



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**Türkiye’de Erişkinlerde Lipid Profili ve Statin Kullanımı
PURE Türkiye Kohortu Verileri**

Doktora Tezi

Miraç Vural Keskinler

Temmuz 2023



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**Türkiye’de Erişkinlerde Lipid Profili ve Statin Kullanımı
PURE Türkiye Kohortu Verileri**

Doktora Tezi

Miraç Vural Keskinler

Danışman

Prof. Dr. Aytekin Oğuz

Temmuz 2023

TEZ JÜRİSİ ONAYI

Miraç Vural Keskinler tarafından hazırlanan "Türkiye’de Erişkinlerde (35-70 Yaş) Lipid Profili ve Statin Kullanımı Pure Türkiye Kohortu Verileri” başlıklı bu Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı’nda hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Aytekin Oğuz
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

Prof. Dr. Banu Mesci
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet Sargın
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Doç. Dr. Seydahmet Akın
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 19/07 / 2023

BEYANLAR

Yazım ve Kaynak Gösterme Kılavuzu Beyanı

Danışmanlığında yazılan bu tezin Vancouver yazım ve kaynak gösterme kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak yapılandırıldığı ve bu kılavuzun metin içi kaynak gösterme standartlarının bu tezde tutarlı olarak uygulandığı tarafımdan incelenerek teyit edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Aytekin Oğuz

Etik İlkeler Sadakat Beyanı

Hazırladığım bu tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

İmza

Miraç Vural Keskinler

ÖNSÖZ

2009 yılından bu yana birlikte çalıştığım, hayatımda her konuda bana yol gösteren, hekimlik, insanlık, liderlik, mentörlük gibi kavramların ne olduğunu öğreten, saygıdeğer hocam, tez danışmanım, mentörüm Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a,

Beslenme ve Metabolizma doktora eğitiminde bizlere emek harcayan çok kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu, Prof. Dr. Banu Mesci, Prof. Dr. Mustafa Kanat, Prof. Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı, Prof. Dr. Mehmet Sargın, Doç. Dr. Bülent Can'a,

Tezimin her aşamasında sabırla bana destek olan Prof. Dr. Mustafa Kılıçkap'a teşekkür ederim.

Miraç Vural Keskinler

ÖZET

Türkiye’de Erişkinlerde Lipid Profili ve Statin Kullanımı

PURE Türkiye Kohortu Verileri

Vural Keskinler, Miraç

Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Aytekin Oğuz

Şubat, 2023

Amaç: Türkiye’de erişkinlerin lipid profilinin ve statin kullanım oranlarının ortaya konulmasıdır.

Metod: PURE Türkiye kohortu, 2008 yılında izlenmeye başlanmış olan, ülke örneklemini oluşturacak şekilde seçilmiş, sekiz ayrı vilayetin kırsal ve kentsel bölgelerinden, yaşları 35-70 arasında olan 4056 katılımcıyı içermektedir. Bu katılımcıların başlangıçtaki ve dokuzuncu yıl izlemindeki verileri analiz edilmiştir. İncelenen veriler katılımcıların lipid profilleri ve statin kullanım durumlarıdır. Ayrıca başlangıçtaki hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve HDL-K düşüklüğünün sıklığı incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 4045 katılımcının 2453’ü (%60.6) kadın, yaş ortalaması 50 ± 9.1 (K: 49.3 ± 9.1 , E: 51.0 ± 9.1) idi. Katılımcıların başlangıç TK, LDL-K, HDL-K, TG değerleri sırasıyla 205.3 ± 43.6 , 129.2 ± 36.5 , 45.2 ± 13.7 , 138.5 mg/dl idi. Dokuzuncu yıl TK, LDL-K, HDL-K, TG değerleri sırasıyla 200.5 , 122.4 , 45.0 , 133.0 mg/dl idi. Kentsel bölgelerde yaşayanlarda TK, LDL-K ve HDL-K daha yüksekti (TK: kent: 207.2 ± 42.4 , kırsal: 201.7 ± 45.7 , $p < 0.001$), (LDL-K: kent: 130.0 ± 36.4 , kırsal: 126.1 ± 38.1 , $p = 0.002$), (HDL-K: kent: 46 ± 13.9 , kırsal: 43.8 ± 13.4 , $p < 0.001$). Türkiye’de başlangıçta hiperkolesterolemi oranı %57.7 olup kadınlarda yüksek (K: %59.5, E: %54.8; $p = 0.003$), hipertrigliseridemi oranı %40.5 olup erkeklerde daha yüksekti (K: %36.4, E: %46.8, $p < 0.001$). Birinci yılda LDL-K ≥ 190 mg/dl olan katılımcı oranı %5.5 (K: %5.7, E: %5.3, $p = 0.558$)

iken, bu oran dokuzuncu yılda %4.4 (K:%5.2, E:%3.1, p=0.011) idi. Birinci yıldaki statin kullanım oranı tüm katılımcılarda %4'tü (n:200). Başlangıçta statin kullananlar arasında LDL-K<100 mg/dl olan kişi oranı tüm grupta %27 (K:%20.1, E:%40.9, p=0.002) iken dokuzuncu yılda bu oran tüm grupta %53.4 (K:%43.1, E:%74.1, p<0.001) idi.

Sonuç: Ülkemizde 35-70 yaş arasında her on kişinin altısında hiperkolesterolemi, dördünde hipertrigliseridemi ve HDL-K düşüklüğü olduğu görülmüştür. Kardiyovasküler korumada en etkin farmakolojik yöntemlerden birisi olan statini, ortalama yaşı 50 olan bu popülasyonumuzdaki 100 kişiden 96'sı kullanmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: dislipidemi; prevalans; statin; kırsal; Türkiye.

ABSTRACT

Lipid Profile and Statin Use in Adults in Turkey

PURE Turkey Cohort Data

Vural Keskinler, Miraç

PhD Thesis, Nutrition and Metabolism Department

Advisor: Prof. Dr. Aytekin Oguz

February, 2023

Objective: To reveal adults' lipid profiles and statin usage rates in Turkey.

Method: The PURE Turkey cohort includes 4056 participants aged 35-70 from rural and urban areas of eight provinces, selected to form the country sample, which started to be monitored in 2008. The data of these participants at baseline and the ninth-year follow-up were analyzed. The data analyzed are the lipid profiles of the participants and their statin use status. In addition, the frequency of baseline hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and low HDL-C was investigated.

Results: Of the 4045 participants included in the study, 2453 (60.6%) were female, mean age was 50 ± 9.1 (F: 49.3 ± 9.1 , M: 51.0 ± 9.1). The participants' baseline TC, LDL-C, HDL-C, and TG values were 205.3 ± 43.6 , 129.2 ± 36.5 , 45.2 ± 13.7 , and 138.5 mg/dl, respectively. In the 9th year, TC, LDL-C, HDL-C, and TG values were 200.5 , 122.4 , 45.0 , and 133.0 mg/dl, respectively. TC, LDL-C, and HDL-C were higher in those living in urban areas (TC: urban: 207.2 ± 42.4 , rural: 201.7 ± 45.7 , $p < 0.001$), (LDL-C: urban: 130.0 ± 36.4 , rural: 126.1 ± 38.1 , $p = 0.002$), (HDL-C: urban: 46 ± 13.9 , rural: 43.8 ± 13.4 , $p < 0.001$). In Turkey, the rate of hypercholesterolemia at baseline was 57.7%, and it was higher in women (F: 59.5%, M: 54.8%; $p = 0.003$), the rate of hypertriglyceridemia was 40.5%, which was higher in men (F: 36.4%, M: 46.8%, $p < 0.001$). While the rate of participants with LDL-C ≥ 190 mg/dl in the first year was 5.5% (F: 5.7%, M:

5.3%, $p: 0.558$), this rate was 4.4% in the ninth year (F:5.2%, M:3.1%, $p=0.011$). The rate of statin use in the first year was 4% for all participants ($n:200$). While the rate of subjects with LDL-C <100 mg/dl at baseline was 27% in the whole group (F: 20.1%, M: 40.9%, $p=0.002$), this rate was 53.4% (F:43.1%, M:74.1%, $p<0.001$) in the whole group at the ninth year.

Conclusion: In our country, six out of ten people aged 35-70 years have hypercholesterolemia, four have hypertriglyceridemia and low HDL-C. Statins, one of the most effective pharmacological methods in cardiovascular protection, are not used by 96 out of 100 people in this population with an average age of 50 years.

Keywords: dyslipidemia; prevalence; statin; rural; Turkey.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. LİPİDLERE GENEL BAKIŞ	2
2.2. LİPOPROTEİNLER	3
2.2.1. Şilomikron Yapısı ve Metabolizması	4
2.2.2. VLDL Yapısı ve Metabolizması	4
2.2.3. LDL Yapısı ve Metabolizması	5
2.2.4. HDL Yapısı ve Metabolizması	5
2.2.5. Lipoprotein (a)	6
2.2.6. Apoproteinler	6
2.3. DİSLİPİDEMİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ	7
2.3.1. Dislipideminin Tanımı	8
2.3.2. Dislipidemi Taraması	8
2.3.3. Dislipidemi Taramasında İstenmesi Gerekli Lipid Parametreleri	9
2.3.4. Dislipidemi Taramasında Kullanılan Diğer Parametreler	10
2.3.5. Dislipidemi Tedavisinde Kardiyovasküler Risk Belirleme	11
2.3.6. Dislipidemi Tedavisinde Hedefler	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	14
3.1.1. PURE Çalışmasının Örneklem Seçimi	14
3.1.2. PURE Çalışmasında Hane Seçimi	15
3.1.3. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	15
3.1.4. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	16
3.1.5. PURE Çalışmasında Veri Toplama	16
3.1.6. PURE Çalışmasının Yöntemi	16
3.1.7. Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Veriler	17
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	32
5.1. TARTIŞMA	32
KAYNAKLAR	38
EKLER	45
EK A. Etik Kurul Onay Formu	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Serum lipid düzeylerinin sınıflandırılması	8
Tablo 2.2:	Kardiyovasküler risk kategorileri	12
Tablo 2.3:	Dislipidemi tedavisinde hedefler	13
Tablo 4.1:	Katılımcıların başlangıçtaki lipid profilleri	19
Tablo 4.2:	Katılımcıların başlangıçtaki dislipidemi profilleri.....	20
Tablo 4.3:	Statin kullanan bireylerin başlangıçtaki lipid profili	24
Tablo 4.4:	Statin kullanan bireylerin başlangıçtaki dislipidemi profili.....	24
Tablo 4.5:	Kentsel ve kırsal bölgedeki katılımcıların başlangıçtaki lipid profili...	25
Tablo 4.6:	Kentsel ve kırsal bölgedeki katılımcıların başlangıçtaki dislipidemi profili	26
Tablo 4.7:	Kentsel ve kırsal bölgede statin kullanan katılımcıların başlangıçtaki lipid profili	27
Tablo 4.8:	Kent ve kırsal bölgedeki statin kullanan katılımcıların başlangıçtaki dislipidemi profili	27
Tablo 4.9:	Katılımcıların 9. yıl lipid profili	28
Tablo 4.10:	Katılımcıların 9. yıl dislipidemi profili.....	29
Tablo 4.11:	Statin kullanan katılımcıların 9. yıl lipid profili	30
Tablo 4.12:	Statin kullanan katılımcıların 9. yıl Dislipidemi profili.....	30
Tablo 4.13:	Kentsel ve kırsal bölgede statin kullanan katılımcıların lipid profili (9.yıl).....	31
Tablo 4.14:	Kentsel ve kırsal bölgede statin kullanan katılımcıların dislipidemi profili (9.yıl).....	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1:	Cinsiyet ve yaşa göre hiperkolesterolemi durumu.....	21
Şekil 4.2:	Cinsiyet ve yaşa göre hipertrigliseridemi durumu	22
Şekil 4.3:	Cinsiyet ve yaşa göre HDL-K düşüklüğü varlığı.....	23



KISALTMALAR

ABCA-1	ATP Bağlama Kaseti taşıyıcısı için ligand
ACAT	Açıl-CoA kolesterol açıl transferaz
AH	Ailevi Hiperkolesterolemi
ALT	Alanin aminotransferaz
APO	Apolipoprotein
ASKVH	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ASKVO	Aterosklerotik Kardiyovasküler Olay
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
DM	Diyabetes Mellitus
EAS	Avrupa Ateroskleroz Derneği
eGFR	Hesaplanmış Glomerül Filtrasyon Hızı
EKG	Elektrokardiyografi
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIV	Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
HT	Hipertansiyon
HTG	Hipertrigliseridemi
IDL	Orta Yoğunluklu Lipoprotein
KBH	Kronik Böbrek Yetmezlięi
KETP	Kolesterol Ester Transfer Proteinini
KOAH	Kronik obstruktif Akcięer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LCAT	Lesitin-Kolesterol Açıltransferaz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein a
LPL	Lipoprotein Lipaz
MI	Miyokard infarktüsü
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NIH	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health)
PAH.....	Periferik arter hastalığı
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TEMD	Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid
TİA	Transient iskemik atak
TK	Total Kolesterol
TSH	Tiroid stimulan hormon
US.....	Ultrasonografi
VLDL	Çok Düşük Yoğunlu Lipoprotein

GİRİŞ ve AMAÇ

Dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için önemli bir risk faktörüdür (1). Büyük ölçekli çalışmalar düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyelerinin yüksekliğinin KVH ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (2). Ayrıca trigliseridler (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) de kardiyovasküler hastalık riskinin önemli biyobelirteçlerindendir (3-4). Dünyada birçok ülkede KVH önlemek ve doğru sağlık politikaları geliştirmek için kolesterol taraması, lipid seviyeleri ve lipid düşürücü ilaç kullanımının değerlendirilmesi oldukça yaygındır (5). Kolesterol ve lipid düzeyleri, genetik faktörlerin yanı sıra beslenme, yaş ve diğer etmenlerden etkilenmektedir. Türkiye'de, "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı" (TEKHARF) çalışması da dahil olmak üzere çeşitli epidemiyolojik araştırmalar yapılarak, hiperkolesterolemi ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığı ve bunların kardiyovasküler olayların gelişimindeki rolü araştırılmıştır (6). Ülkemizde yapılan dislipidemi prevalans çalışmalarının dahil edildiği bir meta-analizde, erişkin nüfusta her 10 kişinin yaklaşık üçünde hiperkolesterolemi (LDL-kolesterol >130 mg/dL), her 2 kişinin birinde HDL-kolesterol düşüklüğü (kadınlarda ≤ 50 mg/dL, erkeklerde ise ≤ 40 mg/dL) ve her 3 kişinin birinde trigliserid yüksekliği (>150 mg/dL) tespit edilmiştir (7). Çalışmaların çoğu dislipidemi açısından gözlem yapmış ve hedeflere yönelik sonuçlar ortaya koymuştur. Bu çalışmada, ülkemizdeki 35-70 yaş arası kişilerin lipid profilleri ve statin kullanım oranları belirlenmiştir. Dislipidemi tanımlaması kişilerin risk kategorisine göre özellikle LDL-K açısından bakıldığında oldukça karmaşık ve net olmayan bir tanımlama olmasına rağmen genel tabloyu somut bir şekilde ortaya koyabilecek bir ifade olduğu için bu çalışmada ülkemizin dislipidemi profilinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. LİPİDLERE GENEL BAKIŞ

Vücudumuzun temel yapı taşlarından olan lipidler, basit ve kompleks lipidler olmak üzere iki gruba ayrılır. Basit bir lipid olan yağ asitlerinin esterleşmesi ile kompleks lipidler oluşur. Kolesterol, karaciğer ve ince bağırsaklardan sentezlenen ve vücudumuz için çok önemli olan bir maddedir. Gerekli kolesterolün yaklaşık yarısı sentez edilirken, geriye kalanı diyetteki hayvansal gıdalardan sağlanır. Kolesterolün başlıca görevleri hücre membranının yapısına katılmak, safra asitlerinin ve steroid hormonlarının sentezinde kullanılmaktır (8).

