

BESLENME, LİPOPROTEİNLER VE KORONER KALP HASTALIĞI

Prof. Dr. Ayşe BAYSAL*
Editörden

ÖZET

Bu yazıda beslenme, lipoproteinler, koroner kalp hastalığı, diyet girişim (müdahale) çalışmaları, diyet- genetik etkileşimler konusunda yapılan çalışmalar özetlenmektedir. Koroner kalp hastalığı ölüm nedenlerinin başındaki yerini halen korumaktadır. Hastalıktan korunmanın temel unsuru, hipertansiyon, yükselmiş LDL-kolesterol, lipoprotein (a), homosistein, düşük HDL-kolesterol, diyabet, sigara içimi gibi önemli risk faktörlerini kontrol etmektir. Bunun için beslenme ve yaşam biçimi değişikliği zorunludur. Hastalığa yatkınlık ve LDL-kolesterol düşürücü diyetle yanıt açısından bireyler arasında geniş farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar bir ölçüde APOE ve APOE 4 genotipleriyle ilintilidir.

Anahtar sözcükler: Beslenme, lipoproteinler, koroner kalp hastalığı, genetik farklılıklar, kolesterol düşürücü diyet.

ABSTRACT

Nutrition, Lipoproteins and Coronary Heart Disease

This article reviews the studies on nutrition, lipoprotein, coronary heart disease, dietary intervention and diet-gene interactions. Coronary heart disease remains a major cause of mortality Disease can be prevented by controlling risk factors including hypertension. Elevated LDL-cholesterol, homocysteine, lipoprotein(a), low HDL-cholesterol, diabetes and smoking. The cornerstone of coronary heart disease prevention is dietary and lifestyle modifications. The variability in risk and response to LDL- cholesterol lowering diet is large and related partly to APOE and AP0A4 genotype.

Key words: Nutrition, lipoproteins, coronary heart disease, genetic variability, cholesterol lowering diet.

GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı, dünyada ve ülkemizde ölüm nedenlerinin başındaki yerini korumaktadır. Koroner kalp hastalığı; hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı ve yükselmiş homosistein gibi faktörlerle ilintili endotel işlev bozukluğuyla karakterize bir süreç olan ateroskleroz nedeniyle ortaya çıkar. Ateroskleroz süreçte yükselmiş LDL- kolesterol, düşük HDL- kolesterol, yükselmiş lipoprotein(a) ve remnant proteinleri sonucu artar, duvarındaki makrofajlar ve yumuşak kas hücrelerinde kolesterol birikir. Yumuşak kas çoğalması, inflamasyon ve kalsifikasyon bu sürece eşlik eder. Fibrinojen konsantrasyonunun artmasıyla oluşan trombosizle damar tümüyle tıkanır.

Koroner kalp hastalığından korunmada temel unsur yaşam ve beslenme biçimi değişikliğidir. ABD'de geliştirilen Ulusal Kolesterol Eğitim Programıyla 10 yıl içinde koroner kalp hastalığı riskini % 10 düşürme amaçlanmıştır. Programın başlıca hedefleri, sigarayı bırakma, kan basıncını denetme (sistolik 130, diastolik 85mm Hg ve altı), açlık kan şekeri 110 mg/dl altında tutma, glikozlaşmış hemoglobin düzeyini % 7 nin altında tutma, LDL- kolesterolü 130 mg/ dl altında, HDL- kolesterolü 40 mg/dl üstünde tutma ve BKİ ni 27 kg/m²'nin üstüne çıkarmamaktır. Bu hedeflere ulaşmak için 2 aşamalı diyet önerilmiştir. Bazı çalışmalarda T1 aşama diyetine karşı LDL-kolesterol düzeyinin düşüşünde bireyler arasında farklılıklar bulunmuştur Bazı bireylerde diyetle olumlu sonuç alınırken,

bazılarında alınmamaktadır. Bu durum genetik farklılıktan kaynaklanmaktadır. Bu yazıda koroner kalp hastalığından korunmaya ilişkin olarak kolesterol düşürücü diyet ve ilaç tedavisi ile genetik farklılıklar arasındaki etkileşim üzerinde durulacaktır.

