



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

ROSUVASTATİN TEDAVİSİNİN AÇLIK VE TOKLUK TRİGLİSERİD SEVİYELERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Abdulkadir Çakmak

Ankara, 2010



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**ROSUVASTATİN TEDAVİSİNİN AÇLIK VE TOKLUK TRİGLİSERİD
SEVİYELERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Abdulkadir Çakmak

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İlyas Atar

Ankara, 2010

*Başta bize sağladığı geniş imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın **Prof. Dr. Mehmet Haberal**'a,*

*Engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığımız, Başkent Üniversitesi Dekanı ve kardiyoloji anabilim dalı başkanı, hocamız **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu**'na,*

*İhtisas sürem boyunca kardiyoloji eğitimimde çok büyük emeği olan değerli hocalarım **Prof. Dr. Bülent Özın**'e ve **Prof. Dr. Aylin Yıldırım**'a,*

*Bu teze konu çalışma fikrinin oluşmasında ve tezimin yazılmasında her aşamada emeği geçen, kapısını her an rahatlıkla çalabildiğim tez danışmanım, hocam **Doç. Dr. İlyas Atar**'a,*

*Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim sayın hocalarım **Yrd. Doç. Dr. Alp Aydınalp**, **Doç. Dr. Hüseyin Bozbaş**, **Doç. Dr. Melek Uluçam**, **Doç. Dr. Elif Sade**, **Doç. Dr. Bahar Pirat**, **Uzm. Dr. Egemen Tayfun** ve **Doç. Dr. Serpil Eroğlu**'na*

*Tezimin istatistik aşamasında yardımını aldığıım **Yrd. Doç. Dr. Ayşe Canan Yazıcı**'ya
Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,
Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversitesi Hastanelerinin Kardiyoloji Bölümlerinde
çalışmakta olan tüm hocalarıma, meslektaşlarıma*

*Koroner yoğun bakım, kateter laboratuvarı ve kardiyoloji poliklinik hemşireleri,
teknisyenleri, sekreterleri ve yardımcı personeline*

*Beni yetiştiren ve beni her zaman kendilerinden daha fazla düşünen ,bugünlere gelmemi
sağlayan, her zaman yanımda olan canım **annem**, **babam** ve **kız kardeşlerime**,*

*İki buçuk yıldır hep yanımda olan, desteğine her zaman ihtiyaç duyduğum **Dr. Selcen Durgut**'a*

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Abdulkadir Çakmak
Ankara 2010*

ÖZET

Hipertrigliserideminin koroner kalp hastalığı riski ile ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte önemli bir araştırma alanıdır. Hipertrigliseridemi heterojen bir hastalık grubudur. Hipertrigliseridemi, koroner kalp hastalığı (KKH) açısından riskli olan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-k) düşüklüğü ve küçük dens düşük dansiteli lipoprotein (LDL-k) yüksekliği ile kuvvetli ilişkilidir ve KKH ile ilişkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir. Yakın zamanlarda yapılan araştırmalarda ise tokluk trigliserid (TG) düzeylerinin açlık düzeylerinden daha fazla risk oluşturduğuna dair veriler ortaya konmuştur. Bu çalışmada lipid düşürücü ilaç olan ve KKH tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan rosuvastatinin tokluk TG seviyelerine ve inflamatuvar bir parametre olan yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hsCRP) üzerine etkisi araştırılmıştır.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğinde değerlendirilen 51 hasta çalışmaya dahil edildi. On iki saat açlık sonrası hastalara 891 kkal, %60 yağ, %16.8 protein ve %23.2 karbonhidrattan oluşan bir kahvaltı oral lipid yükleme testi olarak verildi. Açlık ve kahvaltı sonrası 4. saatte kan örneklerinde TG, hsCRP, LDL-k, total kolesterol ve HDL-k değerlerine bakıldı. Hastalar 1 ay boyunca günde 10 mg rosuvastatin kullandıktan sonra ölçümler tekrarlandı.

Hastaların ortalama yaşı 54.3 ± 11.6 yıl olup 26'sı kadındı (%50.9). Hastaların başvuruda kahvaltı sonrası bakılan tokluk TG değerleri açlık değerlerinden anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$). Rosuvastatin ile bir aylık tedavi sonrası başvuru değerlerine göre açlık TG değerlerinde %20 ($p<0.001$), tokluk TG değerlerinde %23.7 ($p<0.001$) anlamlı düşüş sağlandı. Tokluk TG değerlerindeki değişimin farkı da açlık TG değerlerindeki değişimin farkından anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.001$). hsCRP düzeylerinde ise anlamlı farklılık başvurudaki tokluk değerleri ile tedavi sonrası tokluk değerleri arasında izlendi ($p<0.05$).

Bu veriler KKH tedavisinde rosuvastatinin tokluk TG seviyelerini açlık TG seviyelerinden daha fazla düşürdüğünü göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Koroner kalp hastalığı; tokluk trigliseridi; lipid yükleme; hipertrigliseridemi, rosuvastatin, hsCRP.

The Effect of Rosuvastatin Treatment on Fasting Triglyceride Levels, Non Fasting Triglyceride Levels and hsCRP

ABSTRACT

The relationship of hypertriglyceridemia and the risk for coronary heart disease (CHD) has been an issue of great interest and controversy. Hypertriglyceridemia is a heterogeneous disorder and some prospective epidemiological studies have reported a positive relationship between serum fasting triglyceride levels and CHD, however hypertriglyceridemia as an independent risk factor for CHD is still controversial. Hypertriglyceridemia correlates strongly with the presence of small, dense particles of low density lipoprotein (LDL) cholesterol and reductions of high density lipoprotein (HDL) cholesterol, both of which are known to be associated with premature CHD. Previously some prospective studies and case-control studies demonstrated a relationship between nonfasting triglyceride (TG) levels and cardiovascular disease. In this study we aimed to evaluate the effect of rosuvastatin treatment on fasting TG levels, non fasting TG levels and an inflammatory parameter hsCRP.

A total of 51 patients who were admitted to our outpatient cardiology clinic were included in the study. Oral lipid loading was used in order to measure postprandial TG (PPTG) levels after 12 hours of fasting state. All subjects received a breakfast consisting 60% of fat, 16.8% of protein and 23.2% of carbohydrates, with a total of 891 kcal. In the fasting state and after the lipid rich breakfast (at 4th hour), triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, total cholesterol and hsCRP levels were measured at beginning and after the one month 10 mg/day rosuvastatin therapy.

The mean age of the study population was 54.3 ± 11.6 years and 26 (% 50.9) of them were females. PPTG levels were significant increased after lipid loading according to baseline TG levels. After one month rosuvastatin treatment, fasting TG levels and PPTG levels were significantly decreased according to their baseline levels (respectively 20% and 23.7%). After rosuvastatin therapy, the decreasing at PPTG levels was significantly higher compare to fasting TG levels. hsCRP was significantly decreased PP state after one month treatment compare to beginning postprandial levels.

Our data show that after one month rosuvastatin therapy, fasting TG levels and PPTG levels were significantly decreased. Also the decreasing at PPTG levels was significantly higher compare to fasting TG levels after rosuvastatin therapy.

Key Words: Coronary heart disease; postprandial triglyceride; lipid loading; hypertriglyceridemia, rosuvastatin, hsCRP.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
Özet ve anahtar sözcükler	iii
İngilizce özet	iv
İçindekiler	v
Kısaltmalar ve simgeler dizini	vi
Şekiller dizini	vii
Tablolar dizini	viii-ix
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2
3. Gereç ve Yöntem	23
4. Bulgular	27
5. Tartışma	36
6. Sonuç	41
7. Kaynaklar	42

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

DİZİN

AHA/CDC: Amerikan Kalp Cemiyeti/Hastalık Kontrol Merkezi

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

ATP III: Adult Treatment Panel III

CK: Kreatin kinaz

DM: Diabetes mellitus

EAS: Avrupa Ateroskleroz Cemiyeti

FDA: Food and Drug Administration

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HMG CoA: 3-hidroksi 3-Metilglütaryl CoA

hsCRP: Yüksek duyarlıklı C reaktif protein

KBY: Kronik böbrek yetersizliği

KBH: Kompanse böbrek hastalığı

KKH: Koroner kalp hastalığı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Lp: Lipoprotein

MI: Miyokard infarktüsü

NCEP: The National Cholesterol Education Program

NO: Nitrik oksit

PAH: Periferik arter hastalığına

TAG: Triacil gliserol

TG: Trigliserid

TGZLP: Trigliseridden zengin lipoprotein

TSH: Tiroid stimulan hormon

USAP: Stabil olmayan angina pectoris

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

DİZİN	SAYFA NUMARASI
Şekil 2.1: Lipoprotein yapısı	2
Şekil 2.2: Karaciğerde kolesterol sentez basamakları ve statinlerin etkisi	14
Şekil 2.3: Rosuvastatin molekülü	17



TABLÖLAR DİZİNİ

DİZİN	SAYFA NUMARASI
Tablo 2.1: Lipoproteinlerin yoğunluk ve elektroforetik hareketliliklerine göre sınıflaması	3
Tablo 2.2: Lipoproteinlere (Lipoprotein elektroforezine) göre lipid fonksiyon bozuklukları (Fredrickson sınıflaması)	5
Tablo 2.3: ATP III Kılavuzuna Göre Trigliserid Seviyeleri	8
Tablo 2.4: NCEP ATP III hedefleri ve lipid düşürücü tedavi için eşik değerler	12
Tablo 2.5: Statin Tedavisi ile Plak İçeriğinde olan Değişiklikler	15
Tablo 2.6: Statinlerin FDA Onaylı Dozlarında Serum Lipidleri Üzerindeki Etkileri	15
Tablo 2.7: LDL kolesterol düzeylerinde $\geq$ %50 azalma sağlamak için gerekli ilaç dozları	16
Tablo 2.8: Resinlerin Günlük Dozları ve Lipidler Üzerindeki Etkileri	18
Tablo 2.9: Fibratların günlük dozları ve lipidler üzerindeki etkileri	18
Tablo 2.10: Nikotinik asit ve türevlerinin günlük dozları ve lipidler üzerindeki etkileri	19
Tablo 3.1: Hastalara oral lipid yüklemesi için verilen kahvaltının özellikleri	24
Tablo 3.2: Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ölçüm yöntemleri ve kullanılan kitler	25
Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri	27
Tablo 4.2: Hastaların bazal laboratuvar değerleri	28
Tablo 4.3: Hastaların bazal açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası kolesterol ve hsCRP değerleri	29
Tablo 4.4: Bazal durumda ve tedavi sonrası AST, ALT ve CK değerleri	29
Tablo 4.5: Hastaların birinci ay açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası kolesterol ve hsCRP değerleri	30

TABLÖLAR DİZİNİ (Devam)

Tablo 4.6: Hastaların ilk başvuruda ve tedavi sonrası birinci ayda açlık kolesterol ve hsCRP değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 4.7: Hastaların ilk başvuruda ve tedavi sonrası birinci ayda tokluk kolesterol ve hsCRP değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.8: Açlık ve tokluk TG değerlerinin farklarının farkının Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılması	32
Tablo 4.9: Cinsiyete göre hastaların klinik özellikleri	34
Tablo 4.10: Kadın ve erkeklerde başvuruda ve 1. ayda bakılan açlık ve tokluk TG değerleri ve değerlerin her cinsin kendi içinde değişimi	34
Tablo 4.11: Başvuruda ve 1. ayda bakılan açlık ve tokluk TG değerlerinin cinsiyetler arası karşılaştırılması	34
Tablo 4.12: Açlık ve tokluk TG değerlerinin farklarının farkının Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılması	35
Tablo 4.13: Farkların farkının cinsiyete göre karşılaştırılması	35



1. GİRİŞ

Hipertrigliserideminin koroner kalp hastalığı (KKH) riski ile ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte önemli bir araştırma alanıdır. Hipertrigliseridemi heterojen bir hastalık grubudur. Hipertrigliseridemi, koroner kalp hastalığı açısından riskli olan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-k) düşüklüğü ve küçük dens düşük dansiteli lipoprotein (LDL-k) yüksekliği ile kuvvetli ilişkilidir ve prematür koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,2). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda açlık serum trigliserid (TG) seviyeleri ile KKH arasında pozitif ilişki varlığı gösterilse de meta-analizler bu ilişkiyi genellikle doğrulamamaktadır (3-5).

TG düzeyleri kılavuzlar dikkate alınarak, TG değerinin en düşük seviyede olduğu açlık durumunda (12 saat açlık sonrası) ölçülürler. Açlık ve tokluk TG seviyeleri son öğünün zamanına ve içeriğine göre oldukça farklılık gösterebilmektedir. Tokluk hipertrigliseridemi lipoprotein artk seviyelerini arttırıp, aterosklerotik lezyon içeriğini değiştirebilir ve prokoagölan, antifibrinolitik ve proinflatuar etkiler gösterebilir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda tokluk TG seviyelerinin KKH açısından açlık TG düzeyinden daha önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (6,7). Tokluk TG seviyeleri üzerine ilaç etkisini araştıran yeterli çalışma yoktur. Atorvastatin ile yapılan iki küçük ölçekli çalışmada yağ yüklemesi sonrası bir aylık atorvastatin tedavisinin açlık ve tokluk TG seviyelerine etkisi araştırılmış, atorvastatinin hem açlık hem de tokluk trigliserid seviyelerinde anlamlı miktarda düşme sağladığı gösterilmiştir (8,9).

Hipertrigliseridemik hastalarda statinlerin tokluk lipoprotein metabolizması üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir. Statinler ile 3-hidroksi 3-Metilglütaryl CoA (HMG-CoA) redüktaz enziminin inhibisyonu, LDL-k reseptörlerinin up-regölasyonunu sağlar. Böylece LDL-k partikül yıkımı artar ve LDL-k seviyeleri düşer. LDL-k haricinde tokluk durumunda trigliseridden zengin lipoproteinler (TGZLP) de LDL-k reseptörleri yoluyla hepatosit içine alınır. Tokluk lipoprotein metabolizmasındaki bu etki, KKH tedavisinde statinler ile sağlanan risk azalmasının bir diğer sebebi olabilir.

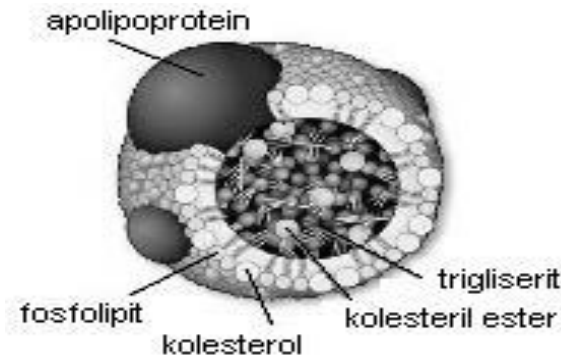
Rosuvastatin HMG-CoA-redüktaz inhibisyonu ile etkili olan antilipidemik bir ilaçtır. Özellikle hipertrigliseridemik hastalarda daha fazla olmak üzere trigliserid düzeylerinde % 17 ile % 25 arasında düşme sağlar (10). Biz bu çalışmada bir statin olan rosuvastatinin açlık ve tokluk TG seviyelerine ve inflamatuvar parametre olan yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hsCRP) düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lipidler ve Lipid Fonksiyon Bozuklukları Hakkında Genel Bilgiler

Aterosklerotik damar hastalığı önde gelen bir morbidite ve mortalite nedenidir ve gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin üçte birinden sorumludur. Herhangi bir zamanda koroner kalp hastalığı olanların önemli bir bölümü inme geçirmiştir ve bir çoğunun da periferik arter hastalığına (PAH) bağlı kladikasyonu vardır. Deneyisel, epidemiyolojik ve klinik çalışma bulguları lipidlerin ateroskleroz oluşumundaki merkezi rolünü desteklemektedir Uygun tedavi, kardiyak ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (MI), inme, revaskülarizasyon işlemleri ve PAH riskini % 25-50 oranında azaltır (11). Bütün bu yararlarına rağmen, erişkinlerin sadece %20'sinin kolesterolleri ulusal kılavuzlara uygun şekilde kontrol altındadır ve kalıcı önlemlerin alınmamasına bağlı olarak her yıl yüzbinlerce yaşam kaybedilmektedir (11).