Yağ asitleri, vücuttaki en basit lipid formudur ve önemli bir enerji kaynağıdır. Yağ asidi, bir hidrokarbon kuyruğu ve karboksil grubundan oluşur ve bu yapılarından dolayı suda çözünmezler. Yağ asitleri hücre ve dokularda diğer lipidlere kovalent olarak bağlı halde bulunurlar. Bundan dolayı lipidler, dokulardan ya da bulundukları yerlerden enzimatik olarak veya kimyasal hidroliz ile ayrılırlar. Yağ asitleri yapılarındaki karbon sayıları, sahip oldukları çift bağ yapısı ve zincir uzunluklarına göre birbirlerinden ayrılırlar. Doğada bulunan yağ asitlerinin hemen hepsi çift karbon atomuna sahiptir (8).

Uzun hidrokarbon kuyruğuna sahip olan ve tek bağ içeren yağ asitlerine doymuş (sature) yağ asidi; yapılarında bir (monoansature) ya da birden fazla (poliansature) çift bağ içeren yağ asitlerine doymamış (ansature) yağ asidi denilmektedir. Memelilerde en çok bulunan yağ asitleri oleat, palmitat ve stereattır. Memeliler satur ve monoansature yağ asitlerini sentez edebilirken poliansature yağ asitlerini besinlerle almalıdırlar. Linoleat bitkisel yağlarda, linolenat balık yağında bol miktarda bulunan ve memelilerin mutlaka dışarıdan alması gereken esansiyel yağ asitleridir. Memeliler linoleat ve linolenatı eşit miktarda almaları halinde diğer poliansature yağ asitlerini sentez edebilirler (8-10).

Karbon sayısı 10'a kadar olan bütün doymuş yağ asitleri oda ısısında sıvı, karbon sayısı 10'dan büyük olan yağ asitleri ise katı haldedirler. Yağ asitlerinin karbon zinciri arttıkça sertleşmeye ve erime noktası yükselmeye başlar. Doymamış yağ asitleri ise yapılarındaki çift bağdan dolayı sıvı halde bulunurlar. Yağ asitleri plazmada serbest halde bulunurken çoğunlukla albumine bağlıdır, adipoz dokuda ise trigliserid halinde depolanır (8-10).

Fosfolipidler, iki yağ asitinden oluşmuş gliserol esterleridir. Suda ve yağda çözünebilen yüzeyleri ile hücre membranının ve sinyal iletim yollarının önemli bir bileşenini oluştururlar. Membranla ilişkili fosfolipazlarla hidrolizi sonucu; lizofosfolipid, diaçilgliserol, fosfaditik asit ve araşidonat gibi serbest yağ asitleri açığa çıkar (8-10).

Trigliseridler, esas olarak adipoz dokuda depolanırlar ve vücudun majör lipid grubunu oluştururlar. Üç karbonlu gliserole kovalan bağlanmış üç yağ asidinden oluşurlar. Lipoproteinlerin ortasında taşınırlar (8-10).

2.2. LİPOPROTEİNLER

Kolesterol ve trigliserid gibi lipidler plazmada çözünmezler. Taşınmaları için proteinlere bağlanmaları gerekmektedir. Lipoproteinler lipidlerin transferinde görev alırlar. Lipoproteinler, suda çözünme özelliği olmayan lipidleri, sentez edildikleri yerden kullanılacakları yere taşıyan taşıyıcılardır. Lipoproteinler; esterlenmiş ve esterlenmemiş kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve apolipoprotein (Apo) olarak adlandırılan proteinlerden oluşmaktadırlar. Lipoproteinler hacim, büyüklük, elektroforezde yürüme hızları ve ultrasantrifüjde çökme hızları ile birbirlerinden ayrılırlar.

Klasik kaynaklarda lipoproteinler 4 gruba ayrılırken; güncel kaynaklar lipoproteinleri; şilomikron ve şilomikron kalıntıları, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ve lipoprotein (a) [Lp(a)] olarak gruplandırmaktadır. Altı lipoproteinin tümü, değişen derecelerde kolesterol ve trigliserid taşır. Bu

partiküller, fizikokimyasal özelliklerine (örn. boyut, yoğunluk) ve apolipoprotein bileşimine göre sınıflandırılmıştır. LDL ve HDL ayrıca alt sınıflara ayrılmaktadır (10).

2.2.1. Şilomikron Yapısı ve Metabolizması

Şilomikronlar hacim olarak en büyük, yoğunluk olarak en küçük olan ve aterosklerozla ilişkisi olmayan moleküllerdir. Gıda alımıyla beraber ince barsak mukoza hücrelerinden sentezlenir ardından dolaşıma salınırlar. En önemli görevleri diyetle alınan trigliseridi kullanım ve depo alanlarına taşımaktır. Major apoproteini B48 olmakla birlikte; AI, AII, AIV, CI, CII, CIII ve E dahil olmak üzere çeşitli apoproteinlerle ilişkilidir. Şilomikronlar gerek lenf sıvısı içinde gerekse kanda HDL ile etkileşerek ApoE ve ApoC gibi apoproteinleri kazanırlar. Şilomikronlar kapiller endoteldeki lipoprotein lipaz enzimi ile etkileşime girer ve bunun sonucunda yapısındaki trigliserid parçalanır. Apo-CII lipoprotein lipaz enziminin kofaktörüdür. Şilomikron üzerindeki apoprotein E ve C'lerin transferinden sonra, apoprotein E reseptörü karaciğer tarafından tanınır. Reseptöre bağlanan artık partikül, endositoz ile hücre içine alınır ve safra kanallıkül bölgesine taşınır. Ardından şilomikron artığının lipid ve protein bileşenlerinin lizozomlar içinde katabolizması gerçekleşir. Diyetle gelmiş olan kolesterol esterleri burada serbest kolesterole hidroliz olurlar. Serbest kolesterol ya safra yollarına geçer veya karaciğerde lipoproteinlerin yapısına girer. Bu şekilde emilen kolesterol plazmada kısa bir süre kalır. Sonuç olarak kolesterolden zengin bir diyeti takiben kolesterol düzeylerinde hızlı bir değişme olmaz (11).

2.2.2. VLDL Yapısı ve Metabolizması

VLDL; şilomikrona göre daha az trigliserid ama daha çok protein ihtiva eden bir lipoproteindir. Plazmadan gelen serbest yağ asitleri ve lipid olmayan öncül maddelerden oluşan yağ asitleri karaciğerde sürekli olarak trigliserid şekline dönüştürülür ve buna endojen trigliserid denir. Yağ asitlerinin oksidasyonları ile karaciğerin enerji ihtiyacı karşılanır. Ayrıca sentez edilen trigliseridlerin büyük bir kısmı ihtiyaç fazlası durumunda; steatozisi önlemek için karaciğerden salgılanmak zorundadırlar. Bu olay VLDL tarafından gerçekleştirilir. VLDL'lerin sentez ve salgılanması da şilomikronlara benzer bir şekilde gelişir. VLDL ile ilişkili başlıca apolipoproteinler B-100, C-I, C-II, C-III ve E'dir ancak bunlar içerisinde en belirgin

apolipoproteini karaciğer orijinli olan B-100'dür. HDL'den Apo CII ve E transferi ile lipoprotein lipaz enzimi tarafından VLDL'nin içindeki trigliserid sindirilir ve neticesinde IDL oluşur (10).

2.2.3. LDL Yapısı ve Metabolizması

VLDL'den oluşan IDL parçacıkları kolesterol esterleri ve trigliserdleri taşımaktadır. Apoprotein B100, CIII ve E ile ilişkilidir. IDL hepatik sinüzoidlerde hepatik lipaz enzimi ile içerisindeki trigliseridin bir miktarını daha kaybeder ve LDL oluşur. LDL kolesterol ve kolesterol esterlerinin en yoğun bulunduğu lipoproteindir. LDL'nin en önemli fonksiyonu kolesterolü çevre dokulara taşımaktır bunu sağlarken Apo B100'ü tanıyan hücre membran reseptörleri LDL'yi bağlar. LDL'nin LDL reseptörüne bağlanması, şilomikron artıklarında anlatıldığı gibi, endositoz ve lizozomal katabolizma ile sonuçlanır. Karaciğer dışı dokulardaki bu LDL, hücre zarının yapısı ve steroid hormon sentezi için gerekli kolesterolü sağlar (10).

LDL reseptör aracılığı ile hücreye giren kolesterol, kolesterol biyosentezini (de novo) ve LDL reseptör sentezini baskılar. Kolesterolün fazlası Açıl-CoA kolesterol açıl transferaz (ACAT) aracılığı ile esterleşerek hücrede depolanır. Serbest kolesterolün bir kısmı HDL tarafından alınarak karaciğere götürülür.

2.2.4. HDL Yapısı ve Metabolizması

HDL; karaciğer ve bağırsakta üretilen en yoğun lipoproteindir. Apoprotein A ve E ile çevrilmiş diskoid yapıda çift fosfolipid tabakası olan HDL kolesterol esterlerini taşımaktadır. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin katabolizması sırasında Apo CII ve E HDL'ye transfer edilirler. HDL'nin ve aynı zamanda LDL ve VLDL'nin ortasındaki kolesterol esterleri, karaciğerden salınan bir enzim olan lesitin-kolesterol-açıl-transferaz (LCAT) enzimi ile oluşmaktadır. Bu enzim kolesterol ester transfer kompleksi diye tanımlanmaktadır (12). Kolesterol lipoproteinlerin en büyük fosfolipid grubu olan lesitin (fosfatidil-kolin)'den kopardığı bir yağ açili ile esterleşir. Oluşan kolesterol esterleri apoprotein-D'nin aracılığıyla diğer lipoproteinlere transfer edilir. VLDL, LDL ve HDL'de bulunan bütün kolesterol esterleri bu mekanizma ile oluşur. Artık lipoproteinlerin ve diğer lipoproteinlerin karaciğerden emilimine bağlı olarak, bu kolesterol esterleri karaciğerde hidrolize olur ve ardından safraya geçerek atılırlar.

Bu nedenlerin sayesinde karaciğerde kolesterolün birikimi gerçekleşmez. Yeni sentezlenen HDL disk şeklindedir. Disk şeklindeki HDL, dolaşımında periferik dokulardan aldığı serbest kolesterolü yapısındaki LCAT enzimi ile ester kolesterole dönüştürünce; ester kolesterol HDL'nin çekirdek kısmına geçer ve böylece HDL disk şeklinden küre şekline döner. HDL'nin ilk oluşan küre şeklindeki formu HDL3 adını alır. Ester kolesterol miktarının artması ile HDL2 haline gelir. HDL2'nin bir kısmı ise ester kolesterollerini KETP (Kolesterol Ester Transfer Proteini) aracılığı ile VLDL'ye aktarır; yerine VLDL'den trigliserid alır. VLDL'ye aktarılan kolesterol esterleri, VLDL'den oluşan LDL ile karaciğer tarafından alınır (13).

2.2.5. Lipoprotein (a)

Lp (a), büyük bir glikoprotein olan Apo (a)'nın bir disülfid köprüsü ile Apo B'ye kovalent olarak bağlandığı düşük yoğunluklu bir lipoprotein türüdür (14). Yapıca plazminojene benzemekte olup trombolitik etkiye sahiptir. Major apoproteini Apo B100 olan Lp (a) aterojeniktir. Lp(a) yapısal olarak LDL molekülüne benzemektedir. Lipid içeriği LDL ile hemen hemen aynıdır ve LDL gibi apoprotein B-100 ile çevrilidir. Ayrıca Lp(a)'nın dışında Apo(a) adı verilen ilave bir apoprotein daha bulunur. Apo (a) varlığı ile LDL molekülü Lp(a) niteliği kazanır (15). Apo (a)'nın başlıca özelliği kringle adı verilen tekrarlayıcı yapılardır. Bu yapılar, üç disülfid bağı içeren üç halkalı amino asit dizileridir. Kringle'lar Lp(a) ile plazminojen arasındaki yapısal benzerliğin temelini oluşturur ve bu benzerlik yüzünden Apo(a)'nın plazminojen ailesinden olduğu öne sürülmektedir (16-17).

2.2.6. Apoproteinler

Apolipoproteinler lipoproteinlerin protein kısmını oluşturmaktadır. Bu proteinler lipoproteinlerin biraraya gelmesi ve sekresyonunda, lipoproteinlerin yapısal bütünlüğünün korunmasında etkilidirler. Birçok enzimin koaktivasyon veya inhibisyonunda da görev yapan bu proteinler aşağıda özetlenmiştir (18).

- A-I: HDL için yapısal protein; ABCA1 (ATP Bağlama Kaseti) taşıyıcısı için ligand, lesitin-kolesterol açiltransferaz (LCAT) aktivatörü
- A-II: HDL'nin yapısal proteini; hepatik lipaz aktivatörü
- A-IV: Lipoprotein lipaz (LPL) ve LCAT aktivatörü

- B-100: VLDL, orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), LDL ve Lp(a) için yapısal protein; LDL reseptörü için ligand; VLDL'nin montajı ve salınımı için gerekli
- B-48: B-100'ün budanmış formu; şilomikronların toplanması ve salınımı için gereklidir, LDL reseptörüne bağlanmaz
- C-I: LCAT Aktivatörü
- C-II: LPL için temel kofaktör
- C-III: Trigliseridle zenginleştirilmiş lipoproteinlerin ve kalıntıların, özellikle karaciğerde olmak üzere hücrel reseptörler tarafından apoE aracılı klirensine müdahale eder, LPL ve hepatik lipaz tarafından
- Trigliserid hidrolizini inhibe eder ve arter duvarında normal endotel fonksiyonuna müdahale dahil olmak üzere çoklu proaterojenik etkilere sahiptir
- D: Kolesterol ester transfer proteini için bir kofaktörü
- E: Hepatik şilomikron ve VLDL kalıntı reseptörü için ligand, bu lipoproteinlerin dolaşımdan temizlenmesine yol açar; LDL reseptörü için ligand
- Apo(a) – Lp(a) için yapısal protein; Lp(a) üzerinde plazminojen aktivasyonunun inhibitörü

2.3. DİSLİPİDEMİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ

Dokuların kolesterol ihtiyacı Apo B ile işaretli lipoproteinlerin vasküler intima girip çıkması ile karşılanır. İnflamasyon, oksidatif stress, endotel disfonksiyonu veya dolaşımda fazla miktarda Apo B işaretli lipoproteinlerin bulunması, bu lipoproteinlerin intima daha çok miktarda girmesine ve burada makrofajlar tarafından fagosit edilmelerine yol açar (19). Yağlı çizgilenme adı verilen lümeni daraltmayan aterosklerozun başlangıç evresi; makrofajların kalsifiye olup nekroze dokunun vasküler intima birikmesidir. ApoB içeren lipoproteinlerin miktarı, maruz kalma süresi, eşlik eden risk faktörlerinin sayısı ve şiddeti; aterosklerozun ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesinde oldukça önemlidir. (20). Apo B bulunduran lipoproteinlerin büyük kısmını (>%90) LDL oluşturur. Klinik pratikte LDL içindeki kolesterol miktarı hesaplanarak, dolaşımdaki LDL miktarı ölçülmektedir. Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom hastalarında LDL parçacıkları küçük ve yoğun olduğundan kolesterol miktarı LDL'yi tam olarak yansıtmaz. Bu olgularda IDL, VLDL ve bunların artıklarının miktarı da artar.

