

Lipoproteinler ve Ateroskleroz

Armağan TUĞRUL¹

ÖZET

Lipoproteinlerdeki değişiklikler ile koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişki literatürler eşliğinde irdelendi.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, lipoproteinler, kolesterol düşürücü tedavi.

SUMMARY

LİPOPROTEINS AND ATHEROSCLEROSIS

The relation between the differences of lipoproteins and coronary artery disease was investigated with the sources.

Keywords: Coronary artery disease, lipoproteins, cholesterol lowering therapy

Ateroskleroz ve kolesterol arasındaki ilişki 1930'larda Müller, Thannhauser ve Magendantz tarafından , birbirlerinden bağımsız olarak ileri sürüldü. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar total kolesterol artışı ile KAH mortalitesinin parabol şeklinde arttığını gösterdi (1).

Epidemiyolojik, angiografik ve postmortem çalışmalar, lipoproteinlerin ve serum kolesterolünün artması ile ateroskleroz ve koroner arter hastalığı (KAH) oluşumu arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (1,2). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün %35mg/dl' nin altında, total kolesterolün %200mg/dl üzerinde olması ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)/HDL oranının yükselmesinin önemli risk faktörleri olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (3,4,5,6). Genç erişkinlerdeki aortik aterosklerotik lezyonların yaygınlığı ile lipoprotein düzeyi arasında da pozitif ilişki vardır (7).

Ateroskleroz yaşamın çok erken çağlarından başlar. Çocukluk çağından itibaren intima derinliklerinde görülmeye başlayan kolesterol ester yüklü makrofajlar (= köpük hücreler), ergenlik döneminde yağlı çizgilenme (= fatty streak), 30 yaşından sonra fibröz plağın gelişmesi süreci yaşanır (1,8). Olgun aterosklerotik plak; kolesterol, kolesterol esterleri, makrofaj-düz kas-fibroblast

hücreleri, kollajen, fibrin, kalsiyum tuzlarından oluşur. Bu komplike yapının esas elemanı lipidlerdir.

Hipertansiyon gibi hemodinamik güçler, mekanik değişiklikler ve hiperkolesterolemi gibi olaylar endotel hasarı yapar ve intimaya aterojenik lipoproteinlerin geçişini artırır (8,9), endotel vazodilatasyonunu azaltırlar (5). Hasarlı bölgeye gelen trombositler küme yapar ve büyüme faktörleri salarak düz kas hücrelerinin mediadan intimaya göçüne ve çoğalmasına yol açarlar (8). Hasarlı endotelden çıkan doku tromboplastini ile koagülasyon mekanizması aktive olur. Endotelden salgılanan vasoaktif ve antitrombosit maddeler yeterince salgılanamayacağı için fibrinolizis ve trombozis dengesi bozulur (1). Sonuçta damar lumeninin daralmasına yol açan aterosklerotik plağın büyümesi ortaya çıkar.

Erken dönemde görülmeye başlayan köpük hücrelerin içindeki kolesterol esterleri, plazma kolesterolü, özellikle LDL-kolesterol kaynağıdır. LDL'nin makrofajlar tarafından alınıp köpük hücre oluşturması için, LDL'nin yapısında değişiklikler olması (=asetil LDL = oksidatif LDL = Okside LDL) gerekmektedir.

Ateroskleroz ve endotelial disfonksiyonun patogeneğinde LDL oksidasyonunun önemli olduğu düşünülmektedir (10-12). Okside LDL'ler

¹ Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE

makrofajlardaki asetil LDL reseptörleri (= scavenger reseptörleri) tarafından alınmaktadır (8). Monosit ve makrofajlardan başka Kupffer hücreleri, endotel hücreleri, karaciğer sinüzoidal hücreleri de scavenger reseptörleri taşır.

-Antioksidanların yetersiz olduğu mikroçevrede okside LDL'ler oluşabilmektedir.

-Ohara ve ark (10) hiperkolesteroleminin endotelde süperoksid radikallerinin yapımını arttırdığını düşünmektedirler.

-Kolesterol düşürücü etkisi yanında antioksidan özelliği de olan probukol ile yapılan tedavinin , endotelin vazodilatasyon yanıtını iyileştirdiği gösterilmiştir (10).

-Serbest oksijen radikallerinin nitrik oksidi (NO) harap ettiği ve vazodilatasyonu azalttığı düşünülmektedir (11).

-Serum kolesterolünün azalması, serbest oksijen radikallerinin azalmasına ve endotele bağlı vazodilatasyonun iyileşmesine yardımcı olmaktadır.

-Lipoprotein a (Lp(a)) molekülü de değişikliğe uğramış bir diğer LDL molekülüdür. Yüksek Lp(a) koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (2,6). Akut miyokard infarktüsü geçirenlerde kontrol grubuna oranla Lp(a) düzeyi 2 kat daha yüksek bulunmuştur (13).

