

Diyet ve Simvastatin Tedavisinin Serum Lipid Profili ve HDL Subfraksiyonları Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi

AN INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF DIET AND SIMVASTATIN TREATMENT ON SERUM LIPID PROFILE AND HDL SUB-FRACTIONS

Dr. Nihal MALAY,^a Dr. Şenay KESER,^a Dr. Elmas ÖĞÜŞ,^a
Dr. Nermin ÇELEBİ,^a Dr. Beril AKMAN,^b Dr. Doğan YÜCEL^a

^aBiyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı, ^bDahiliye Kliniği S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmada Koroner Kalp Hastalığı (KKH) açısından aterosjenik risk indeksi olarak kabul edilen kolesterol/HDL-C oranı > 5.6 olan hastalarda diyet ve simvastatin tedavilerinin serum lipid profili ve HDL subfraksiyonları üzerine olan etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Kolesterol/HDL-C oranı > 5.6 olan 40 hastada total kolesterol, trigliserid, LDL-C, VLDL-C, HDL-C, HDL₂-C, HDL₃-C ve kolesterol/HDL oranı değerlendirildi.

Bulgular: Diyet ve diyet + simvastatin tedavileri sonrasında, sadece diyet grubunda total kolesterolde %1'lik düşüş ($p > 0.05$) ve LDL-C'deki %4'lük artışa ($p > 0.05$) karşılık, diyet + simvastatin grubu hastalarında total kolesterolde %5, LDL-C'de %20'lik anlamlı düşüşler gözlemlendi (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.05$). Ayrıca diyet grubu hastalarında HDL-C'de %5 ve HDL₃-C'de %23'lük artışa (sırasıyla $p > 0.05$ ve $p = 0.002$) ve HDL₂-C'deki %11'lik düşüşe ($p = 0.019$) karşılık diyet + simvastatin grubu hastalarında HDL-C'de %11, HDL₂-C'de %40, HDL₃-C'de %5 düzeyinde anlamlı artışlar kaydedildi (sırasıyla $p = 0.0002$, $p = 0.0003$ ve $p = 0.036$).

Sonuç: Diyet + ilaç tedavisinin aterosklerotik hastalık gelişiminin azaltılması ve hiperlipidemiyi geriletilmesinde daha etkili olduğunu göstermektedir.

Abstract

Objective: In this study involving patients with cholesterol/high density lipoprotein (HDL) cholesterol ratios > 5.6, which is an atherogenic risk index for coronary artery disease (CAD), the effects of diet and simvastatin treatment on serum lipid profile and HDL cholesterol sub-fractions were investigated.

Material and Methods: Total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein (LDL-C), very low-density lipoprotein (VLDL-C), high-density lipoprotein (HDL-C), HDL₂-C, HDL₃-C and cholesterol/HDL ratios were evaluated in 40 patients with cholesterol/HDL cholesterol ratios > 5.6.

Results: After diet and diet + simvastatin therapy, total cholesterol levels were decreased by 1% ($p > 0.05$) and LDL-C levels were increased by 4% ($p > 0.05$) in the diet group, whereas both total cholesterol and LDL-C levels were significantly decreased in the diet + simvastatin group, 5% and 20%, respectively ($p < 0.05$ and $p < 0.05$). In the diet group, HDL-C and HDL₃-C levels were increased by 5% and 23%, respectively ($p > 0.05$ and $p = 0.002$), and HDL₂-C levels were decreased by 11% ($p = 0.019$). In the diet + simvastatin group, significant increases in HDL-C (11%; $p = 0.0002$), HDL₂-C (40%; $p = 0.0003$) and HDL₃-C (5%; $p = 0.036$) were determined.

Conclusion: The therapeutic approach (i.e. diet + simvastatin) appears to be more effective than dietary treatment alone for the prevention of atherogenesis and regression of hyperlipidemia.