2.3.1. Dislipideminin Tanımı

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı/Yetişkin Tedavi Paneli III dislipideminin tanımını Hiperkolesterolemi (TK ≥ 200 mg/dL); Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL TG); Düşük HDL-K (kadınlarda ≤ 50 mg/dL ve erkeklerde ≤ 40 mg/dL); Yüksek LDL-K (≥ 130 mg/dl); İzole Hiperkolesterolemi (TK ≥ 200 mg/dL ve TG < 150 mg/dL); İzole Hipertrigliseridemi (TG ≥ 150 mg/dL ve TK < 200 mg/dL); İzole Düşük HDL-K (yüksek TK ve/veya TG seviyeleri olmaksızın HDL-K ≤ 50 mg/dL ve erkeklerde ≤ 40 mg/dl) olarak belirtmektedir (21).

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) dislipidemi kılavuzunda kolay ve kullanışlı bir sınıflamanın klinik kullanıma sunulmasını amaçlamış ve serum lipid düzeylerini Tablo 2.1'deki gibi sınıflamıştır (22).

Tablo 2.1: Serum lipid düzeylerinin sınıflandırılması

	Normal	Hafif yüksek	Yüksek
Total-K (mg/dL)	< 200	200-239	> 240
LDL-K (mg/dL)	< 100 $< 70^*$	130-159	> 160 $\geq 190^{**}$
HDL-K (mg/dL)	≥ 60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek < 40 Kadın < 50
Trigliserid	< 150	150-499 (Hafif HTG)	500-1000 (Orta HTG) ≥ 1000 (Şiddetli HTG)
Apo B (mg/dL)	< 90 $< 80^*$		

*ASKVH veya eşdeğer risk, **Çok yüksek, HTG =Hipertrigliseridemi,

2.3.2. Dislipidemi Taraması

Aterosklerozun en önemli nedenlerinden biri olan dislipideminin taranması oldukça önemlidir. Yaş, cinsiyet ve diğer risk faktörlerinin varlığına göre tarama sıklığı değişebilmektedir.

Klinik bir bulgusu olmayan, ASKVH veya ASKVH risk faktörü bulunmayan kişiler; yirmi yaşından itibaren 5 yılda bir, kırk yaşından sonra erkekler 2 yılda bir, elli yaşından sonra (veya menopoz sonrası) kadınlarda 2 yılda bir, altmış beş yaşından sonra yılda bir defa taranmalıdır (21). ASKVH ile uyumlu klinik bulguları olan hastaların, Tip 1 ve Tip 2 DM tanılı hastaların, gebelik hipertansiyonu dahil hipertansiyonu olan, obezitesi olan, sigara içen, kronik böbrek hastalığı (KBH) tespit edilen, kronik inflamatuvar hastalık öyküsü olan, genetik dislipidemilere ait klinik

bulgusu saptanan, HIV enfeksiyonu olan hastaların ayrıca birinci derece yakınlarında erken ASKVH öyküsü ve dislipidemi öyküsü olan kişilerin taramalarını yılda bir yaptırması önerilmektedir (21).

2.3.3. Dislipidemi Taramasında İstenmesi Gerekli Lipid Parametreleri

Hastalarda dislipidemi taraması yaparken istenmesi gereken tetkikler; Total-K, TG, HDL-K, LDL-K ve HDL-dışı kolesterol olmalıdır. Lipid analizi için kan örnekleri genellikle aç karnına alınmaktadır. TK, LDL-K ve HDL-K ölçümleri açlık ve tokluk durumunda benzer sonuçlar verirken, TG'ler yiyeceklerden etkilenmekte, yenilen gıdaya bağlı olarak ortalama ~27 mg/dL daha yüksek saptanabilmektedir. Risk değerlendirmesinde tokluk düzeyleri açlık düzeylerine benzer bir öngörü kuvvetine sahiptir; tarama amacıyla ve genel risk tahmini belirlenirken tokluk lipid düzeyleri kullanılabilir (23-26). Diyabetiklerde tok karnına alınan örneklerde LDL-K ~23 mg/dL daha düşük saptanmaktadır (27).

Total kolesterol ölçümünün kardiyovasküler risk hesaplanması için önemlidir bunun haricinde tek başına kullanılmaz. Çünkü kadınlarda beklenenden daha yüksek, diyabet ve metabolik sendromlu bireylerde ise beklenenden daha düşük bulunabilir. Plazma lipoproteinleri genellikle direkt olarak ölçülemez, onun yerine içerdikleri kolesterol miktarları hesaplanır. Plazma LDL-K, apo B içeren lipoproteinlerin saptanması ile ölçülmektedir. LDL kolesterol ölçümü çoğunlukla Friedewald formülü ($LDL-K = Total-K - HDL-K - TG/5$) ile hesaplanır. TG >200 mg/dL olunca Friedewald formülünün doğruluğu azalır ve TG >400 mg/dL olduğunda ise bu formül kullanılamaz. Bu durumlarda LDL-K direkt yöntemlerle ölçülmelidir.

Enerji deposu olan ve diyetdeki lipidin büyük kısmını oluşturan TG'lerin, karbonhidrattan zengin beslenme sonucunda serum düzeyleri artmaktadır. Ölçümü sırasında açlık ve tokluktan etkilenmekte olup; HTG denilebilmesi için açlık TG>150 mg/dL olması gerekmektedir. Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) raporuna göre TG'lerin >150 mg/dL ve <880 mg/dL olması hafif ila orta HTG; >880 mg/dL olması ise şiddetli HTG şeklinde tanımlanmaktadır (28). Serum TG'lerine yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken ve yaşam tarzı gibi durumlar etki etmektedir. Şiddetli HTG; monogenik mutasyonlarla ilişkili olabilen nadir durumlardır. Ayrıca şiddetli HTG pankreatit riskinin artmasıyla da ilişkilidir.

HDL-dışı kolesterol plazmadaki aterojenik lipoproteinlerin bir göstergesidir ve apoB düzeyleriyle benzer bir profil sergiler. HDL-dışı kolesterol, TK'den HDL-K'nin çıkartılmasıyla hesaplanır. Bazı kılavuzlarda HDL-dışı kolesterol LDL-K'den daha iyi bir risk göstergesi olarak önerilmektedir (29). Bu ölçüm özellikle TG yüksekliği olan diyabetik ve/veya ASKVH tanısı olan kişilerde tercih edilmektedir (30). Tok ölçülebilmesi en önemli avantajlarından biridir. Hedef non-HDL-K değeri, LDL-K hedefinden 30 mg/dL fazladır. HDL-dışı kolesterol QRISK2 risk hesaplayıcısının kullanıldığı NICE (National Institute for Health and Care Excellence) gibi kılavuzlarda da önerilmektedir (31-32).

Dislipidemi taramasında düşük HDL-K oldukça önemli bir parametredir. Birçok risk hesaplama araçlarında da kullanılan ve risk artışıyla ilişkilendirilen HDL-K düzeyleri erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <48 mg/dL şeklindedir. KVH'ye karşı korunma için HDL-K'nin etkisi birçok çalışmada Mendel randomizasyonu kullanılarak incelenmiştir (33-36). HDL'nin aterogeneze karmaşık bir rol oynadığını ve disfonksiyonel HDL varlığının ateroskleroz gelişimi bakımından HDL-K düzeyine kıyasla daha önemli olabileceğini ileri sürmektedir (37-39).

Genel popülasyonda taramada Lp(a) ölçümü önerilmemektedir; ancak, KVH riski yüksek olan veya erken yaşta KVH ile ilgili aile öyküsü olanlarda Lp(a) ölçümü düşünülmelidir (40). Avrupa Lipid Kılavuzunun Lp(a) bakılmasını önerdiği durumlar; erken KVH, optimal lipit düşürücü tedaviye rağmen tekrarlayıcı KVH, ailevi hiperkolesterolemi, erken KVH ve/veya Lp(a) yüksekliğine ilişkin aile öyküsü ve SCORE sistemine göre $\geq 5\%$ düzeyinde 10 yıllık ölümcül KVH riskidir.

2.3.4. Dislipidemi Taramasında Kullanılan Diğer Parametreler

ApoB; aterojenik lipoproteinlerin (VLDL, IDL ve LDL) plazmadaki miktarı için iyi bir öngörücüdür. Küçük yoğun LDL'nin yükseldiği durumlarda ayrıca bakılması daha önemli olabilir. ApoB'nin risk öngörmede ya da tedavi hedeflerinde kullanılıp kullanılmamasını araştıran lehte ve aleyte çok sayıda klinik araştırma mevcuttur (41-43). ApoB, HDL-dışı kolesterol gibi ikincil bir hedef olarak kullanılabilir.

ApoA1, HDL'nin majör proteindir ve HDL-K konsantrasyonu hakkında bilgi verir. Ancak, HDL partikülü 1-5 kadar ApoA1 molekülü taşıyabilir. Plazmada ApoA1

düzeyinin erkeklerde <120 mg/dL ve kadınlarda <140 mg/dL olması düşük HDL-K varlığını düşündürebilir.

Bir başka risk belirleyici parametre de Apo CIII'tür (44). Apo CIII, VLDL ve TG yüksekliği ile ilişkilendirilmektedir (45).

2.3.5. Dislipidemi Tedavisinde Kardiyovasküler Risk Belirleme

Yetişkin bir insanın gelecekte aterosklerotik kardiyovasküler olay (ASKVO) geçirme olasılığı toplam kardiyovasküler risk olarak tanımlanır. Önlenebilen (dislipidemi, hipertansiyon, obezite, sigara içimi, vb.) ve önlenemeyen (cinsiyet, yaş, genetik yatkınlık) risk faktörleri ASKVO gelişiminde etkilidir. Bireylerde farklılık gösteren bu risk faktörleri birçok risk hesaplayıcı ile ölçülmektedir. Kırk yaş üzerindeki yetişkinlerde on yıllık bir dönem için ölümcül ve/veya ölümcül olmayan tüm olayları hesaplayan risk hesaplayıcıları mevcuttur (46-48). Riskin belirlenmesi; tedavi hedeflerini ve yoğunluğunu belirlemede yardımcı olmaktadır.

DM, KBY, ailevi hiperkolesterolemi (AH) gibi çok yüksek risk faktörleri bulunan kişilerde risk hesaplaması gereksizdir. Bu kişilerde yoğun tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri çok önemlidir. Ülkemizde kendi insanımızın veri tabanı ile tekrardan modifiye edilen, Avrupa Kardiyoloji Derneği/ Avrupa Ateroskleroz Derneği (ESC/EAS) kılavuzunda belirtilen SCORE hesaplama modelinin kullanılması en uygun yaklaşımdır (48). SCORE; geniş bir coğrafî alanı kapsayan, 12 farklı Avrupa popülasyonundan hesaplanmıştır ve yaklaşık 200 bin insana ait 3 milyon kişi/yıllık gözlemi ve 7900 ölümcül KVO içermektedir (49). Hastaların SCORE risk hesaplamaları ve eşlik eden klinik bulgularına göre kardiyovasküler risk kategorileri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Kardiyovasküler Risk Kategorileri

Kardiyovasküler Risk Kategorileri	
Çok Yüksek Risk	• Kayıtlı klinik ASKVH (önceki AKS, stabil angina, koroner revaskülarizasyon işlemleri, inme, TİA ve PAH) • Görüntüleme yöntemleri ile kayıtlı ASKVH (koroner anjiyografi veya BT’de veya karotis US’de plak görüntüsü) • Hedef organ hasarlı (mikroalbüminüri, nöropati veya retinopati) DM veya en az 3 risk faktörünün eşlik etmesi veya >20 yıl süreli Tip1 DM • Ağır KBH (eGFR <30 mL/dak/1.73 m²) • SCORE risk puanı ≥%10 • ASKVH’lı AH veya diğer majör risk faktörü ile
Yüksek Risk	• Tek bir risk faktörünün belirgin şekilde yükseldiği durumlar, özellikle Total-K >310 mg/dL veya LDL-K >190 mg/dL veya kan basıncı ≥180/110 mmHg • Diğer majör risk faktörlerinin eşlik etmediği AH • 10 yıldan uzun süren ve beraberinde hedef organ hasarı veya diğer risk faktörleri olmayan DM • SCORE risk puanı %5-9
Orta Risk	• <10 yıl süreli genç ve diğer risk faktörleri olmayan DM (Tip1 DM <35 yaş; Tip2 DM <50 yaş) • SCORE risk puanı 1-4
Düşük Risk	SCORE risk puanı <%1

AH; Ailesel Hiperkolesterolemi, AKS; Akut Koroner Sendromu, ASKVH; Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık, DM; Diabetes Mellitus, KBH; Kronik Böbrek Hastalığı, KVH; Kardiyovasküler Hastalık, LDL-K; LDL Kolesterol, PAH; Periferik Arter Hastalığı, TİA; Transient İskemik Atak, Total-K; Total Kolesterol, Uyarılama: Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020(41):111-88.

2.3.6. Dislipidemi Tedavisinde Hedefler

Dislipidemi tedavisinde hedefleri belirlerken kardiyovasküler risk değerlendirilmesi yapılır. Hedefler sorgulanırken lipid hedeflerine bakmadan önce, sağlıklı beslenme ve egzersiz durumu, sigara içip içmediği sorgulanmalıdır. Fizik muayenesinde normal kan basıncı, BKİ ve bel çevresi değerlerine sahip olup olmadıkları tespit edilmelidir. Dislipidemi olgusu aynı zamanda diyabetli ise HbA1c düzeyleri de kontrol edilmelidir. LDL kolesterol için çok yüksek riskli hastalarda LDL-K <55 mg/dL ve tedavi öncesi değere göre %50’den fazla düşüş hedeflenir. Yüksek riskli hastalarda hedef LDL-K <70 mg/dL ve tedavi öncesi değere göre %50’den fazla düşüş, orta derece riskli kişiler için <100 mg/dL, düşük riskli kişiler için ise <115 mg/dL LDL-K düzeyleri hedeflenmelidir (50).

İkincil hedefler olarak Non-HDL ve ApoB’nin kullanılması özellikle diyabetik ve metabolik sendromlu bireylerde önemlidir. Hedef LDL-K değerine ulaşan ancak yüksek riskli bireylerde HDL dışı hedefler de önem arz eder. Non-HDL-K düzeyleri

çok yüksek riskli kişilerde <85 mg/dl, yüksek riskli kişilerde<100 mg/dl, orta riskli kişilerde<130 mg/dl olmalıdır. Eğer Apolipoprotein B ölçümü klinik pratiğimize dahil edilirse, çok yüksek, yüksek ve orta riskli hastalarda bu ölçüm değerleri sırasıyla <65, <80 mg/dL ve <100 mg/dL olmalıdır.

Trigliserid düzeyleri için özel bir tedavi hedefi belirlenmemiştir. Ancak trigliserid düzeyinin 150 mg/dL üzerinde olması riskin artmasına neden olabilir. Trigliserid düşürücü tedavilerin sebep olduğu kardiyovasküler olaylarda meydana gelen iyileşmenin non-HDL-K ile ilişkili olduğu, bu nedenle LDL-K hedefine ulaşılmca non-HDL-K düzeylerinin de ideal sınırlarda tutulması önemlidir.

