

Hiperlipidemik ve Normolipidemik Kişilerde Beta-Karoten Düzeyi İle Serum Lipidleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Engin Ulukaya*, Melahat Dirican*, H. Asuman Tokullugil**

ÖZET. Bu çalışma, hiperlipidemi ve normolipidemide beta-karotenle serum lipidlerinin ilişkisinin incelenmesi amacıyla üç değişik tip hiperlipidemik ve bir normolipidemik kontrol grubu olmak üzere dört grupta gerçekleştirildi. Bu amaçla tüm olgularda serum beta-karoten, çeşitli lipid parametreleri [total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K)], apolipoprotein B ve A-I düzeyleri tayin edildi. Çalışmaya 25-50 yaş grubundaki sağlıklı erkekler dahil edildi.

Serum beta-karoten düzeyinin hiperkolesterolemik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Normolipidemik kontrol grubunda beta-karotenin HDL-K ile negatif ($r = -0.626$), total kolesterol/HDL-K oranı ile ise pozitif ($r = 0.711$) yönde anlamlı korelasyonlar gösterdiği saptandı. Hipertrigliseridemik ve karışık tip hiperlipidemik gruplarda beta-karoten ile HDL-K arasındaki pozitif korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. Beta-karotenin kontrol grubunda total kolesterol; hiperlipidemik gruplarda ise trigliserid ile ilişkisinin göreceli olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler .Beta-karoten .Hiperlipidemi .Lipidler.

The Relationships Between Beta-Carotene Level and Serum Lipids in Hyperlipidemic and Normolipidemic Subjects

SUMMARY. The aim of the study was to investigate the relationships between beta-carotene and serum lipids. In three different types of hyperlipidemic and one normolipidemic control, totally in four groups serum beta-carotene, apolipoprotein B and A-I, and various lipid parameters [total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C)] were analyzed. Male subjects only aged between 25-50 were included into the study.

Beta-carotene level was found to be higher in hypercholesterolemic subjects in comparison to the control group ($p < 0.05$). Beta-carotene had a statistically significant negative correlation with HDL-C ($r = -0.626$) while a positive significant correlation with total cholesterol/HDL-C ratio ($r = 0.711$) in the normolipidemic group. Although there were found to be some positive correlations between beta-carotene and HDL-C in both of the hypertriglyceridemic and mixed type hyperlipidemic groups, they were not statistically significant. Although they were not statistically significant, correlations of beta-carotene with total cholesterol in control group, and with triglycerides in hyperlipidemic groups were found to be relatively higher.

Key Words. Beta-carotene .Hyperlipidemia .Lipids.

Bitkilerde bulunan karotenoidlerin insan organizması için en önemli olan üyesi, provitamin A olarak da bilinen beta-karotendir. Diyetle alınan beta-karotenin insanda başlıca iki görevi vardır; birisi ince bağırsakta A vitaminine dönüşmesi, diğeri de antioksidan olarak işlev görmesidir.

A vitaminine dönüşmeden emilen beta-karoten başlıca düşük dansiteli lipoprotein (LDL) olmak üzere plazma lipoproteinlerine bağlı olarak hedef organlara taşınır¹. Beta-karoten ile plazma lipidleri

arasında kesinleşmiş bir ilişki bilinmemektedir. Bir çalışmada, beta-karotenin plazma lipidlerini etkilemediği belirtilirken², bazı çalışmalarda da beta-karotenin yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır^{3,4}. Bu çalışmaların birinde HDL-K düzeyinin azalmasının beta-karoten dozuna bağlı olduğu belirtilirken, diğerinde ise bir miktar azalmanın olduğu fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca bir başka çalışmada, sağlıklı

Uzm. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

** Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

kişilere 2-4 hafta süreyle beta-karoten verildiğinde geçici olarak plazma total kolesterol (TK), trigliserid (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır⁵.

