sayesinde, 3-hidroksi-3-metilgtlutaril koaenzim-A (HMG-CoA) oluşur. Sonraki basamakta HMG-CoA redüktaz enzimi sayesinde oluşan mevalonik asit, bir dizi reaksiyon sonrasında kolesterole dönüştürülür (Şekil1).

Kolesterol biyosentezinin düzenlenmesinde anahtar (hız kısıtlayıcı) basamak HMG-CoA redüktaz enzimin katalizlediği reaksiyondur. Bu enzimin yarışmalı inhibitörü olan statinler kolesterol biyosentezini inhibe ederek, plazma kolesterol seviyelerinde düşüklüğe neden olurlar. Ayrıca hücresel kolesterol miktarı ile ters orantılı olarak feedback mekanizmasıyla, enzim aktivitesinde değişiklikler gözlenir. Kolesterolün halka yapısı insanlarda karbondioksit ve suya katabolize edilemez, daha ziyade tüm sterol halkası olarak safraya veya safra asidine dönüştürülerek intestinal sistemden atılmaları gereklidir. İntestinal sisteme salınan kolesterolün yaklaşık %50’si geri emilerek tekrar karaciğer sirkülasyonuna girer, geriye kalan kısmı ise feçes ile atılır. Salgılanan safra asitlerinin hemen hemen tamamı (%97), intestinal sistemden tekrar geri emilerek, karaciğere taşınır. Kolesterol ve safra asitlerinin, karaciğer ve

intestinal sistem arasındaki bu döngüsü **enterohepatik dolaşım** olarak adlandırılır (Şekil 2). Geri emilen kolesterol ve safra asitleri karaciğerde, kolesterol ve safra asitlerinin "de novo" sentezini düzenler. Örneğin, karaciğere dönen safra asitlerinin miktarında azalma olduğu durumlarda (Safra bağlayıcı reçine tedavisi alanlarda), kolesterolün safra asitlerine dönüşümü arttırılarak safra asit sentezi arttırılmış olur. Kolesterolun safra asitlerine dönüşümünde rol oynayan ve bu dönüşümde anahtar(hız kısıtlayıcı) basamak olarak bilinen aşama, **kolesterol 7α-hidroksilaz**'ın katalizlediği, serbest kolesterolün 7α-hidroksikolesterole çevrildiği aşamadır. Bu basamak resirkülasyondaki safra asit miktarıyla ters orantılı feedback mekanizmasıyla etkinlik gösterir. Bu enzim ve HMG-CoA redüktaz sıkı bir ilişki içinde çalışırlar ve aktiviteleri paralellik gösterir (13).



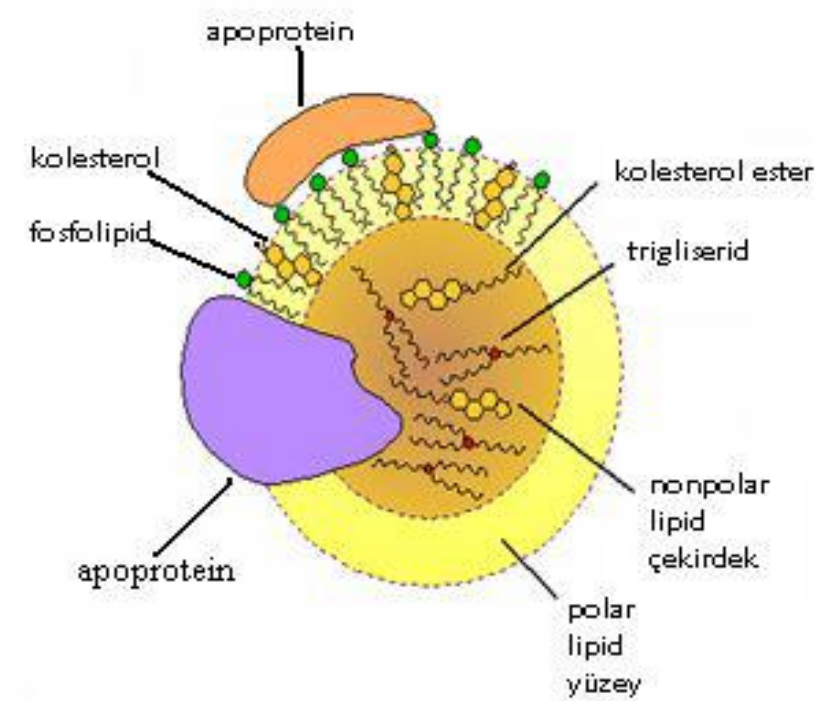
Şekil 1. Kolesterol Biyosentezi ve Düzenlenmesi (13).



Şekil 2. Enterohepatik dolaşım (13).

2.2 Lipoprotein Metabolizması

Lipoproteinler, hidrofobik bir lipid merkez (trigliserid veya kolesterol esteri) ve etrafında hidrofilik bir kılıftan (fosfolipidler, serbest kolesterol ve apolipoproteinler) meydana gelen partiküllerdir. Lipoprotein'in yapısı Şekil 3'te gösterilmiştir. Bu partiküllerin bir araya gelmesinde non kovalan bağlar rol oynamaktadır. Kolesterol ve diğer lipidlerin kanda taşınması, plazma lipoproteinleri ile olmaktadır. Lipoproteinler ayrıca yağda eriyen vitaminler (A,D,E ve K), ilaçlar (Probukol, Siklosporin vb.), bazı virüsler ve bazı antioksidan enzimleri (Paraoksanaz, Trombosit kökenli aktive edici faktör, Hidrolaz) gibi birçok maddeyi taşırlar (13,14).



Şekil 3. Lipoprotein yapısı (3).

Lipoproteini oluşturan protein ve lipidlerin suyu seven (hidrofil) kısımları lipoproteinin dış yüzeyini kaplarken, suyu sevmeyen (hidrofobik), yani lipid kısımları onun iç kısmında gömülüdürler. Lipoproteinlerin ortasında ise başlıca, nötral lipidler olarak tabir edilen, kolesterol esterleri ve trigliseritler bulunur (13). Lipoproteinlerin yapısındaki bu özellik sayesinde partikül sulu ortamda çözünebilir haldedir. Triaçilgliserol ve kolesterol ya diyet yoluyla alınan ya da endojen sentezlenen lipoproteinler tarafından taşınır. lipoprotein partikülleri lipidleri ve apoproteinleri kendi aralarında devamlı olarak değiş tokuş ederler bu yüzden her partikül sınıfının mevcut apolipoprotein ve lipid içeriği bir dereceye kadar varyasyon gösterebilir (15).

Plazma lipoproteinleri rölatif yoğunluklarına göre 5 major sınıfa ayrılırlar(Tablo 2). Şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinlerb (VLDL),orta dansiteli lipoproteinler(IDL),düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler. Her bir lipoprotein sınıfı dansite, boyut, elektroforez sırasındaki göç ve protein yapısına göre değişiklik gösteren bir partikül ailesini oluşturur. Lipoprotein dansitesi her partiküldeki lipid ve protein miktarına göre belirlenir. HDL en küçük ve en

yoğun lipoprotein iken, şilomikronlar ve VLDL en büyük ve en az yoğunluğu olan lipoprotein partikülleridir. Trigliseridlerin çoğu şilomikronlarla veya VLDL ile kolesterolün çoğu LDL ve HDL ile kolesterol esterleri şeklinde taşınır (16).

Tablo.2: Lipoproteinlerin Fiziksel ve kimyasal özellikleri (63).

Lipoprotein	Yoğunluk (g/ml)	Çap (nm)	Trigliserit (%)	Kolesterol Esteri (%)	Serbest Kolesterol (%)	Fosfolipid (%)	Apolipoprotein (%)
Şilomikron	<0,94	75-1200	86	3	2	7	2
VLDL	0,94-1,006	30-80	55	12	7	18	8
IDL	1,006-1,019	25-35	23	29	9	19	19
LDL	1,019-1,063	18-25	6	42	8	22	22
HDL	1,063-1,210	5-12	4	15	4,5	34	47,5

2.2.1 Apolipoproteinler

Lipoproteinlerin protein kısmına Apolipoproteinler veya apoprotein adı verilmektedir. HDLyapısında 50-60, şilomikronlarda ise %1 oranında apolipoprotein bulunmaktadır. Plazma lipidlerinin çözünür hale gelmelerini sağlayan ve Lipoproteinlerin metabolizmasıyla ilgili anahtar enzimlerin (lipoprotein lipaz ve LCAT)tepkime hızlarını düzenleyen apoproteinler lipoprotein reseptörleri için ligand(Apo b 100,LDL reseptörü için ligand) görevi yapmaktadır (14).

Lipoprotein metabolizmasının ve lipid anormalliklerinin eşlik ettiği hastalıkların anlaşılabilmesi için, her bir apolipoproteinin lipid metabolizmasındaki rolünün bilinmesi gerekir. Bilinen apolipoproteinin genel özellikleri ve başlıca fonksiyonları Tablo 3' te özetlenmiştir (13).

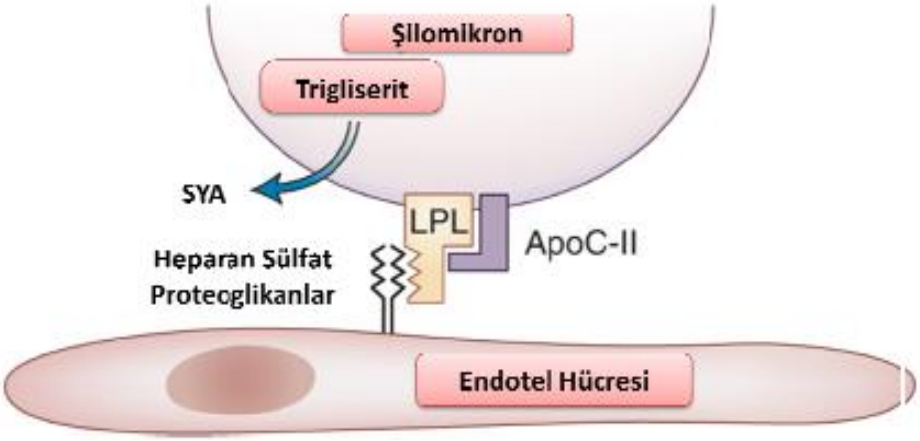
Tablo.3: Apolipoproteinlerin genel özellikleri ve başlıca fonksiyonları (63).

Apolipoprotein	Sentez Yeri	İlişkili Olduğu Lipoprotein	Esas Fonksiyonları
A-I	Karaciğer, İnce bağırsak	Şilomikron, HDL	LCAT aktivatörüdür. Periferik dokudan HDL'ye kolesterol aktarımını sağladığı düşünülmektedir.
A-II	Karaciğer	HDL	Hepatik Lipaz aktivatörüdür.
A-IV	İnce bağırsak	HDL	Lipoprotein lipaz ve Lesitin kolesterol açil transferaz aktivatörüdür.
B-48	İnce bağırsak	Şilomikron	Şilomikronun yapısal komponentidir. Şilomikronun paketlenip ince bağırsaktan salgılanmasını sağlar.
B-100	Karaciğer	VLDL, IDL, LDL	VLDL'nin yapısal komponentidir. LDL reseptör ligandıdır.
C-I	Karaciğer, AC, Deri, Dalak	Şilomikron, VLDL, HDL	LCAT aktivatörüdür. Hepatik lipazı inhibe eder ve lipoprotein lipazı aktive eder.
C-II	Karaciğer, İnce bağırsak	Şilomikron, VLDL, HDL	Lipoprotein lipazı aktive eder ve bu enzimin esas kofaktörüdür.
C-III	Karaciğer, İnce bağırsak	Şilomikron, VLDL, HDL	Lipoprotein lipazı ve hepatik lipazı inhibe eder. Kolesterol ester transfer proteinini aktive ettiği düşünülmektedir.
E	Karaciğer, Beyin, Deri, Dalak	Şilomikron, VLDL, HDL	Şilomikron ve VLDL kalıntılarının karaciğere alınmasını sağlayan reseptörün ligandıdır.
(a)	Karaciğer	Lipoprotein(a)	Lipoprotein(a)'nın yapısal komponentidir. Plazminogenin inhibitörü olduğu düşünülmektedir.

2.2.2 Lipoprotein Metabolizmasındaki Başlıca Enzim ve Taşıyıcı Proteinler

Lipoprotein Lipaz

İnsan LPL enzimi, 448 aminoasitten oluşan yaklaşık 50 kd'luk bir proteindir. Adiposit, iskelet ve kalp kasındaki miyositler ve makrofajlardan sentezlenir ancak hepatositlerden sentezlenmez. LPL sentezlendikten sonra doku kapiller endoteline ulaşır, burada heparan sülfat proteoglikan(HSPG) yapılarına tutunur, dolaşımdaki VLDL ve şilomikronlarda bulunan apo CII sayesinde aktive olan LPL, bu lipoproteinlerin TG içeriklerini hidrolize eder, açığa çıkan SYA'leri hücre içine alınır. (Şekil 4). Yağ asitleri adipoz dokuda TG olarak depolanır, kaslarda enerji kaynağı olarak kullanılırken karaciğer hücrelerinde VLDL yapısına girmek üzere trigliserid sentezi için kullanılır (13).



Şekil 4. Lipoprotein lipaz enzimi (1).

Aktif LPL dimer formundadır. Kristal yapısı tam olarak bilinmemekle birlikte, yapısı daha iyi bilinen ve bir serin proteaz olan pankreatik lipaz ile yüksek derecede homoloji gösterir. LPL enziminin beş adet fonksiyonel bölgesi bulunur. Bunlar endoteldeki HSPG ile etkileşen heparin bağlayıcı, lipid bağlayıcı, LPL için esansiyel olan kofaktör apo CII bağlayıcı, LDL reseptor ilişkili protein (LRP) bağlayıcı ve hidrolizin gerçekleştiği katalitik bölgelerdir (13).

Hepatik lipaz

Hepatik lipaz, 477 aminoasitten oluşan yaklaşık 53 kd'luk bir proteindir. Pirimer olarak bir fosfolipaz olan hepatik lipaz, aynı zamanda trigliserit hidrolaz aktivitesine de sahiptir. Karaciğerde sentezlenir ve esas olarak karaciğer endoteli ve "disse" alanındaki HSPG'lara bağlı olarak bulunur. Hepatik lipaz karaciğerden adrenal, over ve testis endoteline taşınarak, lipoproteinlerden bu organların ihtiyaç duyduğu lipidlerin sunulmasında görev yapar. Aktivitesini androjenler arttırırken, östrojenler azaltır.

Hepatik lipazın lipoprotein metabolizmasında birçok görevi vardır. Bunlardan ilki, trigliserit ve şilomikron kalıntılarının son işlemi olan yüzeyindeki fazla fosfolipidlerin hidrolizi, ikinci görevi IDL'nin LDL' ye dönüşüm sürecini tamamlaması, üçüncü önemli görevi olarak da HDL2'den TG ve fosfolipidleri uzaklaştırarak HDL3'e

dönüşüm sürecine katılmasıdır. Yüksek hepatik lipaz aktivitesi, düşük HDL düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (13).

Lesitin: Kolesterol Açiltransferaz

LCAT, plazmada HDL ile birlikte dolaşır. Serbest kolesterolün esterleştirilmesinde rol alır. Enzim, fosfatidilkolinden aldığı uzun zincirli yağ asitlerinin, kolesterolün 3. pozisyondaki hidroksil grubuna eklenmesini katalizler. İnsan plazmasındaki kolesterol esterlerinin büyük bölümü LCAT aktivitesiyle oluşmaktadır. LCAT'in en önemli substrat'ı küçük HDL partikülüdür, daha az oranda olmakla birlikte LDL de LCAT için substrat görevi yapar (13).

Kolesterol Ester Transfer Proteini

Kolesterol ester transfer proteini (CETP), büyük HDL partiküllerindeki kolesterol esterlerinin özellikle VLDL ve IDL' ye taşınmasında rol alırlar. CETP lipid metabolizmasında çok önemli yere sahiptir, ateroskleroza direnç veya yatkınlıkla doğrudan ilişkilidir. İnsan ve primat plazmalarında anlamlı derecede bulunan CETP enzim aktivitesi, HDL'de bulunan kolesterol esterlerini düşük dansiteli lipoproteinlere aktarır, bu lipoproteinlerde LDL reseptör yoluna girerek uzaklaştırılır. Öte yandan sıçan, fare ve kopeklerde CETP aktivitesi yoktur, HDL kolesterolleri, apoE aracılı olarak direk karaciğerden uzaklaştırılır ve plazmalarında çok düşük LDL düzeyleri vardır, dolayısıyla ateroskleroza karşı oldukça dirençlidirler. Yani yüksek CETP aktivitesi aterosklerozu hızlandırmaktadır. Bu örnekler ışığında CETP inhibisyonunun bazı hiperlipidemilerin tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (13).

2.2.3. Plazma lipoproteinleri

Şilomikronlar:

Barsak hücresinde yağ asitleri ve monogliseridlerden sentezlenir. Temel işlevleri diyetle alınan yağların çevre dokulara taşınmasını sağlamaktır. Ekzojen lipid

transportunda görev alan esas partiküllerdir. İçeriğinin %90'ını trigliseridler, kalanını ise fosfolipid, kolesterol, kolesterol esterleri ve apolipoproteinler oluşturur. Şilomikronlardaki trigliseridlerin yağ asidi içeriği diyetteki yağların yağ asidi içeriğini yansıtır. Başlıca apolipoproteini apo B-48'dir. Trigliseridler ve kolesterol esterlerinden şilomikronları sentezleyen barsak mukoza hücreleri bu lipoproteinleri barsak lenfatiklerine salgılar. Barsak lenfatiklerinden duktus torasikus aracılığıyla sistemik dolaşıma giren şilomikronlar bu geçiş sırasında HDL'den apo C-II'yi alırlar. Lipoprotein lipazın aktivatörü olan apo CII'yi kazandıktan sonra şilomikronların çekirdeğindeki trigliseridlerin hidrolizi başlar. Şilomikronlardaki trigliseridlerin ayrılması ile oluşan şilomikron artıkları kolesterolden zenginleşmiştir. Bu artıklar karaciğer tarafından spesifik reseptörlerce alınır. Şilomikronlardan serbestleşen yağ asidleri de kaslar ve yağ dokusu tarafından kullanılır (17).