Key Words: Hyperlipidemia, diet, simvastatin, lipoproteins, HDL cholesterol

Anahtar Kelimeler: Hiperlipidemi, diyet, simvastatin, HDL subfraksiyonları

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:471-477

Günümüzde ateroskleroza bağlı Koroner Kalp Hastalığı (KKH), endüstrileşmiş toplumlarda ölümlerin yaklaşık %35'inden sorumludur.^{1,2} Sağlıklı bireylerde KKH insidansının belir-

lenmesinde yapılan prospektif incelemeler, ateroskleroz gelişimini hızlandıran ve risk faktörleri olarak bilinen biyokimyasal, fizyolojik, ve çevresel faktörlerin varlığını ortaya koymuştur. Risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya değiştirilmesinin ateroskleroz gelişimini yavaşlatacağı öne sürülmektedir. Koroner aterosklerozun başlıca risk faktörleri arasında hiperlipidemi, düşük HDL-C düzeyi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus, obezite, yetersiz fiziksel aktivite, stres, erkek olmak, ailesel premature kalp hastalığı hikayesinin bulunması sayılmaktadır.^{1,2}

Geliş Tarihi/Received: 10.03.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 25.04.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Doğan YÜCEL
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Biyokimya Laboratuvarı, ANKARA
doyu cel@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Ateroskleroz gelişimini hızlandıran risk faktörlerinin başında hiperlipidemi gelir. Epidemiyolojik veriler artmış LDL-C ve total kolesterol düzeylerinin KKH'ye bağlı mortalite ile orantılı olduğunu göstermiştir.³⁻⁶

HDL-C düzeyi düşük olduğunda (< 35 mg/dL) KKH için önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. HDL-C'nin dansite: 1.063-1.125 g/mL ve dansite: 1.125-1.210 g/mL'de ultrasantrifüj ile izole edilebilen HDL₂-C ve HDL₃-C olmak üzere iki subfraksiyonu vardır.^{7,8}

HDL-C düzeyi ve KKH arasındaki negatif korelasyonu temel olarak HDL₂-C ve daha az oranda da HDL₃-C fraksiyonları yansıtmaktadır. Yapılan çalışmalar, lipoprotein parametreleri, apoproteinler ve kolesterol/HDL oranına göre, HDL₂-C subfraksiyonunun KKH'in en güçlü göstergesi olduğunu ortaya koymuştur.^{9,10} Son yıllarda yapılan KKH riski ve HDL-C subfraksiyonlarını inceleyen çalışmalar HDL₃-C'ün KKH gelişmesinde HDL₂-C'den daha yakın ilişkili olduğunu göstermektedir.¹¹ Sakuma ve ark., yaptıkları çalışmada HDL₂-C ve HDL₃-C'ün, LDL-C'in peroksidatif modifikasyonunu belirgin olarak inhibe ettiğini ve bu etkinin HDL₃-C'de daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir.¹²

KKH riskinin azaltılmasında hiperlipidemi için uygun tedavi seçeneklerinin elde edilmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle çalışmamızda KKH açısından aterojenik risk indeksi olarak kabul edilen kolesterol/HDL oranı > 5.6 olan hastalarda diyet ve HMG CoA redüktaz inhibitörlerinden simvastatin tedavisinin, total kolesterol, trigliserid, LDL-C, VLDL-C, HDL-C, HDL₂-C, HDL₃-C ve kolesterol/HDL oranı üzerine olan etkileri incelendi.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, S.B. Ankara Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne başvuran ve hiperlipidemik olduğu saptanan hastalar rızaları alındıktan sonra çalışma kapsamına alındılar. Kolesterol/HDL oranı 5.6'dan yüksek olan 15'i erkek, 25'i kadın 40 kişilik hasta grubunun yaş ortalaması 55 ± 11 yıl idi. Çalışmanın etik onayı alınmıştır.

Hastalardan ilk kan örnekleri alındıktan sonra randomize olarak 20'şer kişilik 2 grup oluşturuldu. Her 2 gruba da 1 aylık diyet (1. Basamak) verilerek hastaların diyetlerinin standardizasyonu sağlandı. Diyet olarak doymuş yağların azaltıldığı, doymamış yağların eklendiği, meyve, sebze ve lifli gıdalardan zengin bir beslenme rejimi uygulandı. Diyet uygulaması sonrasında hastaların kan örnekleri tekrar alınarak çalışıldı. Kolesterol/HDL oranında düşüş tespit edilmesine rağmen oranın hala > 5.6 olması nedeniyle tüm hastalar çalışma kapsamına alındı. Birinci gruptaki hastaların 2 ay süre ile diyetlerine devam etmeleri sağlandı, 2. gruba ise diyetle ilaveten 2 ay süre ile 10 mg/gün simvastatin verildi, diyet ve diyet + ilaç tedavisi sonunda her iki gruptaki hastalardan kan örnekleri alındı.