Dislipidemi tedavisinde HDL-K düzeyleri için bir tedavi hedefi yoktur. HDL-K düzeyini arttıran tedavilerin ASKVH riskini azalttığı gösterilmemiştir. HDL kolesterol ile ASKVH arasında epidemiyolojik çalışmalarla da gösterilen ters bir ilişki mevcuttur (34,51) Fakat genetik randomize çalışmalarda HDL-K ile ASKVH riski arasında bu tür bir ilişki gösterilmemiştir (52-53). Plazma HDL-K düzeyini arttıran tedavilerde majör kardiyovasküler olay riskinde azalma görülmemiştir (54).

Tablo 2.3: Dislipidemi Tedavisinde Hedefler

Lipid Hedefleri (mg/dl)	Çok Yüksek Risk	Yüksek Risk	Orta Risk
LDL-K	<55	<70	<100
HDL- dışı Kolesterol	<85	<100	<130
Apolipoprotein B	<65	<80	<100

Uyarlama: Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020(41):111-88

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Prospektif Kentsel Kırsal Epidemiyoloji (PURE) çalışması, Mc-Master Üniversitesi Nüfus Sağlığı Araştırma Enstitüsü, Hamilton, Kanada tarafından yürütülen, 27 ülkeden, 202.165 katılımcının dahil olduğu; sosyal, çevresel ve bireysel risk faktörleri ve kronik hastalıklar hakkında veri toplamayı amaçlayan ileriye dönük bir kohort çalışmadır (55-56). Dünya’da 2003 yılında başlamış ve farklı kalkınmışlık düzeyi olan ülkelere katılımcılar dahil edilmiştir.

PURE çalışmasının hedefleri; sosyal etkenlerin, bireylerin yaşam tercihlerinin (beslenme, aktivite), risk faktörlerinin düzeyinin; obezite, DM ve KVVH üzerindeki göreceli etkilerini değerlendirmektir. Bunları oturma çevre, beslenme, politika, psikososyal/sosyoekonomik faktörler ve tütün kullanımı gibi faktörlerle değerlendirmektedir (57).

PURE Türkiye çalışması, Marmara Üniversitesi Etik Kurulu (onay numarası: MAR-SBY-2005-0183), S.B. İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (Karar no:36/I Karar Tarihi:30.03.2007) ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı onayı (Sayı: B.10.0.TSH.0.29.00.02.020/22329 Tarih:14.07.2008) ile ülkemizde 2008 yılında başlamış olup halen devam etmektedir.

PURE Türkiye çalışması lipid verilerinin bu tez kapsamında analiz edilmesi için S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu onayı (Tarih; 21.06.2023, No:2023/0414) alınmıştır.

3.1.1. PURE Çalışmasının Örneklem Seçimi

PURE toplam 27 ülkeden yaklaşık 250.000 katılımcıyla sürdürülen bir çalışmadır. Dünya örnekleminde 5 düşük gelirli ülke (Bangladeş, Hindistan, Pakistan, Zimbabve, Tanzanya), 18 üst-orta gelirli ülke (Arjantin, Brezilya, Kolombiya, Çin, İran,

Filipinler, Peru, Filistin, Rusya, Kazakistan, Kırgızistan, Ekvator, Uruguay, Şili, Malezya, Polonya, Güney Afrika ve Türkiye) ve dört yüksek gelirli ülke (Kanada, İsveç, Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan) bulunmaktadır. Örneklem büyüklüğü, kırsal ve kentsel alanlarda yaşayan 35-70 yaş aralığındaki katılımcılardan oluşmaktadır. Farklı coğrafi bölgelerden, gelir gruplarından ve farklı yaşam tarzlarının temsilcilerinden katılım sağlanması hedeflenmiştir. Bir alan, nüfusu 10.000'den azsa ve yerleşik bir büyükşehir belediyesi yoksa, kırsal olarak tanımlanmıştır. Türkiye, Avrupa Birliği İstatistik Bölge Birimleri Sınıflandırmasına (İBBS) göre 12 bölgeye ayrılmıştır (58). Türkiye İstatistik Kurumu'nun sosyal ve mali verileri değerlendirildikten sonra, çalışma için 8 bölge belirlenmiştir; İstanbul, Batı/Doğu Marmara'yı temsilen Kocaeli, Ege'yi temsilen Aydın, Batı/Orta Anadolu'yu temsilen Nevşehir, Akdeniz'i temsilen Antalya, Doğu/Batı Karadeniz'i temsilen Samsun, Kuzeydoğu/Ortadoğu Anadolu'yu temsilen Malatya ve Güneydoğu Anadolu'yu temsilen Gaziantep seçilmiştir.

3.1.2. PURE Çalışmasında Hane Seçimi

Her il için, yerel makamlardan elde edilen verilere dayanarak kasaba ve köylerin gelir ve nüfuslarına ilişkin bir liste yapılmıştır. Bu listeden rastgele bir kasaba veya köy seçilmiş, yerel yetkililerin belirledikleri sokaklardaki belirledikleri hanelere gidilmiştir. Bu rastgele çekiliş, şehir için hedeflenen katılımcı sayısına ulaşılan kadar devam etmiştir. Her mahalledeki yerel yönetim ziyaret edilerek çalışma grubunun gelişi hakkında bilgi verilmiştir. Yol üzerindeki her hane ziyaret edilmiş, evde kimse yoksa daha sonra ikinci bir ziyaret yapılmıştır. Üçüncü denemede yanıt alınamayan ya da sakinlerin katılmayı reddettiği haneler için de 'yanıt vermeyen formu' doldurulmuştur.

3.1.3. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 35 ila 70 yaş arasında olmak,
- Ziyaret edilen hane ev halkına mensup olmak.
- En az takip eden 5 yıl boyunca orada ikamet etmeye devam etmesi planlanması idi.

Ev halkının tanımı:

- **Olağan Sakin:** Haftanın çoğu günü ve yılın çoğu haftası, bu evde yemek yiyen ve uyuyan; bu evi uzun süreli yaşayabileceği ilk yer olarak düşünen kişidir. Örneğin kiracılar, pansiyonerler/hizmetliler ev halkından sayılmamaktadır.
- **Göçmen Sakin:** Bu evde haftada 2 günden daha az kalan, ancak bu evi uzun süreli yaşayabileceği ilk yer olarak gören, ancak farklı bir fiziksel yerleşimde çalışması/okuması/eğitim alması nedeniyle çalışma sırasında başka bir bölgede yemek yiyen/uyuyan kişi.

3.1.4. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Gelecek 5 yıl içinde taşınma planı olmak
- Yer değiştirme olasılığı yüksek olan 35 yaş altı birey olmak
- Ziyaret esnasında hanede bulunmakla birlikte hane üyesi olmayıp, hanede kiracı, pansiyoner ya da hizmetli olmak

3.1.5. PURE Çalışmasında Veri Toplama

Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. PURE anketleri İngilizce 'den Türkçe 'ye, Türkçe 'den İngilizce 'ye çevrilmiş, çevrilmiş İngilizce anket Kanada merkez tarafından kontrol edildikten sonra son halini almıştır. Görüşmeler hanelerde yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Anketör olarak çalışan saha elemanları; en az lise mezunu, tercihen sağlıkla ilgili eğitim gören veya mezun olan kişilerden, ölçüm yapacak kişiler; hemşire, biyolog, sağlık memuru, laboratuvar teknisyeni, röntgen teknisyeni, acil tıp teknisyeni gibi kişilerden seçilmiştir. Sahada görev yapacak anketörler ve ölçüm ekibi saha çalışması öncesi PURE merkez ekibi tarafından eğitime alınmıştır. Bu eğitimler çalışmanın yapılacağı ilde, iki gün süreyle, teorik ve uygulamalı olarak yapılmıştır.

3.1.6. PURE Çalışmasının Yöntemi

Çalışmaya alımdan sonra yıllık takip aşaması başlamıştır. Katılımcılar her yıl telefon viziti ve üç yılda bir yüz yüze anket, antropometrik ölçüm ve kan tetkikleri ile takibe

alındı. Yıllık takip anketleriyle hane halkının hastalık durumları (hastaneye yatışlar, yaralanma, miyokard infarktüsü (MI), angina, hipertansiyon (HT), kanser, yeni tanı diyabet, kalp yetersizliği, inme, kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS), sıtma, böbrek hastalıkları (diyaliz/nakil vb.), atriyal fibrilasyon teşhisi, kanser, astım, KOAH veya pnömoni, ölüm) sorgulandı.

3.1.7. Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Veriler

Tüm antropometrik ölçümler Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health: NIH) tarafından önerilen kılavuzlara göre yapıldı (59). Bu ölçümler ağırlık, boy, bel ve kalça ölçümü, orta üst sağ kol çevresi, sağ baldır çevresi idi. Saha ölçümlerinde spirometre, elektrokardiyografi (EKG), otomatik tansiyon aleti, kavrama dinamometresi kullanıldı. Onay veren tüm katılımcılardan PURE global protokolü gereği 10 mL'lik açlık kan örneği alındı. Kan ve idrar örnekleri santrifüjlendi ve -80°C dondurucularda saklandı. Ayrıca DNA analizi için Buffycoat elde edildi. PURE çalışma protokolünün unsurlarına ek olarak, katılımcılardan alınan kan örneklerinden lokal veri olarak kullanmak üzere hemogram ve biyokimyasal analizler (glukoz, kreatinin, AST, ALT, lipid profili, HbA1c, TSH, vitamin D) yapılarak tüm diğer ölçüm sonuçlarıyla birlikte katılımcılara bir rapor halinde ulaştırıldı.

PURE Türkiye Lipid Verileri çalışmasının tasarımı

Bu çalışmaya PURE Türkiye çalışmasının verileri eksiksiz olarak mevcut olan 4045 katılımcısı dahil edilmiş ve bu katılımcıların başlangıçtaki ve dokuzuncu yıl izlemindeki verileri analiz edildi. İncelenen veriler lipid değerleri (TK, LDL-K, HDL-K ve TG) ve statin kullanım durumlarıdır. Bu verilerden katılımcıların cinsiyetine ve kırsal ya da kentsel yerleşimine göre alt analizler yapıldı.

Katılımcıların dislipidemi profili (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve HDL-K düşüklüğü) başlangıç lipid verileri kullanılarak belirlendi. Dislipidemi tanımları Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı/Yetişkin Tedavi Paneli III'e göre yapılmıştır (21) ve şu kategorilere ayrılmıştır: hiperkolesterolemi ($TK \geq 200$ mg/dL veya $LDL-K \geq 130$ mg/dl veya statin tedavisi almak); hipertrigliseridemi ($TG > 150$ mg/dl); HDL-K düşüklüğü (tüm katılımcılar için $HDL-K < 40$ mg/dl ve cinsiyete göre; kadınlarda ≤ 50 mg/dl, erkeklerde ≤ 40 mg/dl). TK, HDL-K ve TG enzimatik

kolorimetrik yöntemle, Cobas Integra 800 analizöründe (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim) çalışılmıştır. LDL-K, Friedewald formülüne göre ($TK - (HDL-K + (TG/5))$) hesaplanmıştır.

Statin kullanım durumu, katılımcının birinci yıl başlangıç verisinde statin kullanıyor veya kullanmıyor olmasına göre değerlendirildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Sayısal değişkenler normal dağılım gösterip göstermeme durumuna göre ortalama ve standart sapma veya ortanca ve çeyrekler arası aralık (interquartile range: IQR) olarak ifade edildi ve student t-testi veya Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak verildi ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Analizler Stata v.17 ile yapıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 4056 katılımcının eksiksiz verisi olan 4045'i incelendi. Katılımcıların %60.6'sı (n: 2453) kadın idi. Yaş ortalaması 50 ± 9.1 (kadınların 49.3 ± 9.1 , erkeklerin 51.0 ± 9.1) idi.

Başlangıçta TK ve HDL-K kadınlarda erkeklere göre daha yüksek (sırasıyla TK: 208.0 ± 42.6 , 201.2 ± 44.8 , $p < 0.001$), (sırasıyla HDL-K 48.9 ± 13.7 , 39.5 ± 11.7 , $p < 0.001$) idi. TG erkeklerde kadınlara göre daha yüksek (sırasıyla 145.3 , 133.3 , $p < 0.001$) ve LDL-K her iki cinste benzerdi (E: 127.7 ± 37.8 , K: 128.6 ± 37.0 , $p = 0.183$).

Tablo 4.1: Katılımcıların başlangıçtaki lipid profilleri

	Kadın	Erkek	Toplam	p
n (%)	2453 (60.6)	1592 (39.4)	4045 (100.0)	
Yaş Ortalama (SD)	49.3 (9.1)	51.0 (9.1)	50.0 (9.1)	<0.001
Total-K, mg/dL, Ortalama (SD)	208.0 (42.6)	201.2 (44.8)	205.3 (43.6)	<0.001
LDL-K, mg/dL, Ortalama (SD)	129.2 (36.5)	127.7 (37.8)	128.6 (37.0)	0.183
HDL-K, mg/dL, Ortalama (SD)	48.9 (13.7)	39.5 (11.7)	45.2 (13.7)	<0.001
Trigliserid, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	133.3 (107.8; 170.8)	145.3 (115.3; 191.8)	138.5 (110.8; 180.5)	<0.001

Başlangıçta hiperkolesterolemisi (TK>200 mg/dl veya LDL-K>130 mg/dl veya statin alıyor olmak) olan katılımcı oranı %57.7 olup, bu durum kadınlarda erkeklere göre daha yüksekti (sırasıyla %59.5, %54.8, $p = 0.003$). TK>200 mg/dl olan katılımcı oranı %54.24 idi. LDL-K $\geq$ 190 mg/dl olan katılımcı oranı %5.5 (K: %5.7, E: %5.3, $p = 0.558$) iken, LDL-K $\geq$ 160 mg/dl olan katılımcı oranı %18.1 (K:%18.5, E:%17.5, $p = 0.417$) idi. LDL-K $\geq$ 130 mg/dl olan katılımcı oranı %45.3 (K: %45.9, E: %44.4, $p = 0.338$) idi.

Kadınlarda HDL-K $\leq$ 50 mg/dl, erkeklerde HDL-K $\leq$ 40 mg/dl olması HDL-K düşüklüğü olarak değerlendirildi. HDL-K düşüklüğü tüm katılımcılarda %58.4 (K:%58.4, E:%58.4, $p = 0.980$) oranındaydı. Tüm grupta HDL-K<40 mg/dl olan katılımcı

oranı %39.9 iken, bu durum erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti (sırasıyla %58.4, %27.8, $p<0.001$).

Hipertrigliseridemi (TG>150 mg/dl) olan katılımcı oranı %40.5 iken bu durum erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekteydi (sırasıyla %46.8, %36.4, $p<0.001$).

