

KOLESTEROL ve ATEROSKLEROZİS

Firuze KURTOĞLU¹

Mehmet NİZAMLIOĞLU¹

Cholesterol and atherosclerosis.

SUMMARY

In this review, the structure, absorption, blood concentration of the cholesterol and its effect on atherosclerosis were summarized.

ÖZET

Bu derlemede kolesterolün yapısı, emilimi, kan konsantrasyonunu etkileyen faktörler ve özellikle aterosklerozisin gelişimindeki etkisi özetlenmiştir.

GİRİŞ

Son yılların oldukça önemli bir problemi olan aterosklerozis, kolesterolün arterlerde plaklar halinde yığılması sonucu oluşan ve neticede bir takım kalp hastalıklarına sebep olan bir rahatsızlıktır. Aterosklerozis, genellikle arterlerin endotel tabakasının bozulmasıyla başlar. Hatta bazen tortu şeklinde toplanan lipid ve kolesterol endotel tabakasını etkiler. Bu bozukluk bölgede permeabilite artışına sebep olur ve trombosit granülleri zamanla ateromatöz plakların oluşumuna yol açar. Bu plaklar intimanın iç yüzeyinde sınırlı, lümeneye doğru kabarık sert lezyonlar halinde gelişir. Aynı plakların bazen mediada oluştuğu da gözlenebilir. Aterosklerozisin gelişiminde kalıtım, şişmanlık, hareketsizlik, alkolizm, sigara gibi bir takım yardımcı faktörler de etkili olmakla beraber en fazla sorumlu tutulan etken kolesteroldür. Kolesterol, organizmada önemli birçok maddenin sentezinde anahtar madde olarak görev yapmasının yanında, diyetle fazla alındığı takdirde aterosklerozis oluşumunda önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte çoğu zaman normal bir beslenme programı uygulandığı ve aterosklerozis oluşumunda etkili olan diğer yardımcı faktörlerin de elimine edildiği durumlarda dahi bu bozukluk görülmekte ve bunun nedeni genetik birtakım bozukluklara bağlanmaktadır. Öyle ki bazı şahısların normal plazma kolesterol seviyesine sahip oldukları halde ateroskleroz ve koroner kalp hastalıklarına yakalandıkları, buna karşın çok aşırı yağlı besin tüketilmesine rağmen bu tür rahatsızlıkların oluşmadığı görülebilmektedir.

Kolesterol organizmada endojen olarak sentezlenebilen ve steroid kökenli bir takım ürünlerin ön maddesi durumunda olan bir maddedir (4).

Kolesterol özellikle ökaryotik membranların akışkanlığını sağlamak ve membran bütünlüğüne katkıda bulunmakla, önemli bir yapı komponenti durumundadır. Kolesterol ilk olarak 1775 yılında insan safra taşından elde edilmiştir (4). Vücutta kolesterol en yüksek oranda karaciğer ve barsaklarda sentezlenir. Bunun yanısıra böbrek üstü bezi, aort, testis, deride de az miktarda kolesterol sentezi mevcuttur. Bu şekilde organizmada günde ortalama 800 - 1000 mg kadar kolesterol sentezlenir. Vücutta birçok organik maddenin ön maddesi durumunda olan kolesterol, şayet besinlerle fazla miktarda alınırsa organizma bunu belirli bir noktaya kadar tolere edebilmesine karşın, bu savunma sistemi her zaman yeterince işleyemez ve fazla kolesterol, damarların, özellikle arterlerin intima tabakasında bazı defektler meydana getirebilir. Bunun yanısıra organizmada oldukça kritik değer ve önem taşıyan bu madde birtakım metabolik olaylarda da çeşitli görevler üstlenmiştir (4,5,8).

1-Kolesterol, safra oluşumu için gereklidir. Safra tuzları kolesterolün polar karakterli derivelileridir. Bunlar karaciğerde sentezlenir, safra kesesinde toplanır ve yoğunlaştırılır. Daha sonra da ince barsaklara gönderilir. Safra tuzları safranin bir komponentidir ve safra tuzlarının oluşumunda da kolesterol ana maddedir. Bunun yanısıra safra vasıtasıyla yağlarda yüzey

gerilimi azalmakta ve bunun sonucunda yağlar üzerine lipaz enziminin etkinliği artarak daha kolay şekilde yağ sindirimi ve absorpsiyonu sağlanmaktadır.

