



Türkiye
Endokrinoloji ve
Metabolizma
Derneği

**DISLİPİDEMİ
TANI ve TEDAVİ
KILAVUZU**

2021



TEM DİSLİPİDEMİ TANI ve TEDAVİ KILAVUZU 2021

TEM Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

2021 - ANKARA

TEMĐ DİSLİPİDEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2021

9. Baskı: Ekim 2021 (*Güncellenmiş Baskı*)

ISBN: 978-605-4011-45-2



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 425 2072

Faks (0312) 425 2098

E_posta: president@temd.org.tr

www.temd.org.tr



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

Baskı

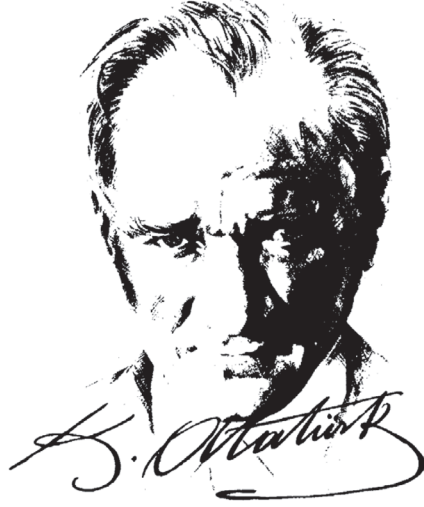
Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar San. Sitesi

1516/1 Sk. No: 27, Yenimahalle / Ankara

Tel. (0312) 395 21 28

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 20 Ekim 2021



**"BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESAI İLE KABİL-İ TEMİNDİR."**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925



Değerli Meslektaşlarım,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMED) bilimsel çalışma grupları hastaların tanı, tedavi ve takipleri için hekimlerin yararlanabileceği, ülkemiz koşullarını da dikkate alan, kanıta dayalı, bilimsel, pratik ve uygulanabilir kılavuzlar hazırlamakta ve yeni gelişmeler doğrultusunda belli aralıklarla bu kılavuzları güncellemektedir.

Dislipidemi, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde diğer metabolik hastalıkların yanında önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Ancak, farklı otoritelerin ve disiplinlerin dislipidemi tanı ve tedavi kriterleri konusundaki farklı yaklaşımları ve yeni çalışmalar ışığında bilgilerin sürekli güncellenmesi nedeniyle bu alanla ilgilenen hekimlerin günlük pratiğinde zorluklarla karşılaşmasına neden olmaktadır.

TEMED Obezite, Dislipidemi ve Hipertansiyon çalışma grubu Dislipidemi Kılavuzu yazım komitesi, Prof. Dr. Fahri Bayram başkanlığında tüm dünyada yapılan yeni çalışmaları ve güncel kılavuzları inceleyerek 2021 Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzunu hazırlamıştır.

COVID-19 pandemisinin devam ettiği bu zorlu süreçte fedakarlık ve titizlikle çalışan ve kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen tüm grup üyelerine teşekkürlerimizi sunuyor, kılavuzun hekimler için yararlı bir kaynak olacağını umuyor ve çalışmalarınızda başarılar diliyorum.

Yönetim Kurulu Adına,

Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı

KILAVUZUN HAZIRLANMASINDA KATKIDA BULUNANLAR

Prof. Dr. Fahri BAYRAM
Prof. Dr. İlhan SATMAN
Prof. Dr. Tevfik SABUNCU
Prof. Dr. Alper SÖNMEZ
Prof. Dr. Fazıl Mustafa CESUR
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN
Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN
Prof. Dr. Semin Melahat FENKÇİ
Prof. Dr. Fatih Sühely EZGÜ
Prof. Dr. İbrahim ASLAN
Prof. Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU
Prof. Dr. Gonca TAMER
Prof. Dr. Oğuz DİKBAŞ
Doç. Dr. Emre BOZKIRLI
Doç. Dr. Aslı DOĞRUK ÜNAL
Doç. Dr. Türkan METE
Doç. Dr. Gonca ÖRÜK
Doç. Dr. Rifkı ÜÇLER
Doç. Dr. Cem HAYMANA
Doç. Dr. Soner CANDER
Doç. Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN
Doç. Dr. İlgın YILDIRIM ŞİMŞİR
Doç. Dr. Suzan TABUR
Öğr. Üy. Dr. Müge ÖZSAN
Uzm. Dr. İbrahim DEMİRCİ
Uzm. Dr. Utku Erdem SOYALTIN
Uzm. Dr. Arzu OR KOCA



Değerli Meslektaşlarımız,

Aterosklerotik Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda günümüzdeki en sık ölüm nedenidir. Son yıllarda farkındalığın artması ve etkin tedavi yöntemlerinin uygulanması ile bu hastalıklara bağlı mortalite oranlarında belirgin azalma sağlanabilmiş, yaşam süreleri uzamıştır.

Günümüzde, kardiyovasküler hastalıklara neden olan diyabet, hipertansiyon, sigara içimi ve obezite gibi tüm risk faktörleriyle yaygın olarak mücadele edilmesi konusunda genel bir fikir birliği vardır. Ancak bu faktörlerden en önemlisi olan dislipideminin tedavisi, takibi, takip edilecek ise hangi değerlerin uygun olduğu konusundaki tartışmalar ve fikir birliği olmaması durumu halen devam etmektedir. Diğer yandan bu durum yazılı ve görsel medyada da suistimal edilebilmekte, hastaların hatta hekimlerin kafasının karışabilmesine ve tedavilerinde aksamalara ve sonuçta birçok hastada olumsuz klinik sonuçlara yol açabilmektedir. Bütün bu sebeplerden dolayı Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED)'nin Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubunun konuyla ilgili çok değerli hocalarının katkılarıyla Lipid Metabolizması Bozukluklarının etyopatogenezi, sınıflandırılması, risk gruplarının belirlenmesi ve tedavisine dair güncel yaklaşımların değerlendirildiği bir kılavuzun hazırlanmasına ihtiyaç duyulmuştur. Bu kılavuz belirli aralıklarla yeni değişim ve gelişmelere göre güncellenmektedir. Konuyla ilgili arkadaşlar son yayınları, kılavuzları, dökümanları titizlikle inceleyip düzenleyerek bazı konularda tecrübelerini de katarak elimizdeki bu kılavuzu hazırlamışlardır.

Yeni kılavuzun hazırlanmasında katkısı olan yazarlara ve özellikle bu pandemi sürecinde büyük emek harcayan Uzm. Dr. Utku Soyaltın, Doç. Dr. Aslı Doğruk Ünal, Prof. Dr. Alper Sönmez, Prof. Dr. Tevfik Sabuncu'ya ayrıca teşekkür ederim. Bu konuda bizi yalnız bırakmayan hep yanımızda olan TEMED Yönetim Kuruluna da minnettarlığımızı belirtmek isterim. Büyük emek harcanarak hazırlanan bu kılavuzun önemli bir ihtiyacı karşılayacağını düşünüyorum. Tabiki eksiklikler olabilir, bu konuda uyarılarınıza da her zaman açığız. Kılavuzun konuyla ilgili herkese faydalı bir başvuru kitabı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Fahri BAYRAM

*TEMED Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon
Çalışma Grubu Başkanı*

KISALTMALAR

AACE/ACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerikan Endokrinolojisi Derneği
ABL	Abetalipoproteinemi
ACCORD	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AF	Atrial Fibrilasyon
AFCAPS	Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study
AH	Ailesel Hiperkolesterolemi
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides
AKS	Akut Koroner Sendrom
AKH	Ailesel Kombine Hiperlipidemi
ALT	Alanin aminotransferaz
AMPK	AMP ile aktive olan protein kinaz
ANGPTL	Anjiopietin benzeri protein
Apo B	Apolipoprotein B
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
AS	Ankilozon Spondilit
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
ASKVH	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ASKVO	Aterosklerotik Kardiyovasküler Olay
AST	Aspartat aminotransferaz
BKI	Beden Kitle İndeksi
BMP-2	Kemik morfojenetik protein-2
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CK	Kreatin Kinaz
CoQ10	Koenzim Q-10
CREB-H	Siklik adenosin monofosfata cevap element bağlayıcı protein-H
CYP	Sitokrom P
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DGAT	Diaçilgliserol Transferaz
DHA	Dokasohexanoik Asit
DLCN	Hollanda Lipid Kliniği Ağı (Dutch Lipid Clinic Network)
DM	Diabetes Mellitus
eGFR	Hesaplanmış Glomerül Filtrasyon Hızı
EAS	Avrupa Ateroskleroz Derneği
EMA	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicine Agency)
EMG	Elektromiyografi
EPA	Eikozopentanoik asit
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
EULAR	The European League Against Rheumatism
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Enstitüsü (Food and Drug Administration)
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
GCKR	Glukokinaz Regülatör
GP1HBP1	Glikozilfosfotidilinozitol bağlı yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein 1
HBL	Hipolipobeta proteinemi
HDL-K	HDL Kolesterol
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HMG-CoA	Hidroksimetil Glutaril koenzim A redüktaz
HNF	Hepatosit Nükleer Faktör
HPS2-THRIVE	The Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
hsCRP	Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein
HT	Hipertansiyon
HSPG	Heparin Sülfat Proteoglikan
HTG	Hipertrigliseridemi

IDL	Orta Yoğunluklu Lipoprotein
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial
KABG	Koroner Arter Bypass Greft
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KVO	Kardiyovasküler Olay
LCAT	Lesitin Kolesterol Açıltransferaz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LDL-K	LDL Kolesterol
LDLR	LDL-Reseptör
LDLRAP	LDL-Reseptör Adaptör Protein
LMF	Lipaz Maturasyon Faktörü
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LPL	Lipoprotein Lipaz
MI	Miyokard Enfarktüsü
Mon K	Monokolin K
MRA	Mutlak Risk Azalması
MTTP	Mikrozomal Trigliserid Transfer Protein
NCD-Risc	Bulaşıcı olmayan hastalıklar risk platformu işbirliği
NHANES	Amerikan Ulusal sağlık ve Beslenme İzlemi (The National Health and Nutrition Examination Survey)
NNH	Bir zarar için tedavi edilmesi gerekli hasta sayısı (Number Needed to Harm)
NNT	Bir fayda için tedavi edilmesi gerekli hasta sayısı (Number Needed to Treat)
Non-HDL-K	HDL dışı Kolesterol
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PCSK9	Protein Konvertaz Subtilisin/Kesin tip 9
PPAR	Peroksizom Proliferator Aktive Edici Reseptör
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
PsA	Psoriyatik Artrit
RA	Romatoid Artrit
REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
REDUCE-IT	Reduction of Events with EPA-Intervention Trial
RRA	Relatif Risk Azalması
RYR	Kırmızı Maya Pirinci (Red Yeast Rice)
SCORE	Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi (Systematic Coronary Risk Evaluation)
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SREBP-2	Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (Sterol-Regulatory Element Binding Protein 2)
SSS	Santral Sinir Sistemi
STRENGTH	Statin Residual Risk Reduction with EpoNova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TDP	Taze Donmuş Plazma
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TIA	Transient İskemik Atak
TG	Trigliserid
Total-K	Total Kolesterol
US	Ultrasonografi
USF	Upstream Transcription factor
VA-HIT	Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial
VITAL	Vitamin D and Omega-3 Trial
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein



1. BİR KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ OLARAK DİSLİPİDEMİ	13
1.1. Ulusal Bir Kılavuz Yazılmasının Gerekçesi.....	13
1.2. TEMD Dislipidemi Kılavuzunun İçeriği.....	14
2. DİSLİPİDEMİ TARAMASI	17
2.1. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	17
2.2. Normal Lipid Değerleri.....	17
2.3. Dislipidemi Taramasının Gerekliliği	18
2.4. Dislipidemi Taraması Sıklığı ve Hasta Seçimi.....	18
2.5. Dislipidemi Taramasında İstenmesi Gerekli Lipid Parametreleri ve Gerekli Koşullar	19
2.6. Dislipidemi Taramasında Kullanılabilecek Standart Dışı Ölçümler	20
2.7. Lipid Profili İçin En Uygun Kan Alma Zamanı	21
2.8. Lipid Ölçümünün Tekrar Edilmesi Gereken Durumlar	21
3. TOTAL KARDİYOVASKÜLER RİSKİN HESAPLANMASI	25
3.1. Toplam Kardiyovasküler Risk Tanımı.....	25
3.2. Toplam Kardiyovasküler Risk Hesabının Gerekliliği	25
3.3. Türkiye İçin En Uygun Risk Hesaplayıcısı	25
3.4. Farklı Lipid Düzeyleri ve Risk Kategorilerinde Yaklaşım	31
4. DİSLİPİDEMİ HASTASINA AKILCI YAKLAŞIM ALGORİTMASI	35
4.1. Anamnez ve Fizik Muayene Özellikleri	35
4.2. Dislipidemili Olguda Sekonder Nedenlerin Araştırılmasında İstenilecek Tetkikler	38
4.3. Dislipidemili Hastada Tedavi Kararı Verme	38
5. DİSLİPİDEMİNİN İLAÇ DIŞI TEDAVİSİ	43
5.1. Uygun Hasta Seçimi ve Tedavi Zamanlaması	43
5.2. Dislipidemi Olgularında Sağlıklı Beslenme Önerileri.....	43
5.3. Yaşam Biçimi Değişikliğinin (Fizik Aktivite ve Kilo Kontrolünün) Etkileri.....	48
6. DİSLİPİDEMİNİN İLAÇLA TEDAVİSİ	53
6.1. Statinler.....	53
6.2. Kolesterol Emilim İnhibitörleri	64
6.3. Safra Asidi Bağlayıcıları	65
6.4. Fibrik Asid Derivelere (Fibratlar).....	66
6.5. Nikotinik Asit (Niasin).....	68
6.6. Omega-3 Yağ Asitleri	70
6.7. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Tip 9 (PCSK9) İnhibitörleri	72
6.8. Diğer Tedaviler (Yeni ilaçlar)	74
6.9. Dislipidemide Aferez Uygulaması	77
7. TEDAVİ HEDEFLERİNE ULAŞIRKEN LDL-K VE TRİGLİSERİD YÜKSEKLİĞİ İÇİN İLAÇ TERCİHLERİ, KOMBİNASYON TEDAVİSİ ZAMANLAMASI VE UYGUN HASTA SEÇİMİ	87

8. SPESİFİK GRUPLARDA DİSLİPİDEMİYE YAKLAŞIM	91
8.1. Ailesel Dislipidemiler ve Lipoprotein Metabolizmasının Genetik Bozuklukları.....	91
8.2. Lipoprotein Metabolizmasının Diğer Genetik Bozuklukları.....	97
8.3. Yaşlılarda Dislipidemiye Yaklaşım	99
8.4. Kadınlarda, Gebelik ve Laktasyonda Dislipidemiye Yaklaşım	101
8.5. Çocuklarda Dislipidemiye Yaklaşım.....	105
8.6. Diyabetik Dislipidemi ve Tedavisi.....	108
8.7. Romatizmal Hastalıklarda Dislipidemiye Yaklaşım.....	112
8.8. Periferik Arter Hastalığında Dislipidemiye Yaklaşım ve Tedavi.....	114
8.9. Kronik Böbrek Hastalığı ve Transplantasyonda Dislipidemiye Yaklaşım	116
8.10. Kronik Karaciğer Hastalığında Dislipidemi Yönetimi.....	118
8.11. Kalp Yetmezliği ve Kapak Hastalıklarında Dislipidemi Yönetimi.....	119
8.12. İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (HIV) ile Enfekte Dislipidemi Olgularının Yönetimi	120
9. HİPERTRİGLİSERİDEMİ OLGUSUNA YAKLAŞIM	131
9.1. Tanı Doğruluğunun Tespiti	131
9.2. Sekonder Nedenlerin Dışlanması.....	131
9.3. Genetik Nedenler	132
9.4. Tedavide Öncelikli Yaklaşımlar	133
9.5. Tedavi Hedefleri	134
9.6. Hipertrigliseridemiye Bağlı Pankreatite Yaklaşım.....	135
10. HİPOLİPOPROTEİNEMİLER VE HİPOLİPİDEMİLİ HASTAYA YAKLAŞIM	139
11. DİSLİPİDEMİ OLGUSUNUN TAKİBİ	147
11.1. Tedavi Öncesinde Dislipidemi Olgusunda Bakılması Gerekli Laboratuvar Testleri.....	147
11.2. Tedavi Altındaki Dislipidemi Olgusunun Takibi	147
11.3. Dislipidemi Tedavisinde Kullanılan Ajanların Sık Yan Etkileri.....	147
11.4. Dislipidemi Tedavisinin Etkinlik, Güvenlik ve Maliyet Açısından Değerlendirilmesi	150
12. TÜRKİYE'DE DİSLİPİDEMİYE YAKLAŞIM VE TEDAVİ KARARINDA YAŞANAN SORUNLAR.....	155
12.1. Birinci Basamakta Dislipidemi Tedavisinde Sorunlar	156
12.2. Lipid Düşürücü İlaçların Yazılması ve Raporlanmasında Güncel SUT Kuralları	156

BİR KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ OLARAK DİSLİPİDEMİ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin başlıca nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH)'dır (1). Dislipidemi ise ASKVH riskini arttıran en önemli önlenilebilir risk faktörlerinden birisidir (2). Dislipidemi ateroskleroz patogenezindeki temel faktördür. Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşayan her iki yetişkinden birinde dislipidemi mevcuttur (3,4). Türkiye'de de erişkin nüfusun yaklaşık %80'inde dislipidemisinin bulunduğu görülmüştür (5). Obezite ve Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) sıklığının tüm dünyada giderek artıyor olması dislipidemi sıklığının da giderek artmasına yol açmaktadır. Ancak, dislipidemisinin sadece bir yaşam biçimi hastalığı olduğunu düşünmek uygun olmaz. Dünyada en sık görülen otozomal dominant kalıtsımlı tek gen hastalığı Ailesel Hiperkolesterolemi (AH)'dir. Ailesel Hiperkolesterolemi olguları, yaşam biçimlerinden bağımsız olarak ortaya çıkan yüksek kolesterol düzeyleri ve erken ASKVH ile seyredir. Heterozigot AH sıklığı farklı toplumlarda 1/100 ile 1/500 arasında bildirilmiştir (6). Ancak ne yazık ki ülkemizde AH sıklığına ait veri yoktur. Yaşam biçimiyle ilgisi bulunmaksızın, yüksek lipid düzeyleri ile seyreden AH dışında da pek çok poligenik ailesel dislipidemi türü mevcuttur. Bunların bir kısmı LDL Kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TG) yüksekliği ile, bir kısmı sadece TG yüksekliği ile seyrederek. Ailesel geçişli tüm dislipidemilerin toplumdaki görülme sıklıklarının %5-7 arasında olduğunu söylemek mümkündür. Dislipidemi kavramını genellikle ASKVH riski ile birlikte değerlendiririz. Ama çok yüksek TG düzeylerinde pankreatit riskinde artış olduğunu da hatırlamakta fayda vardır.

Statin grubu ilaçların hem primer, hem de sekonder korunma amacıyla kullanılmasının ASKVH nedeni olay ve ölümleri önemli boyutta azalttığı, farklı çalışmalarda çok defa gösterilmiştir (7,8). LDL Kolesterol düzeylerindeki azalma ne kadar fazla olursa, elde edilen kardiyovasküler yararın o kadar arttığı görülmüştür (9). Bu nedenle LDL-K düzeylerinde daha etkili azalmalara neden olan ajanların geliştirilmesi adına son yıllarda önemli başarılar elde edilmiş ve statinlerden daha etkili tedavi ajanları geliştirilmiştir (10).

1.1. Ulusal Bir Kılavuz Yazılmasının Gerekçesi

Dislipidemi olguları ülkemizde olması gerektiği gibi tedavi edilmemektedir (11). Ülkemizde dislipidemi konusunda yeterli bilincin olmayışı bunun en önemli nedenidir. Hatta, dislipidemi tanı ve tedavisinde rol alması gereken hekimlerin bile bir kısmı dislipidemi tedavisinde yeterli bilgiye sahip değildir. Bazı meslektaşlarımız dislipidemi tedavisinde kullanılan ajanlarla ilgili bilimsel kanıtlara dayanmayan görüşlerini yazılı ve görsel basında dile getirmekte, bu ifadeler hastaların konuyla ilgili çekincelerinin oluşmasına neden olmaktadır (11,12).

Dislipidemi olgularının etkin biçimde tedavi edilmesini engelleyen bir başka önemli faktör ise pratik ve anlaşılabilir kılavuzların eksikliğidir. Geçmişte dislipidemi tedavisinde güncel bilgiye ulaşmak sorunken, günümüzde bilgi çeşitliliği ya da fazlalığı da klinik karar vermeyi engelleyen önemli bir sorun oluşturmaktadır. Ulusal ve uluslararası kuruluşlar farklı kılavuzlar yayınlamakta

ve bazen birbirleriyle çelişen farklı önerilerde bulunabilmektedir. Bu sorun özellikle dislipidemi tanı ve tedavisi ile ilgili kılavuzlar için oldukça günceldir. On yıl öncesine kadar Amerikan Kolesterol Eğitim Programı 3. raporu pek çok ülkede yaygın olarak kullanılmaktayken, son yıllarda farklı kurum ve kuruluşlar yeni kılavuzlar çıkarmışlardır (13-20). Günlük hekimlik pratiği içinde bu kılavuzları detaylı olarak incelemek ve uygulamak oldukça güçleşmiştir.

Yukarıda ifade edilen nedenlerle, ülkemizde dislipidemi alanındaki en yetkili sağlık örgütlerinden birisi olan Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), dislipidemi tanı ve tedavisinde görev alan hekimlere hitap eden, kanıta dayalı, açık, anlaşılır ve uygulanabilir önerilerde bulunma ihtiyacını duymuştur. Okumakta olduğunuz kılavuz işte bu ihtiyaç nedeniyle hazırlanmıştır.

1.2. TEMĐ Dislipidemi Kılavuzunun İçeriği

Güncel dislipidemi kılavuzları bazı yönleriyle benzerlikler taşısada, tanı ve tedavi yaklaşımları açısından aralarında bazı önemli farklılıklar bulunmaktadır (21-24). Pek çok kılavuz farklı kardiyovasküler risk hesaplama yöntemlerini kullanmakta, tarama için farklı lipoproteinlerin kullanılmasını önermekte, tedavide hedef olup olmayacağı ve statinler dışındaki ilaçların kullanılıp kullanılmayacağı konusunda farklı görüşler ortaya koymaktadırlar. Tüm bu kılavuzları tek tek incelemek ve bireysel sentezlere varmak hekimlerimiz için oldukça zor olmaktadır. Ayrıca dislipidemi gibi küresel bir sorun karşısında, bireysel değil ulusal yaklaşımlarda bulunmanın esas olduğu ve bu nedenle standart yaklaşımlara ihtiyaç bulunduğu da açıktır.

Bu amaçla, kılavuz yazım komitesi olarak dislipidemi tanı, tedavi ve takibindeki güncel soru ve sorunları tespit ettik. Kanıta dayalı verileri, farklı ve yeni kılavuzların yaklaşımlarını değerlendirip ülkemiz için en uygun yaklaşımların neler olacağını belirledik. Toplam kardiyovasküler riskin hesaplanmasıyla ilgili olarak Avrupa Kardiyoloji ve Avrupa Ateroskleroz derneklerinin ortak kılavuzunda SCORE risk hesaplayıcısını benimsedik (14). Bütün yaklaşımları kısa, açık ve anlaşılır biçimde yazmaya gayret ettik. TEMĐ Dislipidemi kılavuzunun şimdiki biçimiyle sahadaki arkadaşlarımız için daha kullanışlı olacağını düşünüyoruz.

Kardiyovasküler riski yüksek hastaları yöneten hekimler dislipidemi tanı ve tedavisi açısından zor bir dönem yaşamaktadırlar. Bir yandan yazılı ve görsel basın tarafınca sürekli gündemde tutulan statin karşıtı görüşler, öte yandan karmaşık ve uzun kılavuzlar tarafınca öne sürülen birbirinden farklı yaklaşımlar, kafaları daha çok karıştırmaktadır. Bu karmaşayı önlemenin en uygun yolu, ülkemizin koşullarına uygun önerilerin yer aldığı ulusal dislipidemi kılavuzunu kullanıma sokmak olacaktır. TEMĐ Dislipidemi kılavuzunu sahada yaşanan bu sorunları çözmek için önemli rol oynayacağını değerlendiriyor ve hekimlerimize yararlı olacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Simon Barquera, Andrea Pedroza-Tobías, Catalina Medina, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Arch Med Res. 2015;46(5):328-338. doi: 10.1016/j.armed.2015.06.006.
2. 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. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
3. Goff DC. Dyslipidemia Prevalence, Treatment, and Control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA):

- Gender, Ethnicity, and Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 2006;113(5):647-656. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552737.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
 5. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol*. 2014;8(2):206-216. doi:10.1016/j.jacl.2013.12.011.
 6. Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):1013-1022. doi:10.1016/j.jacl.2017.05.012.
 7. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-1309. doi:10.1001/jama.2012.366.
 8. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol*. 2012;110(10):1468-1476. doi:10.1016/j.amjcard.2012.07.007.
 9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
 10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
 11. Haymana C, Berlik H, Güneş Y, et al. Identifying undiagnosed or undertreated patients with familial hypercholesterolemia from the laboratory records of a tertiary medical center. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(8):731-738. doi:10.5543/TKDA.2017.63846.
 12. Bayram F, Sonmez A, Haymana C, et al. Utilization of statins and LDL-cholesterol target attainment in Turkish patients with type 2 diabetes-a nationwide cross-sectional study (TEMED dyslipidemia study). *Lipid Health Dis*. 2020 Nov 11;19(1):237. doi:10.1186/s12944-020-01408-2.
 13. 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. PMID: 12485966.
 14. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
 15. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151-167. doi:10.1016/j.cjca.2012.11.032.
 16. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
 17. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-1309. doi:10.1038/ki.2014.31.
 18. Expert Panel on Dyslipidemia. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):410-413. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.031.
 19. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3):133-140. doi:10.1016/j.jacl.2011.03.001.
 20. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease - Executive Summary Complete Appendix to Guidelines available at <http://journals.aace.com>. *Endocr Pract*. 2017;23(4):479-497. doi:10.4158/EP171764.GL.
 21. Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Dunn SP, Urbina EM. Review of clinical practice guidelines for the management of LDL-related risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):196-206. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.015.

22. Sonmez A. Which One to Endorse Among the Multitude of Lipid Guidelines? Eur. J. Endocrinol. 2014;11(1):32-33. doi:10.17925/EE.2015.11.01.32.
23. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. Endocr Pract. 2017;23(Suppl 2):1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL.
24. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

DISLİPİDEMİ TARAMASI

2.1. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Kolesterol, vücudumuz için çok önemli bir lipittir. Hücre membranının yapısında, safra asitlerinin oluşumunda yer alır ve steroid hormonlarının sentezinde kullanılır. Dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterol, Apolipoprotein B (Apo B) ile işaretli lipoproteinler tarafından taşınırlar. Apolipoprotein B ile işaretli lipoproteinler dokuların kolesterol ihtiyacını karşılamak için vasküler intimaya sürekli olarak girip çıkarlar. İnflamasyon, oksidatif stress, endotel disfonksiyonu veya dolaşımda fazla miktarda Apo B işaretli lipoproteinlerin bulunması, bu lipoproteinlerin intimaya daha çok miktarda girmesine ve burada makrofajlar tarafınca fagosite edilmelerine neden olur (1). Bu makrofajlar kalsifiye olup nekroza gider ve vasküler intimada birikmeye başlar. Bu birikimlere yağlı çizgilenme adı verilir. Henüz lümeni daraltmamış olan bu lezyon aterosklerozun başlangıç evresidir. Yağlı çizgilenme, yüksek riskli yaşam biçimi olan herkeste, henüz çocukluk dönemlerinden itibaren görülmeye başlar. Aterosklerozun ilerlemesini ve kardiyovasküler sonuçlarının ortaya çıkmasını belirleyen pek çok faktör vardır. Apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin miktarı, maruziyet süresi ve eşlik eden diğer risk faktörlerinin sayısı ve şiddeti bu açıdan belirleyicidir. Ama kesin olan bir şey varsa o da eğer ortamda Apo B içeren lipoproteinler yoksa aterosklerozun gelişmeyeceğidir (2). Dolaşımdaki Apo B içeren lipoproteinlerin büyük çoğunluğunu (>%90) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oluşturur. Bu nedenle klinik pratikte LDL içindeki kolesterol miktarını ölçerek, dolaşımdaki LDL miktarını tayin ederiz. Yani Apo B içeren tüm lipoproteinleri temsilen LDL düzeylerini kullanırız. Bu yaklaşım pek çok defa tutarlı sonuç verir. Ancak, Tip 2 DM ve metabolik sendrom hastalarında sık görülen aterojenik dislipidemide LDL-K ölçümüyle LDL miktarını tayin etmek yanıltıcı olabilir. Bu olgularda LDL partikülleri küçük ve yoğundur ve içerdikleri kolesterol miktarı LDL sayılarını doğru olarak göstermez. Aterojenik dislipidemide LDL dışında, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve orta yoğunluklu lipoproteinlerin (IDL) ve bunların artıklarının miktarı da artar. Mendelyen çalışmalar, prospektif kohortlar ya da randomize kontrollü çalışmalar LDL-K düzeyinin ateroskleroz patogenezindeki temel rolünü ortaya koymuştur (2).

2.2. Normal Lipid Değerleri

Epidemiyolojik çalışmalar serum lipid düzeyleri ile ASKVH riski arasında çok önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu verilere dayanarak serum lipid düzeylerini ASKVH risk açısından optimal, sınırda yüksek ve yüksek riskli düzeyler olarak sınıflamak mümkündür. Kılavuzların bir kısmı bu türlü bir sınıflamaya hiç yer vermezken (3-5), bir kısmı farklı kesme değerlerini ve risk kategorilerini kullanan farklı sınıflamalar kullanmıştır (6). TEMD dislipidemi kılavuzunda kolay ve kullanışlı bir sınıflamanın klinik kullanıma sunulması amaçlanmış ve serum lipid düzeyleri **Tablo 1**'deki gibi sınıflanmıştır.

Tablo 1. Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması

	Optimal	Sınırdaki yüksek	Yüksek
Total-K (mg/dL)	<200	200-239	>240
LDL-K (mg/dL)	<100 <70*	130-159	>160 ≥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 risk eşdeğeri durumlar için, **Çok yüksek, HTG =Hipertrigliseridemi,

Uyarılma:

- Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. AACE Task Force for management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologist's Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis: executive summary. *Endocr Pract.* 2012 mar-Apr;18(2):269-293.
- Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management M. John Chapman Henry N. Ginsberg Pierre Amarengo Felicita Andreotti Jan Boren Alberico L. Catapano Olivier S. Descamps Edward Fisher Petri T. Kovanen Jan Albert Kuivenhoven *European Heart Journal*, Volume 32, Issue 11, 1 June 2011, Pages 1345-1361
- Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep; 97(9):2969-2989. doi: 10.1210/jc.2011-3213. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Dec;100(12):4685. PMID: 22962670; PMCID: PMC3431581.

2.3. Dislipidemi Taramasının Gerekliği

Bir hastalıkla ilgili tarama yapmak için o hastalığın toplumda yaygın olarak görülmesi, tedavinin mümkün olması, kolay uygulanan ve ucuz bir tarama testinin olması gerekir. Bu kriterler dislipidemisinin neden taranması gerekli bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır. Dislipidemi neredeyse her zaman asemptomatik seyrederek ve erken ateroskleroza yol açar. Erken tanınması ve zamanında önlem alınması sayesinde ASKVH gelişme riskini azaltmak mümkündür. Kan lipidleri günümüzde kolay, hızlı, ucuz ve güvenilir biçimde ölçülebilmektedir. Dislipidemi taraması ile gelecekteki ASKVH riskini güvenilir şekilde hesaplamak mümkündür.

2.4. Dislipidemi Taraması Sıklığı ve Hasta Seçimi

Aterosklerotik süreç, klinik sonuçlarının ortaya çıkmasından uzun yıllar önce gelişmeye başlar, genetik zemin ve ilave risk faktörlerinin de etkisiyle her yaşta görülebilir (7,8). Dislipidemi aterosklerozun en önemli nedenlerinden birisidir. Asemptomatik seyrederek ve çok yaygın olarak görülür. Bu nedenle hiçbir ilave hastalığı veya kardiyovasküler risk faktörü olmayan kişilerin bile dislipidemi açısından uygun şekilde taranmasında yarar vardır. Tarama sıklığını belirleyen faktörler, hastanın yaşı, cinsiyeti ve diğer risk faktörlerinin varlığıdır. Dislipidemi taramasının ne sıklıkta yapılması gerektiği **Tablo 2'**de belirtilmiştir. Global risk taramasının bir parçası olarak genç erişkinlerde 5 yılda bir, 40 yaş üzerindeki erkeklerde ve 50 yaş üzeri kadınlarda (veya menopoz sonrasında) 2 yılda bir tarama önerilir (6). Diabetes Mellitus, ASKVH veya kronik

böbrek hastalığı (KBH) bulunan kişilerde veya **Tablo 2**'de belirtilen risk faktörlerinin varlığında tarama yılda en az bir defa yapılmalıdır. Çocuklar için tarama önerileri de **Bölüm 8 Tablo 3**'de görülmektedir.

