

Omega-3 Yağ Asitlerinin Hmg-KoA Redüktaz İnhibitörlerine İlave Edilmesiyle Lipid Parametrelerinde Gözlenen Değişiklikler

Makbule Kutlu KARADAĞ^{a1}, Mehmet AKBULUT²

¹Harpur Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Ölümcül miyokart enfarktüsüne karşı, kalp sağlığının sürdürülmesi ve korunmasında uzun zincirli, özellikle de omega-3 gibi yağ asitlerinin önemli rol üstlendikleri bildirilmektedir. Çalışmamızda hiperlipidemi nedeniyle HMG-KoA redüktaz inhibitörü başlanan hastalara omega-3 yağ asitlerinin ilave edilmesiyle lipid profilindeki değişiklikler araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, hiperlipidemi nedeniyle HMG-KoA redüktaz inhibitörü başlanması planlanan toplam 55 vaka alındı. Daha sonra 4 hafta süreyle hastaların bir bölümüne (Grup A, yaş ortalaması (YO):49±5 yıl; n:27, 11 kadın) atorvastatin 20 mg/gün, diğer bir bölümüne ise (Grup B, YO:51±9 yıl, n:28, 13 kadın) atorvastatin 20 mg/gün+omega-3 yağ asidi 3gr/gün verildi. Bu sürecin sonunda ise, tüm hastaların total kolesterol (TK), LDL kolesterol, HDL kolesterol (HDL) ve trigliserid (TG) gibi lipid parametreleri tekrar incelenerek gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Grupların bazal klinik özellikleri benzerdi.(P>0,05). Takip süresince; Grup A'daki hastaların TK'de %28 (P:0,02), LDL'de %35 (p:0,001), TG'de %28 (p:0,01) düşme ve HDL'de %5 (p:0,067) artma saptandı. Grup B'deki hastaların TK'de %39 (p:0,001), LDL'de %40 (p:0,001), TG'de %41 (p:0,001) düşme ve HDL'de %19 (p:0,02) artma gözlemlendi. Tedavi sonrası özellikle Grup-B'de gözlenen TK'de ve TG'de düşme oranı grup A'dan belirgin olarak daha yüksekti (p<0,05).

Sonuç: Bu çalışmada HMG-KoA redüktaz inhibitörlerine omega-3 yağ asitlerinin ilave edilmesiyle lipid parametre düzeylerinde beklenen düşüşün daha fazla olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Hiperlipidemi, omega-3 yağ asitleri, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri

ABSTRACT

Changes in Lipid Parameters with Added Omega-3 Fatty Acids on Hmg-CoA Reductase Inhibitors in Combined Hyperlipidaemia

Objective: Long chain fatty acids especially omega-3 (OM3) fatty acids are very important for protection of cardiac health and fighting against myocardial infarction. We evaluated the effects of OM3 fatty acids added on HMG-CoA reductase inhibitors in patients with combined hyperlipidaemia.

Materials and Methods: Fifty five patients with coronary artery disease who have combined hyperlipidaemia and thought to be treated with HMG-CoA reductase inhibitors were included. Patients were divided in two groups; atorvastatin 20 mg/day was given to Group A (mean age: 49±5 yrs, n:27, 11 female) and atorvastatin 20mg/day+OM3 fatty acids 3gr/day were given to Group B (mean age: 51±9 yrs, n:28; 13 female) for four weeks. At the end of this period; levels of total cholesterol (TC), LDL-cholesterol (LDL-C), HDL-cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG) were measured once more and results were compared.

Results: Basal clinical characteristics of the groups were similar (p>0.05). During the follow-up period in group A we saw a significant decrease in TC (28%, p:0.02), LDL (35%, p:0.001), TG (%28, p:0.01) and an insignificant increase in HDL (%5, p:0.067). Patients in group B had 39% decrease in TC (p:0.001), 40% decrease in LDL (p:0.001), 41% decrease in TG (p:0.001) and they had a 19% increase in HDL (p:0.02). By adding OM3; reduction rate in TC and TG levels in group B were significantly higher than the results in Group A (p<0.05).

Conclusion: In this study we saw that OM3 fatty acids added-on HMG-CoA reductase inhibitors in combined hyperlipidaemia would be more effective on lipid parameters than the expected reduction with solely used HMG-CoA reductase inhibitors.