Erken görülen koroner kalp hastalığında risk faktörleri ve ailesel lipoprotein bozuklukları

Erken görülen koroner kalp hastalığının risk faktörlerinin ilk sıralarında; sigara içimi, düşük HDL- kolesterol, hipertansiyon, yüksek LDL- kolesterol, yüksek homosistein düzeyi yer almaktadır Bunları, yüksek lipoprotein (a) ve diyabet izlemektedir. Bunların herbiri bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (1).

Erken oluşan koroner kalp hastalığına ilişkin ailesel lipoprotein bozukluklarında yüksek lipoprotein (a), yüksek triaçilgliserol, düşük HDL-kolesterol ve yüksek LDL- kolesterol önem taşımaktadır. Açlık triaçilgliserol ve LDL-kolesterol yaşla artış göstermektedir Yirmi yaşına göre 50 yaşında triaçilgliserolde % 80'e, LDL- kolesterolde % 30'a varan artış gözlenmiştir (2).

Buna neden olarak yaş ilerledikçe şilomikron remnant temizlenmesindeki gecikme gösterilmiştir Ayrıca, yaşın ilerlemesiyle VLDL apo B-100 salınımı artmakta, LDL apo B-100 temizlenmesi gecikmektedir. Seksen yaş üstündeki bireylerde ise orta yaşa göre BKİ indeksi düşüşe paralel olarak triaçilgliserol ve LDL- kolesterol düzeyi düşmektedir. Kadında HDL- kolesterol ve Apo A-1 erkeğe göre daha yüksektir. Bunun temel nedeni, östrojen hormonunun Apo A1 gen ekspresyonunu etkileyerek apo A-1 üretimini artırmasındandır. Diyabetlilerde triaçilgliserol ve remnant benzeri parçacıklar yüksek, HDL- kolesterol düzeyi ise düşüktür. Bu da diyabetin koroner kalp hastalığındaki önemli rolünü belirlemektedir.

Genetik farklılıkların plazma lipoproteinlerinin konsantrasyonuna etkisi ve iyileştirici yanıt:

Bir araştırmada ağırlıkları benzer olan bireylere Ulusal Kolesterol Eğitimi II. Aşama Diyeti veri-

lererek diyetle uyum ve lipit profili ölçülmüştür. Diyet deneklerce uygulanabilir bulunmuş ve LDL - kolesterolde % 15-20 arasında düşüşler gözlenmiştir. Ancak HDL- kolesterolde ortalama % 15 düşüş olmuştur. Bu düşüşler 24 haftalık program uygulaması süresince devam etmiştir. LDL- kolesterol düşüşü yönünden bireyler arasında farklılıklar bulunmuştur. Bunun 2 önemli gen polimorfizimle ilgili olduğu bildirilmiştir. En önemlisi APOE geniyle ilintilidir (3).

APOE remnant lipoproteinlerin karaciğer tarafından alınmasında rol oynar. Protein molekülünün 112 inci sırasında sistein yerine arginin gelmesi sonucu oluşan apo E-4 farklılığını taşıyanların toplumdaki oranı % 21 civarındadır. Protein molekülünün 158. sırasında oluşan mutantların oranı ise % 14'dür. E-4 genotipler II. aşama diyetle daha iyi LDL-kolesterol düşürücü yanıt vermekte, fakat hidrokümetilglutaril CoA engelleyicisine karşı yanıtsız kalmaktadırlar. Bu tiplerin koroner kalp ve Alzheimer hastalığı için daha yüksek risk altında oldukları bildirilmiştir (4).