Hastaların ilk başvurularında, bir ay ve üç ay sonrasında alınan kan örneklerinden total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, HDL₂-C ve HDL₃-C testleri çalışıldı.

On iki saat açlıktan sonra sabah alınan venöz kan örnekleri, etilendiamintetraasetik asit (EDTA 1 mg/mL) içeren özel tüplere ve normal tüplere alındı. EDTA'lı tüplerden plazma örnekleri hemen, normal tüplerde ise pıhtılaşmaları beklendikten sonra serum örnekleri 1300 g'de 10 dk. santrifüj edilerek ayrıldı. Aynı gün içinde serum örneklerinden total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C, VLDL-C testleri çalışıldı. Plazma örnekleri ise bir aylık sürede HDL₂-C ve HDL₃-C testlerinin çalışılacağı güne kadar -20°C'de saklandı.

Total kolesterol, trigliserid, HDL-C testleri doğrudan, HDL₂-C ve HDL₃-C testleri ise izolasyondan sonra ILab 900 Clinical Chemistry System (Instrumentation Laboratory, Milano, Italy) otoanalizöründe IL kitleri ile analiz edildi. LDL-C, Friedewald formülü ile hesaplandı. VLDL-C için bu formülde trigliserid/5 oranı kullanıldı.¹³ LDL-C = T. kolesterol-(trigliserid/5 + HDL-C).

HDL₂-C ve HDL₃-C, HDL-C dışındaki lipoproteinlerin polianyon divalan katyonlarla kompleks oluşturmaları ile plazmadan izole edildi. Mg ve dekstran sülfat varlığında şilomikron, VLDL-C, LDL-C selektif olarak presipite oldu. Süpenatandan izole edilen HDL-C düzeyi ölçüldü.

Çalışma prosedürü

Plazma örnekleri ve ayıraçlar, oda sıcaklığına gelmesi beklendikten sonra analiz tüplerine 1 mL plazma ve 0.1 mL kombine çalışma çözeltisi A (10 g/L dekstran sülfat ve 0.5 mol/L MgCl₂ · 6H₂O içerir) eklenerek karıştırıldı. Tüpler 10 dk. oda sıcaklığında bekletildikten sonra 1500 g'de 4°C'de 30 dk. santrifüj edilerek apo B içeren lipoproteinler çöktürüldü ve 0.5 mL süpernatant ayrı bir tüpe alınarak üzerine 50 µL kombine çalışma çözeltisi B (10 g/L dekstran sülfat ve 1.5 mol/L MgCl₂ içerir) eklendi ve oda sıcaklığında 10 dk. bekletildi, 1500 g'de 4°C'de santrifüj edildi. Süpernatant, otoanalizörde kolesterol programında çalışılarak HDL₃-C ölçümü yapıldı. HDL₂-C ise HDL-C'dan HDL₃-C'nin çıkarılması ile hesaplandı. HDL-C için 1.1 ve HDL₃-C için 1.21 hacim düzeltme faktörü kullanıldı.^{14,15}

İstatistikler, 'SPSS for Windows versiyon 10.0' paket programı ile yapıldı. Grup içi üç farklı zamandaki lipid değişkeni ortalamaları F test istatistiği ile değerlendirildi ve p < 0.05 bulunanlara Post hoc çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Gruplar arası başlangıç, 1. ay ve 3. ay ortalamaları her bir lipid değişkeni için normal dağılıma uyanlarda Student t testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasındaki fark p < 0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Diyet grubunun başlangıç, 1 aylık ve 3 aylık diyet sonrası laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Başlangıç ve 1 aylık diyet sonrası laboratuvar değerlerinde sadece diyet grubu LDL-C düzeylerinde %9 azalma olan anlamlı değişim izlendi (p= 0.023).

Diyet grubunun 1. ay ve 3. ay diyet sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında HDL₂-C düzeylerinde %22 azalma ile anlamlı değişimler izlendi (p= 0.046).

Diyet grubunun başlangıç ve 3 aylık diyet sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında HDL₃-C fraksiyonunda %23 artışın olduğu anlamlı

bir yükselme (p= 0.002) ve HDL₂-C fraksiyonunda %11 azalmanın olduğu anlamlı bir azalma (p= 0.019) saptandı. Ayrıca total kolesterol düzeylerinde %1'lik azalma ve LDL-C'de %4'lük artma istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişimler olarak izlendi.