VLDL

Karaciğerde sentezlenen trigliseridden zengin bir lipoproteindir. Taşıdığı trigliserid endojen trigliseriddir. Kolesterol içeriği şilomikrona göre daha fazladır. Yüzeyinde apo B ve apo E bulunur. VLDL partikülleri dolaşırken HDL'den kolesterol esterlerini, apo C ve apo E'leri alırlar. Böylece olgun VLDL'ye dönüşürler. Endotel yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz, dolaşan olgun VLDL'den yağ asitlerini serbestleştirir. Böylece VLDL giderek küçülür ve VLDL artıklarına dönüşür. Trigliseridlerin kaybı yanında VLDL'nin yüzey kolesterolü, fosfolipidleri ve apoproteinleri de HDL'ye transfer olur. Lipoprotein lipaz ve kısmen hepatik lipazın etkisi ile LDL teşekkül eder. VLDL'nin yaklaşık yarısı VLDL artıkları veya IDL seklinde karaciğer tarafından alınarak plazmadan temizlenir, yarısı da hepatik lipaz etkisi ile LDL'ye dönüşür. Bu dönüşümü LDL'nin üretimi ve katabolizmasına etkisi olan faktörler belirler. Lipoprotein lipaz eksikliği veya apoprotein C-I, C-III ve E düzeylerindeki artış LDL sentezini azaltır (17).

IDL

Plazma konsantrasyonu çok düşüktür. VLDL metabolizmasında bir ara ürün olarak tanımlanır. Karaciğer tarafından temizlenir ya da hepatik lipazın etkisi ile LDL'ye dönüşerek katabolize olur (17).

HDL

En küçük lipoprotein partikülüdür. Lipid içeriği kadar protein içeriği de bulunur. Başlıca apolipoproteinleri apo A-I ve A-II'dir. Dolaşımda HDL partikülleriyle birlikte dolaşan lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT)'ın etkinleşmesinde apo A-I çok önemlidir. Karaciğer ve bağırsakta üretilen HDL olgunlaşmamış bir şekilde dolaşıma verilir. Plazmada dolaşırken hücre membranlarından serbest kolesterolü alarak olgunlaşmaya başlar. Böylece reverse kolesterol transportuna da başlamış olur. HDL partikülüne alınan kolesterol LCAT enzimi katalizörlüğünde esterleştirilir, böylece HDL'ye daha fazla serbest kolesterol girişi mümkün olur. Kolesterol esterleri lipoproteinin çekirdeğine girerek HDL3 denilen partikülü meydana getirir ve bu partikül kolesterol ester içeriğini giderek arttırarak boyutu daha büyük olan HDL2'ye dönüşür. Dolaşımda apoE'nin taşınmasını sağlayan partikül ise HDL1 olarak adlandırılır. Karaciğerde hepatik lipaz HDL2'nin trigliseridlerini ve fosfolipidlerini hidrolize ederek HDL3 haline dönüştürür. HDL2'deki kolesterol esterleri VLDL'deki trigliseridlerle kolesterol ester transferaz proteini (CETP) aracılığı ile değiş tokuş edilir. Trigliseridden zengin içeriğe dönüşen HDL2 karaciğerde tekrar hidrolize olarak HDL3'e dönüşür ve döngüsü tamamlanır. Böylece kolesterolü çevresel hücrelerin membranlarından ve diğer lipoproteinlerin yüzeylerinden toplayıp karaciğere taşıma işlevini gerçekleştirmiş olur (17).

LDL

Plazmadaki majör kolesterol taşıyan lipoproteindir. Merkezinde tamamen kolesterol esteri içerir ve yüzeyinde de sadece apo B-100 bulunur. Plazmadaki toplam kolesterolün % 70'i LDL'de bulunur. Esas olarak VLDL ve IDL katabolizması sonucu oluşur. Trigliseridden zengin lipoproteinler CETP aracılığıyla LDL çekirdeğindeki lipid

kompozisyonunu etkiler. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artması şilomikron ve VLDL ile LDL arasında kolesterol esterleri ile trigliserid değişiminin fazla olmasına yol açar. Böylece trigliserid içeriği artan LDL hepatik lipaz ve kısmen de lipoprotein lipaz etkisi ile hidrolize olarak daha aterojen olan küçük ve yoğun bir molekül halini alır. Dolaşımdaki LDL'nin %75'i karaciğere, geri kalanı karaciğer dışı dokulara geçer. Karaciğere geçiş LDL reseptörü aracılığı ile olur. Bu yüzden LDL konsantrasyonu için reseptör sentez hızı anahtar rol oynar. Reseptörle birlikte hücre içine alındıktan sonra lizozomlarda apo B-100 aminoasitlerine hidrolize olur, kolesterol esterleride serbest kolesterol haline hidrolize olur. Hücre içinde serbest kolesterol birikmesi geri bildirimle hem LDL reseptör sentezini hem de kolesterol sentezini yavaşlatır. Kolesterol sentez hızının azaltılması HMG Co-A redüktaz aktivitesinin azaltılması ile olur. LDL yapımının miktarı karaciğerin aldığı VLDL artıkları ile VLDL yapım hızı arasındaki fark ile belirlenir. Kalan VLDL artıkları LDL'ye döner. LDL düzeyleri karaciğer veya diğer dokuların LDL klirens hızına da bağlıdır (17).

Lipoprotein (a)

LDL benzeri bir partikül olup, kolesterol, fosfolipid ve trigliserid kompozisyonları ile apo B 100 ve apo (a) kısımlarından meydana gelir. Ateroskleroz oluşumu ile yakından ilgilidir (18).

2.2.4 Lipoproteinlerin Metabolik Yolu

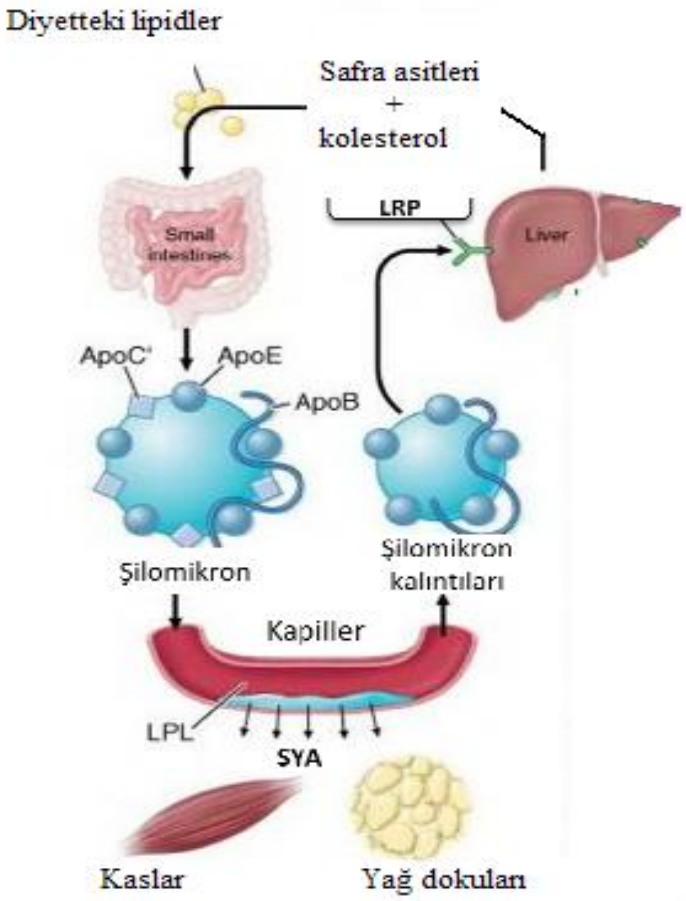
Ekzojen yol

Önemli miktarlarda kolesterol ve trigliseridlerden oluşan hayvan ürünleri çoğu insan tarafından düzenli olarak yenir. Diyetteki yağlar barsakta serbest kolesterol ve yağ asitlerine parçalanır ve bunlar hücre membranı üzerinden enterosite taşınır (şekil.5). Burada kolesteril esteri ve trigliseridlere tekrar esterleştirilir ve daha sonra apo B48'e paketlenir. Bu partiküller torasik kanal yolu ile plazmaya erişir ve kısmen HDL'den transfer yolu ile diğer apoproteinleri edinir. Bu matür şilomikronlar periferik dokulara doğru gider. Adipoz doku ve kas gibi dokulardaki kapiller endotelyuma bağlı olan LPL

şilomikronların üzerindeki apo CII tarafından aktive edilir ve trigliseridlerden LPL tarafından hidroliz edilen yağ asitleri serbestleşip depolamak için yağ dokusuna ya da enerji için kasa nakil edilir. Bu süreç HDL ‘de taşınan ve LDL ile trigliseridden zengin lipoprotein olan apo AV’ye de ihtiyaç duyar.

Trigliseridin progresif hidrolizi şilomikronları şilomikron kalıntılarına dönüştürür. Bunlar kolesteril esterleri bakımından zenginleşmiştir. Şilomikron kalıntıları karaciğerde Apo E: LRP, LDLreseptörü ve hücre yüzeyi glikozaminoglikanlar bağlayan maddeler tarafından uzaklaştırılır. Şilomikronlar büyüktür ve ateroskleroza katkı yapmaları olasılığı düşüktür. Şilomikron kalıntıları aterosklerotik lezyonun major lipid bileşeni olan kolesteril esterlerinden zengindir ve makrofajlar tarafından alındıkları subendotelyal boşluğa girecek kadar küçüktürler. Kalıntılar aterojeniktir bu da aterosklerotik lezyonların postprandiyal halde progresyon göstereceği fikriyle uyumludur. Açlık lipoproteinlerinin ölçümüne odaklanan güncel uygulamalarda bu faktörün morbiditeye katkısı incelenmektedir (19).

Sonuçta 12 saatlik bir açlıktan sonra, şilomikron metabolizması bozuk olan bireyler hariç, kanda çok az bir miktarda şilomikron kalır (16).

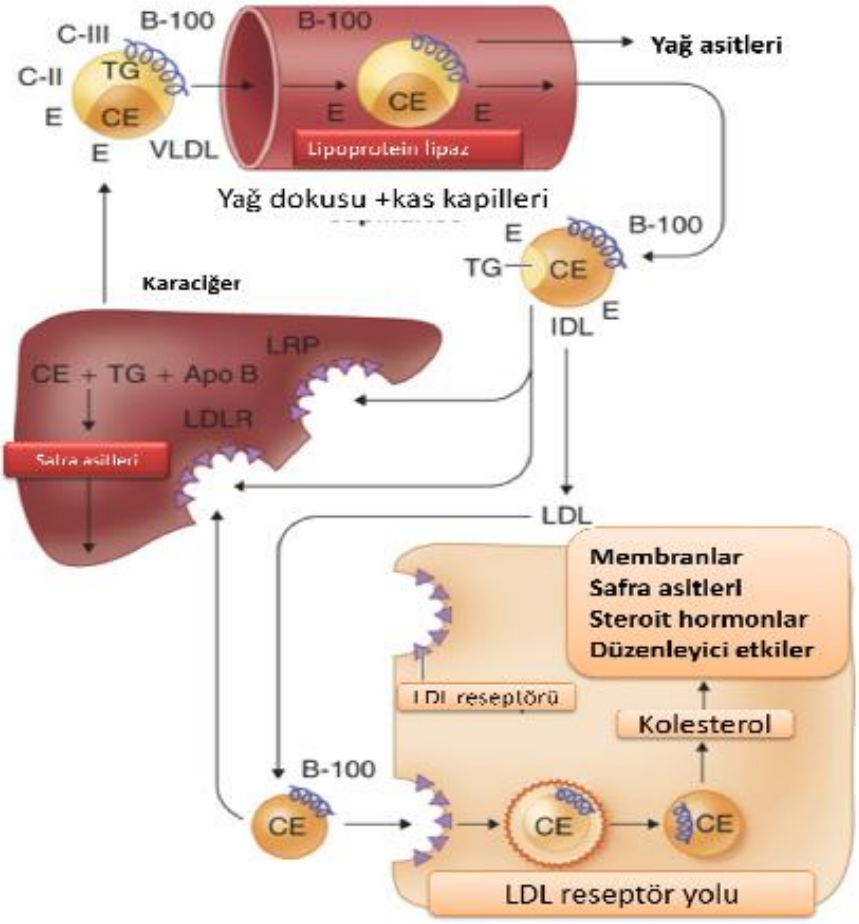


Şekil 5. Eksojen lipid metabolizması. Eksojen yolak diyetteki lipidleri perifere ve karaciğere taşır (16).

Endojen yol

Karaciğerde biriken yağlar bileşik lipid türlerine metabolize edilir, kolesteril esteri ve trigliseridler olarak tekrar esterleştirilir veya hepatositlerde depolanır ya da lipoproteinler olarak gönderilir (Şekil 6). Endojen yolak VLDL'nin hepatik sekresyonu ve IDLve LDL'ye metabolizmasını içerir. VLDL partiküller, protein kompozisyonu olarak şilomikronlera benzer, ancak apoB-48 den ziyade apoB100 içerir ve kolesterol/triglisrid oranı daha yüksektir. VLDL nin trigliseridleri başlıca uzun zincirli yağ asitlerinin esterleşmesinden oluşur. Yeni oluşan VLDL partikülünün diğer bileşenleri(apoB-100,kolesterol esterleri, fosfolipidler ve vitamin E) ile birlikte hepatik trigliseridlerin paketlenmesi için enzim mikrozomal transfer proteininin (MTP) etkisi

gerekir. VLDL, plazmaya sekrete edildikten sonra multipl apoE ve C serisi apolipoproteinlerinin kopyasını kazanır. VLDL trigliseridleri başta kas ve yağ dokusunda LPL'ye hidrolize edilir. VLDL artıkları tekrar bir hidrolize girerler ve boyutları küçülerek, benzer miktarlarda kolesterol ve trigliserid içeren IDL'ye dönüşür. Karaciğer, apoE ye bağlanmak suretiyle LDL reseptör aracılı endositoz aracılığı ile VLDL artıklarını uzaklaştırır. Geriye kalan IDL hepatik lipaz ile yeniden yapılandırılarak LDL'ye dönüştürülür; bu süreç sırasında, partiküldeki trigliseridlerin çoğu hidrolize edilir ve apoB100 hariç tüm apolipoproteinler diğer lipoproteinlere taşınır. LDL içersindeki kolesterol, bireylerin çoğunda plazma kolesterolünün %70 ini oluşturur. Kandaki LDL'nin yaklaşık %70 i karaciğerde LDL reseptör aracılı endositoz ile temizlenir. Lipoprotein(a) lipid ve protein kompozisyonu olarak LDL ye benzer, ancak apoprotein (a) olarak adlandırılan ilave bir protein içerir. Apo (a) karaciğerde sentezlenir ve bir disülfid bağı ile apoB-100 'e bağlanır. Lp (a) nın hangi mekanizma ile dolaşımdan temizlendiği bilinmemektedir.(16)



Şekil 6. Endojen lipid metabolizması (19).

HDL ve tersine kolesterol taşınması

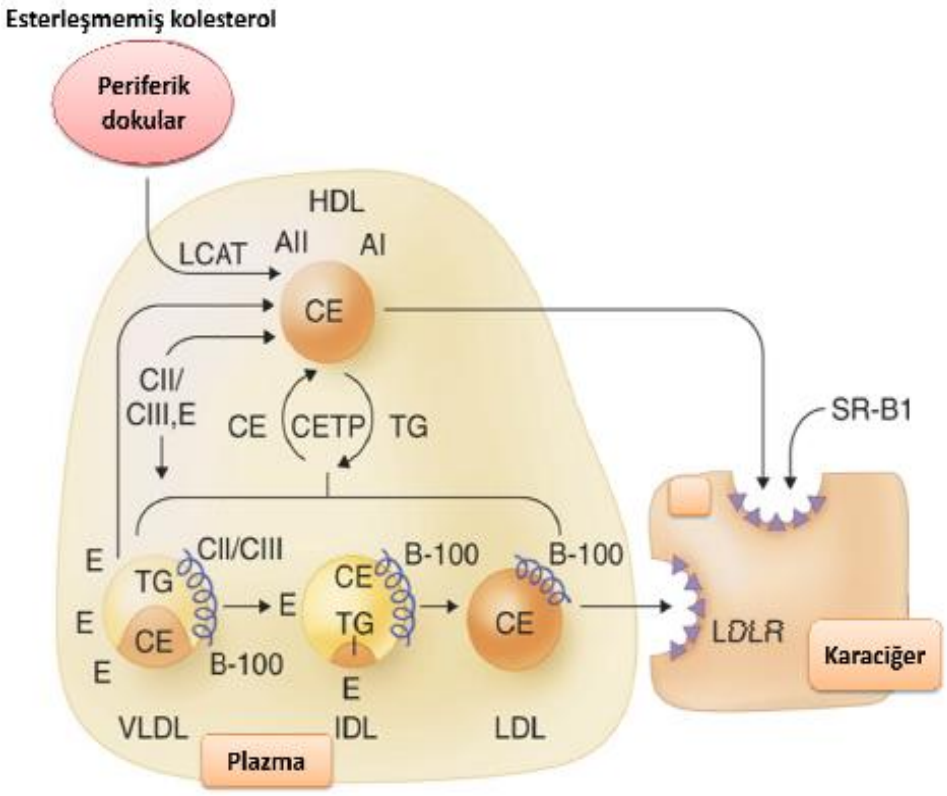
Tüm nükleuslu hücreler kolesterolü sentez ederler, ancak sadece hepatositler etkili bir şekilde metabolize eder ve vücuttan ekskrese eder. Kolesterol eliminasyonun esas yolu, ya direkt olarak ya da safra asitlerine dönüştürüldükten sonra safra ile atılımıdır. Periferik hücrelerdeki kolesterol, revers kolesterol transport olarak adlandırılan HDL-aracılı bir proses ile periferik hücrelerin plazma membranlarından karaciğere taşınır (Şekil 7).