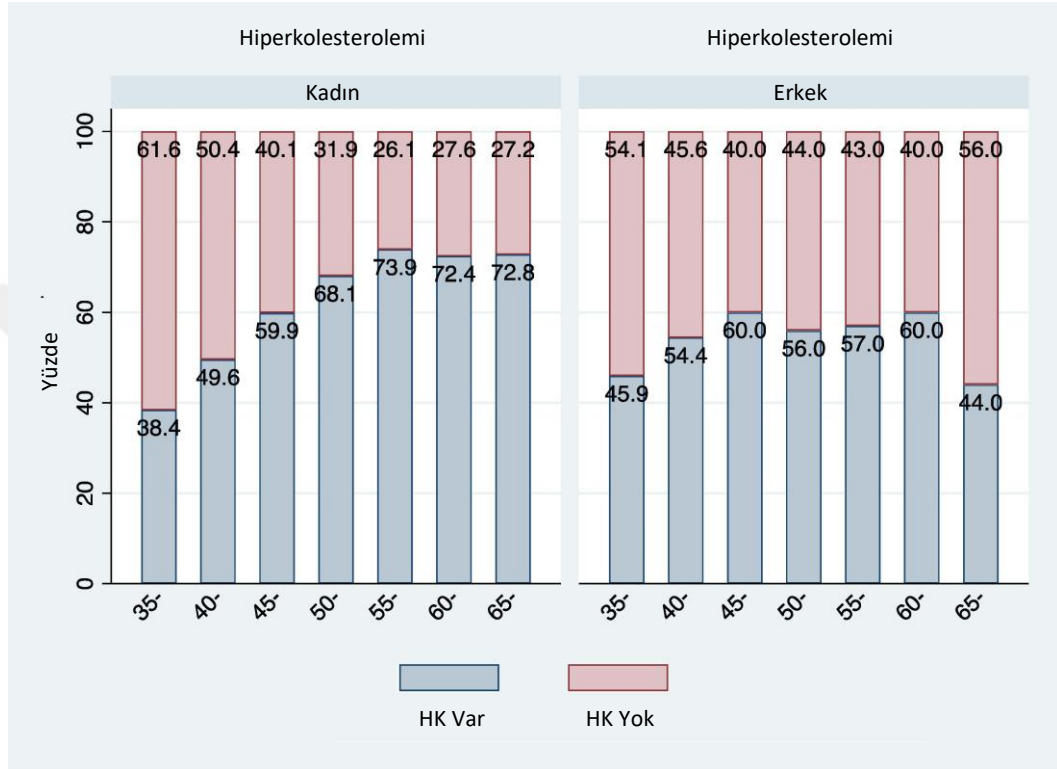
TG>500 mg/dl olan katılımcı oranı katılımcı oranı %0.4 iken bu oran erkeklerde kadınlara göre daha fazla idi (sırasıyla %0.6, %0.2, $p=0.030$)

Tablo 4.2: Katılımcıların başlangıçtaki dislipidemi profilleri

	Kadın	Erkek	Toplam	p
n (%)	2453 (60.6)	1592 (39.4)	4045 (100.0)	
Yaş				
Ortalama (SD)	49.3 (9.1)	51.0 (9.1)	50.0 (9.1)	<0.001
Hiperkolesterolemi*, n (%)	1460 (59.5)	872 (54.8)	2332 (57.7)	0.003
LDL-K $\geq$ 190 mg/dl, n (%)	140 (5.7)	84 (5.3)	224 (5.5)	0.558
LDL-K <190 mg/dl, n (%)	2313 (94.3)	1508 (94.7)	3821 (94.5)	
LDL-K $\geq$ 160 mg/dl, n (%)	453 (18.5)	278 (17.5)	731 (18.1)	0.417
LDL-K <160 mg/dl, n (%)	2000 (81.5)	1314 (82.5)	3314 (81.9)	
LDL-K $\geq$ 130 mg/dl, n (%)	1127 (45.9)	707 (44.4)	1834 (45.3)	0.338
LDL-K <130 mg/dl, n (%)	1326 (54.1)	885 (55.6)	2211 (54.7)	
LDL-K $\geq$ 100 mg/dl, n (%)	1928 (78.6)	1227 (77.1)	3155 (78.0)	0.253
LDL-K <100 mg/dl, n (%)	525 (21.4)	365 (22.9)	890 (22.0)	
LDL-K $\geq$ 70 mg/dl, n (%)	2370 (96.6)	1516 (95.2)	3886 (96.1)	0.026
LDL-K <70 mg/dl, n (%)	83 (3.4)	76 (4.8)	159 (3.9)	
LDL-K $\geq$ 55 mg/dl, n (%)	2432 (99.1)	1565 (98.3)	3997 (98.8)	0.016
LDL-K <55 mg/dl, n (%)	21 (0.9)	27 (1.7)	48 (1.2)	
HDL-K $\leq$ 40/50, n (%)	1432 (58.4)	930 (58.4)	2362 (58.4)	0.980
HDL-K $\geq$ 40 mg/dl, n (%)	1771 (72.2)	662 (41.6)	2433 (60.1)	<0.001
HDL-K <40 mg/dl, n (%)	682 (27.8)	930 (58.4)	1612 (39.9)	
TG $\leq$ 500 mg/dl, n (%)	2448 (99.8)	1582 (99.4)	4030 (99.6)	0.030
TG>500 mg/dl, n (%)	5 (0.2)	10 (0.6)	15 (0.4)	
TG $\leq$ 150 mg/dl, n (%)	1559 (63.6)	847 (53.2)	2406 (59.5)	<0.001
TG>150 mg/dl, n (%)	894 (36.4)	745 (46.8)	1639 (40.5)	

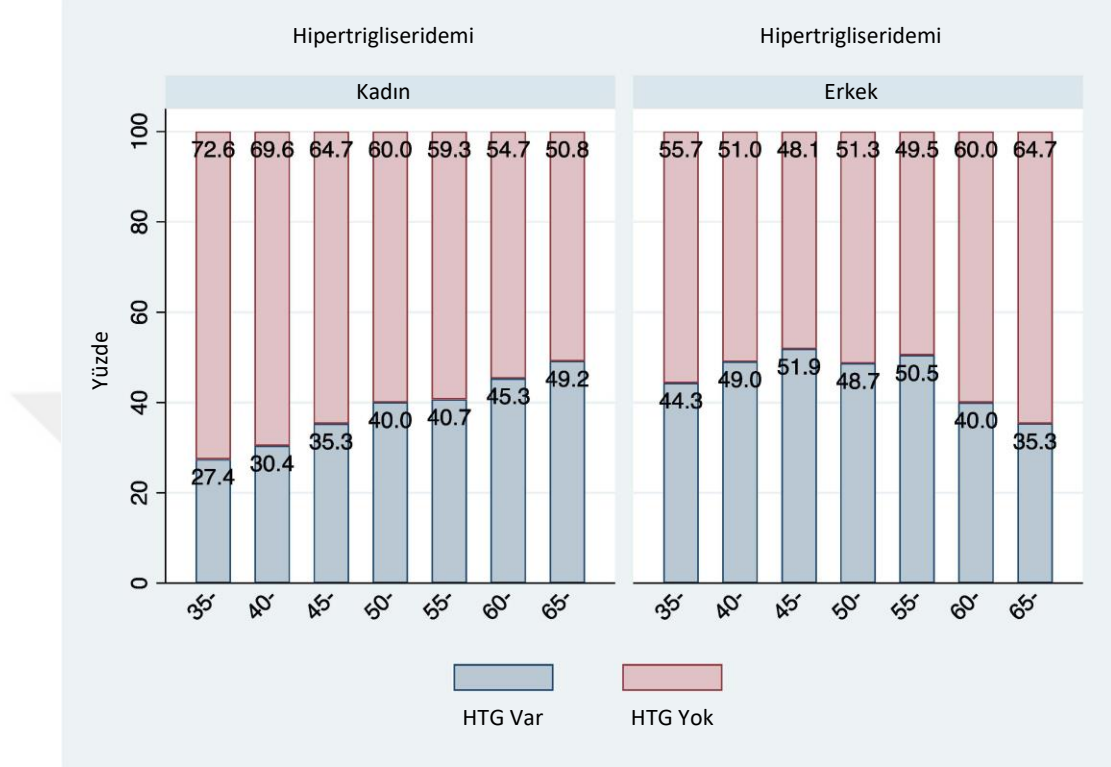
*Hiperkolesterolemi: TK>200 mg/dl veya LDL-K>130 mg/dl veya statin alıyor olmak

Yaş gruplarına göre hiperkolesterolemi değerlendirildiğinde; kadınlarda yıllar içerisinde hiperkolesteroleminin artış trendinde olduğu, bu oranın 55-60 yaş arasında %73.9 iken, 60-65 yaş arasında %72.4'e gerilediği görülmüştür. Erkeklerde ise 45-50 yaş arasında hiperkolesterolemi oranı %60 iken, 65 yaşından sonra %44'e gerilemiştir (Şekil 4.1)



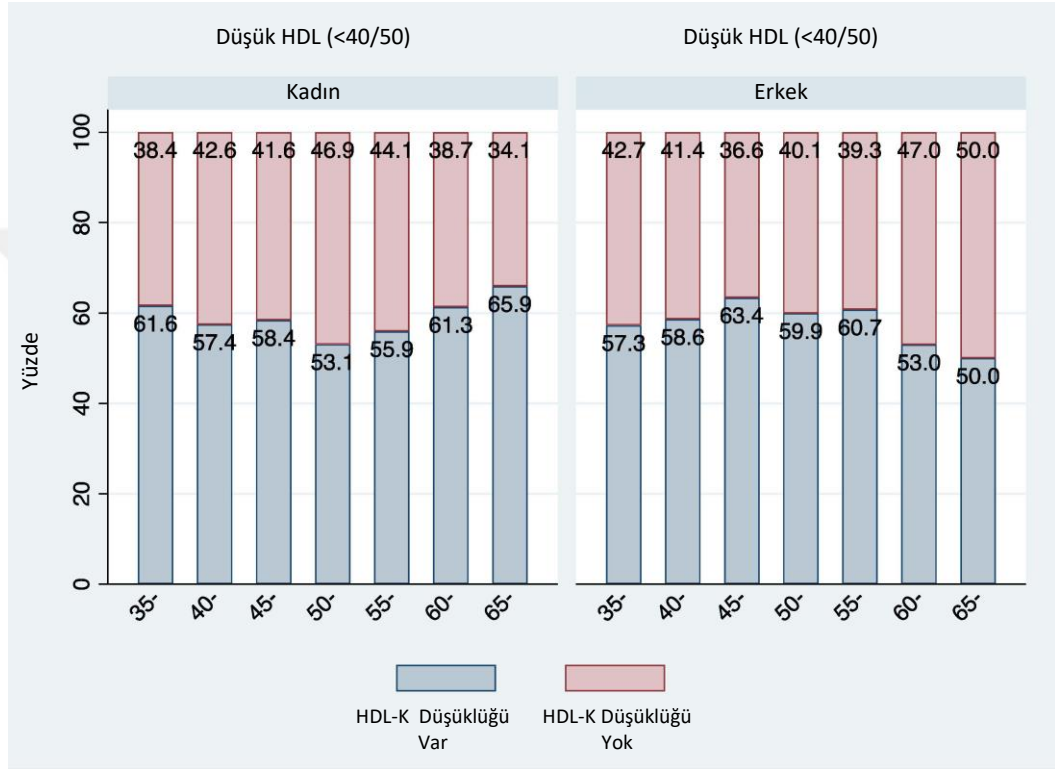
Şekil 4.1: Cinsiyet ve yaşa göre hiperkolesterolemi durumu

Yaş gruplarına göre HTG değerlendirildiğinde; kadınlarda HTG yaşla birlikte sürekli artış trendinde olup, erkeklerde ise HTG'nin 55 yaşından sonra düşüş trendine geçtiği izlenmiştir (Şekil 4.2)



Şekil 4.2: Cinsiyet ve yaşa göre hipertrigliseridemi durumu

HDL-K düşüklüğü; kadınlarda HDL-K $\leq$ 50 mg/dl, erkeklerde HDL-K $\leq$ 40 mg/dl olarak tanımlandığında, kadınlarda HDL-K düşüklüğü 35-40 yaş arası %61.6 iken erkeklerde bu yaş aralığında %57.3 idi. Altmış yaşa kadar erkeklerde HDL-K düşüklüğü kadınlara göre daha yüksek oranda görülmekteydi. Kadınlarda 60-65 yaş arasında %61.3 oranında görülen HDL-K düşüklüğü, 65 yaşından sonra %65.9'a yükselmiştir. Erkeklerde ise 55 yaşından sonra HDL-K düşüklüğü %53.0'a gerilemiştir (Şekil 4.3)



Şekil 4.3: Cinsiyet ve yaşa göre HDL-K düşüklüğü varlığı

Başlangıçtaki statin kullanım oranı tüm katılımcılarda %4 (n:200) idi. Statin kullanan katılımcıların %67'si kadındı. Yaş ortalaması %56.6 $\pm$ 7.2 (kadınların %56.5 $\pm$ 7.3, erkeklerin %56.7 $\pm$ 7.1, p=0.840) idi.

Statin kullanan katılımcıların ortalama TK, LDL-K, HDL-K değerleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksekti (sırasıyla TK: 214.7 $\pm$ 45.8, 191.5 $\pm$ 65.4, P=0.004), (sırasıyla LDL-K: 132.3 $\pm$ 38.8, 113.7 $\pm$ 51.2, p=0.005), (sırasıyla HDL-K: 47.6 $\pm$ 12.9, 39.8 $\pm$ 10.2, p<0.001)

Statin kullanan kadın ve erkeklerin TG düzeyleri benzerdi (sırasıyla 156.5,158.8, p=0.764).

Tablo 4.3: Statin kullanan bireylerin başlangıçtaki lipid profili

	Kadın	Erkek	Toplam	p
n (%)	134 (67.0)	66 (33.0)	200 (100.0)	
Yaş Ortalama (SD)	56.5 (7.3)	56.7 (7.1)	56.6 (7.2)	0.840
Total-K, mg/dL, Ortalama (SD)	214.7 (45.8)	191.5 (65.4)	207.1 (54.0)	0.004
LDL-K, mg/dL, Ortalama (SD)	132.3 (38.8)	113.7 (51.2)	126.2 (44.0)	0.005
HDL-K, mg/dL, Ortalama (SD)	47.6 (12.9)	39.8 (10.2)	45.0 (12.6)	<0.001
Trigliserid, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	156.5 (125.6; 203.8)	158.8 (123.1; 224.2)	157.3 (124.5; 210.4)	0.764

Hiperkolesterolemisi bulunan 2332 katılımcıdan 200'ü (%9) statin kullanmaktaydı.

Başlangıçta statin kullananlar arasında LDL-K $\geq$ 190 mg/dl olan katılımcı oranı %5.5 (K:%7.5, E:%1.5, p=0.08), LDL-K<100 mg/dl olan kişi oranı tüm grupta %27 (K:%20.1, E:%40.9, p=0.002) idi.

Statin kullanan bireylerin %40'ında HDL-K<40 mg/dl idi ve bu erkeklerde daha fazla idi (p<0.001).

Statin kullanan bireylerin %54.5'inde TG>150mg/dl idi, bu durum kadın ve erkeklerde benzerdi (p=0.770) (Tablo 4.4)

LDL-K $\geq$ 190 mg/dl olmasına rağmen statin kullanmayan katılımcı oranı %5.5 olup kadın ve erkeklerde benzerdi (sırasıyla %5.6, %5.4, p=0.825).