Buna karşın E-2 taşıyıcıların LDL-kolesterol düzeyleri daha düşük, remnant lipoproteinleri yüksek, koroner kalp hastalığı riski yüksek, Alzheimer riski düşüktür ve statin tedavisine iyi cevap vermektedirler. Protein molekülünün 360. sırasında glutaminin histidinle yer değiştirmesi sonucu oluşan APO A4 genotipler toplumun % 16'sını oluşturmaktadır Bu tiplerde II. aşama diyetine karşı LDL-kolesterol yanıtı düşük bulunmuştur.

Lipoproteinlerle ilgili diğer genetik farklılıklardan biri de lipoprotein lipaz 447X mutasyonudur. Toplumda % 17 civarında görülür. Bu tiplerde lipoprotein lipaz aktivitesi yüksek, triaçilgliserol düzeyi düşük, HDL-kolesterol düzeyi yüksektir. Bu tiplerde koroner kalp hastalığı riski düşüktür (5).

Başka bir genetik farklılık kolesterol ester transfer proteini ile ilgilidir Buna ilişkin olarak TaqIB polimorfizm toplumda yaygındır. Bu tiplerde kolesterol ester transfer protein aktivitesi yüksek, HDL- kolesterol düzeyi düşüktür. Bu tiplerde koroner kalp hastalığı riski yüksektir (6).

Koroner kalp hastalığı ve lipoproteinlere ilişkin diğer bir genetik farklılık karaciğerde HDL-kolesterol alımında önemli rolü olan alıcı 1 ve 8 ekzon mutasyonu ile ilgilidir. Bu mutasyon bireyler arasında HDL-kolesterol düzeyindeki farklılığı açıklamaktadır (7).

ABC Al genindeki mutasyonlar ileri derecede kolesterol düşüklüğüne neden olur. İleri derecede kolesterol düşüklüğüyle belirlenen Tangir hastalığı koroner kalp hastalarında kontrol bireylerden daha sık görülmektedir (8).

Diyet yağı ve koroner kalp hastalığı

Toplumlararası araştırmalar diyet ve koroner kalp hastalığı ilişkilerinde bireysel farklılıkların önemine dikkat çekmektedir. Onaltı farklı toplumdan 12000 erkek üzerinde uzunlamasına yapılan araştırmada doymuş yağ alımı ile koroner kalp hastalığından ölüm arasında güçlü korelasyon ($r = 0.84$) bulunmuştur (9).

Japon kökenli olup Japonya, Honolu'lu ve ABD'de yaşayan erkeklerde benzer ilinti saptanmıştır. Üç grubun diyeti arasında önemli farklılıklar vardır. Japonya da yaşayanların yağ enerjisi %15 iken, Honolulularda % 35'e, ABD dekil-erde %38'e çıkmaktadır. Doymuş yağ asitleri alımı yağ alımını izlemektedir. Honolulu ve ABD de yaşayanlarda koroner kalp hastalığı Japonyadakilerden önemli şekilde yüksektir (10).

Diğer kohort araştırmalarında da tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri alımının yüksek, doymuş yağ asitleri alımının düşük olmasının koroner kalp hastalığı riskini önemli ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir (11).

ABD'de yapılan Hemşire Sağlık Araştırmasında günlük 5.7 g dan çok trans yağ asidi alanlarda koroner kalp hastalığı riskinin % 50 arttığı hesaplanmıştır. Hekimler Sağlık Araştırmasında ise haftada 1.5 g civarında n-3 yağ asitleri içeren yağlı balık yiyenlerde koroner kalp hastalığından anî ölüm riskinin düşük olduğu belirlenmiştir (12).

Farklı besin gruplarının günlük enerjiye katkısı ile koroner kalp hastalığı mortalitesi arasındaki ilişkiler konusundaki araştırmalarda, tereyağı, yağlı süt ürünleri, et, tavuk ve şekerli besinlerin tüketimiyle koroner kalp hastalığından ölüm arasında doğrusal ilişki bulunurken, tam tahıl ürünleri, sebze ve meyve tüketimi arasında ters ilişki saptanmıştır. Diyetin düzeltilmesine yönelik girişimsel (müdahale) çalışmalarında toplam yağ ve doymuş yağ asitleri alımının azaltılmasının koroner kalp hastalığı riskini önemli şekilde düşürdüğü gözlenmiştir. Benzer şekilde diyetle n-3 yağ asitleri ve sebze- meyvenin artırılmasının hastalık riskini azalttığı belirlenmiştir. Bu tür diyetle birlikte fiziksel aktivitenin artmasıyla LDL - kolesterolde önemli düşüş ve HLD-kolesterolde artışla birlikte koroner damardaki daralmanın % 47 oranında azaldığı bulunmuştur (13).