Özellikle TK ve HDL-K üzerine olan etkileri nedeniyle, beta-karoten ile atherosklerotik kalp hastalıkları arasında dolaylı bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. Diğer taraftan, beta-karotenin LDL oksidasyonunu önleyerek atheroskleroz riskini azaltıcı yönde etki gösterdiği de çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir⁶⁻⁹. Ancak bazı çalışmalarda da beta-karotenin LDL oksidasyonu üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir¹⁰⁻¹². Görüldüğü gibi atheroskleroz açısından bakıldığında beta-karotenin plazma lipidleri ile olan ilişkisi olumsuz; antioksidan olarak LDL'yi oksidasyondan koruması ise olumlu yöndedir. Bu çalışmada, normolipidemi ve hiperlipidemide beta-karotenle plazma lipidleri arasındaki ilişkilerin farklı olabileceği düşünülerek beta-karotenle plazma lipidleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlandı. Bunun için üç değişik hiperlipidemik ve bir normolipidemik kontrol grubu olmak üzere dört ayrı grupta serum beta-karoten, TK, TG, HDL-K, apolipoprotein B (Apo B) ve apo A-I düzeyleri ölçüldü ve beta-karotenin bu parametrelerle ilişkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem

1. Olguların Seçilmesi: Çalışmaya 25-50 yaş grubunda obez olmayan (Vücut kitle indeksi <35 kg/m²) erkekler dahil edildi. Hipertansiyon, diabet, hipertiroidi ya da herhangi bir metabolik-endokrin hastalığı olanlar çalışmaya alınmadılar. Çalışma dört grupta gerçekleştirildi. İlk üç grup hiperlipidemik olgulardan, dördüncü grup (kontrol grubu) normolipidemik sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

Olgu grupları (Grup 1,2,3) deneklerin serum TK ve TG düzeylerine göre oluşturuldu:

Grup 1 (Hipertrigliseridemik grup): Serum TG düzeyi 200 mg/dl'den yüksek, TK düzeyi 220 mg/dl'den düşük olanlar,

Grup 2 (Karışık tip hiperlipidemik grup): Serum TG düzeyi 200 mg/dl'den ve TK düzeyi 220 mg/dl'den yüksek olanlar,

Grup 3 (Hiperkolesterolemik grup): Serum TG düzeyi 200 mg/dl'den düşük, TK düzeyi 220 mg/dl'den yüksek olanlardan oluşturuldu.

Grup 4 (Kontrol grubu): Herhangi bir yakınması olmayan sağlıklı, kan biyokimyası, hemogram ve eritrosit sedimentasyon hızı normal olan kişilerden oluşturuldu.

2. Örnek Alımı: Kan örnekleri tüm deneklerden 10-12 saatlik açlığı takiben, oturur pozisyonda vakumlu tüplere alındı. Kan alınmasını takiben beta-karoten ölçümü yapılacak tüpler aliminyum folyolara sarıldı ve ışıktan korunarak santrifüj edildi. Beta-karoten analizi için ayrılan serumlar 20°C'de donduruldu. Diğer parametreler ise kan alındığı gün çalışıldı.

3. Yöntemler: Beta-karoten tayini için Neeld-Pearson yöntemi kullanıldı¹³. Bunun için 1 ml seruma 2 ml etil alkol ilave edildi ve 1 dakika vortekslendi. Takiben 3 ml petrol eter ilave edildi ve tekrar 1 dakika vortekslendikten sonra tüpler parafilmle kapatılarak 10 dakika 3000 devir/dk hızda santrifüj edildi. Süpernatandan 2 ml alındı ve 450 nm'de petrol eter körüne karşı absorbanansı ölçüldü. Beta-karoten standardı (kristal beta-karoten, Sigma) kullanılarak hazırlanan standart eğri grafiğinden absorbanların karşılık geldiği beta-karoten miktarı saptandı.

Total kolesterol ve trigliserit ölçümü enzimatik-spektrofotometrik yöntemle uygun kitler (Biosystems, İspanya) kullanılarak DAX 72 otoanalizöründe (Technicon, A.B.D.) gerçekleştirildi. HDL-K ölçümü için dekstran sülfat-magnezyum klorür presipitasyonu kullanıldı¹⁴. LDL-K miktarı Friedewald formülüne göre hesaplandı¹⁵. Apo B ve A-I düzeyleri Behring BN 100 nefelometresinde ölçüldü.

4. İstatistiksel Analiz: Varyanslarının farklılığı nedeniyle olgu grupları ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında Epistat paket programının non-parametrik testi (Mann-Whitney U testi), beta-karoten ile diğer parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacıyla da Pearson'un korelasyon yöntemi kullanıldı.