Tablo 4.4: Statin kullanan bireylerin başlangıçtaki dislipidemi profili

	Kadın	Erkek	Toplam	p
n (%)	134 (67.0)	66 (33.0)	200 (100.0)	
Yaş Ortalama (SD)	56.5 (7.3)	56.7 (7.1)	56.6 (7.2)	0.840
LDL-K $\geq$ 190 mg/dl, n (%)	10 (7.5)	1 (1.5)	11 (5.5)	0.083
LDL-K <190 mg/dl, n (%)	124 (92.5)	65 (98.5)	189 (94.5)	
LDL-K $\geq$ 160 mg/dl, n (%)	31 (23.1)	4 (6.1)	35 (17.5)	0.003
LDL-K <160 mg/dl, n (%)	103 (76.9)	62 (93.9)	165 (82.5)	
LDL-K $\geq$ 130 mg/dl, n (%)	63 (47.0)	18 (27.3)	81 (40.5)	0.007
LDL-K <130 mg/dl, n (%)	71 (53.0)	48 (72.7)	119 (59.5)	
LDL-K $\geq$ 100 mg/dl, n (%)	107 (79.9)	39 (59.1)	146 (73.0)	0.002
LDL-K <100 mg/dl, n (%)	27 (20.1)	27 (40.9)	54 (27.0)	

Tablo 4.4 (devam): Statin kullanan bireylerin başlangıçtaki dislipidemi profili

	Kadın	Erkek	Toplam	p
LDL-K $\geq$ 70 mg/dl, n (%)	132 (98.5)	59 (89.4)	191 (95.5)	0.003
LDL-K <70 mg/dl, n (%)	2 (1.5)	7 (10.6)	9 (4.5)	
LDL-K $\geq$ 55 mg/dl, n (%)	132 (98.5)	62 (93.9)	194 (97.0)	0.075
LDL-K <55 mg/dl, n (%)	2 (1.5)	4 (6.1)	6 (3.0)	
HDL-K $\leq$ 40/50, n (%)	85 (63.4)	37 (56.1)	122 (61.0)	0.315
HDL-K $\geq$ 40 mg/dl, n (%)	91 (67.9)	29 (43.9)	120 (60.0)	0.001
HDL-K <40 mg/dl, n (%)	43 (32.1)	37 (56.1)	80 (40.0)	
TG $\leq$ 500 mg/dl, n (%)	134 (100.0)	64 (97.0)	198 (99.0)	0.043
TG >500 mg/dl, n (%)	0 (0.0)	2 (3.0)	2 (1.0)	
TG $\leq$ 150 mg/dl, n (%)	60 (44.8)	31 (47.0)	91 (45.5)	0.770
TG >150 mg/dl, n (%)	74 (55.2)	35 (53.0)	109 (54.5)	

Başlangıçta katılımcıların %65'i (n:2628) kentsel bölgede, %35'i (n:1417) kırsal bölgede yaşamaktaydı. Her iki bölgede yaşayan katılımcıların yaş ortalaması benzerdi (kent:49.9 $\pm$ 9, kırsal bölge:50.3 $\pm$ 9.4, p=0.179).

Kentsel bölgelerde yaşayanlarda kırsal bölgede yaşayanlara göre TK, LDL-K ve HDL-K daha yüksekti (sırasıyla TK: 207.2 $\pm$ 42.4, 201.7 $\pm$ 45.7, p<0.001), (sırasıyla LDL-K:130.0 $\pm$ 36.4, 126.1 $\pm$ 38.1, p=0.002), (sırasıyla HDL-K: 46 $\pm$ 13.9, 43.8 $\pm$ 13.4, p<0.001). TG değerleri kentsel ve kırsal bölgedeki katılımcılarda benzerdi (sırasıyla 138.1,138.5, p=0.398).

Tablo 4.5: Kentsel ve kırsal bölgedeki katılımcıların başlangıçtaki lipid profili

	Kent	Kırsal	Toplam	P
n (%)	2628 (65.0)	1417 (35.0)	4045 (100.0)	
Yaş Ortalama (SD)	49.9 (9.0)	50.3 (9.4)	50.0 (9.1)	0.179
Total-K, mg/dL, Ortalama (SD)	207.2 (42.4)	201.7 (45.7)	205.3 (43.6)	<0.001
LDL-K, mg/dL, Ortalama (SD)	130.0 (36.4)	126.1 (38.1)	128.6 (37.0)	0.002
HDL-K, mg/dL, Ortalama (SD)	46.0 (13.9)	43.8 (13.4)	45.2 (13.7)	<0.001
Trigliserid, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	138.1 (110.8; 180.5)	138.5 (108.5; 179.8)	138.5 (110.8; 180.5)	0.398

Kentsel bölgede yaşayanlarda hiperkolesterolemi oranı kırsal bölgede yaşayanlara göre daha fazla idi (sırasıyla %61.0, %51.4, p<0.001).

Kentsel bölgede yaşayanlarda LDL-K $\geq$ 190 mg/dl olan katılımcı oranı %5.7 iken kırsal bölgede bu oran %5.2 idi (p=0.520). (Tablo 4.6)

Kentsel bölgede yaşayanlarda LDL-K $\geq$ 160 mg/dl (kent: %18.9, kırsal: %16.4, p=0.048), LDL-K $\geq$ 130 mg/dl (kent: %47.7, kırsal: %40.9, p<0.001) olma oranı kırsal bölgede yaşayanlara göre daha fazla idi.

Hipertrigliseridemi oranı kentsel ve kırsal bölgede yaşayanlarda benzerdi (sırasıyla %40.8,%39.9, p=0.584).

Tablo 4.6: Kentsel ve kırsal bölgedeki katılımcıların başlangıçtaki dislipidemi profili

	Kent	Kırsal	Toplam	p
n (%)	2628 (65.0)	1417 (35.0)	4045 (100.0)	
Yaş Ortalama (SD)	49.9 (9.0)	50.3 (9.4)	50.0 (9.1)	0.179
Hiperkolesterolemi*, n (%)	1604 (61.0)	728 (51.4)	2332 (57.7)	<0.001
LDL-K $\geq$ 190 mg/dl, n (%)	150 (5.7)	74 (5.2)	224 (5.5)	0.520
LDL-K <190 mg/dl, n (%)	2478 (94.3)	1343 (94.8)	3821 (94.5)	
LDL-K $\geq$ 160 mg/dl, n (%)	498 (18.9)	233 (16.4)	731 (18.1)	0.048
LDL-K <160 mg/dl, n (%)	2130 (81.1)	1184 (83.6)	3314 (81.9)	
LDL-K $\geq$ 130 mg/dl, n (%)	1254 (47.7)	580 (40.9)	1834 (45.3)	<0.001
LDL-K <130 mg/dl, n (%)	1374 (52.3)	837 (59.1)	2211 (54.7)	
LDL-K $\geq$ 100 mg/dl, n (%)	2083 (79.3)	1072 (75.7)	3155 (78.0)	0.008
LDL-K <100 mg/dl, n (%)	545 (20.7)	345 (24.3)	890 (22.0)	
LDL-K $\geq$ 70 mg/dl, n (%)	2531 (96.3)	1355 (95.6)	3886 (96.1)	0.285
LDL-K <70 mg/dl, n (%)	97 (3.7)	62 (4.4)	159 (3.9)	
LDL-K $\geq$ 55 mg/dl, n (%)	2599 (98.9)	1398 (98.7)	3997 (98.8)	0.506
LDL-K <55 mg/dl, n (%)	29 (1.1)	19 (1.3)	48 (1.2)	
HDL $\leq$ 40/50, n (%)	1477 (56.2)	885 (62.5)	2362 (58.4)	<0.001
HDL-K $\geq$ 40 mg/dl, n (%)	1650 (62.8)	783 (55.3)	2433 (60.1)	
HDL-K<40 mg/dl, n (%)	978 (37.2)	634 (44.7)	1612 (39.9)	<0.001
TG $\leq$ 500 mg/dl, n (%)	2621 (99.7)	1409 (99.4)	4030 (99.6)	0.137
TG>500 mg/dl, n (%)	7 (0.3)	8 (0.6)	15 (0.4)	
TG $\leq$ 150 mg/dl, n (%)	1555 (59.2)	851 (60.1)	2406 (59.5)	0.584
TG>150 mg/dl, n (%)	1073 (40.8)	566 (39.9)	1639 (40.5)	

Statin kullanan katılımcılarda kentsel bölgelerde yaşayanlarda kırsal bölgede yaşayanlara göre TK, LDL-K daha düşüktü (sırasıyla TK: 201.0 $\pm$ 46.7, 223.5 $\pm$ 67.9, p=0.009), (sırasıyla LDL-K:121.7 $\pm$ 38.1, 138.3 $\pm$ 55.8, p=0.017) idi. TG ve HDL-K değerleri kentsel ve kırsal bölgede benzerdi (sırasıyla TG: 153.5, 160.3, p=0.141), (sırasıyla HDL-K: 45.7 $\pm$ 12.9, 43.2 $\pm$ 11.8, p=0.207).

Tablo 4.7: Kentsel ve kırsal bölgede statin kullanan katılımcıların başlangıçtaki lipid profili

	Kent	Kırsal	Toplam	p
n (%)	146 (73.0)	54 (27.0)	200 (100.0)	
Yaş <i>Ortalama (SD)</i>	49.9 (9.0)	50.3 (9.4)	50.0 (9.1)	0.179
Total-K, mg/dL, <i>Ortalama (SD)</i>	201.0 (46.7)	223.5 (67.9)	207.1 (54.0)	0.009
LDL-K, mg/dL, <i>Ortalama (SD)</i>	121.7 (38.1)	138.3 (55.8)	126.2 (44.0)	0.017
HDL-K, mg/dL, <i>Ortalama (SD)</i>	45.7 (12.9)	43.2 (11.8)	45.0 (12.6)	0.207
Trigliserid, mg/dL, <i>Medyan (Min-Maks)</i>	153.5 (123.3; 200.4)	160.3 (137.2; 246.7)	157.3 (124.5; 210.4)	0.141

Başlangıçta statin kullananlar arasında LDL-K $\geq$ 190 mg/dl olan katılımcı oranı kırsal bölgede %11.1 iken kentsel bölgede yaşayanlarda %3.4 idi (p=0.034)

Statin kullanan ve LDL-K<100 mg/dl olan katılımcı oranı kentsel ve kırsal bölgede yaşayan bireylerde benzerdi (sırasıyla %28.8, %22.2, p=0.355).

Tablo 4.8: Kent ve kırsal bölgedeki statin kullanan katılımcıların başlangıçtaki dislipidemi profili

	Kent	Kırsal	Toplam	p
n (%)	146 (73.0)	54 (27.0)	200 (100.0)	
Yaş <i>Ortalama (SD)</i>	49.9 (9.0)	50.3 (9.4)	50.0 (9.1)	0.179
LDL-K $\geq$ 190 mg/dl, n (%)	5 (3.4)	6 (11.1)	11 (5.5)	0.034
LDL-K <190 mg/dl, n (%)	141 (96.6)	48 (88.9)	189 (94.5)	
LDL-K $\geq$ 160 mg/dl, n (%)	24 (16.4)	11 (20.4)	35 (17.5)	0.516
LDL-K <160 mg/dl, n (%)	122 (83.6)	43 (79.6)	165 (82.5)	
LDL-K $\geq$ 130 mg/dl, n (%)	53 (36.3)	28 (51.9)	81 (40.5)	0.047
LDL-K <130 mg/dl, n (%)	93 (63.7)	26 (48.1)	119 (59.5)	
LDL-K $\geq$ 100 mg/dl, n (%)	104 (71.2)	42 (77.8)	146 (73.0)	0.355
LDL-K <100 mg/dl, n (%)	42 (28.8)	12 (22.2)	54 (27.0)	
LDL-K $\geq$ 70 mg/dl, n (%)	137 (93.8)	54 (100.0)	191 (95.5)	0.062
LDL-K <70 mg/dl, n (%)	9 (6.2)	0 (0.0)	9 (4.5)	
LDL-K $\geq$ 55 mg/dl, n (%)	140 (95.9)	54 (100.0)	194 (97.0)	0.130
LDL-K <55 mg/dl, n (%)	6 (4.1)	0 (0.0)	6 (3.0)	
HDL-K $\leq$ 40/50, n (%)	86 (58.9)	36 (66.7)	122 (61.0)	0.318
TG $\leq$ 500 mg/dl, n (%)	145 (99.3)	53 (98.1)	198 (99.0)	0.462
TG>500 mg/dl, n (%)	1 (0.7)	1 (1.9)	2 (1.0)	
TG $\leq$ 150 mg/dl, n (%)	71 (48.6)	20 (37.0)	91 (45.5)	0.144
TG>150 mg/dl, n (%)	75 (51.4)	34 (63.0)	109 (54.5)	

Dokuzuncu yıl eksiksiz verilerine ulaşabildiğimiz katılımcı sayısı 2568 idi. Tüm katılımcıların %63,4'ü (n:1627) kadın, %36,6'sı (n:941) erkekti. Tüm grubun yaş ortalaması 58.2 ± 8.9 , kadınların yaş ortalaması 57.5 ± 8.8 , erkeklerin yaş ortalaması 59.4 ± 8.9 idi (Tablo 4.9).

Dokuzuncu yıl tüm katılımcıların TK, LDL-K, HDL-K, TG değerleri sırasıyla (200.5, 122.4, 45.0, 133.0) idi. TK, HDL-K ve LDL-K ortalaması kadınlarda erkeklere göre daha yüksekti (sırasıyla TK: 206.0, 189.0, $p < 0.001$), (sırasıyla LDL-K 125.8, 117.0, $p < 0.001$), (sırasıyla HDL-K 49.0, 40.0, $p < 0.001$). Dokuzuncu yılda TG değerleri her iki cinsiyette benzerdi (K:133.0, E:134.5, $p = 0.799$).

Tablo 4.9: Katılımcıların 9. yıl lipid profili

	Kadın	Erkek	Toplam	p
n (%)	1627 (63.4)	941 (36.6)	2568 (100.0)	
Yaş Ortalama (SD)	57.5 (8.8)	59.4 (8.9)	58.2 (8.9)	<0.001
Total-K, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	206.0 (180.0; 234.0)	189.0 (167.0; 218.8)	200.5 (174.0; 228.0)	<0.001
LDL-K, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	125.8 (104.6; 148.2)	117.0 (96.6; 142.3)	122.4 (101.0; 145.8)	<0.001
HDL-K, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	49.0 (41.0; 57.0)	40.0 (34.0; 47.0)	45.0 (38.0; 55.0)	<0.001
Trigliserid, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	133.0 (97.0; 187.0)	134.5 (95.0; 192.8)	133.0 (97.0; 189.0)	0.799

LDL-K ≥ 190 mg/dl olan katılımcı oranı %4.4 (K: %5.2, E: %3.1, $p = 0.011$) iken, LDL-K ≥ 160 mg/dl olan katılımcı oranı %15.5 (K: %17.8, E: %11.5, $p < 0.001$) idi. LDL-K ≥ 130 mg/dl olan katılımcı oranı %41,4 (K: %44.9, E: %35.4, $p < 0.001$) idi.

Kadınlarda HDL-K < 50 mg/dl, erkeklerde HDL-K < 40 mg/dl olması HDL-K düşüklüğü olarak değerlendirildi. HDL-K düşüklüğü katılımcıların %53.5'inde (K: %54.8, E: %51.3, $p = 0.087$) idi.