Koroner arter hastalığı olan bireylerde lipid düşürücü diyetin genel özelliği, yağdan gelen enerji % 27, doymuş yağ asitlerinin enerjiye katkısı % 8, çoklu doymamış yağ asitlerinin katkısı % 8, tekli doymamışların %13, kolesterol her bin kkalori için 100 mg dir. Böyle bir diyetle toplam kolesterolde % 14, LDL-kolesterolde % 16, triaçilgliserolde % 20 düşüş, HDL-kolesterolde önemli değişim olmadığı, üç yıllık izlem sonucunda koroner kalp hastalığı gelişiminde gerileme gözlenmiştir. Diyet uygulayan grubun damardaki birikintinin çapında % 0.5 küçülme görülürken kontrol grubundakilerde % 5.6 artış gözlenmiştir.

Kolesterol düşürücü ilaçlarla yapılan çalışmalar

Dünyanın değişik yörelerinde yapılan çalışmalarda koroner kalp hastalığında; ilaçlardan kolesterolle % 19, gemfibrözille %34, pravastadille %31, lovastatinle % 37 nikotinik asitle %20 simvastatinle %34, atorvastatinle, %36 risk azalması olduğu bildirilmiştir (14).

Bu çalışmaların sonuçlarına göre LDL-kolesterol düzeyindeki % 1 düşüş koroner kalp hastalığı riskini %1 azaltmaktadır. LDL-kolesterol yüksek-

liğinde önce diyetin düzeltilmesi, buna yeterince yanıt alınmadığında diyetle birlikte hidroksimetil glutaril - CoA reduktaz engelleyicilerinin ya da statinlerin kullanılması önerilmiştir. Hidroksimetil glutaril - CoA reduktaz engelleyicileri kolesterol üretimini azaltmaları yanında apo B-100 içeren lipoproteinlerin salımlarını da azaltmaktadır. Diyete yanıtta olduğu kadar, kolesterol düşürücü ilaçlara yanıt açısından da bireyler arasında APO E genotiplere ilişkin olarak önemli farklılıklar bulunmaktadır. E 4 allele taşıyıcıları, diğerlerine göre statin tedavisine daha düşük yanıt vermektedirler. Gemfibrosil kullanımı ile HDL-kolesterolde önemli yükseliş gözlenmiştir(15).

Bu tür ilaçlar apo B içeren lipoproteinlere kolesterol ester transferini engelleyerek HDL-kolesterolde önemli yükseliş sağlamaktadır. HDL-kolesterolde % 1 artışın; koroner kalp hastalığı riskinde % 3 azalma yaptığı hesaplanmıştır. LDL-kolesterolde düşüş, HDL kolesterolde yükseliş sağlayan diyet ve ilaç tedavisinin koroner kalp hastalığı kadar inme riskini de azalttığı belirtilmiştir. Avrupa Ateroskleroz Kurumunun geliştirdiği kolesterol rehberinde LDL-kolesterolü 115 mg/dl, triaçilgliserollü 175 mg/dl altına indirme, HDL kolesterolü 40 mg/dl üstüne çıkarma hedeflenmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde koroner kalp hastalığı, yaşam kalitesini düşüren ve ölüme neden olan hastalıkların ilk sırasındaki yerini korumaktadır. Risk faktörlerini kontrol ederek hastalıktan korunmada, kan basıncı, kan şekeri ve LDL-kolesterolünün denetimi: HDL-kolesterolün yükseltilmesi tütünsüz yaşam birinci, derecede önem taşımaktadır. Bunların yanında kanda lipoprotein (a), remnant proteinleri ve homosisteinin yükselmesi de önemli risk faktörlerindedir. Uygun diyet ve olumlu yaşam biçimiyle bu faktörleri kontrol ederek hastalıktan korunmak olasıdır. Yüksek riskli bireylerin uygun diyet yanında LDL-kolesterolü hedeflenen düzeye indirmek için hidroksimetil glutaril Coa reduktaz engelleyici ilaçla tedavileri gerekebilir.