Yeni oluşan HDL partikülleri ince barsak ve karaciğerde sentezlenir. Yeni oluşan diskoid HDL partikülleri apoA-I ve fosfolipidleri içerir, ancak hızla periferik dokulardan membran protein ATP-bağlayıcı kaset protein A1 (ABCA1) tarafından

transport ile esterleşmemiş kolesterolleri ve ilave fosfolipidleri alır. HDL partikülü ile birleşince, kolesterol HDL ile ilişkili bir plazma enzimi olan lesitin-kolesterol açiltransferaz (LCAT) ile esterleştirilir. HDL daha çok kolesterol esteri kazandıkça sferik bir hale gelir ve ilave apolipoproteinler ve lipidler, lipoliz srasında şilomikronların ve VLDL nin yüzeyinden partiküllere transfer edilir.

HDL kolesterol hem direkt hemde indirekt yolakla hepatositlere transfer edilir. HDL kolesteril esterleri, kolesteril ester transferaz (CEPT) ile trigliserid karşılığında apoB içeren lipoproteinlere transfer edilir. Kolesteril esterleri daha sonra LDL reseptör aracılı endositoz ile dolaşımdan uzaklaştırılır. HDLkolesterol ayrıca lipidlerin hücrelere selektif transferine aracılık eden bir hücre yüzeyi reseptörü olan skavenjır(yakalayıcı) reseptör sınıf BI (SR-BI) ile hepatositlerden direkt olarak da alınabilir.

HDL partikülleri lipidleri ve proteinleri lipoproteinlere ve hücrelere transfer ettikçe kapsaplı bir yeniden yapılanma içine girerler. Örneğin, CETP-aracılı lipid değişimi sonrası trigliseridden zengin HDL, daha küçük HDL partikülleri oluşturmak için trigliseridleri ve fosfolipidleri hidrolize eden hepatik lipaz için bir subustrat haline gelir (19,16).



Şekil 7. Ters kolesterol taşınması ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) metabolizması (19).

2.3.Dislipidemi

Dolaşımdaki yağların miktarlarının anormal olması durumudur. Dislipidemi'den korkulan aterosklerozis ve buna bağlı olarak gelişen makrovasküler hastalık riskidir(18). Bir başka tanımlamaya göre Dislipidemi, vücutta dolaşan tüm lipoproteinlerin metabolizmasında oluşan kalitatif ve kantitatif bozukluklar olarak tanımlanabilir. Lipoproteinlerin içerikleri vücutta sürekli olarak değişim halindedir ve bunlarla İlişkili fenotipler büyük bir heterojenite gösterirler. Yapı, işlev, denetim ve ilişkili fenotiplerinde büyük çeşitlilik görülen bu partiküllerle ilintili genetik mekanizmalar da bir o kadar karmaşa içermektedir (20). Dislipidemisi olanlarda, olmayanlara göre 15 yıl içersinde makrovasküler hastalık riski 8 kat daha fazladır (18).

2.3.1.Sınıflandırma

Dislipidemiler, kavramsal olarak primer (genetik lipoprotein bozuklukları) ya da sekonder (eşlik eden hastalıklara bağlı) olarak sınıflandırılmaktadır. Genetik lipoprotein bozukluklarının tanısı sekonder nedenlerin dışlanmasıyla konulmaktadır. Yetişkinlerde, sekonder hiperlipideminin en önemli nedenleri, diyet, alkol alımı, oral kontraseptif, metabolik sendrom ve ilişkili hastalıklar ve farmakolojik ajanlardır (ör: tiyazid diüretikler, steroidler ve beta-blokerler). Sekonder dislipidemi, en sık birden çok metabolik anormalliğin (abdominal obezite, yüksek kan basıncı, bozulmuş glukoz toleransı) beraber olduğu 'metabolik sendrom' hastalarında gözlenmektedir (21).

2.3.2.Primer dislipidemiler

Pirimer dislipidemiler, farklı fenotipleri içeren çok heterojen bir "hastalıklar" grubudur ve kalıtım biçimleri de birbirinden farklılık göstermektedir. Söz konusu fenotipler, monogenik kalıtım gösteren sendromlar veya poligenik kalıtım gösteren multifaktöriyel hastalıklar olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Primer dislipidemi fenotiplerinin homojen gruplar halinde etiyolojilerinin anlaşılması için sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur. Frederickson sınıflandırma sistemi, bu sınıflandırma sistemlerinden en önemlisidir ve genel olarak kabul görmektedir (Tablo4). Bu sınıflandırma sistemi, lipoprotein, kolesterol ve trigliserid kan düzeylerini göz önünde bulundurur. Frederickson fenotipleri I, IIa, IIb, III, IV ve V olarak sınıflandırılırken, bu fenotipler yine hiperkolesterolemi (IIa), kombine hiperlipidemi (IIb, III, IV) ve hipertriglisemi (I, V) olarak gruplandırılır.

Ailevi şilomikronemide (I) kalıtımın otozomal resesif olduğu, hiperkolesterolemilerin (FH) (IIa), otozomal dominant veya resesif geçiş gösterdiği saptanmıştır. Ailevi kombine hiperlipidemilerin (FCH) (IIb) kalıtsal geçişin yüksek penetranslı otozomal dominant ve/veya poligenik olduğu düşünülmektedir. Disbetalipoproteinemi (III), primer hipertriglisemi (IV) ve miks hiperlipidemilerde ise poligenik kalıtım söz konusudur ve pek çok aday genin varlığı söz konusudur (20).

Tablo.4: Primer dislipidemilerin sınıflandırılması ve kalıtım biçimleri (21).

Fenotip	En yüksek plazma lipoproteini	En yüksek plazma lipidi	Buzdolabında tutulduktan sonra plazmanın görünümü	Oluşum mekanizması
Tip I	Şilomikronlar	Trigliserid	Krema tabakası, altı berrak	Lipoprotein Lipaz eksikliği
Tip IIa	LDL	Kolesterol	Berrak	Ailesel hiperkolesterolemi
Tip IIb	VLDL + LDL	Trigliserid ve kolesterol	Genellikle berrak	Ailesel kombine hiperlipidemi
Tip III	Artıklar (β-VLDL)	Trigliserid ve kolesterol	Bulanık	Tip III hiperlipoproteinemi
Tip IV	VLDL	Trigliserid	Bulanık	Ailesel hipertrigliseridemi
Tip V	VLDL + Şilomikron	Trigliserid ve kolesterol	Krema tabakası, altı bulanık	Apo-CII eksikliği

Ailevi Şilomikronemi:

HLP tip I sınıflamasında incelenen monogenik şilomikronemi 1/105 sıklıkta görülür. Diyet kökenli yağ bağırsaklardan alınır ve trigliserid halinde şilomikronlarda taşınır. Kana karışan şilomikronlar, taşıdıkları ApoCII lipoprotein lipaz (LPL) tarafından tanındığında, parçalanmaya başlarlar. Şilomikron parçacıkları bu süreç bozuk veya yetersiz olduğunda plazmada birikir ve hipertrigliseridemi oluşmasına (normalin 10-100 katı) yol açar (13). ApoCII, APOPAV, LMFl ve GPIHBP1 genlerindeki işlev kaybına yol açan mutasyonların homozigot olarak taşınmasıyla ailevi şilomikronemi oluştuğu saptanmıştır (12). Bu hastalıkta, akut pankreatit işareti sayılan, karın ağrısı sıkça rastlanan bir şikâyettir. Plazma LPL aktivitesinin normalden %20'den daha düşük olması ve/veya LPL ile APOCII genlerinde mutasyon saptanması tanı koydurucudur. Otozomal resesif olarak kalıtılan hastalık, taşıyıcı akrabalarda doğrudan hastalık riski yaratmasa da, bu taşıyıcı kişilerde kombine hiperlipidemiye yatkınlık görülür. Taşıyıcılarda şişmanlık geliştiğinde veya uzun süre yağdan zengin biçimde beslenildiğinde ateroskleroza eğilim artmaktadır (20).

Ailevi hiperkolesterolemi

(FH): FH sık rastlanan bir genetik bozukluktur ve otozomal dominant olarak kalıtılır. Bu hastalarda LDL-kolesterol doğumdan itibaren artmış olarak saptanır ayrıca ksantoma ve/veya korneal arkus görülür. LDL kolesterol yükseldiği ile birlikte, erken ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riski artar. FH ile ilişki saptanmış mutasyonlar

LDL-kolesterolün kandan uzaklaştırılmasını sağlayan yolak ile ilişkilidir (20). En az üç farklı genin olgularla ilişkisi saptanmıştır. Bunlar, LDLR, APOB ve PCSK9 genleridir. Şu ana kadar, en fazla incelenen ve en çok mutasyon saptanan LDLR geninde, 1000'den fazla mutasyon bilinmektedir. Bu gendeki mutasyonların hetrozigotluk sıklığı 1:500 olarak tahmin edilmektedir (20).

Ailevi Kombine hiper-lipoproteinemi:

Ailevi kombine hiperlipidemi en sık rastlanan kalıtsal dislipidemi formudur. Yüksek penetranslı, otozomal dominant kalıtım gösterir. AKH ilk defa 1973 yılında, miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda saptanmıştır. AKH hastalarında kardiyovasküler hastalıklara eğilimin artmakta olduğu, erken yaşta kardiyovasküler hastalık ortaya çıkan olguların %20'sinde, genel toplumda ise yaklaşık % l-2 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (12). Goldstein ve ark. yaptığı bir çalışmada, ailesel kombine hiperlipideminin, 60 yaş altında myokard infarktüsü geçirenlerde sıklıkla gözlendiği ve bu hastalarda AKH prevalansının %11 civarında olduğu belirtilmiştir. AKH da altta yatan neden lipop roteinlerde aşırı apolipoprotein B (apo B) üretimidir. Genellikle 3. dekadda abdominal yağ birikimi ile ilişkilidir. Hastalığın metabolik sonuçları, metabolik sen dromla benzerlik göstermektedir. FCHL probandlarında, total kolesterol ve trigliserid yüksekliği ile birlikte bazen ApoB yüksekliği de görülür. Hastalığın tanısı, biyokimyasal sonuçlara dayanmakta ve kardivasküler hastalıklara yüksek düzeyde yatkınlık yaratmaktadır. Buna rağmen, hastaların sıklıkla tanı almadan kaldığı gözlenmektedir. Visseral obezite, glukoz intoleransı, insülin direnci, hipertansiyon ve hiperürisemi sıklıkla vardır. Bu hastalarda ksantomlar gelişmez. Günümüzde genel kanı, AKH ile metabolik sendrom ve diyabetin hem fenotip hem de patogenez olarak örtüştüğü yönündedir (20). Prematür kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek bulunması nedeniyle bu hastaların erken dönemde tanınarak yaşam boyu agresif lipid düşürücü tedavi almaları gerekmektedir (21).

Disbetalipoproteinemi (Tip III HLP):

Apolipoprotein E (ApoE), lipoprotein transport sisteminde yer alan ve dislipidemi ve aterosklerozdan korunmada önemli rol oynayan diğer bir proteindir . Bir LDL reseptör ligandı olan ApoE, lipoprotein kalıntılarının dolaşımdan karaciğer aracılığı ile temizlenmesini sağlar (24). APOE2 (136 Arg>Ser) izoformu için homozigotluk, in vitro olarak LDL reseptörüne bağlanmayı bozar. Bu durum, tip III HLP hastalarının yüksek çoğunluğunda saptanır (24,20). TipIII HLP'de, plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri yükselmekte ksantomalar görülmekte ve en önemlisi de, bu hastalarda erken yaşta ateroskleroz oluşumuna sıklıkla rastlanmaktadır (20).

Ailevi Hipertrigliseridemi (HTG):

Ailevi hipertrigliseridemi nisbeten sık görülür ve orta derecede plazma trigliserid yüksekliğine eşlik eden VLDL'deki ılımlı yükseklik ile karakterize etyolojisi bilinmeyen otozomal dominant bir hastalıktır. Bu hastalıkta VLDL yüksek olan tek lipoprotein sınıfıdır ve sıklıkla tip IV hiperlipidemi olarak tanımlanır. FHTG olan bazı hastalarda hem VLDL hem şilomikronları kapsayan daha ağır bir hiperlipidemi vardır (tip V hiperlipidemi); lipoproteinemilerin bu iki sınıfıda aynı lipolitik yolak için yarışır. Basit karbonhidrat alımının artması, obezite, insülin direnci, alkol kullanımı veya östrojen tedavisi(bunların hepsi VLDL sentezini arttırır) şilomikronemi gelişimine zemin hazırlayabilir. Hipertrigliseridemili birinci derece akrabaların belirlenmesi tanı açısından yararlıdır. FHTG tanısı konulmadan önce hipertrigliserideminin sekonder nedenleri ekarte edilmelidir (16).

Ailesel apo A – 1, C – III eksikliği

Nadir bir hastalık olup apo A – 1 genindeki mutasyon sonucu apoA-1 ve C-III sentezi bozulur, hastalarda korneada opaklaşma, ksantomlar ve koroner arter hastalığı bulunur (18).

Ailesel hipoalfalipoproteinemi: Otozomal dominant bir hastalık olup HDL kolesterol düşüklüğü ve erken ortaya çıkan koroner arter hastalığı ile karakterize nadir hastalıktır. Çocukluk çağında inme sıklığı artmıştır. Nedeni henüz belli değildir. Tedavisinde nikotinik asid kullanılır (18).

Tangier hastalığı:

HDL kolesterol eksikliğinin yanı sıra tonsillalar başta olmak üzere vücutta kolesteril esterlerinin anormal birikimi ile karakterize nadir hastalıktır. Hastalarda tonsilla hipertrofisinin yanı sıra vakaların %80 inde splenomegali,% 30 unda hepatomegali % 20 sinde lenfadenopati bulunur. bu esterler rektal mukoza ve korneada da bulunabilir. Labratuarda plazmada kolesterol azalır, trigliserid artar ve HDL kolesterol azalır genel olarak tedaviye gerek duyulmamaktadır (18).

Ailesel hiperalfalipoproteinemi:

Plazmada HDL kolesterol düzeyinin artması ile karakterize olan en karakteristik hastalıktır. Bu hastalıkta plazma HDL düzeyi artmış, LDL, VLDL ve trigliserid düzeyleri azalmıştır. Bu hastalarda koroner arter hastalığı riski azalmıştır. Hastalık otozomal dominant geçer (18).

2.3.3.Sekonder dislipidemiler:

Çeşitli hastalıklarda plazma lipoprotein seviyesinde ciddi değişiklikler gözlenir (Tablo 5). Lipid düşürücü tedavi başlanmadan önce hiperlipideminin sekonder nedenlerinin değerlendirilmesi şarttır.

Metabolik sendrom

Lipid ve lipoprotein anormallikleri metabolik sendrom ve ilişkili olan hastalıklarda sıklıkla gözlemlenmektedir. Bunlar trigliserid, küçük yoğun LDL, apo B seviyelerinde artma ve HDL (özellikle HDL2) düzeylerinde azalma olarak özetlenebilir.

Viseral obezite ve abdominal yağ artışı sonucu insülin direnci ortaya çıkmaktadır. Artan insülin direnci, 2 farklı olaya öncülük etmektedir. Bunlardan birincisi, trigliseridler ile LDL ve HDL partiküllerinde bulunan fosfolipidlerin hidrolizinden sorumlu olan hepatik lipaz aktivite sinde artıştır. Bu durum lipoproteinlerinin çekirdek materyalini ve yüzeyini değişime uğratarak küçük yoğun LDL partikül oluşumuna ve HDL2 düzeyinde belirgin azalmaya neden olmaktadır. İnsülin direncinin diğer sonucu ise, apo B üretiminde artma ve bunun sonucunda trigliseridden zengin VLDL-K sekresyonun artmasıdır (24).

Tablo.5: Sekonder dislipidemiler (24).

	Kolesterol	Trigliserid	LDL-K	HDL-K
Yaşam tarzı				
Yüksek yağlı diyet		↑	↑	↑
Alkol alımı	↑	↑		↑
Fiziksel inaktivite		↑		
Obezite		↑		↓
İlaçlar				
Kortikosteroidler		↑		
Retinoik asit deriveleri		↑↑		
Tiyazidler		↑		
B-blokörler		↑		
Eksojen östrojenler		↑		↓
Testosteron				↓
Metabolik				
Diyabetes mellitus	↑	↑	↑	↓
Lipodistrofi		↑		↓
Hormonal				
Hipotirodizm	↑	↑	↑	↑↓
Renal				
Kronik böbrek yetmezliği		↑		↓
Nefrotik sendrom	↑		↑↑	↓↔
Hepatik				
Siroz	↑		↑↑	↓
Kolestatik karaciğer hastalıkları	↑		↑	
Diğer				
Anoreksia nervoza	↓	↑	↓	↑

Obezite

Obezitede daima olmasa bile sıklıkla hiperlipidemi de görülür. Yağ hücre kitlesinde artış ve obezite ile ilişkili insülin duyarlılığında azalmanın lipid metabolizması üzerinde çeşitli etkileri vardır. Artmış yağ dokusundan yağ asidleri trigliseridleri oluşturmak üzere yeniden esterleşmenin olduğu karaciğere taşınır. Diyette daha çok basit karbonhidratların alınmasıda hepatik VLDL üretimini arttırarak, bazı obez bireylerde VLDLve /veya LDL artışına yol açar. Obezite de plazma HDL seviyesi düşük olma eğilimindedir. Tartı kaybı sıklıkla plazma apoB içeren lipoproteinlerde azalma ve HDL kolesterol de artış ile ilişkilidir (16).

Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellituslu hastaların glisemik kontrolleri iyi ise genellikle hiperlipidemi gözlenmez. Diabetik ketoasidoza sıklıkla hipertrigliseridemi eşlik eder, çünkü yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin karaciğere akışı artmıştır. İnsülinopenik hastalarda hipertrigliseridemi insülin tedavisine dramatik olarak yanır verir.

Tip 2 diyabetli hastalar, glisemik kontrolleri iyi olsada genellikle dislipidemiktirler. Tip 2 diyabet ile ilişkili yüksek insülin seviyesinin ve insülin direncinin yağ metabolizması üzerinde çeşitli etkileri vardır: (1) Şilomikron ve VLDL katabolizmasında azalma ile sonuçlanan LPL aktivitesinde azalma, (2) yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınımında artış, (3) artmış hepatik VLDL üretimi. Tip 2 diabetes mellitus hastalarda yüksek plazma trigliseridleri, yüksek LDL ve düşük HDL dâhil olmak üzere birkaç lipid bozukluğu gözlenir. Özellikle lipid metabolizmasında genetik defekt olan bazı diyabetik hastalarda, trigliseridler çok yüksek olabilir. Yüksek LDL seviyesi genellikle diabetes mellitusun bir özelliği değildir ve altta yatan lipoprotein bozukluğunu veya diabetik nefropatiyi gösterebilir. Ağır insülin direncine sahip olan lipodistrofili hastalarda VLDL ve şilomikronlar belirgin olarak yüksektir (16).

Tiroid Hastalığı:

Hipotiroidi primer olarak hepatik LDL reseptör fonksiyonunda azalma ve LDL klirensinde gecikmeye bağlı olarak yüksek plazma LDL seviyesi ile ilişkilidir. Buna karşın LDL seviyesi hipertiroidi hastalarında sıklıkla düşüktür. Hipotiroidi kolaylıkla gözden kaçabileceğinden, plazma LDL kolesterol ya da IDL seviyesi yüksek olan tüm hastalar hipotiroidi açısından taranmalıdır. Tiroid relasman tedavisi ile genellikle hiperkolesterolemi düzelir (16).

Renal hastalıklar:

Hiperlipidemi, renal hastalığı olan bireylerde özellikle nefrotik sendromlu olgularda yaygın olarak izlenmektedir. Demant ve arkadaşları, nefrotik sendromdaki hiperkolesterolemide ana mekanizmanın, yapım artışından ve plazma onkotik basıncından daha çok katabolizmadaki azalma ve renal albümin klirensine bağlı

olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı zamanda VLDL'yi, IDL ve daha sonra da LDL'ye dönüştüren kaskadda yavaşlama olduğu gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve diyaliz hastalarında hiperlipidemi ile ilgili ilk bulgu genellikle hipertrigliseridemidir. Hastaların %40-50'sinde trigliserid (TG) düzeyi 200 mg/dL'den yüksek, %20-30'unda total kolesterol düzeyi 240 mg/dL, LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dL'nin üzerindedir. Glomerüler filtrasyondaki azalma, plazma lipid düzeylerinde belirgin artışa neden olur. Özellikle kreatinin klirensi 50 ml/dakikanın altına düşen hastalarda klinik olarak belirgin hiperlipidemi meydana gelmektedir. Klirens azalmasının yanı sıra lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz aktivitesindeki azalma TG metabolizmasında yavaşlamaya katkıda bulunmaktadır. Lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmanın nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, bu duruma PTH sekresyonundaki artış ile karaciğer ve yağ dokusunda gelişen kalsiyum birikiminin rol oynadığı düşünülmektedir (25).

Karaciğer hastalığı

Karaciğer lipoproteinlerin oluşum ve klirensinin esas bölgesi olduğundan, karaciğer hastalıklarında plazma lipid seviyeleri ciddi olarak etkilenmektedir. Enfeksiyon ilaç ya da alkole bağlı hepatitde sıklıkla VLDL sentezi artmıştır ve hafif orta dereceli hipertrigliseridemi vardır. Kolestazda bazen çok ağır seyredebilen hiperkolesterolemi ile ilişkilidir. Kolesterolün ekskrete edildiği major yolak direkt ya da safra asitlerine dönüştükten sonra safra yollarına ekskresyonudur. Kolestazda bu yol engellenir. Kolestazda, fosfolipidlerle birleşen serbest kolesterol Lp(x) olarak adlandırılan lamelllar bir partikülün bileşeni şeklinde plazmaya sekrete edilir. Bu partiküller deri kıvrımlarında birikerek ksantoma strata palmaris şeklinde lezyonlar oluşturur. plantar ve erüptif ksantomalarda kolestazlı hastalarda görülür (16).

Alkol

Düzenli alkol tüketiminin plazma lipid seviyeleri üzerinde değişken etkileri vardır. Alkolün en sık etkisi plazma trigliserid seviyesini artırmasıdır. Alkol tüketimi

muhtemelen serbest yağ asitlerinin hepatik oksidasyonunu inhibe etmek ve sonrada hepatik trigliserid sentezini ve VLDL sekresyonunu artırmak suretiyle hepatik VLDL sekresyonunu stümüle eder. Alkol tüketiminde tipik olarak görülen lipoprotein paterni tip IV'dür. Ancak altta yatan primer lipid bozukluğu olan bireylerde, eğer alkol tüketirlerse ağır hipertrigliseridemi gelişebilir(tip V). Düzenli alkol tüketimi ayrıca hafif-orta derecede plazma HDL kolesterol seviyesinde artış ile de ilişkilidir (16).

Sigara

Sigara içimi HDL-K düzeyinde orta derecede düşüklük yapar ve insülin direncini indükleyebilir. Sigaranın HDL-K düzeylerindeki etkisi alkol kullanımıyla daha da art maktadır. Ayrıca bu etki reversibl olup sigara kesildikten 1-2 ay sonra başlangıç düzeyine geri yükselmektedir (25).

Östrojen

Östrojen alımı, plazma trigliserid ve HDL kolesterolde yükselme ile sonuçlanan VLDL ve HDL sentezinde artış ile ilişkilidir. Plazma trigliserid ve HDL kolesterol tipik olarak ters ilişkili olduğundan, bu lipoprotein paterni kendine özgüdür. Östrojen tedavisi tip IV hiperlipidemili bir bireyi tip V'e dönüştürebilir. Doğum kontrol hapı veya östrojen replasman tedavisi başlandığında, plazma trigliseridleri izlenmelidir. Düşük doz östrojen preparatları ve östrojen yamalarının kullanımı, östrojenin lipidler üzerindeki etkilerini azaltabilir (16).

Glikojen depo hastalıkları

Sekonder hiperlipideminin diğer nadir nedenleri arasında glukoz -6- fosfatazdaki mutasyonlara bağlı von Gierke hastalığı gibi glikojen depo hastalıklarda vardır. Açlık sırasında hepatik glukozu mobilize etmedeki yetersizlik, hipoinsülinemi ve yağ dokusundan serbest yağ asitlerinde artış ile sonuçlanır. Hepatik yağ asitlerinin sentezide artarak, karaciğerde yağ birikimi ve artmış VLDL sekresyonu ile sonuçlanır. Bu hastalık

ile ilişkili hiperlipidemi çok ciddi olabilir, ancak altta yatan hastalığın tedavisine iyi yanıt verir (16).

Cushing sendromu

Glukokortikoid fazlalığı artmış VLDL sentezi ve hipertrigliseridemi ile ilişkilidir. Cushing sendromlu hastalarda ayrıca plazma LDL kolesterol de hafifi yükselmeler olabilir (16).

İlaçlar

Tiyazid diüretikler, B-blokörler ve oral östrojenler serum lipid konsantrasyonla rında orta düzey de değişikliklere neden olabilir. Atipik antipsikotikler, özellikle de klo zapin ve olanzapin, kilo alımı, obezite, hipertrigliseridemi ve diyabetes mellitus gelişi mi ile ilişkilidir. Anti retroviral ajanlardan proteaz inhibitörleri lipid ve glukoz metabo lizmasında anormalliklere neden olabilmektedir. Tiyazid diüretik kullananlarda serum total kolesterol ve LDL-K düzeylerin de %5-10 düzeyinde artma, trigliserid düzeylerin de %5-15 artma, hafif düzeyde ise HDL-K düşüşü görülmektedir. Bu değişiklikler doz bağımlı olma eğilimindedir ve tedavi başlangıcında daha çok görülmektedir.

B-blokörlerle tedavi sonrasında trigliserid düzeylerinde %10-40 artma, HDL-K düzeyle rinde %5-20 civarında azalma gözlenmektedir. GEMINI çalışmasında metoprolol alan hastalarda trigliseridlerin %13 oranında arttığı, karvedilolün lipidler üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir (25).

2.4.Ateroskleroz ve lipoproteinler

Ateroskleroz, sözcük anlamı olarak, “atero” yani yağlı ve “skleroz” yani sertleşme-nedbeleşme ifadelerinin birleşimidir. Koronerlerin ve periferik damarların aterosklerozu, insanlar için morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olmaya devam etmektedir. Endotel deki bir hasar ile başlayan lezyonların yani plakların oluşumu, intima tabakasının kalınlaşması, lümenin tıkanması ve ardından iskemiyle sonuçlanır.

Aterosklerotik plakların oluşumunda geçerliliğini en çok koruyan hipotez endotelyal hasara verilen yanıt hipotezidir. Bu hasar plazmada LDL ve okside LDL yüksekliği, serbest radikaller, diabetes mellitus, hipertansiyon, genetik faktörler, homosistein yüksekliği gibi nedenlere ya da bunların birden fazlasının biraraya gelmesine bağlı olarak gelişebilir. Bu süreçte, trombosit, lökosit ve çeşitli sitokinlerin rolü önemlidir. Aterotromboz oluşumunda inflamasyonun da rolü büyüktür. Normal intimada başlayan aterosklerozun trombotik tıkanmayla sonuçlanması kronik inflamatuar hastalığın tüm özelliklerini göstermektedir. Ancak, neden olan etken ya da etkenler tartışmalıdır.

Normal LDL'nin inflamatuar özellikleri olmadığından arteriyel intimadaki süreçle ilgisi olması için, bazı biyokimyasal değişimlere uğrayıp aterojenik hale gelmesi gerekir. Bu değişimler çok çeşitli olabilir ancak daha çok iki tanesi öne çıkmaktadır. Bunlar, iyi bilinen oksidasyon hipotezi ve daha az bilinen E-LDL (enzimatik olarak modifiye olmuş LDL) hipotezidir. Ateroskleroz oksidatif modifikasyona uğramış LDL'nin arteriyel intima tabakasında makrofajlarca yakalanması ve hapsedilmesi ile ortaya çıkan kronik inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu oksidasyon intimanın mikroçevresinde gerçekleşmektedir. Okside LDL, endotelyal hücrelerde adezyon molekülleri ile sitokinlerin üretimini arttırarak, monosit ve lenfositlerin yapışmasına ve intimaya göç ederek inflamatuar bir olay başlatmasına neden olmaktadır. Ayrıca, LDL'nin makrofajlarca alınması, reseptör aracılı endositoz gibi kontrollü bir olay değildir ve bir çöpçü reseptör tarafından yapılır. Bu kontrolsüz alım, LDL'nin birikimine ve makrofajların köpük hücrelere dönüşmesine yol açar. Köpük hücreler arter duvarında sarı renkli yağlı çizgilenmeler yapar. İnvitro çalışmalarla okside LDL'nin proinflamatuar olduğu ve makrofajlardan kollajen yıkımında görev alan metalloproteinazların sentez ve salınımını arttırarak inflamatuar durumu şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Okside LDL, özellikle büyük hücredışı depolanmalar sergilediğinde görüntüleme yöntemleri kullanılarak saptanabilmiştir. Okside LDL'nin hem lezyon başlamasını hem de ilerlemesini tetiklediğine dair kanıtlar vardır; okside LDL aterosklerotik lezyonlardan izole edilmiştir, hastalarda ve deney hayvanlarında okside LDL ile reaksiyona giren otoantikorlar saptanmıştır ve antioksidanlar deney hayvanlarında ateroskleroz ilerlemesini yavaşlatabilmektedir. LDL'nin oksidasyonu bu

patolojik süreç için gerekli olduğundan, çeşitli antioksidanlarla bunun engellenmesi koroner arter hastalığının tedavisinde denenmektedir. Antioksidanlar aynı zamanda nitrik oksit üretiminide koruyarak normal endotel işlevine de katkı sağlamaktadırlar. Oksidasyonun lokalizasyonuda çok önemlidir, çünkü yeterli hücresel LDL alımı olabilmesi için öncelikle aterojenik modifikasyonun hücre dışında olması gerekmektedir. Oksidasyon hipotezinde hücresel alım olabilmesi için LDL oksidasyonunun bir önkoşul olduğunu ileri sürmektedir. Oysaki insandaki erken lezyonlarda saptanan okside LDL başlıca hücre içi yerleşimlidir. Bu ve başka nedenlerle farklı bir görüş olarak E-LDL ileri sürülmüştür. Burada LDL'nin enzimatik modifikasyonu, C reaktif protein (CRP) ile etkileşimi ve kompleman aktivasyonu söz konusudur. Okside LDL'nin aksine, erken lezyonlarda monoklonal antikorlar yardımıyla yoğun hücre dışı E-LDL birikimi gözlenmiştir. Bu durum bilindiği gibi, modifiye LDL'nin hücreye alımı ve köpük hücre oluşturması için bir önkoşuldur. E-LDL birçok makrofaj reseptörünce tanınmaktadır ve bilinen en güçlü köpük hücre uyaranıdır. Yeni oluşmuş lezyonlardan izole edilen LDL, E-LDL ile aynı biyokimyasal, yapısal ve immunolojik özelliklere sahiptir. E-LDL'nin bu özellikleri invitro olarak normal LDL'nin kolesterol esterazla inkübe edilmesiyle de oluşturulabilmektedir. Aterosklerotik plaklar da plazmin, matriks metalloproteinaz-2 ve 9 da bulunmaktadır. Bu şekilde proteaz/kolesterol esteraz kombinasyonuyla üretilen E-LDL'ler insan makrofajları tarafından kolaylıkla yakalanabilmekte ve CRP-bağımlı kompleman uyarma kapasitesi kazanmaktadır. Okside LDL de CRP ile bağlanabilmektedir ancak kompleman uyarıcı kapasiteye sahip olamamaktadır. LDL'nin bu farklı modifikasyonları göz önüne alındığında, aterosklerozun, farklı etkenleri olan ve her etkenin farklı evrelerde önem kazandığı çok basamaklı bir hastalık olduğu düşünülebilir.

Deneysel, epidemiyolojik, klinik ve tedaviye yönelik araştırmalar HDL ile aterosklerotik hastalık arasında zıt ilişki olduğunu göstermektedir. Bugüne kadar insan veya hayvanlar üzerinde yapılmış ve lezyon ilerlemesi ile HDL arasında doğrudan bağlantı olduğunu gösteren anatomik ve ya patolojik çalışmalara ait bildirim yoktur. HDL'nin anti aterojenik özelliği, HDL'nin mutlak miktarından çok, genetik ve

edinilmiş faktörler ve ya HDL alt sınıflarının konsantrasyonu, metabolik, kinetik gibi ölçülemeyen değişkenlerden etkilenmektedir.

LDL ve HDL-kolesterol ile prematür koroner kalp hastalığı gelişimi arasındaki ilişki de iyi bilinmektedir. LDL düzeyi ne olursa olsun, HDL düşuk olduğunda risk artmaktadır. HDL'nin antiaterojenik etkisi başlıca dokulardan kolesterol toplamasına bağlanmakla birlikte, iki olası mekanizma daha ileri sürülmektedir. Bunlar, LDL'nin okside LDL'ye dönüşümünü engellemesi ve endoteyal koruma sağlamasıdır. LDL oksidasyonunun engellenmesinin HDL-bağımlı bir enzim olan paraoksonaz ile bir fosfolipid fraksiyonu sayesinde olduğu ileri sürülmektedir. Endotel üzerine olan olumlu etkilerini çeşitli yollarla gösterdiği düşünülmektedir.

Bunlar; 1) Okside LDL infiltrasyonunun önlenmesi ve asetil kolin aracılı vazodilatasyona karşı koruma; 2) Endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunun baskılanması yoluyla monositlerin endotele yapışmasının önlenmesi. Özellikle HDL2, monositlerin endotelyal hücrelere yapışmasını tamamiyle engelleyebilir; 3) Endotelyal hücrelerin daha az endotelin-1 üretmelerini sağlamak; 4) Prostasiklin sentezinin uyarılması ve yarı ömrünün uzatılması yoluyla kas gevşemesinin arttırılması; 5) Endotelyal nitrik oksit sentazın aktive edilmesi.

Ayrıca bazı in vitro ve hayvanlarda yapılan araştırmalar da antioksidan, antiinf lamatuar, antiagregan, antikoagülan, profibrinolitik etkileri de tanımlanmıştır. LDL oksidasyon ürünlerini temizler. Antikoagülan ve fibrinolitik etkiler X faktörü ve trombosit aktivasyonunun engellenmesine, doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörünün inhibe edilmesine bağlıdır. CRP aktivitesini de arttırır.