Key words: Hyperlipidaemia, omega-3 fatty acids, HMG-CoA reductase inhibitors

Günümüzde kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisinde lipoprotein alt gruplarının içeriğinin ve dağılımının önemli olduğunu gösteren ciddi bulgular mevcuttur (1-4). Amerikan ulusal kolesterol eğitim programının (NCEP) rehberliğindeki erişkin tedavi panelinde (ATP-III) trigliserid (TG) seviyelerinin sınıflandırılması için sınırlar aşağı çekilmiş ve TG düzeyi 200 m/dl üzerinde olanlarda HDL dışı kolesterol düzeyleri (non-HDL) kolesterol tedavinin sekonder hedefi olarak kabul edilmiştir (5). Non-HDL kolesterol seviyeleri ise total kole-

sterol değerinden, HDL kolesterol değeri çıkarılarak hesaplanır ve bu değer kardiyovasküler riskin hesaplanmasında LDL-kolesterol kadar değerli olduğu tahmin edilmektedir (6,7). Dolayısıyla trigliserid düzeylerinin kabul edilebilir sınırlara çekilmesi için kombinasyon tedavi protokolleri elzem gibi görünmektedir.

NEPTUNE II (NCEP Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology) çalışmasında, dislipidemi tedavisi alan hastalarda hipertrigliseridemi insidansı %25 olarak saptanmış

^a Yazışma Adresi: Dr. Makbule Kutlu KARADAĞ, Harpur Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye
e-mail: dr.makbule@yahoo.com

ve hipertrigliseridemi bulunan koroner arter hastalarının sadece %27'sinde hedef non-HDL değerlerine ulaşılabilmiştir (8). Bu nedenle artmış trigliserid ve non-HDL kolesterol değerlerini düşürmek klinik bir ihtiyaç haline gelmiş durumdadır. Her ne kadar HMG KoA redüktaz inhibitörleri hedef plazma LDL-K seviyelerine ulaşmada primer seçilecek ilaç grubuysa da; statin monoterapisi, önerilen hedef non-HDL kolesterol değerlerine ulaşmada yeterli olmayabilir. Ayrıca statinlerin TG düzeylerini düşürmedeki etkinlikleri de orta derecededir. Bundan dolayı, statin tedavisi altındaki persistan hipertrigliseridemik hastalara non-HDL kolesterol seviyelerini de düşürecek omega-3 yağ asitleri gibi ajanların eklenmesi mantıklı bir yaklaşım seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (9-16).

Çalışmamızda ise hiperlipidemi nedeniyle HMG-KoA redüktaz inhibitörü başlanan hastalara omega-3 yağ asitlerinin ilave edilmesiyle lipid profilindeki değişiklikler araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, hiperlipidemi nedeniyle HMG-KoA redüktaz inhibitörü başlanması planlanan toplam 55 koroner arter hastalıklı vaka alındı. Tüm hastalara aynı diyet tedavi protokolü anlatılıp uygulandıktan sonra, 4 hafta süreyle hastaların bir bölümüne (Grup A; yaş ortalaması (YO):49±5 yıl; n:27, 11 kadın) atorvastatin 20mg/gün, diğer bir bölümüne ise (Grup B; YO:51±9 yıl; n:28, 13 kadın) atorvastatin 20mg/gün+omega-3 yağ asidi 3gr/gün verildi. Bu sürecin sonunda ise, tüm hastaların total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid gibi lipid parametreleri tekrar incelenerek gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Hastaların tümünde kan örnekleri 12 saatlik açlık periyodundan sonra alındı ve bu kan örnekleri heparinsiz biyokimya tüplerine aktararak santrifüj edildi. Plazma trigliserid ve kolesterol düzeyleri için standart enzimatik yöntemler ve Hitachi 917 Biyokimyasal analizatör (Hitachi Ltd, Tokyo, Japan) kullanıldı. HDL-K düzeyleri için ise homogen enzimatik kolormatik yöntem kullanıldı (Boehring Mannheim, Germany). Bununla birlikte LDL-K düzeyleri, Friedewall denklemi (17) kullanılarak; non-HDL düzeyleri ise, total kolesterolden HDL kolesterol miktarı çıkarılarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz: Tüm verilerin değerlendirilmesinde SPSS istatistik programı (Versiyon 15.0) kullanıldı. Çalışma sonuçları ortalama değer±standart sapma veya yüzde değerleri olarak ifade edildi. Sayısal değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05 değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma gruplarındaki hastaların bazal demografik özellikleri benzerdi (p>0.05), (Tablo 1). Takip süreci sonunda grup A'daki hastaların total kolesterol düzeyinde %28 (p:0.01), LDL'de %35 (p:0.001) ve TG'de %28 (p:0.01) düşüş izlenmesine karşılık; grup B'deki hastaların TK düzeyinde %39 (p:0.001), LDL'de %40 (p:0.001), TG'de %41 (p:0.02) düşme ve HDL'de ise %19 (p:0.001) artış saptandı (Tablo 2). Özellikle grup-B'deki hastaların TK ve TG düzeylerinde meydana gelen azalma, grup-A'daki hastaların TK ve TG düzeylerinden belirgin olarak daha fazlaydı ve bu nedenledir ki gruplar arasında istatistiki açıdan fark oluştu (p<0.05), (Tablo 3).