2-Diğer yönden kolesterol, steroid yapılı hormonların, özellikle cinsiyet hormonlarının sentezi için gerekli olması yönünden önem taşır.

3-Memeli hayvanlar ve insanlar için gerekli olan Vitamin D3'ün sentezinde ön madde yine kolesteroldür. Kolesterol oksitlenerek konjuge bir çift bağ taşıyan 7- dehidre kolesterine dönüşür. Bu da deride u.v. ışınlarının etkisi ile vitamin D3'e çevrilir.

4-Doymamış özellikte olmasından dolayı kanda transport işlevlerinde görevlidir.

Kolesterolün Plazma ve Dokular Arasındaki Nakli

Kolesterol ve diğer lipidler elektrostatik olarak yüklü olmadıklarından vücut sıvılarında ve kanda çözünmezler. Yani hidrofobik değillerdir. Bu

Tablo 1. Plazma Lipoproteinleri

Tip	Dansite (G/cm-3)	Polipeptid
Şilomikronlar	< 0.94	Apo A, B, C
Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)	0.940-1.006	Apo B, C, E
Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)	1.006-1.063	Apo B
Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)	1.063-1.210	Apo A

nedenle kolesterolü ve diğer yağları taşıyabilecek moleküler gruplara ihtiyaç vardır. Vücutta yağları ve kolesterolü taşıyan, onları elektriksel olarak yüklü gruplar haline dönüştüren moleküller ya da diğer adı ile lipoproteinler, yapılarında yüksüz lipid molekülleri ile elektriksel yüke sahip apoproteinleri ihtiva ederler (2,4,8). Lipoproteinler özellikle kolesterolün dokular ve karaciğer arasındaki naklini gerçekleştirmeleri bakımından çok önemli bir fonksiyona sahiptirler (7).

Plazma lipoproteinleri karaciğer ve barsaklar tarafından sentezlenip salgılanırlar. Şilomikronlar, lipoproteinlerin en geniş oranını kapsar. Kolesterolü, besinlerle alınan ya da organizmada oluşturulan triaçilgliseroller ve diğer lipidleri barsaklardan adipoz dokulara ve karaciğere taşırlar. Bunların dansiteleri çok düşüktür (Tablo 1). Çünkü triaçilgliserol oranı fazla olmasına rağmen protein oranları oldukça azdır. Şilomikronlarda bulunan triaçilgliseroller adipoz doku ve diğer periferik doku kapıllarına lokalize olmuş lipaz enzimi tarafından birkaç dakika içerisinde

hidrolize edilir(4,9).

Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), primer olarak karaciğerde sentez edilir. Bu lipoproteinler endojen olarak sentez edilmiş triaçilgliserollerini adipoz dokulara bırakır. Geride düşük dansiteli lipoproteinler kalır. Bu şekilde düşük dansiteli lipoproteinlere dönüşen rezidüler kolesterol esterleri bakımından zengindir. LDL'lerdeki kolesterolün büyük bir kısmı poliansatüre yağ asidi olan linolata (linoleik asit) esterifiye edilir. LDL'nin rolü , periferel bölgelere kolesterolü taşımak ve bu bölgelerdeki kolesterol sentezini düzenlemektir (2).

Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL), karaciğerde sentezlenirler;fosfolipid ve kolesterol bakımından zengindirler. HDL'nin görevi ise kolesterolü periferel dokulardan karaciğere nakletmektir (4,9,10). Organizmada metabolik olaylar yönünden gerekli olan kolesterolün, endojen sentez metabolizmasındaki bir bozukluk ya da eksojen olarak gıdalarla fazla alınması halinde bir takım kalp ve damar hastalıklarının oluşumu kaçınılmazdır (1,2,3,6,10).

Günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde büyük bir problem olan ve kaynağı çoğunlukla kolesterole bağlanan bu kalp ve damar hastalıklarının oluşumunda birtakım yardımcı faktörlerin de etkisi olduğu bir gerçektir.Söz konusu bu yardımcı faktörler;

- a- Yüksek kan basıncı
- b- Diabet
- c- Sigara
- d- Şişmanlık
- e- Hareketsizlik
- f- Alkolizm olarak sıralanabilir.

Kolesterolün Emilim ve Miktarını Etkileyen Faktörler

Kolesterol emilimi, vücut içerisinde değişik mekanizmalarla ya da dışarıdan gelen bir takım faktörlerle değişebilmektedir. Söz konusu bu faktörler şu şekilde sıralanabilir:

1. Diyet :

Gıdasal kolesterolün organizmaya alındıktan sonra etkisi iki yönlüdür:

- a- Plazma kolesterolünü artırır.
- b- Endojen kolesterol sentezini azaltır.

Bundan dolayı gıdasal kolesterolün plazmaya net etkisi kompleks bir olaydır. Besinler içerisinde kolesterol miktarını etkileyen diğer faktörlerde şu şekilde sıralanabilir (3):

A- Sakkaroz: Deney hayvanlarına sakkaroz (Sükroz) verilmesi plazma trigliserid seviyelerini belirgin, kolesterolü ise düşük oranda artırır. Bu etki fruktoza bağlanmaktadır. Fruktoz karaciğerde piruvata metabolize edilir ve sonra yağ sentezine kadar ilerler. Dolayısı ile plazmada VLDL oranını artırır.

B- Fiber: Dolaşımdaki kolesterol konsantrasyonunu düşürür. Bu etki safra tuzlarının bağlanıp, dışı ile atılmasıyla gerçekleşir.Gıdasal liflerin, trigliserid ve kolesterol emilimini azaltma mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte bu etkileri muhtemelen ;

1. Barsaklarda kalış süresinin azaltılması ya da diğer bir ifade ile geçiş hızının artırılması ile ,
2. Safra tuzlarının absorbe edilmesi sonucu barsaklarda misel teşekkülünün azaltılması yoluyla,
3. Misellerin absorpsiyon için epitellerle temasının azaltılması ile,
4. Sindirim enzimlerine etkisi sonucu intestinal hücrelerin emilim mekanizmalarının bozulması şeklinde olmaktadır.

C- Hayvansal ve bitkisel protein: Hayvansal ve bitkisel proteinler karşılaştırıldığında hayvansal proteinlerin kan kolesterol düzeylerini önemli oranda yükselttiği gözlenmiştir (8).Mekanizması kesin olmamakla birlikte, hayvansal kökenli aminoasitlerin plazma lipoprotein sentezlerinde gerekli olduğu, bu yolla kolesterolün yükselmesini sağladığı düşünülebilir.

a- Yoğurt ve sütün etkisi: Yoğurt ve sütün kolesterol sentezi ile ilişkili

olabileceği tahmin edilmektedir.Bu tür besinlerde bulunan Ca^{++} 'un önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Kalsiyumun yağ ve kolesterol emilimini belli bir noktadan sonra inhibe edeceği ve bu inhibisyonun Ca 'un kolesterolü bağlama özelliğine dayandığı şeklinde açıklanmaktadır (4).

b- Poliansatüre lipidler: Poliansatüre (doymamış) lipidlerin plazma kolesterol seviyelerini düşürücü etkileri kesin olarak ortaya konmuştur (6). Plazma lipoproteinlerinin ihtiva ettiği poliansatüre yağ asitleri yapıda değişikliklere ve dolayısı ile daha fazla kolesterol içeriğine yol açar. Bu da kolesterolün dokulardan transportunun artmasını sağlar. Özellikle HDL sentezlenmesini artırdığından arterlerde kolesterol birikimini engeller.Ayrıca safrada doymamışlık yönünden zengin fosfolipid oranını ve bunların barsağa geçişinin artmasını sağlar.Böylece barsaklardaki fosfolipidler de kolesterol atılımının yükselmesine yol açar.

c- Vitamin C : Vitamin C kolesterolün safra tuzlarına dönüşümünü artırdığından plazma kolesterolünün azalmasına yol açar.