HDL-kolesterol ve triaçilgliserol düzeyleri arasında ters korelasyon belirlenmiştir. Düşük HDL düzeyleri erkek cinsiyet, obezite, fiziksel hareketsizlik, sigara ve hipertriaçilgliserolemi ile bağlantılı bulunmaktadır. Kadınlar da ve düzenli egzersiz yapanlarda ise HDL düzeyleri daha yüksektir. Premenopozal kadınlarda ateroskleroz sıklığı erkeklerden azdır. Bu farkın nedeni olarak östrojen gösterilmektedir. Gerçektende postmenopozal dönem de ateroskleroz riski artmakta ve östrojen

kullanımıyla bu risk azaltılabilmektedir. Kadında östrojen total serum kolesterolü, LDL ve lipoprotein (Lp) (a) düzeyini azaltırken, HDL'yi yükseltmektedir. Östrojen lipoproteinler üzerine olan bu etkilerini büyük oranda karaciğerde apolipoprotein gen ekspresyonu üzerinden göstermektedir.

Genetik faktörler de HDL düzeyleri üzerine etkilidir. Koroner kalp hastalığı olan anne babanın çocuğunda daha düşük HDL düzeylerine rastlanmaktadır. Plazma HDL düzeyi üzerine etkili bir diğer faktör plazmadaki kolesterol ester transfer protein düzeyidir. Bu proteinin eksikliğin de plazma HDL düzeyi yüksek, LDL düzeyi ise düşük bulunmaktadır. Bu aileler genellikle uzun ömürlü olmaktadır ve prematür ateroskleroz görülmemektedir. Bu da, HDL'nin antiaterojenik özelliğine dair diğer bir kanıttır.

Son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda HDL'nin koroner hastalık ve enfeksiyon, diabetes mellitus, romatolojik hastalıklar, cerrahi girişim gibi sistemik inflamasyon durumlarında proinflamatuar özellik kazanabildiği ileri sürülmektedir. Bu disfonksiyon, HDL yapısındaki fosfolipidlerin ve apolipoproteinlerin oksidasyonuyla paraleldir. İnflamasyon kaynakları ve oksidasyon ürünleri, bazı önemli antioksidan ve anti inflamatuar proteinlerin genetik ekspresyonunu değiştirebilmektedir. Proinflamatuar HDL'yi arttıran durumlar ve tedavi yöntemleri kardiyovasküler riski de yükseltmektedir. Tersine diyet, egzersiz ve statin tedavisi gibi kanıtlanmış koruyucu stratejiler, HDL'nin antiinflamatuar özelliğini güçlendirmektedir. Apolipoprotein A-I mimetik peptidler HDL'nin işlevsel özelliklerini arttırarak tedavide olası yerlerini almaktadırlar.

LDL ile birçok ortak özelliği olan ve aterosklerozdaki rolü nedeniyle araştırılan Lp(a) ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalarda ateroskleroz için başlıca bağımsız risk faktörüdür. Bu risk, LDL, HDL, yaş, cinsiyet ve sigara alışkanlığından bağımsız ama genetik faktörlere direkt bağımlıdır. Lp(a)'nın kolesterol esteri de dâhil olmak üzere lipid bileşimi ve yoğunluğu LDL'ye benzerdir. Yine LDL'ye benzer şekilde her bir Lp(a)'da bir molekül apo B-100 bulunur. Hem bu apo B hem de lipid çekirdeği proaterojeniktir. Lp(a)'nın temizlenme hızıda LDL'ye benzemektedir. Ancak reseptör

aracılığıyla yıkıma uğratılan LDL'nin aksine, Lp(a)'nın plazma düzeyi daha çok sentez hızıyla ayarlanmaktadır. Lp(a)'nın sentez hızı da genetik olarak düzenlenmektedir. Bu güçlü genetik etki nedeniyle plazma Lp(a) düzeyleri yaş, cinsiyet ve çevresel faktörlerden en az düzeyde etkilenir.

Öte yandan Lp(a)'nın yapısında diğer apolipoproteinlerden yapısal olarak farklı olan özel bir protein olan apo(a) da bulunur. Apo(a)'nın plazminojenle ortak olan birçok özelliği vardır. Apo(a) ve plazminojen genleri de benzerlik göstermektedir.

Lp(a)'nın yarattığı riske ait mekanizmalar henüz kesinleşmemiştir. Lp(a)'nın damar duvarında LDL'den daha fazla tutulduğunu gösteren ve proaterojenik rolünü destekleyen çalışmalar vardır. Apo(a) ile plazminojen arasındaki benzerlikten yola çıkarak, Lp(a)'nın plazminojenin fizyolojik rolünü bozarak protrombotik etki gösterebileceği ileri sürülmüştür. Yakın zamanda yapılan bazı klinik çalışmalar, bu hipotezi destekler şekilde Lp(a)'nın ateroskleroz olmaksızın yalnız trombozla seyreden olaylarla ilişkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bunun yanın da, Lp(a) ile ilintili olan kardiyovasküler riskin aterojenik veya trombojenik özellik göstermesi de söz konusudur. Lp(a)'nın aterojenik özelliği, LDL ve ya apo(a) parçası veya bunların özgün bileşiminden kaynaklanıyor olabilir. Apo(a)'nın aterojenikliği için yeni bir mekanizma daha önerilmiştir. Lp(a)'nın yapısında bulunan okside fosfolipidlerde bu olayda kısmen de olsa rol almaktadır. Bu proinflamatuar okside fosfolipidler, apo(a) ve belkide Lp(a)'nın lipid fazına kovalent olarak bağlanırlar. Bu okside fosfolipidleri içeren fragmanlar, kültürdeki insan makrofajlarında inflamatuar yanıtı indüklemişlerdir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, Lp(a) dokulardan veya diğer lipoproteinlerden aktarılan okside fosfolipidler için istekli bir alıcı görevi üstlenmektedir. Buna göre Lp(a)'nın olası fizyolojik rolü, okside lipidleri bağlamak ve de toksifiye etmek yoluyla damar duvarlarında diğer lipoproteinlerin özellikle LDL'nin yüksek miktarda tutulumunu önlemektir. Yani, Lp(a) düşük konsantrasyonda iken okside fosfolipidlerin aktarılması ve yıkımında görev alarak koruyucu işlev görmektedir. Lp(a) düzeyi yükseldiğinde, Lp(a)'da bulunan okside fosfolipidler proaterojenik olabilir ve arter duvarlarında tutunabilir.

Bu bilgiler ışığında, Lp(a) kardiyovasküler risk açısından proaterojenik ve antiaterojenik roller üstlenebilmektedir. Lp(a)'nın yaratabileceği riski azaltmak için LDL düzeyini düşürmek bir çare olarak görünmektedir ancak daha ileri araştırmalarla bu gözlemin geçerli kılınması gerekmektedir (26).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

2010 Aralık-2012 Mayıs ayları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel dahiliye ve yandal polikliniklerine başvuran veya kliniklerde takipli olan hastalar içerisinden bizim çalışacağımız parametreler bakılmış olan hastalar direk çalışmaya dâhil edildi, eksik verileri olan veya hiç olmayan hastalardan onay alınarak tetkikleri istendi ve çalışmaya alındı. Çalışma gurubu; total kolestorol değeri 200 mg/dl, LDL kolesterol 160 mg/dl, trigliserid değeri 150 mg/dl üzerinde olanlar veya HDL değeri 50 mg/dl (8) değerinin altında saptanan yaş ortalaması 48,9±14.7 yıl olan dislipidemik 200 hasta ile dislipidemi saptanmayan ve dislipidemi tedavisi almayan yaş ortalaması 31,4±16,9 yıl olan 23 sağlıklı kişiden oluşturuldu.

3.1.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri ve değişiklikler

-Tedavi altında dislipidemi saptanmayan kişiler kontrol gurubuna alınmadı.

- Kronik alkol kullanımı olan veya bilinen malign hastalığı olan kişiler hasta ve kontrol grubuna alınmadı.
- İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullanan hastalar insülin direnci(HOMA-IR) hesaplamasında hasta gurubundan çıkarıldı.

- Çalışmanın başlangıcında endokrin hastalıklar arasında bakılması planlanan hiperkortizolemi; hastaların büyük kısmının dexametazon süpresyon testini kabul etmemesi ve bu durumdan dolayı çalışmaya katılan hasta sayısının az olabileceği öngörüsü ile süreç içerisinde çalışmadan çıkarıldı.

-Alkol ve hiperürisemi yapabilecek ilaç kullanan hastalar hasta grubuna dâhil edilmedi.

3.2.Antropometrik Ölçümler

Ayakkabısız olarak boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapılarak beden kitle indeksi (BKİ) aşağıdaki formül ile hesaplandı: BKİ (kg/m2)=(vücut ağırlığı(kg)/ boy2(m). BKİ ≥30 kg/m2 olan hastalar obez olarak kabul edildi.

3.3.Kan Basıncı Ölçümleri

Sistolik ve diastolik kan basıncı rahat bir ortamda 30 dakika dinlendikten sonra sağ koldan ölçüldü. Önceden hipertansiyon tanısı olan ilaç kullanan hastalar direk çalışmaya dâhil edildi. Bizim ölçümlerimizde tansiyonu yüksek saptanan(kan basıncı>140/90) hastalar tanısı kesinleştirilip tedavi başlanarak çalışmaya dahil edildi.

3.4.Insulin Direncinin Belirlenmesi

İnsülin direnci (HOMA-IR)homeostasis model assasment index (HOMA-IR) formülü kullanılarak hesaplandı:[HOMA-IR= Açlık plazma insülini(μU/mL) x Açlık plazma glukozu(mmol/L)/22,5]. HOMA-IR >3 değeri insülin direnci olarak kabul edildi.

3.5. Laboratuar inceleme:

Tüm testler en az 10 saatlik açlıktan sonra alınan kanda çalışıldı. Serum TSH,FT4 ve insülin düzeyleri electrochemiluminescence Immunoassay yöntemi kullanılarak E170 otomatik analizörde ölçüldü(Roche Diagnostics, JAPAN). Serum Total-kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, glukoz ve ürik asit düzeyleri spektrofotometrik yöntem kullanılarak C800 otomatik analizör de ölçüldü(Roche Diagnostics, JAPAN). Kan HBA1c ölçümleri(High performance Liquid chromatography (HPLC) yöntemi kullanılarak ADAMS A1C HA8160 otomatik analizörde yapıldı.(ARKRAY Factory JAPAN). HBA1c değeri >7 olanlar diyabet olarak kabul edildi. Serum ürik asid düzeyleri erkekte >7 mg/dl kadında >6 mg/dl

anlamlı olarak kabul edildi. Serum TSH değeri hastanemizin referans aralığı olan 0,27-4,2 µIU/mL aralığı dışında anlamlı olarak kabul edildi.

3.6.İstatistiksel Analiz:

Veriler yüzde veya ortalama ± standart sapma olarak hesaplandı. Elde edilen verilerin analizinde Windows için SPSS (15.0 Versiyonu) paket program kullanıldı. Ortalamaların farklılıgındaki anlamlılık için uygun sartlarda parametrik veya parametrik olmayan "t-testi", oransal verilerin farklılıkları için "ki-kare" testi kullanıldı. Hesaplanan
$p<0.05$ değerleri anlamlılık düzeyinde kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya, dislipidemi kriterlerini taşıyan 200 hasta alındı. Hastaların109'u(% 54,5) kadın, 91'i (% 45,5) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 48,9±14,7 (17-76) yıl idi.

4.1. Dislipidemik hastaların lipid parametreleri açısından incelenmesi:

Tablo.6: HDL-Kolesterol

HDL	SAYI	%
<50	**171**	**85,5**
>50	**29**	**14,5**

HDL düzeyi 50 mg/dl'nin altında 171 (% 85,5) 50 mg/dl nin üzerinde 29 (% 14,5) olgu olup minimum 11mg/dl, maximum 86 mg/dl, ortalama 39 mg/dl olarak saptanmıştır (Tablo.6).

Tablo.7: LDL-Kolesterol

LDL	SAYI	%
>160	**79**	**39,5**
<160	**121**	**60,5**

LDL düzeyi 160 mg/dl'nin üzerinde 79 (%39,5) 160mg/dl 'nin altında 121 (% 60,5) olgu vardır. Minimum LDL seviyesi 32 mg/dl maximum LDL seviyesi 295 mg/dl olup ortalama 145,6 mg/dl olarak saptanmıştır (Tablo.7).

Tablo.8: Trigliserid

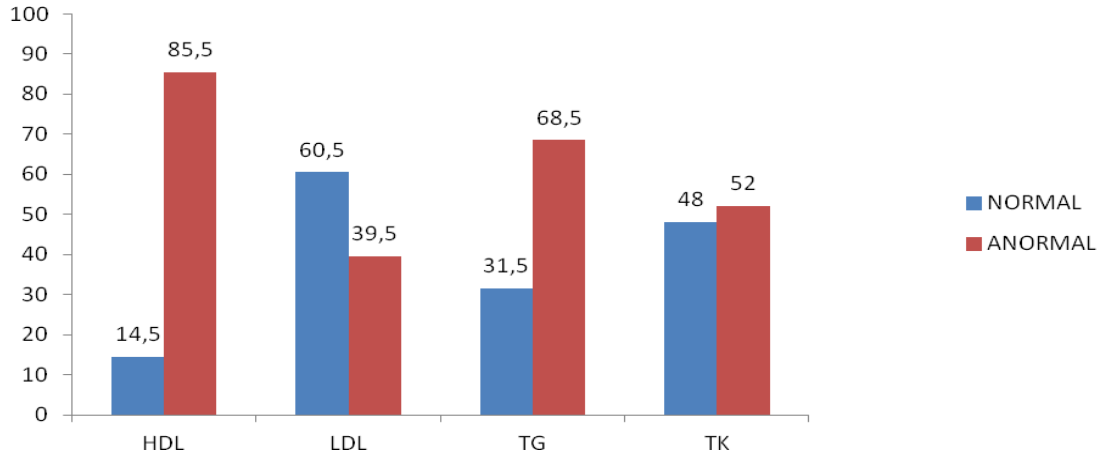
TG	SAYI	%
≤150	**63**	**31,5**
>150	**137**	**68,5**

TG seviyesi 150 mg/dl ve altında olan 63 (%31,5), 150 mg/dl üzerinde olan 137 (%68,5) olgu vardır. Minimum TG seviyesi 25 mg/dl maksimum TG seviyesi 831 mg/dl olup ortalam TG seviyesi 231 mg/dl olarak saptanmıştır (Tablo.8).

Tablo.9: TOTAL-Kolesterol

TK	SAYI	%
≤200	**96**	**48**
>200	**104**	**52**

Total kolesterol seviyesi 200 mg/dl ve altında olan 96 (%48), 200 mg/dl'nin üzerinde olan 104 (%52) olgu vardır. Minimum total kolesterol seviyesi 24 mg/dl maksimum total kolesterol seviyesi 382 mg/dl olup ortalama total kolesterol seviyesi 204 mg/dl olarak saptanmıştır (Tablo.9).



Şekil.8 Dislipidemik hastalardaki lipid profili dağılım yüzdeleri.

4.2. Hasta ve kontrol gurubunun genel karşılaştırması:

Tablo.10:Hasta ve kontrol grubunun klinik ve laboratuar bulguları

	Dislipidemik grup n:200		**Kontrol grubu n:23**		
T.Kolesterol	204 ± 56,2	24-382	157,8±20,4	120-193	**0,0001**
HDL	39 ± 11,5	11-86	56 ± 6	50-69	**0,0001**
LDL	145,6 ±50,2	32-295	95,5 ± 20	56-136	**0,0001**
Trigliserid	231 ± 145,2	25-831	82,7 ± 27,8	44-141	**0,0001**
HbA1C	8,5 ± 3,1	4,3-19	5,9 ± 1,5	5-13	**0,0001**
HOMA-IR	2,8 ± 2,15	0,2-13	2,9 ± 3,31	0,1-17	0,912
BKİ	30,2 ± 7	12,1-55,3	22,2 ± 3,3	18,5-34,6	**0,0001**
Ürik asit	5,2 ± 1,6	1,9-11	4,2 ± 1,2	2,5-7,1	**0,002**
TSH	2,09 ± 3,6	0,005-41	2,57 ± 2,54	0,2-12	0,419
Hipertansiyon	85, (% 42,5)		1,(% 4,3)		**0,0001**

(BKİ: Beden -kütle indeksi)

Dislipidemik grubunun T.kolesterol, Trigliserid ve LDL-kolesterol değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001)(tablo.10).

HDL değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,0001)(Tablo.10).

Dislipidemik grubunun HOMA-IR, HbA1C, BKİ ve ürik asid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanırken (p<0,05),TSH ve HOMA-IR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo.10).

Dislipidemik grupta hipertansiyonu olan 85 hasta (%42,5) saptanırken kontrol grubunda hipertansiyonu olan 1 hasta (4,3)saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında hipertansiyon görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (p=0,0001)(Tablo.10).

4.3.Hasta grubunda endokrin hastalık(diabetes mellitus, obezite, tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperürisemi, insülin direnci, hipertansiyon**) görülme sıklığı ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.**

4.3.1.Diabetes mellitus görülme sıklığı

200 dislipidemik hastanın 105 tanesinde (%52,5) diyabetes mellitus saptandı. Aynı değer kontrol grubunda 1 hasta (%4,3) olarak saptandı. Hasta gurubunda diyabet görülme sıklığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,0001) (Tablo.11).