Kolesterol, TG, serbest yağ asitleri ve fosfolipidler majör lipidlerdir ve plazmada çözünemedikleri için dolaşımda lipoprotein kompleksleri olarak bulunurlar. Lipoproteinler, nonpolar esterifiye kolesterol ve TG çekirdeği içeren yuvarlak partiküllerdir ve apolipoproteinler, fosfolipidler ve serbest kolesterolden oluşan polar bir yüzey tabakaları vardır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Lipoprotein yapısı

Lipoproteinler çekirdekte bulunan kolesterol esteri ve TG miktarına göre farklılıklar gösterirler ve yoğunluk ile elektroforetik hareketliliklerine göre sınıflandırılırlar (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Lipoproteinlerin yoğunluk ve elektroforetik hareketliliklerine göre sınıflaması

Lp	Dansite (g/ml)	Protein %	Fosfolipid %	Kolesterol %	TAG %	Elektroforez bandında yeri	İşlevi
Şilomikron	< 1.006	2	9	1	85	Elektriksel alanda hareketsiz	Eksojen TG'in transportu
VLDL	0.95-1.006	10	18	7	50	Prebeta lipoprotein	Endojen trigliseridlerin transportu (LDL-k'ye dönüşür)
LDL-k	1.006-1.063	23	20	8	10	Beta lipoprotein	VLDL ayrıştığında oluşan son üründür. Ekstra hepatik hücelere kolesterol taşıyıcısı ve hücrel kolesterol dengesinin düzenleyici faktördür.
HDL-k	1.063-1.210	55	24	2	4	Alfa lipoprotein	Kolesterolün karaciğere götürülmesini sağlar. Hücrel kolesterol dengesinin ve lipolizin düzenleyici faktördür.

Lp: Lipoprotein, TAG: Triasil gliserol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein.

Büyük partiküllerde çekirdek TG'den zengin iken ve daha küçük ve yoğun partiküllerde ise daha çok kolesterol esteri bulunur (Tablo 2.1). Spesifik apoproteinler lipoproteinlerle birleşir ve lipid metabolizmasında önemli basamakları yönetir.

Aterogenez sadece kolesterol yükünün bir belirtisi değildir. Lipoproteinlerin sayısı, dansitesi, büyüklüğü, apoprotein ve lipid içeriği ve oksidasyon durumu kardiyovasküler olay riskinde önemli bir rol oynar. LDL-k aterosklerotik riskle en çok ilişkili olan lipoproteindir ama diğer majör lipoproteinler de kardiyovasküler hastalık açısından önemlidir ve kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunurlar.

Klinik kardiyovasküler olaylarda lipid düşürücü tedavi ile gözlenen azalma çeşitli mekanizmalara bağlanmıştır. Bu mekanizmalar, plak bozulması ve tromboz eğiliminde azalma ve vazomotor tonüs üzerinde yararlı etkilerdir (12). Potansiyel yararlı ilişkili diğer

patofizyolojik mekanizmalar immün fonksiyonun modülasyonu, hemostatik parametreler üzerindeki etkiler, plak içinde makrofaj yoğunluğunun azalması ve matriks sentezinde artıştır (13).

Birçok çalışmada lipid düşürücü tedavi grubuna ayrılan KKH'lı hastalarda koroner aterosklerozda gerileme gösterilmiştir (14). Bu çalışmalarda aterosklerotik lezyonun ilerleyiş hızında azalma oldukça az olmasına rağmen lipid düzeyinin düşmesiyle ilişkili olarak klinik olaylarda azalma daha belirgin olmuştur (14).

2.2. Tarihçe

Serum kolesterol düzeyi ile aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki ilk olarak 1930'lerde bildirilmiştir (15). İzleyen yıllarda Yedi Ülke Çalışması (16) ve Framingham Kalp Çalışması (17) gibi büyük çalışmalarda serum kolesterolü ile KKH arasında güçlü bir ilişki olduğu doğrulanmıştır. Serum kolesterol değeri ile KKH oluşumu arasındaki ilişkinin sürekli ve güçlü olduğu tespit edilmiştir (18). John Hopkins öncül çalışmasında (19) yirmili yaşların başındaki genç erkeklerde tespit edilen kolesterol düzeylerinin 3 ile 4 on yıl sonrasındaki KKH gelişim riskinin habercisi olduğu gösterilmiştir. Bogalusa Kalp Çalışmasında (20) genç bireylerdeki (ortalama yaş: 18) aortik yağlı çizgilenmelerin serum kolesterol düzeyi ile güçlü bir ilişki içinde olduğu tespit edilmiştir.

1950'lerde HDL-k düzeylerinin kardiyovasküler risk ile ters orantılı olduğu şeklindeki gözlemler, 1970'lerde vaka kontrol çalışmaları ile doğrulanmıştır (21). Sonuçta HDL-k düzeylerinin kardiyovasküler risk taramasında kilit bir laboratuvar bulgusu olarak kullanılması gündeme gelmiştir (22). Açlık serum TG düzeyleri ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki, TG ve HDL-k arasındaki ters orantı ve aynı zamanda diabetes mellitus (DM) ve vücut kütlesi gibi diğer risk faktörleri ile TG arasındaki ilişki ile karmaşık bir hale gelmiştir. Daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda açlık TG düzeylerinin kardiyovasküler risk ile tek başına ilişkili olmadığı ortaya konurken, daha sonra yapılan prospektif çalışmalarda açlık TG düzeyleri KKH için bağımsız bir belirteç olarak ortaya konmuştur (23).

Yine 1980'lerin sonunda ve 1990'lı yılların başında birçok çalışmada tokluk lipidleri ve lipoproteinlerle ateroskleroz arasındaki ilişki incelenmiştir (24,25). Apolipoprotein B48, TG ve retinil palmitatın artmış tokluk düzeylerinin erkeklerde KKH ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (26,27). Tokluk TG konsantrasyonlarının, açlık TG veya HDL-k düzeylerine göre düzeltme yapıldıktan sonra bile çok değişkenli analizde KKH için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (27).

2.3. Lipid Fonksiyon Bozukluklarının Özellikleri ve Sınıflanması

Lipoprotein hastalıklarının orijinal sınıflaması Fredrickson tarafından lipoprotein elektroforezi sonrası ortaya çıkan lipoprotein partiküllerinin plasma konsantrasyonlarına göre yapılmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Lipoproteinlere (Lipoprotein elektroforezine) göre lipid fonksiyon bozuklukları (Fredrickson sınıflaması)

Tip	I	IIa	IIb	III	IV	V
	Şilomikron artışı	LDL artışı	LDL+VLDL artışı	Disbeta lipoproteinemi	VLDL artışı	VLDL+Şilomikron artışı
Kolesterol	n				↑	↑
TG	↑	n			↑	↑
Serum görünümü	berrak	berrak	lipemik (bulanık)	lipemik (bulanık)	lipemik (bulanık)	lipemik (bulanık)
%	çok nadir	10	15	5	70	Nadir

TG: Triglicerid, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, n: normal

Bu sınıflamada şilomikron artışı tip I, VLDL-k artışı tip IV, disbetalipoproteinemi tip III, LDL-k artışı tip II, şilomikron ve VLDL-k'nin birlikte artışı tip V, LDL-k ve VLDL-k'nin birlikte artışı tip IIb olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamada HDL-k yer almayışı, ciddi monogenik lipoprotein hastalıklarının daha yaygın olan poligenik lipoprotein hastalıklarından ayrı tutulmaması gibi nedenlerden dolayı yeni sınıflamalara ihtiyaç duyulmuştur. WHO, EAS (Avrupa Ateroskleroz Cemiyeti) ve NCEP tarafından belli sınır değerler temel alınarak yeni sınıflamalar oluşturulmuştur (28).

Lipoprotein hastalıkları primer (genetik, kalıtsal) ve sekonder (hastalıklar veya çevresel faktörler) hastalıklar olarak sınıflanabilir (15).

2.3.1. Genetik (Primer) Lipoprotein Hastalıkları

Genetik lipoprotein hastalıkları LDL-k, lipoprotein (a), artık lipoproteinler, trigliseridden zengin lipoproteinler (VLDL-k ve şilomikronlar) ve HDL-k düzeylerini etkiler. Moleküler etyoloji ve lipoprotein hastalığının patofizyolojisine göre sınıflama şu şekilde yapılabilmektedir (15):

I- Ailesel hiperkolesterolemi (Tip II hiperlipidemi): 1/500 oranında görülür. LDL-k reseptörü düzeyinde genetik defekt vardır. Otozomal kodominant geçişlidir. Tendon ksantomları ve erken yaşta ateroskleroz görülür. LDL-k seviyeleri 200-400 mg/dl arasındadır.

a) Poligenik hiperkolesterolemi: Endojen ve eksojen etkenler (kötü beslenme gibi) biraradadır. Genellikle LDL-k düzeyleri 200-300 mg/dl arasındadır. TG seviyeleri normaldir. KKH riski normal kolesterol değeri olan bireylerden 2-3 kat daha fazladır.

b) Monogenik hiperkolesterolemi: (Olguların %5'inden azı) En çok görülenler, 19. kromozom defektlerine bağlı olup LDL-k'nin taşınması, bağlanması, hücre içine alınımı, yeniden kullanımı ile ilgili genlerde mutasyon olmasıyla ilgilidir. Bu olguların heterozigot olanlarında LDL-k düzeyi 300-550 mg/dl arasındayken, homozigot olanlarında 500'den başlayıp 1000'li değerlere kadar yükselebilmektedir. Özellikle homozigot olan olgular çocuklukta ve gençlikte gelişen erken ateroskleroz ve komplikasyonlarıyla ortaya çıkabilirler. Heterozigot olguların toplumda görülme sıklığı binde 1-2 iken, homozigot olguların görülme sıklığı milyonda 1 civarındadır.

II- Ailesel kombine hiperlipidemi: Sıklığı 1/200 civarında olup, otozomal dominant kalıtmı, sıklıkla total kolesterol düzeyinin 250-350 mg/dl arasında ve TG düzeyinin 250-500 mg/dl arasında olduğu lipid fonksiyon bozukluğudur.

III- Ailesel hipertrigliseridemi (Tip IV hiperlipoproteinemi): Sıklığı 1/400-500'dür. Sıklıkla metabolik sendrom tablosunda görülür. Otozomal dominant geçişlidir. VLDL-k ve TG yüksek, HDL-k düşüktür.

IV- Ailesel disbetalipoproteinemi (Tip III hiperlipidemi): Yaklaşık olarak 1/5000 sıklıkta ortaya çıkar. Anormal apolipoprotein E2 seviyeleri vardır. TG + total kolesterol değerleri

300-1000 mg/dl arasındadır. Lipoprotein elektroforezinde prebeta bandı genişlemiştir. Ksantomalar ve erken ateroskleroz görülebilir.

V- Ailesel şilomikronemi (Tip I hiperlipidemi): Çok nadir bir metabolik bozukluktur. Lipoprotein lipaz veya Apolipoprotein C-II eksikliğinde ortaya çıkar. Genellikle hipertrigliseridemi veya kombine hiperlipidemi tablosu içinde görülür. Klinikte eruptif ksantomlar, hepatosplenomegali, pankreatit görülebilir.

VI- Lipoprotein (a) hiperlipoproteinemisi: Lipoprotein (a); antiplasminojen etkili, damar içi trombolizi inhibe edici etkisi olan bir apoprotein içerir. Bu nedenle aterojenik etkisi olan bir lipoproteindir. Lipoprotein (a) düzeyinin 30 mg/dl'den yüksek olmasının ateroskleroz riskinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ancak, GRIPS (29) veya Physicians-Health Study (30) gibi bazı prospektif çalışma sonuçlarına göre Lipoprotein (a) düzeyiyle MI riski arasında çelişkili bulgular vardır. Bu nedenle kolesterol yüksekliği olanlarda, Lipoprotein (a) yüksekliğinin tromboembolik olay riskini artırabileceği ve tek başına kolesterol yüksekliğinden daha büyük bir risk olabileceği vurgulanmıştır.

VII- Apo AI gen defekti: HDL-k seviyesi genetik düzeyde oluşumu, olgunlaşması ve yıkımı yanında özellikle plazma TG seviyelerinden oldukça etkilenir. Apo AI gen defektinde üretim kusurundan dolayı HDL-k düzeylerinde düşüklük vardır. Otozomal dominant geçişlidir.

VIII- Ailesel defektif apolipoprotein B-100: 1/700-800 arasında bir oranda apolipoprotein B 100 (Apo B 100) eksikliğine bağlı hiperkolesterolemi olduğu bilinmektedir. Şu ana kadar Apo B 100 eksikliği olduğu bilinen olguların hepsinin heterozigot olduğu bildirilmiştir. Homozigot olgularla ilgili bilgiler yetersizdir. Bu olgularda da total kolesterol düzeyleri 250-550 mg/dl arasında bulunmaktadır.

2.3.2. Sekonder Hiperlipidemi Tipleri:

Kolesterol, TG ve HDL-k seviyeleri üzerine değişik derecedelerde ve çoğunlukla olumsuz klinik olaylara yol açacak şekilde etkisi olan hastalıklar ve çevresel faktörlerdir.

a) Metabolik/endokrin: Hipotiroidizm, DM, Cushing's sendromu.

b) Böbrek: Son dönem böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom.

c) Karaciğer: Obstrüktif karaciğer hastalığı, primer biliyer siroz.

d) İlaçlar: Alkol, tiazid diüretikler, beta blokerler, siklosporin, HIV proteaz inhibitörleri.

2.4. Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemi heterojen bir hastalık grubudur. Hipertrigliseridemi, KKH açısından riskli olan HDL-k düşüklüğü ve küçük yoğun LDL-k yüksekliği ile kuvvetli ilişkilidir ve prematür KKH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,2). Ancak başlangıçta, yapılan çok değişkenli analizler TG'leri KKH için bağımsız risk faktörü olarak göstermemiştir (3). Bunun nedeni artmış TG düzeyleri ile ilişkili olan çok sayıda değişkenin bulunmasıdır. Serum TG düzeyindeki yükselmeler total, HDL-k ve LDL-k ile yakın korelasyon nedeniyle gölgelenebilir. Obezite, hareketsizlik, aşırı alkol tüketimi, hipertansiyon (HT), DM, sigara, insülin direnci, glukoz intoleransı ve protrombotik durum TG düzeyleri ile ilişkilidir (31). Kronik böbrek yetersizliği (KBY), nefrotik sendrom, Cushing Hastalığı, lipodistrofi, hamilelik, genetik nedenler de TG düzeylerini etkilerler. ATP III kılavuzuna göre TG seviyeleri şu şekilde belirlenmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: ATP III Kılavuzuna Göre Trigliserid Seviyeleri

Derecelendirme	TG (mg/dl)
Normal	<150
Sınırdan yüksek	150-199
Yüksek	200-500
Çok Yüksek	>500

ATP III: Adult treatment panel III, 2003, TG: Trigliserid

Son yıllarda yapılan metaanalizlerde ise artmış TG düzeyleri KKH için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (4,5). TGZLP'nin aterojenik olduğu düşünülmektedir. Aterojenik TGZLP'lere en olası adaylar VLDL-k ve IDL-k'nin oluşturduğu kalıntı lipoproteinlerdir. Bunlar LDL-k'nin birçok özelliğini taşıyan partiküllerdir. Çalışmalarda bu moleküllerin aterojenik olduğu (3,31,32-35) ve KKH ve koroner ateroskleroz için kuvvetli belirteçler olduğu gösterilmiştir (36-46). Bu lipoproteinleri azaltmaya yönelik tedaviler (statinler, fibratlar, nikotinik asit) ile yapılan çalışmalarda KKH riskinin azaldığı görülmüştür (47-60).