Tablo 4.10: Katılımcıların 9. yıl dislipidemi profili

	Kadın	Erkek	Toplam	p
n (%)	1627 (63.4)	941 (36.6)	2568 (100.0)	
Yaş Ortalama (SD)	57.5 (8.8)	59.4 (8.9)	58.2 (8.9)	<0.001
LDL-K $\geq$ 190 mg/dl, n (%)	85 (5.2)	29 (3.1)	114 (4.4)	0.011
LDL-K <190 mg/dl, n (%)	1542 (94.8)	912 (96.9)	2454 (95.6)	
LDL-K $\geq$ 160 mg/dl, n (%)	289 (17.8)	108 (11.5)	397 (15.5)	<0.001
LDL-K <160 mg/dl, n (%)	1338 (82.2)	833 (88.5)	2171 (84.5)	
LDL-K $\geq$ 130 mg/dl, n (%)	730 (44.9)	333 (35.4)	1063 (41.4)	<0.001
LDL-K <130 mg/dl, n (%)	897 (55.1)	608 (64.6)	1505 (58.6)	
LDL-K $\geq$ 100 mg/dl, n (%)	1294 (79.5)	668 (71.0)	1962 (76.4)	<0.001
LDL-K <100 mg/dl, n (%)	333 (20.5)	273 (29.0)	606 (23.6)	
LDL-K $\geq$ 70 mg/dl, n (%)	1568 (96.4)	884 (93.9)	2452 (95.5)	0.004
LDL-K <70 mg/dl, n (%)	59 (3.6)	57 (6.1)	116 (4.5)	
LDL-K $\geq$ 55 mg/dl, n (%)	1607 (98.8)	920 (97.8)	2527 (98.4)	0.051
LDL-K <55 mg/dl, n (%)	20 (1.2)	21 (2.2)	41 (1.6)	
HDL-K $\leq$ 40/50, n (%)	892 (54.8)	483 (51.3)	1375 (53.5)	0.087
TG $\leq$ 150 mg/dl, n (%)	973 (59.8)	553 (58.8)	1526 (59.4)	0.628
TG>150 mg/dl, n (%)	654 (40.2)	387 (41.2)	1041 (40.6)	
TG $\leq$ 500 mg/dl, n (%)	1614 (99.2)	925 (98.4)	2539 (98.9)	0.061
TG>500 mg/dl, n (%)	13 (0.8)	15 (1.6)	28 (1.1)	

Dokuzuncu yıldaki statin kullanım oranı tüm katılımcılarda %6 (n:163) idi. Statin kullanan katılımcıların %66.9'u kadındı. Statin kullanan katılımcıların ortalama yaşı 62.0 ± 7.5 olup her iki cinsiyette de yaş benzerdi (K: 62.2 ± 7.8 , E: 61.7 ± 7.1 , $p=0.742$). Statin kullanan kadınların TK, LDL-K, HDL-K, TG düzeyleri erkeklere göre daha yüksekti (sırasıyla TK:189.0, 156.0, $p<0.001$), (sırasıyla LDL-K:107.6, 83.6, $p=0.006$), (sırasıyla HDL-K 47.0, 42.5, $p=0.003$), (sırasıyla TG: 152.0,126.0, $p=0.007$).

Tablo 4.11: Statin kullanan katılımcıların 9. yıl lipid profili

	Kadın	Erkek	Toplam	P
n (%)	109 (66.9)	54 (33.1)	163 (100.0)	
Yaş Ortalama (SD)	62.2 (7.8)	61.7 (7.1)	62.0 (7.5)	0.742
Total-K, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	189.0 (159.0; 222.0)	156.0 (137.5; 180.5)	175.0 (145.0; 214.0)	<0.001
LDL-K, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	107.6 (79.9; 137.3)	83.6 (69.6; 102.4)	95.0 (76.2; 132.0)	0.003
HDL-K, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	47.0 (38.5; 53.5)	42.5 (34.0; 47.5)	45.0 (37.0; 53.0)	0.003
Trigliserid, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	152.0 (111.5; 223.5)	126.0 (95.0; 171.5)	143.0 (105.0; 205.0)	0.007

Statin kullananlar arasında LDL-K<100 mg/dl olan kişi oranı tüm grupta %53.4 (K:%43.1, E:%74.1, p<0.001) idi. Statin kullanan bireylerin %60.1'inde HDL-K düşüklüğü mevcuttu, bu durum kadınlarda erkeklere göre daha fazlaydı (sırasıyla 66.1, 48.1, p=0.028). Statin kullanan bireylerin %44.8'inde TG>150mg/dl idi, bu durum kadınlarda erkeklere göre daha fazlaydı (%50.5, %33.3, p=0.039). (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: Statin kullanan katılımcıların 9. yıl Dislipidemi profili

	Kadın	Erkek	Toplam	P
n (%)	109 (66.9)	54 (33.1)	163 (100.0)	
Yaş Ortalama (SD)	62.2 (7.8)	61.7 (7.1)	62.0 (7.5)	0.742
LDL-K ≥190 mg/dl, n (%)	5 (4.6)	1 (1.9)	6 (3.7)	0.383
LDL-K <190 mg/dl, n (%)	104 (95.4)	53 (98.1)	157 (96.3)	
LDL-K ≥160 mg/dl, n (%)	14 (12.8)	1 (1.9)	15 (9.2)	0.022
LDL-K <160 mg/dl, n (%)	95 (87.2)	53 (98.1)	148 (90.8)	
LDL-K ≥130 mg/dl, n (%)	33 (30.3)	9 (16.7)	42 (25.8)	0.062
LDL-K <130 mg/dl, n (%)	76 (69.7)	45 (83.3)	121 (74.2)	
LDL-K ≥100 mg/dl, n (%)	62 (56.9)	14 (25.9)	76 (46.6)	<0.001
LDL-K <100 mg/dl, n (%)	47 (43.1)	40 (74.1)	87 (53.4)	
LDL-K ≥70 mg/dl, n (%)	92 (84.4)	41 (75.9)	133 (81.6)	0.189
LDL-K <70 mg/dl, n (%)	17 (15.6)	13 (24.1)	30 (18.4)	
LDL-K ≥55 mg/dl, n (%)	102 (93.6)	49 (90.7)	151 (92.6)	0.514
LDL-K <55 mg/dl, n (%)	7 (6.4)	5 (9.3)	12 (7.4)	
HDL≤40/50, n (%)	72 (66.1)	26 (48.1)	98 (60.1)	0.028
TG≤150 mg/dl, n (%)	54 (49.5)	36 (66.7)	90 (55.2)	0.039
TG>150 mg/dl, n (%)	55 (50.5)	18 (33.3)	73 (44.8)	
TG≤500 mg/dl, n (%)	109 (100.0)	53 (98.1)	162 (99.4)	0.154
TG>500 mg/dl, n (%)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)	

Statin kullanan katılımcıların dokuzuncu yıl takiplerinde kentsel ve kırsal bölgede yaşayanlarda TK, LDL-K, TG ve HDL-K değerleri benzerdi. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13: Kentsel ve kırsal bölgede statin kullanan katılımcıların lipid profili (9.yıl)

	Kent	Kırsal	Toplam	p
n (%)	111 (68.1)	52 (31.9)	163 (100.0)	
Yaş Ortalama (SD)	61.8 (7.4)	62.5 (7.8)	62.0 (7.5)	0.593
Total-K, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	175.0 (144.0; 214.0)	176.0 (149.5; 215.5)	175.0 (145.0; 214.0)	0.923
LDL-K, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	94.4 (75.4; 133.2)	96.1 (77.8; 131.2)	95.0 (76.2; 132.0)	0.892
HDL-K, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	45.0 (37.0; 53.0)	46.0 (38.0; 54.0)	45.0 (37.0; 53.0)	0.481
Trigliserid, mg/dL, Medyan (Min-Maks)	147.0 (104.0; 210.0)	135.5 (105.0; 200.0)	143.0 (105.0; 205.0)	0.284

Statin kullanan ve LDL-K<100 mg/dl olan katılımcı oranı kentsel ve kırsal bölgede yaşayan bireylerde benzerdi (sırasıyla %54.1, %51.9, p=0.799).

Tablo 4.14: Kentsel ve kırsal bölgede statin kullanan katılımcıların dislipidemi profili (9.yıl)

	Kent	Kırsal	Toplam	p
n (%)	111 (68.1)	52 (31.9)	163 (100.0)	
Yaş Ortalama (SD)	61.8 (7.4)	62.5 (7.8)	62.0 (7.5)	0.593
LDL-K ≥190 mg/dl, n (%)	5 (4.5)	1 (1.9)	6 (3.7)	0.415
LDL-K <190 mg/dl, n (%)	106 (95.5)	51 (98.1)	157 (96.3)	
LDL-K ≥160 mg/dl, n (%)	13 (11.7)	2 (3.8)	15 (9.2)	0.105
LDL-K <160 mg/dl, n (%)	98 (88.3)	50 (96.2)	148 (90.8)	
LDL-K ≥130 mg/dl, n (%)	29 (26.1)	13 (25.0)	42 (25.8)	0.878
LDL-K <130 mg/dl, n (%)	82 (73.9)	39 (75.0)	121 (74.2)	
LDL-K ≥100 mg/dl, n (%)	51 (45.9)	25 (48.1)	76 (46.6)	0.799
LDL-K <100 mg/dl, n (%)	60 (54.1)	27 (51.9)	87 (53.4)	
LDL-K ≥70 mg/dl, n (%)	89 (80.2)	44 (84.6)	133 (81.6)	0.496
LDL-K <70 mg/dl, n (%)	22 (19.8)	8 (15.4)	30 (18.4)	
LDL-K ≥55 mg/dl, n (%)	103 (92.8)	48 (92.3)	151 (92.6)	0.912
LDL-K <55 mg/dl, n (%)	8 (7.2)	4 (7.7)	12 (7.4)	
HDL-K ≤ 40/50, n (%)	64 (57.7)	34 (65.4)	98 (60.1)	0.348
TG ≤150 mg/dl, n (%)	58 (52.3)	32 (61.5)	62.0 (7.5)	0.266
TG >150 mg/dl, n (%)	53 (47.7)	20 (38.5)	73 (44.8)	
TG ≤500 mg/dl, n (%)	110 (99.1)	52 (100.0)	162 (99.4)	0.492
TG >500 mg/dl, n (%)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)	

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ülkemizdeki 35-70 yaş arası kişilerin lipid profilleri ve statin kullanım oranları belirlenmiştir. Dislipidemi tanımlaması kişilerin risk kategorisine göre özellikle LDL-K açısından bakıldığında oldukça karmaşık ve net olmayan bir tanımlama olmasına rağmen genel tabloyu somut bir şekilde ortaya koyabilecek bir ifade olduğu için bu çalışmada dislipidemi profilimiz de analiz edilmiştir. Ülkemizde 35-70 yaş arasında her on kişinin altısında hiperkolesterolemi, dördünde hipertrigliseridemi ve HDL-K düşüklüğü olduğu görülmüştür. Kardiyovasküler korumada en etkin farmakolojik yöntemlerden birisi olan statini, ortalama yaşı 50 olan bu popülasyonumuzdaki 100 kişiden 96'sı kullanmamaktadır.

Toplunun lipid profilinin belirlenmesi ile kardiyovasküler olayların en önemli risk faktörlerinden biri olan dislipidemiye daha erken farketmek ve buna yönelik tedbirler almak ülkelerin sağlık politikalarını düzenlemesinde oldukça önemlidir. Bu nedenle gerek dünyada gerekse ülkemizde dislipidemi türleri ve buna sebep olan nedenlerle ilişkili olarak çalışmalar yapılmıştır.

Walli-Attai ve arkadaşlarının kadınlar ve erkeklerdeki kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini araştırdıkları PURE çalışmasında dünya genelinde 119.799 kadın ve 82.773 erkek katılımcıdan kadınların ortalama TK, LDL-K ve HDL-K'un erkeklere göre daha yüksek olduğu, TG değerinin ise daha düşük olduğu izlenmiştir (sırasıyla TK: 214.5, 202.8), (sırasıyla LDL-K:124.8,120.9), (sırasıyla HDL-K:50.7, 46.8) (sırasıyla TG: 149.6, 167.2) (60). PURE Türkiye kohortunda bu durum TK, HDL-K ve TG için benzer olup, ancak LDL-K'de başlangıçta her iki cinsiyet için benzerdi. Salim Yusuf ve arkadaşlarının ülkelerin gelişmişlik durumuna göre kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin etkisini araştırdığı PURE çalışmasında yüksek gelirli, orta gelirli ve düşük gelirli ülkelerde lipid profilleri analiz edilmiş ve (TK: sırasıyla 206,

191, 179 mg/dl), (LDL-K: sırasıyla 128, 117, 124), (HDL-K: sırasıyla 54, 46, 46) olduğu görülmüştür (61). Ülkemiz orta gelirli ülkeler kategorisinde olup lipid profilimiz bu kategorideki ülkelere göre daha yüksek saptanmıştır. Ülkemizdeki ortalama TK ve LDL-K değeri yüksek gelirli ülkeler bandına yakın olup, HDL-K ortalamamız kendi grubumuzdaki ülkelerle benzerdi. Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi olarak bilinen NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), Amerikan halkının sağlık durumunu ve beslenme alışkanlıklarını anlamak, epidemiyolojik veriler toplamak ve bu verilere dayalı olarak sağlık politikaları oluşturmaktadır. NHANES verilerinde beyaz Amerikalıların 1999'dan 2018'e kadar lipid profillerinin incelendiği çalışmada bizim çalışmamızla aynı yılda alınan kohortunun ortalama TK 196.8 mg/dl, TG 113.5 mg/dl, LDL-K 117.2 mg/dl, HDL-K 51.8 mg/dl olarak saptanmıştır. Ülkemizde TK, LDL-K, TG değerleri beyaz Amerikalılara göre daha yüksekken, HDL-K değerleri ise onlardan daha düşük bulundu. NHANES'in dokuzuncu yıl verilerinde bu değerler TK:192.7 mg/dl, TG:93.9 mg/dl, LDL-K:113.3 mg/dl, HDL-K: 56.4 mg/dl olarak saptanmıştır (62). Ülkemizin dokuzuncu yıl verisinde başlangıca göre TK- LDL-K, TG düzeylerinde her ne kadar düşüş olsa da NHANES ortalamasının üzerinde bulunmuştur. Beyaz Amerikalılarda dokuz yıllık takipte HDL-K 51.8 mg/dl'den 56.4 mg/dl'ye yükselirken, ülkemizde HDL-K seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmayıp 45.0 mg/dl'dir. NHANES hiperkolesterolemi tanımını $TK \geq 200$ mg/dl veya statin alıyor olmak olarak tanımlarken, PURE Türkiye Lipid Çalışması'nda hiperkolesterolemi tanımı $TK \geq 200$ mg/dl veya $LDL \geq 130$ mg/dl veya statin alıyor olmak olarak tanımlamıştır. NHANES tanımlamasına göre PURE Türkiye kohortunda hiperkolesterolemi oranı %54.24 olup kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmektedir (63). NHANES ve PURE Kohortları birbirlerinden biraz farklıdır. NHANES belirli yıllarda >20 yaş üzeri erişkinlerin dahil edildiği bir kohorttur. Her kohortta aynı yaş aralığında farklı kişiler alınmaktadır. Bizim kohortumuz ise aynı katılımcılardan oluşur, bu kişilerin uzun dönem takipleri ile izlem yapılır. Bu nedenle NHANES çalışmasındaki dokuzuncu yıl verileri ile PURE Türkiye kohortunun dokuzuncu yıl verileri karşılaştırıldığında grubumuzdaki kohortun başlangıca göre dokuz yıl daha yaşlı bireyleri içerdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer bu yaş farkı ve yıllar içerisinde katılımcı sayısındaki

azalmanın getireceği etki unutulmadan değerlendirilecek olursa daha doğru bir yaklaşım olur.

Avrupa'nın 1980'den 2018'e lipid profilinin incelendiği çalışmalarda Doğu ve Batı Avrupa arasında ciddi farklılıklar gözlenmektedir. Doğu Avrupa'da 1980 yılı izleminde ortalama TK (erkek: 218 mg/dl, kadın: 221 mg/dl) iken Batı Avrupa'da ortalama TK (erkek: 230 mg/dl, kadın: 229 mg/dl) idi. 2018 yılı izleminde ise Doğu Avrupa'da ortalama TK (erkek: 192 mg/dl, kadın: 194 mg/dl) iken Batı Avrupa'da ortalama TK (erkek: 186 mg/dl, kadın: 191 mg/dl) olup, Batı Avrupa'da yıllar içinde ciddi bir düşüş olduğu saptanmıştır. Ülkemizin dokuzuncu yıl verileri Doğu Avrupa'nın 2018 verileri karşılaştırıldığında ülkemizde kadınlarda ortalama TK Doğu Avrupa'ya kıyasla daha yüksek iken, erkeklerde TK'nın daha düşük olduğu görülmüştür (64).