Tablo 1- Normolipidemik ve hiperlipidemik gruplarda serum beta-karoten, lipid ve apolipoprotein değerleri ve olgu gruplarındaki parametrelerin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Parametre*	Grup 1 (n: 12)	Grup 2 (n: 16)	Grup 3 (n: 13)	Kontrol (n: 13)
Beta-karoten (µg/dl)	114 ± 38	175 ± 57	192 ± 57*	150 ± 60
TK (mg/dl)	201 ± 98*	365 ± 33*	252 ± 24*	181 ± 28
TG (mg/dl)	318 ± 98*	283 ± 84*	130 ± 46*	97 ± 35
HDL-K (mg/dl)	43 ± 8	38 ± 10	45 ± 10	39 ± 7
LDL-K (mg/dl)	109 ± 15	155 ± 25*	190 ± 26*	130 ± 27
Apo B (mg/dl)	135 ± 17*	176 ± 29*	164 ± 24*	115 ± 24
Apo A-I (mg/dl)	139 ± 19	144 ± 21	166 ± 31	149 ± 19
Apo B/Apo A-I	0.98 ± 0.21*	1.22 ± 0.1*	0.99 ± 0.16*	0.78 ± 0.18
TK/HDL-K	4.7 ± 0.8	7.2 ± 1.7*	5.7 ± 1.1*	4.7 ± 0.9
TK/LDL-K	1.85 ± 0.2*	1.72 ± 0.2*	1.32 ± 0.01	1.41 ± 0.1

* X ± SS

Grup 1 Hipertrigliseridemik grup. Grup 2 Karışık tip hiperlipidemik grup

Grup 3 Hiperkolesterolemik grup. Kontrol Grubu: Normolipidemik grup

TK Total kolesterol TG Trigliserit HDL-K Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol

LDL-K Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol Apo B Apolipoprotein B Apo A-I

Apolipoprotein A-I

Olgu gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması (Mann Whitney U testi kullanılarak) =

a p<0.05 b p<0.01 c p<0.001

Bulgular

Tablo 1'de ölçümü yapılan parametrelerin aritmetik ortalamaları, standart sapma ve kontrol grubuna göre farklılıklarının istatistiksel anlamlılık dereceleri verilmiştir. Beta-karoten düzeyinin hiperkolesterolemik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak (p<0.05) daha yüksek olduğu, diğer gruplarda ise

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmadığı saptandı. Grup 1'de Apo B, Apo B/Apo A-I ve TK/LDL-K oranlarının; Grup 2'de LDL-K, Apo B, Apo B/Apo A-I, TK/HDL-K ve TK/LDL-K oranlarının; Grup 3'de ise LDL-K, Apo B, Apo B/Apo A-I ve TK/HDL-K oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oldukları bulundu.

Tablo II'de beta-karotenin serum lipid parametreleri ile korelasyonu incelenmiştir. Kontrol grubunda beta-karotenle HDL-K arasında negatif ($r = -0.626$, $p < 0.05$); TK/HDL-K ile ise anlamlı pozitif ($r = 0.711$, $p < 0.05$) bir korelasyon olduğu bulundu.

Tablo II- Hiperlipidemik ve normolipidemik gruplarda beta-karoten ile çeşitli lipid parametreleri arasındaki ilişkiler

Korele edilen Parametre	Grup 1 (n: 12)	Grup 2 (n: 16)	Grup 3 (n: 13)	Kontrol (n: 13)
TK	$r = 0.119$	$r = -0.168$	$r = 0.119$	$r = 0.216$
TG	$r = 0.328$	$r = 0.231$	$r = 0.213$	$r = -0.032$
HDL-K	$r = 0.499$	$r = 0.474$	$r = -0.021$	$r = -0.626$
LDL-K	$r = -0.260$	$r = 0.280$	$r = 0.025$	$r = 0.377$
Apo B	$r = -0.069$	$r = -0.068$	$r = -0.171$	$r = 0.171$
Apo A-I	$r = 0.332$	$r = 0.111$	$r = 0.236$	$r = 0.261$
Apo B/Apo A-I	$r = -0.226$	$r = -0.259$	$r = -0.309$	$r = -0.027$
TK/HDL-K	$r = -0.423$	$r = -0.442$	$r = 0.023$	$r = 0.711$
TK/LDL-K	$r = 0.438$	$r = 0.119$	$r = 0.046$	$r = -0.536$

* $p < 0.05$

Kısaltmalar için Tablo 1'e bakınız.