Tablo 1. Grupların bazal demografik özellikleri

Özellik	Grup A (n:27)	Grup B (n:28)	P değeri
Yaş (yıl)	49±5	51±9	0.33
Cinsiyet (%)			
Erkek	59	54	0,76
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24±3	24±5	0.97
Hikaye (%)			
Sigara	43	46	0.60
Hipertansiyon	29	32	0.51
Diyabet	18	17	0.88
Heredite	7	10	0.61
Lipid profili (mg/dL)			
TK	232±35	239±42	0.23
LDL-K	145±33	145±37	0.97
HDL-K	37±6	36±9	0.82
TG	248±46	235±41	0.11

TK: Total kolesterol, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, TG: Trigliserid

Tablo 2. Tedavi sonrası gruptaki hastaların lipid profilinde meydana gelen yüzde (%) değişiklikler

	Grup A (n:27)	Grup B (n:28)	P değeri
Lipid parametrelerindeki değişim oranı (%)			
TK	28	39	0.03
LDL-K	35	40	0.06
HDL-K	5	19	0.01
TG	28	41	0.01

TK: Total kolesterol, LDL-K: LDL kolesterol, TG:Trigliserid, HDL-K: HDL kolesterol

Tablo 3. Gruplardaki hastaların tedavi ile lipid profilinde meydana gelen değişiklikler

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P Değeri
Grup A (n:27)			
Total kolesterol (mg/dl)	232±35	167±29	0,01
LDL kolesterol (mg/dl)	145±33	95±15	0,001
HDL kolesterol (mg/dl)	37±6	39±8	0,067
Trigliserid (mg/dl)	248±46	178±31	0,01
Grup B (n:28)			
Total kolesterol (mg/dl)	239±42	146±38	0,001
LDL kolesterol (mg/dl)	145±37	87±10	0,001
HDL kolesterol (mg/dl)	36±9	43±9	0,02
Trigliserid (mg/dl)	235±41	139±28	0,03

TARTIŞMA

Çalışmamızda, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerine omega-3 yağ asitlerinin ilave edilmesiyle lipid parametrelerinde sağlanan düzelme tek başına statin uygulanmasından daha fazla bulundu. Bu da hedef lipid seviyelerine ulaşmada, kombine lipid düşürücü ilaç kullanım mantığının (9-16) haklılığını göstermesi bakımından kanaatimizce önemli bir sonuçtur.

Son zamanlarda NCEP erişkin tedavi kılavuzu (ATP III) trigliseridi tedaviye başlama sınırlarını daha da aşağılara çekerken; TG seviyeleri 200mg/dl üzerinde olan hastalarda non-HDL kolesterol'ü ve metabolik sendrom'u ikinci hedefi olarak belirlediğini görüyoruz (5). Bundan dolayı, TG seviyeleri daha çok önemsendi ve bu kılavuz hedeflerine ulaşabilmesi için hastaların büyük bir bölümüne kombine ilaç tedavisi uygulanması gerekliliği tartışılır hale geldi. Her ne kadar HMG KoA redüktaz inhibitörleri, yüksek LDL seviyeleri için en çok tercih edilen ilaçlar olsa da; statin monoterapisi ile önerilen hedef non-HDL değerlerine ulaşamayabilir. Bununla birlikte statinlerin TG değerlerini düşürmedeki etkinlikleri orta derecededir (9-16).