Tablo.11: Diabetes mellitus görülme sıklığı

	Dislipidemik grup Sayı+(yüzde)	Kontrol grubu Sayı+(yüzde)	P değeri
Diyabet	105 (%52,5)	1 (%4,3)	**0,0001**

4.3.2. Obezite görülme sıklığı:

200 dislipidemik hastanın 91 tanesinde (%45,5) obezite saptandı. Aynı değer kontrol grubunda 1 hasta (%4,3) olarak saptandı. Hasta grubunda obezite görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,0001)(Tablo.12).

Tablo.12: Obezite görülme sıklığı.

	Dislipidemik grup Sayı+(yüzde)	Kontrol grubu Sayı+(yüzde)	P değeri
Obezite	91 (%45,5)	1 (%4,3)	**0,0001**

4.3.3. Hiperürisemi görülme sıklığı:

200 dislipidemik hastanın 50 tanesinde (%25) hiperürisemi saptandı. Aynı değer kontrol grubunda 1 hasta (%4,3) olarak saptandı. Hasta grubunda hiperürisemi görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,0001)(Tablo.13).

Tablo.13: Hiperürisemi görülme sıklığı.

	Dislipidemik grup Sayı+(yüzde)	Kontrol grubu Sayı+(yüzde)	P değeri
Hiperürisemi	50 (%25)	1 (%4,3)	**0,0001**

4.3.4.Hipertansiyon Görülme Sıklığı:

200 dislipidemik hastanın 85 tanesinde (%42,5) hipertansiyon saptandı. Aynı değer kontrol grubunda 1 hasta (%4,3) olarak saptandı. Hasta grubunda hipertansiyon görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,0001)(Tablo.14).

Tablo.14: Hipertansiyon görülme sıklığı.

	Dislipidemik grup Sayı+(yüzde)	Kontrol grubu Sayı+(yüzde)	P değeri
Hipertansiyon	85 (%42,5)	1 (%4,3)	**0,0001**

4.3.5.İnsülin direnci görülme sıklığı:

116 dislipidemik hastanın(insülin ve insülin salgılatıcı ilaç kullanmayan) 40 tanesinde (%34,5) insülin direnci (HOMA –IR >3) saptandı. Aynı değer kontrol grubunda 6 hasta (%26,1) olarak saptandı. Gruplar arasında insülin direnci bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,434)(Tablo.15).

Tablo.15: İnsülin direnci görülme sıklığı:

	Dislipidemik grup Sayı+(yüzde)	Kontrol grubu Sayı+(yüzde)	P değeri
İnsülin direnci	40 (%34,5)	6 (%26,1)	0,434

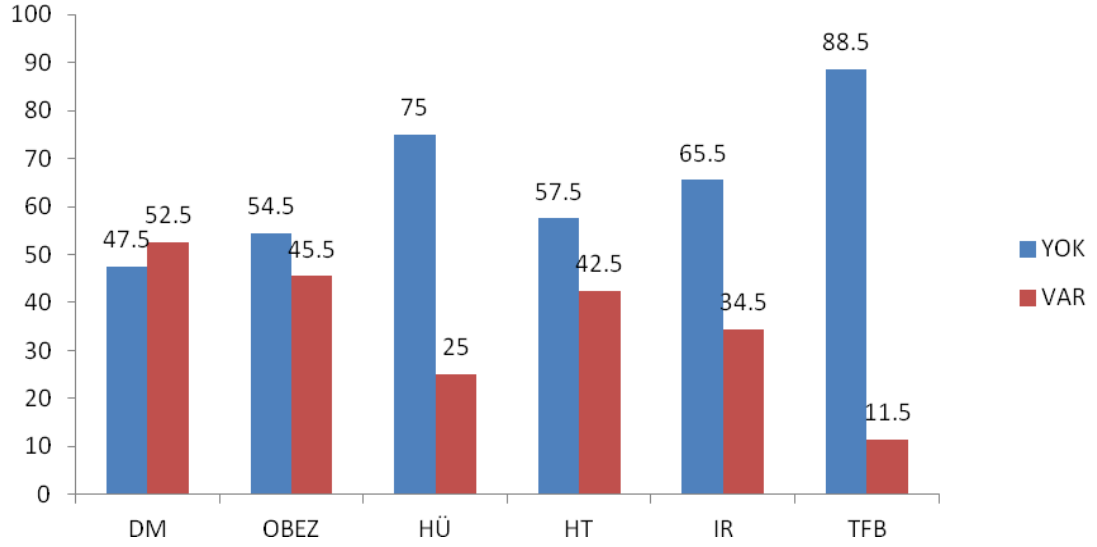
4.3.6.Tiroid fonksiyon bozukluğu görülme sıklığı:

200 dislipidemik hastanın 22 tanesinde TFB bozukluğu (%11,5) saptandı. Aynı değer kontrol grubunda 5 hasta (%21,7) olarak saptandı. Gruplar arasında TFB bozukluğu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,434) (Tablo.16).

Tablo.16: TFB bozukluğu görülme sıklığı:

	Dislipidemik grup Sayı+(yüzde)	Kontrol grubu Sayı+(yüzde)	P değeri
TFB bozukluğu	22 (%11,5)	5 (%21,7)	0,135

TFB:(Tiroid fonksiyon bozukluğu)



DM:Diyabet HÜ:Hiperürisemi,HT:Hipertansiyon,IR.İnsülin direnci,TFB: Tiroid fonksiyon bozukluğu

Şekil 9. Dislipidemik hastalarda tesbit edilen endokrin hastalık sıklık yüzdeleri.

4.4.Bakılan endokrin hastalıklarda (diabetes mellitus, obezite, tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperürisemi, insülin direnci, hipertansiyon) **lipid profilinin değerlendirilmesi.**

4.4.1. Diabet'de lipid profili

Tablo.17: Diyabet'de lipid değerleri

	DM yok n:95	**DM var n:105**	**P değeri**
T.KOLESTEROL (mg/dl)	203,05±60,5	205.03± 52,2	0,805
TRİGLİSERİD (mg/dl)	193,21 ±127,55	265,66 ± 152,14	**0,0001**
LDL (mg/dl)	145 ± 53,9	146,1 ± 46,9	0,868
HDL (mg/dl)	39,8 ± 10,5	38,3 ± 12,40	0,387

Dislipidemik grupta diyabetik olan 105 hasta ile diyabetik olmayan 95 hasta karşılaştırıldığında total kolesterol, LDL, HDL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmazken trigliserid yüksekliği gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,0001)(Tablo.17).

4.4.2.Obezite'de lipid profili

Tablo.18: Obezite'de lipid değerleri

	Obezite yok n:109	**Obezite var n:91**	**P değeri**
T.KOLESTEROL (mg/dl)	197,06±56,7	212,52± 54,76	0,053
TRİGLİSERİD (mg/dl)	209,28 ±137,59	257,22 ± 150,46	**0,020**
LDL (mg/dl)	136,88± 49,38	156,10 ± 49,60	**0,007**
HDL (mg/dl)	39,84± 12,18	38,64± 10,77	0,641

Dislipidemik grupta obez 91 hasta ile obez olmayan 109 hasta karşılaştırıldığında total kolesterol ve HDL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmazken trigliserid yüksekliği (p:0,020) ve LDL yüksekliği (p:0,007) gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Tablo.18).

4.4.3. Hiperürisemi'de lipid profili

Tablo.19: Hiperürisemi'de lipid değerleri

	Hiperürisemi yok n:150	Hiperürisemi var n:50	P değeri
T.KOLESTEROL (mg/dl)	204,11±55,22	204,02± 59,77	0,992
TRİGLİSERİD (mg/dl)	222,17 ±143,64	257,84 ± 148,06	0.133
LDL (mg/dl)	146,14± 46,97	144,08 ± 59,64	0,803
HDL (mg/dl)	39,25± 11,40	38,46 ± 12,04	0,675

Dislipidemik grupta hiperürisemi saptananan 50 hasta ile ürik asit düzeyi normal olan 150 hasta karşılaştırıldığında total kolesterol, HDL, trigliserid, LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.($p>0,05$) (Tablo.19).

4.4.4.Hipertansiyon'da lipid profili

Tablo.20: Hipertansiyon'da lipid değerleri

	Hipertansiyon yok n:115	Hipertansiyon var n:85	P değeri
T.KOLESTEROL (mg/dl)	207,59 ± 61,60	199,35± 48,00	0,307
TRİGLİSERİD (mg/dl)	206,05 ±127,13	264,96± 161,244	**0,004**
LDL (mg/dl)	148,33± 54,57	141,96 ± 43,87	0,378
HDL (mg/dl)	41,04 ± 12,34	36,36 ± 9,8	0,004

Dislipidemik grupta hipertansif 85 hasta ile hipertansif olmayan 115 hasta karşılaştırıldığında total kolesterol, LDL ve HDLaçısından anlamlı fark saptanmazken trigliserid yüksekliği (p:0,004) gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.(Tablo.20).

4.4.5.İnsülin Direnci'nde lipid profili

Tablo.21: İnsülin Direnci'nde lipid değerleri

	İnsülin direnci yok n:76	İnsülin direnci var n:40	P değeri
T.KOLESTEROL (mg/dl)	197,36 ± 56,14	213,40± 57,61	0,150
TRİGLİSERİD (mg/dl)	200,25 ± 105,19	241,80±177,54	0,116
LDL (mg/dl)	141,21± 51,54	155,60 ± 46,46	0,142
HDL (mg/dl)	38,08± 11,27	41,48 ± 10,13	0,113

Dislipidemik grupta insülin direnci saptananan 40 hasta ile insülin direnci saptanmayan 76 hasta karşılaştırıldığında total kolesterol, HDL, trigliserid, LDL, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.($p>0,05$) (Tablo.21).

4.4.6.Tiroid fonksiyon bozukluğunda lipid profili

Tablo.22: Tiroid hormon düzeyi bozukluğun'da lipid değerleri

	TFB bozukluğu yok n:178	TFB bozukluğu var n:22	P değeri
T.KOLESTEROL (mg/dl)	203,29± 52,79	210,55± 80,20	0,570
TRİGLİSERİD (mg/dl)	228,99 ± 143,08	248,09± 164,11	0,562
LDL (mg/dl)	144,21± 47,56	157,05 ± 68,86	0,260
HDL (mg/dl)	39,35± 10,97	36,64± 15,50	0,299

Dislipidemik grupta TFB bozukluğu saptananan 22 hasta ile TFB bozukluğu saptanmayan 178 hasta karşılaştırıldığında total kolesterol, HDL, trigliserid, LDL, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.($p>0,05$) (Tablo.22).

5.TARTIŞMA

Dislipidemik 200 hasta ve 23 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmamızda endokrin hastalıklar başlığı altında diabetes mellitus, hiperürisemi, hipertansiyon, obezite, insülin direnci ve tiroid fonksiyon bozukluğu incelendi.

Dislipidemik grup ve kontrol grubu karşılaştığında dislipidemik grubunun HOMA-IR, HbA1C, BKİ ve ürik asit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanırken TSH ve HOMA-IR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Dislipidemik grupta diabet, hipertansiyon, obezite, hiperürisemi sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanırken insülin direnci ve tiroid fonksiyon bozukluğu açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Endokrin hastalıklarda lipid parametrelerine bakıldığında ise diyabetik dislipidemik grupta diyabetik olmayan gruba göre trigliserid düzeyi anlamlı oranda yüksek saptandı. Hipertansif grupta yine trigliserid düzeyi anlamlı oranda yüksek bulundu, dislipidemik obez grupta obez olmayan gruba göre trigliserid ve LDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanırken diğer endokrin hastalıklarda lipid parametreleri açısından kendi içlerinde farklılık saptanmadı.

Dislipidemi diabet ilişkisi incelendiğinde literatürde bol miktarda çalışma mevcuttur. Ascaso J.F ve arkadaşlarının hipertrigliseridemisi olan 1182 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada diyabetes mellitus sıklığı %33,5 olarak saptanmıştır (28). Bizim çalışmamızda dislipidemik grupta diyabet sıklığı % 52,5 olarak saptandı. Sağlıklı grupta ise bu değer % 4,3 idi (p=0,0001). Yine bizim çalışmamızda dislipidemik grupta diyabetik olanlarla olmayanlar lipid parametreleri açısından kıyaslandığında diyabetik grupta trigliserid değeri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Hipertrigliserideminin trigliserid düzeyinden bağımsız olarak diabet ve metabolik sendromlu hastaların tanınmasında yararlı olabileceği sonucunun çıkarıldığı bu çalışma, dislipidemik hastalarda diyabet sıklığı anlamlı olarak yüksek çıkan ve özellikle trigliserid düzeyi diyabetik grupta yüksek saptanan çalışmamızla veriler ve sonuçları açısından benzerlik göstermektedir. Vodnala,D ve arkadaşları sekonder dislipidemi

nedenlerini araştırdıkları çalışmada hastalarda diyabet öyküsünü % 21 olarak saptamışlardır (27). Bizim çalışmamızda dislipidemik hastalarda diyabet sıklığı daha yüksek oranda % 52,5 olarak saptandı. Al-Meshaweh. AF ve arkadaşları geniş bir dislipidemik hasta popülasyonu üzerinde yaptığı çalışmada hastaların % 32,6'sında diabetes mellitus saptamışlardır (30). Bizim çalışmamızda diabet sıklığı daha yüksek oranda % 52,5 olarak saptandı. Edo A ve arkadaşlarının diabet ve dislipidemi ilişkisini araştırdıkları çalışmada diyabetik hastalarda trigliserid yüksekliği anlamlı oranda yüksek bulunmuş($p<0,001$) (9). Bizim çalışmamızda dislipidemik hastaların% 52,5 inde diyabet saptandı ve diyabetik olanlarla diyabetik olmayan dislipidemik hastalar karşılaştırıldığında trigliserid düzeyi bu çalışma ile benzer şekilde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,0001$). Jisieike-Onuigbo NN ve arkadaşlarının diyabet ve dislipidemi ilişkisin araştırdıkları çalışmada diyabetik hastalarda dislipidemi sıklığı anlamlı oranda yüksek saptanmış. Diyabetik hastaların içersinde en az bir lipid parametresi bozuk olan hasta sıklığı % 90 olarak saptanmış ve %60 hastada kombine dislipidemi saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda dislipidemik hastalarda diyabet sıklılığı bakılmıştı ve % 52,5 gibi yüksek oranda bulunmuştu. Kametani T ve arkadaşlarının Japonya'da Japon populasyonunda yaptığı bir çalışmada normoglisemik 7222 olgu yaklasık 9 yıl izlenmiştir. İzlem süresince IFG ve diyabet tanısı konulanlarda yüksek trigliserid seviyeleri tespit etmelerinin ötesinde; çalışmalarında, hipertrigliserideminin IFG ve diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır (8). Bizim çalışmamız dislipidemi ve diyabet birlikteliği açısından literatürle genel anlamda paralellik göstermektedir. Bu bilgiler ışığında dislipideminin agresif tedavi edilmesi diyabetik hastalarda mikro ve makrovasküler komplikasyonların azaltılabilmesi için önerilmektedir (31). Bu birliktelik göz önünde bulundurulduğunda Diyabetik hastaların dislipidemi açısından taranıp lipid düzeylerinin düşürülmesi, dislipidemik hastaların da diyabet yönü ile taranması ve tedavilerinin düzenlenmesi kardiyovasküler olay riskini azaltmak için uygulanmalıdır.

Karaciğerde trigliserid sentezi pürin in de novo sentezlenmesini arttırır ve böylece ürik asit üretimini artar. Hiperürisemide diyetin oynadığı rol henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak fruktoz açısından zenginleştirilmiş gıdalar ve yüksek alkol alımı (özellikle bira) hiperürisemiyi etkiliyor gibi görünmektedir. Ürik asidin koruyucu ya da

bir risk faktörü olduğu konusunda henüz fikir birliği yoktur, ancak kronik yüksekliğinin bir risk faktörü akut yüksekliğinin ise koruyucu faktör olabileceği öngörülmektedir (33). Ürik asidin metabolizmadaki rolü, pürin katabolizmasının son ürünü ve internal antioksidan olmasıdır. Ürik asit oluşumu sırasında ksantin oksidaz ortamdaki serbest radikalleri temizlemektedir. Serum ürik asit düzeyi artışı ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarda ürik asit yüksekliği, vasküler nitrik oksit (NO) aktivitesinin bozulmasına bağlanmaktadır. Değişen NO düzeyleri ksantin oksidaz aktivitesini etkileyerek ürik asit üretiminde artışa neden olmaktadır (34). Hiperürisemik hastalarımızda bakılan ürik asit değerleri sağlıklı arap ve Kafkas popülasyonundan yüksek olarak saptandı (27). Buğdaycı G ve arkadaşlarının ürik asit düzeyi yüksek olan ve normal olan iki grup arasında dislipidemiyi değerlendirdikleri çalışmada bakılan tüm lipid parametreleri hiperürisemik grupta anlamlı olarak farklı saptanmıştır($p<0,05$) (34). Ürik asidin insülin rezistansı sendromu ile ilişkisini genç erişkinlerde araştıran CARDIA çalışması 4053 genç siyah ve beyaz erkekte trigliserid ile hiperüriseminin bağımsız ilişkisini tesbit etmiştir (35). TEKHARF 2003 kohortunda da ürik asid düzeyleri her iki cinste de trigliserid ve açlık insülini ile ileri derecede korelasyon göstermiştir (11). Yine Hergenç G ve arkadaşları yaptığı çalışmada ürik asid düzeylerinin bağımsız belirteçleri olarak bel çevresi, kanda trigliseridler, total kolesterol, glikoz, erkeklerde alkol kullanım sıklığı, kadınlarda da sistolik kan basıncı bulunmuştur (11). Ürik asidi koroner kalp hastalığı ve tüm nedenlerden ölümlerle ilişkili bulan çalışmaların yanısıra, bulguları farklı olan çalışmalar da mevcuttur. Moriarity JT VE arkadaşlarının yaptığı ARIC çalışması 8 yıla kadar takip edilen 13504 sağlıklı erkek ve kadında, serum ürik asidi düzeylerini, mültivariye ayarlamadan sonra, her iki cinste de KKH ile ilişkili bulmamıştır (34). Al-Meshaweh.A.F ve arkadaşlarının geniş bir dislipidemik hasta popülasyonu üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %23,9 unda hiperürisemi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda dislipidemik hastalardan hiperürisemi saptananlar benzer oranda % 25 olarak saptandı. Aynı çalışmada iki grup arasında lipid parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde lipid parametleri oranlarında anlamlı fark saptanmadı (30). Kackov S ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada genel popülasyonda hiperürisemi sıklığını % 13,9 olarak saptamışlar, hiperürisemi saptanan popülasyon ile normal popülasyon arasında lipid parametreleri

karşılaştırıldığında; total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda dislipidemik grup ile kontrol grubu arasında ürik asit düzeyi açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,002$), yine bizim çalışmamızda dislipidemik hastaların %25'inde hiperürisemi saptanırken kontrol grubunda % 1 olarak bulundu ($p=0,0001$). Hiperüriseminin dislipidemiyi agrege edebileceği sonucunun çıkarıldığı bu çalışma ile dislipidemik hastalarda ürik asit yüksekliğinin anlamlı olarak yüksek çıktığı bizim çalışmamız parelellik göstermektedir (37). Ürik asidin sınır üzerindeki değerlerinin, KKH riskini kadınlarda 2,2 kat, her iki cins birlikte tutulduğunda 1.83 kat artırdığı saptanmıştır. Bu verilere göre düşünüldüğünde serum ürik asid düzeylerinin ölçülmesinin yüksek riskli kişilerin takibinde faydalı olacağı düşünülmektedir (11).