2.5. Tokluk Lipoprotein Metabolizması

TG'lerin tokluk plazma düzeyleri lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzimleri tarafından düzenlenir. Lipoprotein lipaz TG'i serbest yağ asitleri, monogliserid ve digliseridlere

çevirir, böylece yağ asitlerinin periferik dokularca alınabilmesini sağlar. Hepatik lipaz TG ve fosfolipidleri şilomikron ve VLDL-k kalıntılarından alarak karaciğere şilomikron alımını artırır. Yemek sonrası diyetle alınan yağ hidrolize uğrar. Oluşan serbest yağ asitleri, mono ve digliseridler ince bağırsakta TG'den zengin şilomikron partiküllerine dönüştürülür. Adipoz doku ve kastaki kapiller yataklarda lipoprotein lipaz ile karşılaşan şilomikronlar hidrolize olur. Oluşan serbest yağ asitleri adipositler tarafından alınarak depolanır veya miyositlerce enerji üretiminde kullanılır.

Şilomikron kalıntıları lipolitik süreç sonunda TG'lerinin % 75'ini kaybederler. Ama kolesterol esterleri ve apolipoprotein E açısından zenginleşirler. Şilomikron kalıntıları hepatositler yoluyla hızlıca kandan temizlenirler. Tokluk hipertrigliseridemisinin lipoprotein lipaz aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma TGZLP, şilomikron ve VLDL-k konsantrasyonlarının artmasına yol açar. Artan VLDL-k yine lipoprotein lipaz için şilomikronlarla yarışır. Bu da hipertrigliseridemi ve tokluk lipemisine neden olur.

VLDL-k ve şilomikron kalıntıları, hasara uğramış damar endotelinden geçerek aterojenik sürecin başladığı damar duvarının subendotelyal boşluğuna geçmektedirler. TG'den zengin partikül sayısı aterosklerotik kardiyovasküler hastalık sürecini bu yolla etkilemektedir. Partikül sayısının fazla olması, partiküllerin damar duvarından geçme ve duvarda kalma ihtimallerini arttırmaktadır. Daha fazla partikül daha hızlı ve daha çok aterogenez anlamına gelmektedir. TGZLP'lerin kolesterol içeriği zenginleşince kişide aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski daha fazla olmaktadır. Bu ilişki, şilomikron ve VLDL-k kalıntılarının apolipoprotein E eksikliği nedeniyle kanda biriktiği disbetalipoproteinemik hastalarda ateroskleroz riskinin artmış olmasıyla kanıtlanmıştır (61). Apolipoprotein B48, TG ve retinil palmitatın artmış düzeylerinin erkeklerde KKH varlığını gösterdiği ortaya konmuştur (24-27). Kalıntı lipoproteinlerin birikmesi hem aterojenik lipid profili hem aktive FVII aktivitesini arttırarak prokoagülan etki hem de plazminojen düzeyini arttırarak antifibrinolitik etki oluşturmakta bunlar da aterojenezi şiddetlendirmektedir (62).

KKH risk değerlendirmesinde (tıbbi pratikte veya araştırmalarda) açlık lipid düzeyleri kullanılmaktadır. Oysa gün içerisinde gerçek anlamda aç kaldığımız dönem kahvaltıdan önceki birkaç saattir. Gündelik hayatımızda üç ana öğün yanında ara öğünlerde de yiyecek tüketiriz. Böylece günümüzün büyük kısmı aslında tokluk durumundaki lipid seviyeleri

altında geçmektedir. Bu da ateroskleroz için risk faktörleri araştırırken tokluk lipid düzeylerine de bakmanın uygun olacağını düşündürmektedir.

Bin dokuz yüz seksenlerden itibaren oral yağ yüklemesi sonrası tokluk lipid düzey değişikliklerini inceleyen birçok araştırma yapılmıştır. Tokluk TG düzeylerinin çok değişkenli analizlerde KKH için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (27). Bazı vaka kontrollü çalışmalarda yine tokluk TG seviyeleri ile bağırsaktan emilen TG'lerin göstergesi olan retinil palmitat düzeylerinin KKH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26,27,63-65). Bir başka çalışmada genç erkeklerde MI sonrası, küçük şilomikron kalıntılarının tokluk plazma düzeylerinin aterosklerozun ilerlemesi ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur (66).

Boccalandro ve ark (67) akut koroner sendrom geçirenlerde 30. gün sonunda açlık TG ve VLDL-k düzeyleri ile tokluk TG düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Kopenhag şehir çalışması (6) 7587 erkek ve 6394 kadını içeren 26 yıllık izlemin yapıldığı bir prospektif genel popülasyon çalışmasıdır. Tokluk TG düzeyi ile MI insidansı, iskemik kalp hastalığı ve toplam mortalite arasında açık bir ilişki gözlenmiştir. Aynı araştırmanın 2008 yılında yayınlanan sonuçlarında ise yüksek tokluk TG düzeylerinin artmış iskemik inme riskiyle de ilişkisi ortaya konmuştur (68).

2.6. Risk Faktörü Olarak Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein

hs-CRP inflamasyonun özgül olmayan sistemik bir belirteçidir. Bu belirteçin artmış düzeyinin gelecekteki kardiyovasküler olay riskindeki yükselmeye bağlantılı olduğu düşünülmektedir. hs-CRP'nin nispeten ılımlı bir KKH riski öngörü aracı olduğu ve kabul görmüş risk faktörlerine dayalı KKH riski öngörüsünde sınırdaki katkıda bulunduğu gösterilmiştir (69). JUPITER çalışmasında (10), LDL-k seviyeleri normal, hs-CRP seviyesi >2 mg/L olanlarda 20 mg rosuvastatin tedavisi sonrası hs-CRP seviyeleri 2 mg/L altına düştüğünde vasküler olaylarda %62'lik bir azalma izlenmiştir. AHA/CDC tarafından 2003'te hs-CRP'nin genel KKH risk değerlendirmesinde kullanımına ilişkin ilk klinik temel ilkeler yayınlandı (70). Öneriler, inflamasyonu aterosklerozla ilişkilendiren ve inflamasyonu plak instabilitesine, rüptürüne ve kardiyovasküler olaylara bağlayan kuvvetli bulgular temel alınarak yapıldı. Bu bulgular hs-CRP ile KKH riski arasında orta düzeyden kuvvetliye doğru bağımsız ilişkiyi gösteren ileriye dönük çalışmalarda ve vaka kontrol çalışmalarında saptanmıştı.

Yorumlar ve öneriler şunları içermektedir:

- hs-CRP KKH riskinin bağımsız bir belirteçidir. Genel risk değerlendirmesinde orta düzeyde risk (10 yıllık KKH riski %10-20) sınıfında olanlarda tedaviye yön vermede yardımcı olabilir.
- Stabil KKH ya da akut koroner sendromlularda hs-CRP ölçümü ölüm, MI ve perkütan koroner girişim (PKG) sonrası restenoz dahil yineleyen olayların prognozunun bağımsız bir belirteci olarak yararlı olabilir.
- Hastalar hs-CRP düzeylerine göre üç göreceli risk kategorisine ayrılmaktadır:

- 1) Düşük risk (hs-CRP <1 mg/L)
- 2) Orta risk (hs-CRP 1-3 mg/L)
- 3) Yüksek risk (hs-CRP >3 mg/L)

2.7. Lipoprotein Hastalıklarında Tedavi

Hiperlipideminin uygun tedavisini belirlemek için ilk basamak ayrıntılı klinik değerlendirmedir. Amaç lipid profilini belirlemek ve lipid fonksiyon bozukluğunun sekonder nedenlerini ekarte etmektir.

2.7.1. Risk Gruplaması, Tedavi Hedefleri ve Tedavi Yaklaşımı

Tedavi gereksinimi ve yoğunluğu kişinin damar olayı riskiyle bağlantılıdır; en yüksek risk altındaki kişiler en agresif tedaviye gereksinim duyanlardır. ATP III kılavuzu (22) majör koroner olayların 10 yıllık riskine dayalı olarak dört risk kategorisi tanımlamaktadır. Bu risk kategorilerine göre tedavide hedef değerleri ve tedavi yaklaşımları Tablo 2.4' te gösterilmiştir.

LDL-k hedefleri KKH riski ile ters orantılıdır. En yüksek risk altındaki kişilerin LDL-k hedefleri en düşüktür. HDL-k dışı kolesterol (Total Kol-HDL-k), TG>200 mg/dl olanlarda ikincil bir tedavi hedefidir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: NCEP ATP III hedefleri ve lipid düşürücü tedavi için eşik değerler

Risk Grubu	LDL-k hedefi	Terapotik yaşam tarzı değişikliklerine başlanması gereken LDL-k seviyesi	İlaç tedavisine başlanması gereken LDL-k seviyesi	HDL-k dışı kolesterol hedefi
Yüksek risk: KKH ya da KKH risk eşdeğerleri (10 yıl >%20 risk)	<100 mg/dl (<70 mg/dl güncelleme)	≥100 mg/dl	≥130 mg/dl (100-129 mg/dl; ≥100 mg/dl güncelleme)	<130 mg/dl opsiyonel <100 mg/dl
Orta derecede yüksek risk: 2+risk faktörü (10 yıl %10-20 risk)	<130 mg/dl (optimal: <100 mg/dl)	≥130 mg/dl	≥130 mg/dl (100-129 mg/dl; ≥100 mg/dl güncelleme)	<160 mg/dl opsiyonel <130 mg/dl
Orta derecede risk: 2+risk faktörü (10 yıl ≤%10 risk)	<130 mg/dl	≥130 mg/dl	≥160 mg/dl	<160 mg/dl
Düşük risk: 0-1 risk faktörü	<160 mg/dl	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl (160-189 mg/dl, opsiyonel)	<190 mg/dl

NCEP ATP III: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), KKH: Koroner kalp hastalığı, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein

2.7.2. LDL-k Dışı Kolesterol Hedefleri

- Toplam kolesterolü 200 mg/dl'nin altına düşürmek,
- HDL-k 35 mg/dl'nin üzerine çıkarmak,
- Total kolesterol/HDL-k oranını 3.5'un altına indirmek,
- TG düzeyini 200 mg/dl'nin altına indirmek,
- HDL-k düzeyi düşük olanlarda LDL-k'yi mümkün olduğu kadar düşürmektir.

Yaşam tarzının tedaviyle bağlantılı olarak değiştirilmesi lipid fonksiyon bozukluğunda birinci basamak tedavidir.

2.7.3. Genel Önlemler ve Diyet Tedavisi

Saptanabilen ve ortadan kaldırılabilen primer nedenler tedavi edilmelidir. Diabet ve hipotirodi uygun şekilde tedavi edilmeli, kilo normalleştirilmeli, alkol alımı kesilmelidir. Varsa diğer aterosklerotik risk faktörleri (sigara, HT, vb.) tedavi edilmeli veya ortadan kaldırılmalıdır. Lipid fonksiyon bozukluğu olan olgularda tereyağ, iç yağ, kuyruk yağı, yağlı peynirler, krema, kaymak, sakatat, pastırma, sucuk, salam, sosis, kremalı tatlılar, yağlı yüksek kalorili unlu gıdalardan kaçınılması tavsiye edilmektedir. Buna karşın bol lifli, kepekli, selülozdan zengin, rafine edilmemiş gıdaların tüketimde ön plana geçirilmesi önerilmektedir. Yüksek TG düzeylerini düşürmek için alkol alımının durdurulması ve kilonun normalleştirilmesi gerekir. Şilomikronemi olmayanlarda (Tip III, IV): Balık yağı hem ilaç olarak hem de diyet tavsiyesi olarak hipertrigliseridemili olgulara önerilmelidir. Özellikle ilaç tedavisinin pek etkili olamadığı hiperşilomikronemili hastalarda bir miktar yararlı olabildiği bildirilmektedir.

2.7.4. Tedavide Farmakoterapi

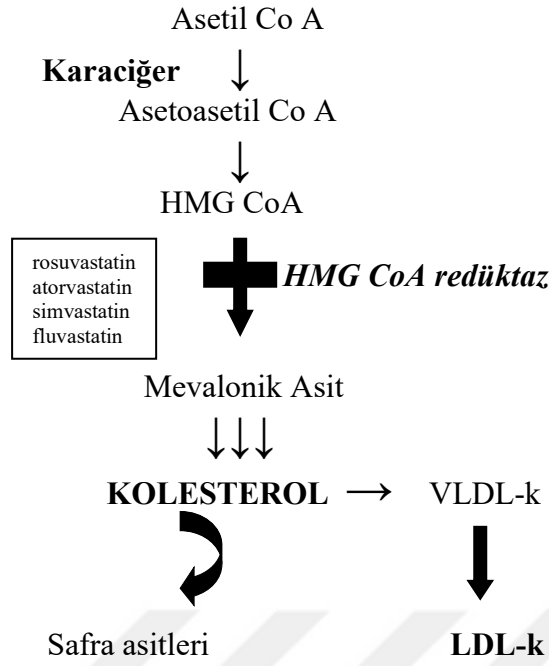
Lipid bozukluklarını tedavi etmek için kullanılan beş majör ilaç sınıfı vardır. Bunlar;

- Statinler (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri)
- Ezetimib
- Resinler (safra asidi bağlayıcı ilaçlar)
- Fibrik asit deriveleri
- Nikotinik asittir.

Bu ilaç gruplarından başka sitosterin ve LDL-k aferezi seçilmiş vakalarda kullanılmakta, gen tedavisi üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

2.7.4.1. Statinler

Lipid düşürücü etkileri 1976'da Endo ve ark tarafından tesadüfen keşfedilmiştir (71). İlk kuşak ilaçlar mantar metabolitlerinden doğal olarak üretilirken (lovastatin, pravastatin) daha sonra yarı sentetik derivatif olarak simvastatin üretilmiştir (72). Atorvastatin ve serivastatin enantiomerik olarak pürüfiye edilmiş piridin derivatifleridir. Rosuvastatin ise son kuşak sentetik statindir. Statinlerin primer etkisi LDL-k düzeyini azaltmaktır. Hipolipidemik etki kolesterol biosentezinin baskılanmasına bağlıdır (73).



HMG CoA: 3-hidroksi 3-Metilglütaryl CoA, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL-k: Çok düşük dansiteli lipoprotein.

Şekil 2.2: Karaciğerde kolesterol sentez basamakları ve statinlerin etkisi

Kolesterolün karaciğerde sentezinde hız kısıtlayıcı basamak HMG-CoA redüktaz basamağıdır. HMG-CoA redüktaz HMG-CoA'dan mevalonik asit oluşumunu sağlar. Enzim statinler tarafından kompetitif olarak inhibe edilir (Şekil 2.2). Böylece hepatik kolesterol biosentezinin erken dönemindeki önemli bir basamak olan HMG-CoA'nın mevalonata dönüşmesi engellenir. Statinler karaciğerde üretilen hücre içi kolesterolü azaltarak hepatik LDL-k reseptör aktivitesini artırırlar ve bu da dolaşımdan LDL-k klirensinin artmasını sağlar. Statinlerin plak stabilitesini artırma mekanizmaları arasında; endotel nitrik oksit (NO) sentezini arttırmak, ekstrasellüler alanda ve makrofajlarda lipid depolarını azaltmak, fibröz kapsülün bütünlüğünü korumak, endotelin antitrombotik ve vazodilatör özelliklerini arttırmak bulunmaktadır (Tablo 2.5).