Tablo 2. Dislipidemi Taraması Sıklığı

Asemptomatik, ASKVH veya ASKVH risk faktörü bulunmayan kişiler

- Yirmi yaşından itibaren 5 yılda bir
- Kırk yaşından itibaren erkeklerde 2 yılda bir
- Elli yaşından itibaren (veya menopoz sonrası) kadınlarda 2 yılda bir defa
- Atmış beş yaşından sonra, yılda bir

Yıllık olarak dislipidemi taraması gereken hastalıklar ve risk faktörleri

- AtASKVH düşündürülen klinik bulgular
- Tip 1 veya Tip 2 DM
- Birinci derece yakınlarda erken (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş) ASKVH öyküsü
- Birinci derece yakınlarda dislipidemi öyküsü
- Hipertansiyon (Gebelik hipertansiyonu dahil)
- Obezite
- Sigara içimi
- KBH [Hesaplanmış Glomerül Filtrasyon Hızı (eGFR) <60 ml/dk]
- Kronik inflamatuvar hastalıklar (Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis ve psöriazis vb.)
- Genetik dislipidemilere ait klinik bulgular (Ksantom, ksantelasma ve arkus kornea vb)
- HIV enfeksiyonu

2.5. Dislipidemi Taramasında İstenmesi Gerekli Lipid Parametreleri ve Gerekli Koşullar

Dislipidemi taramasında; total kolesterol (Total-K), TG, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K), LDL-K ve HDL-dışı kolesterol (non-HDL-K) yer almalıdır. Total kolesterol ölçümünün kardiyovasküler risk hesaplanması için önemi vardır. Bunun dışında tek başına kullanılmaz. Hatta tek başına kullanılması bazı durumlarda yanıltıcı olabilir. Örneğin kadınlarda genellikle HDL-K değerleri yüksek olduğu için, Total-K değeri yüksek bulunabilir. Diabetes Mellitus ve metabolik sendrom olgularında ise HDL-K düşüklüğü nedeniyle Total-K ölçümleri beklenenden daha düşük çıkabilir. İnsanda Total-K esas olarak üç büyük lipoprotein sınıfı olan VLDL, LDL ve HDL-K'de, daha azı ise IDL-K ve Lipoprotein (Lp) (a) olarak dağılır. Standart lipid profili Total-K, HDL-K ve beraberinde TG konsantrasyonunu ölçer. Bu değerlerle LDL-K hesaplanabilir. Klinik pratikte plazma lipoprotein konsantrasyonları genellikle direkt olarak ölçülmez, onun yerine içeriklerindeki kolesterol ölçülerek hesaplanır.

Plazma LDL-K, LDL partikülleri tarafından taşınan kolesterol miktarıdır, apo B içeren lipoproteinlerin en fazla kısmıdır ve dolaşımdaki LDL konsantrasyonunun göstergesidir. LDL kolesterol ölçümü, biyokimya laboratuvarlarında genellikle Friedewald formülü ($LDL-K = Total-K - HDL-K - TG/5$) ile hesaplanır. Ancak Friedewald formülünün doğruluğu $TG >200$ mg/dL olunca azalır ve $TG >400$ mg/dL olunca kullanılamaz. Açlık TG değeri >250 mg/dL, bilinen DM veya damar hastalığı olanlarda LDL-K miktarının direkt ölçülmesi en güvenli olanıdır.

Trigliserid ölçümü standart lipid panelinin bir parçasıdır. Yağ asitlerini içeren TG'ler enerji deposu rolü oynarlar. Diyetteki lipidlerin büyük kısmı TG'lerden oluşur. Serum TG düzeyi günlük, aylık ve hatta mevsimsel olarak %20-40 kadar değişkenlik gösterebilir. Gün içinde de en düşük düzeyleri saat 03:00'de, en yüksek düzeyleri ise öğleden sonra ölçülür. Ancak beslenme sırasında yağ yerine karbonhidrat tüketimi artarsa karaciğerde sentezlenen serbest yağ asidi düzeyi artar, hepatik yağ asitleri TG şekline dönüştürülür. Dolayısıyla karbonhidrattan zengin beslenme serum TG düzeylerinin artmasına yol açar. Hipertrigliseridemi (HTG) tanımı >150 mg/dL açlık TG değeri olarak kullanılıyor olsa da normal bir kişinin çoğu kez tok zaman geçirdiği unutulmamalıdır. Hipertrigliserideminin klinikte yarattığı en önemli sorun akut pankreatit ve erüptif ksantomlardır. Kardiyovasküler hastalık patogenezindeki rolü ise tartışmalıdır. Buna rağmen metabolik sendromun önemli kriterlerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Trigliserid düzeyinin bazı kılavuzlarda 500 mg/dL, bazılarında ise 1000 mg/dL üzerinde klinik sorunlara yol açabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle HTG'nin tedavisi ve hedefleri hastanın genel klinik bulgularına ve kardiyovasküler risk faktörlerine göre belirlenmelidir. Yüksek TG değerleri (≥ 150 mg/dL); insülin direnci, DM ve ASKVH gelişimi için bağımsız risk faktörüdür (9).

HDL-dışı kolesterol ölçümü; apo B ile işaretli plazmadaki tüm aterojenik lipoproteinleri gösterir. Bunlar; Lp(a), VLDL, IDL ve LDL'dir. HDL-dışı kolesterol = Total-K - HDL-K formülü ile basitçe hesaplanabilir. Özellikle DM ve/veya bilinen ASKVH tanısı olup eşlik eden TG yüksekliği olan olgularda non-HDL-K ölçümü, LDL-K konsantrasyonundan daha iyi bir risk belirleyicisidir (10,11). Tok ölçülebilmesi bir avantajdır. Özellikle LDL-K hedeflerine ulaşıldığı zaman ikinci hedef olarak kullanılabilir. Hedef non-HDL-K değeri, LDL-K hedefinden 30 mg/dL fazladır.

2.6. Dislipidemi Taramasında Kullanılabilecek Standart Dışı Ölçümler

Dislipidemi taramasında rutin parametrelere ilave olarak farklı lipoproteinlerin, apolipoproteinlerin, klasik olarak kullanımda olan lipoprotein oranlarının veya lipoprotein alt gruplarının kullanılması yönünde çalışmalar vardır. Bu ölçümlerin pek çoğu günlük pratikte yaygın olarak kullanılmazlar.

Apolipoprotein B: Aterojenik lipoproteinleri (VLDL, IDL ve LDL) işaretleyen apolipoproteinlerdir. Özellikle küçük yoğun LDL konsantrasyonunun arttığı aterojenik dislipidemi durumlarında (viseral obezite, insülin direnci ve inflamasyon gibi) non-HDL-K ölçümüne bir alternatif olabilir. Fakat Apo B ölçümü global risk hesaplamasında yer almamaktadır ve belirlenmiş tedavi hedefi henüz yoktur (12,13).

Apolipoprotein A-1: HDL Kolesterol üzerindeki asıl apolipoproteindir ve HDL-K konsantrasyonu hakkında bilgi verir. Her bir HDL partikülü 1-5 arası Apo A-1 molekülü taşıyabilir.

Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1, Total Kolesterol/HDL Kolesterol ve HDL-dışı Kolesterol/HDL Kolesterol oranları: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini hesaplamada kullanılan oranlardır. Özellikle TG ≥ 150 mg/dL, HDL-K <40 mg/dL, daha önceden bilinen ASKVH, tip 2 DM veya metabolik sendrom gibi riskli durumlardaki hastaların rezidüel riskinin değerlendirilmesi ve karar vermeye yardımcı olması açısından faydalı olabilir ama pratikte kullanılmaz (14).

Lipoprotein (a): Düşük yoğunluklu lipoprotein ile ortak özelliği olmasının yanında, yapısal olarak plasminojene benzeyen apo(a) proteinini taşır. Genel popülasyonda risk değerlendirmesi için ölçümü önerilmez, fakat yüksek risk grubuna giren hastalarda ölçülmesi uygun olur. Bunlar; erken ASKVH, ailede erken ASKVH hikayesi ve/veya daha önceden yüksek olduğu tespit edilmiş Lp(a) düzeyleri, optimal lipid düşürücü tedaviye rağmen tekrarlayan ASKVH, SCORE risk puanlamasına göre 10 yıllık ölümcül ASKVH riski $\geq 5\%$ olanlardır. Lipoprotein (a) >50 mg/dL ise risk belirgindir (15). Özellikle yüksek ve orta risk arasındaki hastalarda tedavi değerlendirmesi yaparken düşünülebilir.

Lipoprotein partikül boyutu: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskine HDL ve LDL alt sınıflarının katkıları farklıdır (16). Hangi alt tiplerin çoğunlukta olduğunu bilmek, risk tahimini için önemli olabilir. Ancak günümüzde ateroskleroz ile lipoprotein alt tipleri arasındaki neden sonuç ilişkisi net değildir. Özellikle küçük yoğun LDL-K ölçümünün gelecekte daha fazla kullanılabileceğini öngörebiliriz. Fakat günümüzde lipoprotein partikül boyutlarının risk hesaplamasında kullanılması söz konusu değildir.

2.7. Lipid Profili İçin En Uygun Kan Alma Zamanı

Güncel hekimlik uygulamasında lipid profilinin açlıkta ölçülmesi gerektiğine inanılmaktadır. Halbuki lipid profili tok olarak da değerlendirilebilir (17). Toplum taramaları, olağan yağ içeriğine sahip bir yemek sonrasında TG düzeylerinin en fazla %20 arttığını, LDL-K düzeylerinin yaklaşık %10 azaldığını, Total-K, HDL-K, non-HDL-K ve apo B-100 düzeylerinin ise değişmediğini göstermiştir (18,19). Zaten, günlük yaşamımızda sürekli tok olduğumuzu düşünürsek, açlık kan ölçümlerinin gerçek değerlerimizi tam olarak yansıtmadığını söylemek uygun olacaktır. Ayrıca, açlık kanının kardiyovasküler riski daha iyi tahmin ettiğini gösteren herhangi bir kanıt da bulunmamaktadır. Öte yandan Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme İzlemi (NHANES) verileri açlık ve tokluk LDL-K ölçümlerinin aterosklerotik kardiyovasküler olay (ASKVO) öngörü güçlerinin benzer olduğunu ortaya koymuştur (20). Ancak özellikle TG yüksekliği nedeniyle takip edilmekte olan kişilerde, tokluk TG >500 mg/dL ölçüldüyse bir defa da açlık ölçümü yapılarak sonucun doğrulanması uygun olacaktır.

2.8. Lipid Ölçümünün Tekrar Edilmesi Gereken Durumlar

Plasma lipidleri tekrarlanan ölçümlerde değişkenlik gösterebilir. Bunun nedeni bireysel, çevresel veya analitik koşullar olabilir. Değişkenlik en çok TG düzeyleri için belirgindir ve ölçümler arasında %20'den fazla farklılık görülebilir. Total kolesterol düzeyleri de ölçümler arasında %5-10 kadar değişkenlik gösterebilir (21). Plasma lipid düzeylerindeki değişkenliği etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, gebelik, enfeksiyon, cerrahi girişimler, miyokard infarktüsü (MI) gibi akut strese yol açan durumlar ve ilaçlar sayılabilir (22,23). Plasma lipidleri bireysel olarak da belirgin değişkenlikler gösterebilir. Bu değişkenliğe sadece analitik etmenler değil, diyet ve fiziksel aktivite gibi çevresel nedenler ve mevsimsel faktörler de neden olabilmektedir. Lipid ölçümleri teknik bazı faktörlerden de etkilenebilir. Bu nedenle kan alımı sırasında venöz stazdan kaçınılmalı, serum örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere alınmalıdır. Lipid paneli tayini sırasında ortaya çıkabilecek söz konusu değişkenlikler nedeniyle, tedavi kararı vermeden önce ölçümleri bir defa daha tekrarlamak uygun bir yaklaşımdır.

TEMĐ Önerileri

- Dislipidemi taraması genç erişkinlerde 5 yılda bir, 40 yaş üzerindeki erkeklerde ve 50 yaş üzeri veya menapoz sonrası kadınlarda 2 yılda bir önerilir.
- DM, ASKVH, KBH veya diğer yüksek risk faktörleri bulunan kişilerde tarama yılda en az bir defa yapılmalıdır.
- Taramada; Total-K, TG, HDL-K, LDL-K ve non-HDL-K yer almalıdır.
- Dislipidemi taramasında rutin dışı parametreler, günlük pratikte yaygın olarak kullanılmazlar.
- Dislipidemi taraması için açlık kanı tercih edilse de tok olarak da kan verilebilir.
- Tedavi kararı vermeden önce lipid ölçümleri mutlaka tekrar edilmelidir.

Kaynaklar

1. Goldstein JL, Brown Metabolik sendrom. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. 2015;161(1):161-172. doi:10.1016/j.cell.2015.01.036.
2. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Anderson TJ, Grégoire J, Glen PJ, 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;32:1263-1282. doi:10.1016/j.cjca.2016.07.510.
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC Guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *JACC*. 2019;73(24):285-350. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
6. 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. doi:10.1161/circ.106.25.3143.
7. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103(22):2705-2710. doi: 10.1161/01.cir.103.22.2705.
8. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, et al. Cardiovascular risk factors and Increased carotid İntima-media thickness in healthy young adults: The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1787-1792. doi: 10.1001/archinte.163.15.1787.
9. Gotto AM Jr. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998;82(9A):22Q-25Q. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00770-x.
10. Xydakis AM, Ballantyne CM. Role of non-high-density lipoprotein cholesterol in prevention of cardiovascular disease: updated evidence from clinical trials. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18(6):503-509. doi: 10.1097/00001573-200311000-00012.
11. 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. doi: 10.2337/diacare.26.1.16.
12. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Int Med*. 2006;259(3):247-258. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01616.x.
13. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, et al. comparison of the associations of apolipoprotein b and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2004;110(17):2687-2693. doi: 10.1161/01.CIR.0000145660.60487.94.

14. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
15. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844-2853. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386.
16. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(4):412-417. doi: 10.1097/01.mol.0000236367.42755.c1.
17. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016;57:1953-1975. doi: 10.1194/jlr.R071233.
18. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and Nonfasting Lipid Levels: Influence of Normal Food Intake on Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation*. 2008;118(20):2047-2056. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804146.
19. Sidhu D, Naugler C. Fasting Time and Lipid Levels in a Community-Based Population: A Cross-sectional Study. *Arch Intern Med*. 2012;172(22):1707-1710. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3708.
20. Doran B, Guo Y, Xu J, et al. Prognostic Value of Fasting vs. Non-Fasting Low Density Lipoprotein Cholesterol Levels on Long-term Mortality: Insight from the National Health and Nutrition Survey III (NHANES-III). *Circulation*. 2014;130(7):546-553. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010001.
21. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart*. 2014;100(19):1517-1523. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305623.
22. Schubert CM, Rogers NL, Remsberg KE, et al. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes* 2006;30(2):251-260. doi: 10.1038/sj.ijo.0803129.
23. Namekata T, Moore DE, Suzuki K, et al. Biological and lifestyle factors, and lipid and lipoprotein levels among Japanese Americans in Seattle and Japanese men in Japan. *Int J Epidemiol*. 1997;26(6):1203-1213. doi: 10.1093/ije/26.6.1203.

TOTAL KARDİYOVASKÜLER RİSKİN HESAPLANMASI

3.1. Toplam Kardiyovasküler Risk Tanımı

Toplam kardiyovasküler risk, yetişkin bir insanın yakın gelecekte ASKVO yaşama olasılığıdır. Toplam ASKVH risk, önlenemeyen ve önlenemeyen risk faktörlerinin ASKVO veya ölüm gelişimi üzerine kombine etkisini ifade eder. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişiminde önlenemeyen (yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık) ve önlenemeyen (sigara içimi, dislipidemi, hipertansiyon, obezite vb.) pek çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin miktarı ve şiddeti her insanda değişkenlik gösterir. Dolayısıyla, toplam kardiyovasküler risk hesabıyla kişiye özel ASKVO ve/veya ölüm riskini tespit etmek mümkün olur. Toplam kardiyovasküler risk günümüzde genellikle 40 yaş üzerindeki yetişkinlerde, 10 yıllık bir dönem için hesaplanmaktadır. Bu hesaplama bazı hesaplayıcılarda tüm ASKVO'ları içerirken (1-3), bazılarında sadece ölümcül ASKVO'ları hesaplamaktadır (4). TEMD dislipidemi kılavuzunun benimsediği hesaplayıcı ile toplam kardiyovasküler riskin nasıl hesaplanacağı aşağıda ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

3.2. Toplam Kardiyovasküler Risk Hesabının Gerekliliği

Sağlıksız yaşam alışkanlıkları, günümüzde pek çok kronik hastalığın ortaya çıkmasında etkin rol oynar. Bu nedenle, hipertansiyon, obezite, Tip 2 DM, dislipidemi ve benzeri hastalıkların tedavisinde temel kural öncelikle yaşam biçiminin gözden geçirilmesi ve risk faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Ama bu risk faktörlerinin şiddeti belli bir sınırın üzerindeyse, yaşam biçimi değişiklikleri yeterli olmayacak ve tıbbi tedavi seçenekleri gündeme gelecektir. Toplam kardiyovasküler risk düzeyini bilmek primer korunma amacıyla değerlendirilen bir dislipidemi hastasında, sağlıklı yaşam biçimi önerilerinde bulunmak, ilaç tedavisine ne zaman başlanacağına karar verebilmek ve tedavinin yoğunluğunu belirlemek açısından yararlı olacaktır. Böylece, daha yüksek riski olana daha etkin tedavi uygulamak mümkün olacaktır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azaltmayı hedefleyen tüm kılavuzlar, toplam kardiyovasküler risk hesabı yapılmasını önerirler (2,4-9).

Toplam kardiyovasküler risk hesabı esas olarak sağlıklı görünen ve herhangi bir klinik sorunu olmayan hastalarda, gelecekte ortaya çıkabilecek ASKVH nedenli olay ve ölüm riskini ortaya koyar. Dolayısıyla, klinik olarak tespit edilmiş ASKVH olgularında veya ASKVH risk eşdeğeri olan DM, KBH gibi kişilerde ya da AH veya kişiye özgü çok yüksek risk faktörleri bulunan kişilerde toplam kardiyovasküler risk hesaplanmasına gerek kalmaz. Bu tip kişiler hali hazırda yüksek risk grubunda bulunduğu için risk faktörleriyle ilgili yoğun tedavi ve yaşam biçimi değişikliklerine ihtiyaçları vardır.

3.3. Türkiye İçin En Uygun Risk Hesaplayıcısı

Pek çok farklı dislipidemi kılavuzu farklı risk hesaplayıcılarını kullanmaktadır. Bu hesaplayıcılar genellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmaların sonuçları esas alınarak oluşturulmuştur. Ülkemizde kullanılacak bir toplam kardiyovasküler risk hesaplayıcısı için ideal olan

kendi insanımıza ait özellikler dikkate alınarak oluşturulmasıdır. Bu açıdan ülkemizde kardiyovasküler risk tahmini için Avrupa Kardiyoloji Derneği/ Avrupa Ateroskleroz Derneği (ESC/EAS) kılavuzunda belirtilen SCORE hesaplama modelinin kullanılması en uygun yaklaşım olacaktır (4). SCORE hesaplama modeli farklı düzeylerde kardiyovasküler hastalık (KVH) riski olan, geniş bir coğrafi alanı kapsayan, 12 farklı Avrupa kohortundan hesaplanmıştır ve yaklaşık 200 bin insana ait 3 milyon kişi/yıllık gözlemi ve 7900 ölümcül kardiyovasküler olay (KVO) içermektedir (10).

i. SCORE sistemi kullanımının avantajları, diğer hesaplayıcılardan farklılıkları

Toplam kardiyovasküler risk hesaplayıcıları genellikle koroner arter hastalığı (KAH) nedenli olay ve ölüm riskini verirler. SCORE sistemi ise, daha önce bilinen kalp damar hastalığı olmayan bir kişide, 10 yıl içinde görülecek ilk aterosklerotik olaya (MI, inme, damar tıkanıklığı ile seyreden diğer durumlar, ani kardiyak ölüm) bağlı ölüm riskini hesaplamaktadır. SCORE sistemi ile diğer sık kullanılan risk hesaplayıcı sistemlerinin karşılaştırması **Tablo 1**'de özetlenmiştir (11). Türkiye yüksek riskli ülkeler (KVH'a bağlı mortalite oranı $\geq 150/100000$) içinde olduğu için ESC/EAS kılavuzunda kullanılan SCORE risk hesaplama sistemi çizelgelerinin kullanılması avantaj sağlamaktadır.

Tablo 1. Total KVH risk hesaplama sistemleri

Sistem	Risk	Değişkenler
Framingham modeli (12)	10 yıllık KVO riski	Cinsiyet, yaş, Total-K, HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara, DM, HT tedavisi
SCORE (10)	10 yıllık KVH ölüm riski	Cinsiyet, yaş, Total-K veya TK/HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara
ASSIGN (13)	10 yıllık KVO riski	Cinsiyet, yaş, Total-K, HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara (sayı), DM, alan bazlı yoksunluk indeksi, aile hikayesi
QRISK2 (14)	10 yıllık KVO riski	Cinsiyet, yaş, Total-K/HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara, DM, alan bazlı yoksunluk indeksi, aile hikayesi, BKİ, antihipertansif tedavi, etnik köken, RA, KBH evre 4-5, AF
Reynolds Risk Score (15,16)	10 yıllık MI, inme, koroner revaskülarizasyon veya kardiyovasküler ölüm	Cinsiyet, yaş, Total-K, HDL-K, Sistolik kan basıncı, hsCRP, sigara, ailede erken MI hikayesi (<60 yaş), DM varsa HbA1c
Globorisk (17)	10 yıllık KVH ölüm riski	Cinsiyet, yaş, Total-K, Sistolik kan basıncı, sigara, DM

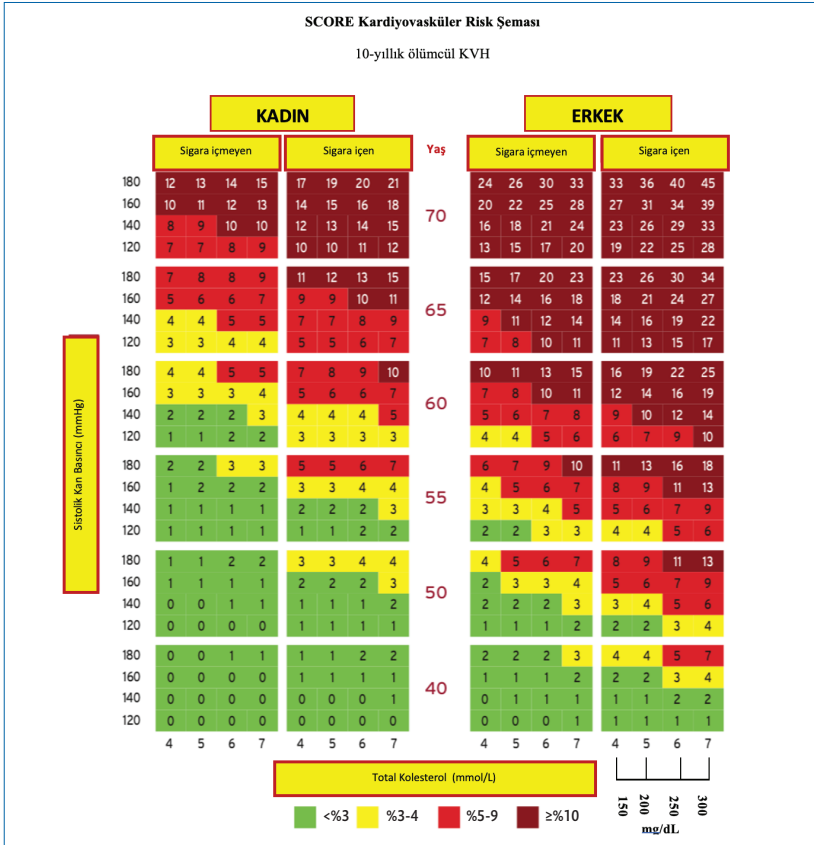
AF; Atrial Fbrilasyon, BKİ; Beden Kitle İndeksi, DM; Diabetes Mellitus, HDL-K; HDL Kolesterol, hsCRP; Yüksek hassas CRP, HT; Hipertansiyon, KBH; Kronik Böbrek Hastalığı, MI; Miyokard İnfarktüsü, RA; Romatoid Artrit, Total-K; Total Kolesterol,

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.

ii. SCORE risk hesaplayıcısı ile toplam kardiyovasküler riskin hesaplanması

Kırk yaşın üzerindeki bir kişi için SCORE risk hesaplayıcısı üzerinde cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, Total-K ve sistolik kan basıncı bilgilerinin kesiştiği yerde erkek ve kadınlar için ayrı ayrı görülen sayı on yıl içinde kardiyovasküler nedenli ölüm riskini gösterir (**Şekil 1**) (4). Kadınlarda risk hesabı erkeklerden daha düşüktür, fakat aslında kadınlar için risk sadece ertelenmiştir; 60 yaş bir kadının riski 50 yaş erkeğinki ile benzerdir. Bu nedenle kadınlarda KVH nedenli ölüm erkeklerden daha fazladır.

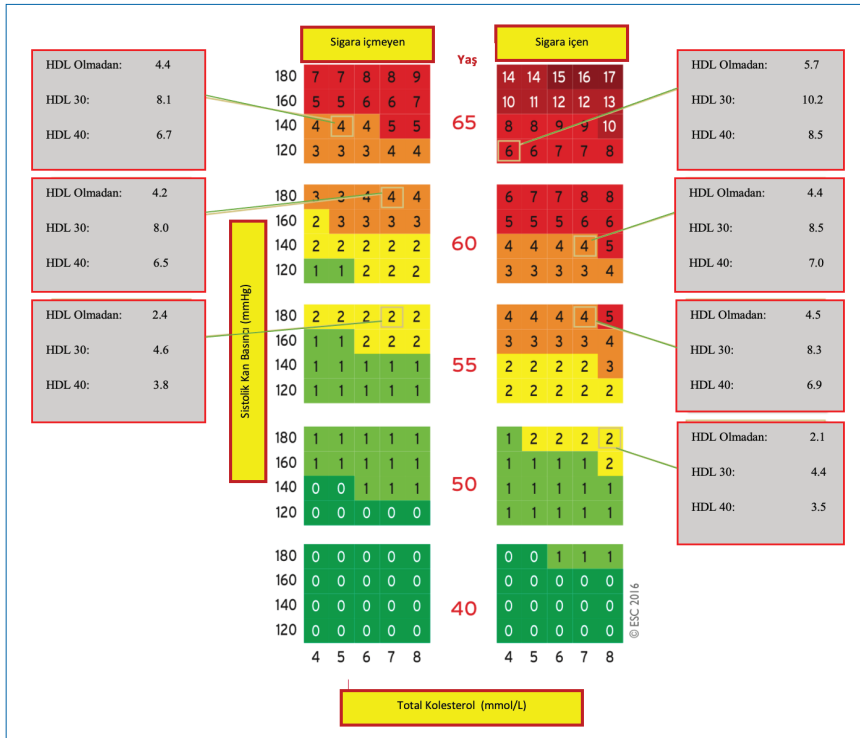
Yüksek kardiyovasküler riski olan toplumlara uygun hazırlanmış bu tablolar sadece 10 yıllık ölüm riskini gösterir. SCORE ile ölçülen ölüm riski üzerinden toplam olay riskini tahmin etmek istenirse erkeklerde bu risk puanının 3 katını, kadınlarda 4 katını almak gerekir. Yani eğer bir erkekte SCORE ile hesaplanan risk %5 ise, toplam KVO oranı yaklaşık %15'e yükselmektedir. Bu katsayı yaşlılar için ise biraz daha düşüktür.



Şekil 1. Yüksek riskli ülkelerde kadınlar ve erkekler için SCORE hesaplama şeması

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.

SCORE hesaplayıcısında bütün risk faktörleri değil, sadece yaş, cinsiyet, sigara içimi, Total-K ve sistolik kan basıncı parametreleri kullanılır. Bu nedenle, hastada aterosklerotik dislipidemi, obezite, sedanter yaşam vb. diğer risk faktörleri de varsa, riskin hesap edilenden daha yüksek olacağını unutmamak gerekir. Nitekim, SCORE veri tabanında yapılan çalışmalar, HDL-K'nin risk tahminine önemli ölçüde etkide bulunabileceğini göstermiştir. HDL kolesterol değerleri girildiği zaman SCORE tablolarında tüm risk düzeylerinde, her yaş ve cinsiyette riskin değiştiği görülmüştür. Bu durum özellikle yüksek risk için eşik değer olan %5'in altındaki kişiler için önemlidir. HDL kolesterol düşüklüğü olan kişilerde bu durum önem taşır. HDL kolesterolün risk tahmini üzerindeki etkisi **Şekil 2**'de gösterilmiştir. Risk değerlendirmesinin doğruluğunu arttırmak için özellikle yüksek riskli ve HDL-K düzeyi düşük olan kişilerde HDL-K düzeylerinin kullanımını özellikle öneririz.

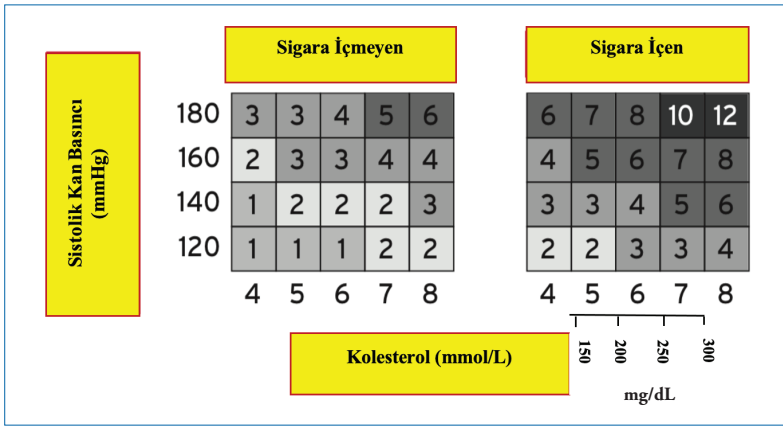


Şekil 2. Yüksek riskli ülkelerde HDL-K dahil edilerek SCORE risk hesaplama şeması

Uyarılma: 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. (Kolesterol 1 mmol/L = 38.67 mg/dL)

Toplam kardiyovasküler risk hesabı 40 yaş üzerindeki kişiler için planlanmıştır. Bu nedenle gençlerde kullanılmaları sorunludur. Gençlerde kendi mutlak riskleri düşük bile olsa, beklenen yaşam süreleri nedeniyle görece riskleri yüksektir. Oysa bu kişiler kendi yaşlarındaki kişilerle karşılaştırıldıklarında görece olarak çok yüksek riskli durumdadırlar. Bu durum riskli kişilerde yanıtıcı bir rahatlama ve yanlış hayat tarzının devamına sebep olarak, gerekli tedbirlerin alınmasını

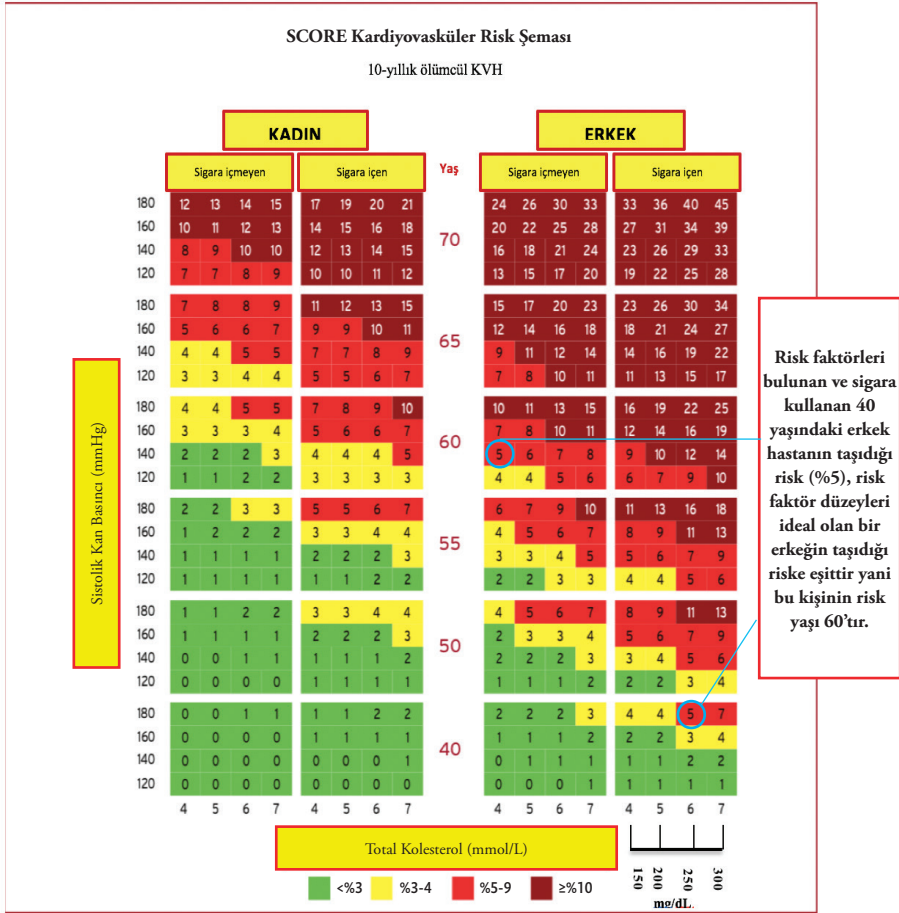
geciktirebilir. Bu sorunu gidermek ve gençlerdeki kardiyovasküler riski hesaplamak için ESC/EAS kılavuzu gençlerdeki kardiyovasküler risk durumunu kendi yaş gruplarına göre karşılaştırmalı olarak veren bir tabloyu önermiştir (4). Böylece ASKVH açısından genç bir insanı, kendi yaşında risk faktörleri düşük (sigara içmeyen, sistolik kan basıncı ≤ 120 mmHg ve Total-K ≤ 150 mg/dL olan) genç biri ile karşılaştırıp 10 yıllık toplam kardiyovasküler görece riskini ortaya koymak mümkün olmaktadır (Şekil 3). Bu görece risk tablosuna dikkatle bakıldığında sigara içmeyen, normal kan basıncı ve Total-K düzeyleri olan genç birinde risk puanının 1 olduğu görülmektedir. Risk faktörleri arttıkça kişinin risk katsayısı da artmaktadır. Örneğin, şeklin sağ üst kısmında 12 olarak bildirilen risk puanı, o kişinin KVH geçirme riskinin kendi yaşındaki sağlıklı birine göre 12 kat fazla olduğu anlamına gelecektir.



Şekil 3. Gençlerde 10 yıllık toplam görece kardiyovasküler risk hesaplaması

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. (Kolesterol 1 mmol/L = 38.67 mg/dL)

Nispeten genç olduğu için mutlak kardiyovasküler riski düşük gibi gözüken kişilere bir başka yaklaşım da onların risk yaşlarını belirlemektir. Çeşitli ASKVH risk faktörlerine sahip bir kişinin risk yaşı, aynı düzeyde risk taşıyan ancak ideal risk faktörleri seviyesine sahip bir kişinin yaşındır. Dolayısıyla yüksek riskli 40 yaşındaki bir kişinin, risk yaşı ≥ 60 olabilir. Risk yaşı, önleyici tedbirler alınmazsa ASKVH riskine sahip genç bir kişinin ömür beklentisini azaltmanın kolayca anlaşılabilir bir yoludur. Risk yaşı SCORE grafiklerine bakılarak görsel olarak tahmin edilebilir (Şekil 4). Bu şekilde, risk faktörleri açısından ideal olan yani sigara içmeyen, total kolesterol düzeyi 155 mg/dL ve sistolik kan basıncı 120 mmHg olan bir kişiye kıyasla risk yaşının kaç olduğu gösterilmektedir. Risk yaşı, HeartScore'un en yeni revizyonunun bir parçası olarak otomatik olarak hesaplanır (<http://www.HeartScore.org>). Kardiyovasküler risk yaşının hesaplanması kişiye içinde bulunduğu durumu ve sahip olduğu riski göstermek açısından faydalı ve yaşam tarzında değişiklikleri yapması için motive edici olabilir. Ancak burada çıkan rakama göre tedavi başlanması tavsiye edilmemektedir.