Dislipidemi hipertansiyon ilişkisine bakılacak olursa Onat A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dislipidemik hipertansiyon yaşı 30'u aşkın erişkinlerimizin %20,5'unda, yüksek-normal tansiyonlular dâhil, tüm hipertansiyonlu kişilerin %35'inde, yani tahminen 5.2 milyon yetişkinimizde rastlandığını ortaya koymuştur. Başka toplumlarda karşılaştırmaya elverişli veriler azdır; sadece ABD'de ailevi dislipidemik hipertansiyon'un tüm hipertansiyonlu fertlerin yaklaşık %12'sinde, ailevi hipertansiyonluların %48'inde gözlemlendiği bildirilmiştir. Öte yandan, hipertansif kişilerin %50'sine kadar varan bir oranında insülin direncinin bulunduğu beyan edilmiştir (12). Bizim çalışmamızda dislipidemi ile hipertansiyon birlikteliği % 42 olarak bulundu ayrıca dislipidemik grupta hipertansif grup ve normotansif grup arasında lipid parametreleri açısından bakıldığında trigliserid yüksekliği anlamlı düzeyde yüksek bulundu($p<0,004$). Bizim çalışmamız dislipidemi ve hipertansiyon birlikteliğini göstermesi açısından bu çalışma ile parelellik göstermektedir. Farklı olarak İnsülin kullanan hastalarda insülin direncinin bakılmadığı çalışmamızda hipertansiyon ve insülin direnci karşılaştırması isabetli olamayacağı gerekçesiyle yapılmadı. Obez hipertansiyonlu kişilerin plazmalarında oleik ve linoleik asid gibi, esterleşmemiş yağ asidlerinin düzeyleri yüksektir. Bu yağ asidleri insülin tarafından bastırılmaya karşı dirençlidir; bu da endotel hücrelerindeki NOS aktivitesini baskılamak suretiyle damarlarda endotelyuma-bağlı gevşemeyi azaltır. Kolesterol ve SYA damarda nitrik oksidin (NO) azalmasına neden olur. NO'u azaltan her durum hipertansiyon sebebidir.

Obezlerde karaciğere gelen SYA 2 kez fazladır. Grekin ve ark.'ları sıçanlarda oleik asidi portal ya da sistemik vene infüzyonla, 60 dakika içerisinde kan basıncı ve kalp hızının arttığını göstermişlerdir. SYA'nın artışı sempatik aktivite artışı yanında vasküler ve renal hasarlanmaya da yol açarak hipertansiyona neden olabilir. Metabolik toksisite ve lipotoksisite endotel disfonksiyonuna yol açar (38). Kanda esterleşmemiş yağ asidleri fazlalığının zamanla kan basıncında yükselmeye sürüklediği Paris Prospektif Çalışması'nda gözlemlenmiştir (11). Yine Hollandalı Ailevi kombine dislipidemi'li aile fertlerinde yapılan genetik incelemelere göre, kromozom 4 üzerinde sistolik kan basıncı gelişme olasılığını dört kat artıran bir lokus bulunmuş, bu lokusun plazma serbest yağ asid konsantrasyonlarını da yükselttiği açıklanmıştır. Ayrıca, sistolik kan basıncının kanda apo B düzeyi ile bağ sergileyen bir lokus da kromozom 19p üzerinde tesbit edilmiştir (12). Bu genetik gözlemler, hem kan basıncını, hem de plazma lipidlerini etkileyebilen birden fazla sayıda genetik etkenlerin varlığını göstermektedir. Al-Meshaweh. A.F ve arkadaşlarının geniş bir dislipidemik hasta popülasyonu üzerinde yaptığı çalışmada hastaların % 41,9 unda hipertansiyon saptanmıştır, bu değer bizim çalışmamızla benzerdir (30). Ascaso JF ve arkadaşlarının dislipidemik 1182 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hipertansiyon tanısı konulan(sistolik tansiyon >140,diyastolik tansiyon>90 mmHg) veya antihipertansif tedavi alan hasta sıklığı %50,9 olarak saptanmıştır (28). Bizim çalışmamızda dislipidemik grupta hipertansiyon tanısı konulan veya tedavi almakta olan hasta sıklığı %42,5 olarak benzer saptandı. Aynı değer sağlıklı grupta %4,3 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,0001). Helsinki Kalp Çalışmasının plasebo kolundaki dislipidemili erkekler üzerinde antihipertansif tedavinin etkisi prospektif biçimde incelendiğinde, fatal ve fatal olmayan KKH riskinin başarılı antihipertansif tedavi gören dislipidemili erkeklerde (HDL-kolesterol ve trigliseridler üzerine yaptığı sakıncalı etkiye rağmen) yaklaşık yarı yarıya azaltılabildiği ortaya konmuştur (12). Bu bulgular dislipidemik hastalarda hipertansiyon tanı ve tedavisinin önemini ve gerekliliğini göstermektedir.

Dislipidemi ve obezite arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. Obezite; hipertansiyon, yüksek serum kolesterolü, HDL kolesterol azalması ve hipertrigliseridemi oluşumuna katkıda bulunur ve ayrıca kendisi de kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Adiponektin, yağ dokusundan salgılanan bir plazma proteinidir. Plazmadan glukoz,

trigliserid ve serbest yağ asidlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ayrıca karaciğerde de glukoz sentezini baskılar. Adiponektin düzeyleri obezitede azalır, çünkü regulasyonu da özellikle abdominal yağ dokusunda gerçekleşir ve abdominal obezitede regülasyonu bozulur. Ek olarak abdominal yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençlidir ve lipolitik enzimlere daha duyarlıdır. Abdominal obezitede portal sisteme daha çok yağ asidi geçer ve karaciğerde trigliserid sentezi artar (39). Jisieike NN ve arkadaşları yaptığı çalışmada obeziteyi dislipidemisi olan hastalarda yaygın olarak görmüşlerdir. Bu çalışmada dislipidemik hastaların %65,7'si obez ve fazla kilolu olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda benzer olarak 200 dislipidemik hastanın 91 tanesinde (%45,5) obezite saptandı. Aynı değer kontrol grubunda 1 hasta (%4,3) olarak saptandı. Hasta grubunda obezite görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,0001) (31). Meshaweh A.F ve arkadaşlarının geniş bir dislipidemik hasta popülasyonu üzerinde yaptığı çalışmada hastaların % 45,3'ünde obezite saptanmıştır (30). Yine Paramsothy P, ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dislipidemik grupta obeziteyi anlamlı düzeyde yüksek saptamıştır (p<0,001) (32). Bizim çalışmamızda obezite sıklığı benzer şekilde % 45,5 olarak bulundu. Obez bireylerde dislipidemi şüphesiz ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Dislipideminin tüm kompenentlerinin aterojenik olduğu gösterilmiştir. Obez bireylerin diyet ve egzersizle normal kilolarına indirilmesi gerektiğinde ise yoğun antilipidemik tedavi almaları kardiyovasküler risklerin azaltılması için gereklidir (10).

Dislipidemi insülin direnci birlikteliğine bakacak olursak Metabolik sendromun ortaya çıkışında en fazla insülin direnci ve obezite suçlanır. Obezite, insülin direncini her aşamasında arttırır (40). Deneysel çalışmalarda insülinin kolesterol sentezinde major rol oynayan 3-hidroksi metil glutaril koenzim A redüktaz enzimi aktivitesini arttırdığı, hücre zarına LDL bağlanmasını stimüle ettiği, hepatik VLDL trigliserid yapımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda insülinin lipid sentezini arttırıcı etkisi yanında arter duvarındaki trigliserid lipaz etkisini inhibe ederek, lipidlerin parçalanmalarını azaltıcı etkisi de olduğu tesbit edilmiştir. Hatta insülinin ateroskleroza karşı koronerleri koruyan östrojenin etkisinide inhibe ettiği bildirilmiştir (41). Obezite metabolik sendromun ortaya çıkmasını sağlayan temel bileşen olarak tanımlanabilir ise de, tüm obezlerin bozulmuş metabolik profil ve insülin direncine sahip olmadığı ve yine normal

kilolu kişilerde de insülin direnci olabildiği gösterilmiştir. Yağ doku artışı, prematür ateroskleroz ile beraber, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi birçok metabolik bozuklukla ilişkilidir (42). Yağdokunun lokalizasyonunu, bozulmuş metabolik tabloda önemlidir. Toplam vücut yağı ne olursa olsun, viseral yağ doku fazlası olanlarda, insülin direnci ve metabolik sendrom riski fazladır (43). Viseral adipositler insülin dirençlidir. Bu, katekolamin ilişkili lipolizin artması ve insülin ilişkili anti-lipolizin azalması sonucunda plazma serbest yağ asidi düzeyinin yükselmesine neden olur. Portal ven yoluyla, viseral dokudan karaciğere sunulan serbest yağ asidi miktarı arttığından, karaciğerde glikoz, trigliserid ve VLDL yapımı artar. Ek olarak, santral obezite, lipoprotein lipaz ve lipid metabolizmasını düzenleyerek, plazma lipid içeriğinin değişmesini sağlar. Böylece, karaciğerde insülin direnci, hiperinsülinemi, glikoz toleransı ve hipertrigliseridemi, düşük HDL ve LDL ile karakterize dislipidemiye neden olur (44). Paramsothy P, ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dislipidemik grupta insülin direncini anlamlı düzeyde yüksek saptamıştır ($p<0,05$) (32). Nasreddine L ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendromu olan ve tamamında insülin resistansı saptanan (homa-ır>3,1) hastaların % 96,2 sinde HDL kolesterol düşüklüğü, %73,1'inde trigliserid yüksekliği saptanmıştır (45). Robins S,J ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucuna göre insülin direnci zemininde gelişen dislipideminin miyokard enfarktüsü ve koroner kalp kh riskini daha fazla artırabileceği yönünde olmuştur (46). González-Chávez A ve arkadaşları yaptığı çalışmada TG/HDL oranını insülin direnci ile yüksek oranda ilişkili olarak bulmuşlardır (47). Sala-Vila A ve arkadaşları Akdeniz popülasyonunda primer dislipidemisi olan asemptomatik bireyler üzerinde yaptığı çalışmada insülin direnci olan hastaların oranını % 25,4 olarak bulunmuştur. .Aynı çalışmada insülin direnci olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında insülin direnci saptanan grupta trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleri açısından istatatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Sırası ile ($p<0,0001$) ve ($p<0,01$) (48). Bizim çalışmamızda dislipidemik hastalarda insülin direnci sıklığı % 34,5 olarak saptandı aynı oran sağlıklı kontrol grubunda bile %26,5 olarak saptandı ($p=434$). Dislipidemik hastalar kendi içersinde insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında lipid parametreleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. Bu çalışmada akdeniz diyetinin insülin direnci üzerine olumlu etkisinin olabileceği ve zeytinyağı tüketiminin bu oranı daha da azaltabileceği yorumu çıkarılmıştır.

Akdeniz diyetinin insülin direnci ve bu zeminde gelişen metabolik sendromun önlenmesinde başvurulması gereken beslenme alışkanlığı olduğuna dair önemli kanıtlar mevcuttur (49). Bizim hasta popülasyonumuzda dislipidemik hastalarda insülin direnci oranı Akdeniz popülasyonundan farklı olarak daha yüksek çıkmıştır, sağlıklı kontrol grubundaki insülin direnci oranı bile Akdeniz diyeti ile beslenen dislipidemik bireylerdeki insülin direnci oranı kadar saptanmıştır. Çalışmamız bu durumun bölgemizdeki genetik zemine ya da beslenme ve yaşam tarzı gibi ortak davranış biçimlerine bağlı olabileceği fikrini doğurmaktadır. Siqueira ACG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HOMA-IR ≥3,0 değerleri insülin direnci olarak kabul edilmişti. Dislipidemisi olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında ortalama homa ır sırası ile 2,9 ± 1,8 ve 2,4 ± 1,5 olacak şekilde anlamsız bulundu. (p=0,32) , yine aynı çalışmada insülin direnci olan ve olmayan grupta dislipidemi tedavisi alan hasta sıklığı kıyaslandığında sıklıkları sırasıyla %14 ve %9,3 olarak anlamsız bulunmuştur (p=0,67). Aynı çalışmada insülin direnci saptanan grupta lipid parametreleri kıyaslandığında anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,005) (50). Bizim çalışmamızda da benzer olarak dislipidemik grup ve konrol grubu arasında insülin direnci açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,912), aynı zamanda çalışmamızda insülin direnci saptanan dislipidemik hastalarda lipid parametreleri bakıldığında bu çalışmaya benzer şekilde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Hong Y ve arkadaşlarının polikistik over sendromu (PCOS) olan hastalarda insülin direnci ve dislipidemi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol düzeylerini insülin direnci olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek, HDL kolesterol düzeylerini ise anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışdı. PCOS lu kadınlarda insülin direncinin düzeltilmesinin bu hastalarda dislipidemiyi düzeltebileceği öngörüsünün çıkarıldığı bu çalışma bizim çalışmamızla ters düşmektedir. Yine aynı çalışmada insülin direnci olan grupta dislipidemi prevalansı diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,005) (51). Ayrıca normal sağlıklı bireylerin en azından %25'inde insülin direnci söz konusudur (52). Bu durumun böyle oluşu bizim çalışmamızda sağlıklı bireylerdeki %26 lık insülin direnci sıklığını açıklar niteliktedir.