Çok sayıda geniş ölçekli randomize çalışma statinlerin plaseboya kıyasla ölümcül olmayan MI veya koroner ölümü %24-37, inmeyi %20-30, revaskülarizasyon işlemlerini %20-40, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %22-30 oranında azalttığını göstermiştir. Sağlanan yarar yüksek riskli popülasyonda daha fazla olmaktadır. Statinlerin aynı zamanda bir çok anjiyografik çalışmada aterosklerozun ilerlemesini azalttığı ve HDL-k düzeylerinde artışla birlikte eğer çok düşük LDL-k düzeylerine ulaşırsa gerilemesini bile sağladığı

gösterilmiştir. Statinlerin bu olumlu etkileri sağlayan lipid değerleri üzerine etkileri Tablo 2.6’da görülmektedir.

Tablo 2.5: Statin tedavisi ile plak içeriğinde olan değişiklikler

-	↓ İnflamatuvar reaksiyon (↓ monosit adhezyonu ve ↓ endotelyal disfonksiyon)
-	↓ Okside LDL-k (%22’den %13.3’e iniş)
-	↓ Lenfosit içeriği (% 24.3’ten %11.2’ye iniş)
-	↓ Makrofaj köpük hücresi (% 25.3’ten %15.0’e iniş)
-	↓ Hücre ölümü (% 32’den %17.7’ye iniş)
-	↓ Ekstrasellüler lipid birikimi (% 23.9’dan %8.2’ye iniş)
-	↑ Ekstrasellüler matriks (% 7.5’den %12.4’e artış)

LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein

Çok yüksek risk grubunda ise genelde %50’lik bir LDL-k düşüşü amaçlanır. Bu etkinliği gösterebilen ilaçlar Tablo 2.7’de gösterilmiştir.

Tablo 2.6: Statinlerin FDA onaylı dozlarında serum lipidleri üzerindeki etkileri

Statin	LDL-k	HDL-k	Total kolesterol	TG
	Yüzde ↓	Yüzde↑	Yüzde↓	Yüzde↓
Atorvastatin	26-60	5-13	25-45	17-53
Fluvastatin	22-36	3-11	16-27	12-25
Fluvastatin XL	33-35	7-11	19-32	19-25
Lovavastatin	21-42	2-10	16-34	6-27
Lovastatin XL	24-41	9-13	18-29	10-25
Pravastatin	22-34	2-12	16-25	15-24
Rosuvastatin	45-63	8-14	33-46	10-36
Simvastatin	26-47	8-16	19-36	12-34

FDA: Food and Drug Administration, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid.

HMG-CoA redüktaz aktivitesi gece yarısı civarında zirveye çıkmaktadır. Bu nedenle lipid düşürücü etkinlik bu ilaçlar akşamları uygulandığında daha iyi olur (atorvastatin ve rosuvastatinin yarı ömürleri uzun olduğundan lipid azalması uygulama zamanından bağımsızdır). Maksimum lipid düşürücü etki 2-4 hafta sonra ortaya çıktığından tedavi

başlandıktan 4-6 hafta sonra lipid profili görülmelidir. Eğer LDL-k değerleri hala yüksekse statin dozu ayarlanmalı ve 4-6 hafta sonra lipid profili tekrarlanmalıdır.

Tablo 2.7: LDL-k düzeylerinde $\geq$ %50 azalma sağlamak için gerekli ilaç dozları

İlaç	Doz (mg/dl)	LDL düşüşü (%)
Rosuvastatin	20*-40 ^c	52-59
Atorvastatin	40-80 ^c	51-54
Ezetimib/Simvastatin	10/20 ⁷ -10/80 ^c	52-60

*İdeal başlangıç dozu.

^cFDA tarafından başlangıç dozu olarak önerilmez.

⁷Başlangıç dozu olarak önerilir.

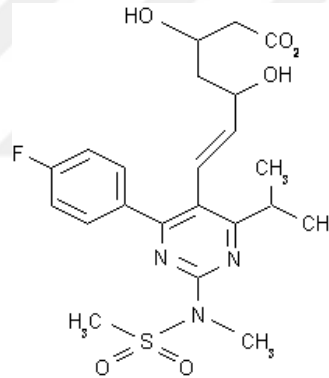
Statinler çok iyi tolere edilirler, yan etkileri nadir ve geri dönüşlüdür. Büyük çalışmalarda yan etki sıklığı plaseboyla benzerdir. Nadir olmakla birlikte diğer ilaçlarla etkileşim durumunda rabdomiyoliz, akut renal yetersizlik ve ölüm bildirilmiştir. On dört statin çalışmasının yapılan meta-analizi (74), statin ile LDL-k 40 mg/dl azalmanın rabdomiyolizde, vasküler olmayan mortalitede veya kanserde herhangi bir anlamlı artış saptanmamıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalitede %12, koroner mortalitede %19, MI veya koroner ölümden %23, koroner revaskülarizasyon gereksiniminde %24, ölümcül veya ölümcül olmayan inmede %17 ve herhangi bir majör vasküler olayda % 21 oranında düşüş sağladığını göstermiştir.

Karaciğer Transaminazlarında Yükselme: Statin alanların % 0,5-2 sinde doza bağımlı olarak transaminazlarda artış ortaya çıkmaktadır. Üç katı geçmeyen bir artış saptandığında transaminazlara 2-6 hafta sonra tekrar bakılmalıdır. Küçük artışlar çoğunlukla geçicidir ve tedavi kesilmesini gerektirmez. Üç katın üzerindeki artışlarda tedavi kesilmeli ve iki hafta sonra transaminaz kontrolü yapılmalıdır. Düzeyler normale döndüğünde tedaviye daha düşük dozda veya olay gözlenmemiş başka bir statinle yeniden başlanabilir.

Kas Toksisitesi: Statin tedavisi alanlarda hepatotoksisiteden daha seyrek görülür. Kreatin kinaz (CK) düzeyinin on katı geçmesi kas toksisitesi riskinin arttığının göstergesidir. Ciddi miyopatiye sıklıkla kas ağrısı, hassasiyeti ve güçsüzlüğü eşlik eder. Asemptomatik hastada CK ölçümü önerilmemektedir ama semptom varlığında miyopatiden şüphelenildiğinde bakılan CK düzeyi normalin on katını geçtiyse statin hemen kesilmelidir. Daha güçlü statinlerle kas toksisitesi riski daha fazladır gibi bir endişe olsa da FDA'nın son

zamanlardaki dikkatli incelemeleri sonucu rosuvastatinle olan riskin diğer statinlerden farklı olmadığı anlaşılmıştır (75).

Rosuvastatin (Şekil 2.3) kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-CoA redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe eder. Rosuvastatin LDL kolesterol ile birlikte VLDL-k, apo B ve TG seviyelerinde değişen oranlarda azalma yaparken HDL-k düzeyinde artış sağlar (76). LDL-k seviyeleri normal fakat hs-CRP düzeyi >2 mg/L olanlarda rosuvastatin (20 mg/gün) tedavisi ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme, USAP nedeniyle hastaneye yatış, revaskülarizasyon gereksinimi, kardiyovasküler olaylardan ölümü plaseboya göre %44 azaltmaktadır (10). Primer hiperkolesterolemide ve mikst lipid fonksiyon bozukluğunda diyet yardımcı olarak total kolesterol, LDL-k, apo B ve TG seviyelerini düşürürken HDL-k artırır. Tip IV hiperkolesterolemide diyet yardımcı olarak TG seviyelerini azaltır. JUPITER çalışmasında (10) rosuvastatin ile açlık TG düzeylerinde % 17 lik azalma sağlandığı gösterilmiştir.



Şekil 2.3: Rosuvastatin molekülü

Tedavi başlangıç dozu 5-40 mg/gün olup olağan başlangıç dozu 10 mg/gün dür. LDL-k daha az agresif düşüş planlanıyor veya hastanın myopati yatkınlığı varsa 5 mg/gün olarak başlanabilir. Tedaviye başladıktan 2-4 hafta sonra lipid profili ve karaciğer transaminaz düzeyi bakılmalıdır. Bu değerlere göre doz ayarlanarak tedavi idame edilir.

2.7.4.2. Ezetimib:

Selektif kolesterol emilim inhibitörüdür ve LDL-k yaklaşık % 15 düşürdüğü saptanmıştır. Tek başına kullanımından ziyade bir statin ile kombine kullanımı, yan etki insidansını artırmaksızın additif etki sağlayabilmektedir (77).

2.7.4.3. Resinler (Safra Asidi Bağlayıcı İlaçlar):

Safra asitlerini ince barsakta bağlayarak enterohepatik dolaşımlarının geri emilim basamağını bozarlar. Safra asitlerinin emilimini önlerler. Karaciğerde LDL-k reseptörlerini aktive ederek LDL-k düşmesine neden olurlar (Tablo 2.8). Gastrointestinal yakınmalar (sıklıkla yüksek dozlarda ortaya çıkar), şişkinlik, gaz, geğirme, kabızlık, A-D-E-K vitaminlerinin eksikliği (yağda eriyen vitaminlerin emiliminin bozulmasına bağlı olarak) gibi yan etkileri vardır.

Tablo 2.8: Resinlerin günlük dozları ve lipidler üzerindeki etkileri

RESİNLER	Günlük ortalama doz (gram)	Lipidler üzerindeki etkileri
Kolestiramine	8-24	LDL-k ↓ %15-30 HDL-k ↑ %3-5 TG çoğunlukla etkilenmez
Kolestipol	10-30	

TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein.

2.7.4.4. Fibrik Asit Deriveleri:

Ön planda TG'lere etkili olan, fakat aynı zamanda kolesterolü de düşürücü etkisi olan ajanlardır. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber, lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa, karaciğerde VLDL-k sentezinin azalmasına ve LDL-k tutulumunun artmasına yol açtığı bildirilmiştir (Tablo 2.9).

Tablo 2.9: Fibratların günlük dozları ve lipidler üzerindeki etkileri

FİBRAT	Günlük ortalama doz (mg)	Lipidler üzerindeki etkileri
Gemfibrozil	1200	LDL-k ↓ %10-15 HDL-k ↑ %10-15 TG ↓ %10-50
Fenofibrate	250	
Etofibrat	500	
Clofibrate	2000	
Bezafibrate	400	
Etofyllinclofibrat	500	

TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein.

Gastrointestinal şikayetler, kabızlık, nadiren; transaminazlarda yükselme, allerjik reaksiyonlar, saç dökülmesi, impotans, miyopati (adele ağrıları+CK yükselmesi), safra taşı

riskinde artış yapabilirler. Böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, kolestaz, gebelik, laktasyon durumlarında kontrendikedirler.

2.7.4.5. Nikotinik Asit (Niacin) ve Türevleri:

Karaciğerde VLDL-k sentezini azaltarak etkir. Bu şekilde hem LDL-k düzeyinde, hem de TG düzeyinde azalma sağlar (Tablo 2.10). Ciltte kızarıklık, kaşıntı, gastrointestinal yakınmalar, geri dönüşümlü transaminaz yükselmesi, kolestaz, ürik asit yükselmesi, glukoz toleransının kötü yönde etkilenmesi gibi yan etkileri vardır. Dekompanse kalp yetmezliği, kanama diatezleri ve kanamalar, peptik ülser, karaciğer hastalıkları gibi durumlarda kontrendikedirler.

Tablo 2.10: Nikotinik asit ve türevlerinin günlük dozları ve lipidler üzerindeki etkileri

Nikotinik Asit ve Türevleri	Günlük ortalama doz (mg)	Lipidler üzerindeki etkileri
Nikotinik asit (Niacin)	1000-4000 (250 mg/gün'le başlanıp doz 1 gramın üzerine çıkılır).	LDL-k ↓ %20-60 HDL-k ↑ %15-35
Pyridylmethanol	150-900	TG ↓ %20-50
Acipimox	500-750	

TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein.

2.7.4.6. Sitosterin:

Sadece diyetle bağlı hiperkolesterolemide etkilidir. Kolesterolün barsaktan emilimini bloke ederek etkimektedir. Günlük ortalama dozu; 3-6 gram civarındadır. Karında gerginlik-şişkinlik yakınmaları gibi yan etkileri olabilir.

2.7.4.7. LDL-k Aferezi

Diyet + ilaç tedavisinin yetersiz olduğu, ağır ailesel hiperkolesterolemili olgularda endikedir. İlaç + diyet tedavisine ek olarak ayda 2-4 kez uygulanmasının yeterli olabileceği bildirilmiştir.

2.7.4.8. Gen Tedavisi

Ağır ailesel hiperkolesterolemili olgulardan LDL-k reseptör gen defekti olanlara gen nakli tedavisi (deneysel aşamada) yapıldığı bildirilmektedir.

2.8. Hipertrigliseridemi Tedavisi

Hipertrigliseridemini pek çok sebebi olabilir (Tablo 2.3). Bu sebeplerden hiçbirisi yoksa kişide TG seviyesinin 100 mg/dl altında olması beklenir. TG seviyesi 200 mg/dl'nin üzerine çıktığında KKH riskinin LDL-k düzeyine göre tahmin edilenden çok daha fazla arttığı gösterilmiştir (78). Bu nedenle ATP III orta düzeydeki TG yükselmelerine dikkat çekmiştir. TG düzeyini düşürmenin potansiyel faydaları LDL-k düşürülmesindeki kadar ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Tedavide TG değeri 150-199 mg/dl arası olanlarda LDL-k düşürülmesine, yaşam tarzı değişikliğine önem verilmektedir. TG seviyesini düşürmek için ilaç tedavisi önerilmemektedir.

TG değeri 200-499 mg/dl arasında olduğunda primer hedef yine LDL-k seviyeleridir. Non-HDL-k tedavinin sekonder hedefidir. Farmakolojik tedavi yaklaşımı LDL-k düşürücü tedavinin yoğunlaştırılması veya tedaviye nikotinik asit veya fibratların eklenmesini içermektedir. Çok yüksek TG düzeylerinde, >500 mg/dl, tedavinin primer hedefi TG değerinin hızlıca 500 mg/dl'nin altına çekilmesidir. Bu amaçla yağ içeriği çok düşük (toplam kaloringin %15'i) diyetlere, zayıflamaya, fiziksel aktivitenin artırılmasına, fibrat veya nikotinik asit kullanımına başvurulmaktadır. TG değeri bir kez 500 mg/dl'nin altına indiğinde LDL-k ve HDL-k dışı kolesterol hedeflerine ulaşmaya odaklanılmalıdır.

Yaşam tarzı değişikliğiyle birlikte özellikle çok güçlü statinlerin (atorvastatin, rosuvastatin) kullanımı TG seviyelerinde %7-30'a varan oranlarda düşme sağlar. Başlangıçta TG değeri yüksek hastalarda yüksek dozda atorvastatin veya rosuvastatinle %45'lere ulaşabilen düşmeler sağlanabilmektedir. Post CABG (79) ve 4S (80) gibi çalışmalarda TG düzeyleri tamamen normale dönmese de statin tedavisinin hipertrigliseridemi ile ilişkili artan KKH riskini belirgin olarak azalttığı ortaya konmuştur.

Yüksek TG düzeylerinde niasin (3 gr/gün) %20-50 (81), fibratlar %10-50 (82), balık yağı %20-45 (83) oranında düşüş sağlayabilmektedir.

2.9. Tokluk Trigliserid Yüksekliğinin Değerlendirilmesi ve Tedavisi

Statin tedavisi açlık kolesterol, TG, LDL-k seviyelerini düşürür, HDL-k düzeyini artırır. Statinlerin TGZLP'lerin açlık ve tokluk düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (84). Bunun yanında statinler oral lipid yüklemesi sonrası şilomikron içeren büyük TGZLP, retinil palmitat, apo B48 düzeyleri ve büyük TGZLP'lerin pik konsantrasyona ulaşma zamanlarını kısaltır. Bu zamanın kısalması şilomikron döngüsünü artırır. Statinler küçük TGZLP seviyelerini ise etkilemez.