Diyet + ilaç grubunun başlangıç, 1. ay (ilaç öncesi) ve 3. ay (2 aylık diyet + ilaç tedavisi sonrası) laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Başlangıç ve 1. ay laboratuvar değerlerinde diyet + ilaç grubunda total kolesterol düzeylerinde %7'lik ve LDL-C düzeylerinde %8'lik azalma ile anlamlı değişimler izlendi (sırasıyla; p= 0.02 ve p= 0.01).

Diyet + ilaç grubunun 1. ay ve 3. ay laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında total kolesterol düzeylerinde %5'lik azalma (p= 0.019), HDL-C'de %11 artış (p= 0.0002), LDL-C'de %20 azalma (p= 0.0006), kolesterol/HDL oranında %16 azalma (p= 0.001), HDL₂-C'de %40 artış (p= 0.0003) ve HDL₃-C'de %5 artış (p= 0.036) ile istatistiksel olarak anlamlı değişimler saptandı.

Diyet + ilaç grubunun başlangıç ve 3. ay laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında total kolesterol düzeylerinde %12 azalma (p= 0.048), HDL-C'de %8 artış (p= 0.04), LDL-C'de %27 azalma (p= 0.0003), kolesterol/HDL oranında %16 azalma (p= 0.037) ile istatistiksel olarak anlamlı değişimler saptandı.

Diyet grubu ve diyet + ilaç grubunun başlangıç, 1. ay ve 3. ay ortalamaları arasında yapılan karşılaştırmalarda, 3. ay HDL₂-C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0.012).

Tartışma

Endüstrileşmiş ve gelişmekte olan toplumlarda ölümlerin çoğundan sorumlu olan KKH için en önemli risk faktörlerinden biri hiperlipidemidir. Framingham ve Helsinki Kalp Çalışması (Helsinki Heart Study)'na göre artmış LDL-C'ün tersine HDL-C ve KKH arasında her iki cinsiyette de güçlü bir negatif ilişki vardır.¹⁶ Demacker ve ark., HDL subfraksiyonları ve KKH arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yaptığı çalışmada HDL-C düze-

Tablo 1. Diyet (Grup I) ve Diyet + ilaç grubu (Grup II) başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerleri.

Testler	Başlangıç	1. Ay	3. Ay
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
Kolesterol (mg/dL)			
Grup I	234 ± 35	222 ± 34	230 ± 43
Grup II	234 ± 43 ^{a,c}	218 ± 31 ^{a,b}	206 ± 33 ^{b,c}
Gruplar arası test istatistiği	T (p= 0.429)	T (p= 0.814)	T (p= 0.103)
Trigliserid (mg/dL)			
Grup I	199 ± 91	199 ± 82	208 ± 108
Grup II	244 ± 84	261 ± 93	256 ± 106
Gruplar arası test istatistiği	U (p= 0.502)	U (p= 0.044)	U (p= 0.117)
HDL-C (mg/dL)			
Grup I	40 ± 10	39 ± 7	41 ± 9
Grup II	38 ± 6 ^c	37 ± 4 ^b	41 ± 4 ^{b,c}
Gruplar arası test istatistiği	T (p= 0.225)	T (p= 0.295)	T (p= 0.950)
LDL-C (mg/dL)			
Grup I	152 ± 35 ^a	137 ± 28 ^a	145 ± 48
Grup II	153 ± 34 ^{a,c}	141 ± 31 ^{a,b}	112 ± 36 ^{b,c}
Gruplar arası test istatistiği	T (p= 0.866)	T (p= 0.491)	T (p= 0.065)
VLDL-C (mg/dL)			
Grup I	40 ± 18	42 ± 18	42 ± 22
Grup II	49 ± 17	52 ± 18	52 ± 22
Gruplar arası test istatistiği	T (p= 0.168)	T (p= 0.052)	T (p= 0.197)
Kolesterol/HDL			
Grup I	6.2 ± 1.7	5.7 ± 1.6	5.8 ± 1.4
Grup II	6.5 ± 2.5 ^c	6.5 ± 1.9 ^b	5.4 ± 1.6 ^{b,c}
Gruplar arası test istatistiği	T (p= 0.919)	T (p= 0.267)	T (p= 0.329)
HDL ₂ -C (mg/dL)			
Grup I	9.4 ± 4.1	7.8 ± 2.5 ^b	5.6 ± 3.8 ^{b,c}
Grup II	7.5 ± 2.5	7.0 ± 2.5 ^b	9.3 ± 3.0 ^b
Gruplar arası test istatistiği	T (p= 0.425)	T (p= 0.145)	T (p= 0.012)
HDL ₃ -C (mg/dL)			
Grup I	30.3 ± 7.5 ^c	32.3 ± 7.1	36.4 ± 8.0 ^{b,c}
Grup II	30.6 ± 4.5	30.5 ± 5.4 ^b	31.9 ± 5.7 ^b
Gruplar arası test istatistiği	T (p= 0.785)	T (p= 0.592)	T (p= 0.096)