2. Yaşın Etkisi:

Plazma kolesterol ve trigliserid seviyeleri yaşla birlikte düzenli artışlar gösterir. 50 yaşa kadar erkeklerdeki seviye daha yüksektir. Özellikle gelişmiş ülkelerde koroner tromboz ve beyin embolileri ile sonuçlanan arteriyel hastalıklar 60 yaş civarında ortaya çıkmakta ve ölüm oranlarının çoğunluğunu teşkil etmektedir (4).

3. Egzersiz :

Hareketsizlikte plazma kolesterol seviyesi yükselir. Bu gibi durumlarda organizmada enerji kullanımını azaldığından trigliserid birikimi artar. Buna bağlı olarak VLDL ve LDL oranları artarak risk yükselir.

4- Alkolün Etkisi :

Alkol şiddetli lipide miye sebep olur. Alkolün etkisi ile yağ asitlerinin oksidasyonunun azalması neticesinde trigliserid oranı yükselir ve VLDL'lerle transport edilir. Karaciğerde VLDL sentezi artar.

5- Açlıktaki Değişim:

Açlık hallerinde adipoz dokularda lipoliz olaylarının artışı, yağ içinde depolanan kolesterolün plazmaya salınımını ve dolayısı ile artışın kaynağını meydana getirmektedir. Bu etkiye bağlı olarak hiperkolesterolemi ve aortada yağlanmanın meydana gelişi ortaya konmuştur (10).

6- Prostaglandinlerin Etkisi:

PG E1'in plazmada kolesterol esterleşmesini önemli oranda stimüle ettiği belirtilmektedir(1). Bu etki PG E1 etkisiyle fosfatidil kolin, kolesterol esterleri, vb.yapılarla lipoproteinler arasındaki ilişki ile olmaktadır. PG E1, HDL 3 ten HDL 2'ye kolesterol ester transferini yükseltmektedir ve bu durum perifer dokularda kolesterolün kaldırılmasıyla ilişkilidir. Fosfatidil kolin de lipoprotein sentezinde önemli bir maddedir ve sentezin baskılanması ile karaciğer kolesterol metabolizması bozulur (9).

KALITIMIN ATEROSKLEROZİS VE KOLESTEROL SENTEZİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Kalp ve damar hastalıklarının gelişiminde genetik faktörlerin etkisi büyüktür (5). LDL reseptörlerinde bozukluk veya LDL bağlama yeteneğinin zayıflığı, herediter olarak değişik derecelerde hiperproteinemi ve genetik olarak bir takım enzimlerde fonksiyon bozuklukları gibi kalıtsal faktörlerin varlığı, dikkatli ve dengeli kolesterol alımında dahi söz konusu bireylerde ateroskleroz görülebilmektedir.

Fakat erkeklerde %20 oranında kalıtsal hiperkolesterolemi ve yüksek kan LDL seviyesi söz konusu olmasına rağmen 60 yaşından önce kalp krizleri görülmeyebilmektedir. Bu tür bireylerde hücrelerde herediter bir özellik olarak fazla miktarda LDL reseptörü vardır ve yüksek kolesterolü doymuş yağ bakımından zengin besinlerle beslenmeye rağmen düşük LDL seviyesi kendisini muhafaza eder. Bu tür şahıslar yükselen LDL'ye karşı dirençli olabilmektedirler (5).

Tablo 2. Hiperlipoproteinemi tipleri.