Çalışmamızda kombine hiperlipidemisi olan hastalarda atorvastatin ve omega-3 yağ asitlerinin birlikte kullanılmasının dislipidemisinin düzeltilmesinde daha etkin olduğunu gördük. Kombinasyon tedavisi total kolesterol ve trigliserid seviyelerini belirgin oranda düşürürken HDL-kolesterol seviyelerini de %19 oranında artırdı. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda ise omega-3 yağ asitlerinin serum TG seviyelerini %20 ile %40 arasında düşürdüğü görülmüştür (18,19).

Bu düşüşün de VLDL üretiminin azalmasına ve TG şilomikron temizlenmesiyle postprandial hiperlipidemisinin azaltılmasına bağlanmıştır (20,21). Bunun dışında belirgin hipertrigliseridemik hastalarda, omega-3 yağ asitlerinin LDL-K seviyelerini %5 ile 10 arasında artırabileceği de görülmüştür (19). Pravastatin ile Omega-3 yağ asitleri kombinasyonunu araştıran 32 hastalık bir çalışmada, 6 hafta sonunda omega-3 alanlara pravastatin eklenmesi ile TG seviyelerinde belirgin olmayan bir düşüşün yanında TK'de %18, LDL-K'de ise %24 ek düşme (fayda) olduğu görülmüştür (15). Simvastatin ile yapılan 59 hastalık diğer bir çalışmada, simvastatin tedavisine eklenen omega-3 yağ asitleri TG seviyelerinde %28-35, non-HDL-K seviyelerinde %12 düşüş sağlarken LDL-K seviyelerinde ise belirgin bir kötüleşmeye yol açmadığı tespit edilmiştir (22). Ayrıca Nordoy ve arkadaşları, omega-3 yağ asitlerinin atorvastatine eklenmesiyle HDL kolesterol'ün yükselbileceğini bildirmişler (16). Tüm bu veriler elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu olması bakımından önemli olmakla birlikte, hedef lipid değerlerine ulaşmada kombine lipid düşürücü ısrarımızı da haklı çıkardığını düşünüyoruz. Ancak yine de bu konudaki bilgi açığının giderilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

Sonuç

Bu çalışmada, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerine omega-3 yağ asitlerinin ilave edilmesiyle lipid parametre düzeylerinde beklenen düşüşün daha fazla olabileceği ve antiaterosklerotik özelliğe sahip HDL-K'de belirgin şekilde yükselbileceği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Austin MA, King M-C, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82: 495-506.
2. Austin MA, Krauss RM. LDL density and atherosclerosis. *J Am Med Assoc* 1995; 273:115.
3. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanchce PJ, Holl LG, Sacks FM, Hennekens CH. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1996; 276:882-88.
4. Mack WJ, Krauss RM, Hodis HN. Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996; 16:697-704.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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* 2001; 285:2486-97.
6. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a protective of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med.* 2001; 161:1413-1419.
7. Brittner V, Hardison R, Kelsey SF, et al, for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Non-high density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002; 106:2537-42.
8. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, et al. Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (Neptune) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am J Cardiol.* 2005; 96:556-63
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.*2002; 106:3143-421.
10. Defilippis A, Sperling S. Understanding omega-3's. *Am Heart J* 2006; 151:564-70.
11. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and Rhabdomyolysis associated with lovastation- gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990; 264:71-5.
12. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1085-94.
13. Bhatnagar D, Mackness MI, Durrington PN. Treatment of mixed hyperlipidaemia using a combination of omega-3 fatty acids and HMG Co A reductase inhibitor. *E Heart J* 2001; 3: D53-8.
14. Nordoy A, Bonna KH, Nilsen H, Berge RK, Hansen JB, Ingebretsen OC. Effects of Simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998; 243: 163-70.
15. Contacos C, Barter PJ, Sullivan DR. Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidaemia. *Arterioscl Thromb Vas Biol* 1993; 13:1775-62.
16. Nordoy A, Hansen JB, Brox J, Svenson B. Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11; 7-16.
17. Friedewall WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative centrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502. (Abstract).
18. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low -density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999; 143: 285-97.
19. Haris WS, n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(suppl); 1645S-1665S.
20. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989; 30:785-807.
21. Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003; 44:455-63.
22. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA, France M. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001; 85:544-48.

Kabul Tarihi: 11.04.2009