Grup içi F test istatistiğinde p< 0.05 bulunan parametrelerde uygulanan Post hoc çoklu karşılaştırma test sonucunda istatistiksel olarak anlamlı değişimler (p< 0.05)

^aBaşlangıç-1. ay, ^b1. ay-3. ay, ^cBaşlangıç-3. ay

Gruplar arası test istatistiği: T (Student t testi) ve U (Mann-Whitney U testi).

yindeki değişikliklerin HDL₂-C fraksiyonundan kaynaklandığını ve HDL₂-C düzeylerinin ateroskleroz için daha önemli bir risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir.¹⁷ Franceshini ve ark., anjiyografi ile KKH tespit edilen hastalarda HDL₂-C düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişler ve HDL-C'ün aterosklerozu önleyici etkisinin HDL₂-C fraksiyonundan kaynaklandığını ve düşük HDL₂-C düzeylerinin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüşünü desteklemiştir.¹⁸

Günümüzde çeşitli diyet ve ilaçlarla yapılan çalışmalarda kolesterol düzeyinde meydana gelecek her %1'lik azalmaya karşı KKH riskinde %2-3'lük azalma olacağı vurgulanmıştır. Lipid düzeylerinin düşürülmesi aterojeniteyi yavaşlatır ve regresyonu hızlandırır. Kolesterol-Kalp-Diyet hipotezine göre, kan kolesterol düzeyi yükseldikçe KKH riski de artar, doymuş yağlar, kolesterol açısından zengin diyetler kolesterol düzeyini yükseltir ve lipoprotein kompozisyonunu değiştirir.¹ İnsanlarda yapılan deneysel çalışmalar, doymuş yağ oranının

azaltılması, poliansatüre, monoansatüre yağ oranının artırılması ve kolesterol miktarının azaltılması ile planlanan modifiye yağ diyetlerinin HDL-C ve subfraksiyonlarını değiştirmemekle birlikte total kolesterol düzeyini %10-20, trigliserid düzeyini %25-35 azaltarak ateroskleroza bağlı kalp hastalıklarının gelişimini önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur.²

Diyet tedavisinin 6 ay ya da 1 yıl gibi uzun bir süreyi gerektirmesi alternatif tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Bu anlamda ilaç tedavileri içinde "The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)" ve "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" gruplarının yaptıkları uzun süreli çalışmalarla etkinliği ve güvenirliliği kanıtlanmış olan HMG CoA redüktaz inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.¹⁹⁻²¹

Üç aylık diyet tedavisi sonrasında total kolesterol düzeylerindeki %1'lik düşüş ($p > 0.05$), LDL-C'deki %4'lük artış ($p > 0.05$), Judd ve ark. ve Schwandt ve ark.'nın çalışmalarında elde ettikleri total kolesteroldeki %20 ve LDL-C'deki %18'lik düşüş ile uyumsuz bulundu.^{22,23} Bu çalışmalarda HDL-C fraksiyonlarında herhangi bir değişim bulunmadığı halde, çalışmamızda bulduğumuz HDL-C'de %5'lik artış ve HDL₂-C'deki %11'lik azalma ($p = 0.019$), HDL₃-C'deki %23'lük artış ($p = 0.002$) istatistiksel olarak anlamlı değişimler olmakla birlikte önceki çalışmalarla uyumlu değildi. Sonuçların beklenildiği gibi çıkmamasını, sürenin uzaması ile diyetle uyumun azalması ya da hastaların önerilen diyeti uygulamamaları ve sedanter yaşam biçimleri ile açıkladık. Sedanter yaşam biçimi lipoprotein lipaz (LPL) enzim aktivitesi artışına ve hepatik lipaz (HPL) enzim aktivitesinde azalmayla HDL₃-C düzeylerinde artışa, HDL₂-C düzeyinde ise azalmaya neden olur. Diyetle birlikte egzersiz uygulaması ise lipoliz hızını artırarak VLDL-C'de düşüşe, HDL-C'de ise önemli derecede yükselmeye neden olur. HDL₂-C düzeyi önemli derecede artarken HDL₃-C düzeyinde de relatif bir artış gerçekleşir. Bu nedenle hiperlipidemik kişilerde normal bir diyet rejiminin yanı sıra egzersiz uygulaması, lipid profilinde olumlu etkiler gösterebilir.²⁴ Park ve ark., HDL-C subfraksiyonlarında egzersiz-