Okside LDL'ler:

1) Arter duvarındaki hücreler için sitotoksiktir, endotel hasarı oluşturabilirler. Normal endotelin fonksiyonu endotel gevşetici faktör (EDRF) ile sağlanır. EDRF ile vasküler tonus ayarlanır , trombosit ve lökosit adhesyonu engellenir (1). Okside LDL'lerin EDRF'yi azalttığı ve böylece endotelde vazodilatasyonu zayıflattığı düşünülmektedir (5).

2) Düz kas hücreleri ve monositlerin damar intimasına göçlerini hızlandırır , monositlerin duvara yapışmasını artırır (12).

3) Makrofajların plazmaya geri dönüş süresini geciktirir , arter intimasındaki kalış süresini uzatır (8).

Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi arterioskleroz gelişmesi için bağımsız risk faktörleridirler. Hipertansiyonda endotele bağlı vazodilatasyonun azalma mekanizması az bilinmesine karşın (5), diastolik kan basıncında 6 mmHg'lık düşüşün KAH insidensinde %27 ve strok oluşmasında %37 azalma sağladığı, uzun süreli (5yıllık) mortalitenin ise KAH'da %14, strokta %42 azaldığı gösterilmiştir (14).

Günümüzde hiperkolesterolemisi olan; 35 yaşın üzerindeki, postmenapozal kadınlar, diabetes mellitus-sigara-obezite- aile faktörü gibi risk gruplarında ve KAH ile periferik damar hastalığı olanlarda ilaç tedavisi önerilmektedir (2). Yapılan çalışmalar antilipemik tedavinin ancak uzun sürede koroner endotelini etkileyebileceğini göstermektedir (11,15,16). Çeşitli antilipemikler ile yapılan primer ve sekonder korunma çalışmalarında , KAH mortalitesinin ortalama %30 oranında azaldığı görülmektedir (1,16).

Sonuç olarak ; damar endotelinde bozulma yapan, endotel hücrelerinde yapılan EDRF'yi azaltarak vazomotor tonusu bozan, fibrinolitik aktiviteyi azaltan, bunların sonucunda da KAH morbidite ve mortalitesini arttıran hiperkolesteroleminin, uzun süreli antilipemik ilaçlar ile tedavisi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 Levine GN, Keaney JF, Vita JA : Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. N Eng J Med 1995; 332: 512-521.
- 2 Havel RJ, Rapaport E : Management of primary hyperlipidemia. N Eng J Med 332: 1491-1498, 1995.
- 3 Thompson GR : Risk faktörü olarak lipidler ve ilgili değişkenler. Hiperlipidemi El kitabı , Çeviri Ed: Tamuğur E. Uycan yayınları AŞ, İstanbul, 1991; 69-85.
- 4 Sukyasyan A : Hiperlipoproteinemiler ve diabet. Diabetes Mellitus . Ed : Hatemi HH ,Yüce gazetecilik ve matbaacılık , İstanbul , 1988; 140-166.
- 5 Galle J, Öchslen M, Schollmeyer P, Wanner C : Oksidized lipoproteins inhibit endothelium-dependent vasodilatation. Effects of pressure and high-density lipoprotein. Hypertension 1994; 23 : 556-564.
- 6 Mahley R, Palaoğlu E, Akak Z et al: Turkish Heart Study: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. J Lipid Research 1995; 36: 839-859.
- 7 La Rosa JC: Kolesterolün düşürülmesi, düşük kolesterol ve mortalite. Am J Cardiol reprinted, A Yorke Medical Journal 1993; 72: 776-786.
- 8 Kurt İ, Arslan N: Ateroskleroz patogeneğinde lipoproteinlerin rolü ile ilgili yeni görüşler. T Klin Tıp Bilimleri 1993; 13: 137-140.
- 9 Büyükberber S, Kural T: Hiperlipidemisinin aterogenezisteki rolü ve tedavi ilkeleri (I). İlaç ve tedavi dergisi 1992; 5:15-20.
- 10 Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P: The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. N Eng J Med 1995; 332: 488-493.

- 11 Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS et al: Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1995; 332: 481-487.
- 12 Haller H, Schaper D, Zeigler W et al: Low-density lipoprotein induces vascular adhesion molecule expression on human endothelial cells. *Hypertension* 1995; 25: 511-516.
- 13 Türkalp I, Canbulat EC: Lipid, lipoprotein ve apolipoprotein düzeylerinin akut miyokard infarktüsü ile ilişkisi. *Klinik Gelişim* 1995; 8: 3649-3652.
- 14 Mönntari M, Tenkanent L, Manninen V, Alikoski T, Frick MH: Antihypertensive therapy in dyslipidemic men. Effects on coronary heart disease incidence and total mortality. *Hypertension* 1995; 25: 47-52.
- 15 Boccuzzi SJ, Keegan ME, Hirsch LJ, Shapiro DR, Plotkin DJ, Mitchel YB: Simvastatin ile uzun süreli deneyim. *Drug Invest Merck Araştırma Laboratuvarları*, Rahway, New Jersey, 1993; 5(2): 135-140.
- 16 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.