Şekil 4. Risk yaşı hesaplaması

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. (Kolesterol 1 mmol/L = 38.67 mg/dL)

SCORE tablosuna göre yaşlılar için tahmin edilen risk, olması gerekenden daha yüksek bulunmaktadır. Dikkat edildiği takdirde, sigara içmeyen kadınlar hariç tutulursa, 65 yaş üzerindeki kişilerin neredeyse tamamı orta ve yüksek risk kategorisinde [SCORE puanı (5-10)] yer almaktadırlar. Dolayısıyla, ASKVH risk faktörleri çok düşük bile olsa bu kişilerin neredeyse tümü statin tedavisini hak ediyor gibi durmaktadır. SCORE hesaplayıcısının Türkiye için geliştirilen formunda risk puanları çok daha yüksek, dolayısıyla sorun çok daha belirgindir (<http://file.tkd.org.tr/kilavuzlar/SCORETurkiye-160125.PDF?menu=52>). Bu nedenle yaşlılarda tek başına SCORE risk puanına dayanarak risk tahmininde bulunmak yanıltıcı olacaktır. Ayrıca, özellikle 70 yaş üzerindeki kişiler için statin tedavisinin primer korunmada mortaliteyi azalttığını gösteren veri de yoktur. Dolayısıyla böyle kişilerde tedavi kararı bireyselleştirilmeli ve eşlik eden risk faktörlerinin şiddetine ve kullanılmakta olan diğer ilaçların sayısına göre karar verilmelidir.

iv. SCORE puanlarına ve eşlik eden klinik tablolara göre risk kategorileri

Hastaların SCORE risk hesaplamaları ve eşlik eden klinik tablolarına göre kardiyovasküler risk kategorileri **Tablo 2**'de tanımlanmıştır.

Tablo 2. Kardiyovasküler Risk Kategorileri

Çok Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none"> 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 beraber
Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> <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	<ul style="list-style-type: none"> SCORE risk puanı <%1

AH; Ailesel Hiperkolesterolemi, AKS; Akut Koroner Sendromu, ASKVH; Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık, BT; Bilgisayarlı Tomografi, 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, US; Ultrasonografi

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.

SCORE hesaplamasında dikkate alınması gereken diğer risk faktörleri; sosyal izolasyon, obezite ve santral obezite, fiziksel inaktivite, psikososyal stres, ailesel erken KVH öyküsü (erkek <55 yaş, kadın <60 yaş), kronik immünolojik inflamatuvar hastalıklar, majör psikiyatrik hastalıklar, insan immün yetmezlik virüs (HIV) tedavisi, AF, sol ventrikül hipertrofisi, KBH, obstrüktif uyku apne sendromu, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığıdır.

3.4. Farklı Lipid Düzeyleri ve Risk Kategorilerinde Yaklaşım

Kardiyovasküler risk ne olursa olsun tüm hastalara yaşam tarzı önerileri yapılması gereklidir, ASKVH riski yükseldikçe yaşam tarzı değişikliği ile LDL-K hedeflerine ulaşılmazsa veya yaşam tarzı değişikliği ile beraber aynı anda ilaç düşünülebilir. Bu nedenle, LDL-K düzeyleri ve toplam kardiyovasküler riske göre hastalara nasıl yaklaşılacağı **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Total Kardiyovasküler Risk ve Tedavi Öncesi LDL-K Düzeylerine Göre Yaklaşım Stratejileri

10 yıllık ölümcül ASKHV riski	Serum LDL-K Düzeyi (mg/dl)					
	<55	56-69	70-99	100-115	116-189	≥190
PRİMER KORUMA	<%1, düşük riskli	Yaşam tarzı önerileri			Yaşam tarzı önerileri Eğer kontrol edilemezse ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı önerileri ile birlikte ilaç başla
	%1-4, orta derece riskli	Yaşam tarzı önerileri		Yaşam tarzı önerileri Eğer kontrol edilemezse ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı önerileri ile birlikte ilaç başla	
	%5-9, yüksek risk	Yaşam tarzı önerileri		Yaşam tarzı önerileri Eğer kontrol edilemezse ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı önerileri ile birlikte ilaç başla	
	≥%10, çok yüksek risk	Yaşam tarzı önerileri	Yaşam tarzı önerileri Eğer kontrol edilemezse ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı önerileri ile birlikte ilaç başla		
SEKONDER KORUMA	Çok yüksek risk	Yaşam tarzı önerileri Eğer kontrol edilemezse ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı önerileri ile birlikte ilaç başla			

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.

TEMĐ Önerileri

- Total kardiyovasküler risk hesaplanmasında SCORE risk hesaplama sisteminin kullanılması önerilir.
- Türkiye'de KVH nedenli mortalite yüksek olduğu için, yüksek riskli toplumlar için uyarılanan SCORE risk tablosu kullanılmalıdır.
- Özellikle yüksek riskli ve HDL-K düzeyi düşük olan kişilerde, HDL-K'nin dahil edildiği SCORE risk hesaplama şeması kullanılmalıdır.
- Kırk yaşın altındaki kişilerde kardiyovasküler riski hesaplamak için görece riski gösteren SCORE tablosunun kullanılması önerilir.
- Risk yaşının hesaplanması görece genç olup risk puanı düşük çıkan kişilerde yaşam biçimi yönetimi konusunda motivasyon sağlamak açısından yararlıdır.
- Farklı LDL-K düzeyleri olan kişilere, toplam kardiyovasküler risk puanına göre farklı önerilerde bulunulmalıdır.

Kaynaklar

1. 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. doi:10.1161/circ.106.25.3143
2. 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. doi:10.1016/j.cjca.2016.07.510.
3. 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. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
4. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
6. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-1309. doi:10.1038/ki.2014.31.
7. Expert Panel on Dyslipidemia. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):410-413. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.031.
8. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2011;5(3):133-140. doi:10.1016/j.jacl.2011.03.001.
9. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology Guidelines For Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease - Executive Summary Complete Appendix to Guidelines available at <http://journals.aace.com>. *Endocr Pract*. 2017;23(4):479-497. doi:10.4158/EP171764.GL.
10. 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. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: supplementary data. *European Heart Journal*. 2019;00:1-18. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
12. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
13. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H; SIGN Group on Risk Estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SH-HEC). *Heart*. 2007;93:172-176. doi:10.1136/hrt.2006.108167.
14. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475-1482. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25.
15. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297:611-619. doi:10.1001/jama.297.6.611.
16. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243-2251. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251.
17. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:339-355. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00081-9.

DİSLİPİDEMİ HASTASINA AKILCI YAKLAŞIM ALGORİTMASI

4.1. Anamnez ve Fizik Muayene Özellikleri

Dislipidemisi olan bir olgu çoğu zaman asemptomatiktir. Uygun takip ve tedaviye karar vermek için her hastaya sistematik olarak yaklaşmak gereklidir. Bu nedenle, dislipidemili olguların değerlendirilmesinde de öncelikle iyi bir anamnez alınması ve sistemik fizik muayenenin detaylı biçimde yapılması çok önemlidir. Anamnezde hastaların yaşı ve cinsiyeti önemlidir, bu faktörler primer korunmada tedavi kararını belirleyen toplam risk skorunu etkilerler. Anamnez alırken sekonder dislipidemiye yol açan hastalıklar ve ilaçlar detaylı olarak sorgulanmalı, ailesel dislipidemiler, dislipideminin komplikasyonları ve dislipidemiye sıklıkla eşlik eden diğer hastalıklar ve karidyovasküler risk faktörleri öğrenilmeye çalışılmalıdır.

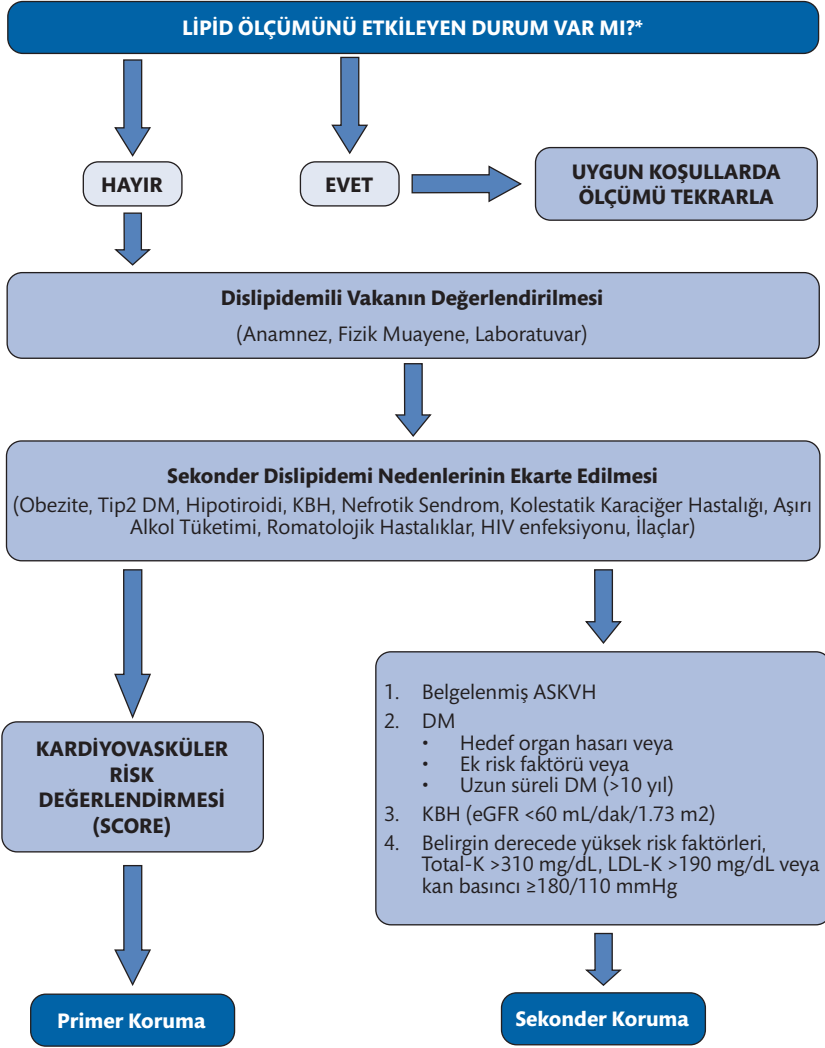
Fizik muayenede hastanın boyu, kilosu ve bel çevresi ölçümleri kayıt edilmeli, BKİ hesaplanmalıdır. Arteriyel kan basıncı ölçülmelidir. Sistem muayeneleri (kalp ve periferik damar, nörolojik ve gastrointestinal sistem, göz muayenesi, vb.). tam olarak yapılmalıdır. Ayrıca sekonder dislipidemi nedenlerine ait (hipotiroidi, Cushing hastalığı, nefrotik sendrom, akromegali, kronik karaciğer hastalıkları, romatolojik hastalıklar, vb.) fizik muayene bulgularının varlığı araştırılmalıdır.

Deri: Bazı ailesel hiperlipidemili olgularda LDL-K yüksekliğine bağlı olarak aşil tendonu, el bileği ve dirsek tendonlarında ve metakarpofalangeal eklemlerde ksantomlar oluşabilir. Söz konusu ksantomlar planar veya tuberöz özellikte olabilir. Planar ksantomlar düz veya hafif kabarık, sarımsı plaklar şeklindedir. Tuberöz ksantomlar ise, sıklıkla eklemlerin ekstensör yüzeylerinde görülen ağrısız, tekli lezyonlardır. Ciddi TG yüksekliği olan hastalarda, gövde, sırt, el-ayak, diz ve dirseklerde çok sayıda milimetrik deriden kabarık sarımsı erüptif ksantomlar oluşabilir.

Göz: Yüksek LDL-K düzeyine bağlı olarak kornea etrafında halka görünümü beyaz renkli lipid deposu ortaya çıkar. Arkus kornea adı verilen bu bulgu 45 yaşının altındaki kişilerde dislipidemi açısından anlamlı olarak kabul edilir. Göz kapakları ve çevresinde yer alan sınırları belirsiz gri sarı renkteki cilt altı lipid birikimlerine ise ksantelezm adı verilir. Yine yüksek TG düzeylerinin ışığı yansıtmasından dolayı, retinal arter ve venlerin pembe-krem renginde görünmesine lipemia retinalis adı verilmektedir.

Kardiyovasküler Sistem: Ateroskleroza bağlı olarak periferik nabızlar zayıf olarak alınabilir veya palpe edilemeyebilir. Aortik ateroskleroza veya karotis darlığına bağlı dinleme bulgusu olabilir.

Gastrointestinal Sistem: Dokularda lipid birikiminin uzun süre devam etmesi sonucunda yağlı karaciğer hastalığı ve buna bağlı hepatosplenomegali saptanabilir. Çok yüksek TG düzeyi nedeniyle akut pankreatit geçiren hastalar şiddetli karın ağrısı ile acil servise başvurabilir. Dislipidemili hastaya genel yaklaşım algoritması **Şekil 1**'de verilmiştir.



Şekil 1. Dislipidemili bir hastaya genel yaklaşım algoritması

*Yaş, cinsiyet, gebelik, enfeksiyon, cerrahi girişimler, MI gibi akut strese yol açan durumlar ve ilaçlar, diyet ve fiziksel aktivite gibi çevresel nedenler ve mevsimsel faktörler, kan alımı sırasında gelişen venöz staz gibi)

ASKVH; Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık, DM; Diabetes Mellitus, eGFR; hesaplanmış Glomerül Filtrasyon Hızı, KBH; Kronik Böbrek Hastalığı, LDL-K; LDL Kolesterol, Total-K; Total Kolesterol

i. Sekonder Nedenlerin Araştırılması

Dislipidemili hastaların yönetiminin doğru yapılabilmesi için dislipidemiye neden olan hastalıkların ve ilaçların araştırılması önemlidir. **Tablo 1**'de dislipidemiye neden olan hastalıkların ve ilaçların LDL-K, TG ve HDL-K düzeylerini nasıl etkilediği özetlenmiştir.

Tablo 1. Dislipidemiye sebep olan hastalıklar ve ilaçlar

	LDL Kolesterol	Trigliserid	HDL Kolesterol
HASTALIKLAR			
Nefrotik sendrom	Artar		
Kronik böbrek hastalığı		Artar	Azalır
Kolestatik hastalıklar	Artar		
Obezite		Artar	Azalır
Gebelik		Artar	Azalır
Tip2 DM		Artar	Azalır
Aşırı alkol tüketimi		Artar	Azalır
Hipotiroidizm	Artar	Artar	Azalır
İLAÇLAR			
Anabolik steroidler	Artar		
Östrojen	Azalır	Artar	Artar
Progestinler	Değişken	Değişken	Azalır
Kortikosteroidler		Artar	Azalır
Oral kontraseptifler		Artar	Azalır
Selektif östrojen reseptör modülatörleri	Azalır	Artar	
Loop diüretikleri	Artar	Artar	
Tiazid diüretikler		Artar	Azalır
Beta-blokerler		Artar	Azalır
1. jenerasyon antipsikotikler		Artar	Azalır
Antikonvulsanlar	Değişken		Değişken
Siklosporin	Artar	Artar	Artar
Retinoidler	Artar	Artar	
HIV tedavisi (proteaz inhibitörleri)	Artar	Artar	Azalır

DM: Diabetes Mellitus; HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

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

ii. Yaşam Biçimi ve Alışkanlıkların Sorgulanması

Hastanın beslenme ve egzersiz alışkanlıkları sorgulanmalı, sigara ve alkol tüketimi incelenmelidir.

iii. Aile Öyküsünün Önemi

Hastanın birinci derece akrabalarında dislipidemi, DM, KBH, hipotiroidi, nefrotik sendrom, romatizmal ve kolestatik hastalıklar ve genç yaşta (kadınlarda <60 yaş, erkeklerde <50 yaş) KVH varlığı araştırılmalıdır.

iv. Eşlik eden sorunların tespiti

Obezite, DM, HT, hipotiroidi, KBH, romatizmal hastalıklar, kolestatik karaciğer hastalıkları, gebelik ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır.

4.2. Dislipidemili Olguda Sekonder Nedenlerin Araştırılmasında İstenilecek Tetkikler

i. Laboratuvar

Dislipidemili hastaların değerlendirilmesinde standart lipid ve lipoprotein düzeyleri (Total-K, TG, HDL-K, LDL-K, non-HDL-K) ile sekonder nedenlerin araştırılması amacıyla serum açlık glukozu, TSH, kreatinin (eGFR), karaciğer fonksiyon testleri, ürik asit ve safra yolu enzim düzeyleri ile tam idrar analizinin (proteinüri açısından) incelenmesi uygundur (**Tablo 2**). Dislipidemili olgularda istenmesi gerekli standart ve standart dışı lipid ve lipoproteinler ayrıntılı biçimde bölüm 2 de anlatılmıştır.

Tablo 2. Dislipidemide Sekonder Nedenler ve Eşlik Eden Hastalık ve Riskler İçin İstenilecek Temel Testler

Laboratuvar Testleri

Açlık kan glukozu
TSH
Kreatinin (eGFR)
Ürik Asit
Tam idrar analizi (Proteinüri)
Karaciğer ve safra yolu enzimleri

ii. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografide KAH'a bağlı bulgular saptanabilir.

iii. Gerekli Durumlarda Diğer Testler

Komplikasyonlu ve eşlik eden hastalıkların tespitinde ve klinisyenin gerekli gördüğü durumlarda batın US, amilaz ve lipaz istenebilir.

4.3. Dislipidemili Hastada Tedavi Kararı Verme

i. Primer Korunma:

Hastalarda geçirilmiş bir KVH veya KVH riskini önemli ölçüde arttıran kronik böbrek yetmezliği ve DM gibi bir hastalığı yokken statin tedavisi ile gelecekte gelişmesi olası KVO'ları önleme amacıyla tedavi başlanmasına primer korunma amaçlı tedavi denir (1). Burada tedavi kararı verilirken SCORE risk hesaplayıcının kullanılmasında yarar vardır ve yüksek kardiyovasküler risk taşıyan bireylerin saptanması hedeflenir (2).

1. SCORE risk hesaplayıcısı ne zaman kullanılır?

Hastanın LDL-K yüksekliği, hipertansiyon ve sigara içimi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı söz konusu ise SCORE puanlaması kullanılarak kardiyovasküler risk skoru hesaplanmalıdır.

2. Risk puanına göre yaklaşım nasıl olur?

Risk puanlamasına göre yüksek riske sahip dislipidemik olguların statin tedavisi endikasyonu vardır. Hastanın girdiği risk grubu açısından **Bölüm 3, Tablo 2'**e bakıldığında şu gruplara yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte statin tedavisinin başlanmasında yarar vardır;

- Riski ne olursa olsun LDL-K ≥ 190 mg/dl olan bireyler
- SCORE riski >5 ve <10 olan LDL-K değeri ≥ 100 mg/dl olan bireyler
- SCORE riski ≥ 10 olan ve LDL-K ≥ 70 mg/dl olan bireyler
- Diğer durumlar için öncelik yaşam tarzı değişikliğidir.

65-75 yaş arası bireylerde yukarıda belirlenen risk düzeyine göre tedavi önerilmelidir. 75 yaşından sonra ise yüksek riskli bireylerde, bireysel olarak değerlendirilerek tedavi düşünülebilir. Dislipidemi tedavisinde öncelik KVH'ı önlemek olduğundan LDL-K düşürücü yaklaşımlar önceliklidir. Ancak TG düzeyleri >500 mg/dl ise öncelikli hedef muhtemel pankreatit atağını önlemek için TG düzeylerini düşürmeye yönelik tedaviler olmalıdır. SCORE İle Hesaplanan 10-yıllık Kardiyovasküler Nedenli Ölüm Risklerine Göre Tedavi Önerileri **Bölüm 3, Tablo 3'**e gösterilmiştir.

ii. Sekonder Korunma

Bir dislipidemi olgusunda tedavi kararını belirleyen en temel faktör ASKVH bulunup bulunmadığıdır. ASKVH tanısı olan her birey statin tedavisini hak eder. Ayrıca ASKVH risk eşdeğeri olan KBH olguları ve pek çok DM olgusu da statin tedavisini hak ederler.

iii. Tedavi Hedefleri

SCORE ile hesaplanan 10-yıllık kardiyovasküler nedenli ölüm risk sınıfına göre tedavi hedefleri **Tablo 3'**e gösterildiği gibidir (3). Kardiyovasküler risk sınıflamasına göre tedavi hedefi belirlenir. Ancak dislipidemi tedavisindeki hedefleri sadece lipoprotein düzeyleri ile sınırlı görmemek gerektiği unutulmamalıdır. Dislipidemi olgusu öncelikle sağlıklı bir yaşam sürmelidir. Hedefler sorgulanırken yukarıda belirtilen lipid hedeflerine bakmadan önce, sağlıklı beslenip beslenmediği, düzenli egzersiz yapıp yapmadığı, sigara içip içmediği sorgulanmalı, fizik muayenesinde normal kan basıncı, BKİ ve bel çevresi değerlerine sahip olup olmadıkları tespit edilmelidir. Eğer dislipidemi olgusu aynı zamanda diyabetli ise HbA1c düzeylerinin hedef değerinde olup olmadığının da kontrol edilmesi gerekir.

- LDL kolesterol hedefleri:** Çok yüksek riskli hastalarda LDL-K <55 mg/dL ve tedavi öncesi değere göre %50'den fazla düşüş hedeflenir. Yüksek riskli hastalarda ise hedef LDL-K <70 mg/dL ve tedavi öncesi değere göre %50'den fazla düşüş olmalıdır. Orta derece riskli kişiler için <100 mg/dL, düşük riskli kişiler için ise <115 mg/dL LDL-K düzeyleri hedeflenmelidir (3) (**Tablo 3**).
- HDL-dışı kolesterol hedefleri:** Sekonder hedefler olarak non-HDL-K ve apo B kullanılabilir. Bu parametrelerin sekonder olarak kullanılmasının sebebi bu parametrelerle yapılmış randomize kontrollü çalışmaların daha az sayıda olmasıdır. HDL-dışı kolesterol değerleri hedef LDL-K değerine ulaşılan riskli hastalarda dikkate alınmalıdır. İkincil hedef olarak Non-HDL-K düzeyleri çok yüksek, yüksek ve orta riskli kişiler için sırasıyla

85, 100 ve 130 mg/dL'nin altı olmalıdır. Apolipoprotein B ölçümü klinik pratiğimize girdiği takdirde çok yüksek, yüksek ve orta riskli hastalarda sırasıyla <65, <80 mg/dL ve <100 mg/dL olmalıdır (**Tablo 3**).

Tablo 3. Dislipidemi Tedavisinde Hedefler

Lipid Hedefleri (mg/dL)	Çok Yüksek Risk (SCORE ≥10)	Yüksek Risk (SCORE 5-9)	Orta Risk (SCORE 1-4)
LDL Kolesterol	<55	<70	<100
HDL-dışı Kolesterol	<85	<100	<130
Apolipoprotein B	<65	<80	<100

Uyarılma: 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

- c. Triglicerid hedefleri:** Triglicerid düzeyleri için de tedavi hedefi tanımlanmamıştır. Triglicerid düzeylerinin >150 mg/dL olması durumunda risk artacaktır. Ancak TG düzeyleri için bu değerler tedavi hedefi olarak tanımlı değildir. Triglicerid düşürücü tedaviler ile KVO'da meydana gelen iyileşmenin daha çok non-HDL-K konsantrasyonundaki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle LDL-K düzeyi hedefte olan bireylerde ikincil amaç olarak non-HDL-K hedefleri üzerine yoğunlaştırılmalıdır. Eğer dislipidemi olgusu aynı zamanda diyabetli ise HbA1c düzeylerinin hedefte olup olmadığının da kontrol edilmesi gerekir.
- d. HDL kolesterol hedefleri:** Dislipidemi tedavisinde HDL-K düzeyleri için bir tedavi hedefi yoktur. HDL-K düzeyini arttıran tedavilerin ASKVH riskini azalttığı gösterilmiştir. HDL kolesterol ile ASKVH arasında epidemiyolojik çalışmalarla da gösterilen ters bir ilişki mevcuttur (4,5). Fakat genetik randomize çalışmalarda HDL-K ile ASKVH riski arasında bu tür bir ilişki gösterilmemiştir (6-8). Ancak genetik çalışma sonuçlarını dikkatli değerlendirmek gerekir, çünkü HDL-K ile ilişkili birçok genetik varyasyon, TG, LDL-K veya her ikisi ile de ilişkilidir. Yine plazma HDL-K düzeyini arttırıcı tedaviler ile yapılan randomize kontrollü çalışmalardan; Dal-OUTCOME çalışmasında, akut koroner sendromlu hastalarda kolesterol ester transfer protein inhibitörü olan dalcetrapib ile LDL-K veya Apo B üstüne etki olmadan HDL-K artışının majör KVO riskinde azalma yapmadığı (9), ACCELERATE ve REVEAL çalışmalarında da evacetrapib ile HDL-K iki katına yükselmesine rağmen ASKVH olay riskindeki azalma, Apo B düzeylerindeki hafif azalmadan beklenilenden daha fazla bulunmamıştır (10-12). Direkt HDL mimetik infüzyonu ile yapılan randomize çalışmalarda, plazma HDL-K konsantrasyon artışı ile intravasküler ultrason ile ölçülen atheroskleroz ilerlemesinde azalma saptanmamıştır (13,14). Bu nedenle, şu anda plazma HDL-K artışının ASKVH olay riskini azalttığına dair kanıt yoktur. Fakat HDL partikül fonksiyonunu değiştiren tedavilerin ASKVH riskini azaltıp azaltmadığı da bilinmemektedir. Bu nedenle sadece HDL-K düzeyini yükseltmeye yönelik tedavi için yüksek veya çok yüksek total KVH riski olanlarda tedavinin daha yoğunlaştırılması hakkında klinisyen karar vermelidir. Ancak HDL-K düzeyini yükseltmekle birlikte TG seviyesinde de azalma sağlayan (rezidüel riski azaltan) tedavilerin faydalı olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir.

TEMĐ Önerileri

- Dislipidemili olguların değerlendirilmesinde öncelikle detaylı anamnez alınmalı ve sistemik fizik muayene yapılmalıdır.
- Sekonder dislipidemiye yol açan hastalıklar ve ilaçlar detaylı olarak sorgulanmalı, ailesel dislipidemiler, dislipideminin komplikasyonları ve dislipidemiye sıklıkla eşlik eden diğer hastalıklar ve kardiyovasküler risk faktörleri öğrenilmelidir.
- Sekonder dislipidemi nedenlerine ait (Hipotiroidi, Cushing hastalığı, nefrotik sendrom, akromegali, kronik karaciğer hastalıkları, romatolojik hastalıklar, vb.) fizik muayene bulguları araştırılmalıdır.
- Laboratuvar testlerinde sekonder nedenlerin araştırılması amacıyla serum açlık glukozu, TSH, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve safra yolu enzim düzeyleri, ürik asit ile tam idrar analizi istenmelidir.
- Primer korunma amaçlı dislipidemi tedavisi planlarken SCORE risk hesaplayıcısı kullanılarak yüksek riskli hastaların saptanması hedeflenmelidir.
- ASKVH ve/veya eşdeğer hastalığı olanlarda sekonder korunma amaçlı statin tedavisi kullanılması gereklidir.
- Tedavi planlanan yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda LDL-K düzeyini hedef değerlere ve %50'den fazla düşürmek hedeflenmelidir.
- Tedavide LDL-K hedeflerine ulaşan çok yüksek riskli hastalarda ikinci olarak non-HDL-K düzeylerinin düşürülmesi hedeflenmelidir.

Kaynaklar

1. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1769-1781. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.039
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Task Force M. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. 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. doi: 10.1001/jama.2012.6571.
5. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4.
6. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian random of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2015;36(9):539-550. doi: 10.1093/eurheartj/ehz571.
7. 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. doi: 10.1001/jama.299.21.2524.
8. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2
9. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1206797.
10. 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. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
11. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1933-1942. doi: 10.1056/NEJMoa1609581

12. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1217-1227. doi: 10.1056/NEJMoa1706444.
13. Andrews J, Jansan A, Nguyen T, et al. Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(1):45-51. doi: 10.21037/cdt.2017.01.01.
14. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, et al; Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2014;35(46):3277-3286. doi: 10.1093/eurheartj/ehu171.

DİSLİPİDEMİNİN İLAÇ DIŞI TEDAVİSİ

5.1. Uygun Hasta Seçimi ve Tedavi Zamanlaması

Kolesterol düzeylerinin düşürülmesi ile kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin ya da mevcut ise ilerlemesinin yavaşlatılabileceği iyi bilinmektedir. Bu nedenle hekimlerin risk faktörlerinin kontrolü amacı ile mevcut bulunan ve hastaya en uygun olan tedavi olanaklarını (diyet, yaşam tarzı değişikliği ve ilaçlar) kullanmaları gereklidir. Fakat zaman içerisinde diyetdeki değişikliklere uyum azalmakta ve ilaçların yan etkileri ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık önlenmesinde koruyucu diyet önlemleri ayrıca önemli rol oynayabilir. Yeterli lif, fitosterol ve poliansatüre yağ asitlerinin alımı, Total-K ve LDL-K düzeyi üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler riskin ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunabilirler (1). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ilaç dışı tedavilerin dislipideminin kontrolüne olan olumlu yararlarının gösterilmesi nedeniyle, dislipidemi tedavisi bitkisel ürün pazarında oldukça önemli bir payı kapsamaya başlamıştır. Ancak diyet bazlı yapılan çalışmaların süre açısından yeterli uzunlukta olmaması ve mevcut verilerin bilimsel kanıt düzeyinin dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık üzerindeki olumlu etkileri yansıtması açısından yetersiz kalması bitkisel bazlı tedavilerin eksik yanıtıdır, ayrıca bu gıdalara olan tolerans durumunun da kanıtlanması gereklidir (2).

Fonksiyonel gıdaların statin tedavisi verilemeyen veya statin tedavisi altında LDL-K hedeflerine ulaşamayan hastalarda yararı olabilir (3).

5.2. Dislipidemi Olgularında Sağlıklı Beslenme Önerileri

i. Makrobesin oranları

Günlük diyetin makrobesin (karbonhidrat, protein, lipid) oranları lipid profili ve dolayısı ile kardiyovasküler risk üzerinde çok önemli etkiye sahiptir. Her bir makrobesin ögesi aşırı fazla veya çok düşük miktarda kullanımından kaçınılarak uygun oranlarda tüketilmelidir. Bir makrobesinin fazla tüketimi değerinin eksikliği ile sonuçlanacaktır. Diyetle protein miktarı ilk planda total enerjinin %15- 20'sini karşılayacak şekilde yerine konmalıdır. Son yıllarda çok düşük karbonhidrat içeren diyetler popülerite kazanmakla birlikte bu tip diyetlerde mikronutrient eksikliği ortaya çıkabilir ve çok düşük karbonhidrat içeren diyetlerin uzun dönem uygulanması ile birlikte hayvansal protein ve yağların aşırı tüketimi kardiyak ve non-kardiyak mortaliteyi artırabilir. Toplum kökenli bir çalışma olan ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında düşük karbonhidrat ile birlikte hayvansal protein ve yağın (kuzu, sığır, tavuk, domuz) kullanılması mortalite oranını %18 artırır iken, bitkisel proteinlerin (sebze, fındık, tam buğday, fıstık) kullanımı daha düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. ARIC çalışmasında ayrıca yüksek-karbonhidrat içeren diyetlerle mortalite oranının %23 arttığı ve ideal karbonhidrat alımının %50-55 olduğu gözlenmiştir (4-6).

Tek bir beslenme modeli tüm toplumlar için uygun olmayabilir, dünyanın farklı bölgelerinde kültürel özelliklere bağılı olarak diyet alışkanlıkları değişmektedir. Mediterranean (Akdeniz tipi) ve Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) tarzı beslenme kardiyovasküler sonuçlar üzerinde ortaya çıkan olumlu etkileri nedeni ile ön plana çıkmaktadır (7,8). Kardiyovasküler riskin azaltılması amacı ile yayınlanan beslenme kılavuzlarında meyve, sebze, tam tahıl, baklagiller, yüksek çözünürlüğü olan lifli gıdalarla beslenilmesi, günlük alınan total kalorinin azaltılması ve işlenmiş gıdalardan (tuzlanmış, füme edilmiş, tütsülenmiş et, balık gibi gıdalar tavuk veya salam, sosis, sucuk) kaçınılması önerilmektedir. Yağı azaltılmış süt ürünleri, balık, yağsız et, derisi çıkartılmış kümes hayvanları tercih edilmeli, tuz tüketimi azaltılmalıdır. Hayvansal proteinlerin bitkisel proteinler ile değiştirilmesi ise kardiyovasküler mortalite oranını azaltmaktadır. Et ve süt ürünlerinin yoğun tüketimi ile yüksek düzeyde ortaya çıkan trimethylamine N-oxide düzeyleri ayrıca ateroskleroza yol açmakta ve barsak mikrobiyomunu değiştirmektedir (6).

Karbonhidrat ağırlıklı beslenmenin TG ve HDL-K düzeyi üzerinde olumsuz etkileri varken, LDL-K üzerindeki etkileri nötraldir. Bu etkiyi azaltmak için total enerji alımının karbonhidrat oranını %45-55 düzeylerinde sınırlamak ve hızlı emilen rafine karbonhidratlar yerine glisemik indeksi düşük, lifden zengin karbonhidrat alımını tercih etmek gerekir. Gereksinimin altında veya üstündeki karbonhidrat alımı artmış mortalite ile birliktedir (3,4). Yüksek lifli gıdalar (özellikle çözünebilir tip); baklagillerde, meyvelerde, sebzelerde ve tam taneli tahıllarda (yulaf, arpa, kepek) bulunur. Lif içeriği yüksek, yağ içeriği değiştirilmiş bir diyet, plazma lipid kontrolü açısından önerilen, iyi tolere edilen ve etkili bir beslenme şeklidir. Fazla miktarda fruktoz alımı da TG düzeylerini yükseltir. Günlük enerjinin %15-20'sini fruktozdan sağlayanlarda TG düzeylerinde %20-30'luk artış olur. Bu nedenle günlük enerjinin %10'dan azının ilave şekerden sağlanması önerilmelidir (3). Ancak çok düşük karbonhidrat içeren diyetlerin önerilmesi için elimizde yeterli kanıt yoktur. Şekerli veya yapay tatlandırıcı kullanılarak hazırlanmış içeceklerden ayrıca kaçınmak gerekir, bu içeceklerin günde 1 kez tüketimi ile diyabet insidansında %20 artış gözlenirken diyabet ile birlikte ASKVH riski de artmaktadır (9).