Statinlerin TG düşürücü etkisinin, kolesterol biosentezini güçlü bir şekilde inhibe etmesi ve lipoprotein sekresyonunu azaltmasından kaynaklandığına inanılmaktadır (85,86). Statinler aynı zamanda apoCIII'ü azaltırlar (87). Apo CIII lipoprotein lipaz bağımlı hidrolizi inhibe eder (88). Apo CIII mRNA'daki azalma ile lipoprotein lipaz aktivitesi artar. Artmış lipoprotein lipaz aktivitesi, açlık ve tokluk TGZLP'nin daha efektif hidroliziyle sonuçlanır. Başlangıçta yapılan çalışmalarda statinlerin tokluk lipoprotein metabolizması üzerine etkilerinde birbirleriyle çelişen sonuçlar bulunsa da (89-94) atorvastatin gibi güçlü bir ajanın olumlu etkileri son çalışmalarda gösterilmiştir (95-99).

Statin dışı lipid düşürücü ilaçlardan olan gemfibrozil VLDL-k ve TG üretimini azaltarak ve VLDL-k ve TG'nin klirensini artırarak açlık ve tokluk lipid metabolizmasında düşürücü etki gösterir (100-104). Yapılan bir çalışmada tip IV hiperkolesterolemisi olan hastalarda gemfibrozil açlık ve tokluk TG seviyelerinde %60'lara varan düşme sağlarken, kolestiramin ile bu olumlu etkiler görülmemiştir (105). Bir başka lipid düşürücü ajan olan fenofibratın gemfibrozile benzer şekilde VLDL-k düzeyinde düşüş yaparak tokluk TG seviyelerinde %45 civarında düşüş sağladığı gösterilmiştir (106). Fenofibrat açlık ve tokluk okside yağ asit düzeyinde de %15 lik bir azalma sağlar (106).

2.10. Lipid Yükleme Protokolleri

Tokluk lipid düzeylerinin sağlıklı ölçülebilmesi için standardize edilmiş bir lipid yüklemesi yapılması gerekmektedir. Bir çalışmada süt, yağ, fıstık yağı, çikolata ve sudan oluşan bir karışım, normolipidemik genç erkeklerde gece ve gündüz verilen oral lipid yükleme testlerine verilen cevabı araştırmak için kullanılmıştır (107). Oral lipid yüklemesi amacıyla karışımlar dışında yağdan zengin yiyeceklerin verilmesi yöntemi de kullanılmıştır. Bölge özelliklerine göre yağ oranı %50-70 arasında, toplam yağ içeriği 60 gr olan yemekler verilerek tokluk lipid düzeyleri ölçülmüştür (108-111). Karışımlara nazaran yağdan zengin

yemeklerle yapılan yüklemelerin daha iyi tolere edildiği görölmüşür.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mart 2009-Şubat 2010 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerinde değerlendirilen hastalar alınmıştır.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 03/02/2009 tarihli B.30.2.BŞK.0.05.05.01/95 sayılı onayı ile yürütülmüştür.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18 ile 75 yaş arası olmak
- LDL-k değerinin 100-160 mg/dl arası olması
- Statin kullanma endikasyonu olması [NCEP ATP III (9)]
- TG değeri 150-300 mg/dl arasında olması
- Çalışma dışı bırakma kriterlerinin olmaması şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olmak
- DM
- Kronik karaciğer hastalığı
- KBH, KBY
- Bağ doku hastalığı
- Gastrointestinal sistem absorpsiyon bozuklukları, enteropatiler
- Akut MI, kararsız angina pectoris
- Akut / Kronik pankreatit
- Hipotiroidizm / Hipertiroidizm
- TG değerini <150 mg/dl veya >300 mg/dl olması
- LDL-k değerinin <100 mg/dl veya > 160 mg/dl olması.

Hastanemiz Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, onay veren, çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan 51 hasta çalışmaya alındı. Hastaların kan basınçları, boy ve ağırlıkları, KKH risk faktörleri, alkol kullanımları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi.

Vücut kitle indeksinin (VKİ) $>30 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplanması hastada obezite varlığının ölçütü olarak alındı. Bel çevresinin $E>102 \text{ cm/K}>88 \text{ cm}$, TG değerinin $>150 \text{ mg/dl}$, HDL-k'nın $E<40 \text{ mg/dl-K}<50 \text{ mg/dl}$, kan basıncının $\geq 130/85$, açlık kan şekerinin $\geq 100 \text{ mg/dl}$ olması parametrelerinden 3'ünün varlığı durumunda hasta metabolik sendrom tanısı aldı.

Haftada 150 dk altında aktivite seviyesi (spor, egzersiz) ise sedanter yaşam ölçütü olarak alındı. Hasta haftada en az 5 gün 30 dk üzerinde spor yapıyorsa düzenli egzersiz yapıyor olarak not edildi. Haftada 2-3 kez 30 g/gün civarında alkol alanlar alkol kullanan hastalar olarak belirlendi. Hastada daha önce anginal semptomların, EKG değişikliğinin, kardiyak enzim yüksekliğinin işaret ettiği koroner arter hastalığı varsa; koroner anjiyografide en az bir damarda, %50'den fazla darlık yapan lezyon saptanmışsa; herhangi bir zamanda hastaya perkütan koroner girişim yapılmışsa veya hasta koroner arter by pass cerrahisi geçirmişse hasta KKH gurubuna dahil edildi.

Hastaların 12 saat açlık sonrası total kolesterol, LDL-k, TG, HDL-k ve hsCRP değerleri ölçüldü. Sonrasında hastaya aşağıda lipid yükleme protokolünde tanımlanan bir kahvaltı verildi, 4 saat sonra bu ölçümler tekrarlandı.

Kahvaltı hastanemiz yemekhanesinde Beslenme ve Diyet Ünitesi tarafından hazırlanıp kahvaltı tabağı şeklinde verildi.

Tablo 3.1: Hastalara oral lipid yüklemesi için verilen kahvaltının özellikleri

	<i>Protein</i> <i>(gr)</i>	<i>Yağ</i> <i>(gr)</i>	<i>Karbonhidrat</i> <i>(gr)</i>	<i>Enerji</i> <i>(kcal)</i>
Kaşar peyniri (60 gr)	16.2	19.2	0.84	242
Süt (200 cc)	6.6	6.6	9.4	122
Yumurta (50 gr)	6.05	5.6	0.6	79
Tereyağ (15 gr)	0.135	12.165	0.015	107.5
Ceviz (15 gr)	2.22	9.6	2.37	92.25
Ekmek (75 gr)	6.08	0.6	42.3	207
Zeytin (15 gr)	0.36	4.2	0.22	41.4
Toplam, gr (%)	37.6 (16.8)	57.9 (60)	55.7 (23.2)	891

3.1. Lipid Yükleme Protokolü:

Yağ ile zenginleştirilmiş enteral solüsyonlarla ya da yüksek kalorili, yağ içeriği fazla olan yemeklerle yapılan yağ yüklemesi ile yağ içeriği %31 ile %80 arasında değişmektedir (107, 112-114). Çalışmamızda, tolere edilmesi ve sağlanması daha kolay olması nedeniyle

yağ yüklemesinde kahvaltı tercih edilmiştir. Tüm hastalara ortalama 891 kkal, %60 yağ, %16.8 protein ve %23.2 karbohidrattan oluşan bir kahvaltı verildi. Hastalara verilen kahvaltının içeriği Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

3.2. Laboratuvar İncelemeleri

Başvuruda ve 1 aylık tedavi sonrasında ölçülen biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin ölçüm metodları ve kullanılan kitler Tablo 3.2’de sıralanmıştır.

Tablo 3.2: Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ölçüm yöntemleri ve kullanılan kitler

Parametre	Ölçüm Yöntemi	Kullanılan Kit
TG, Total kolesterol	Enzimatik kolorimetrik yöntem	PP Modular (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
LDL-k, HDL-k	Homojen enzimatik kolorimetrik yöntem	PP Modular (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
hsCRP	Latex immünoassay metodu	CRP Ultra reagent Abbott® Architect C8000 Analizörü (Sentinel Diagnostics, Italy)
Glukoz	Hekzokinaz metodu	PP Modular (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
AST, ALT, CK	Standardize UV test yöntemi	PP Modular (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
BUN	Kinetik UV yöntemi	PP Modular (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
Kreatinin	Kinetik Jaffe yöntemi	PP Modular (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
Na, K	İyon selektif elektron assay yöntemi	PP Modular (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizörü
Tam kan sayımı	EDTA antikoagülanlı örnek	Abbott Cell-Dyne® 3700 System (Abbott Diagnostics, Santa Clara, USA).
TSH	Mikropartikül immünüassay yöntemi (CMIA)	Architect i2000 otoanalizör (Abbott, Wiesbaden, Germany).

TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein, hsCRP: yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, BUN: Kan üre azotu, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, TSH: Tiroid stimulan hormon

3.3. İstatiksel değerlendirme

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Bazı değişkenler bakımından cinsiyet ortalamalarının karşılaştırılması amacı ile Student's t testi kullanıldı. Bazı değişkenler bakımından parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediği görüldüğünden söz konusu değişkenlere ilişkin cinsiyet ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki yönlü tabloların analizinde tabloların frekans durumuna ve tablodaki hücre sayısına göre Pearson ki-kare testi, G testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Parametrelerin tedavi öncesi-sonrası, açlık-tokluk değerlerinin karşılaştırılması amacıyla cinsiyet faktörü de dahil edilerek iki faktörlü tekrarlanan ölçümler analizi kullanıldı. Bu analiz uygulanmadan önce değişkenlerin sağa çarpık dağılım gösterdiği belirlendiğinden değişkenlere logaritmik transformasyon uygulanarak tekrarlanan ölçümler analizinin ön şartları sağlandı.

İstatistiksel analiz sonuçları, kategorik değişkenler için n (%), sürekli değişkenler için ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri setinin analizinde SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanıldı (Statistical Package for the Social Sciences, version 16.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA).

4. BULGULAR

4.1. Hasta Grubu Özellikleri

Çalışmaya hastanemiz polikliniğine ayaktan başvuran toplam 51 hasta dahil edildi. Tablo 4.1 de çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 54.3 ± 11.6 yıl olup 26'sı kadındı (% 50.9). Çalışmaya dahil edilen hastaların 33'ünde (%64.7) hipertansiyon vardı. Hastaların ortalama VKİ 28.1 ± 4.1 kg/m² (ortalama ağırlık 77.4 ± 16.1 kg, ortalama boy 165.8 ± 10.3 cm) olarak bulundu. Ortalama bel çevresi 108.4 ± 9.4 cm, ortalama kalça çevresi 108.9 ± 9.4 cm idi. Çalışmaya alınan hastaların 12 tanesinde (%23.5) KKH (5 hastada MI öyküsü, 6 hastada geçirilmiş koroner arter by pass cerrahisi öyküsü ve 1 hastada perkütan koroner girişim öyküsü) tanısı vardı. Metabolik sendrom ise hastaların 40 tanesinde (% 78.4) mevcuttu. On yedi (% 33.3) hasta sigara içmekteyken, 19 (% 37.3) hasta obez, 36 (% 70.6) hasta sedanter bir yaşam tarzına sahipti. Hastalardan 11'i (% 21.6) düzenli egzersiz yapmaktaydı.

Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri

Parametre	Değer n: 51
Yaş (yıl)	54.3 ± 11.6
Metabolik sendrom, n (%)	40 (%78.4)
Kadın cinsiyet, n (%)	26 (%50.9)
KKH öyküsü, n (%)	12 (%23.5)
Hipertansiyon, n (%)	33 (%64.7)
Ailede KKH öyküsü, n (%)	21 (%41.2)
Sigara, n (%)	17 (%33.3)
Sedanter yaşam, n (%)	36 (%70.6)
Alkol kullanımı, n (%)	3 (%5.9)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.1 ± 4.1
Bel çevresi (cm)	108.4 ± 9.4
Obezite, n (%)	19 (%37,3)
Egzersiz, n (%)	11 (%21,6)

KKH: Koroner kalp hastalığı

Hastaların bazal laboratuvar değerleri ise Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2: Hastaların bazal laboratuvar değerleri

Parametre	Değer n: 51
Açlık kan şekeri (mg/dL)	93.9±8.8
BUN (mg/dL)	15.3±4.3
Kreatinin (mg/dL)	0.8±0.2
Sodyum (mmol/L)	139.1±2.5
Potasyum (mmol/L)	4.2±0.4
Hemoglobin (g/dL)	14.5±1.3
Hematokrit (%)	42.7±4.4
Lökosit (K/mm ³)	7,354±1,620
Trombosit (K/mm ³)	285,333±51,690
AST (U/L)	22.2±5.7
ALT (U/L)	24.1±9.2
CK (U/L)	65.3±26.2
TSH (IU/mL)	2.1±1.0

BUN: Kan üre azotu, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, TSH: Tiroid stimulan hormon

4.2. Başlangıçtaki Lipid Ölçüm Sonuçları ve Karşılaştırılmaları

Hastaların ilk başvuruda açlık lipid ve hsCRP düzeyleri ile oral lipid yüklemesi sonrası 4. saatte yapılan lipid ölçümlerinin t-testi ile değerlendirme sonuçları Tablo 4.3’te özetlendi. Hastaların tamamı kahvaltılarını tüketti ve açlık ile tokluk incelemeleri için kan örneklerini verdi.

Başlangıçtaki açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası alınan TG değerleri paired t testi ile değerlendirildiğinde tokluk değerlerindeki yükselmenin anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$). Oral lipid yüklemesi sonrası bakılan LDL-k ve HDL-k değerlerindeki düşüşün ve total kolesterol değerindeki yükselmesinin açlık ölçümlerine göre anlamlı olduğu gözlenirken, hsCRP değerinin değişiminin anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hastaların bazal açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası kolesterol ve hsCRP değerleri

Parametre	Açlık değeri n: 51	Tokluk değeri n: 51	P değeri
TG (mg/dL)	191.0±41.4	337.4±117.1	<0.001
LDL-k (mg/dL)	133.8±19.6	129.8±20.5	<0.01
Total kolesterol (mg/dL)	212.6±23.7	237.0±28.1	<0.001
HDL-k (mg/dL)	41.5±8.4	39.4±8.6	<0.001
hsCRP (mg/L)	5.5±5.1	5.7±5.0	0.168

TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein, hsCRP: yüksek duyarlılık C-reaktif protein.

Oral lipid yüklemesi sonrası hastalara 10 mg/gün rosuvastatin tedavisi başlandı. Hastalar 1 ay sonra kontrole çağrıldılar. Kontrolde hastalardan aç olarak lipid değerlerine ve AST, ALT ve CK değerlerine bakılmak üzere biyokimya kanları alındı. AST, ALT ve CK değerlerinde anlamlı artış saptanmadı. Hastaların tamamında başlangıçta ve 1. ayda ölçülen AST, ALT, CK değerleri laboratuvar tarafından belirlenen normal sınırlar içindeydi. Bazal durumda ve tedavi sonrası AST, ALT, CK değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.4’de görülmektedir.

Tablo 4.4: Bazal durumda ve tedavi sonrası AST, ALT ve CK değerleri

Parametre	Bazal değer n: 51	Birinci ay değeri n: 51	P değeri
AST (U/L)	22.2±5.7	22.8±6.0	AD
ALT (U/L)	24.1±9.2	24.7±7.1	AD
CK (U/L)	65.3±26.2	76.0±27.6	AD

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, AD: Anlamlı değil

4.3. Birinci Aydaki Lipid Ölçüm Sonuçları ve Karşılaştırmaları

Hastaların 1 aylık tedavi sonrası bakılan ortalama açlık TG düzeyi 152.1±50.6 mg/dl bulundu. Birinci ay ortalama açlık LDL-k düzeyi 80.4±16.9 mg/dl idi. Çalışma popülasyonunun birinci ay ortalama açlık total kolesterol düzeyi 154.9±22.0 mg/dl iken, birinci ay ortalama açlık

HDL-k düzeyi 43.6 ± 9.7 mg/dl olarak tesbit edildi. Birinci ay ortalama açlık hsCRP düzeyleri ise 4.9 ± 4.8 mg/L olarak bulundu. Hastaların tedavi sonrası birinci ay başvurusunda açlık lipid ve hsCRP düzeyleri ile oral lipid yüklemesi sonrası 4. saatte yapılan lipid ölçümlerinin t-testi ile değerlendirme sonuçları Tablo 4.5'te özetlenmiştir. Bir aylık tedavi sonrası oral lipid yüklemesi sonrası bakılan TG ve total kolesterol değerlerindeki artışın, LDL-k ve HDL-k değerlerindeki düşüşün açlık ölçümlerine göre anlamlı olduğu ($p < 0.001$) gözlenirken, hsCRP değerinin değişiminin anlamlı olmadığı saptandı ($p = 0.474$).