Tip	Semptom	İnsidans	Genetik Kontrol
I	Serum trigliseridlerinde artış	Ailesel, nadiren	
II	Normal β -lipoprotein ve kolesterol artışı	Yaygındır, koroner hastalıklarla ilişkili	Genetik dominant
III	Anormal β lipoprotein ve kolesterol artışı	Yaygın değil	Genetik resesif
IV	Trigliserid ve pre β -lipoprotein artışı	Oldukça yaygın	
V	Serum trigliserid ve kolesterol yüksek	Diabet, pankreatitis, alkolizm, nefrozis durumlarında sekonder olarak	Muhtemelen genetik

Kalıtısal olarak gelişen aterosklerozisin diğer bir kaynağı hiperlipoproteinemidir. Bunun değişik tipleri mevcuttur (Tablo 2).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, kalıtısal gruba dahil edilebilecek ve aterosklerozis gelişiminde birinci derecede etkili diğer bir lipoprotein türü keşfedilmiş ve buna lipoprotein a adı verilmiştir. Bu bir b-lipoproteindir ve yapı bakımından LDL'ye benzer. Yine aynı açıklamaya göre lipoprotein a'nın bulunuşu kalıtısal bir olay olup hemen hemen her insanda lipoprotein a mevcut olmasına rağmen konsantrasyon bakımından bireyler arasında 1000 katlık farklar bulunabilmektedir. Ayrıca LDL ve HDL seviyelerinin diyet, egzersiz ve farmasötik etkilerdeki değişimlere bağlı olarak farklılık gösterdiği oysaki lipoprotein a konsantrasyonunun insan ömrü boyunca değişmediği belirtilmektedir. Deneysel çalışmalar, lipoprotein a ile ateroskleroz arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. 60 yaşından genç erkeklerin 1/4'ündeki kalp krizleri, kalıtısal olarak kan lipoprotein a seviyesi yüksek olan kişilerde görülmektedir (2).

Lipoprotein a'nın makrofaj hücreleri ile damar cidarına girmesi aterosklerozisin çıkış mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Makrofajlar patojenlere karşı gelişen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır ve yabancı hücreleri ölü ve artık ürünleri uzaklaştırmakla görevlidirler. Bu olay sonrasında lipoprotein a makrofajla birleşir ve oluşan kompleksten salgılanan büyüme faktörleri ile hücre üremesi artarak arter cidarının kalınlaşmasına, yani aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. Aterosklerozis ve kalp hastalıklarının oluşumunu önlemek ve LDL seviyesini düşürmek amacı ile bazı diyet ve ilaç tedavileri uygulanırsa da bu uygulamalar lipoprotein a miktarını etkilemekten uzaktır (2).

Diyette mümkün olduğu kadar fazla kolesterol ve doymuş yağ ihtiva eden besinlerin alınmaması, ateroskleroz oluşumunu hızlandırıcı faktörlerin elimine edilmesi en azından ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlanmaması ve daha sağlıklı bir yaşam için gereklidir.

KAYNAKLAR

- Bergelson LD (1990) The Interaction of Prostaglandin E 1 with serum Lipoproteins Possible Role in Cholesterol Haemostasis, *Lipids*, 25 (12) 767-774.
- Bilim ve Teknik Dergisi (1993) Cilt 26 Sayı 305.
- Steinberg ND (1987) Lipoproteins and atherosklerozis some unanswered questions, *American Heart Journal*, 626-632.
- Wills ED (1985) *Biochemical Basis of medicine*, University of London, Bristol.
- Naresh K, Singhal P (1992) Atherosclerosis; are dairy products safe. *Journal of the Society of Dairy Technology*, 45(2) 285-288.
- Richard MJ, Davis LD, Jacobson NL (1990) The domestic goat, A useful model to determine effect of diet and exercise on cholesterol accumulation in the body, *Com. Biochem. Physiology*. 95 A (2) 275-280.
- Sicart R, Sable R (1992) Dietary cholesterol acyltransferase activity in the liver of hamsters with a spontaneous high level of cholesterol, *Ann. Nutr. Metab*, 36, 61-70.
- Stryer L (1994) *Biochemistry*, Stanford University, San Francisco.
- Sugiyama K, Ohishi A, Takan O, Takeuchi H (1991) Differential effects of dietary choline and methionine on plasma lipid levels in rats feed on a high cholesterol diet, *Agriculture. Biol. Chem.*, 55 (11) 253-255.
- Swaner JW, Connor WE (1975) Hypercholesterolemia of total starvation, Its mechanism via tissue mobilization of cholesterol, *American J. Physiology*, 229, 365-369.