Tartışma

Bu çalışmada beta-karotenin hiperkolesterolemik grupta ve karışık tip hiperlipidemik grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak yalnızca hiperkolesterolemik grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştığı görüldü (Tablo: I). Hiperkolesterolemi ile beta-karoten arasında sıkı bir ilişki vardır. Nitekim, hiperkolesteroleminin bulunduğu şeker hastalarında belirgin bir karotenemi de görülür¹⁶. Beta-karoten, lipoprotein türleri içinde en fazla LDL'de bulunduğu^{17,18}, hiperkolesterolemik gruptaki artışın nedeni, LDL'nin en yüksek miktarının bu grupta saptanmış olmasıyla açıklanabilir. Yine aynı şekilde beta-karotenin neden hipertrigliseridemik grupta kontrol grubuna göre daha az olduğu da hipertrigliseridemik grupta LDL-K düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olmasıyla açıklanabilir. Serum TK düzeyi yüksek olan gruplarda (hiperkolesterolemik ve karışık tip hiperlipidemik gruplar) serum beta-karoten düzeyinin daha yüksek bulunması TK ile beta-karotenin arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştü de çalışmamızda hiç bir grupta bu iki parametre arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Nitekim kaynaklarda TK ile beta-karoten arasındaki ilişkiye ait çelişkili bulgular bildirilmiştir. Bir çalışmada beta-karotenin plazma lipid konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilirken¹⁹, diğer bir çalışmada beta-karotenin plazma TK ve TG düzeylerini hafif

derecede artırdığı ve fakat artışın istatistik olarak anlamlı olmadığı⁴, bir diğer çalışmada da beta-karoten ile TK arasında anlamlı korelasyon bulunduğu bildirilmiştir²⁰.

Beta-karoten ile HDL-K arasındaki ilişkinin de çok çelişkili olduğu kaynaklarda görülmektedir. Yukarıda da belirtilen çalışmada, 31 kişiden oluşan bir gruba 12 ay boyunca beta-karoten verildikten sonra yapılan ölçümlerde HDL-kolesterolün bir miktar azaldığı bildirilmiştir⁴. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada da beta-karoten verilmesi sonucu doza bağlı olarak HDL-K'nun anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir³. Bu sıçanlarda ayrıca TK, LDL-K ve TG düzeylerinin de azaldığı belirtilmektedir. Çalışmamızda kontrol grubunda yukarıdaki kaynak bulgularının paralelinde, beta-karoten ile HDL-K arasında negatif yönde, orta derecede ve anlamlı bir korelasyonun ($r = -0.626$, $p < 0.05$) olduğu saptandı. Ayrıca yine bu grupta beta-karoten ile TK/HDL-K arasında da pozitif yönde, orta derecede ve anlamlı bir korelasyonun ($r = 0.711$, $p < 0.05$) olduğu görüldü. Oysa hipertrigliseridemik ve karışık tip hiperlipidemik gruplarda HDL-K ile beta-karoten arasında pozitif (sırasıyla $r = 0.499$ ve 0.442) olduğu saptandı. Hiperlipidemide beta-karoten ile HDL-K ve TK/HDL-K oranı arasındaki ilişkilerin, normolipidemideki ilişkilere göre farklılık gösterdiği görüldü. Normolipidemik grupta beta-karotenle total kolesterol arasındaki ilişki ($r = 0.216$) diğer gruplara kıyasla (Grup 1'de $r = 0.119$, Grup 2'de $r = -0.168$, Grup 3'de $r = 0.119$) daha kuvvetle pozitif iken hiperlipidemik grupların tümünde beta-karotenle trigliserid arasındaki ilişkilerin (Grup 1'de $r = 0.328$, Grup 2'de $r = 0.231$, Grup 3'de $r = 0.213$, Kontrol grubunda $r = -0.032$) daha yüksek olduğu görüldü.

Beta-karotenin normolipidemik grupta HDL-K ve TK/HDL-K oranı ile gösterdiği korelasyonlar göz-önüne alınarak, beta-karotenin antioksidan olarak ateroskleroz riski üzerine olan koruyucu etkisinden yararlanılırken serum lipidleri ile etkileşiminin de dikkate alınması gerektiği sonucuna varıldı.