Diyette trans yağlardan kaçınılması kardiyovasküler hastalığın diyet ile önlenmesinde anahtar noktadır. Doymuş yağlar total kalori alımının <%10 olmalı, hiperkolesterolemi varlığında enerjinin < %7'den azını oluşturmaldır. Diyetle alınan enerjinin %25-35 oranında yağa bağılı olması gereklidir. Ancak yağ tüketimi kalorinin > %35-40 aştığında hem doymuş yağ hem de kalori miktarı artacaktır. Yağ tüketiminde n-6 ve n-3 PUFA (poliansatüre yağ asitleri) de dahil olmak üzere monoansatüre yağ asitleri tercih edilmelidir. Ancak tersine düşük yağ içeriği olan diyetler esansiyel yağ asiti ve vitamin E yetersiz alımına yol açacak, özellikle basit karbonhidrat ve alkol tüketimi de söz konusu ise TG düzeyini yükseltirken, HDL-K düzeyini düşürecektir. Özellikle yüksek kolesterol düzeyi olan hastalarda diyetle kolesterol alımı (< 300 mg/g) altına düşürülme-lidir (3).

ii. Fonksiyonel gıdalar

Fonksiyonel gıdalar, "besleyici etkilerinin yanı sıra bir ya da daha fazla etkili bileşene bağılı olarak sağlığı koruyucu, düzeltici ve/veya hastalık riskini azaltıcı etkiye sahip olup, bu etkileri bilimsel ve klinik olarak ispatlanmış gıdalar" olarak tanımlanabilir (3). Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa

Birliği ülkeleri ve Japonya gibi gelişmiş ülkelerde hem miktar hem de çeşitlilik yönüyle sürekli artan oranlarda tüketilmektedir. Türkiye'de ise 2005 yılı itibarıyla bu tür ürünlerin miktar ve çeşitliliğinde gözle görülür bir artış olduğu bilinmektedir (10).

Dislipidemiyenin tedavisine yardımcı olması amacıyla diyetlerdeki bazı riskli bileşenler değiştirilmesi ya da özel olarak hedeflenmiş sağlıklı besinler ve/veya diyetel katkıların tüketimi teşvik edilmektedir. Bu besinlerin bir kısmında (fındık, baklagiller, meyve, sebzeler, tam tahıl, soya, balık) içeriklerindeki tokoferol, fitosteroller, lif, omega yağ asitleri, flavanoid, polifenollere bağlı olarak önemli lipid düşürücü etkilerine ek olarak yüksek lipid düzeyinin yol açtığı vasküler hasarı azaltma, endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlik üzerinde olumlu pleiotropik etki, anti-inflamatuar ve anti-oksidatif etkiler gösterirler. Bu ürünlerin hiçbirisi lipid düzeylerini statinler kadar düşürme- se de yaşam tarzı değişikliği ve farmakoterapiye ek olarak veya statin intoleransı olan hastalarda kullanımları güvenilir bulunmuştur. Avantaj ve dezavantajları **Tablo 1'de** özetlenmiştir (11).

Tablo 1. Fonksiyonel gıdaların avantaj ve dezavantajları

Avantaj	Dezavantaj
Yaşam tarzı değişikliği ve ilaçlara ek olarak kullanıldığında LDL-K üzerinde ek düşürücü etki sağlar	LDL-K'yi yaklaşık %10 düşürür (orta derece etki). Daha fazla etki belirlenebilmesi için kombine fonksiyonel gıda/katkı içeren çalışma yapılmalıdır.
LDL-K üzerinde ki etkilerine yönelik iyi düzeyde kanıt mevcuttur	Etki gücüne bağlı olarak LDL-K düşürücü etkileri heterojen olabilir
LDL-K'de ki herhangi bir düzeyde azalma KVH olaylarda azalma ile birlikte dir.	Diyetin her bir bileşenine ait klinik sonuçları içeren randomize kontrollü çalışma yoktur.
Genellikle güvenilirdir.	Maliyet statinlere göre daha yüksek olabilir ve geri ödemesi yoktur

iii. Bitkisel ürünler ve besin katkılarının dislipidemi tedavisinde etkinliği

a- Fitosteroller

Bitkisel steroller bitkisel sıvı yağlarda, daha düşük miktarlarda olmak üzere sebze, taze meyve, fındık, tahıllar ve baklagillerde bulunurlar. Fitosteroller bağırsaklardan emilim için kolesterolle rekabete girerek Total-K düzeylerini düşürmektedirler. Diyetteki stanol esterlerinin artışının LDL-K düzeylerinde %12-20 azalmaya yol açtığı bilinmektedir, HDL-K ve TG düzeyleri üzerine ise çok az veya hiç etki göstermemektedir (12,13). Kardiyovasküler hastalık üzerinde ortaya çıkabilecek etkiler hakkında yapılmış çalışma yoktur.

b- Monakolin ve mayalı kırmızı pirinç (red yeast rice-RYR)

Mayalı kırmızı pirinç (MKP) monakolin gibi önemli lipid düşürücü etkinliği olan maddeler açısından zengindir. Mayalı kırmızı pirincin kolesterol düşürücü etkisi monakolinin statin benzeri bir mekanizma ile HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe etmesi ile ilişkilidir (14-16). Yapılan çalışmalarda, 2.5-10 mg monakolin K içeren MKP preparatı ile %20'ye kadar olan

kolesterol düşüşü sağlanabildiği gözlenmede Total-K ve LDL-K düzeyleri üzerine etkisi değiş-kendir ve MKP kullanımıyla statin kullanımında gözlenen yan etkilerin benzeri yan etkiler bildirilmiştir (9).

c-Diyet lifi

Yulaf ve arpa kaynaklı viskoz bir lif olan β -glukan ile yapılan çalışmalarda Total-K ve LDL-K düşürücü etkisi kanıtlanmıştır. Bu liflerle zenginleştirilmiş yiyecekler iyi tolere edilir ve LDL- K düşürmede tavsiye edilir (17). Ancak %3-5 düzeyinde klinik olarak anlamlı bir LDL-K düşüşü elde etmek için gereksinim olan doz lif tipine göre 3-10 g/g arasında değişmektedir (18).

d- Soya

Soyanın kolesterol düşürücü etkisi genellikle izoflavon ve fitoöstrojen içeriğine bağlanmaktadır. Soya proteinin hayvansal proteinli gıdaların yerine konduğunda ılımlı bir LDL-K düşürücü etkisi olabileceği belirtilmiştir (18,19).

e- Polikozanol ve berberin

Polikozanol, HMG-CoA redüktaz ve safra asit emilimi üzerinde inhibitör ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) üzerinde ise aktivatör etki gösterir (14). Çalışmalarda şeker kamışı, pirinç veya buğdaydan elde edilen polikozanolün LDL-K, HDL-K, TG, apoB, Lp(a), homosistein, hs-CRP, fibrinojen, kan koagülasyon faktör düzeyleri üzerinde önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (21).

Berberin, PCSK9'u inhibe ederek hepatik LDLR düzeyini artırır, kolesterolün intestinal emilimini azaltır. Berberinin yaşam tarzı değişikliği veya plasebo ile karşılaştırılmalı değerlendirilmesinde LDL-K ve TG düzeyleri berberin grubunda kontrol grubuna göre daha etkili düşmüştür (22,23).

iv. Alkol ve sigara bırakılmasının etkileri

a-Sigara

Sigara içiciliği plazma LDL-K, TG ve VLDL düzeyini arttırırken, HDL-K düzeyini düşürür. En belirgin etkisi HDL-K düşüşü üzerinedir ve sigara içiciliğinin bırakılmasıyla hem HDL-K düzeyi hem de partikül büyüklüğü artar ve bu sigara içiciliğinin bırakılmasıyla azalan KVH riskiyle ilişkilendirilmiştir. Sigara içenlerdeki görülen lipid profilindeki anomalilikler azalmış post heparin-lipoprotein lipaz ve LCAT aktivitesi, artmış CETP aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Sigara dislipidemiye yol açmadan da damar duvarında geri dönüşümlü kolesterol akımını inhibe ederek ateroskleroza neden olur. Statin tedavisi ile kardiyovasküler hastalık nedenli morbitite, mortalite azalışı sigara içenlerde, hiç içmeyen ve eski içicilere göre daha belirgindir ama yine de en kötü prognoz sigara içen gruba aittir (24-17).

Sigara kullanımı dislipidemi yapıcı etkisi dışında LPL ilişkili fosfolipaz düzeyini arttırarak LDL oksidasyonunun artmasına ve hiperkoagubiliteye ne olur, yine sigara kullanımı arteriyel sertliğin artması, endotelial disfonksiyon, KBH, DM, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gelişimi ile ilişkilendirilmiş olup tüm bu faktörlerin hepsi aterotrombotik hadiselerin artmasıyla sonuçlanır (24-27).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimini engellemek için en maliyet-etkin yaklaşım diyet modifikasyonu, egzersiz, kilo kontrolü ve sigara içiminin bırakılmasıdır (28-31). 2007 yılında yapılan bir modellemede aspirin, statin, antihipertansif ilaç kullanımı ve sigara bırakılması ASKVH gelişimini engellemesi açısından maliyet-etkinlik açısından irdelenmiş ve sigara bırakılmasının en maliyet-etkin yaklaşım olduğu tespit edilmiştir (30). 2008 yılında yapılan başka bir modellemede ise sigara bırakımı için kullanılan varenekin, nikotin bandı, buprapionun da ASKVH gelişimi ve buna bağlı komplikasyonları engellemede maliyet-etkin olduğu, bu üç ilaçtan ise en maliyet-etkin olanın varenekin olduğu tespit edilmiştir (31).

Sigara içiciliği vasküler hastalılar açısından risk faktörüdür. Koroner plak oluşumunu hızlandırır ve plak rüptürünü kolaylaştırır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite sigara içenlerde hiç içmeyenlere kıyasla 2 kat daha fazladır. Sigara içmeyi bıraktınca bu risk 1 yılda %50 azalır, takip eden yıllarda azalmaya devam eder (32). Genç yaş MI oranı tüm MI olaylarının %50'sini oluşturur. Bu yaş grubunda MI sonrası sigarayı bırakan hastalarda 10 yıl içinde tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölüm oranlarının bırakmayanlara göre %70-80 daha az olduğu tespit edilmiştir. Ne yazık ki aynı çalışmada genç yaş hasta grubunda MI sonrası sigara içmeye devam etme oranı %62 tespit edilmiştir (33). Yine benzer bir çalışmada, tüm yaş gruplarında MI sonrası taburculuk öncesi hastaların sadece %23'üne sigara bırakımı için medikal öneride bulunulduğu tespit edilmiştir (34).

Bu nedenlerden dolayı sigara içiminin bırakılması hem primer hem sekonder kardiyovasküler korumada kuvvetle önerilmeli ve bu konuda tıbbi destek almaları sağlanmalıdır.

b-Alkol

Alkolün diyabet, hipertansiyon gelişimi ve lipid profili üzerine etkileri mevcuttur. Kronik alkol kullanımı koroner, periferik ve santral sinir sistemi arterlerinde ateroskleroza neden olur. Alkol >10 gr/gün alındığında renin-anjiyotensin sistemini aktive eder, adrenerjik aktiviteyi uyarır, nitrik oksit salınımını inhibe eder ve damarlar üzerinde direkt vasopressor etki gösterir böylece hipertansiyona yol açar. Diyabet gelişimi açısından 30 gr/g'den fazla kullanımı riski artırır, 20 gr/g'den yüksek dozlarda monosit adezyonunu, NADPH aktivasyonunu, lipid peroksidasyonunu artırır ve inflamazom ekspresyonu, sitokin seviyelerini değiştirerek proinflamatuvar etki gösterir, endotelial disfonksiyon gelişimine neden olur (35-38). Orta derecede alkol tüketimi (<30 gr/gün) HDL-K düzeyini %5, apo A-I düzeyini %6, apolipoprotein A-II ve adiponektin düzeyini ise %7 artırır, LDL-K seviyesini düşürür. Yine orta düzeyde alkol tüketimi TG seviyesini %25, homosistein düzeyini ise %46 artırır, doz-süre bağımlı olarak obezite gelişimine neden olabilir.

5.3. Yaşam Biçimi Değişikliğinin (Fizik Aktivite ve Kilo Kontrolünün) Etkileri

Fazla kilo ve obezite (özellikle abdominal obezite) dislipidemiye olumsuz katkıda bulunan önemli etkenlerdir. Sedanter yaşam tarzı da benzer şekilde, tek başına ya da bu risklere eklendiğinde istenmeyen kardiyovasküler sonuçların oluşma riskini arttırmaktadır.

Fazla kilolu olan veya obezitesi bulunan bireylerin kalori alımının azaltılması ve enerji harcamasının artırılması ile lipid anomalileri iyileştirilebilmektedir. Vücut ağırlığındaki %5-10'luk bir kaybın bile kardiyovasküler riski önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Kardiyovasküler riskteki bu azalma; kilo verme ve düzenli fizik aktivitenin özellikle diyabet, hipertansiyon gibi risk faktörlerini azaltma yönündeki olumlu etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kilo kaybı, günlük 300-500 kcal'lik kalori açığı ile sağlanabilir. Bu kalori açığını sağlayacak diyet ve egzersiz programlarının birlikte kullanımı en verimli sonucun oluşmasını sağlamaktadır. Dislipidemili bireyler aşırı kilolu olmasalar bile ≥ 30 dk/g düzenli fiziksel aktivite dislipidemi ile mücadelede önemli bir katkı sağlamaktadır (39).

i. Düzenli Fizik aktivite ve diyet ile kilo kontrolü sağlanmasının lipid profili üzerindeki etkileri:

- Vücut ağırlığında her 10 kg kayıp ile LDL-K düzeyinde 8 mg/dL'lik bir azalma olabilmektedir (40,41). Tek başına düzenli fizik aktivitenin kilo kaybına kıyasla LDL-K düzeyini azaltılmasına katkısının bir miktar daha az olduğu görülmektedir (42,43).
- Kilo kaybı, insülin duyarlılığını arttırmakta ve TG düzeyinde düşüğe sebep olmaktadır. Düzenli fizik aktivitenin TG düzeyi düşürücü etkisinin, kilo kaybının TG düzeyi düşürücü etkisinden çok daha fazla olduğu görülmektedir (42-44).
- Kilo kaybının TG ve LDL-K düzeylerini azaltıcı etkisinin yanı sıra HDL-K artırıcı etkisi de bulunmaktadır. Her 1 kg kayıp ile HDL-K düzeyinde ortalama 0.4 mg/dL'lik artış olmaktadır. Haftada yaklaşık 28 km'lik orta yoğunlukta yapılan aerobik egzersizin de HDL-K düzeyini ortalama 3.1-6 mg/dL'lik artırıcı özelliği bulunmaktadır (44).

Egzersiz önerileri:

- Dislipidemili olgularda haftalık 150 dakika orta yoğunlukta aerobik egzersiz veya 75 dakika yüksek yoğunlukta veya bunların karışımı bir egzersiz programı önerilmelidir.
- Egzersiz yoğunluğunun değerlendirilmesinde maksimum kalp hızı hesabı kullanılabilir. Maksimum kalp hızı, 220-yaş olarak bulunur. Maksimum kalp hızının %40-50' a ulaşıldığı egzersizler düşük yoğunlukta egzersiz, %50-70'e ulaşıldığı egzersizler orta yoğunlukta ve maksimum kalp hızının >%70 üzerinde olduğu egzersizlerin de ağır yoğunlukta egzersizler olduğu açıklanabilir.
- Orta hızlı yürüme (postacı yürüyüşü), bisiklet binme, dans, tenis, tırmanma, bahçede çim biçme aerobik egzersize örnek olarak verilebilir.
- Egzersiz programı hastanın yaşı, fiziksel gücü, ek hastalıkları ve bireysel tercihleri doğrultusunda şekillendirilerek hastada uyum ve sürdürülebilirlik sağlanabilir.
- Aerobik egzersiz programının en ideali günde en az 20-30 dakika, haftada 3-6 defa tekrarlanabilen ölçüde olmalıdır. Hastalar egzersiz sıklığını zamanla arttırmaları yönünde cesaretlendirilmelidir (45,46).

- Uyum sorunu yaşayan olgularda, 10 dakikalık seanslarda bölünerek programın uygulanabileceği belirtilmelidir.
- Egzersizin faydasının az da olsa devamlı olduğunda ortaya çıktığı açıklanmalıdır. Asıl olan sürdürülebilir yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması olmalıdır.
- Olgulara aerobik egzersiz yanında haftada iki gün tüm kas gruplarının çalıştırılabildiği (bacak, kol, sırt, karın, göğüs, omuz, vd) kas güçlendirici direnç egzersiz programları ayrıca önerilmelidir. Pilates, yoga veya direnç bantlarında yürüme gibi örneklemeler verilmelidir.
- Fiziksel engelleri olan veya ileri yaş bireylerde güvenli olabilecek egzersiz programlarının kişiselleştirilmesi gereklidir.
- Gün boyunca 90 dakikayı geçen fiziksel inaktiviteden kaçınılması gerekliliği açıklanmalıdır (45,46).

ii. Diğer etkileri

Yaşam biçimi değişikliklerinin etkisini sadece ölçülen lipid düzeyleri üzerinden değerlendirmek hatalı bir yaklaşımdır. Düzenli egzersiz esneklik ve kas gücünü artırır, osteoporozu önler, insülin direncini azaltır, hsCRP düzeylerini düşürür, bel çevresini azaltır, kilo verilmesine yardımcı olur. Bu sayede Tip 2 diyabet, hipertansiyon, ASKVH ve diğer birçok önemli hastalık riskini azaltır (47). Düzenli egzersiz bireyin kendisini iyi hissetmesini sağlar ve insan psikolojisini olumlu yönde etkiler. Egzersiz bireyin daha fazla sosyalleşmesi için fırsat yaratır. Fiziksel olarak aktif bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ASKVH riski düşük bulunmuştur.

TEMD Önerileri

- Dislipidemi tedavisinde bitkisel ürünlerin ve besin katkılarının yeri kısıtlıdır ve güncel tedavide tavsiye edilmez.
- Sigara içiminin bırakılması hem primer hem sekonder kardiyovasküler korumada kuvvetle önerilmeli ve bu konuda tıbbi destek almaları sağlanmalıdır.
- Alkol kullanımının dislipidemi tedavisinde etkinliğini gösteren randomize kontrollü çalışma yoktur. Potansiyel zararlı etkileri nedeniyle dislipidemi tedavisinde alkol alımı önerilmez.
- Dislipidemili bireylerde günde 30-60 dk olmak üzere haftada 3-6 gün aerobik egzersiz ile haftada 2 gün direnç egzersiz önerileri verilmelidir.
- Asıl olan, sürdürülebilir yaşam tarzı değişikliğinin sağlanmasıdır. Bu nedenle egzersiz programı; hastanın yaşı, fiziksel yetisi, ek hastalıkları ve isteklerine göre kişiselleştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res* 2018;134:51-60. doi: 10.1016/j.phrs.2018.05.015.
2. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017;75(9):731-767. doi: 10.1093/nutrit/nux047.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018;3:e419-28. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30135-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30135-X).
5. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2013;8:e55030. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055030>.

6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e596-e646. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>
7. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34. doi: [10.1056/NEJMoa1800389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389)
8. Chiavaroli L, Vigiulouk E, Nishi SK, et al. DASH dietary pattern and cardiometabolic outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients*. 2019;11:338. doi: [10.3390/nu11020338](https://doi.org/10.3390/nu11020338)
9. Löfvenborg JE, Andersson T, Carlsson P-O, et al. Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:605-14. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0376>
10. TBMM (2004). Gıdaların Üretimi, Tüketimi ve Denetlenmesine Dair Kanun Hükmünde Kararnamenin Değiştirilerek Kabulü Hakkında Kanun. Sayı: 5179, Ankara.
11. Baumgartner S, BruckertE, Gallo A, PlatJ. The position of functional foods and supplements with a serum LDL-C lowering effect in the spectrum ranging from universal to care-related CVD risk management. *Atherosclerosis* 2020; 311: 116-123. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.019](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.019).
12. Miettinen TA, Gylling H. Regulation of cholesterol metabolism by dietary plant sterols. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10(1):9-14. doi: [10.1097/00041433-199902000-00003](https://doi.org/10.1097/00041433-199902000-00003).
13. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, et al. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85(1):9-28. doi: [10.1016/j.plefa.2011.02.001](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.02.001).
14. De Backer GG. Food supplements with red yeast rice: more regulations are needed. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(13):1429-1430. doi: [10.1177/2047487317716500](https://doi.org/10.1177/2047487317716500).
15. Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101(12):1689-93. doi: [10.1016/j.amjcard.2008.02.056](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.056).
16. Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014;9(6):e98611. doi: [10.1371/journal.pone.0098611](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098611).
17. Hartley L, May MD, Loveman E, et al. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(1):CD011472. doi: [10.1002/14651858.CD011472.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011472.pub2).
18. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, et al. Joint position statement on "nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(1):2-17. doi: [10.1016/j.numecd.2016.11.122](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.11.122).
19. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):772-80. doi: [10.1210/jc.2004-2350](https://doi.org/10.1210/jc.2004-2350).
20. Mas R, Castano G, Illnait J, et al. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65(4):439-447. doi: [10.1016/S0009-9236\(99\)70139-6](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(99)70139-6).
21. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig*. 2005;25(11):701-7. doi: [10.2165/00044011-200525110-00003](https://doi.org/10.2165/00044011-200525110-00003).
22. Lan J, Zhao Y, Dong F, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia and hypertension. *J Ethnopharmacol*. 2015;161:69-81. doi: [10.1016/j.jep.2014.09.049](https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.049).
23. Derosa G, Maffioli P, Cicero AFG. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(8):1113-24. doi: [10.1517/14712598.2012.704014](https://doi.org/10.1517/14712598.2012.704014).
24. Vassilios G Athyros, Niki Katsiki, Michael Doulmas, Asterios Karagiannis, Dimitri P Mikhailidis. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2013 Oct;29(10):1263-74. doi: [10.1185/03007995.2013.827566](https://doi.org/10.1185/03007995.2013.827566).
25. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, et al. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest*. 1993;23:630-640. doi: [10.1111/j.1365-2362.1993.tb00724.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1993.tb00724.x).
26. Schuitemaker GE, Dinant GJ, van der Pol GA, van Wersch JW. Relationship between smoking habits and low-density lipoprotein-cholesterol, high-density lipoprotein-cholesterol, and triglycerides in a hypercholesterolemic adult cohort, in relation to gender and age. *Clin Exp Med*. 2002;2:83-88. doi: [10.1007/s102380200011](https://doi.org/10.1007/s102380200011).
27. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003;37:283-290. doi: [10.1016/s0091-7435\(03\)00110-](https://doi.org/10.1016/s0091-7435(03)00110-)

28. Elixhauser A. The costs of smoking and the cost effectiveness of smoking-cessation programs. *J Public Health Policy*. 1990;11:218-237. doi: <https://doi.org/10.2307/3342753>
29. Probstfield JL. How cost-effective are new preventive strategies for cardiovascular disease? *Am J Cardiol*. 2003; 91:22G-27G. doi: [10.1016/s0002-9149\(03\)00229-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00229-7)
30. Franco OH, der Kinderen AJ, De Laet C, Peeters A, Bonneux L. Primary prevention of cardiovascular disease: cost effectiveness comparison. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23:71-79. doi: [10.1017/S0266462307051598](https://doi.org/10.1017/S0266462307051598).
31. Howard P, Knight C, Boler A, Baker C. Cost-utility analysis of varenicline versus existing smoking cessation strategies using the BENESCO Simulation model: application to a population of US adult smokers. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:497-511. doi: [10.2165/00019053-200826060-00004](https://doi.org/10.2165/00019053-200826060-00004).
32. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, The President's Council on Physical Fitness and Sports. Physical activity and health: a Report of the Surgeon General. Executive Summary. Atlanta, GA, 1996: 1-14.
33. David W. Biery, Adam N. Berman, Avinainder Singh, et al. Association of Smoking Cessation and Survival Among Young Adults With Myocardial Infarction in the Partners YOUNG-MI Registry. *JAMA*. 2020;3(7):e209649. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.9649](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9649).
34. Rajat S Barua, Nancy A Rigotti, Neal L Benowitz, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 25;72(25):3332-3365. doi: [10.1016/j.jacc.2018.10.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.027).
35. Brien, S. E., Ronskley, P. E., Turner, B. J., Mukamal, K. J. & Ghali, W. A. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 342, d636 (2011). doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d636>.
36. Ronskley, P. E., Brien, S. E., Turner, B. J., Mukamal, K. J. & Ghali, W. A. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 342, d671 (2011). doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d671>.
37. Kloner, R. A. & Rezkalla, S. H. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 116, 1306–1317 (2007). doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678375>.
38. Joaquim Fernández-Solà . Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *J. Nat. Rev. Cardiol*. 2015 Oct;12(10):576-87. doi: [10.1038/nrcardio.2015.91](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.91).
39. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455).
40. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):285-93. doi: [10.1001/archinte.166.3.285](https://doi.org/10.1001/archinte.166.3.285).
41. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992; 56(2):320-8. doi: [10.1093/ajcn/56.2.320](https://doi.org/10.1093/ajcn/56.2.320).
42. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, et al. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD003817. doi: [10.1002/14651858.CD003817.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003817.pub3).
43. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns does diet matter if they exercise? Responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise I. *Am Heart J*. 2012 Jul;164(1):117-24. doi: [10.1016/j.ahj.2012.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.014).
44. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1483-92. doi: [10.1056/NEJMoa020194](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020194).
45. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1423-34 doi: [10.1249/mss.0b013e3180616b27](https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180616b27).
46. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification www.nice.org.uk/guidance/cg181.
47. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*. 2017;23(Supplement 2):1-87. doi: [10.4158/EP171764.APPGL](https://doi.org/10.4158/EP171764.APPGL)

DİSLİPIDEMİNİN İLAÇLA TEDAVİSİ

6.1. Statinler

Etki mekanizması

Statinler, kolesterol biyosentezindeki hız kısıtlayıcı adım olan HMG-CoA redüktaz enzimini yarışmacı bir şekilde inhibe ederek karaciğerde kolesterol sentezini azaltır. Hücre içi kolesteroldeki azalma, hepatositlerin yüzeyinde LDL reseptörü (LDLR) ekspresyonunu artırır, bu da LDL-K'nın kandan daha fazla alınmasına ve plazma LDL-K ve TG den zengin partiküller dahil olmak üzere tüm Apo B içeren lipoprotein düzeylerinde azalmaya neden olur.

Endikasyonlar

Statinler, ASKVH ilişkili olay ve ölümlerden korunmada etkinliği gösterilmiş ajanlardır. Meta-analizler, statinlerin LDL-K düzeyinde her 1 mmol/L (38,6 mg/dL) azalma için, major vasküler olayları (MI, KAH'a bağlı ölüm, felç veya koroner revaskülarizasyon) %22, major koroner olayları %23, KAH'a bağlı ölüm oranını %20, total inmeyi %17 ve total mortaliteyi %10 azalttığını tespit etmişlerdir (1). Statinler LDL-K yüksekliği ile seyreden tüm dislipidemilerde etkili olan ilaçlardır. Özellikle vasküler hastalığı ve çok yüksek LDL-K düzeyi bulunan AH'lar ve kombine hiperlipidemiler ile ASKVH'ların sekonder korunmasında ilk tercih edilen ilaçlardır. Homozigot AH'larında ise LDLR'nin tam yokluğu söz konusu olduğu için etkinlikleri düşüktür (2).

Özellik ve etkinlikleri

Çocuk ve yetişkinlerde kullanılmak üzere onay almış pek çok statin bulunmakta olup, günümüzde kullanılan statinler lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatindir. Statinlerin emilimleri, biyoyararlanımları, plazma proteinlerine bağlanma oranları, ekskresyon ve çözünürlükleri birbirinden farklıdır. Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin hariç diğer statinler karaciğerde büyük oranda sitokrom P (CYP) 450 izoenzimleri ile metabolize olur. Yarılanma ömürlerinde birbirinden farklı olan statinlerden, fluvastatin ve lovastatinin uzun salınımlı preparatları da bulunmaktadır. Uzun yarı ömürlü olanların günün herhangi bir saatinde alınabileceği belirtilmekle birlikte kolesterol sentezi başlıca gece gerçekleştirildiğinden yatmadan önce alınmaları önerilir. Lovastatinin ise emilimi yemeklerle daha iyi olduğundan akşam yemeği ile birlikte alınması tavsiye edilmektedir. LDL kolesterol düşürücü etkileri 1-2 hafta içinde başlamakta olup 4-6 hafta içinde stabil hale gelmektedir. Günümüzde kullanılmakta olan statinlerin temel özellikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Statin Grubu İlaçların Temel Özellikleri

	Atorvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Lovastatin
Doz (mg)	10-80	5-40	1-4	10-40	10-40	20-80	20-80
LDL düşürme (%)	37-51	40-55	32-43	26-47	20-36	22-35	21-40
Çözünme	Lipofilik	Hidrofilik	Lipofilik	Lipofilik	Hidrofilik	Lipofilik	Lipofilik
Yarı ömür (saat)	14	21	12	2-3	2-3	2-3	2-3
Metabolizma	CYP3A4	Sınırlı CYP2C9	Sınırlı CYP2C9	CYP3A4 CYP3A5	-	CYP2C9	CYP3A4
Yiyeceklerin emilime etkisi	Yok	Yok	Azalı	Yok	Azalı	Önemsiz	Artar
Renal atılım (%)	2	10	15	13	20	<6	10

Lipidler üzerine etkileri

LDL kolesterol:

LDL kolesterolü azaltma derecesi doza bağlıdır ve farklı statinler arasında değişkenlik göstermektedir. Yüksek yoğunluklu statin tedavisi, ortalama olarak LDL-K'yı \geq %50 azaltan bir statin dozu olarak tanımlanır; orta yoğunluklu statin kullanılan tedavi ise LDL-K'yı %30-50 azaltması beklenen doz olarak tanımlanır (3). Kullanılan statin ve dozuna göre LDL-K düzeyinde görülen değişiklikler **Tablo 2**'de özetlenmiştir. Atorvastatin ve rosuvastatin ile beklenen kolesterol düşüşü diğer statinlerden daha yüksektir. Fluvastatin 40 mg/ gün dozunda diğer statinlere göre daha az potent olmakla birlikte, ilaç etkileşimi ve kas-iskelet yan etkisi en düşük olan statindir (4). Simvastatin ise miyopati riskini arttırdığı için 40 mg/gün üzeri dozlarının kullanımı önerilmez. Klinik çalışmalarda statin tedavisine verilen yetersiz yanıtlar bir dereceye kadar tedaviye zayıf uyumdan kaynaklanmaktadır, ancak genetik zemin de etkili görünmektedir (5). Statin yanıtlarındaki bireyler arası farklılıklar, tedaviye başladıktan sonra yanıtların izlenmesini gerektirir. Yan etkiler nedeniyle bir statinin önerilen dozunu tolere edemeyen veya tedavi hedefine ulaşamayan hastalara maksimum tolere edilen bir statine dönülmesi ya da statin olmayan lipid düşürücü bir ajan eklenmesi önerilir (6). Hiperkolesterolemi nedeni ile başlanan statin tedavisini kesen 532 hastanın değerlendirildiği çalışmada, hastaların çoğunluğunun tedaviyi kendiliğinden bıraktığı ve bunun genellikle TV programlarında sunulan statinlerin renal, hepatik ve kas yan etkileri hakkındaki negatif bilgilerden kaynaklandığı görülmüştür. Tedaviyi bırakıp, ilaç dışı lipid düşürücü alternatiflere yönelen hastaların büyük kısmının eğitimli kesim olduğu görülmüştür (7).

Tablo 2. Statinlerin LDL-K Düşürücü Etkilerine Göre Sınıflandırılması

≥ %50 oranında düşürenler		%30-50 arasında düşürenler		<%30 oranında düşürenler	
Atorvastatin	40-80 mg	Atorvastatin	10-20 mg	Simvastatin	10 mg
Rosuvastatin	20-40 mg	Rosuvastatin	5-10 mg	Pravastatin	10-20 mg
		Simvastatin	20-40 mg	Lovastatin	20 mg
		Pravastatin	40-80 mg	Fluvastatin	20-40 mg
		Lovastatin	40 mg	Pitavastatin	1 mg
		Fluvastatin XL	80 mg		
		Fluvastatin	40 bid		
		Pitavastatin	2-4 mg		

Uyarılma: Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63: 2889-934.

Trigliseridler:

Statinler TG düzeylerini, genellikle bazal değerlerine göre %10-20 oranında azaltır (8,9). Daha güçlü statinler (atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin) TG düzeylerini, özellikle yüksek dozlarda alındığında mutlak riskin ve dolayısıyla mutlak risk azalmasının daha fazla olacağı hipertrigliseridemi olan hastalarda, daha fazla düşürürler.

Trigliserid düşürücü etkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak olası etki mekanizması LDLR yolundan kısmen bağımsız gibi görünmektedir. Buna göre olası etki mekanizması, hepatositler tarafından VLDL alımının artması ve ayrıca VLDL'lerin üretim hızının azalmasını içerebilir; bu etkiler tedavi öncesi VLDL konsantrasyonlarına bağlı gibi görünmektedir (10).

HDL kolesterol:

HDL kolesterol seviyelerindeki yükselmeler, ilgili statinlerin dozuna bağlı olarak %1-10 oranında değişmektedir (11). HDL kolesterol seviyeleri üzerindeki bu ılımlı etkinin, statin tedavisine bağlı gözlenen KVH riskindeki azalmaya ne ölçüde katkıda bulunduğu net değildir.

Lipoprotein(a):

Statinler, Lp(a) plazma seviyelerini sadece ılımlı olarak etkiler. Önceki çalışmalar, statin tedavisinden sonra Lp(a) seviyeleri üzerinde herhangi bir etki olmadığını bildirmiştir (12).