Türkiye'de yapılmış büyük ölçekli "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı" (TEKHARF) çalışması ülkemizde geniş bir topluluğun lipid profilini inceleyen ve yıllar içindeki değişimini izleyen en önemli çalışmalardan biridir (65). Bu çalışmanın verilerine göre 1990 yılında bakılan Türkiye kohortunda yirmili yaşlardan itibaren dekadlar halinde incelenen TK seviyeleri 50-59 yaş ortalamasındaki erkeklerde 189 mg/dl, kadınlarda 204 mg/dl idi (66). 2001- 2002 yıllarında TEK HARF çalışmasının uzun dönem sonuçlarında ortalama TK düzeyleri erkeklerde 186 mg/dl, kadınlarda 195 mg/dl bulundu. Yaş gruplarına göre katmanlı değerlendirme yapılan bu çalışmada TK'ün erkeklerde 60 yaşa kadar artma eğiliminde olduğu sonrasında düşüşe geçtiği, kadınlarda ise 70 yaştan sonra TK değerinde azalma görülmeye başlandığı gösterilmiştir. TG ise erkeklerde 50 yaşa kadar artış eğiliminde olup sonrasında azalırken kadınlarda bu 70 yaşta gerçekleşmiştir (66).

Dislipidemi açısından çalışmalar arasında alınan sınır değerlerde bazı heterojeniteler mevcuttur. Biz çalışmamızda hiperkolesterolemi tanımında $TK \geq 200$ mg/dl veya $LDL-K \geq 130$ mg/dl veya statin kullanıyor olmak şeklinde tanımladık. Bu tanımlamaya göre ülkemizde 2008 yılında hiperkolesterolemi oranı %57.7 olup kadınlarda (%59.5) erkeklere (%54.8) göre daha yüksek oranda idi. Sadece $LDL-K \geq 130$ mg/dl olan katılımcı oranımız tüm grupta %45.3, kadınlarda %45.9, erkeklerde ise %44.4 idi. 2014 yılında TEK HARF çalışmasının verilerine göre 50-59 yaş grubu kadınların

%51.5'inde, erkeklerin %38.2'sinde LDL-K > 130 mg/dl saptanmıştır. Her iki çalışmada da kadın sayısının ön planda olduğu göz önünde bulundurularak LDL-K $\geq$ 130 mg/dl olma oranı kadınlarda her iki çalışmada da erkeklere göre daha yüksek görülmekteydi.

PURE Suudi Arabistan kohortunda hiperkolesterolemi tanımı TK > 200 mg/dl ve LDL-K $\geq$ 130 mg/dl olması olup; bu durum tüm popülasyonda %32.1 görülürken, erkeklerde %31.2, kadınlarda %32.7 oranında görülmekteydi ve iki grup birbirine benzerdi (67).

PURE Kolombiya kohortunda dislipidemi; tüm lipidlerin optimum değerlerinin dışında en az bir değere sahip olması şeklinde tanımlanmıştır. Buna göre toplumda dislipidemi oranı %87.7 olup, bu durumun elli yaşından büyük, erkek, kırsal kesimde yaşayan, ekonomik olarak zayıf ve eğitim durumu düşük olan bireylerde daha fazla olduğu görülmüştür (68). Bizim kohortumuzda aksine kentsel bölgede yaşayan bireylerde HK daha fazla görülmekteydi.

Bu çalışmada risk profiline göre bir değerlendirme yapılmadığı için LDL-K değerlerinin yüksek veya normal olduğunu söylemek mümkün değil ancak tüm yaş gruplarında LDL $\geq$ 190 olması ciddi hiperkolesterolemi olarak kabul edilir ve bu ailevi hiperkolesterolemi (AH) kriterlerinden birisidir (69). AH, çok yüksek kolesterol seviyeleri ile karakterize olan erken ASKVH gelişmesine yol açan bir hastalıktır. Dünyadaki sıklığı homozigotlarda 1/1.000.000 iken, heterozigot formunda 1/500 olarak görülmektedir (70). Türkiye'de Heterozigot AH prevalansının 1/200 olduğu tahmin edilmektedir. Aslında hiç de az olmayan bu durum nedeniyle >20 yaş erişkinlerde açlık LDL-K düzeyi $\geq$ 190 mg/dl veya nonHDL-K $\geq$ 220 mg/dl ise AH'den kuşulanılmalıdır (71).

Bu nedenle ülkemizdeki LDL-K $\geq$ 190 mg/dl oranı önem taşımaktadır. PURE Türkiye başlangıç lipid analizinde LDL-K $\geq$ 190 mg/dl olma oranını %5,5 olarak gördük ve bu durum kadınlar ve erkeklerde benzerdi (sırasıyla %5,7, %5,3, p=0.558) idi. Dokuzuncu yıla baktığımızda tüm katılımcıların %4,4'ünde LDL-K $\geq$ 190 mg/dl olup, kadınlarda (%5.2) erkeklere (%3.1) göre daha fazla görülmekteydi.

Başlangıçta statin alan kadınların %7.5'inde, erkeklerin %1,5'inde LDL-K $\geq$ 190 mg/dl idi. Dokuzuncu yılda takipte kalan katılımcılarda bu oran kadınlarda (%4,6) erkeklerden (%1.9) daha fazla idi.

Kılavuzlar hedef LDL-K değerlerini kişilerin sahip olduğu risk faktörlerine göre belirlemektedirler. Bu çalışmada katılımcıların risk durumları incelenmediği için hedef LDL-K açısından yorum yapamamak da belirli LDL-K seviyelerine ulaşan kişi oranını görebilmekteyiz. Statin alarak LDL-K<100 mg/dl değerine her beş kadından biri ulaşırken, erkeklerden her beş kişiden ikisi ulaşabilmiştir. LDL-K<70 mg/dl değerine statin alan kadınların %1.5'i erkeklerin ise %10.6'sı ulaşabilmiştir. Kohortumuzda statin alan bireylerin çoğunluğunun kadın olmasına rağmen hedeflere ulaşmakta kadın cinsiyetin daha kötü olduğunu görebilmekteyiz. Statin kullanmayan bireylerin %5'inde LDL-K $\geq$ 190 mg/dl ve dokuzuncu yılda ise bu oran %4,5 idi. Walli-Attaei ve arkadaşlarının yapmış olduğu PURE çalışmasında kadınların %3.5'inin, erkeklerin % 3.3'ünün primer korunmada statin kullandığını, sekonder korunmada ise kadınların %15'inin erkeklerin ise %22'sinin statin kullandığı görülmüştür (60). Hem primer hem de sekonder korunmada statin kullanımının her iki cinsiyette de az olduğu dikkati çekmektedir.

Diyabet polikliniğine gelen hastaların kılavuz önerisiyle uyumlu olarak alması gereken doğru dozda statini alıp almadıklarını incelediğimiz çalışmamızda DM ve KAH'ı olan her on hastadan üçünün statin almadığı, tüm kohortun %82'sinin de olması gereken hedef lipid değerlerinde olmadığı görülmüştür (72).

Bu çalışma kapsamlı bir şekilde planlanmış olan uluslararası PURE çalışmasının Türkiye Kohortunu oluşturmuyordu. Çalışma kardiyovasküler ve kardiyometabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesini ana amaç olarak tasarlamıştı. Bu nedenle bu çalışmada lipid verilerinin değerlendirilmesi çalışmamızı güçlü kılan bir yöndü. PURE Türkiye Kohortu Türkiye'yi temsil edecek bir örneklem alınarak seçildiği için, temsil gücü yüksekti. 2008 yılından beri aralıksız izlenmeye devam edilen bir kohortun verileri olması çalışmayı güçlü kılıyordu. Aynı tasarımla yapılmış diğer ülkelerdeki verilerle karşılaştırılabilmesi bir diğer güçlü olduğumuz durumdu.

Bu çalışma çocukları kapsamadığı için tüm ülkenin lipid profilini yansıtmamaktadır. Başlangıç 35-70 yaş aralığında olan bir grubu kapsadığı için diğer erişkin yaş gruplarına genellenirken de dikkatli olunması gerekir. Bu çalışmamızda bireylerin risk kategorileri analiz edilmemiş olduğundan lipid değerlerinin ve statin kullanım oranlarının kişilerin risk durumuna göre ifade edilebilmesi mümkün değildir.

Sonuç olarak; ülkemizde 35-70 yaş arasındaki kişilerin yarısından fazlasında hiperkolesterolemi, yarısına yakınında hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü olduğu görülmüştür. Kardiyovasküler korumada en etkin farmakolojik yöntemlerden birisi olan statinin de kullanım oranları oldukça düşüktür.



KAYNAKLAR

- 1- Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25 Suppl):S1-S49.
- 2- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
- 3- Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-2333.
- 4- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study [published correction appears in *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):564]. *Lancet*. 2012;380(9841):572-580.
- 5- Gao Y, Shah LM, Ding J, Martin SS. US Trends in Cholesterol Screening, Lipid Levels, and Lipid-Lowering Medication Use in US Adults, 1999 to 2018. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(3):e028205.
- 6- Onat A, Dursunoğlu D, Bulur S, et al. Tekharf çalışması 2007 taraması: mortalite ve koroner mortalitede azalma eğilimi sürüyor [Turkish Adult Risk Factor Survey 2007: decline in all-cause and coronary mortality continues]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2008; 36(2), 77-81.
- 7- Kayıkçioğlu M, Tokgözoğlu L, Kılıçkap M, et al. Türkiye’de dislipidemi sıklığı ve lipit verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizi [Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in Turkey: Systematic review and meta-analysis of

- epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. *Turk Kardiyol Dern Ars.*, 2018;46(7), 556-574.
- 8- Durrington P, Sniderman A. Fast Facts, *Hyperlipidaemia*. Oxford, Health Press.2020
 - 9- Gotto A, Pownall H. *Manual of lipid disorders* (1999)
 - 10- Feingold KR. Introduction to lipids and lipoproteins. (2021)
 - 11- Rahmany S, Jialal I. Biochemistry, Chylomicron (2022)
 - 12- Fielding PE, Fielding CJ. A cholesteryl ester transfer complex in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(6):3327-3330.
 - 13- Tall AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest*. 1990;86(2):379-384.
 - 14- McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987;330(6144):132-137.
 - 15- Kratzin H, Armstrong VW, Niehaus M, Hilsc-hmann N, Seidel D: Structural relationship of an apoli-poprotein(a) phenotype (570 kDa) to plasminogen: homologous kringle domains are linked by carbohydrate-rich re-gions. *Biol Chem* 1987;368:1533-44
 - 16- Gabel BR, Koschinsky ML: Analysis of thc proteolytic activity of a recombinant form of apolipoprotein(a}. *Biochemistry* 1995;34: 15777-84
 - 17- Kronenberg F. Lipoprotein(a). Springer; 2022
 - 18- Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB Jr. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1994 Jun 15;120(12):1012-25.
 - 19- Goldstein JL, Brown Metabolik sendrom. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. 2015;161(1):161-172.
 - 20- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459-2472.
 - 21- 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 on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.
- 22- Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2021
- 23- Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:258–270.
- 24- Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:271–280.
- 25- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626–635.
- 26- Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;34:1826–1833.
- 27- Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011;57:482–489.
- 28- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
- 29- National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
- 30- Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diab Care*. 2003;26(1):16-23.
- 31- Rabar S, Harker M, O’Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and sec-

- ondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:4356.
- 32- JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014;100 Suppl 2:ii1-ii67.
 - 33- Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–1639.
 - 34- Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539–550.
 - 35- Haase CL, Tybjærg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:500–510.
 - 36- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
 - 37- Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473–480.
 - 38- Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298:776–785.
 - 39- Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, et al. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1846–1855.
 - 40- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572–580.
 - 41- Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:127–135.

- 42- Li XM, Tang WH, Mosior MK, et al. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1696–1705.
- 43- Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:2383–2393.
- 44- Onat A, Hergenc G, Sansoy V, et al. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 2003;168:81–89.
- 45- Graham MJ, Lee RG, Bell TA et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013;112:1479–1490.
- 46- Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-1282.
- 47- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A report of the ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guideline *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):285-350.
- 48- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: *European Heart Journal*. 2020(41):111-188.
- 49- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003;24(11):987-1003.
- 50- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307(23):2499-2506
- 51- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829-1839.

- 52- Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MCA, et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. JAMA. 2008;299(21):2524-2532.
- 53- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. Lancet. 2012;380(9841):572-580.
- 54- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al; Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;367:2089-2099.
- 55- Teo K, Chow CK, Vaz M, et al. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. Am Heart J 2009;158:1– 7.
- 56- Oğuz A, Telci Çaklılı Ö, Tümerdem Çalık B; PURE Investigators. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. Turk Kardiyol Dern Ars 2018; 46: 613-23.
- 57- https://www2.phri.ca/pure/wp-content/uploads/Protocol_International_June-01-2015-1.pdf, Erişim Tarihi: 11.07.2023.
- 58- <https://ka.gov.tr/sayfalar/kalkinma-planlamasinda-istatistiki-bolge-birimleri-siniflandirmasi--24>, Erişim Tarihi: 11.07.2023.
- 59- Lohman TG, Roche AF; *All anthropometric measurements will be made using the guidelines adopted at the NIH sponsored Arlie Conference*. Anthropometric standardisation Reference Manual, Human Kinetic Books: Champaign, Illinois.
- 60- Walli-Attaei M, Joseph P, Rosengren A, et al. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020 Jul 11;396(10244):97-109.
- 61- Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):795-808.

- 62- Gao Y, Shah LM, Ding J, Martin SS. US Trends in Cholesterol Screening, Lipid Levels, and Lipid-Lowering Medication Use in US Adults, 1999 to 2018. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(3):e028205.
- 63- Song Y, Liu X, Zhu X, et al. Increasing trend of diabetes combined with hypertension or hypercholesterolemia: NHANES data analysis 1999-2012. *Sci Rep*. 2016;6:36093.
- 64- Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, et al. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Oct;18(10):689-700.
- 65- Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, et al. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 4. Kanda kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991; 19:88-96.
- 66- Onat A, Can G, Yüksel H, et al. Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük (TEKHARF); 2017. *Erişim Adresi: <https://file.tkd.org.tr/PDFs/TEKHARF-2017.pdf>*.
- 67- Alhabib KF, Batais MA, Almigbal TH, et al. Demographic, behavioral, and cardiovascular disease risk factors in the Saudi population: results from the Prospective Urban Rural Epidemiology study (PURE-Saudi). *BMC Public Health*. 2020;20(1):1213. Published 2020 Aug 8.
- 68- Camacho PA, Otero J, Pérez M, et al. The spectrum of the dyslipidemia in Colombia: The PURE study. *Int J Cardiol*. 2019;284:111-117.
- 69- Kwiterovich Jr PO. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4200–9.
- 70- Hegele RA. Genetic susceptibility to heart disease in Canada: lessons from patients with familial hypercholesterolemia. *Genome* 2006;49:1343–50 .
- 71- Kayıkçioğlu M, Tokgözoğlu L. The rationale and design of the national familial hypercholesterolemia registries in Turkey: A-HIT1 and A-HIT2 studies. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017 Apr;45(3):261-267.
- 72- M Vural Keskinler, I Bozkurt, O Telci Caklili, G Feyizoglu, Z Gul, A Karsli, *Acta Clinica Croatica* 2021;60 (1.), 63-67.

EKLER

EK A. Etik Kurul Onay Formu

x