zin (350 kcal harcanarak yapılan akut aerobik egzersiz) etkilerini bazal, egzersizden 15 dk. ve 24 saat sonra inceledikleri çalışmalarında, HDL-C düzeylerindeki artışın 24 saatte istatistiksel olarak önemli olduğunu ($p < 0.05$) ve bunun HDL₂-C ve HDL₃-C'ün her ikisinde birden olan artışa bağlı olduğunu ifade etmişlerdir.²⁵

Diyet + ilaç grubundaki hastaların iki aylık tedavileri sonrasında total kolesterol ($p = 0.019$), HDL-C (%11 artma; $p = 0.002$), LDL-C (%20 azalma; $p = 0.006$) HDL₂-C (%40 artma; $p = 0.0003$) ve HDL₃-C (%5 artma; $p = 0.036$) düzeylerinde anlamlı değişimler gözlemlendi. HDL-C'deki %11, HDL₂-C'deki %40, HDL₃-C'deki %5'lik artış, değişik süre ve dozlarda uygulanan çalışmalarda elde edilen HDL-C'deki %4-17, HDL₂-C'deki %9-36, HDL₃-C'deki %3-11'lik artışlarla uyumlu bulundu ancak, total kolesteroldeki %5'lik ve LDL-C'deki %20'lik düşüş, diğer çalışmalarda elde edilen total kolesterolde %29-41 ve LDL-C'de %35-49'lük azalmaya göre daha düşük kaldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı idi. Kolesterol ve LDL-C değerlerinin beklenenden daha az düşmüş olması tedavi süresinin kısa olması ve nispeten düşük doz (10 mg/gün) simvastatin kullanılması ile açıklanabilir.^{26,27}

Ceska ve ark., ayrıca Miserez ve ark., ailesel hiperkolesterolemide üç aylık tedavide 10 mg ve 20 mg simvastatin etkilerinin incelendiği çalışmalarında total kolesterolde sırasıyla 10 mg için %20 ve 20 mg için %26, LDL-C'de %24 ve %34 azalma olduğu, trigliserid ve HDL-C düzeylerinde değişiklik olmadığı bulunmuş ve 10 mg simvastatin dozunun plazma lipidleri üzerine etkisinin genellikle yeterli olacağı sonucunu ifade etmişlerdir.^{28,29}

Huupponen ve ark., yaptıkları çalışmada sadece diyet ve diyet + simvastatin tedavisinin serum lipidleri üzerinde etkilerini karşılaştırmışlar ve sadece diyet uygulamasının total kolesterol düzeyini %7.6, LDL-C'ü %10.8, HDL-C'ü %4.9 düşürdüğünü simvastatin (20 mg/gün) ilavesi ile bu değerlerin total kolesterol için %20.8, LDL-C için %29.7 azalma ve HDL-C için %7 artma şeklinde değiştiğini belirleyerek omega-3 yağ asitlerinden zengin modifiye Akdeniz tipi bir diyetin ilaç tedavisinin kolesterol düzeyini azaltan etkilerini arttır-

dığı sonucuna varmışlardır.³⁰ Stefanutti ve ark. da bir yıl süreyle diyet + simvastatin tedavisi (10 mg/gün) alanlarda yalnızca diyet uygulanan hastalara göre total kolesterol ve LDL-C düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı, belirgin azalma bulunmuşlardır.³¹