Diyetin genel özelliği; yağdan gelen enerji % 25, yağ asitlerinin enerjiye katkısı; doymuş % 7'nin altı, çoklu doymamış n-6 % 7'nin altı, tekli doymamış % 11 n-3 grubu %1 ve üstü, trans yağ asitleri çok az, kolesterol günlük 200 mg ve altı posa 20-25 g, sebze meyve 500 g üstü, tuz 6 g altı, enerji BKİ'ni 20-25 kg/m² düzeyinde tutacak düzeyde, yeterli sıvı, kg başına 1 g civarında protein, tüm vitamin ve mineralleri önerilen düzeyde içermesidir. Önerilen diyet ve statin tedavisi her bireyde kolesterol düşürücü etki yapmayabilir. Genetik olarak Apo E E4 taşıyıcılarda ince barsaktan kolesterol "emilimi yüksek olduğundan kolesterol düşürücü diyete daha iyi yanıt verirken, statin tedavisi daha az etkilidir. Bu tipler nüfusun yaklaşık % 20'sini oluşturur. Bunların LDL-kolesterol düzeyleri yüksektir. Bu tiplerdeki koroner kalp hastalığı ve demans riski daha yüksektir. Bunların kolesterol düşürücü diyeti uygulamaları için her türlü önlem alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Expert Panel: 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. JAMA 2001; 285: 2486.
- 2- Shhaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S, et al. Lipoproteins, nutrition, aging and atherosclerosis. Am J Clin Nutr 1995; 61 (Supplement); 726
- 3- Lopez-Miranda J, Ordovas J M, Mata P, et al. Effect of apolipoprotein E phenotype on diet induced plasma low density lipoprotein cholesterol lowering. J Lipid Res. 1994; 35: 1965
- 4- Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, et al. Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study, Atherosclerosis 2001;154: 529.
- 5- Gagne SE, Larson MG, Pimstone SN, et al. A common truncation variant of lipoprotein lipase (Ser 4447) confers protection against coronary heart disease: The Framingham Offspring Study, Clin Genet 1999: 55: 450.
- 6- Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, et al. Association of cholesterol ester transfer protein-TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1323.
- 7- Acton S, Osgood D, Donoghue M, et al. Association of polymorphism at the SR-BI gene locus with plasma

- lipite levels and body mass index in a white population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:173.
8. Brousseau ME, Schaefer EJ, Dupuis J et al. Novel mutations in the gene encoding ATP-binding cassette 1 in four Tangier disease kindreds *J Lipid Res* 2000;41:433.
 9. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41: 1162.
 10. Kağan A, Harris BR, Winkelstein W, et al. Epidemiological studies of heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California, Demographic; physical, dietary and biochemical characteristics, *J Chronic Disease* 1974;27: 345.
 11. Tell GS, Evans GW, Folsom AR, et al Dietary fat intake and carotid artery wall thickness: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 979.
 12. Albert CM, Hennekens CH, O, Donnell C, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23.
 13. Quinn TG, Alderman EL, Mc Millan A, et al. For the SCRIP investigators. Development of new coronary atherosclerotic lesions during a 4- year multifactor risk reduction program; The Stanford Risk Intervention Project (SCRIP). *J Am Coll Cardiol* 1994:24:900.
 14. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 191.
 15. Wood D, De Baeker G, Raergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendahon of the Second Joint Task Force of European and other Societies of Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140 :199.