Statinlerin Diğer Etkileri:

Statinlerin esas etkisi LDL-K seviyelerini azaltmaları olmasına rağmen, potansiyel olarak önemli bir dizi başka etkileri de öne sürülmüştür (statinlerin pleiotropik etkileri). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık önlenmesi ile alakalı olan bu etkiler yanında statin tedavisinin anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri vardır.

Bu etkilerin bazıları in vivo ve in vitro deneysel sistemlerde gösterilmiştir, ancak klinik önemi kanıtlanmamıştır. Statinlerin pleiotropik etkileri arasında endotelial disfonksiyonun iyileştirilmesi,

artmış nitrik oksit biyoyararlanımı, antioksidan özellikler, enflamatuvar yanıtın inhibisyonu (CRP düzeyinde azalma, adezyon ve kemotaktik moleküllerde azalma) ve aterosklerotik plakların stabilizasyonu bulunur.

Statinler ve ilaç etkileşimleri

Yan etkilerin gelişme riskini arttıracak şekilde, statinler ile bir dizi önemli ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin hariç tüm statinler büyük oranda karaciğerde metabolize olurlar. Pravastatin, CYP izoenzimleri ile hiç metabolizasyona uğramaksızın sülfasyon ve konjügasyon yoluyla metabolize edilir. Statinlerin metabolize edilmesinde rol alan CYP izoenzimlerinden en yaygın kullanılanı CYP3A izoenzimidir. Bunun dışında CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 gibi izoenzimler de statinlerin metabolizasyonunda rol oynarlar. Dolayısıyla CYP sistemi ile metabolize olan ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında karşılıklı olarak birbirlerinin metabolizmasını etkileyebilirler. Statin metabolizmasında rol oynayan enzimatik yolların inhibitörleri ve indükleyicileri **Tablo 3**'de özetlenmiştir. Hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlar ile statinler arasındaki ilaç etkileşim riski lovastatin ve simvastatin ile en yüksektir. Bunlara oranla daha az olmakla birlikte atorvastatin ile de ilaç etkileşimi riski vardır. Sitokrom P450 3A4 ile güçlü etkileşimi bulunan ilaçların kullanımı zorunlu ise o zaman pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin gibi statinler tercih edilmelidir (15).

Tablo 3. Sitokrom P450 3A4 tarafından metabolize edilen statinler ile potansiyel olarak etkileşen ilaçlar, miyopati ve rabdomiyoliz riskinin artmasına neden olur

Anti infektif ajanlar	Kalsiyum antagonistleri	Diğer
İtraknazol	Verapamil	Siklosporin
Ketokonazol	Diltiazem	Danazol
Posakonazol	Amlodipin	Amiodaron
Eritromisin		Ranolazin
Klaritromisin		Greyfurt suyu
Telitromisin		Nefazodon
HIV proteaz inhibitörleri		Gemfibrozil

Uyarılama: Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high dose simvastatin against the risk of myopathy. N Engl J Med 2011; 365: 285-287

Statinlerin yan etkileri

Statinler genellikle iyi tolere edilirler. Diğer lipid düşürücü ajanlara kıyasla statinlerin yan etkileri daha düşüktür. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, karın ağrısı, konstipasyon, bulantı, iştahsızlık, diyare gibi gastrointestinal ve musküler problemlerdir. Bu ilaçların ciddi hepatik yan etki oranının çok düşük olduğu görülmüştür. En önemli yan etkisi kas ağrılarıdır. Genel olarak lipofilik statinlerin hidrofilik olanlara kıyasla daha yüksek yan etki oranlarına sahip olduğu düşünülse de lipofilik bir statin olan fluvastatinin musküler yan etkileri daha azdır (16). Statinlerin etki ve yan etkileri hakkında genel bir izlenim oluşturmak için şöyle bir örnek verilebilir. Potent bir statinle (ör. atorvastatin 40 mg) sekonder korunma amacıyla 5 yıl süreyle tedavi edilen 10.000 kişide

1000 major KVO önlenir (NNT=10). Primer korunma amacıyla aynı doz statin verildiğinde 500 major KVO önlenir (NNT=20). Bu faydalara karşın 50-100 kişide kas ağrısı (NNH=100-200), 50-100 kişide yeni diyabet gelişimi (NNH=100-200), 5-10 kişide hemorajik inme (NNH=1000-2000) ve 5 kişide de miyopati (NNH=2000) gelişir (17).

Statin kullanan bir hastada, ilaca bağlı bir yan etki ortaya çıkması, karaciğer veya kas enzimlerindeki artış nedeniyle statin kullanımına devam edilememesi statin intoleransı olarak tanımlanır ve hastalarının %10-15'inde statin intoleransı olduğu tahmin edilmektedir (18-20). Statin intoleransı parsiyel (sadece bazı statinlerin belli dozlarına karşı) veya komplet (tüm statinlerin tüm dozlarına karşı) olabilir. Statin toksisitesi ilk olarak 2001 yılında 52 hastanın ölümü nedeni ile ilacın piyasadan çekilmesine neden olan cerivastatin çalışması sonrası toplumun dikkatini çekmiştir (21). Statin yan etkileri, sınıf, doz, zaman, yaş, cinsiyet, komorbid durumlar veya birlikte alınan ilaç ve gıdalarla ilişkili olabilmektedir. Yan etkilerin %75'i tedavi başladıktan veya doz arttırdıktan sonraki 10-12 haftada, %90'ı ilk 6 ay içinde görülmektedir (22). Bazı hastalar statin intoleransı gelişimi açısından daha risklidir. Statin intoleransı riskini arttırdığı bilinen faktörler **Tablo 4**'de özetlenmiştir (18).

Tablo 4. Statin İntoleransına Yol Açabilecek Risk Faktörleri

Hasta ile ilişkili endojen faktörler/özellikler	Ekzojen faktörler veya modifiye edilebilir ihtimali olan faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • İleri yaş (>70) • Kadın cinsiyet • Asya kökenli olmak • Nöromusküler problemler • Miyopati hikayesi veya miyopatik sendromlar açısından pozitif aile hikayesi • Karaciğer hastalığı • Böbrek hastalığı • Tedavi edilmemiş hipotiroidizm • Karaciğer sitokrom enzim yollarının nadir genetik polimorfizimleri • D vitamini eksikliği • Daha önceden diğer bir lipid düşürücü tedavi sonrası kas toksisite hikayesi • Kalsiyum homeostaz bozukluğu • Düşük BKİ 	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek doz statin tedavisi • Aşırı alkol tüketimi • İlaç etkileşimleri (özellikle gemfibrozil, antipsikotikler, amiodaron, verapamil, siklosporin, makrolid antibiyotikler, azol grubu antifungaller, proteaz inhibitörleri) • Aşırı egzersiz • Aşırı miktarda greyfurt suyu tüketimi

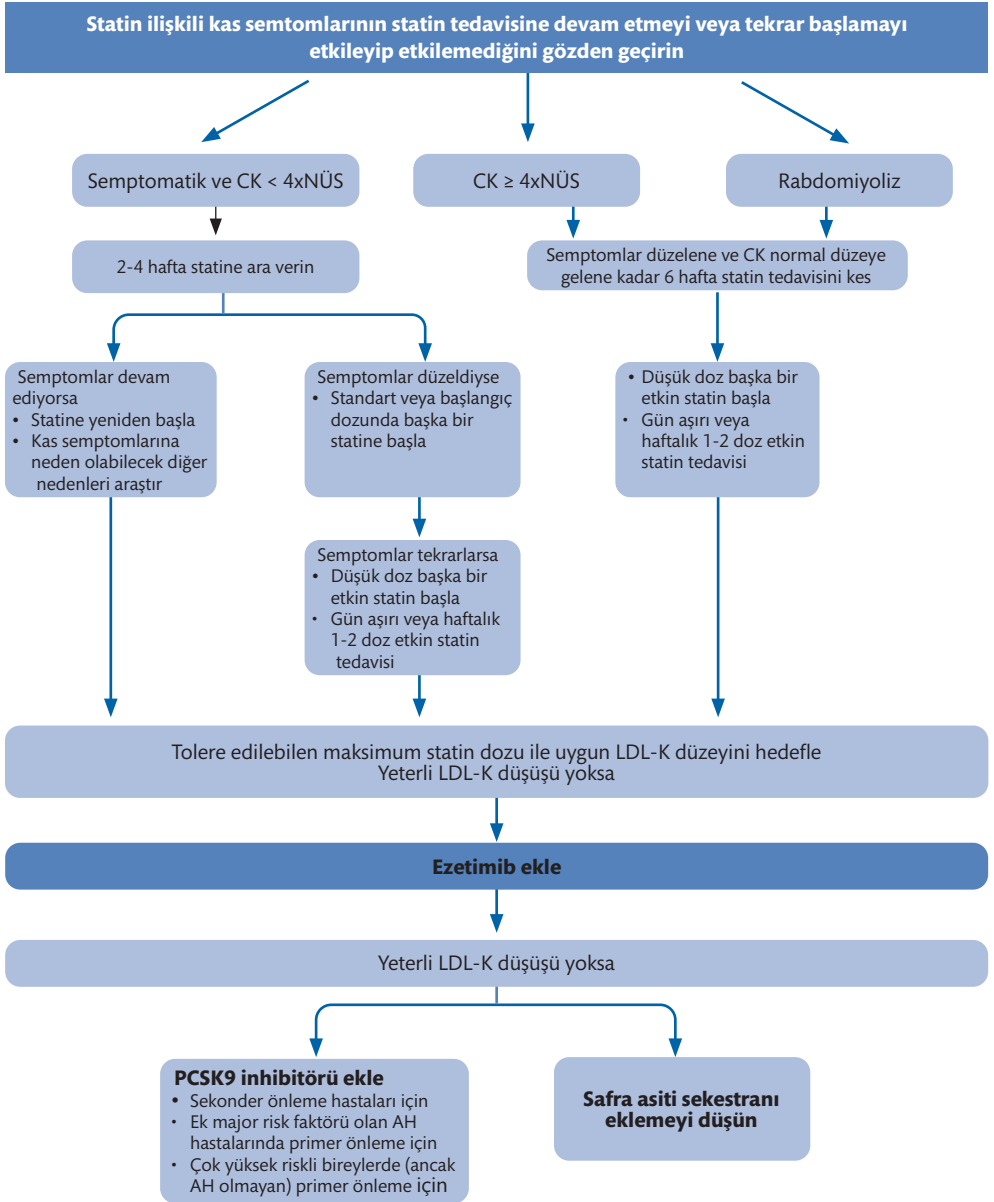
Kas iskelet sistemi: Statin tedavisi alan hastalarda sıklıkla kas semptomları (statin ilişkili kas semptomları olarak da adlandırılır) bildirilir. Randomize olmayan, gözlemsel çalışmalar, statinlerin kreatin kinaz (CK) yüksekliği veya major fonksiyon kaybı olmaksızın kas ağrısı ve hassasiyeti (miyalji) ile ilişkili olduğunu, statinle tedavi edilen bireylerin %10-15'inde statin ilişkili kas semptomlarının olduğunu bildirmiştir (4). Hastalar çoğu defa bu nedenle ilaçlarını kesmektedirler. Korkulan ağır yan etkilerden olan miyopati, miyozit veya rabdomiyoliz çok daha nadirdir (%0.1- 0.01) (23, 24). Statin intoleransı olanlarda statin kullananlara göre iki kat daha fazla koroner olay görüldüğü dikkate alınırsa, statinlere bağlı kas semptomlarının KVO gelişimi açısından ne kadar önemli olduğu daha iyi anlaşılabilir (25).

Miyopati, statinlerin klinik olarak en önemli yan etkisidir. Açıklanamayan kas ağrısı ve güçsüzlüğü ile birlikte CK düzeyinde normalden 10 kat fazla artış demektir. Miyopatinin en ciddi formu rabdomiyoliz olup kas dokusunun yıkımı ile karakterizedir. Rabdomiyolizde CK düzeyinde sıklıkla normalden >40 kat artış bulunmakta olup, renal hasar ve miyoglobininüri görülmektedir. Kullanılan statine ve doza bağlı olarak değişmekle birlikte miyopati görülme sıklığı 1000 hasta da <%1 olarak bildirilmektedir. Rabdomiyoliz sıklığının 1-3 vaka / 100.000 hasta yılı olduğu tahmin edilmektedir. Miyopati için risk faktörleri arasında, birlikte kullanılan ilaç tedavisi ile etkileşimin dikkate alınması özellikle önemlidir (8).

Statin ilişkili miyalji ve miyopatide tedavinin kesilmesi ile semptomlar kaybolur. Tekrar başlandığında semptomlar geri döner. Bu durum klinik tanıyı koymak için önemlidir. Statin ilişkili kas semptomları olan ve CK değeri normalin üst sınırına göre 4 kattan az yükseldiği durumda statin tedavisine 2-4 hafta ara verilerek değerlendirilmesi, CK değerinin normalin üst sınırını 4 kat ve daha fazla aşması durumunda ise semptomlar düzeliş CK düzeyi normale gelene kadar 6 hafta süreyle tedavinin kesilmesi ve hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir. Statin ilişkili kas semptomları olan hastalara yaklaşım algoritması **Şekil 1**'de özetlenmiştir. Çalışmalar farklı statine geçildiğinde ya da doz azaltıldığında problemin kaybolabileceğini ya da tekrarlamadığını göstermektedir. Statine bağlı olduğu düşünülen miyalji varlığında benzer semptomlara yol açabilecek glukokortikoid ve retroviral tedavi gibi ilaç kullanımı, artmış fiziksel aktivite, viral enfeksiyonlar, ciddi D vitamini eksikliği, hipotiroidi, hipertiroidi gibi durumlarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Statin kullanan ve şikayetleri bulunmayan bir hastada rutin CK takibi önerilmez. Ama statin başlanmadan önce CK düzeyinin görülmesi ileride gelişebilecek miyaljinin ayırıcı tanısında yardımcı olacaktır (26,27).

Hepatik disfonksiyon: Statin alan hastalarda %0,5-2 oranında hafif persistan alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği bildirilmektedir. Pek çok randomize kontrollü çalışmada plasebo ile statin alanlar arasında ALT yüksekliği açısından fark bulunmamıştır. Enzim yüksekliği genellikle tedavinin ilk üç ayında görülür ve doza bağımlıdır. Buna karşın yapılan çalışmalar statin ilişkili akut karaciğer hasarının çok nadir olduğunu göstermektedir (28,29). Güncel kılavuzlar karaciğer enzim düzeylerinin tedavi öncesi bazal şartlarda ve tedavi başlangıcından 8-12 hafta sonra ölçülmesini tavsiye etmektedir. Uzun dönem takip sırasında ancak sarılık, halsizlik gibi semptomların varlığında karaciğer enzim düzeyi çalışmasını önermektedir. Ardışık iki ölçümde ALT düzeyinin normalin 3 katı üzerinde bulunması durumunda statin tedavisinin kesilmesi, dozunun azaltılması ya da farklı bir statine geçilmesi düşünülebilir (30).

Renal disfonksiyon: Potent statinlerin renal hasara neden olduğu yönünde gözlemsel veriler olmakla birlikte, randomize kontrollü çalışmalarda statinlere bağlı renal hasar artışı saptanmamıştır. Aksine, bir metaanalizde atorvastatin ve rosuvastatin kullanımının glomeruler filtrasyon hızındaki azalmayı yavaşlattığı gösterilmiştir (31). Tüm statinler için proteinüri sıklığında artış bildirilmiştir, ancak rosuvastatin daha ayrıntılı olarak analiz edilmiştir. Onaylanan doz olan <40 mg ile görülme sıklığı çok daha azdır ve diğer statinlere benzerdir. Statinlerin indüklediği proteinüri, tübüler orjinli ve genellikle geçicidir. Klinik çalışmalarda, proteinüri sıklığı vakaların büyük kısmında plasebodan fazla değildir (32,33). Genel olarak statinlerin renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olmadığı düşünülmektedir.



Şekil 1. Statin Tedavisi Esnasında Karşılaşılan Kas Problemlerine Yaklaşım Şeması

AH: Ailesel hiperkolesterolemi; CK: Kreatin kinaz; LDL-K: LDL Kolesterol; PCSK9: Protein konvertaz subtsilin/kesin tip 9; NÜS: normalin üst sınırı

Uyarılama: Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal (2020) 41, 111-188 doi:10.1093/eurheartj/ehz455

Diyabet Gelişimi: Statin tedavisi almakta olan hastalarda hiperglisemi ve tip 2 DM gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu risk potent statinlerin uzun süreyle kullanımında artmaktadır (34). 13 statin çalışmasının (91140 hasta) bir meta analizi, ortalama 4 yıllık takip süresi sonunda 4278 katılımcıda diyabet geliştiğini (statin kullananların 2226'sında, kontrol grubunun 2052'sinde) bildirmiştir. Statin ile diyabet gelişim riski, yaşlı katılımcılarda daha yüksek bulunmuştur. Bu meta analize göre, 255 hastanın 4 yıl boyunca statin tedavisi alması, ekstra 1 diyabet vakasına yol açmaktadır (34). Potent statinlerle 5 yıl tedavi edilen bir hastada diyabet gelişme riski %0.5-1 dolayındadır (17). Yaşlı popülasyonda ve diyabet gelişimi açısından fazla kilo, insülin direnci, genetik eğilim gibi risk faktörleri taşıyanlarda diyabet gelişim riski daha yüksektir. Ancak statinlerin ASKVH ve mortalite üzerine olan yararları göz önüne alındığında, diyabet gelişim riskindeki küçük risk artışı önemsiz bulunmaktadır.

Hemorajik inme riskinde artış: Önceye ait serebrovasküler hastalık öyküsü olup olmamasından bağımsız olarak statin kullanımı ile iskemik inme ve diğer vasküler olaylarda azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak önceye ait iskemik inme öyküsü bulunanlarda statin tedavisininin hemorajik inme riskinde artışa neden olduğu öne sürülmüştür (35). Çelişkili sonuçlar sunan meta-analizler ışığında, belirli hasta gruplarında hemorajik inme riskinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, diğer inme alt tiplerindeki toplam fayda, bu küçük (ve belirsiz) tehlikeden daha ağır basmaktadır (1).

Kognitif bozukluklar ve statin ilişkili diğer problemler: Statin kullanımım ile ilgili kognitif fonksiyonlarda bozulma, demans, depresyon, uyku bozuklukları, erektil disfonksiyon, tendon rüptürü ve periferik diyabetik nöropati gibi pek çok yan etki bildirilmişse de neden sonuç ilişkisi kesin olarak kanıtlanmış değildir. Alzheimer hastalığı üzerine öne sürülen etki, bir Cochrane analizinde yakın zamanda gözden geçirilmiş ve statinlerin kesin bir etkisi görülmemiştir (36). Ayrıca, Yüksek Kardiyovasküler Riskli Bireylerde proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) Bağlayıcı Antikorun Bilişsel Sağlık Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi çalışmasında (EBBINGHAUS) nörokognitif fonksiyonlar kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve bir PCSK9 mAb'ye randomize edilen statin rejimi alan hastalar arasında risk artışı görülmemiştir (37).

Erektil disfonksiyon: Statinlerin erkek gonadal fonksiyonları üzerine etkileri hakkında çelişkili yayınlar vardır. Erektile disfonksiyon, endotelyal disfonksiyona neden olan vasküler hastalığı olan bireylerde daha sık görülmektedir. Statinlerin LDL-K azaltıp, nitrik oksit düzeyini artırarak endotel fonksiyonu üzerine olumlu etkilerde bulunmaktadır. Aterosklerotik kalp hastalığı olan bireylerde statin kullanımının erektil disfonksiyonu düzeltebileceğini öne süren çalışmalar vardır (38).

Aksini savunan araştırmacılar ise, kolesterolün steroid hormonları için öncül madde olmasından yola çıkmaktadır. Statinler ise steroidojenik dokulara kolesterol sağlayan dolaşımdaki LDL-K düzeyini önemli ölçüde azaltmaktadır. Hiperkolesterolemi nedeni ile statin tedavisi başlanan erkeklerde, LDL-K düzeyinde azalmaya paralel olarak total ve serbest testosteron düzeyinde anlamlı derecede azalma ve LDL-K düzeyi 100 mg/dL'nin altına düşen hasta grubunda anormal penil somatosensoryel uyarılmış potansiyel yanıtının olduğu gözlenmiştir. Bu durum erkekte erektil disfonksiyon ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (39).

Ortalama 61 yaşında 2153 erkek hastanın 5,8 yıl takip edildiği ve uluslararası erektil fonksiyon indeks skorunun bakıldığı bir çalışmada, rosuvastatin ve plasebo alan grup arasında fark

bulunmamıştır. Statin tedavisinin erektil fonksiyon üzerine etkisi hakkında ilave çalışmalar gerekmektedir (40).

Diğer: Ayrıca, statinlerin bir dizi diğer klinik durum üzerindeki etkileri de değerlendirilmiştir. Bir meta-analiz, statinlerin kanser üzerinde en az 5 yıllık bir süre boyunca önemli bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir (41). Özellikle günümüzde kronik karaciğer hastalıklarında statin kullanımıyla hepatoselüler kanser insidansının azaldığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (42). Hepatik steatoz, venöz tromboemboli, AF ve polikistik over sendromu gibi diğer durumlar da incelenmiştir ve statinlerin bu koşullar üzerinde olumsuz etkisi gösterilememiştir (43-45).

Çeşitli çalışmalar statinlerin esas olarak mitokondrilerde bulunan ve elektron transport zincirinin bir komponenti olan ubiquinon sentezini inhibe ederek ve koenzim Q10 (CoQ10) sentezinin ara basamağı olan mevalonatın sentezini inhibe edip CoQ10 düzeyini azaltarak periferik nöropati gelişimine neden olabildiğini göstermiştir (46). Nöropati, statin tedavisinin başlamasından aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir ve riskin uzun süreli maruziyetten sonra arttığı bildirilmiştir. Statin kullanan hastaların ziyaretlerinde nöropatiyi düşündüren, ellerde ayaklarda uyuşma, karıncalanma, ağrı, yürüyüş sırasındaki dengesizlik gibi semptomlar sorgulanmalıdır. Nörolojik muayene ve gerekli görülürse elektromiyografi (EMG) yapılmalıdır (47). Statine bağlı nöropati düşünülüyorsa, tedavi kesilerek belirtilerin düzelmesi beklenir ve iyileşmeyi takiben başka bir statine geçilebilir (48).

In vitro ve bazı hayvan çalışmaları, statinlerin kemik morfojenetik protein-2 (BMP-2) aracılı osteoblast ekspresyonunu arttırarak kemik kütesini arttırdığını göstermektedir. Birçok gözlemsel çalışma statin kullanımının kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve / veya kırık riski üzerine olumlu etkilerini rapor etmektedir. Statinlerin KMY ve kemik metabolizması belirteçleri üzerine etkisini değerlendiren 33 çalışmanın bir meta-analizi; statinlerin total kırık riskinde azalma ve total kalça-lomber vertebra KMY artışı ile ilişkili olduğunu, kemik yapım belirteci olan osteokalsin düzeyinde artış ile statin kullanımının korele olduğunu göstermiştir (50). Statinlerin seks hormonlarının esas substratı olan kolesterolün sentezini inhibe etmesi nedeni ile özellikle yüksek dozlarda kullanımında kemik metabolizması üzerine olumsuz etkisinin olabileceğini öne süren araştırmacılar da vardır. Genel popülasyonda statin kullanan ve kullanmayan kişileri karşılaştıran çalışma, statin alanlarda osteoporozun daha fazla görüldüğünü, osteoporoz ile statin tedavisinin doz bağımlı ilişkisi olduğunu ileri sürmüştür. Çalışma sonucunda araştırmacılar yüksek doz statin kullanan postmenopozal kadınların osteoporoz yönünden değerlendirilip tedavi edilmesini önermiştir (51).

D vitamini, statinler gibi pleiotropik etkilere sahiptir ve 25 hidroksi-vitamin D düzeyinin artmasının kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu öne sürülmektedir. Rosuvastatin tedavisinin 25 hidroksi-vitamin D düzeyinde anlamlı artışa yol açtığı görülmüş, ancak benzer etki fluvastatin ile gözlenmemiştir (52).

Statin ve Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitörleri ilişkisi:

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 karaciğerde yer alan ve LDLR'yi kontrol eden bir proteindir. Plazmada bu proteinin yüksek konsantrasyonu veya fonksiyonu, LDLR'nin lizozomal katabolizmasını arttırır ve plazma LDL konsantrasyonlarında artışa neden olur. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9'un düşük konsantrasyonu veya fonksiyonu ise LDL-K seviyelerinde

azalma ile ilişkilidir. Günümüzde kullanılan iki PCSK9 inhibitörü monoklonal antikorlar alirocumab ve evolocumab'dır (53). Klinik çalışmalarda, PCSK9 inhibitörlerinin, tek başına veya statinler ile ve/veya diğer lipid düşürücü tedaviler ile birlikte, LDL-K'da ortalama %60 azalmaya neden oldukları gösterilmiştir. Statin tedavisinden farklı olarak Lp(a) düzeyini de azaltırlar. Bu ilaçlar maksimum doz statin tedavisiyle hedef LDL-K düzeylerine getirilemeyen ASKVH olan hastalarda bazal statin tedavisine eklenerek kullanırlar. Ayrıca statin intoleransı olan olgularda tek başlarına kullanılabilirler.

Statinler hepatik hücre içi kolesterol sentezini azaltarak, sterol-regulatory element binding protein-2 (SREBP-2)'nin nükleer translokasyonunu artırır ve böylece LDLR'lerinin yanı sıra PCSK9 gen ekspresyonunu artırır. Dolaşımda PCSK9 düzeylerinin artışına neden olur. Statin tedavisinin PCSK9 seviyesi üzerinde net bir doz-cevap etkisi vardır, statin dozu arttıkça dolaşımdaki PCSK9 seviyesi de artar. Artan PCSK9, LDLR'ye bağlanarak lizozomal katabolizmasını artırır. Dolayısıyla statinin LDL-K azaltıcı etkisini sınırlayıcı etkiye sahiptir. Statin tedavisinin etkisini sınırlayan bu durum PCSK9 inhibisyonu ile aşılabilir. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitörü monoklonal antikorların, statinlerle kombine kullanılması, LDL-K seviyelerinin ve KVO riskinin daha da azalmasına neden olur (54,55).

Statin kullanımında dikkat edilecek noktalar

Statin tedavisi başlarken ve takipte dikkat edilecek noktalar **Tablo 5'**te özetlenmiştir. Gebelik ve emzirme döneminde statin kullanılması önerilmez. Renal yetmezliği olanlarda atorvastatin ve fluvastatin doz ayarına gerek olmaksızın kullanılabilir. Diğer statinlerde kreatinin klirensi <30 ml/dk olduğunda doz ayarlaması yapılması önerilmektedir. Kronik karaciğer hastalığı ve yüksek kardiyovasküler riski bulunanlarda düşük doz pravastatin tercih edilmelidir (56,57).

Statin intoleransı olan hastada yapılması gerekenler

Statinlere bağlı yan etki yaşayan hastaları, bu yan etkilere rağmen statin tedavilerine devam etmeye ikna edebilmek hekimlerin karşılaştığı en büyük sorunlardan birisidir. Statinlerin yararlarını gösteren bilimsel verilere karşın, yazılı ve görsel basında hızla yayılan olumsuz bilgiler nedeniyle, statin kullanımı ile ilişkisiz birçok durum, statin yan etkisi olarak algılanabilmektedir (7,58). Statinlerin yan etkileri hakkında kaygılar, hastalarda bu türlü yan etkilerin daha da fazla görülmesine neden olabilmektedir (Nosebo etki), bazı çalışmalarda statin kullanımına bağlı kas ağrısı şikayetinin %90'nının nosebo etkisine bağlı olduğu tespit edilmiştir (59,60).

Statin intoleransı olan hastaya yaklaşıırken ilk adım myopati/rabdomiyoliz riskini artırabilecek veya karaciğer enzimlerini yükseltebilecek statin dışı diğer faktörlerin dışlanmasıdır. Bu aşamadan sonra statin intoleransının yönetiminde ilaç değişimi, gün atlayarak ilaç kullanımı, statin dışı lipid düşürücü tedaviler veya lipid düşürücü ilaç dışı tedavi seçenekleri denenebilir (14).

İlaç değişimi

Statin intoleransı tespit edilen bir hastada lipofilik statinlerden hidrofilik statinlere geçiş (pravastatin, fluvastatin), CYP450 ile metabolize olan statinler yerine CYP450 yolağı ile metabolize

Tablo 5. Statin Tedavisi Verilen Hastanın Takibinde Dikkat Edilecek Noktalar**Lipid testleri****Lipid testleri ne sıklıkla yapılmalıdır?**

- Akut koroner sendrom ve çok yüksek riskli hastalar gibi hızlı tedavi başlanması gereken durumlar haricinde, lipid düşürücü tedaviye başlamadan önce aralarında 1-2 hafta olacak şekilde en az 2 ayrı ölçüm yapılmalıdır

Statin başladıktan sonra hastaların lipid profiline ne sıklıkla bakılmalıdır?

- Tedavi başlangıcından 8 (\pm 4) hafta sonra
- Hedef seviyeye ulaşıncaya kadar doz değişimlerinden 8 (\pm 4) hafta sonra

Hasta hedef değerlere veya optimal lipid seviyelerine ulaştıktan sonra lipid düzeyleri ne sıklıkla bakılmalıdır?

- Yıllık (ilaca uyum problemi veya daha sık kontrol gerektiren özel bir durum yok ise)

Karaciğer ve kas enzimleri takibi

- Tedavi öncesi
- Tedavi başlangıcı veya doz değişimlerini takiben 8-12 hafta sonra
- Bu sayılan durumlar haricinde lipid düşürücü tedavi alanlarda rutin ALT kontrolüne gerek yoktur

Statin alan hastada karaciğer enzimleri yükselirse ne yapılmalıdır?**ALT normalin üst sınırının <3 katı yükselmişse**

- Tedaviye devam edin
- 4-6 hafta ara ile karaciğer testlerini kontrol edin

ALT normalin üst sınırının \geq 3 katı yükselmişse

- Lipid düşürücü tedaviyi kesin veya dozunu azaltın, 4-6 hafta sonra karaciğer enzimlerini kontrol edin
- ALT normal değerlere gerilediğinde dikkatli bir şekilde tedaviye başlanması düşünülebilir
- ALT hala yüksekse, enzim yüksekliği yapabilecek diğer etyolojileri araştırın

Statin tedavisi alanlarda CK ne sıklıkla bakılmalıdır?**Tedavi öncesi**

- Tedaviye başlamadan önce
- Bazal CK normalin üst sınırından 4 kat veya daha fazla yüksekse tedaviye başlamayın ve tekrar CK bakın

Takipte

- Rutin CK takibi gerekli değildir
- Miyalji gelişirse CK bakın

İleri yaş, eşlik eden hastalığı olan ve etkileşebilecek tedavi alan, çoklu ilaç kullananlar, karaciğer ve renal hastalığı olanlar, sportif koşu yapanlar gibi riskli hastalarda miyopati ve CK yükselmelerine karşı daha dikkatli olunmalıdır

Uyarılama: Task Force Members: Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Atherosclerosis. 2016;253:281-344.

olmayan statinlere (pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin) geçiş veya daha potent bir statinin düşük dozuna geçiş denenebilir

Değişken gün kullanımı

Yarı ömrü uzun olan statinler metabolik etkinliklerini uzun süre devam ettirebilirler ve bu sayede gün atlayarak kullanımlarında da yan etki oluşturmadan etkin koruma elde edilebilir. Örneğin yarı ömrü 14 saat olan atorvastatin ve 19 saatlik yarı ömrü olan rosuvastatin belli koşullarda gün atlanarak kullanıma uygun, uzun yarı ömürlü bir statindir (61).

Statin dışı lipid düşürücü tedaviler

Statin dışı tedavi seçenekleri arasında PCSK9 inhibitörleri, safra asit sekestranları (kolesevelam), intestinal kolesterol emilim inhibitörü (ezetimib), fibratlar ve niacin bulunmakta olup tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler. Statin dışı tedavi seçenekleri **Bölüm 6**'da detaylı olarak ele alınmıştır.

TEMĐ Önerileri

- LDL kolesterolü azaltma derecesi doza bağlıdır ve farklı statinlerle değişkenlik göstermektedir. LDL-K'yu düşürmeyi hedeflediğimiz düzeye göre statin dozu seçilmelidir.
- Atorvastatin ve rosuvastatin ile beklenen kolesterol düşüşü diğer statinlerden daha yüksektir. Fluvastatin 40 mg/ gün, diğer statinlere göre daha az potent olmakla birlikte, ilaç etkileşimi ve kas-iskelet yan etkisi en düşük olan statindir, statin seçilirken bu özellikler dikkate alınarak tercih edilmelidir.
- Diğer ilaçlar ile statinler arasındaki ilaç etkileşim riski lovastatin ve simvastatin ile en yüksektir. Sitokrom P 450 3A4 ile güçlü etkileşimi bulunan ilaçların kullanımı zorunlu ise o zaman pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin gibi statinler tercih edilmelidir.
- Statinler genellikle iyi tolere edilirler. En önemli yan etkileri kas ağrılarıdır. Genel olarak lipofilik statinlerde hidrofilik olanlara göre risk daha yüksektir, özellikle kas ağrısı tarifleyen CK değeri belirgin yükselmeyen hastalarda tekrar statin seçilirken bu özellik dikkate alınmalıdır.
- Statin tedavisi alan ve semptomu olan hastalarda CK ve ALT-AST-bilurubin bakılması önerilir, şikayeti olmayan hastalarda rutin takip önerilmez.
- Statin intoleransı olan hastada ilk olarak myopati/rabdomiyoliz riskini arttıracak veya karaciğer enzimlerini yükseltebilecek statin dışı diğer faktörlerin dışlanması gereklidir. Sonrasında ilaç değişimi, gün atlayarak ilaç kullanımı, statin dışı lipid düşürücü tedaviler veya lipid düşürücü ilaç dışı tedavi seçenekleri hastanın risk faktörleri, eşlik eden hastalıklarına göre klinisyenin tercihine göre yapılmalıdır.