Atorvastatin, yeni enantiyomerik olarak saf sentetik bir statindir. Branchi ve ark., iki ay 20 mg simvastatin ve 10 mg atorvastatin tedavisinin hiperkolesterolemili hastalarda lipid profili üzerinde etkilerini araştırmışlar ve iki aylık tedavi sonrası total kolesterol, LDL-C ve trigliserid düzeylerindeki azalma her iki grup bazal değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, ancak iki grup arasındaki fark anlamsız kalmıştır. HDL-C düzeyleri ise hem bazal değerlere göre anlamlı değişim gösterdiğinden, hem de iki grup arasındaki fark anlamlı olduğundan, simvastatin'in KKH riskini azaltan HDL-C düzeyini artırıcı etkilerinin atorvastatin'den fazla olduğunu ifade etmişlerdir.³²

Farnier ve ark. ise çalışmalarında, hiperkolesterolemili hastalarda 10 mg atorvastatin'in 10 ve 20 mg simvastatin tedavisi ile karşılaştırıldığında, atorvastatin'in LDL-C azalmasında daha etkili olduğunu ve bu etkinin 10 mg simvastatin'den belirgin olarak fazla olduğunu belirtmişlerdir.³³

Diyet grubunda istatistiksel olarak anlamsız bulunan total kolesteroldeki %1'lik düşüş ve LDL-C'deki %4'lük artışa karşılık, diyet + ilaç grubunda total kolesterolde %5, LDL-C'de %20'lik istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağlandı. Ayrıca diyet grubunda HDL-C'de %5 ve HDL₃-C'de %23 artış ve HDL₂-C'deki %11'lik düşüşe karşılık, diyet + ilaç grubunda HDL-C'de %11, HDL₂-C'de %40 ve HDL₃-C'de %5 düzeyinde anlamlı artışlar kaydedilmesi ve diyet grubu ile diyet + ilaç grubu arasında yapılan karşılaştırmada 3. ayda HDL₂-C düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması (p= 0.012) diyet + ilaç tedavisinin aterosklerotik hastalık gelişiminin azaltılması ve regresyonun hızlandırılmasında sadece diyet uygulamasına göre daha anlamlı olduğunu düşünmemize neden oldu.

KKH riskinin azaltılmasında hiperlipidemi için uygun tedavi seçeneklerinin tespit edilmesi önemli rol oynamaktadır. Diyet modifikasyonu, hiperlipidemini özellikle yanlış beslenme veya obeziteye bağlı olduğu durumlarda etkili olmaktadır. Ancak sürenin uzun olması ve bu nedenle diyet uyumun azalması, ayrıca hiperlipidemini genetik olarak belirlenen şekillerinde her zaman tek başına istenilen etkiyi sağlayamaması nedeni ile hiperlipidemide ilaç tedavisini ön plana çıkarmaktadır. HMG CoA Redüktaz inhibitörleri, lipid profili üzerindeki olumlu etkileri, apo A-I düzeylerini yükselterek lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) aktivasyonu sağlamaları, HDL₃-C'ün HDL₂-C'ye dönüşümünü artırarak HDL₂-C düzeylerini yükseltmeleri, aterosklerotik plaklarda rüptür riskini azaltarak plak stabilizasyonunu sağlamaları, vasküler endotel üzerindeki olumlu etkileri ve uzun dönemde kullanımda güvenilirliklerinin yüksek olması nedeni ile ilk tercih edilen ilaçlar arasında yer almaktadır.^{24,34}

Sonuç olarak, KKH riskinin azaltılması ve tedavide yeni seçeneklerin elde edilebilmesi için lipid düzeylerinin KKH üzerindeki etkilerine ilişkin bilgilerin arttırılmasına yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Stein EA, Myers GL. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: Burtis C, Ashwood E, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1994. p.1002-93.
2. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1999. p.809-61.
3. Gardner CD, Tribble DL, Young DR, Ahn D, Fortman SP. Associations of HDL, HDL₂, and HDL₃ cholesterol and apolipoproteins A-I and B with lifestyle factors in healthy women and men: The Stanford Five City Project. *Prev Med* 2000;31:346-56.
4. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins A-I, and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-13.
5. Halle M, Berg A, Baumstark MW, Keul J. Association of physical fitness with LDL and HDL subfractions in young healthy men. *Int J Sports Med* 1999;20:464-9.