Tablo 4.5: Hastaların birinci ay açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası kolesterol ve hsCRP değerleri

Parametre	Açlık değeri n: 51	Tokluk değeri n: 51	P değeri
TG (mg/dL)	152.1 ± 50.6	258.0 ± 95.9	<0.001
LDL-k (mg/dL)	80.4 ± 16.9	77.0 ± 16.0	<0.001
Total kolesterol (mg/dL)	154.9 ± 22.0	172.9 ± 24.4	<0.001
HDL-k (mg/dL)	43.6 ± 9.7	41.9 ± 9.0	<0.001
hsCRP (mg/L)	4.9 ± 4.8	4.8 ± 4.6	0.474

TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein, hsCRP: yüksek duyarlıklı C-reaktif protein.

Tablo 4.6: Hastaların ilk başvuruda ve tedavi sonrası birinci ayda açlık kolesterol ve hsCRP değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	İlk başvuruda açlık değeri n: 51	Tedavi sonrası açlık değeri n: 51	P değeri
TG (mg/dL)	191.0 ± 41.4	152.1 ± 50.6	<0.001
LDL-k (mg/dL)	133.8 ± 19.6	80.4 ± 16.9	<0.001
Total kolesterol (mg/dL)	212.6 ± 23.7	154.9 ± 22.0	<0.001
HDL-k (mg/dL)	41.5 ± 8.4	43.6 ± 9.7	0.068
hsCRP (mg/L)	5.5 ± 5.1	4.9 ± 4.8	0.091

TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein, hsCRP: yüksek duyarlıklı C-reaktif protein.

4.4. Başlangıçtaki ve 1. Aydaki Açlık Lipid Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışma popülasyonunun bazal ve tedavi sonrası açlık lipid değerleri ve hsCRP düzeyleri karşılaştırıldığında TG, LDL-k ve total kolesterol değerlerindeki düşüşün anlamlı olduğu ($p<0.001$) gözlenirken, tedavi sonrası HDL-k değerindeki artışın ($p=0.068$) ve hsCRP değerindeki düşüşün anlamlı olmadığı ($p=0.091$) görüldü (Tablo 4.6).

4.5. Başlangıçtaki ve 1. Aydaki Tokluk Lipid Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hastalar bazal ve tedavi sonrası tokluk lipid değerleri ve hsCRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında tüm parametrelerdeki değişimin anlamlı olduğu görüldü. Bir aylık rosuvastatin tedavisi sonrası tokluk TG, LDL-k ve total kolesterol değerlerindeki düşüş için p değeri <0.001 iken, HDL-k değerindeki artış ve hsCRP değerindeki düşüş için p değeri <0.05 olarak saptandı. Hastaların ilk başvuruda ve tedavi sonrası birinci ay başvurusunda tokluk lipid ve hsCRP düzeylerinin logaritmik transformasyon uygulanarak tekrarlanan ölçümler analizinin değerlendirme sonuçları Tablo 4.7’de özetlenmiştir.

Tablo 4.7: Hastaların ilk başvuruda ve tedavi sonrası birinci ayda tokluk kolesterol ve hsCRP değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	İlk başvuruda tokluk değeri n: 51	Tedavi sonrası tokluk değeri n: 51	P değeri
TG (mg/dL)	337.4±117.1	258.0±95.9	<0.001
LDL-k (mg/dL)	129.8±20.5	77.0±16.0	<0.001
Total kolesterol (mg/dL)	237.0±28.1	172.9±24.4	<0.001
HDL-k (mg/dL)	39.4±8.6	41.9±9.0	<0.05
hsCRP (mg/L)	5.7±5.0	4.8±4.6	<0.05

TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein, hsCRP: yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein.

4.6. Açlık ve Tokluk TG Değerlerinin Farklarının Farkının Karşılaştırılması

Çalışma popülasyonunda hastaların tedavi öncesi ve sonrası açlık TG değerlerinin değişiminin, tedavi öncesi ve sonrası tokluk TG değerlerinin değişimi ile karşılaştırılması Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı. Bir aylık tedavi sonrası ilk başvurudakine göre açlık TG

değerindeki düşüş 38.9 ± 46.2 mg/dl olarak ($p < 0.001$) saptanırken, bir aylık tedavi sonrası bazal duruma göre tokluk TG değerindeki düşüş 79.4 ± 96.8 mg/dl ($p < 0.001$) olarak bulundu. Wilcoxon testi ile bu açlık ve tokluk TG değerlerindeki 30.5 ± 50.6 mg/dl farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Açlık ve tokluk TG değerlerinin farklarının Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılması

	Başvuru değeri n: 51	Tedavi sonrası 1. ay değeri n: 51	TG düşüş farkının değeri n: 51	P değeri
Açlık	191.0 ± 41.4 mg/dl	152.1 ± 50.6 mg/dl	38.9 ± 46.2 mg/dl	< 0.001
Tokluk	337.4 ± 117.1 mg/dl	258.0 ± 95.9 mg/dl	79.4 ± 96.8 mg/dl	< 0.001
Farkın farkı			30.5 ± 46.2 mg/dl	< 0.001

TG: Trigliserid

4.7. Hasta Gurubu Özelliklerinin ve Çalışma Bulgularının Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

4.7.1. Hasta Gurubu Özellikleri

Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların klinik özellikleri Tablo 4.9’da görülmektedir.

Tablo 4.9: Cinsiyete göre hastaların klinik özellikleri

	Kadın n: 26	Erkek n: 25	P değeri
Yaş (yıl)	55.2± 11.2	49.9 ±12.1	0.588
Hipertansiyon, n (%)	17 (%65.4)	16 (%64.0)	0.918
Metabolik sendrom, n (%)	19 (%73.1)	21 (%84.0)	0.499
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.9 ±4.7	28.3±3.4	0.758
KKH öyküsü, n (%)	2 (%7.6)	10 (%40)	0.040
Sigara, n (%)	6 (%23.1)	11 (%44.0)	0.090
Sedanter yaşam, n (%)	19 (%73.1)	17 (%68.0)	0.764
Bel çevresi (cm) n (%)	107.4±11.5	109.1±5.5	0.155
Alkol kullanımı, n (%)	0	2 (%8.0)	0.034
Egzersiz, n (%)	6 (%23.1)	5 (%20)	0.789
Obezite, n (%)	69 (%34.6)	10 (%40)	0.691
Diyet, n (%)	7 (%26.9)	1 (4.0)	0.026

4.7.2. Çalışma Bulgularının Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

Hastaların bazal açlık ve oral lipid yüklemesi sonrası TG değerleri Tablo 4.10’da görülmektedir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda ilk başvuruda açlık TG değerine göre kahvaltı sonrası tokluk TG değerlerindeki yükselmenin anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4.10). Bir aylık tedavi sonrasındaki kontrolde de kahvaltı sonrası açlık TG değerine göre tokluk TG değerindeki yükselme anlamlı bulundu (Tablo 4.10). Bir aylık tedavi sonrası kadınlarda ve erkeklerde bakılan açlık TG değeri, başvuruda bakılan açlık TG’nden anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 4.10). Yine Tablo 4.10’a bakıldığında rosuvastatin tedavisi sonrası tokluk TG değerinde de başvuruda bakılan tokluk TG değerine göre hem kadınlarda hem de erkeklerde anlamlı düşme olduğu görüldü.

Tablo 4.10: Kadın ve erkeklerde başvuruda ve 1. ayda bakılan açlık ve tokluk TG değerleri ve değerlerin her cinsin kendi içinde değişimi

		Bazal		1. ay		^a P değeri	^b P değeri	^c P değeri	^d P değeri
		Açlık değeri	Tokluk değeri	Açlık değeri	Tokluk değeri				
TG (mg/dL)	K	186.8±36.5	313.8±88.5	148.5±46.1	240.7±88.0	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	E	195.3±46.3	362.0±138.4	156.2±55.0	275.8±102.2	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Tüm ölçümlerdeki erkek hasta sayısı: 25, kadın hasta sayısı:26'dır.

^a Bazaldeki açlık ve tokluk değerlerinin karşılaştırmasının P değeri

^b 1. aydaki açlık ve tokluk değerlerinin karşılaştırmasının P değeri

^c Bazaldeki açlık ile 1. aydaki açlık değerlerinin karşılaştırmasının P değeri

^d Bazaldeki tokluk ile 1. aydaki tokluk değerlerinin karşılaştırmasının P değeri

E: Erkek; K: Kadın, TG: Trigliserid

Erkek ve kadın cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında ise başvurudaki açlık TG değeri, ilk kahvaltı sonrası bakılan tokluk TG değeri; 1 aylık tedavi sonrası kontrolde bakılan açlık TG değeri ve 2. kahvaltı sonrası bakılan tokluk TG değeri cinsiyetler arasında fark göstermemektedir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Başvuruda ve 1. ayda bakılan açlık ve tokluk TG değerlerinin cinsiyetler arası karşılaştırılması

		Bazal		1. ay		^a P değeri	^b P değeri	^c P değeri	^d P değeri
		Açlık değeri	Tokluk değeri	Açlık değeri	Tokluk değeri				
TG (mg/dL)	K	186.8±36.5	313.8±88.5	148.5±46.1	240.7±88.0	0.47	0.14	0.57	0.19
	E	195.3±46.3	362.0±138.4	156.2±55.0	275.8±102.2				

Tüm ölçümlerdeki erkek hasta sayısı: 25, kadın hasta sayısı: 26'dır.

^a Cinsiyete göre bazal açlık değerlerinin karşılaştırmasının P değeri

^b Cinsiyete göre bazal tokluk değerlerinin karşılaştırmasının P değeri

^c Cinsiyete göre 1. ay açlık değerlerinin karşılaştırmasının P değeri

^d Cinsiyete göre 1. ay tokluk değerlerinin karşılaştırmasının P değeri

E: Erkek; K: Kadın, TG: Trigliserid

Tablo 4.12: Açlık ve tokluk TG değerlerinin farklarının farkının Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılması

		Başvuru değeri	Tedavi sonrası 1. ay değeri	TG düşüş farkının değeri	P değeri
Açlık	K	186.8±36.5	148.5±46.1	37.8±41.4	<0.001
TG (mg/dl)	E	195.3±46.3	156.2±55.0	38.4±53.8	<0.001
Tokluk	K	313.8±88.5	240.7±88.0	73.1±96.6	<0.001
TG (mg/dl)	E	362.0±138.4	275.8±102.2	87.4±132.4	<0.001
Farkın	K			36.3±62.5	<0.01
farkı	E			39.1±78.4	<0.01

Tüm ölçümlerdeki erkek hasta sayısı: 25, kadın hasta sayısı: 26'dır.
E: Erkek; K: Kadın, TG: Trigliserid

Bir aylık tedavi sonrası tokluk TG değerindeki düşme miktarı, bir aylık tedavi sonrası bakılan açlık TG değerindeki düşme miktarına göre hem erkekte hem de kadında anlamlı olarak fazla idi (Tablo 4.12). Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldığında cinsler arasında tokluk TG değerindeki düşme ile açlık TG değerindeki düşmenin farkı anlamlı bulunmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Farkların farkının cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	P değeri
Farkın farkı TG mg/dl	36.3±62.5	39.1±78.4	0.784

5. TARTIŞMA

Hipertrigliseridemi KKH için bağımsız bir risk faktörüdür (23). Bir çok epidemiyolojik çalışmada TG düzeyleri ile KKH arasında pozitif ilişki saptanmıştır (5,23). Hipertrigliseridemi, KKH açısından riskli olan HDL düşüklüğü ve küçük dens LDL yüksekliği ile kuvvetli ilişkilidir. Bu durumun hipertrigliseridemisinin KKH ile ilişkisinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir. Aterojenik TGZLP'lere en olası adaylar VLDL ve ara dansiteli lipoproteinlerdir (IDL). Bunlar LDL'nin bir çok özelliğini taşıyan kolesterolden zengin moleküllerdir. Bu moleküllerin aterojenik olduğu gösterilmiştir (3,31-34). Lipoprotein kalıntılarının birikmesiyle karakterize genetik hiperlipidemilerde KKH ve PAH insidansında artış izlenmiştir (61). Bu lipoproteinleri azaltmaya yönelik tedaviler ile yapılan çalışmalarda KKH riskinin azaldığı görülmüştür (47-57). Açlık TG düzeyleri yanında yakın zamanda yapılan çalışmalarda tokluk TG seviyelerinin de KKH açısından en az açlık TG düzeyleri kadar önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (65-67). Tokluk hipertrigliseridemisi lipoprotein artık seviyelerini arttırıp, aterosklerotik plağın yapısını değiştirebilir ve prokoagülan, antifibrinolitik ve proinflamatuvar etkiler gösterebilir (62, 123).

Kopenhag şehir çalışmasında tokluk TG düzeylerinin MI, KKH ve ölüm için öngördürücü faktör olduğu hipotezi araştırılmıştır (6). Hastalar 20-93 yaşları arasında olup 7587'si kadın 6394'ü erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar tokluk TG düzeylerine göre 5 gruba ayrılmıştır. Ortalama 26 yıllık takipte 1793 hastada MI, 3479 hastada KKH izlenmiş, 7818 hasta da kaybedilmiştir. Tüm gruplarda kadın ve erkeklerde artmış tokluk TG düzeyleri MI, KKH ve ölüm sıklığında artışla ilişkili bulunmuştur. Tokluk TG düzeyleri ne kadar yüksekse TGZLP'de o kadar yüksek saptanmıştır. En yüksek tokluk TG seviyesine sahip olanlarda en düşük tokluk TG seviyesine sahip olanlara göre MI riski 5 kat daha fazla tespit edilmiştir. Bansal ve arkadaşlarının yaptığı 26.509 sağlıklı kadın üzerinde yapılan Women's Health Study çalışmasında (7) (20.118 hastada açlık TG yüksekliği, 6391 hastada tokluk TG düzeyi yüksekliği mevcutmuş) ise 11.5 yıllık takipte 1001 hastada kardiyovasküler olay meydana gelmiş ve hem açlık hem de tokluk TG düzey yüksekliklerinin koroner olaylar açısından belirleyici faktörler olduğu bulunmuştur. İkincil analizlerde ise en yüksek koroner olay risklerinin 2 ile 4. saatlerde bakılan tokluk TG değerleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tokluk TG değerlerinin KKH gelişimi açısından önemi anlaşıldıktan sonra tedavisi ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Fenofibrat ile yapılan bir çalışmada (84) fenofibratin açlık ve tokluk TG seviyelerine, okside yağ asidi seviyelerine ve inflamatuvar mediyatörler üzerine etkilerine