6.2. Kolesterol Emilim İnhibitörleri

Ezetimib

Etki Mekanizması

Ezetimib bir kolesterol emilim inhibitörüdür. Yağda eriyen vitamin emilimini bozmaksızın diyetle alınan kolesterolün ve biliyer kolesterolün intestinal emilimini bloke eder. İnce barsak fırçamsı yüzeyinde ve karaciğerde kolesterolün hücre içine alımından sorumlu NiemannPick C1-like protein ekspresyonunu inhibe ederek kolesterol emilimini bloke eder. Bu şekilde karaciğere dönen kolesterol miktarı azalır ve karaciğerde LDLR ekspresyonu artar ve LDL-K'nın kandan temizlenmesini hızlandırır. Önerilen doz günde tek sefer 10 mg'dır. Sabah veya akşamları yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Lipid profiline etkisi

Yapılan çalışmalarda ezetimib tedavisi ile LDL-K düzeyinde %18.5 düşüş sağlanmıştır (62). Ezetimib gerek tek başına gerekse statin tedavisi ile beraber kullanıldığında LDL-K düşüşü yanı sıra HDL-K seviyesini artırır, TG seviyesini düşürür. Statin-ezetimib kombinasyon tedavisi ile tek başına statin kullanan hastalara kıyasla LDL-K düzeyinde %15 ilave düşüş sağlanır. Safra asidi bağlayıcıları ile beraber kullanıldığında ise tek başına safra asidi bağlayıcı ajan kullanan

hastalara kıyasla %10-20 ek LDL-K düşüşü sağlar. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitörleri ile beraber kullanıldığında da LDL-K düzeyinde belli oranda düşüş sağlar (63). IMPROVE-IT çalışmasında desteklendiği gibi ezetimib, maksimum doz statin ile yeterli lipid düşüşü sağlanamayan veya statin kullanamayan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak önerilebilir (64). Ailevi hiperkolesterolemide yüksek doz statin ile beraber kullanılabilir, transplantasyon hastalarında ise ikinci ilaç olarak gerektiğinde statin tedavisine ilave olarak verilebilir. Bu hasta grubunda siklosporin kullanımı ezetimib düzeyini 2-12 kat artırabilir (65, 66).

Yan etkileri ve ilaç etkileşimi

Ezetimib ince bağırsaklardan hızla emilir ve karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 22 saattir. Sitokrom P450 yoluyla metabolize olmadığı için; Statinler, fibratlar, amiadaron ve amlodipin gibi bu yolla metabolize edilen ilaçlarla etkileşime girmez. Yaş, cinsiyet ve ırk gibi değişkenlerin ezetimibin farmokinetiği üzerine belirgin etkisi yoktur. Hafif karaciğer ve renal yetmezlikte doz değişikliğine gerek yoktur. Statinlerin farklı dozları ile kombine edilebilir. Genellikle iyi tolere edilen, güvenilir bir ilaçtır. Majör bir yan etkisi bulunmayan ezetimib diyareye, özellikle statinlerle birlikte kullanıldığında orta dereceli transaminaz yüksekliğine, baş ağrısına ve kas ağrısına neden olabilir. Karın ağrısı, ishal, karında şişkinlik ve yorgunluk, tek başına ezetimib kullanımında yaygın görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir. Gebelik ve ciddi karaciğer hastalığında kontrendikedir. İlaç bağlı yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliği literatürde bildirilmekle beraber bu durum daha çok beraberinde kullanılan statine bağlanmıştır.

6.3. Safra Asidi Bağlayıcıları

Etki mekanizması

Safra asidi bağlayıcılar olan kolesevelam, kolestiramin ve kolestipol safra asidini bağlayıcı reçinelerdir. Safra asidi bağlayıcılar, bağırsaktan emilmezler ve sindirim enzimlerinden etkilenmezler. Safra asitlerine bağlanarak enterohepatik döngüyü bozarlar, böylece kolesterolün bağırsaktan emilimi engellenir. Safra asidinden yoksun kalan karaciğer kendi kolesterol havuzunu kullanarak safra asidi sentezler ve böylece LDLR ekspresyonu artar. Bu da kanda LDL-K düzeylerinde düşüşe yol açar.

Lipid profiline etkisi

Maksimum doz olan 24 gr kolestiramin, 20 gr kolestipol veya 4.5 gr kolesevelam LDL-K'de %18-25'lik düşüş sağlar (67). Kolesevelam aynı zamanda DM hastalarında kan şekerinde düzelleme de yapar (68). Kardiyovasküler olumlu etkileri, gerçekleştirilen araştırmalarda gösterilmiştir (69). Emziren ve gebe kadınlarda sistemik emilim olmadığı için lipid düşürücü ilaç olarak safra asidi bağlayıcıları tercih edilmelidir (8). Kolestiramin transplant hastalarında kombinasyon tedavisi olarak diğer antihiperlipidemikler ile kullanılabilir. Tek başına kullanımı çok fazla etkin değildir. İmmunosupresanlarla ilaç etkileşimine dikkat etmek gerekir.

Yan etkiler

Gaz, kabızlık ve bulantı sık izlenen yan etkileri olup hastalar tarafından bu ilaçların kullanımı önündeki en sık engeller arasında yer alırlar. Yağda eriyen vitaminlerde eksikliğe yol açabilirler ve

amiadoron, digoksin, warfarin, tiyazidler, beta blokerler ve levotiroksin gibi pek çok ilacın emilimini bozarlar. İlaç dozu yükseldikçe yan etki görülme sıklığı da artmaktadır. Yan etkilerinin azaltılması için safra asit sekestranlarının düşük dozda başlanıp dozun yavaş yavaş artırılması önerilmektedir. Yemekle birlikte 30 dakika içinde alınmaları önerilmektedir. Birlikte kullanılan ilaçların emilimlerinin etkilenmemesi için safra asit sekestranlarından ya 4 saat önce ya da en az 1 saat sonra alınması uygundur. Ucuz ve güvenli ilaçlar olmalarına rağmen yol açtıkları yan etkiler nedeni ile zor tolere edilirler. Kısmen yeni bir ilaç olan kolesevelamin daha iyi tolere edildiği, gastrointestinal yan etkilerinin daha az olduğu ve birlikte alınan diğer ilaçların emilimini daha az etkilediği düşünülmektedir. Trigliserid düzeylerinde artışa neden olabildikleri için yüksek TG varlığında kullanımlarından kaçınılmalıdır. Serum TG düzeyi 300 mg/dL'i aşan durumlarda safra asidi sekestranlarının kullanılmaması ve tedavi sırasında serum TG düzeyi 400 mg/dL'i aştığında kesilmesi önerilir. Kolesevalamin gebelikte kullanımı ise güvenlidir.

TEMĐ Önerileri

- Ezetimib serum LDL-K ve TG düzeyini düşürür ve HDL-K düzeyinin artışına katkı sağlar. Statin intoleransı olanlarda ve statin tam dozla yeterli lipid kontrolü sağlanamayan hastalarda ikinci ilaç olarak tercih edilmesini öneriyoruz.
- Safra asit bağlayıcıları LDLR miktarını artırarak kan LDL-K düzeyini düşürür. Gebe ve emziren kadınlar gibi özel durumlarda tek başına ve ihtiyaç olduğu durumlarda diğer antihiperlipidemikler ile beraber tercih edilmeli.

6.4. Fibrık Asid Deriveleri (Fibratlar)

Fibratlar orta ve şiddetli HTG varlığında (TG >500 mg/dL) pankreatit riskini önlemek için, hafif HTG olgularında ise (TG = 150-500 mg/dL) aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için uygun hastalarda kullanılabilen ajanlardır (70). Fibratlar, bir nükleer transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferator aktive edici reseptör (PPAR)- α agonistidirler. PPAR- α aktivasyonu, lipid ve lipoprotein metabolizmasının çeşitli basamaklarını düzenleyen genleri etkiler. Bu etki sonucunda, açlık ve tokluk TG düzeylerinde ve TG içeriği zengin artık partikül düzeylerinde yaklaşık %20-35'lik düşme gözlenir. Fibratlar, HDL-K düzeylerinde ise orta düzeyde %6-18 oranında artışa neden olurlar (71,72). Ayrıca fibrat tedavisi LDL-K konsantrasyonunu anlamlı bir şekilde değiştirmeksizin daha aterojenik olan küçük yoğun LDL miktarını azaltır (73). Ancak çok yüksek TG düzeylerinde bu etki kaybolur. Bu nedenle başlangıç lipid düzeyleri fenofibrat etkileri açısından önemlidir (73,8). Kullanımda olan fibrat molekülleri fenofibrat ve gemfibrozildir. Fenofibrat ve gemfibrozil çeşitli hasta gruplarında farklı etkiler gösterebilir. Örneğin gemfibrozilin aksine fenofibrat tip 2b hiperlipidemisi olan hastalarda Total-K ve LDL-K düzeylerini bir miktar azaltır, fibrinojen düzeylerini düşürür. İnsülin direnci olan hastalarda ise gemfibrozil kardiyak olay görülme oranını %28 azaltır (73).

Etkinlik

Fibratların klinik etkilerini araştıran önemli randomize kontrollü çalışmalar vardır. Sadece erkekleri içeren primer ve sekonder koruma çalışmaları gemfibrozil monoterapisinin, ASKVH ile ilgili sonuçlara olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Bir primer korunma çalışması olan Helsinki Heart Study (HHS) gemfibrozilin orta yaşlı erkeklerde kardiyovasküler sonlanımları plaseboya

göre anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir (74). Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) çalışmasında da KAH olan erkeklerde gemfibrozil ile KVO'larda anlamlı azalma sağlanmıştır (75). Ardından fenofibratla yapılan ve kadınların da dahil edildiği iki büyük randomize kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) çalışması tip 2 diyabetli, bir kısmı ASKVH tanısı almış ve öncesinde statin kullanmayan kadın ve erkeklerde yapılmıştır. Bu çalışmada fenofibrat tedavisi kardiyovasküler sonlanım noktalarında plasebo koluna göre anlamlı bir fayda sağlamamıştır (76). Bu çalışmanın posthoc analizi fenofibratın özellikle yüksek TG/düşük HDL olan hastalarda, ölümcül olmayan MI oranlarını azalttığını göstermektedir. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) çalışması da hem primer hem sekonder korunma amacıyla yapılmıştır ve statin kullanmakta olan hastalara eklenen fenofibratın 5 yıllık takip süresindeki etkinliğini değerlendirmiştir. ACCORD çalışmasında fenofibratın primer ve sekonder sonlanım noktaları üzerinde etkinliği gösterilememiştir (77).

Bugün için fibratların ASKVH bağlı olay ve ölümleri azaltma yönündeki etkinliğinin statinlerde olduğu kadar belirgin olarak ortaya konmadığını söylemek gerekir. Ancak, statinlerle kontrol altında olup LDL-K seviyeleri düşürülmüş olan hastalarda bile görülen anormal lipid profilleri (düşük HDL-K seviyesinin eşlik ettiği veya etmediği yüksek TG seviyeleri gibi) rezidüel kardiyovasküler risk ile bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca kardiyovasküler sonlanım çalışmalarına dayanarak risk azaltımının non-HDL-K düşüş derecesi ile de ilişkili olduğu görülmektedir (78). Güvenlilik ve klinikle ilgili olumlu veriler, statinlerin fenofibrat gibi başka lipid düşürücü ajanlarla kombinasyon şeklinde uygulanmasını desteklemektedir. Düşük HDL-K düzeylerinin eşlik ettiği yüksek TG düzeyleri bulunan hastalar, fenofibrat-statin kombinasyon tedavisinden klinik yarar sağlama olasılığı en fazla olan vakalardır. Bu nedenle daha güvenilir profili nedeni ile LDL-K düzeyleri hedefe ulaşan ama yüksek TG/düşük HDL düzeyleri olan yüksek riskli hastalarda fibrat tedavisi düşünülmelidir (79). Son yıllarda yeni selektif bir PPAR- α agonisti olan pemafibratın trigliserid den zengin lipoproteinleri azaltmada etkili olduğu ortaya koyulmuş olup kardiyovasküler sonuç çalışması devam etmektedir (80).

Diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik retinopatide fenofibratın etkinliği gösterilmiştir. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında fenofibrat, plazma lipid konsantrasyonlarından bağımsız olarak lazer tedavisi ihtiyacını azaltmaktadır (81). Hem lipidler üzerine olan olumlu etkilerinden dolayı hem de lipidler üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak antiapoptotik, antioksidan, antiinflamatuvar, antianjiyojenik aktivite ve kan retinal bariyer üzerinde koruyucu etkileri nedeniyle diyabetik retinopatide olumlu etkileri söz konusudur (82). Fenofibratın diyabetik retinopatili hastalarda progresyon riskinde azalma yaptığı, ilk lazer tedavisine kadar geçen süreyi uzattığı ve lazer tedavilerine ihtiyacı azalttığı ACCORD Eye ve FIELD gibi randomize kontrollü çalışmalar ile de kanıtlanmıştır (81,83). Günümüzde fenofibratın diyabetik retinopatili hastalarda retinopatinin kötüleşmesini engellemek için kullanımını onay almıştır.

Yan etkiler

Fibratların hafif yan etkileri olmakla birlikte genellikle iyi tolere edilirler. Gastrointestinal rahatsızlık (%5) ve deri döküntüleri (%2) nispeten daha sık bildirilmiştir. Ancak fibrat tedavisinin en

iyi bilinen yan etkileri miyopati, karaciğer enzim yüksekliği ve safra kesesi taşıdır (84). Fibrat monoterapisi ile (özellikle gemfibrozil) miyopati riski statinlerden 5.5 kat daha fazladır ve bu oran farklı fibratlar veya statin kombinasyonları ile değişkenlik gösterir. Bu durum farklı fibratların farklı metabolizasyonundan ve statinlerle birlikte glukuronidasyona girmesinden kaynaklanır. Örneğin gemfibrozil glukronidasyon yolağı ile statin metabolizmasını inhibe eder ve statinin plazma konsantrasyonunun artmasına neden olur (85). Miyopati riski; KBH'ı olanlarda daha yüksektir, farklı fibratlarla ve kombinasyonda kullanılan statinlerle değişkenlik gösterir. Fenofibrat, gemfibrozil ile aynı farmakokinetik yolları kullanmadığı için bu kombinasyon tedavisi ile miyopati riski çok daha azdır (84).

Fibratların sınıf etkisiyle hem kısa hem de uzun dönem çalışmalarda serum kreatinin ve homosistein düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. İlaç kesildiğinde serum kreatinindeki artış tam olarak geriye dönebilir. Metaanalizler glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın böbrek fonksiyonları üzerindeki herhangi bir yan etkiyi yansıtmadığını düşündürmektedir (86). Homosistein düzeylerindeki yükseklik ise KVH riski ile kıyaslandığında nispeten masum gözükmektedir. Ancak homosistein yüksekliğinin, fibratların HDL-K ve apo A1 düzeylerindeki olumlu etkisini ve kardiyovasküler yararlarını azaltabileceği düşünülür (87). Homosistein tromboza eğilimi artırır. FIELD çalışmasında derin ven trombozuna eğilim saptanması, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da dikkat çekicidir. Ancak analizler, fibrat ile ortaya çıkan homosistein artışı ve venöz tromboembolik olaylar arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir (88). Fibratlar pankreatit riskinde de hafif bir artışa yol açabilirler (89).

TEMĐ Önerileri

- Fibratlar orta ve şiddetli HTG varlığında (TG >500 mg/dL) pankreatit riskini önlemek için kullanılabilir.
- Primer ve sekonder kardiyovasküler koruma açısından; kardiyovasküler açıdan yüksek riskli olup hafif HTG bulunan olgularda (TG = 150-500 mg/dL) KVO riskini azaltmak için statin tedavisine ek uygun hastalarda kullanılabilir.

6.5. Nikotinik Asit (Niasin)

Niasin; HDL-K düzeyini artırıp LDL-K ve TG düzeylerini etkili bir şekilde düşüren, kuvvetli bir ajandır. Aynı zamanda LDL subfraksiyon çapını artırarak LDL paternini B'den A'ya etkili bir şekilde dönüştürür (90).

Etki mekanizması

Karaciğere yağ asidi akımını ve karaciğer tarafından VLDL sekresyonunu azaltır. Bu etki kısmen adipoz dokuda hormon duyarlı lipazın etkisi aracılığı ile ortaya çıkmaktadır. Nikotinik asidin hem karaciğer hem adipoz dokuda anahtar etki bölgeleri vardır. Karaciğerde diaçilgliserol transferaz (DGAT)-2'yi inhibe eder ve karaciğerden VLDL partikül sekresyonunda azalma ortaya çıkar, böylece hem IDL hem de LDL partikülleri azalmış olur. Ayrıca karaciğerde apo A1 üretimini uyararak HDL-K ve apo A1 düzeylerini yükseltir. Sonuç olarak lipid metabolizması üzerindeki etkinlikleri aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

- Lipolizin baskılanması
- TG ve VLDL-K sekresyonunda hepatik sentezde azalma

- Apo B parçalanmasında artma
- HDL-K katabolizmasında azalma

Niasin özellikle HDL-K yönünden değerlendirildiğinde fibratlara göre daha fazla artışa yol açar. Doza bağımlı olarak 2g/gün'e çıkıldığında HDL-K düzeyi %25 kadar yükseltir, LDL-K düzeyi %15-18 azaltır, TG düzeyi %20-40 azaltır. Lipoprotein (a) düzeylerini azaltan ender bir ilaç olduğu için (%30 kadar) Lp(a) yüksekliği olan bireylerde tercih edilebilir, ancak olası koruyucu yararları çalışılmamıştır. Nikotinik asit, özellikle hiperkolesterolemi ve düşük HDL-K seviyeleri ile ilişkili kombine dislipidemi olan hastalarda etkindir. 1-1.5 gr/g gibi düşük dozlarda HDL-K seviyelerinde artış sağlamakta, 3 gr/gün gibi yüksek dozlarda ise VLDL-K ve LDL-K düşürücü etkileri ortaya çıkmaktadır. Safra asidi bağlayıcılarla ve statinlerle kombinasyon tedavisi ile daha fazla LDL-K düşüşü sağlanabilir.

Klinik çalışmalarda etkinlik

Büyük çok merkezli faz III çalışması olan Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides (AIM-HIGH)'da simvastatin 40 mg'a eklenen niasin ile ortalama LDL konsantrasyonu 71 mg/dL olan hastalarda ek yarar gösterilemediği için Mayıs 2011'de çalışma sonlandırılmıştır (91). Bunun da ötesinde niasin alan hasta grubunda iskemik serebrovasküler hadisede artma bildirilmiştir (92). Büyük, uluslararası, randomize yüksek doz, uzatılmış salınımlı, niasin-laropirant artı simvastatin çalışması olan The Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of vascular Events (HPS2-THRIVE)'da plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi altında olan bireylerde major KVO'larda önemli bir azalma tespit edilmemiştir (%13.2'e karşı %13.7; $p = .29$). Ancak fatal veya nonfatal ciddi yan etkilerde önemli bir artış (%55.6'ye karşı %52.7; $p < .001$) saptanmıştır (93). Sonuç olarak nikotitik asitin KAH veya KAH eşdeğeri olan hastalarda kardiyovasküler sonlanım noktaları üzerine faydalı etkisi büyük randomize çalışmalarda saptanmamıştır, bu yüzden günümüzde kullanımı fibrat tedavisine rağmen TG düzeyi > 500 mg/dL olan hastalarda sınırlı kalmıştır.

Yan etkiler

Hiperglisemi: Nikotinik asit, duyarlı hastalarda daha fazla olmak üzere plazma glukoz seviyelerini yükseltebilir. Diyabetiklerde ise kan şekeri regülasyonunu bozabilmektedir.

Ateş basması: Standart dozlarda (1.5-4.5 gr/g) %80 oranında ateş basması görülebilmektedir. Bu etki ilaç alımından 10-20 dk sonra başlamakta ve birkaç saat kadar sürebilmektedir. Genellikle 7-10 gün sonra hafiflemekte ve zamanla kaybolmaktadır. Ateş basması, ilacı almadan aspirin veya non-steroid antiinflamatuar ilaç alınması ya da dozun yavaş bir şekilde artırılması ile ortadan kaldırılabilir.

Hepatosellüler enzim artışı: Şiddetli hepatotoksisite, fulminan hepatit ve sarılık bildirilmiştir. Hepatosellüler hasar başlangıcı öngörülemediğinden düzenli biyokimyasal takip yapılmalıdır.

Hiperürisemi: Nikotinik asit preparatları hiperürisemiye indükleyebileceğinden ve akut gut artirini presipite edebileceğinden gut hikayesi olanlarda kullanılmamalıdır.

Gastrointestinal semptomlar: Özellikle bulantı %20 oranında görülebilmekte ve gıdalarla beraber alınması ile sıklığı ve şiddeti azaltılabilmektedir.

Diğer: Nikotinik asit ile vazodilatator tedavi alanlarda hipotansiyon ve unstabil anjina pektoris alevlenmesi görülebilmektedir. Ayrıca doz bağımlı olarak plazma homosistein düzeyini artırıcı etkisi lipid profili üzerine olan olumlu etkilerini faydasız kılabilmektedir.

TEMĐ Önerileri

- Niasin ile kardiyovasküler korumada net bir yarar gösterilemediği için bu amaçla rutin olarak kullanılmamalıdır.
- Niasin, TG düşürmede ilave bir tedavi olarak tavsiye edilebilir.

6.6. Omega-3 Yağ Asitleri

Uzun zincirli omega-3 poliansatüre yağ asitleri olan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), HTG tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardır. Omega-3 poliansatüre yağ asitleri, balık sıvı yağları içinde fazla miktarlarda bulunmaları nedeniyle balık yağı olarak bilinmektedir. Derin ve soğuk sularda yaşayan yağlı balıklarda daha yüksek oranda bulunur (94). Omega-3 yağ asidi karaciğerden; DGAT, yağ asidi sentetaz ve asil-coA karboksilaz enzimleri aktivitesini baskılayarak lipid sentezini azaltmaktadır. PPAR-γ aktivitesini artırarak karaciğerde lipidlerin beta oksidasyonunu artırır. VLDL sekresyonunu azaltır ve şilomikron katabolizmasını artırır, sonucunda TG ve kolesterol seviyesini düşürür. Ek olarak Omega-3 yağ asidinin daha aterojenik olan küçük-yoğun LDL yapısını büyüttüğü ve LDL düzeylerini etkilemeden LDL alt gruplarının aterojenik etkisini azalttığı, ateroskleroz patogeneğinde rol alan platelet derive büyüme faktörü gibi sitokinlerin düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir (95). Omega-3 yağ asitleri aynı zamanda apo CIII düzeylerini azaltır (95). Apolipoprotein CIII, LPL aktivitesini ve TG'den zengin lipoproteinlerin hepatik alımını inhibe etmesi nedeni ile bu etki önemlidir. Kardiyovasküler hastalık riskinin bağımsız bir belirleyicisi olan Apo B içeren partikül düzeyini de azaltır (96). Omega-3 yağ asidi içeren balık yağlarının ayrıca ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu üzerine yararlı etkileri mevcuttur. Aterosklerozda rol alan adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin üretimini azalttığı ortaya konulmuştur. Omega-3 yağ asidinden türeyen üçüncü seri tromboksan daha az vazokonstriktif, prostoglandin ise daha güçlü vazorelaksandır. Omega-3 yağ asidi sonuçta damar tonusunu vazorelaksasyon lehine çevirmekte, kan basıncı ve trombosit agregasyonunu azaltmaktadır (97). Omega-3 yağ asitlerinin etki mekanizması **Tablo 6'**da özetlenmiştir.

Klinik çalışmalarda etkinlik

Trigliserid düzeylerini düşürmek için tavsiye edilen EPA ve DHA dozları 2-4 g/g arasında değişmektedir. Doz bağımlı olarak EPA'nın kullanıldığı çalışmalarda %45'e kadar TG düzeyinde azalma bildirilmiştir (98,99). Omega-3 karboksilik asit içeren preparatlar ile TG >500 mg/dL ve KVH için yüksek riske sahip TG 200-500 mg/dL olan bireylerde TG ve non-HDL-K düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır (97). 63030 vakayı içeren 20 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde kompozit KVO ve total mortalitede Omega-3 yağ asitlerinin etkin olduğu gözlenmemiştir

Tablo 6. Omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Lipid profili üzerine etkiler	Diğer
<ul style="list-style-type: none"> - TG %27-45, Total-K %7-10, VLDL-K %20-42, apo B %4, Non-HDL-K %8-14 ↓ - Hepatik VLDL, TG sentezini ve/veya sekresyonunu azaltarak ve dolaşımdaki VLDL partiküllerinden TG klirensini artırarak etki eder. - Lipidlerin beta oksidasyonunu artırır - LDL partikül büyüklüğünü artırır - Apo CIII düzeyini azaltır 	<ul style="list-style-type: none"> - Ateroskleroz gelişimini azaltır - Kan basıncını azaltır - Endotelial disfonksiyonu azaltır - Trombosit agregasyonunu azaltır - Aritmi insidansını düşürür - Sol ventrikül hipertrofsini ve diyastolik disfonksiyonu iyileştirir

(100). Amerikan İlaç ve Gıda Enstitüsü (FDA), TG >496 mg/dL olan durumlarda diyet ek olarak Omega-3 yağ asit kullanımını önermektedir. Japonya'da hiperkolesterolemili hastalarda yapılmış bir çalışmada KVH sonuçlarında %19'luk bir azalma bildirilmiş olmakla birlikte klinik etkinliğin daha çok non-lipid etkiler ile alakalı olduğu düşünülmektedir (56,101). Wilt ve arkadaşları kombine hiperlipidemisi olan erkeklerde balık yağı tedavisinin TG düzeylerini anlamlı azalttığını ancak Total-K ve LDL-K düzeylerinin sırasıyla %4.8 ve %9.1 oranında artırdığını bildirmişlerdir (102). Harris yaptığı çalışmada 4 gr/gün balık yağının TG düzeylerini %25-30 azalttığını, LDL düzeylerini %5-10, HDL düzeylerini %1-3 artırdığını bildirmiştir (103). Lewis ve arkadaşları yaptıkları metanalizde omega-3 yağ asidinin TG, Total-K, VLDL-K ve LDL-K düzeylerini sırasıyla %29, %11.6, %30.2 ve %32.5 oranlarında azalttığını, HDL-K düzeylerini %10 oranında artırdığını bildirmişlerdir (104). Randomize plasebo kontrollü Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT) çalışmasında ikosapent etil 4 g/g ile kardiyovasküler ölüm, inme, koroner revaskülarizasyon, unstabil anginaya bağlı hastane yatışı gibi birçok iskemik son nokta üzerinde büyük ve önemli azalmalar saptanmış, tüm nedenlere bağlı mortalitede relatif riskte %30, mutlak riskte %26'lık azalma sağlamıştır. Uygun primer ve sekonder koruma hastalarında ikosapent etil kullanımı ile rezidüel kardiyovasküler riski azaltmada belirgin yarar sağlanması beklenmektedir (105).

Yüksek TG düzeyi olan miiks dislipidemili hastalarda KVH sonuçlar üzerinde EPA'nın potansiyel yararını araştıran bir diğer çalışma olan [Outcomes Study to Assess S-Tatin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH)] çalışması ise yüz güldürücü olmayan sonuçları nedeni ile Ocak 2020'de sonlandırılmıştır (106).

Aterosklerotik plak büyümesinde azalma, antitrombojenik etkiler, sol ventrikül remodeling sürecinde düzelme, sistemik inflamasyon belirteçlerinde azalma, endotelial gevşemede artma, gibi etkiler de bildirilse bu bulguların doğrulanması gereklidir (107,108).

Yan etkiler

Uzun dönem güvenilirlik çalışmaları da çocuklar ve gebe kadınlar da dahil olmak üzere olumlu sonuçlanmıştır. Ancak günde 3 g'dan fazla EPA+DHA alan hastalar için kanama eğilimi riskinden dolayı doktor kontrolünde tedaviye devam edilmelidir. Antitrombotik etkilerinden

dolayı özellikle aspirin/klopidogrel alan hastalara ilave olarak verildiğinde kanama riski artabilir. Statinlerle, fibratlarla kombine kullanımı ve gebelikte kullanımı güvenilir bulunmuştur. Yakınlarda yapılan bir çalışmada ise diyetle yüksek Omega-3 yağ asidi tüketimi ile prostat kanser riski arasında bir ilişki gösterilmiştir (109). Bazı çalışmalarda 2 g/g üzerindeki kullanımlarının tip 2 DM insidansında artışa yol açabileceği ortaya çıkmıştır. Diyabetik dislipidemide balık yağı kullanılan 26 çalışmanın yapılan metanalizinde, balık yağının; kan glukoz düzeyini hafif derecede artırdığı ama hemoglobin A1c düzeylerini etkilemediği ortaya konulmuştur (110).

Sonuç olarak omega-3 yağ asitleri 2-4 g/g dozunda ciddi TG yüksekliği (TG >500 mg/dL) olan hastalarda fibrat tedavisine ek, ikosapent etil ise KAH tanılı ya da diyabeti olup 2 risk faktörü olan, statin tedavisi ile LDL-K hedefine ulaşmış fakat TG düzeyi 135-499 mg/dL olan hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi ve KVO sıklığını azaltıcı etkisinden dolayı kullanılabilir (8).

TEMĐ Önerileri

- Hipertrigliseridemi fibrat ya da statinlerle kontrol edilemiyorsa TG düşürmek için tedaviye omega-3 yağ asitleri eklenebilir.
- Koroner arter hastalığı tanılı ya da diyabeti olup 2 risk faktörü olan, statin tedavisi ile LDL-K hedefine ulaşmış fakat TG düzeyi 135-499 mg/dL olan hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi ve KVO sıklığını azaltıcı etkisinden dolayı ikosapent etil kullanılabilir.

6.7. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Tip 9 (PCSK9) İnhibitörleri

Etki mekanizması

Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9, karaciğerde yer alan ve vücudun kolesterol ihtiyacını regüle eden bir proteazdır. Hepatosit üzerindeki LDLR'ye bağlanma kapasitesine sahiptir. PCSK9-LDLR kompleksi endositoz ile hücre içine alındığında, LDLR lizozomlarda yıkılır. Böylece, periferde kolesterol ihtiyacı olduğunda artan PCSK9 düzeyleri, LDLR sayısını azaltarak dolaşımdaki kolesterol düzeyini arttırmış olur (111).

PCSK9 inhibisyonu ve anti-PCSK9 monoklonal antikorları

Ailevi hiperlipidemi olgularının bir kısmında PCSK9 fonksiyon artışı mutasyonu saptanması sonrasında PCSK9 sistemi dikkati çekmiştir (53). Ardından PCSK9 fonksiyon kaybı mutasyonu olan kişilerde çok daha düşük LDL-K düzeyleri ve ASKVH riskinde azalma saptanmış olması dikkatleri bu sistem üzerinde daha da yoğunlaştırmıştır (112). Statin kullanan hastalarda da PCSK9 düzeyleri artar ve bu artış statinin kolesterol düşürücü etkilerini sınırlar (111). Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9 sisteminin LDLR ile olan ilişkisi bu sistemi inhibe etmeye yönelik çalışmaları hızlandırmış ve son 10 yıl içinde anti-PCSK9 monoklonal antikorları, anti-PCSK9 siRNA'lar ve proPCSK9'dan PCSK9 oluşumunu inhibe eden moleküller geliştirmek için yoğun çaba harcanmıştır (111). Söz konusu yaklaşımlar içinde günümüzde klinikte kullanımı en uygun ajan anti-PCSK9 monoklonal antikorlardır (113,114). Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9 monoklonal antikorlarının (alirocumab ve evolocumab) hem tek başına hem de statin ve/veya diğer lipid düşürücü tedavilerle kombinasyonunun LDL-K düzeylerini doza bağımlı olarak ortalama %60 oranında düşürdüğü gösterilmiştir. Bu etkinin

geçmiş tedavilerden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Maksimum doz statin ile kombinasyonları LDL-K seviyelerini plaseboya göre %46-73, ezetimibe göre de %30 daha fazla düşürmektedir. Statinlerin kullanılmadığı hastalarda PCSK9 inhibitörleri ezetimib ile LDL-K düzeyini düşürmek için kombine edilebilir (115,116).

Bu ilaçlar etki mekanizmasına göre karaciğerinde LDLR ekspresyonu yapabilen tüm hastalarda LDL-K düzeylerini düşürmede etkilidir. Bu farmakolojik yaklaşım heterozigot AH ve daha az oranda rezidüel LDLR ekspresyonu olan homozigot AH'ı olan birçok hastada etkilidir. Reseptör yetersizliği olan homozigot AH hastaları tedaviye zayıf cevap verir (117).

Bu ajanlar güçlü LDL-K düşürücü etkinin yanında aynı zamanda TG düzeylerini de düşürür ve HDL-K ve Apo A1 düzeylerini artırır. Faz II çalışmalarında evolocumabın TG düzeylerini %26 düşürdüğü, HDL-K ve Apo A1'i sırasıyla %9 ve %4 oranında artırdığı görülmüştür; benzer sonuçlar alirocumab için de rapor edilmiştir. Ancak TG üzerine olan etkisi daha yüksek başlangıç plazma TG düzeyleri olan bireylerde doğrulanmalıdır (113).

Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9 inhibitörlerinin önemli bir başka etkisi de Lp(a) düzeylerini azaltmalarıdır (118). Faz II çalışmalarında bu oranın %30-40 civarında olduğu gösterilmiştir. Mekanizma henüz aydınlatılamamıştır. Lipoprotein (a) düzeyleri statin tedavisi ile azaltılamaz (118,119).

Yan etki

Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9 inhibitörlerin en sık görülen yan etkisi enjeksiyon bölgesindeki yanma ve ağrıdır. Bunun dışında plaseboya göre farklı bir yan etkisi gösterilmemiştir. Glukoz hemostazı üzerinde olumsuz etki gösterilmemiştir (120,121). Çok düşük LDL-K düzeylerinin kognitif fonksiyon bozukluğu yapabileceği yönündeki endişeler de Ebinhouş çalışması sonrası önemli ölçüde gerilemiştir (37).

Uzun süreli antikor tedavisinin potansiyel bir problemi otoantikorların ortaya çıkışıdır. Alirocumab ve evolocumab insan antikorları oldukları için teorik olarak otoantikor geliştirme riskleri düşüktür. Bugüne kadar ilaca karşı antikorun tespit edildiği az sayıda vaka bildirilmiştir; bunlarda da lipid düşürücü etkide azalma görülmemiştir. Ancak bu ilaçların uzun süreli kullanımını takip gerektirmektedir. Nitekim, üçüncü bir PCSK9 inhibitörü olan bococizumabın, nötralizan antikor artışı sonucu LDL-K düşürücü etkisinde zayıflama ve ciddi enjeksiyon yan etkilerinden dolayı üretimine devam edilmemiştir (122).