6. Ose L, Davidson MH, Stein EA, et al. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: Long-term experience in a large group of patients with hypercholesterolemia. *World Wide Expanded Dose Simvastatin Study Group. Clin Cardiol* 2000;23:39-46.
7. Skinner ER, Wilson HM. High-density lipoprotein subfractions and cardiovascular disease. *Biochem Soc Trans* 1990;18:1074-6.
8. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984;25:1017-58.
9. Taskinen MR, Nikkila EA. High density lipoprotein subfractions in relation to lipoprotein lipase activity of tissues in man evidence for reciprocal regulation of HDL₂ and HDL₃ levels by lipoprotein lipase. *Clin Chim Acta* 1981; 112:325-32.
10. Brook JG, Aviram M, Viener A, Shilansky E, Markiewicz W. High density lipoprotein subfractions in normolipidemic patients with coronary atherosclerosis. *Circulation* 1982;66:923-6.
11. Yu S, Yarnell JW, Sweetnam P, Bolton CH. High density lipoprotein subfractions and the risk of coronary heart disease: 9 years follow-up in the Caerphilly Study. *Atherosclerosis* 2003;166:331-8.
12. Sakuma N, Yoshikawa M, Hibino T, et al. HDL3 exerts a more powerful antiperoxidative and protective effect against peroxidative modification of LDL than HDL2 does. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2002;48:278-82.
13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
14. McNamara JR, Schaefer EJ. Automated enzymatic standardized lipid analyses for plasma and lipoprotein fractions. *Clin Chim Acta* 1987;166:1-8.
15. Khan SR, Elkeles RS. Effect of storage on the precipitation procedure for the measurement of HDL subclasses in serum. *Clin Chim Acta* 1984;144:59-63.
16. Gaw A. HDL-C and triglyceride levels: Relationship to coronary heart disease and treatment with statins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:53-62.
17. Demacker PN, Baadenhuysen H, Stuyt PM, Van't Laar A. Studies on the relationship between the cholesterol content in total high density lipoprotein and its subfractions, HDL₂ and HDL₃, in normo and hyperlipidemic subjects. *Atherosclerosis* 1986;61:225-9.
18. Franceschini G, Bondioli A, Granata D, et al. Reduced HDL₂ levels in myocardial infarction patients without risk factors for atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1987;68:213-9.
19. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atheroscler Suppl* 2004;5:81-7.
20. Anonymous. West of Scotland Coronary Prevention Study: Identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996;348:1339-42.
21. Delahaye F, De Gevigney G. Secondary prevention of coronary artery disease with lipid-lowering drugs. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152:184-7.
22. Judd JT, Oh SY, Hennig B, Dupont J, Marschall MW. Effects of low fat diets, differing in degree of fat unsaturation on plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins in adult men. *J Am Choll Nutr* 1988;7:223-34.
23. Schwandt P, Janet Schek P, Weisweiler P. High density lipoproteins unaffected by dietary fat modification. *Atherosclerosis* 1982;44:9-17.
24. Griffin BA, Skinner ER, Maughan RJ. The acute effect of prolonged walking and dietary changes on plasma lipoprotein concentrations and high-density lipoprotein subfractions. *Metabolism* 1988;37:535-41.
25. Park DH, Ransone JW. Effects of submaximal exercise on high-density lipoprotein-cholesterol subfractions. *Int J Sports Med* 2003;24:245-51.
26. Molgaard J, von Schenk H, Olsson AG. Comparative effects of simvastatin and cholestyramine in treatment of patients with hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:455-60.
27. Stohler R, Keller U, Riesen WF. Effects of simvastatin and fenofibrate on serum lipoproteins and apolipoproteins in primary hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:199-203.
28. Ceska R, Sobra J, Prochazkova R, Kvasilova M. Simvastatin in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Cas Lek Cesk* 1995;134:310-3.
29. Miserez AR, Rossi FA, Keller U. Prediction of the therapeutic response to simvastatin by pretreatment lipid concentrations in 2082 subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:107-14.
30. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Ronnema T. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:598-605.
31. Stefanutti C, Lucani G, Vivencio A, Di Giacomo S. Diet only and diet plus simvastatin in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:23-8.
32. Branchi A, Fiorenza AM, Torri A, et al. Effects of low doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2001;23:851-7.
33. Farnier M, Portal JJ, Maigret P. Efficacy of atorvastatin compared with simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000;5:27-32.
34. Koh KK, Son JW, Ahn JY, et al. Non-lipid effects of statin on hypercholesterolemic patients established to have coronary artery disease who remained hypercholesterolemic while eating a step-II diet. *Coron Artery Dis* 2001;12:305-11.