Literatüre bakıldığında genel olarak insülin direnci ve dislipidemi ilişkisini gösteren çalışmalar çoğunluktadır. Bizim çalışmamız da insülin direnci açısından kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmaması ve sağlıklı kontrol grubunda insülin direnci sıklığının yüksek bulunması ön planda bölgemizdeki beslenme tarzı ve yaşam şekline bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Dislipidemi, tiroid fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiye bakacak olursak, tiroid hormonları trigliseridden zengin lipoproteinleri katabolize eden lipoprotein lipazı ve HDL2'yi HDL3'e çeviren hepatik lipaz'ı uyarır (53). Hipotiroidide ise lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitesi azalır; tiroid hormonu verilince aktivite düzelir. Bu gözlem hipotiroidide sıklıkla bulunan açlık trigliserid yüksekliğini açıklayabilir. Total kolesterol düzeyleri de hipotiroidide artarken hipertiroidide azalır. Tiroid hormonları kolesterol biyosentezinde anahtar enzim olan 3-OH-3-metil glutaril CoA redüktaz enzimini uyarır (54). Ancak bu etki doza bağlı olup hipertiroidide LDL reseptörleri yolu ile karaciğerden kolesterol uzaklaştırıldığından net etki kolesterolde azalma şeklindedir. Ayrıca tiroid hormonları LDL reseptör gen transkripsiyonunu ve ekspresyonunu artıran bir transkripsiyon faktörü olan sterol regulatory element binding protein-2 (SREBP-2) ekspresyonunu da uyarmaktadır. LDL reseptör geninin promoteri bir "thyroid hormone response element"'i içerir, böylece özellikle T3, LDL reseptör gen expresyonunu artırır. Tiroid hormonları kolesterol ester transfer protein (CETP) sentezini de uyarır. Bu enzim HDL2'den VLDL'ye kolesterol esterlerinin transferini sağlarken trigliseridleri VLDL'den alır(55). Tiroid fonksiyonlarındaki değişiklikler lipoproteinlerin içeriğini ve transportunu değiştirir. Açık ve subklinik hipotiroidide LDL-kolesterol artışı olurken HDL-kolesterol genellikle normal kalır, hatta bazen artabilir (56). Tirotoksikoz ise lipid depolarında azalmaya neden olur, ayrıca lipidlerin plazma konsantrasyonları da azalır, trigliseridler, kolesterol ve fosfolipidler azalır. Apolipoproteinlerin metabolizmasında da değişiklikler olur (57). Yapılan çalışmalarda hem açık hipotiroidili hem de subklinik hipotiroidili hastalarda total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, intermediate dansiteli lipoprotein kolesterol, apoprotein A-1 ve lipoprotein B düzeylerinde yükselme gösterilmiştir (58,59). Iqbal A ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipotiroidi saptanan

hastalarda total kolesterol ve LDL kolestrol düzeyini anlamlı olarak yüksek saptamıştır ve bu grup hastalarda tiroksin tedavisi sonrası dislipidemilerinde düzelme olduğunu gözlemlenmiştir (60). Tsimihodimos V ve arkadaşları 248 dislipidemik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların % 7,2 sinde açık ya da subklinik hipotiroidi %1,2'sinde klinik ya da subklinik tirotoksikozis olmak üzere hastaların toplam %8,4'ünde tiroid fonksiyon bozukluğu tesbit etmişlerdir. Tiroid fonksiyon bozukluğunun dislipidemik hastalarda yaygın olduğu görüşüne varılan bu çalışmada dislipidemik hastaların yönetiminde tiroid fonksiyon testlerinin önemli olduğu sonucu çıkarılmıştır (61). Bizim çalışmamızda benzer şekilde 200 dislipidemik hastanın 22 tanesinde tiroid fonksiyon bozukluğu (%11,5) saptandı, fakat aynı değer kontrol grubunda 5 hasta (%21,7) olarak saptandı. Gruplar arasında tiroid fonksiyon bozukluğu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,434). Sıklık olarak bu çalışma ile banzerlik gösteren çalışmamızda normal grupta da tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı fazla olarak bulunmuştur. Bu istatistiksel durum çalışmamızdaki vaka sayısında yetersizlik, bölgemizde tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı, iyotsuz tuz kullanımı gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünüldü. Tiroid bozukluklarının dislipidemik hastalarda lipid düzeyini olumsuz etkilediği bilinmektedir. açık veya subklinik hipotiroidizmin ateroskleroz gelişimine yol açacak şekilde lipid profiline olumsuz etkisi mevcuttur. Hipertiroidizm sonradan gelişen hipokolesterolemi ve önceden dislipidemisi olan hastalarda lipid düzeyindeki düzelmenin altında yatan neden olabilir. Dislipidemisi olan hastalarda ya da lipid profilinde düzelme ya da kötüleşme olan hastalarda tiroid fonksiyon testleri taranmalıdır (62).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dislipidemi değerlendirilirken kişideki özel durumlar ve diğer hastalıklar dikkate alınmalı, ölçülen lipid değerleri bunu göre değerlendirilmelidir. Özellikle kardiyovaskuler hastalık riskini arttıran ve/veya lipid bozukluğu yapan durumlar dikkate alınmalıdır. Bizim çalışmamızda dislipidemik hastalarda diabetes mellitus, hiperürisemi, hipertansiyon ve obezite sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu veriler ışığında dislipidemi saptanan hastalarda eşlik eden endokrin hastalıkların incelenmesinin ve tedavinin bu hastalıklar göz önünde bulundurularak düzenlenmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılması için faydalı olabileceği düşünülmektedir. Dislipidemilerin çevresel şartlardan etkilenme durumu da göz önünde bulundurulduğunda kendi toplum şartlarımıza özgü analizlere devam etmemiz gerekeceği açıktır.

7. KAYNAKLAR

1. Libby P. The Pathogenesis, Prevention, And Treatment of Atherosclerosis. In: Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L,(Eds):Harrison's Principles of Internal Medicine. 17 Th Edition. New York: The Mcgraw-Hill, 2008, P: 1501-1502.

2. Tokgözoğlu L. Dyslipidemia, Atherosclerosis, And Vulnerable Plaques: The Effect of Atorvastatin on Atherosclerosis And Plaque Structure. Arch Turk Soc Cardiol 2009;37 Suppl 2.11-16.

3. Ballantyne C, Arroll B, Shepherd J. Lipids And Cvd Management: Towards A Globalconsensus. Eur Heart J 2005;26(21):2224-31.

4. Bayram F,Sabuncu T, Lipid Bozuklukları Teşhis-Tedavi Klavuzu Hipertansiyon, Obezite Ve Lipid Metabolizması Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi, Temd 2009: 84-94.

5. Çetin İ, Yıldırım B, Şahin Ş, Şahin İ, Etikan İ, Serum Lipid And Lipoprotein Levels, Dyslipidemia Prevalence And The Factors That İnfluence These Parameters In A Turkish Population Living In The Province of Tokat: Turk J Med Sci 2010; 40 (5): 771-782.

6. World Health Organization: The World Health Report "Reducing Risks, Promoting Healthy Life", Quantifying Selected Major Risks To Health. Geneva, World Health Organization 2002,47-92.

7. Çetin İ, Yıldırım B, Şahin Ş, Şahin İ, Etikan İ. Serum Lipid And Lipoprotein Levels, Dyslipidemia Prevalence And The Factors That Influence These Parameters In A Turkish Population Living In The Province of Tokat. Turk J Med Sci 2010; 40 (5):771-782.

8. Kametani T, Koshida H, Nagaoka T, Miyakoshi H. Hypertriglyceridemia İs Anindependent Risk Factor For Development of İmpaired Fasting Glucose And Diabetesmellitus: A 9 Year Longitudinal Study In Japanese. Intern Med 2002; 41: 516-521.

9. Edo A, Adediran Os Dyslipidaemia Among Nigerian Oil Workers With Type 2 Diabetes Mellitus..West Afr J Med. 2011;30(3):206-9.

10. Howard Bv, Ruotolo G, Robbins Dc, Obesity And Dyslipidemia, Endocrinol Metab Clin North Am. 2003 Dec;32(4):855-67.

11. Hergenç G, Onat A, Türkmen S, Uyarel K,Uzunlar B,Yazıcı M,Sarı İ, Keleş İ,Can G,Sansoy V, Toplumumuzda Ürik Asid Düzeyleri, Metabolik Sendromun Bir Belirleyicisi Ve Koroner Hastalığın Özellikle Kadınlarda Bir Göstergesi Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2004; 32:71-81.

12. Onat A,Toprak S, Sansoy V, Dyslipidemic Hypertensionamong Turkish Adults, Arch Turk Soc Cardiol 2002;30:402-409.

13. Mahley Rw, Weisgraber Kh, Bersot. Tp. Disorders of Lipid Metabolism In: Kronenberg Hm Ed. Williams'textbook of Endocrinology, Ed:11th, Philedelphia: Saunders/Elsevier. 2008:p:1589-1631.

14. Onat T. Emerk K. Sözmen Ey. İnsan Biyokimyası Kitabı. Ankara, Palme Yayıncılık. 2006: s:327-393.

15. Harvey Ra, Champe Pc, Lippincott's Illustrated Reviews Biochemstry Çeviri: Ulukaya E.Lippincott'sıllustrated Reviews Serisinden: Biyokimya, 3.Baskı İstanbul: Nobel tıp Kitabevleri, 2007: 179-242.

16. Jameson Jl. Derived From Harrison's Principles of Internal Medicine,16th Edition Çeviri: Bereket A Ve Akçay T Harrison Endokrinoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti.2009,s:333-354.

17. Dusak M.Dislipidemik Hastalarda Hba1c Düzeyi. T.C.Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.

18. Akçay G, Akçay MN, Orbak R. Ansiklopedik Sözlük İlaveli Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları. Ankara, Aktif Yayınevi.2012,s:335-349.

19. Semenkovich C.F. Disorders of Lipid Metabolism. In Goldman L, Ausıello D (Eds.).Cecil Textbook of Medicine, 23st Ed, Philedelphia: Saunders/Elsevier. 2008;p:1546-1555.

20. Poda M. Kalıtsal Dislipidemi Fenotipleri ve Genetik İlişkiler Üzerine Derleme. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi, 2011;1(2):s:14-19.

21. Alwaili K, Alrasadi K, Awan Z, Genest J. Approach To The Diagnosis And Management of Lipoprotein Disorders. Curropin Endocrinol Diabetes Obes2009;16(2):132-40.20 J, Hegele Ra, Joy T. Novel Lpl Mutations Associated With Lipoprotein Lipase Deficiency: Two Case Reports And A Literature Review. Can J Physiol Pharmacol 2009; 87:151¬160.

22. Kypreos Ke, Zannis Vı. Pathway of Biogenesis of Apolipoprotein E-Containing Hdl In Vivo With The Participation of Abca1 And Lcat. Biochem J. 2007; 403:359-367.

23. Kypreos Ke, Zannis Vı. Ldl Receptor Deficiency or Apoe Mutations Prevent Remnant Clearance and İnduce Hypertriglyceridemia In Mice. J Lipid Res 2006; 47: 521-9.

24. Çelik S, Öktenli Ç, Hiperlipidemi Nedenleri Ve Risk Faktörleri, Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2012;5(1):13-9.

25. Değer Sm, Reis Ka, Hiperlipidemi Ve Renal Hastalıklar Türk Nefroloji Dergisi 2006,15(4), s:181-185.

26. Elgün S, Lipoproteinlerin Sınıflandırılması, Metabolizmaları Ve aterosklerozdaki Rolleri, Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2008;1(2):1-9.

27. Sturge Ra, Scott Jt, Kennedy Ac, Hart Dp, Buchanan Ww. Serum Uric Acid In England And Scotland Ann Rheum Dis 1977;36:420-427.

28. Ascaso Jf, Millán J, Mateo-Gallego R , Ruiz A,Suarez-Tembra M, Borrallo Rm, Zambon D,Gonzalez-Santos P,Peres-De-Juan M,Ros E, Hypertriglyceridemia Registry of The Spanish Arteriosclerosis Society, Prevalence of Metabolic Syndrome And Cardiovascular Disease In A Hypertriglyceridemic Population, European Journal of Internal Medicine 2011, 22(2):177-181.

29. Vodnala D,Rubenfire M ,Brook R.D, Secondary Causes of Dyslipidemia, The American Journal of Cardiology, Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Amjcard.2012.04.062).

30. Al-Meshaweh Af, Jafar Y, Asem M, Akanji Ao, Determinants of Blood Uric Acid Levels In A Dyslipidemic Arab Population, Med Princ Pract 2012;21.209–216.

31. Jisieike-Onuigbo Nn, Unuigbe Eı, Oguejiofor Co. Dyslipidemias In Type 2 Diabetes Mellitus Patients In Nnewi South-East Nigeria Ann Afr Med. 2011 ;10(4):285-9.

32. Paramsothy P, Knopp R, Bertoni Ag, Tsai My, Rue T, Heckbert Sr, Combined Hyperlipidemia In Relation To Race/Ethnicity, Obesity, And Insulin Resistance In The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Metabolism. 2009 Feb;58(2):212-9.

33. Oliveira E.P, Burini R.K, High Plasma Uric Acid Concentration: Causes And Consequences, Diabetology & Metabolic Syndrome 2012, 4:12.

34. Buğdaycı G, Serin E, Yaşlı Olgularda Hiperürisemi İle Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki, Nobel Medicus Online Dergi 2006.

35. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer Ar, Roseman Jm, Relations of Hyperuricemia With The Various Components of The Insulin Resistance Syndrome In Young Black And White Adults: The Cardıa Study. Coronary Artery Risk Development In Young Adults. Ann Epidemiol. 1998 May;8(4):250-61.

36. Moriarity Jt, Folsom Ar, Iribarren C, Nieto Fj, Rosamond Wd: Serum Uric Acid And Risk of Coronary Heart Disease: Atherosclerosis Risk In Communities (Arıc) Study. Ann Epidemiol 2000;10.136-43.

37. Kackov S, Simundić Am, Nikolac N, Bilusić M. The Association of Uric Acid With Glucose And Lipids In General Population: Croatian Cross-Sectional Study. Coll Antropol. 2011 Dec;35(4):1055-9.

38. K.Ahmet. Obezite Ve Hipertansiyon. Turkish Journal of Endocrinology And Metabolism. 2003;2:13-21.

39. İslamoğlu. Y, Koplay M, Sunay S, Açıkel M. Obezite Ve Metabolik Sendrom, Tıp Araştırmaları Dergisi: 2008:6(3):168-174.

40. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The Metabolic Syndrome. Pathologie Biologie, 2006;54.375-386.

41. Müniboğlu S, Hipertansiyon, Obezite Dislipidemi Glukoz İntoleransı, İnsülin Direnci, Türk Kardiyol. Dern. Arş 1993;21:325-328.

42. Abbasi F, Brown Bw, Lamendola C, Mclaughlin T, Reaven Gm. Relationship Between Obesity, Insulin Resistance And Coronary Heart Disease Risk. Jam Coll Cardiol, 2002;40.937-43.

43. Despres Jp. Is Visceral Obesity The Cause of The Metabolic Syndrome? Ann Med, 2006;3:52-63.

44. Dusak M.Bilinen Hastalığı Olmayan Ve Ultrasomografide Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Saptanan Erişkinlerde İnsülin Direnci Ve Metabolik Sendrom Sıklığının Araştırılması. T.C.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana 2007.

45. Nasreddine L, Naja F, Tabet M, Habbal Mz, El-Aily A, Haikal C, Sidani S, Adra N, Hwalla N, Obesity İs Associated With Insulin Resistance And Components of The Metabolic Syndrome In Lebanese Adolescents, Ann Hum Biol. 2012 Mar;39(2):122-8.

46. Robins Sj, Lyass A, Zachariah Jp, Massaro Jm, Vasan Rs, Insulin Resistance And The Relationship of A Dyslipidemia To Coronary Heart Disease: The Framingham Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 May;31(5):1208-14.

47. González-Chávez A, Simental-Mendía Le, Elizondo-Argueta S. Elevated Triglycerides/Hdl-Cholesterol Ratio Associated With Insulin Resistance, Cir Cir. 2011 Mar-Apr;79(2):126-31.

48. Sala-Vila A, Cofán M,Mateo-Gallego R, Cenarro A,Civeira A, Ortega E ,Ros E, Inverse Association Between Serum Phospholipid Oleic Acid And Insulin Resistance In Subjects With Primary Dyslipidaemia, October 2011;30:p:590–592.

49. Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J, Mediterranean Diet And Metabolic Syndrome: The Evidence, Public Health Nutr. 2009 Sep;12(9a):1607-17.

50. Siqueira Acg, Cotrim Hp, Rocha R, Carvalho Hm, Freitas Lar, Barreto D, Gouveia L,Landeiro L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease And Insulin Resistance: İmportance of Risk Factors And Histological Spectrum. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005;17.837-841.

51. Hong Y, Yang D, Liu W, Zhao X, Chen X, Li L. Dyslipidemia In Relation To Body Mass İndex And Insulin Resistance In Chinese Women With Polycystic Ovary Syndrome. J Biol Regul Homeost Agents. 2011 Jul-Sep;25(3):365-74.

52. K.Ahmet, Obezite Ve Hipertansiyon, Turkish Journal of Endocrinology And Metabolism, 2003;2:13-21.

53. Liberopoulos En, Elisaf Ms. Dyslipidemia In Patients With Thyroid Disorder. Hormones2002, 1(4):218-223.

54. Ness Gc, Dugan Re, Lakshmanan Mr, Nepokroeff Cm, Porter Jw. Stimulation Ofhepatic Beta-Hydroxy-Beta-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Activity In hypophysectomized Rats By L-Triiodothyronine. Proc Natl Acad Sci U S A 1973 Dec; 70(12):3839-3842.

55. Pastromas S, Terzi Ab, Tousoulis D, Koulouris S. Postprandial Lipemia: Anunderrecognized Atherogenic Factor In Patients With Diabetes Mellitus. Int J Cardiol. 2008 May7;126(1):3-12.

56. Canaris Gj, Manowitz Nr, Major G, Ridgway C. The Colorado Thyroid Disease Prevalance Study. Arch Intern Med 2000,160:526-534.

57. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid And Lipid Metabolism. Inter J Obesity 2000;(24)2:109-112.

58. Walsh Jp, Bremner Ap, Bulsara Mk, O'leary P, Leedman Pj, Feddema P, Michelangeli V.Thyroid Dysfunction And Serum Lipids: A Community-Based Study. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Dec;63(6):670-675.

59. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, Mcmillan C, Weaver Ju. The Beneficial Effect of Lthyroxineon Cardiovascular Risk Factors, Endothelial Function, And Quality of Life In Subclinical Hypothyroidism: Randomized, Crossover Trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; May;92(5):1715-23.

60. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y.Serum Lipid Levels In Relation To Serum Thyroid-Stimulatinghormone And The Effect of Thyroxine Treatment on Serum Lipid Levels In Subjects Withsubclinical Hypothyroidism: The Tromsø Study. J Intern Med. 2006 Jul;260(1):53-61.

61. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadus G, Liberopoulos E, Elisaf M, The Incidence of Thyroid Function Abnormalities In Patients Attending An Outpatient Lipid Clinic,Thyroid. 1999 Apr;9(4):365-8.

62. Liberopoulos En, Elisaf Ms. Dyslipidemia In Patients With Thyroid Disorder. Hormones 2002;1(4):218-223.

63. Baytak M,Top C Lipoprotein Metabolismturkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2012;5(1):1-6.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Dislipidemi' de Endokrin Hastalık Sıklığının Araştırılması

Dr. Volkan ASLAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 17.11.2008
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 17.11.2012
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 19.12.2012
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Güngör AKÇAY
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri üyesi : Prof .Dr. Güngör AKÇAY
Jüri üyesi : Prof. Dr. Fuat ERDEM
Jüri üyesi : Doç. Dr. Fuat GÜNDOĞDU
Jüri üyesi : Yrd.Doç. Dr. Rahşan YILDIRIM

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ARALIK-2012
ERZURUM