bakılmış ve fenofibrat grubunda açlık ve tokluk TG düzeyleri (% 45 civarında düşüş), açlık ve tokluk okside yağ asidi düzeyleri ve inflamatuvar parametrelerde (VCAM-1, ICAM-1) anlamlı düşmeler saptanmıştır. Niacin ile yapılan küçük ölçekli bir çalışmada ise TG değeri 250 mg/dl altında olan hastalarda niacin ile tokluk TG seviyelerinde % 45 azalma olduğu gösterilmiştir (116). Özellikle, KKH'dan korunmada lipid profilini düzenlemekten başka yollarla da faydalı etkiler gösteren statinlerin tokluk TG seviyelerini azaltma miktarı ve tokluk TG düzeylerini tedavi etmenin KKH üzerine etkisi ile ilgili sınırlı bilgi vardır. Atorvastatinle yapılan çalışmalarda bu ilacın tokluk TG seviyelerinde anlamlı düşmeler sağladığı gösterilmiştir (8,9). Schaefer ve ark yaptığı bir çalışmada (8) 88 KKH olan hastaya 24 hafta boyunca 20, 40 ve 80 mg atorvastatin tedavisi vermişler. Başvuruda 40 mg verilen kolun açlık düzeyleri yanında 4. saatte oral lipid yüklemesi sonrası tokluk lipid değerlerine de bakılmıştır. Tedavi sonunda açlık TG değerlerinde tedavi gruplarında sırayla %22, %26 ve %30 anlamlı düşüş sağlandığı görülmüştür. Tokluk TG değerinde ise 40 mg atorvastatin alan grupta %34 civarında anlamlı düşme olduğu saptanmıştır. Bir başka atorvastatin ile tokluk hipertrigliseridemi ilişkisinin araştırıldığı çalışmada Parhofer ve ark (9) açlık TG değerleri 298 ile 411 mg/dl arasında olan 10 hastayı plasebo ve 10 mg/gün atorvastatin koluna randomize etmişlerdir. Oral lipid yüklemesi yapıldıktan sonra hastalardan her 2 saatte bir 14. saate kadar tokluk lipid düzeyleri için kan alınmıştır. Bir aylık tedavi sonunda atorvastatin kolunda açlık TG değerlerinde %43, tokluk TG değerlerinde eğri altında kalan hesaplandığında anlamlı düşme olduğu görülmüştür. Literatürde tokluk TG seviyelerinin tedavisinde atorvastatinden başka bir statin ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Biz çalışmamızda hiperlipidemi tedavisinde kullanıma giren son statin olan rosuvastatinin açlık ve tokluk TG değerleri ile hsCRP düzeylerine etkisini araştırdık. Çalışmaya alınan hastaları, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde değerlendirilen hastalar oluşturmaktaydı. DM'si olan hastalar, kan şekeri yüksekliğinin ve bu yüksekliği kontrol amacıyla kullanılan tedavilerin TG metabolizması üzerindeki etkilerini dışlamak amacıyla çalışma dışı bırakıldı. Lipid düşürücü tedavi alan hastalar hem lipid profilleri sağlıklı değerlendirilemeyeceğinden hem de oral lipid yükleme testine cevap etkileneceğinden çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda oral lipid yüklemesi sonrası TG değerlerine 4. saatte alınan kan örneklerinde bakıldı. Çünkü herhangi bir öğün sonrası TG ve artık lipoprotein seviyeleri ortalama 3-5. saatler arasında en yüksek seviyelerine çıkarlar (65, 117-120) ve TG düzeyi açlık değerine 10. saatte döner (121).

Rosuvastatinin açlık TG seviyelerinde %17 ile %25 arasında düşme sağladığı bilinmektedir (10). Saito ve ark (122) 2007 yılında Japonya’da TG değerleri 200-800 mg/dl arasında olan 154 hasta ile yaptıkları bir çalışmada 8 haftalık 5, 10 ve 20 mg rosuvastatin tedavisinin TG değerlerine etkisi araştırmışlardır. Beş mg alan grupta TG değerinde %30.1, 10 mg alan grupta %30.1 ve 20 mg alan grupta %32.3 anlamlı düşüş sağlandığı görülmüştür. Hunninghake ve ark (123) yaptıkları bir çalışmada ise TG değerleri 80-300 mg/dl arasında olan 156 hastaya rosuvastatini 5, 10, 20, 40 ve 80 mg dozlarında 6 hafta süre ile vererek plasebo koluyla karşılaştırmışlardır. TG değerlerinin ortalama düşüşü 5 ile 80 mg rosuvastatin dozları arasında %21 ile %46 arasında değişmiş ve düşüşün anlamlı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da ilgili çalışmalardaki sonuçlara benzer şekilde bir aylık 10 mg/gün rosuvastatin tedavisi açlık TG değerlerinde %20 düşme sağlarken, tokluk TG düzeylerinde atorvastatinin 40 mg ve 24 hafta boyunca verildiği Schaefer ve ark (8) yaptığı çalışmadan daha az oranda ama Parhofer ve ark yaptığı 10 mg atorvastatinin 4 hafta verildiği çalışmadakine (9) benzer oranda ve anlamlı olan (%23.7) düşme sağlamıştır. Çalışmamızda tokluk TG değerindeki düşüşün anlamlı olmasının yanında tokluk değerindeki düşüşün açlık TG değerindeki düşüşten anlamlı olması da önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bulgu rosuvastatin ile tokluk TG seviyelerinin kontrolünün, açlık seviyelerinin kontrolüne benzer şekilde KKH’den korunmada rosuvastatinin etkinliğinin bir diğer yönü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hs-CRP seviyelerine bakıldığında tek anlamlı değişim başvuruda oral lipid yüklemesi sonrası bakılan tokluk değeri ile tedavi sonrası bakılan tokluk değeri arasında ortaya çıkmaktadır. JUPITER (10) çalışmasında 17.802 hastada 1.9 yıl (en fazla 5 yıl) takiple 20 mg rosuvastatin tedavisi sonrasında hsCRP düzeylerinde % 37 düşme olduğu saptanmış ve hsCRP’de sağlanan düşmenin KKH riskinin azalmasının göstergesi olduğu gösterilmiştir. Saito ve ark (122) yaptığı çalışmada ise rosuvastatin dozundan bağımsız olmak üzere 8 haftalık tedavi sonunda hsCRP düzeylerinde % 22.9 ile % 38.5 arasında düşme olduğu ortaya konmuştur. CORONA çalışmasında ise (124) sistolik kalp yetersizliği olan 3342 hastada günlük 10 mg rosuvastatin tedavisiyle ortalama 32.8 aylık tedavi sonucunda hsCRP düzeylerinde plasebo koluna göre % 37.1 lik anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda anlamlı farkın sadece tokluk düzeylerinde ortaya çıkması yukarıda bahsedilen çalışmalara bakıldığında kullandığımız dozun daha az olması ve tedavi süremizin kısalığıyla ilişkili gibi görünmektedir. Tokluk hsCRP düzey değişiminin KKH için risk öngörmede yeterli olup olmayacağı çalışmamızda değerlendirilmemiştir.

KKH'nın sıklığı, ortaya çıkışı, tedavi süreci ve sonuçları kadınlarda erkeklerden bir takım farklılıklar göstermektedir. Örneğin DM varlığında KKH mortalitesi ve inme riski kadınlarda daha fazla olmakla birlikte çalışmalarda kadınların değerlendirilmesi erkekler kadar açık ve detaylı olmamaktadır (125). Kültürel, davranışsal, psikososyal ve sosyoekonomik farklılıkların yanında cinsiyet bağımlı faktörler ve KKH'nın kadınlardaki sonuçları erkeklerdeki kadar açıklanamamıştır (125). KKH açısından önemli olan lipoprotein risk faktörleri de kadınlarda farklılık göstermektedir. HDL'nin risk öngürüsü erkeklere göre daha kuvvetlidir, östrojen arteriyel duvarda LDL depolanmasını engeller ve postmenopozal kadınlarda TG, KKH için bağımsız bir risk faktörüdür (proaterojenik lipid profili) (126,127). hsCRP'nin cinsler arasında KKH açısından fark oluşturup oluşturmadığı da önemli bir araştırma konusudur. Naseri ve ark (128) yaptığı bir çalışmada 748 kadın, 591 erkek hasta hsCRP ile KKH risk faktörlerinin ilişkisi açısından 2 yıl süreyle takip edilmiştir. VKİ ve HDL-k seviyesi her iki cinstede hsCRP düzeyleri ile en kuvvetli ilişkili KKH risk faktörleri olarak bulunurken; ortalama kan basıncı ve kan şekeri erkeklerde, serum TG seviyeleri kadınlarda hsCRP ile pozitif ilişki göstermiştir. Bu da hsCRP ile ilişkili KKH risk faktörlerinin her iki cinstede eşit olmadığını göstermiştir. Statinlerin kadın ve erkekte açlık ve tokluk TG seviyelerini ve hsCRP'yi düşürmede farklı etkinlik gösterdiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da rosuvastatin tedavisinin kadınlarda ve erkeklerde TG düzeylerine eşit etkinlikte olduğu saptanmıştır.

Bir aylık rosuvastatin tedavisi sırasında ve birinci ay kontrolünde hastalar tedavi ile ortaya çıkan herhangi bir yan etkiden yakınmamışlardır. Birinci ayda bakılan laboratuvar değerlerinde ilacın karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı bir yükselme yapmadığı görülmüştür. Bu veriler kısa dönem tedavide ilacın güvenlik ve yan etki profilinin iyi olduğunu düşündürmektedir.

5.1. Çalışmamızın Kısıtlılıkları

- Diyabetik hastaların çalışma dışı bırakılması nedeniyle çalışma örneklemini toplumumuzu tam olarak yansıtmamaktadır.
- Çalışmaya TG ve LDL kolesterol düzeyleri belli seviyede olan hastalar alındığından çalışma genel toplumu tam olarak yansıtmamaktadır.

- Oral lipid yüklemesi sonrası hastalardan TG değerlerinin tesbiti için seri takip yerine 4. saatte tek bir kan  rneği alınmıştır. Bu da tokluk TG metabolizmasının genel değerlendirilmesine olanak vermemektedir.
- Hastalar 1 aylık tedavi sonrası TG düzeyleri yönünden kontrol edilmiştir. Hastaların takip s resinin daha uzun olması ilaç etkisinin daha net bir şekilde görülmesini sağlayabilirdi.
- Çalışmada tek bir ilacın TG düzeylerine etkisi bir hasta grubunda araştırılmıştır. Karşılaştırma yapılabilecek başka ilaçlar kullanılsaydı veya kontrol grubu olsaydı daha geniş perspektifli sonuç ve kanıtlar elde edilebilirdi.



6. SONUÇ

- Rosuvastatin açlık ve tokluk TG değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı düşmeler sağlamaktadır.
- Rosuvastatin tedavisi öncesi ve sonrası lipid yüklenmesi sonrası tokluk TG değerlerinde açlık değerlerine göre anlamlı yükselme saptanmıştır.
- Rosuvastatin tedavisi sonrası tokluk TG seviyelerindeki düşme açlık TG seviyelerindeki düşmeden anlamlı olarak fazladır.
- Açlık ve tokluk TG değerlerinde, başvuruda ve rosuvastatin tedavisinin ardından, oral lipid yüklemesi sonrası anlamlı yükselme her iki cinsten de olmuş ama yükselme miktarında cinsiyetler arası fark görülmemiştir.
- Rosuvastatin tedavisi kadınlarda ve erkeklerde, 1 ayın sonunda açlık ve tokluk TG değerlerinde anlamlı düşme sağlamış ama bu düşme miktarında cinsiyet farkı görülmemiştir.
- Rosuvastatin 1 aylık kullanımda iyi tolere edilmiştir.

KAYNAKLAR:

1. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. *Circulation*. 79: 8-15, 1989.
2. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 43: 1363-1379, 2002.
3. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 302: 1383-9, 1980.
4. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 81: 7B-12B, 1998.
5. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 19(suppl M): M8-M14, 1998.
6. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women. *JAMA* 298: 299-308, 2007.
7. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting Compared With Nonfasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Women. *JAMA*. 298: 309-316, 2007.
8. Schaefer EJ, McNamara JR, Tayler T, Daly JA, Gleason JA, Seman LJ, Ferrari A, Rubenstein JJ. Effects of atorvastatin on fasting and postprandial lipoprotein subclasses in coronary heart disease patients versus control subjects. *Am. J. Cardiol*. 90: 689-696, 2002.
9. Parhofer KG, Laubach E, Barrett PH. Effects of Atorvastatin on Postprandial Lipoprotein Metabolism in Hypertriglyceridemic Patients. *J. Lipid Res*. 44: 1192-1198, 2003.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med* 359: 2195-207, 2008.
11. Christie M, Ballantyne, James H, O'Keefe Jr., Antonio M, Gotto Jr. *Dyslipidemia & Atherosclerosis Essentials*. 3'üncü baskı. İstanbul, Pharma Publication Planning, 2008.
12. Gotto AM Jr, Pownall H. *Manual of lipid disorders: reducing the risk for coronary heart disease*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, p:78-79, 1999.
13. Pucci A, Sheiban I, Formato L, Celeste A, Brscic E, Moretti C, De Bernardi A, Alberti A, Bergamasco L, Trevi G, Fuster V. In vivo coronary plaque histology in patients with stable and acute coronary syndromes: relationships with hyperlipidemic status and statin treatment. *Atherosclerosis*. 194:189-95, 2007.
14. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350:1495-504, 2004.
15. Eric J. Topol. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
16. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F. Serum total cholesterol and long-term

- coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA*. 274:131-136, 1995.
17. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med*. 90: 85-91, 1979.
 18. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 256: 2823-2828, 1986.
 19. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, Levine DM. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 328: 313-318, 1993.
 20. Newman WP 3rd, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, Williamson GD, Webber LS, Berenson GS. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 314: 138-44, 1986.
 21. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mijos OD. The Tromso heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1: 965-968, 1977.
 22. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
 23. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 81: 7B-12B, 1998.
 24. Simons LA, Dwyer T, Simons J, Bernstein L, Mock P, Poonia NS, Balasubramaniam S, Baron D, Branson J, Morgan J. Chylomicrons and chylomicron remnants in coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis* 65:181-189, 1987.
 25. Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med* 246: 341-355, 1999.
 26. Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, Thomas A, Karmally W, Fields L, Blood D, Begg MD. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 1829-1838, 1995.
 27. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*. 12: 1336-1345, 1992.
 28. Douglas P. Zipes, Eugene Braunwald, Peter Libby, Robert O. Bonow, Joanna Kotcher Fuller. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Single Volume. Edition Number: 7. Elsevier Health Sciences, 2004.
 29. Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Mueche R, Elster H, Seidel D. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest*. 24: 444-53, 1994
 30. Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJ, Stampfer MJ, Marcovina SM. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem* 50: 1364-71, 2004.
 31. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 81: 18B-25B, 1998.

32. Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. *Circulation* 81: 694-6, 1990.
33. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 81:13B-17B, 1998.
34. Nordestgaard BG, Lewis B. Intermediate density lipoprotein levels are strong predictors of the extent of aortic atherosclerosis in the St. Thomas's Hospital rabbit strain. *Atherosclerosis* 87: 39-46, 1991.
35. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 272: 685-688, 1996.
36. Tatami R, Mabuchi H, Ueda K, Ueda R, Haba T, Kametani T, Ito S, Koizumi J, Ohta M, Miyamoto S, Nakayama A, Kanaya H, Oiwake H, Genda A, Takeda R. Intermediate-density lipoprotein and cholesterol-rich very low density lipoprotein in angiographically determined coronary artery disease. *Circulation* 64: 1174-1184, 1981.
37. Steiner, L Schwartz, S Shumak, and M Poapst. The association of increased levels of intermediate-density lipoproteins with smoking and with coronary artery disease *Circulation* 75: 124-130, 1987.
38. Krauss RM, Lindgren FT, Williams PT, Kelsey SF, Brensike J, Vranizan K, Detre KM, Levy RI. Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolaemic men. *Lancet* 2: 62-66, 1987.
39. NR Phillips, D Waters, and RJ Havel . Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events. *Circulation* 88: 2762-2770, 1993.
40. Tornvall P, Bavenholm P, Landou C, de Faire U, Hamsten A. Relation of plasma levels and composition of apolipoprotein B- containing lipoproteins to angiographically defined coronary artery disease in young patients with myocardial infarction. *Circulation* 88: 2180-2189, 1993.
41. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Alaupovic P, Pogoda JM, LaBree L, Hemphill LC, Kramsch DM, Blankenhorn DH. Triglyceride- and cholesterol-rich lipoproteins have a differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation* 90: 42-49, 1994.
42. Koren E, Corder C, Mueller G, Centurion H, Hallum G, Fesmire J, McConathy WD, Alaupovic P. Triglyceride enriched lipoprotein particles correlate with the severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 122: 105-115, 1996.
43. Karpe F, Boquist S, Tang R, Bond GM, de Faire U, Hamsten A. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res* 42: 17-21, 2001.
44. Takeichi S, Yukawa N, Nakajima Y, Osawa M, Saito T, Seto Y, Nakano T, Saniabadi AR, Adachi M, Wang T, Nakajima K. Association of plasma triglyceride-rich lipoprotein remnants with coronary atherosclerosis in cases of sudden cardiac death. *Atherosclerosis* 142: 309-315, 1999.
45. Thompson GR. Angiographic evidence for the role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of coronary artery disease. *Eur Heart J* 19: 31-36, 1998.
46. Frank M. Sacks, Petar Alaupovic, Lemuel A. Moye, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, Apolipoproteins B, CIII, and E, and Risk of Recurrent Coronary Events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation* 102: 1886-1892, 2000.
47. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein

- cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 341: 410-418, 1999.
48. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317: 1237-1245, 1987.
 49. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 231: 360-381, 1975.
 50. Committee of Principal Investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 40: 1069-1118, 1978.
 51. Group of Physicians of the Newcastle upon Tyne Region. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. Five-year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. *Br Med J* 4: 767-775, 1971.
 52. Research Committee of the Scottish Society of Physicians. Ischaemic heart disease: a secondary prevention trial using clofibrate. *Br Med J* 4: 775-784, 1971.
 53. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 223: 405-418, 1988.
 54. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and Reducing Triglycerides in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 102: 21-27, 2000.
 55. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 347: 849-853, 1996.
 56. Frick MH, Syväne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, Kesäniemi YA, Pasternack A, Taskinen MR. Prevention of the Angiographic Progression of Coronary and Vein-Graft Atherosclerosis by Gemfibrozil After Coronary Bypass Surgery in Men With Low Levels of HDL Cholesterol. *Circulation* 96: 2137-2143, 1997.
 57. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 357: 905-910, 2001.
 58. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 257: 3233-3340, 1987.
 59. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 323: 1289-1298, 1990.
 60. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 345: 1583-1592, 2001.
 61. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 40: 1933-1949, 1999.
 62. Cohn JS. Postprandial lipemia: emerging evidence for atherogenicity of remnant lipoproteins. *Can J Cardiol* 14: 18B-27B, 1998.

63. Simpson HS, Williamson CM, Olivecrona T, Pringle S, Maclean J, Lorimer AR, Bonnefous F, Bogaievsky Y, Packard CJ, Shepherd J. Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 85: 193-202, 1990.
64. Groot PH, van Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, van Tol A, van Ramshorst E, Chin-On S, Hofman A, Cresswell SR, Havekes L. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 11: 653-62, 1991.
65. Meyer E, Westerveld HT, de Ruyter-Meijstek FC, van Greevenbroek MM, Rienks R, van Rijn HJ, Erkelens DW, de Bruin TW. Abnormal postprandial apolipoprotein B-48 and triglyceride responses in normolipidemic women with greater than 70% stenotic coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis* 124: 221-35, 1996.
66. Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 106: 83-97, 1994.
67. Boccalandro F, Farias J, Boccalandro C, Vaisman D. Frequency of postprandial lipemia after a first acute coronary event (unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction) and the effects of atenolol on the lipemia. *Am J Cardiol* 90: 153-6, 2002.
68. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nord BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 300: 2142-52, 2008.
69. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 350: 1387-1397, 2004.
70. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107: 499-511, 2003.
71. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot* 29: 1346-1348, 1976.
72. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. *Am J Cardiol* 82: 3J-10J, 1998.
73. Alberts AW. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. *Am J Cardiol* 62: 10J-15J, 1988.
74. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366: 1267-1278, 2005.
75. U S Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research. Crestor Safe and Effective When Used According to Prescribing information. Erişim: (Druginfo@cder.fda.gov/rosuvastatin/crestor_CP.pdf). Erişim tarihi: 28/4/2010
76. Middleton A, Binbrek AS, Fonseca FA, Wilpshaar W, Watkins C, Strandberg TE. Achieving 2003 European lipid goals with rosuvastatin and comparator statins in 6743 patients in real-life clinical practice: DISCOVERY meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2006 ;22:1181-1191.
77. Abu-Lebdeh HS. Lipid Disorders and Obesity. In: Camacho PM, Gharib H, Sizemore GW (eds). *Evidence-Based Endocrinology*. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2003.

78. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, Frick MH. Joint effects of serum triglycerids and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study- implications for treatment. *Circulation* 85:37-45, 1992.
79. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller NL, Hunninghake DB, Forman SA, Forrester JS, Gobel FL, Herd JA, Hickey A, Hoogwerf BJ, Terrin ML, White C. Long-Term Effects on Clinical Outcomes of Aggressive Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Low-Dose Anticoagulation in the Post Coronary Artery Bypass Graft Trial. *Circulation* 102: 157–165, 2000.
80. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, Pedersen TR, Kjekshus J; 4S Group. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 364: 771–777, 2004.
81. Capurso A. Drugs affecting triglycerides. *Cardiology* 78: 218-25, 1991.
82. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 341: 410-418, 1999.
83. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354: 447-455, 1999.
84. Rosenson RS, Wolff DA, Huskin AL, Helenowski IB, Rademaker AW. Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinemia, oxidative stress, and the inflammatory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 30: 1945-51, 2007.
85. Burnett JR, Wilcox LJ, Telford DE, Kleinstiver SJ, Barrett PH, Newton RS, Huff MW. Inhibition of HMG-CoA reductase by atorvastatin decreases both VLDL and LDL apoB production in miniature pigs. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 17: 2589–2600, 1997.
86. Wilcox L. J., P. H. R. Barrett, and M. W. Huff. Differential regulation of apolipoprotein B secretion from HepG2 cells by two HMG-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin. *J. Lipid Res* 40: 1078–1089, 1999.
87. Schoonjans K., J. Peinado-Onsurbe, J. C. Fruchart, A. Tailleux A, Fiévet C, Auwerx J. HMGCoA reductase inhibitors reduce serum triglyceride levels through modulation of apolipoprotein C–III and LPL. *FEBS Lett* 452: 160–164, 1999.
88. Windler, E., and R. J. Havel. Inhibitory effects of C apoproteins from rats and humans on the uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants by perfused rat liver. *J. Lipid Res* 26: 556–565, 1984.
89. Weintraub M. S., S. Eisenberg, and J. L. Breslow. Lovastatin reduces postprandial lipoprotein levels in hypercholesterolaemic patients with mild hypertriglyceridaemia. *Eur. J. Clin. Invest* 19: 480–485, 1989.
90. Cabezas MC, de Bruin TW, Kock LA, Kortlandt W, Van Linde-Sibenius Trip M, Jansen H, Erkelens DW. Simvastatin improves chylomicron remnant removal in familial combined hyperlipidemia without changing chylomicron conversion. *Metabolism*. 42: 497–503, 1993.
91. O'Keefe J. H., W. S. Harris, J. Nelson, Windsor SL. Effects of pravastatin with niacin or magnesium on lipid levels and postprandial lipemia. *Am. J. Cardiol* 76: 480–484, 1995.

92. Simo I. E., J. A. Yakichuk, and T. C. Ooi. Effect of gemfibrozil and lovastatin on postprandial lipoprotein clearance in the hypoalphalipoproteinemia and hypertriglyceridemia syndrome. *Atherosclerosis* 100: 55–64, 1993.
93. Bhatnagar D., P. N. Durrington, S. Kumar, Mackness MI, Dean J, Boulton AJ. Effect of treatment with a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor on fasting and postprandial plasma lipoproteins and cholesteryl ester transfer activity in patients with NIDDM. *Diabetes*. 44: 460–465, 1995.
94. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, de Valk HW, Schreuder PC, Jansen H, Cabezas MC, Erkelens DW. High dose of simvastatin normalizes postprandial remnant-like particle response in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 11: 2422–2427, 2000.
95. Parhofer K. G., P. H. R. Barrett, and P. Schwandt. Atorvastatin improves postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects. *J. Clin. Endo. Metab.* 85: 4224–4230, 2000.
96. Vansant G., A. Mertens, and E. Muls. The effect of atorvastatin on postprandial lipaemia in overweight or obese women homozygous for apo E3. *Acta Cardiol.* 56: 149–154, 2001.
97. Guerin M., P. Egger, W. Le Goff, Soudant C, Dupuis R, Chapman MJ. Atorvastatin reduces postprandial accumulation and cholesteryl ester transfer protein-mediated remodeling of triglyceride-rich lipoprotein subspecies in type IIb hyperlipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 7: 4991–5000, 2002.
98. Nordoy A., J. B. Hansen, J. Brox, Svensson B. Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 11: 7–16, 2001.
99. Boquist S., F. Karpe, K. Danell-Toverud, Hamsten A. Effects of atorvastatin on postprandial plasma lipoproteins in postinfarction patients with combined hyperlipidaemia. *Atherosclerosis*. 162: 163–170, 2002.
100. Manninen V., M. Malkonen, A. Eisalo, Virtamo J, Tuomilehto J, Kuusisto P. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidaemia. A 5 year follow-up study. *Acta Med. Scand.* 668: 82-87, 1982.
101. Olson A.G., S. Rossner, G. Walldius, Carlson LA. Effect of gemfibrozil on lipoprotein concentration in different types of hyperlipoproteinemia. *Proc. R. Soc. Med.* 69: 28-31, 1976.
102. Nikkila E.A., R. Ylikahri, and J. K. Huttunen. Gemfibrozil:effect of serum lipids, lipoproteins, post heparin plasma lipase activities and glucose tolerance in primary hypertriglyceridemia. *Proc. R. Soc. Med.* 69: 58-63, 1976.
103. Saku K, Gartside PS, Hynd BA, Kashyap ML. Mechanism of action of gemfibrozil on lipoprotein metabolism. *J. Clin. Invest.* 75: 1702-1712, 1985.
104. Vega G. L., and S. M. Grundy. Gemfibrozil therapy in primary hypertriglyceridemia associated with coronary heart disease. Effect on metabolism of low-density lipoproteins. *JAMA* 253: 2398-2403, 1985.
105. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Different patterns of postprandial lipoprotein metabolism in normal, type IIa, type III, and type IV hyperlipoproteinemic individuals. Effects of treatment with cholestyramine and gemfibrozil. *J Clin Invest* 79: 1110-9, 1987.
106. Rosenson RS, Wolff DA, Huskin AL, Helenowski IB, Rademaker AW. Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinemia, oxidative stress, and the inflammatory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 30: 1945-51, 2007.

107. Hadjadj S, Paul JL, Meyer L, Durlach V, Vergès B, Ziegler O, Drouin P, Guerci B. Delayed changes in postprandial lipid in young normolipidemic men after a nocturnal vitamin A oral fat load test. *J Nutr* 129: 1649-55, 1999.
108. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C, Mauriège P, Després JP. Gender difference in postprandial lipemia : importance of visceral adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 2448-55, 1999.
109. Blackburn P, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Bergeron N, Prud'homme D, Tremblay A, Bergeron J, Lemieux I, Després JP. Postprandial hyperlipidemia: another correlate of the "hypertriglyceridemic waist" phenotype in men. *Atherosclerosis* 171: 327-36, 2003.
110. Igarashi M, Hirata A, Yamauchi T, Yamaguchi H, Tsuchiya H, Ohnuma H, Jimbu Y, Okuyama Y, Shirata T, Otsu N, Fukuyama H, Takahashi S, Tominaga M, Kato T. Clinical utility and approach to estimate postprandial hypertriglycemia by a newly designed oral fat-loading test. *J Atheroscler Thromb* 10: 314-20, 2003.
111. Djoussé L, Ellison RC, McLennan CE, Cupples LA, Lipinska I, Tofler GH, Gokce N, Vita JA. Acute effects of a high-fat meal with and without red wine on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 84: 660-4, 1999.
112. Karpe F, Bell M, Björkegren J, Hamsten A. Quantification of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthymen by retinyl ester labeling and simultaneous measurement of apolipoproteins B-48 and B-100. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 199-207, 1995.
113. Guerci B, Paul JL, Hadjadj S, Durlach V, Vergès B, Attia N, Girard-Globa A, Drouin P. Analysis of the postprandial lipid metabolism: use of a 3-point test. *Diabetes Metab* 27: 449-57, 2001.
114. Atar AI, Atar İ, Gülmez Ö, Ertan Ç, Özgül AS, Yücel M, Aydınalp A, Yıldırım A, Özın B, Müderrisoğlu H. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastalarda tokluk trigliserid düzeyleri ve bunun koroner arter hastalığı ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 35: 482-488, 2007.
115. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 97: 34-40, 1998.
116. King JM, Crouse JR, Terry JG, Morgan TM, Spray BJ, Miller NE. Evaluation of effects of unmodified niacin on fasting and postprandial plasma lipids in normolipidemic men with hypoalphalipoproteinemia. *Am J Med*. 97:323-31, 1994.
117. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*. 12:1336-1345, 1992.
118. Weintraub MS, Grosskopf I, Rassin T, Miller H, Charach G, Rotmensh HH, Liron M, Rubinstein A, Iaina A.. Clearance of chylomicron remnants in normolipidaemic patients with coronary artery disease: case control study over three years. *BMJ*. 312:935-939, 1996.
119. Braun D, Gramlich A, Brehme U, Kahle PF, Schmahl FW. Post-prandial lipaemia after a moderate fat challenge in normolipidaemic men with and without coronary artery disease. *J Cardiovasc Risk*.4:143-149, 1997.
120. Schaefer EJ, Audelin MC, McNamara JR, Shah PK, Tayler T, Daly JA, Augustin JL, Seman LJ, Rubenstein JJ. Comparison of fasting and postprandial plasma lipoproteins in subjects with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol*.88:1129-1133, 2001.
121. Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ. Plasma apolipoprotein changes in the triglyceride-rich lipoprotein fraction of human subjects fed a fat-rich meal. *J Lipid Res*. 29: 925-936, 1988.

122. Saito Y, Yamada N, Shirai K, Sasaki J, Ebihara Y, Yanase T, Fox JC. Effect of rosuvastatin 5-20mg on triglycerides and other lipid parameters in Japanese patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 194:505-11, 2007
123. Hunninghake DB, Stein EA, Bays HE, Rader DJ, Chitra RR, Simonson SG, Schneck DW. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia. *Coron Artery Dis*. 15:115-23, 2004
124. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Hjalmarson A, Kjekshus J, Komajda M, Kuusi T, Vanhaecke J, Waagstein F; CORONA Study Group. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail*. 11:281-91, 2009.
125. Louise Pilote, Kaberi Dasgupta, Veena Guru, Karin H. Humphries, Jennifer McGrath, Colleen Norris, Doreen Rabi, Johanne Tremblay, Arsham Alamian, Tracie Barnett, Jafna Cox, William Amin Ghali, Sherry Grace, Pavel Hamet, Teresa Ho, Susan Kirkland, Marie Lambert, Danielle Libersan, Jennifer O'Loughlin, Gilles Paradis, Milan Petrovich, and Vicky Tagalakakis. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ*. 176(6): S1–S44, 2007.
126. LaRosa JC. *Womens Health Issues*. 2(2):102-11; discussion 111-3. 1992
127. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med*.;4 Suppl B:S162-77. Review. 2007.
128. Nasermoaddeli A, Sekine M, Kagamimori S. Gender differences in associations of C-reactive protein with atherosclerotic risk factors and psychosocial characteristics in Japanese civil servants. *Psychosom Med*. 68(1):58-63, 2006.