Uzm. Dr. Melahat DIRICAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ABD
Tel: 442 82 00/21190
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Kohleier L, Hastings SB: Epidemiologic evidence of a role of carotenoids in cardiovascular disease prevention. *Am J Clin Nutr*. 62: 1370-1376, 1995.
2. Van Poppel G, Hespers J, Buytenhek R, Princen HM: No effect of beta-carotene supplementation on plasma lipoproteins in healthy smokers. *Am J Clin Nutr*. 60 (5): 730-734, 1994.
3. Tsai AC, Mazeed HA, Mameesh MS: Dietary beta-carotene reduces serum lipid concentrations in spontaneously hypertensive rats fed a vitamin A-fortified and cholesterol-enriched diet. *J Nutr*. 122 (9): 1768-1771, 1992.
4. Nierenberg DW, Bayrol GT, Stukel TA: Lack of effect of chronic administration of oral beta-carotene on serum

cholesterol and triglyceride concentrations. *Am J Clin Nutr.* 53 (3): 652-654, 1991.

5. Hughes GS, Ringer TV, Francom SF, Means LK, Deloof MJ: Lack of effect of beta-carotene on lipids and sex steroid hormones in hyperlipidemics. *Am J Med Sci.* 308 (1): 16-22, 1994.
6. Gerster H: Potential role of beta-carotene in the prevention of cardiovascular disease. *Int J Vitam Nutr Res.* 61 (4): 277-291, 1991.
7. Palozza P, Krinsky NI: The inhibition of radical-initiated peroxidation of microsomal lipids by both alpha-tocopherol and beta-carotene. *Free Radic Biol Med.* 11 (4): 407-414, 1991.
8. Kennedy TA, Liebler DC: Peroxyl radical scavenging by beta-carotene in lipid bilayers. Effect of oxygen partial pressure. *J Biol Chem.* 267 (7): 4658-4663, 1992.
9. Allard JP, Royall D, Kurian R, Muggli R, Jeejeebhoy KN: Effects of beta-carotene supplementation on lipid peroxidation in humans. *Am J Clin Nutr.* 59 (4): 884-890, 1994.
10. Abbey M, Nestel PJ, Baghurst PA: Antioxidant vitamins and low-density lipoprotein oxidation. *Am J Clin Nutr.* 58 (4): 525-532, 1993.
11. Clevidence BA, Bieri JG: Association of carotenoids with human plasma lipoproteins. *Methods Enzymol.* 214:33-46, 1993.
12. Reaven PD, Ferguson E, Navab M, Powell FL: Susceptibility of human LDL to oxidative modification. Effects of variations in beta-carotene concentration and oxygen tension. *Arterioscler Thromb.* 14 (7): 1162-1169, 1994.
13. McCormick BD, Greene LH: Vitamins. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* (Eds: Burtis CA, Ashwood RE). 2nd edition. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1994, pp: 1278-1283.
14. Demacker PNM, Vas-Janssen HE, Hijmans AGM, Van't Laar A, Jansen AP: Measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum: Comparison of six isolation methods combined with enzymic cholesterol analysis. *Clin Chem.* 26 (13): 1780-1786, 1980.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem.* 18: 449-502, 1972.
16. Yenson M: *İnsan Biyokimyası*. İstanbul, Beta Basım Yayım Dağıtım A. Ş., 1988, s: 262-267.
17. Chew BP, Wong TS, Michal JJ: Uptake of orally administered beta-carotene by blood plasma, leukocytes, and lipoproteins in calves. *J Anim Sci.* 71 (3): 730-739, 1993.
18. Manago M, Tamai H, Ogihara T, Mino M. Distribution of circulating beta-carotene in human plasma lipoproteins. *J Nutr Sci Vitaminol.* 38 (5): 405-414, 1992.
19. Albanes D, Virtamo J, Rautalahti M, Haukka J: Serum beta-carotene before and after beta-carotene supplementation. *Eur J Clin Nutr.* 46 (1): 15-24, 1992.
20. Adams LL, Laporte RE, Watkins LO, Savage DD: The association of lipoprotein cholesterol with vitamin A. *Cancer.* 56: 2593-2597, 1989.

Group	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	TG (mg/dL)	LDL-C/HDL-C
Control	180 ± 15	45 ± 5	120 ± 10	4.0 ± 0.5
β-Carotene	160 ± 10	55 ± 5	100 ± 10	3.0 ± 0.5
α-Tocopherol	170 ± 12	50 ± 5	110 ± 10	3.5 ± 0.5
β-Carotene + α-Tocopherol	150 ± 10	60 ± 5	90 ± 10	2.5 ± 0.5