Maliyet etkinlik

Maliyet etkinlik konusu ilacın o ülkedeki maliyeti ile ilişkili olduğu kadar, hasta bakım ücretleri ve ilacın kullanıldığı risk grubu ile ilişkilidir. Bazı analizler PCSK9 inhibitörlerini maliyet etkin bulmamıştır (123). Diğer analizler de PCSK9 inhibitörlerinin yüksek riskli kişilere maliyet etkin olabileceğini göstermektedir (124). Ülkemizde PCSK9 inhibitörlerinin kullanılmasının maliyet etkinliği konusunda herhangi bir çalışma olmasada, ülkemizdeki maliyeti diğer ülkelere nazaran oldukça düşüktür.

Klinik kullanım

Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9 inhibitörü olan iki ajan alirocumab ve evolocumab FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafınca onaylanmış ve klinik kullanıma girmiştir. Her iki preparatın da KVO'ları önleme açısından etkin olduğu gösterilmiştir. Ortalama 2.5 yıllık klinik takipte başlangıç LDL-K düzeyleri 92 mg/dL civarında olan yüksek riskli hastalarda evolocumab ve alirocumab kullanımı ile LDL-K düzeyleri sırasıyla 30 ve 48 mg/dL civarına inmiş ve major KVO riskinde %15 dolayında azalma gözlenmiştir (125,126). Her iki ilaç da cilt altına uygulanan tek kullanımlık kalemler şeklinde pazarlanır. Alirocumab iki haftada bir 75 mg veya 150 mg, evolocumab iki haftada bir 140 mg veya ayda bir 420 mg içeren hazır kalemlerle kullanılır. Bu ilaçlar maksimum doz statin tedavisiyle hedef LDL-K düzeylerine ulaşamayan ASKVH tanısı mevcut hastalarda bazal statin ve/veya ezetimib tedavisine eklenerek ya da statin intoleransı olan olgularda tek başlarına kullanılabilirler. Homozigot AH olgularında kullanım için sadece evolocumab ruhsatlandırılmıştır.

6.8. Diğer Tedaviler (Yeni ilaçlar)

ii. Mipomersen

Antisens apo B inhibitörleri, apo B'nin mRNA'sına doğrudan bağlanarak apo B yapımını engeller. Karaciğerde VLDL sentezini azaltarak periferdeki VLDL, IDL ve LDL düzeyini azaltır. Mipomersen bir antisens apo B inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda mipomersen kullanımıyla LDL-K düzeylerinde %21, Total-K düzeylerinde %19, apo B ve non-HDL-K düzeylerinde ise sırasıyla %24 ve %22 oranında azalma sağlandığı gösterilmiştir. Haftada 1 defa 200 mg cilt altına uygulanır. Olası yan etkileri içinde enjeksiyon yeri reaksiyonu ve grip benzeri sendrom sayılabilir. En önemli yan etkisi ise karaciğer toksisitesidir. Karaciğerde yağlanma ve karaciğer enzimlerinde artış beklenen yan etkiler arasındadır. Tedavi başlanmadan önce ALT, AST, alkalin fosfataz ve total bilirubinin düzeylerinin değerlendirilmesi ve tedavi sırasında ALT ve AST düzeylerinin izlenmesi önerilir. Hepatotoksisite riski olan diğer ilaçlarla birlikte verilmemeli, verilecekse karaciğer fonksiyon testleri yakın izlenmelidir. Standart lipid düşürücü tedavilere ve PCSK9 inhibitörlerine yanıt vermeyen homozigot AH hastalarında kullanımı düşünülmelidir (72,127).

iii. Lomitapid

Mikrozomal trigliserid transfer protein (MTTP), bağırsaklarda ve karaciğerde TG'lerin apo B üzerine taşınmasını kolaylaştırarak VLDL ve şilomikron (ŞM) yapımını artıran bir proteindir. MTTP'nin inhibisyonu ŞM ve VLDL'nin sentezini inhibe eder, LDL-K düzeylerini azaltır. Doz bağımlı olarak LDL-K, Total-K, apo B, TG ve non-HDL-K düzeylerinde %40-45 civarında azalmaya yol açar. Lomitapid, MTTP inhibisyonu için geliştirilmiş oral bir ajandır. Günlük 5 mg dozuyla başlanıp gerektiğinde 60 mg'a kadar çıkılabilir. Başlıca yan etkisi hepatotoksitesidir. Başlanmadan önce ALT, AST, ALP ve total bilirubinin düzeylerinin değerlendirilmesi ve tedavi sırasında ALT ve AST'nin izlenmesi önerilir. Hepatotoksisite riski yüksek diğer ilaçlarla birlikte verilmesi gerektiğinde çok dikkatli uygulanmalıdır. Ayrıca çok düşük yağlı bir diyet uygulanmazsa ince bağırsağın steatozuna, karın ağrısı ve steatoreye neden olur. Vitamin takviyesi alınmazsa

yağda çözünen vitamin eksikliğine neden olabilir. Embriyotoksik olması nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda etkin kontrasepsiyon altında uygulanmalıdır. Standart lipid düşürücü tedavilerle yanıt alınmadığı için uygulanan PCSK9 inhibitör tedavisine yanıt vermeyen homozigot AH'lı bireylerde ve diğer tedavilere yanıt vermeyen ciddi HTG olgularında yararlı olabilir (56,72,128). Homozigot AH'lı bireylerde aferez sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkisi henüz tespit edilmemiştir (129).

iv. Kolesterilester transfer protein inhibitörleri

Kolesterilester transfer proteininin görevi; VLDL, LDL ve HDL arasında kolesterol esterlerini ve TG transferini gerçekleştirmektir. Kolesterilester transfer protein inhibisyonu LDL-K düzeylerini azaltırken HDL-K düzeylerini artırmaktadır. Kolesterilester transfer protein inhibisyonu bugüne kadar HDL-K düzeylerini en fazla arttıran yöntemdir. Bu ajanlar doz bağımlı olarak HDL-K düzeylerinde %150'ye varan artış ve LDL-K düzeylerinde %40 civarında azalma sağlayabilmektedirler. Bu grupta torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib ve evacetrapib yer almaktadır. Yan etkileri ve etkinlikleri ile ilgili sonuçlar klinik kullanımlarını sınırlamaktadır. Yapılan çalışmalarda torcetrapibin mortaliteyi artırdığı, evacetrapib ve dalcetrapibin AKS'li olgularda belirgin etkinlik göstermediği saptanmıştır. Yakın zamanda anacetrapib ile yapılan çalışmada major koroner olaylarda ortalama 4.1 yıllık takipte %9 oranında azalma olduğu görülmüştür. Bu ilaç ruhsatlandırma ile ilgili onaya sunulmamıştır (130).

v. Yeni ajanlar- yeni yaklaşımlar

Bempedoic Asit

Bir karbonhidrat ve lipid metabolizması regülatörüdür. ATP sitrat liyaz ve adenzin monofosfatın aktive ettiği protein kinaz aktivitesini modüle ettiği gösterilmiştir. ATP sitrat liyaz inhibisyonu LDLR'lerde sayı artışına ve LDL-K düzeylerinin azalmasına yol açar. Çalışmalarda bempedoic asidin monoterapide LDL-K düzeylerinde %15-25, non-HDL-K düzeylerinde %15-21 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Statin tedavisine eklendiğinde iyi tolere edilmiş, LDL-K'da ilave %24, ezetimid ile kombinasyonda ise %50 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (128,131). Statin tedavisi ile LDL-K hedefine ulaşamayan heterozigot AH ve ASKVH tanılı hastalarda bempedoic asit kullanımı değerlendiren 52 haftalık faz 3 çalışmasında, bempedoic asit kullanımıyla beraber 12. haftada LDL-K düzeyinde 19.2 mg/dL düşüş saptanmıştır. Yan etki açısından değerlendirildiğinde plaseboyla karşılaştırıldığında bempedoic asit kullanımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gut ve tendon rüptürü riskinin arttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da bazı tedirgin edici bulgular saptanmıştır:

- Tüm nedenlere bağlı ölüm bempedoic asit grubunda %0.9 -plasebo kolunda %0.3
- Kardiyovasküler mortalite bempedoic asit kolunda %0.4 -plasebo kolunda %0.1
- Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış bempodic asit kolunda %0.6 -plasebo kolunda %0.1 olarak saptanmıştır (26).

Statin tedavisi ile LDL-K hedefine ulaşılamayan heterozigot AH ve ASKVH tanılı hastalarda bempedoic asit kullanımını 2020 yılında FDA tarafından onaylanmıştır, ilacın gut hastalarında dikkatli kullanılması ve daha önce tendon rüptürü öyküsü olan hastalarda kullanılmaması üreticisi bilgisi olarak ilacın prospektüsünde yer almıştır.

Pradigastat

Postprandial TG sentezinde rol oynayan ve ince bağırsakta yüksek oranda eksprese edilen bir enzim olan DGAT-1'in güçlü ve seçici bir inhibitörüdür. Yapılan bir çalışma pradigastatın, oral yolla 300 mg'a varan dozlarda uygulandığında TG'yi %98'e varan oranlarda düşürdüğünü, postprandial glukoz ve insülini düzeylerini baskıladığını ve plazma glukagon benzeri peptit-1 seviyelerini arttırdığını göstermiştir. En sık bildirilen yan etkileri ishal, mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, dispepsi ve baş ağrısıdır. Diyetle alınan yağ oranı hem yan etkilerin açığa çıkışını hem de TG'yi düşürme oranı yönünden pradigastatın etkinliği etkilemektedir (132).

Volanesorsen

Apolipoprotein C3 bir lipoprotein lipaz (LPL) inhibitörüdür. Antisens apo C-3 inhibitörleri karaciğerde üretilen apo C-3'ü inhibe ederek yüksek TG düzeylerini düşürür. Volanesorsen apo C-3'ü hedefleyen ikinci kuşak bir antisens oligonükleotiddir. Volanesorsen kullanımı ile TG düzeylerinde %56-86 oranında azalma sağlandığı gösterilmiştir ve faz 3 çalışmasında ailesel hiperşilomikronemi hastalarında TG düzeylerinde %77 azalma sağlandığı tespit edilmiştir. İlacın en önemli yan etkisi hastaların %28'inde görülen trombositopenidir (%3.77'sinde trombosit sayısı 25 binin altında saptanmıştır) (133,134).

Niasin Analoğu

Niasin, TG sentezi için anahtar bir enzim olan hepatosit DGAT-2'yi inhibe ederek TG düzeylerini azaltır. İntrasellüler hepatik apo B yıkımına yol açarak VLDL ve LDL düzeylerinin azalmasına neden olur (135). Bir niasin analogu olan ARI-3037MO'nun Total-K'yı %60, LDL-K'yı %55, TG'yi %87 azalttığı bildirilmiştir (135).

Evinacumab

Genetik çalışmaların anjiopietin- benzeri protein 3 (ANGPTL3) eksikliğinin ateroskleroza önlediğini öne sürmesi ile beraber bir ANGPTL3 antikoru olan evinacumab geliştirilmiştir. Evinacumab'ın homozigot AH hastalarında TG, LDL-K ve Lp(a)'yı düşürdüğü görülmüştür. Yeni tanımlanan başka bir yaklaşım da ANGPTL3 üretiminin antisens oligonükleotidler tarafından inhibisyonudur. Yapılan çalışmalarda evinacumab kullanımıyla TG düzeyinde %85, homozigot AH'lı olgularda ise LDL-K düzeyinde %49 oranında düşüş sağlandığı tespit edilmiştir (120,136,137).

Gen tedavisi

Alipogene tiparovec (Glybera), yağlı gıda alımı sonrası şilomikron parçacıklarının temizlenmesini sağlamak için gerekli olan LPL enzim aktivitesini geri kazandırmak için tasarlanmış bir gen

tedavisidir. Genetik test ile ailesel LPL eksikliği tanısı konan, etkin ilaç tedavisi ve diyetle yağ kısıtlamalarına rağmen tekrarlayan ciddi pankreatit atağı geçiren erişkin hastalar için onay almıştır. Trigliserid düzeylerinde %40-60 azalma sağladığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada uygulamadan sonraki 6 yıllık izlemde TG düzeyinden bağımsız olarak pankreatit sıklığı ve şiddetinin %50 azaldığı gösterilmiştir (128,138).

Inclisiran

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9'u hedefleyen alternatif bir yaklaşım RNA interferansını içermektedir. Faz I ve az II çalışmasında PCSK9 sentezini inhibe eden küçük engelleyici bir RNA(siRNA) molekülü olan inclisiran, LDL-K düzeylerini %50 oranında doza bağımlı olarak düşürmüştür. Bu düşüş ≤ 6 ay süresince devam etmiş ve spesifik ciddi bir yan etki görülmemiştir (139,140).

Lp(a) antisense oligonükleotid

Lipoprotein (a) konsantrasyonunu selektif düşürmeye yönelik başka bir yaklaşım üzerinde çalışılmaktadır. RNA bazlı çalışmalar şu anda gündemdedir, antisens oligonükleotidlerle yapılan çalışmaların sonuçlarına göre Lp(a) seviyelerinde >90 düzeyinde bir düşüş bildirilmiştir. Bu yaklaşımlar faz II-III çalışmalarında yakın zamanda değerlendirilmiştir (141).

TEMD Önerileri

- Maksimal dozda statin ve ezetimib kombinasyonu altında hedef LDL-K düzeyine ulaşamayan ya da statin tedavisini tolere edemeyen hastalarda PCSK-9 inhibitörleri kullanılabilir.
- Bempedoic Asit, LDL-K hedefine ulaşmayan hastalarda statin tedavisine ek kullanılması açısından ileri için umut vadetmektedir.
- Yeni tedavilerden volanesorsen, gelecekte ciddi HTG'li olguların tedavisinde kullanılabilir en umut vadeden ilaçtır. Fakat hastaların %28'in de gözlenen trombositopeni kullanımını sınırlandırabilir.

6.9. Dislipidemide Aferez Uygulaması

Dislipidemi açısından aferez kullanımını gerektiren iki önemli hasta grubu mevcuttur. Birinci hasta grubu LDL-K yüksekliği olup medikal tedavi ile tedavi hedefine ulaşamayan belirlenmiş ASKVH veya kardiyovasküler açıdan yüksek riskli hastalardır. İkinci grup ise HTG'e bağlı akut pankreatit tanılı veya medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan ve daha önce pankreatit öyküsü olan ciddi TG yüksekliği olan vakalardır. Özellikle ASKVH olguları için aferez önemli bir seçenektir. Seçilmiş olgularda HTG'e bağlı akut pankreatit tedavisi için aferez yöntemleri seçenek olabilir (142). Dislipidemide aferez uygulamaları plazmaferez veya LDL-aferezi olarak iki şekilde olabilir.

Plazmaferez: Standart diyet ve maksimum doz statin tedavisine rağmen tedavi hedefine ulaşamayan ASKVH olgularında uygulanabilir, nonspesifik bir tedavi yöntemidir. Plazma değişimi sırasında LDL-K ve TG azalırken, albumin, immunoglobulinler, koagülasyon faktörleri, fibrinolitik faktörler gibi önemli plazma proteinleri ve yanı sıra HDL-K de azalır. Her aferez seansında LDL-K düzeylerinde yaklaşık %50 oranında düşme sağlanır (143). Nonspesifik bir yöntem olması plazmaferezin en önemli sınırlılığıdır. Albumin ya da taze donmuş plazma (TDP)

ile yapılabilir. Değişecek volüm plazma hacminin 1-1.5 katı olacak şekilde replasman seçilir. Hastanın plazma volümü, hematokrit ve kilodan hesaplanmaktadır. 1 Ü TDP 200-250 cc'dir.

LDL aferezi: Tıbbi tedaviye rağmen hedef değerlere ulaşılamayan dirençli veya statin intoleransı olan AKVH olgularında, LDL-K düzeylerini düşürmek için etkin bir yöntemdir. Maksimum doz statin, ezetimib ve PCSK9 inhibitörü tedavisiyle LDL-K düzeyleri hedefte olmayan hastalarda önemli bir seçenektir (144). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimini yavaşlatması yanı sıra kolesterol ilişkili embolik hastalık, fokal segmental glomerüloskleroz, ani işitme kaybı, yaşa bağlı maküler dejenerasyon gibi diğer vasküler hastalıkların da azalmasını sağlar. LDL aferezi selektif bir tedavi metodudur. LDL aferezi ile LDL-K ve apo B gibi aterojenik lipoproteinlerin kandan uzaklaştırılması mümkün olur. LDL aferezi; HDL-K, total serum proteini, albumin ve immunoglobulin gibi diğer plazma bileşenlerinde önemli değişikliğe neden olmaz (145). Ayrıca Lp(a) düzeylerinde de belirgin düşme sağlar. Bazı ülkelerde Lp(a) >60 mg/dL olan, progresif ASKVH mevcut hastalarda tedavide bir seçenek olarak sunulsa da (144) plazmafereze göre yaklaşık 2 kat daha pahalıdır ancak kardiyovasküler koruyuculuğu daha fazla, yan etkisi daha azdır. Günümüzde AH tedavisinde statin, ezetimib, PCSK9 inhibitörü gibi medikal tedavilerden sonra en önemli tedavi yöntemi LDL aferezidir.

LDL aferezi diyet ve maksimum doz statinle birlikte uygulanmalıdır. Aferez sıklığı için tedaviye alınan yanıt ve klinik durum önemlidir. Hastanın durumuna göre, Heterozigot AH olgularında 2-3 haftada bir, homozigot AH olgularında ise 1-2 haftada bir uygulanır. Seanslar arası LDL-K değerlerine göre kişiye özel bir tedavi planı çıkartılmalıdır. Homozigot hastalarda komplikasyonların gelişmesini engellemek için mümkün olduğu kadar erken afereze başlanmalıdır.

LDL-K düşürmek için aferez endikasyonları

Tolere edilebilen maksimum dozda, en az 3-6 ay süreyle kullanılan statin ve ezetimib tedavisine rağmen yeterli LDL-K düşmesi sağlanamayan durumlarda, PCSK9 inhibitörü ile de düşme olmazsa veya ilaç herhangi bir nedenle kullanılmıyorsa öncelikle LDL aferezi, eğer yapılamıyorsa plazmaferez uygulanır. Her uygulamada LDL-K %50-60 azaltılmalıdır. şu anki bilgiler ışığında ASKVH olgularında LDL aferezi veya plazmaferez ömür boyu uygulanmalıdır. LDL kolesterolü düşürmek amacıyla aferez endikasyonları aşağıda verilmiştir (8,146).

1. LDL-K ≥ 300 mg/dL olan tüm AH tanılı olgular
2. LDL-K ≥ 200 mg/dL ve çok yüksek ASKVH riski olan olgular:
 - Diyabet ve ikiden fazla risk faktörü
 - Heterozigot AH
3. LDL-K ≥ 160 mg/dL ve ciddi ASKVH mevcut olan olgular

Hipertrigliseridemiye plazmaferez endikasyonları

Hipertrigliseridemi ile akut pankreatit ve ASKVH arasındaki ilişki giderek güçlenmektedir. Trigliserid düzeyleri 1000 mg/dL üzerine çıktığında akut pankreatit riski artmaktadır. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit, diğer sebeplere bağlı pankreatitlerle karşılaştırıldığında

daha ciddi ve komplikasyon oranı daha yüksektir. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit vakalarında atak sırasında etkin tedaviye rağmen TG düzeyi ≥ 1000 mg/dL seyreden şiddetli pankreatit olgularında (serum lipazı normalin 3 katından daha yüksek olduğu, laktik asidoz, hipokalsemi veya organ yetmezliğinin eşlik ettiği durumlar) plazmaferez tedavisi hayat kurtarıcı olacaktır (147). Yine maksimum medikal tedavi altında, daha önce pankreatit öyküsü olan ciddi TG yüksekliği olan olgularda pankreatit gelişimini engellemek için aferez tedavisi düşünülebilir. Her plazmaferez seansı TG düzeyinde %50-70 oranında azalma yapmaktadır. Her seansı sonrasında TG düzeylerini ölçmek ve TG < 500 mg/dL olana kadar işleme devam edilmesi uygun yaklaşımdır.

Gebelikte aferez tedavisi

Gebelikte LDL-K ve TG düzeyleri fizyolojik olarak artar. Lipid düşürücü tedavilerin önemli bir kısmı gebelerde kontrendikedir veya etkileri sınırlıdır. LDL aferezi, LDL-K düzeyi 300 mg/dL üzerindeki gebelerde veya LDL-K ≥ 200 mg/dL olup ASKVH mevcut olan gebelerde düşünülmelidir. Gebelerde HTG'e bağlı akut pankreatit geliştiği zaman TG düzeylerini düşürmek için aferez yapılabilir. Bu durumda pankreatit atağı sırasında tedaviye rağmen TG düzeyi ≥ 1000 mg/dL seyreden dirençli olgularda aferez düşünülmelidir.

TEMD Önerileri

- Tolere edilebilen maksimum dozda en az 3-6 ay süreyle kullanılan statin ve ezetimib tedavisine rağmen yeterli LDL-K düşmesi sağlanamayan durumlarda, PCSK9 inhibitörü ile de düşme olmazsa veya ilaçları herhangi bir nedenle kullanılmıyorsa öncelikle LDL aferezi, eğer yapılamıyorsa plazmaferez uygulanır.
- Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit olgularında tedaviye rağmen TG > 1000 mg/dl ve şiddetli pankreatit bulguları (laktik asidoz, hipokalsemi, çoklu organ yetmezliği, sepsis) varsa aferez uygulanması uygun olur.
- Aferez tedavisi hastanın durumuna göre, heterozigot AH olgularında 2-3 haftada bir, homozigot AH olgularında ise 1-2 haftada bir uygulanır.
- Her uygulamada LDL-kolesterol %50-60 azaltılmalıdır. AH olgularında LDL-aferezi veya plazmaferez ömür boyu uygulanmalıdır.
- Homozigot hastalarda, komplikasyonların gelişmesini engellemek için mümkün olduğu kadar erken afereze başlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
2. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011; 124(20):2202-2207. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523.
3. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 5;64(5):485-494. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.61
4. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19(6):403-414. doi: 10.1007/s10557-005-5686-z.
5. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, et al. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012; 1;5(2):257-264. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144.

6. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol.* 2015; 9(6):758-769. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.006.
7. Tokgözoğlu L, Özdemir R, Altındağ R, et al. Patient characteristics and statin discontinuation-related factors during treatment of hypercholesterolemia: an observational non-interventional study in patients with statin discontinuation (STAY study). *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2016; 44(1):53-64. doi: 10.5543/tkda.2015.47041.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* (2020) 41, 111-188 doi:10.1093/eurheartj/ehz45.
9. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23(9):799-807. doi: 10.1016/j.numecd.2013.05.002.
10. Sharma A, Joshi PH, Rinehart S, et al. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibric acid, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014 Jun;7(4):465-474. doi: 10.1007/s12265-014-9559-3.
11. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, et al. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res.* 2010 Jun;51(6):1546-1553. doi: 10.1194/jlr.P002816.
12. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, et al, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation.* 2004; 14;110(11):1406-1412. doi: 10.1161/01.CIR.0000141728.23033.B5.
13. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;15;109(23 Suppl 1):III39-43. doi: 10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a.
14. Raju SB, Varghese K, Madhu K. Management of statin intolerance. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2013;17(6):977-982. doi:10.4103/2230-8210.122602.
15. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016, 22:134(21):e 468-e495. doi: 10.1161/CIR.0000000000000456.
16. Semenkovich CF, Goldberg AC, Goldberg IJ. Disorders of Lipid Metabolism. In: Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier; 2011:1633-1674. doi:10.1016/B978-1-4377-0324-5.00037-7.
17. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet.* 2016;388(10059):2532-2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
18. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Canadian Journal of Cardiology.* 2016;32(7):S35-S65. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.003.
19. Joy TR, Hegele RA. Narrative Review: Statin-Related Myopathy. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):858-868. doi:10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00009.
20. Grundy SM. Can Statins Cause Chronic Low-Grade Myopathy? *Ann Intern Med.* 2002;137(7):617-618. doi:10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00015.
21. Marcianti KD, Durda JP, Heckbert SR, et al. Cerivastatin, Genetic Variants, and the Risk of Rhabdomyolysis. *Pharmacogenetics and genomics.* 2011;21(5):280-288. doi:10.1097/FPC.0b013e328343dd7d.
22. Jacobson TA. Toward "Pain-Free" Statin Prescribing: Clinical Algorithm for Diagnosis and Management of Myalgia. *Mayo Clinic Proceedings.* 2008;83(6):687-700. doi:10.4065/83.6.687.
23. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. *Diabetes Care.* 2013;36(Supplement 2):S325-S330. doi:10.2337/dcS13-2038.
24. Bays H. Statin Safety: An Overview and Assessment of the Data—2005. *American Journal of Cardiology.* 2006;97(8):S6-S26. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.006.
25. Serban M-C, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *JAC.* 2017;69(11):1386-1395. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.036.
26. Stros ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-Associated Muscle Symptoms: Impact on Statin Therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015; 1;36(17):1012-1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
27. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *JAC.* 2016;67(20):2395-2410. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.071.

28. de Denus S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and Liver Toxicity: A Meta-Analysis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2004;24(5):584-591. doi:10.1592/phco.24.6.584.34738.
29. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, et al. The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. *J Clin Lipidol*. May-Jun 2014;8(3 Suppl):S47-57. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.011.
30. Evguenia C Charles, Kari L Olson, Brian G Sandhoff, David L McClure, John A Merenich. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am J Med*. 2005;118(6):618-624. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.008.
31. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET 1): a randomised clinical trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(3):181-190. doi:10.1016/S2213-8587(14)70246-3.
32. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol*. 2006 Mar 1;97(5):748-755. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.110.
33. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(6):547-557. doi: 10.1517/14740338.3.6.547.
34. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino R, Haffner SM. Comparison of the Associations of Apolipoprotein B and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol With Other Cardiovascular Risk Factors in Patients With the Metabolic Syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2004 Oct 26;110(17):2687-2693. doi: 10.1161/01.CIR.0000145660.60487.94.
35. Branko N Huisa, Andrew B Stermer, Justin A Zivin. Atorvastatin in stroke: a review of SPARCL and subgroup analysis. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Apr 15;6:229-236. doi: 10.2147/vhrm.s6795.
36. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4;(1):CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.
37. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):633-643. doi: 10.1056/NEJMoa1701131.
38. Davis R, Reveles KR, PharmD et al. Statins and Male Sexual Health: A Retrospective Cohort Analysis. *J Sex Med* 2015;12:158-167. doi: 10.1111/jsm.12745.
39. Baspınar O, Bayram F, Korkmaz S, et al. The effects of statin treatment on adrenal and sexual function and nitric oxide levels in hypercholesterolemic male patients treated with a statin. *J Clin Lipidol*. 2016; 10(6):1452-1461. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.004.
40. Joseph P, Lonn E, Bosch J et al. Long-term Effects of Statins, Blood Pressure-Lowering, and Both on Erectile Function in Persons at Intermediate Risk for Cardiovascular Disease: A Substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) Randomized Controlled Trial. *Can J Cardiol* 2018 Jan;34(1):38-44. doi: 10.1016/j.cjca.2017.09.026.
41. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*. 2012;7(1):e29849. doi: 10.1371/journal.pone.0029849.
42. Yue Chang, Qinyu Liu, Zidong Zhou, et al. Can Statin Treatment Reduce the Risk of Hepatocellular Carcinoma? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat*. 2020; 19: 1533033820934881. doi: 10.1177/1533033820934881.
43. Rahimi K, Bhala N, Kamphuisen P, et al. Effect of statins on venous thromboembolic events: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012; 9(9):e1001310. doi: 10.1371/journal.pmed.1001310.
44. Rahimi K, Emberson J, McGale P et al; PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ*. 2011; 16:342:d1250. doi: 10.1136/bmj.d1250.
45. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 5;(10):CD008565. doi: 10.1002/14651858.CD008565.pub2.
46. West B. The implications of statin induced peripheral neuropathy. *J Foot Ankle Res*. 2011; 4(Suppl 1): P57. doi: 10.1186/1757-1146-4-S1-P57
47. Backes JM, Howard PA. Association of HMG-CoA reductase inhibitors with neuropathy. *Ann Pharmacother*. 2003 Feb;37(2):274-278. doi: 10.1177/106002800303700220.
48. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006;97:89C-94C. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.030.
49. Jadhav S, Jain G. Statins and Osteoporosis: New Role for Old Drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2006 Jan;58(1):3-18. doi: 10.1211/jpp.58.1.0002.

50. T An, J Hao, S Sun et al. Efficacy of Statins for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoporos Int.* 2017 Jan;28(1):47-57. doi: 10.1007/s00198-016-3844-8.
51. Leutner M, Caspar M, Luise B et al. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1706-1711. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215714.
52. Yavuz B, Ertugrul D. Statins and vitamin D. *Dermatoendocrinol.* 2012 Jan 1; 4(1): 8-9. doi: 10.4161/derm.20188.
53. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-156. doi: 10.1038/ng1161.
54. Nozue T. Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration. *J Atheroscler Thromb.* 2017; 1;24(9):895-907. doi: 10.5551/jat.RV17012.
55. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2020;105(12):3613-3682. doi: 10.1210/clinem/dgaa674.
56. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal.* 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
57. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet.* 2012;380(9841):581-590. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
58. Stoekenbroek RM, Kastelein JJP. Dyslipidaemia: Statin-associated muscle symptoms — really all in the mind? *Nat Rev Cardiol.* 2017 Aug;14(8):445-446. doi: 10.1038/nrcardio.2017.92.
59. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *The Lancet.* 2017;389(10088):2473-2481. doi:10.1016/S0140-6736(17)31075-9.
60. Wood FA, Howard JB, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med.* 2020; 2020; 383:2182-2184. doi: 10.1056/NEJMc2031173
61. Mackie BD, Satija S, Nell C, Miller J, Sperling LS. Monday, Wednesday, and Friday Dosing of Rosuvastatin in Patients Previously Intolerant to Statin Therapy. *American Journal of Cardiology.* 2007;99(2):291. doi:10.1016/j.amjcard.2006.07.093.
62. Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265(5):568-580. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
63. Raal FJ, Chilton R, Ranjith N, et al. PCSK9 Inhibitors: From Nature's Lessons to Clinical Utility. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020 Feb 12. doi: 10.2174/1871530320666200213114138.
64. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2018;137(15):1571-1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950.
65. Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, et al. Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(3):257-267. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.09.046.
66. Koshman SL, Lalonde LD, Burton I, et al. Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann. Pharmacother.* 2005;39(9):1561-1565. doi: 10.1345/aph.1G015.
67. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, et al. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017;227:850-857. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.011.
68. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med.* 2014;31(1):2-14. doi: 10.1111/dme.12295.
69. Jones MR, Nwose OM. Role of colesevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(5):315-323. doi: 10.1007/s40256-013-0037-0.
70. Rader DJ, Haffner SM. Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 1999;83(9B):30F-35F. doi:10.1016/s0002-9149(99)00270-2.
71. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol. Ther.* 2010;126(3):314-345. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.01.008.
72. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017;23 (Suppl 2):1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL.

73. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol.* 2005;95(4):462-468 doi: 10.1016/j.amjcard.2004.10.012.
74. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987;317(20):1237-1245. doi:10.1056/NEJM198711123172001.
75. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:1585-1591. doi: 10.1001/jama.285.12.1585.
76. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-1861. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
77. ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-1574. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
78. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and Cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289-1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
79. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate–statin combination therapy. *Atheroscler.* 2015;19:1-12. doi: 10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
80. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) Study. *Am Heart J.* 2018;206:80-93. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.011.
81. Keech AC, Mitchell P, Summan PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD Study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9600):1687-1697. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61607-9.
82. Sharma N, Ooi JL, Ong J, et al. The use of fenofibrate in the management of patients with diabetic retinopathy: an evidence-based review. *Aust Fam Physician.* 2015;44(6):367-370.
83. ACCORD Study Group; ACCORD Study Eye Group; Chew EY, et al. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(3):233-244. doi: 10.1056/NEJMoa1001288.
84. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99(6):S3-S18. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.016.
85. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 2004;292(21):2585-2590. doi: 10.1001/jama.292.21.2585.
86. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(20):2061-2071. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.049.
87. Taskinen M-R, Sullivan DR, Ehnholm C, et al. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(6):950-955. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.178228.
88. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard A-S, et al. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(12):2213-2219. doi: 10.1515/cclm-2012-0078.
89. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(8):804-811. doi: 10.1001/jama.2012.8439.
90. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med.* 2004;164(7):697-705. doi: 10.1001/archinte.164.7.697.
91. AIM-HIGH Investigators; Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:2255-2267. doi: 10.1056/NEJMoa1107579.
92. NHLBI Communications Office. NIH stops clinical trial on combination cholesterol treatment [Press release]. May 26, 2011. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-stops-clinical-trial-combination-cholesterol-treatment>
93. HPS2-THRIVE Collaborative Group; Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014; 371(3):203-212. doi: 10.1056/NEJMoa1300955.
94. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. 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. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.510.
95. Maki KC, Bays HE, Dicklin MR, et al. Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters, coadministered with atorvastatin, on circulating levels of lipoprotein particles, apolipoprotein CIII and lipoprotein-associated phospholipase A2 mass

- in men and women with mixed dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(6):483–492. doi: 10.1016/j.jacl.2011.09.001.
96. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation*. 2000;102(16):1886-1892. doi: 10.1161/01.cir.102.16.1886.
 97. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2002;106(21):2747-2757. doi: 10.1161/01.cir.0000038493.65177.94.
 98. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol*. 2012;110:984-992. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.031.
 99. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol*. 2011;108(5):682-690. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.04.015.
 100. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, et al. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):808-818. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966168.
 101. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090–1098. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3.
 102. Wilt TJ, Lofgren RP, Nichol KL, et al. Fish oil supplementation does not lower plasma cholesterol in men with hypercholesterolemia. Results of a randomized, placebocontrolled crossover study. *Ann Intern Med*. 1989;111(11):900-905. doi: 10.7326/0003-4819-111-11-900.
 103. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(5 Suppl):1645-1654. doi: 10.1093/ajcn/65.5.1645S.
 104. Lewis A, Lookinland S, Beckstrand RL, et al. Treatment of hypertriglyceridemia with omega-3 fatty acids: a systematic review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2004;16(9):384-395. doi: 10.1111/j.1745-7599.2004.tb00388.x.
 105. Bhatt D, Miller M, Brinton EA, et al. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 Patients Randomized in the United States. *Circulation*. 2020;141(5):367–375. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044440.
 106. Update on Phase III STRENGTH trial for Epanova in mixed dyslipidaemia, 13 Jan 2020. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/update-on-phase-iii-strength-trial-for-epanova-in-mixed-dyslipidaemia-13012020.html>.
 107. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish Intake, Contaminants, and Human Health: Evaluating the Risks and the Benefits. *JAMA*. 2006;296(15):1885-1899. doi: 10.1001/jama.296.15.1885.
 108. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, et al. Effect of Omega-3 acid ethyl esters on left ventricular Remodeling after acute myocardial infarction: The OMEGA-REMODEL Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2016;134(5):378-391. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019949.
 109. Brasky TM, Darke AK, Song X, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(15):1132-1141. doi: 10.1093/jnci/djt174.
 110. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, et al. Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 1998;21(4): 494-500. doi: 10.2337/diacare.21.4.494.
 111. Baum SJ, Cannon CP. PCSK9 inhibitor valuation: A science-based review of the two recent models. *Clin Cardiol*. 2018;41(4):544-550. doi: 10.1002/clc.22924.
 112. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*. 2005;37(2):161-165. doi: 10.1038/ng1509.
 113. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-1499. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.
 114. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
 115. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:273-293. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025.
 116. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2.
 117. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): implications for the efficacy of evolocumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(3):592-598. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310217.
 118. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine kan basinci, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody

- evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(13):1278-1288. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.006.
119. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol.* 2014;114(5):711-715. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.060.
120. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, et al. PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(16):2054-2063. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.030.
121. Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG, et al. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2981-2989. doi: 10.1093/eurheartj/ehw292.
122. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al. Lipid-reduction variability and anti drug antibody formation with boczumab. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1517-1526. doi: 10.1056/NEJMoa1614062.
123. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2016;316(7):743-753. doi: 10.1001/jama.2016.11004.
124. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, et al. Cost-Effectiveness of LDL-C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. *Clin Cardiol.* 2016;39(6):313-320. doi: 10.1002/clc.22535.
125. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
126. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2019 Jul 9;140(2):103-112. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840.
127. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-1309. doi: 10.1038/ki.2014.31.
128. Cupido AJ, Reeskamp LF, Kastelein JJP. Novel lipid modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Cur Opin Lipidol.* 2017;28(4):367-373. doi: 10.1097/MOL.0000000000000428.
129. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40-46. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61731-0.
130. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group; Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1217-1227. doi: 10.1056/NEJMoa1706444.
131. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun.* 2016;7:13457. doi: 10.1038/ncomms13457.
132. Meyers CD, Amer A, Majumdar T, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of pradigastat, a novel diacylglycerol acyltransferase 1 inhibitor in overweight or obese, but otherwise healthy human subjects. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(9):1031-1041. doi: 10.1002/jcph.509.
133. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2200-2206. doi: 10.1056/NEJMoa1400284.
134. Witztum JL, Gaudet D, Freedmann SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019; 381(6):531-542. doi: 10.1056/NEJMoa1715944.
135. Dunbar RL, Goel H. Niacin Alternatives for Dyslipidemia: Fool's Gold or Gold Mine? Part I: Alternative Niacin Regimens. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(2):11. doi: 10.1007/s11883-016-0563-8.
136. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2017;377(3):296-297. doi: 10.1056/NEJMcl1705994.
137. Frederick J, Raal, Robert S. Rosenson, Laurens F. Reeskamp, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383:711-720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.
138. Gaudet D, Méthot J, Déry S, et al. Efficacy and Long-Term Safety of Alipogene Tiparvovec (AAV1-LPLS447X) Gene Therapy for Lipoprotein Lipase Deficiency: An Open-Label Trial. *Gene Ther.* 2013 Apr;20(4):361-369. doi: 10.1038/gt.2012.43.
139. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med.* 2017;376(1):41-51. doi: 10.1056/NEJMoa1609243.
140. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758.

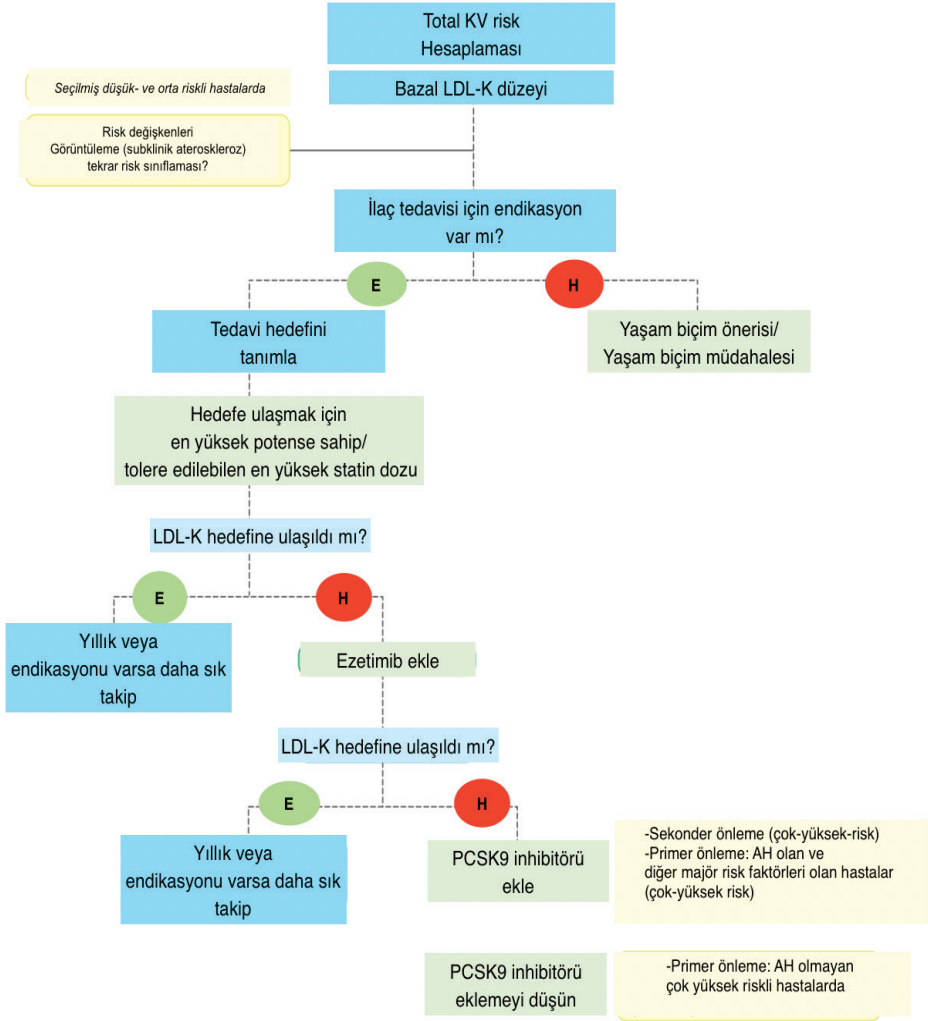
141. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet*. 2016;388(10057):2239-2253. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31009-1.
142. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2007;22(3):106-175. doi: 10.1002/jca.20129.
143. Medical Advisory Secretariat. Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2007;7(5):1-101. PMID: 23074505.
144. Thompson G, Parhofer KG. Current Role of Lipoprotein Apheresis. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(7):26. doi: 10.1007/s11883-019-0787-5.
145. Thomsen J, Thompson PD. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):31-38. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.030.
146. Thompson GR, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):247-255. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.009.
147. Stefanutti C, Di Giacomo S, Labbadia G. Timing clinical events in the treatment of pancreatitis and hypertriglyceridemia with therapeutic plasmapheresis. *Transfus Apher Sci*. 2011;45(1):3-7. doi: 10.1016/j.transci.2011.06.013.

TEDAVİ HEDEFLERİNE ULAŞIRKEN LDL-K VE TRİGLİSERİD YÜKSEKLİĞİ İÇİN İLAÇ TERCİHLERİ, KOMBİNASYON TEDAVİSİ ZAMANLAMASI VE UYGUN HASTA SEÇİMİ

Birçok hastada LDL-K hedefleri monoterapi ile sağlanabilmesine rağmen, yüksek riskli veya çok yüksek riskli hastaların önemli bir kısmında ek tedavi gerekir. Bu vakalarda kombinasyon tedavisi mantıklıdır. Çok yüksek riskli ve maksimum tolere edilebilen statin tedavisine rağmen hedef LDL-K düzeyine ulaşamayan hastalarda ezetimib ile kombinasyon ve hala hedef sağlanmazsa PCSK9 inhibitörü eklenmesi önerilir. Statine direkt PCSK9 inhibitörü eklenmesi de mantıklıdır (**Şekil 1**) (1,2).

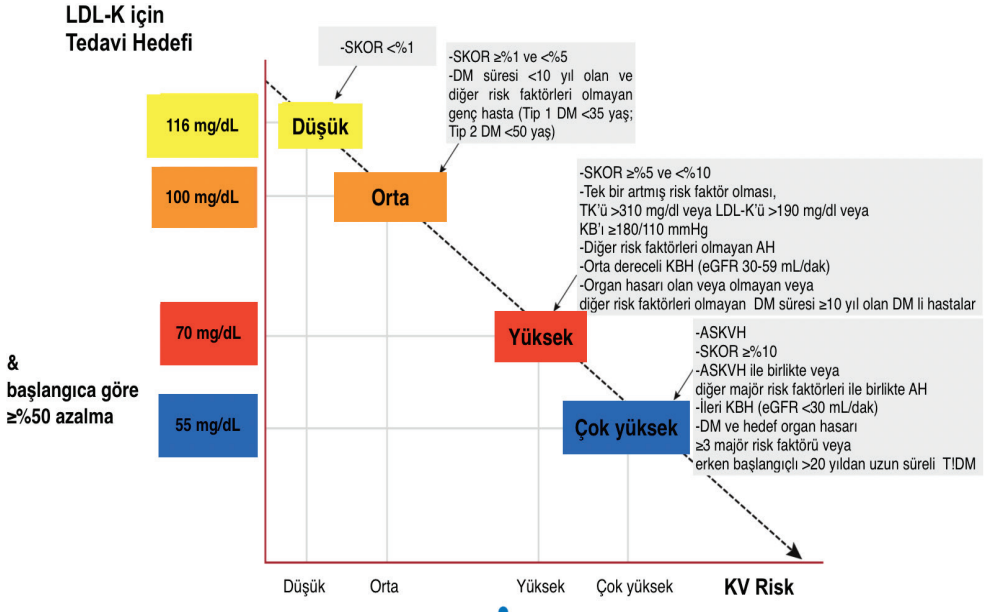
Hastanın LDL-K düzeyini düşürecek tedaviden beklenen klinik fayda tedavi yoğunluğuna, başlangıç LDL-K düzeyine ve başlangıçta hesaplanan ASKVH riskine bağlıdır (**Şekil 2**).

Trigliserid düzeyleri >150 mg/dL olduğunda KVH riski artmasına rağmen TG düşürmek için tedavi sadece yüksek riskli grupta ve diyabeti olup yaşam tarzı değişikliği, kan şekeri regülasyonuna rağmen TG düzeyleri >200 mg/dL olduğunda önerilebilir (3). Kullanılabilecek tedavi seçenekleri statinler, fibratlar, PCSK9 inhibitörleri ve n-3 çoklu doymamış yağ asitleridir. Serum TG'yi düşüren çeşitli ajanlarla (fibratlar, niacin ve n-3 çoklu doymamış yağ asitleri) tedavi edilen hastaları içeren 10 çalışmalık bir meta-analizde kardiyovasküler sonlanımda %10 azalma bulunmuştur (4). REDUCE-IT çalışmasında da, açlık TG düzeyleri 135-499 mg/dL arasındaki yüksek kardiyovasküler riskli ve statin tedavisi alan hastalara yüksek doz ikozapent etil 2x2 gr/gün verildiğinde iskemik olaylar 4.9 yıllık takip süresince dörtte bir oranında azalmıştır (5). Ek olarak, Vitamin D ve Omega-3 (VİTAL) çalışmasında da 5 yıllık takipte orta yaşlı erkek ve kadınlarda kardiyovasküler primer korumada ve kanser önlemede 1 gr gibi düşük doz n-3 yağ asitlerinin etkili olmadığı gösterilmiştir (6). Hipertigliseridemi olan hastalarda genel tedavi önerisi; yüksek riskli hastalarda KVH riskini azaltmak için TG düzeyleri >200 mg/dL olunca statin başlanmasıdır (7). Statin tedavisine rağmen TG düzeyleri 135-499 mg/dL arasında olan yüksek riskli hastalarda bir n-3 çoklu doymamış yağ asidi olan ikozapent etil 2x2 gr/gün dozunda statinle beraber kombine verilebilir, ikozapent etil temin edilemezse fenofibratla kombinasyon düşünülebilir (5). LDL kolesterol hedef düzeylerine ulaşılmış ama TG düzeyleri >200 mg/dL ve HDL-K <40 mg/dL olan çok yüksek riskli hastalarda statinle beraber fenofibrat verilebilir (8-11).



Şekil 1. LDL kolesterolü düşürmek için farmakolojik tedavi stratejisi

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



Şekil 2. Total Kardiyovasküler Hastalık Risk Kategorisine Göre LDL-K Tedavi Hedefleri

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

TEMD Önerileri

- Statinle LDL-K hedefine ulaşılamayan çok yüksek veya yüksek riskli hastalarda statin tedavisine ek tedavi verilmelidir.
- Çok yüksek riskli ve maksimum tolere edilebilen statin tedavisine rağmen yüksek riskin devam ettiği hastalarda ezetimib, hala hedef sağlanmazsa PCSK9 inhibitörü veya direkt PCSK9 inhibitörü eklenebilir.
- Statin tedavisine rağmen TG düzeyleri 135-499 mg/dL arasında olan yüksek riskli hastalarda ikozapent etil 2x2 gr/gün dozunda statinle beraber kombine verilebilir, ikozapent etil temin edilemezse statinle fenofibrat kombine edilebilir.
- LDL-K hedef düzeylerine ulaşılmış ama TG düzeyleri > 200 mg/dL ve HDL-K < 40 mg/dL olan çok yüksek riskli hastalarda statinle beraber fenofibrat verilebilir.

Kaynaklar

1. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1500-1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
3. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Sandhu MS, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet. 2010;375(9726):1634-1639. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60545-4.

4. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, et al. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):905-914. doi: 10.1016/j.jacl.2016.03.008.
5. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
6. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(1):23-32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403.
7. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation.* 2018;138(8):770-781. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032318.
8. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther.* 2010;126(3):314-345. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.01.008.
9. Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-1574. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al; Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-1861. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
11. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, et al. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis.* 2014;237(1):319-335. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.026.

SPESİFİK GRUPLARDA DİSLİPİDEMİYE YAKLAŞIM

8.1. Ailesel Dislipidemiler ve Lipoprotein Metabolizmasının Genetik Bozuklukları

Dislipidemi sıklığındaki artışın en önemli nedeni küresel boyuttaki olumsuz yaşam biçimi, azalan fizik aktivite ve yüksek kalorili karbonhidrat ağırlıklı beslenme alışkanlığıdır. Ancak plazma lipid seviyelerinin belirlenmesinde bu çevresel faktörler kadar genetik faktörler de etkili olmaktadır. Dislipidemilerin bir kısmı poligenik veya monogenik mutasyonlar nedeniyle gelişir ve ailesel geçiş gösterirler. Adına primer veya ailesel dislipidemiler dediğimiz bu grup kalıtsal dislipidemiler çoğu defa gözden kaçmaktadırlar. Patogeneğinde poligenik temelde sık ya da nadir gözlenen genetik mutasyonlar rol oynamaktadır. Kalıtım özellikleri geniş bir yelpazede dağılmaktadır. Dislipidemiye neden olan monogenik bozukluklar yaklaşık 20 gen ile ilişkilendirilmiştir. Tüm genom çalışmalarında hem yüksek hem de düşük lipid seviyelerine neden olan 150'den fazla lokus ve çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır (1).

Tek gen mutasyonlarına bağlı oluşan dislipidemilerden ise en sık görüleni ve KVH ile güçlü ilişkisi olan ailesel hiperkolesterolemidir.

Ailesel dislipidemilerin patogeneğinde lipoprotein metabolizmasının farklı aşamalarına ait enzim veya reseptörlerin kalıtsal defektlerine bağlı gelişen lipoproteinlerin aşırı üretimi veya dolaşımdan temizlenememesi durumu mevcuttur. Ailesel dislipidemilerin alt tiplerinin görülme sıklıkları birbirinden farklıdır. Bunlar arasında en sık görülenlerden biri olan Heterozigot AH toplumdaki sıklığı 1/200 ile 1/500 arasında değişir. Bir başka sık görülen tablo olan Ailesel Kombine Hiperlipidemi ise 1/50 ile 1/200 sıklıkta görülebilir. Tüm ailesel dislipidemiler değerlendirildiğinde ise, toplumda görülme sıklıkları %5-8 arasında değişmektedir. Ailesel dislipidemiler elektroforez veya ultrasantifügasyonundaki dağılım özelliklerine göre Fredrickson sınıflandırması kullanılarak tanımlanmıştır (**Tablo 1**). Daha sonra Dünya Sağlık Örgütüncü de benimsenmiştir (2). Ancak bu sınıflandırmada Lp(a) yoktur.

Apolipoproteinler, lipoprotein fonksiyonlarındaki belirleyici rolleri sebebi ile kalıtsal açıdan önemli moleküllerdir. Kalıtım olasılıkları yüksek olan lipid bozukluklarının oranları; HDL-K için %40-60, LDL-K için %40-50 ve TG'ler için %35-48 olarak bildirilmektedir (3).

Tablo 1. Fredericson Sınıflamasına Göre Ailesel Dislipidemiler

Sınıflandırma (Yüksek lipoproteinler)	Primer dislipidemiler (Sıklığı)	Genetik bozukluk (Kalıtımı)	Laboratuvar özellikleri	Klinik Tablo
Tip I (ŞM)	LPL eksikliği (1:1,000,000)	LPL gen defekti (OR)	TG >1000 mg/dL, (Bazı olgularda ≈10,000 mg/dL)	Erüptif Ksantomlar Lipemi retinalis Pankreatit
	Apo C2 eksikliği (1:1,000,000)	Apo CII gen defekti (OR)	Parsiyel tablolarda TG >500 mg/dL	
Tip IIa (LDL)	Poligenik Hiperkolesterolemi (1:20)	Multipl genetik defektler (Kalıtım, var olan genetik defekte göreler)	LDL-K>130 mg/dL	ASKVH riski
	Heterozigot AH (1:500)	LDLR disfonksiyonu veya yokluğu (OD)	LDL-K>190 mg/dL	Prematür ASKVH riski Tendon Ksantomları
	Homozigot AH (1:1,000,000)		LDL-K>350 mg/dL, Genellikle 500-1000 mg/dL	
Tip IIb (LDL, VLDL)	Familial Kombine Hiperlipidemi (1:50- 1:200)	Çeşitli Apolipoproteinlere ve/veya LPL genine ait multipl genetik defektler	LDL-K >160 mg/dL TG >300 mg/dL	ASKVH riski
Tip III (IDL)	Famlyal disbetalipoproteinemi (1:1000-1:5000)	Apo E gen defekti (OR, Nadiren OD)	Total-K >300 mg/dL, TG > 300 mg/dL, HDL-K < 40-50 mg/dL	Prematür ASKVH riski Palmar Ksantomlar Dirsek ve dizlerde tuberoeruptif ksantomlar
Tip IV (VLDL)	Famlyal Hipertrigliseridemi (1:50-1:100)	Genetik defekt bilinmez (OD)	TG > 150 mg/dl	Pankreatit
Tip V (VLDL, ŞM)	Çok nadir	Genetik defekt bilinmez, Muhtemelen bir LPL inhibitörüne bağlı (Kalıtım bilinmez)	TG >1000 mg/dl	Pankreatit

Apo: Apolipoprotein; ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık; HDL-K: HDL Kolesterol; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; LDL-K: LDL Kolesterol; LDLR: LDL Reseptörü; LPL: Lipoprotein Lipaz; OD: Otozomal Dominant; OR: Otozomal resesif; ŞM: Şilomikron; TG: Trigliserid; Total-K: total Kolesterol; VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein

Uyarlama: Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Ann Intern Med. 1971;75(3):471-472

Kalıtılabilir dislipidemiler

Heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi

Heterozigot AH, plazma LDL-K düzeylerinin yaşam boyunca artmasına bağlı olarak erken yaşlarda ASKVH gelişimine neden olan çok yaygın bir monogenik dislipidemidir. Heterozigot AH tedavisi edilmediğinde erkeklerde 55, kadınlarda ise 60 yaşından önce tipik olarak ASKVH gelişir. Bununla birlikte, erken ve uygun şekilde tedavi edilirse ASKVH riski önemli ölçüde azaltılabilir, hatta bazı çalışmalar tedavi altındaki hastalarda normal yaşam süresinin olabileceği de bildirmektedir (4).

Toplumdaki heterozigot AH sıklığı daha önceleri 1/500 civarlarında tahmin edilirken son yıllarda bu sıklığın daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Elde edilen verilerden yola çıkarak, heterozigot AH sıklığının 1/200 - 1/250 arasında olduğu ve toplam vaka sayısının dünya çapında 14-34 milyon arasında bulunduğu tahmin edilmektedir (5). Ülkemizde heterozigot AH'nin sıklığına ait veri olmamakla birlikte yapılan lokal bir çalışmada 1/76 sıklıkta olduğu tespit edilmiştir (6). Bu vakaların sadece küçük bir kısmına tanı konulabilmekte ve uygun şekilde tedavi edilmektedir. Kesin veya muhtemel heterozigot AH'i olan kişilerde KAH riskinin en az 10 kat arttığı tahmin edilmektedir (4).

Ailesel hiperkolesterolemi, LDLR veya Apo B genlerindeki fonksiyon kaybettirici veya PCSK9 geninde fonksiyon kazandırıcı mutasyonun neden olduğu bir monogenik hastalıktır. Ailesel hiperkolesteroleminin %95'i LDLR'deki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. LDL reseptörü, kolesterol homeostazında önemli rol oynayan bir hücre yüzey reseptörüdür. Dolaşımdaki LDL-K'nın hücre içine alınmasını sağlamaktadır (7). Kromozom 19p13'te yer alır ve OD kalıtılır. Ailevi hiperkolesterolemiye neden olan binlerce farklı LDLR mutasyonu tespit edilmiştir. Farklı mutasyonlar LDLR fonksiyonunun azalmasına veya tamamen kaybına neden olur. Reseptör fonksiyonunun tamamen kaybı daha ciddi hastalıklarla ilişkilidir. Ailesel hiperkolesterolemi olgularının %4-5'i, LDLR'ye bağlanmada azalmaya neden olan Apo B mutasyonları ve %1'ine LDLR'nin artan katabolizmasına neden olan PCSK9 mutasyonlarına bağlı oluşur (4). Apolipoprotein B100, Apo B48 ile ŞM ve LDL'nin başlıca lipoproteinidir, kromozom 2p24'te yer alır. Fonksiyon kazanımı yaratan mutasyonu OD, fonksiyon kaybı yaratarak hipobetalipoproteinemi yapan mutasyonu OR kalıtılmaktadır (8). Protein Konvertaz Subtilisin/Kesin tip 9, hem hepatik hem de ekstrahepatik LDLR seviyelerini azaltan ve plazma LDL-K seviyesini artıran bir serin proteazdır (9). Kromozom 1p31'de yer almakta ve OD kalıtılmaktadır. Protein Konvertaz Subtilisin/Kesin tip 9 fonksiyon kazanmasına sebep olan mutasyonlar hiperkolesterolemiye yol açarken fonksiyon kaybına sebep olan mutasyonları düşük LDL-K seviyeleri ve azalmış KAH riski ile ilişkilidir (10).

Ailesel hiperkolesterolemi tanısı çoğu defa klinik tabloya dayanmaktadır. Tanı için farklı kriterler geliştirilmiştir (**Tablo 2**). Hollanda Lipid Kliniği Ağı (DLCN) kriterleri en yaygın olarak kullanılan kriterlerdir. Çoğu hastada yüksek LDL-K düzeyleri, ailede erken ASKVH veya hiperkolesterolemi öyküsü, kişinin kendisinde erken KAH, ve hiperkolesteroleminin tipik belirtileri ile heterozigot AH tanısı konulur. Kesin tanı, üç patojenik gende nedensel mutasyonlar göstererek doğrulanabilir. Bununla birlikte, çoğu çalışmada, klinik olarak kesin veya muhtemel bir heterozigot AH'i olan hastalarda saptanabilir mutasyonların sıklığı sadece %60-70'dir. Bu durum, AH'li hastaların önemli bir kısmının ya hastalığın poligenik bir sebebe sahip olduğunu ya da henüz tanımlanmayan diğer genlere sahip olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 2. Ailesel Hiperkolesterolemi tanısı için Hollanda Lipid Kliniği Ağı

1) Aile hikayesi	
• Birinci derece akrabada erken başlangıçlı (erkek: <55 yaş; kadın: <60 yaş) koroner veya vasküler hastalık veya 95 persantilde LDL-K düzeyi	1
• Birinci derece akrabada tendinöz ksantom veya korneal arkus veya <18 yaş birinci derece akrabada >95 persantilde LDL-K düzeyi	2
2) Klinik hikayesi	
• Erken başlangıçlı (erkek: <55 yaş; kadın <60 yaş) koroner arter hastalığı	2
• Erken başlangıçlı (erkek: <55 yaş; kadın <60 yaş) serebral veya periferel vasküler hastalık	1
3) Fizik muayene	
• Tendon ksantomu	6
• <45 yaş altı hastada korneal arkus	4
4) LDL-K düzeyleri	
• LDL-K ≥ 325 mg/dL	8
• LDL-K 251-325 mg/dL	5
• LDL-K 191-250 mg/dL	3
• LDL-K 155-190 mg/dL	1
5) DNA Analizi	
• LDLR, apo B veya PCSK9 geninde fonksiyonel mutasyon	8
Grup başına yalnızca bir puan seşin, en yüksek olanı uygulanabilir	
Tanı; (Tanı, elde edilen toplam puan sayısına dayanır)	
• Kesin AH > 8 puan	
• Muhtemel AH 6-8 puan	
• Olası AH 3-5 puan	

Kriterleri

Yeni vakaları ortaya çıkarmanın en etkili yolu, bilinen bir indeks vakanın aile üyelerinin basamaklı taramasının yapılmasıdır. Basamaklı tarama en iyi şekilde eğitilmiş hemşireler ve doktorların olduğu bir lipid kliniği tarafından yapılır. Çoğu ailede vakalar Total-K veya LDL-K analizi ile tespit edilebilir. Bununla birlikte, nedensel mutasyon bilindiğinde, etkilenen bireylerde klinik tanı kriterlerinin daha altındaki düzeylerde Total-K değerleri bulunabileceği için genetik test yapılması önerilir. Aşağıdaki kriterlere sahip vakaların indeks vaka olarak kabul edilmesi ve aile taramasının yapılması uygundur:

- Yetişkin veya yetişkin bir aile üyesinde plazma kolesterol ≥ 310 mg/dL (veya yaş ve cinsiyete göre > 95 persantil)
- Olguda ya da bir aile üyesinde erken ASKVH gelişimi
- Olguda veya bir aile üyesinde tendon ksantomları varlığı veya
- Bir aile üyesinde ani erken kardiyak ölüm

Bu olgulara tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede statin tedavisi başlatılmalıdır. Risk değerlendirmesini iyileştirmek için, asemptomatik aterosklerozu saptamak amacı ile görüntüleme tekniklerinin kullanılması önerilir. Kümülatif kolesterol yükü kavramı erken tedavinin önemini göstermektedir. Olguların çoğunda tedaviye yüksek yoğunluklu statin ve ezetimib

kombinasyonu ile başlanır. Tedavi hedefi, ASKVH riski çok yüksek olgularda LDL-K bazal değerinden %50'nin üzerinde azalma ve LDL-K <55 mg/dL, yüksek riskli olgularda ise LDL-K bazal değerinden %50'nin üzerinde azalma ve LDL-K <70 mg/dL'dir.

Maksimum tolere edilen dozda statin ve ezetimib kullanımına rağmen tedavi hedeflerine ulaşamayan çok yüksek riskli AH hastalarında PCSK-9 inhibitörlerinin kullanılması önerilmektedir. Protein Konvertaz Substisin/Kesin tip 9 inhibitörleri, statin tedavisine ek olarak LDL-K düzeylerini %60 oranında azaltabilmektedirler.

Homozigot ailesel hiperkolesterolemi

Homozigot AH nadir ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Klinik tablo, erken ve ilerleyici KVH, yaygın ksantomlar ve yüksek Total-K (>500 mg/dL) düzeyleri ile karakterizedir. Çoğu hastada 20 yaşından önce ASKVH ve aort darlığı gelişir ve 30 yaşından önce ölüm görülür. Homozigot AH sıklığının 1/160.000–1/300.000 olduğu tahmin edilmektedir. Bu çocukların erken teşhisi ve bu konuda özelleşmiş bir kliniğe hızlı bir şekilde sevk edilmesi çok önemlidir. Hastalar uygun kolesterol ilaçlarıyla ve mümkün olduğunda lipoprotein afereziyle tedavi edilmelidir.

Ailesel LPL eksikliği: Fredrickson sınıflamasında tip 1 hiperlipoproteinemi grubunda yer alan, nadir görülen bir lipoprotein metabolizması bozukluğudur. Lipoprotein lipaz geni kromozom 8p21'de yer alır ve OR kalıttır. Hipertrigliseridemiye sebep olduğu en sık gösterilmiş mutasyondur. Fonksiyon kaybı nedeniyle LPL eksikliği yapan mutasyon sonucu ŞM ve VLDL gibi TG'den zengin lipoproteinlerin intravasküler hidrolizi gerçekleşemez. İlginç ve nadir olarak normal gen yapısı olmasına rağmen LPL'ye karşı otoantikolar ortaya çıkabilir ve bu da şilomikronemiye neden olur (11). Bebeklik ve çocukluk yaşlarında tekrarlayan karın ağrısı ve pankreatit atakları ile seyredir. Plazma TG düzeyleri çoğu defa >1000 mg/dL olabilir. Son yıllarda LPL gen eksikliği için gen tedavisi geliştirilmiş, klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmış ancak yüksek maliyeti nedeniyle yaygınlaşmamıştır (12).

Ailesel Apo CII eksikliği: Tip 1 hiperlipoproteinemi grubunda yer alan diğer bir form olan ailesel Apo CII eksikliği de tıpkı LPL eksikliği gibi nadir görülür. Lipoprotein lipaz enzimini aktive eden Apo CII düzeyinin eksikliğine bağlı VLDL ve ŞM klirensi azalmıştır. Plazmada ŞM ve VLDL düzeyleri artar. APOC2 geni kromozom 19q13'te APOE-APOC1-APOC4-APOC2 gen kümesi içinde yer almakta ve OR kalıtılmaktadır (13). Apolipoprotein C2, plazmadaki TG'leri hidrolize eden ve yağ asitlerini dokulara aktaran enzim olan LPL'nin aktivasyonu için gerekli bir kofaktördür. Apolipoprotein C2 öncelikle karaciğerde eksprese edilir ve plazmaya salgılanır; ancak bağırsak, makrofajlar, yağ dokusu, beyin, deri, akciğerler, retina ve retina pigment epitel dahil olmak üzere diğer dokular tarafından da üretilir.

Yukarıdaki her iki hastalıkta da hepatosplenomegali, erüptif ksantomlar ve lipemia retinalis saptanabilir. Deride aşırı ŞM birikimine bağlı gelişen erüptif ksantomlar genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, sırt ve kalçada lokalizedir. Hepatosplenomegali ise artmış TG'lerin karaciğer ve dalakta birikmesine bağlı gelişir. Plazmayı bir gece boyunca buzdolabında beklettikten sonra şilomikronlardan oluşan kremi bir süpernatant görülmesi de tanı için kullanılan basit bir tekniktir.

Bu hastalarda mutlaka yağsız diyet uygulanır. Tedavide amaç, plazma TG'lerini 500 mg/dL'nin altına indirmek ve hastayı akut pankreatit ataklarından korumaktır. Ciddi HTG'si olan hastalarda fibratlar, omega 3 yağ asitleri ve niasin tedavide yararlı olabilir. Akut pankreatit riski yüksek olan hastalarda diyete ek olarak yeni grup ilaçlardan olan Volanesorsen kullanımı da önerilmektedir. Ayrıca, hastalığa eşlik eden hipotiroidi veya DM varsa mutlaka tedavi edilmelidir. Yağda eriyen vitaminler tedaviye eklenebilir.

Poligenik Hiperkolesterolemi: Tip 2a formunun bir çeşidi olan poligenik hiperkolesterolemi LDL-K yüksekliğinin en sık görülen nedenidir (1/20). Trigliseridler genellikle normal düzeydedir. Ailesel kombine hiperlipidemiden ayrırt ettirecek kendine özgü laboratuvar bulguları yoktur.

Bu hastalıkta plazma kolesterol yüksekliğinin nedeni olan genetik bozukluk tanımlanmamıştır. Birden çok genetik bozukluğun neden olduğu bir yatkınlık zemininde beslenme biçimi, sedanter yaşam ve obezitenin katkısı ile ortaya çıkar. KAH riski artmıştır. Tanı diğer primer genetik nedenleri ekarte ederek konabilir. Ksantomaların olmadığı AH olarak da isimlendirilir. Poligenik hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan primer ilaç statinlerdir. Statinleri tolere edemeyen olgularda nikotinik asit ve safra asidi bağlayıcılar da alternatif tedavi yöntemleridirler.

Ailesel Kombine Hiperlipidemi (AKH): Fredericson sınıflamasında tip 2b olarak adlandırılmakta olup genetik dislipidemilerin en sık görülen nedenlerinden biridir (1/100). Çeşitli apoproteinlere veya LPL genine ait multiple genetik defektler mevcuttur. Ailesel kombine hiperlipidemi, KAH'ın kalıtsal sebeplerinin yaklaşık yarıya yakınına oluşturmaktadır. Ayrıca AKH olgularında tip 2 diyabet görölme sıklığının da arttığı bildirilmektedir. Lipoprotein fenotipi aynı ailenin bireyleri arasında bile değişken olabilir. Trigliserid ve LDL-K düzeylerinin ikisi birden veya bir tanesi yüksek olarak seyredebilir. Bu nedenle AKH olgularında tanı koymak zordur. Olguların büyük bir kısmında karaciğer kaynaklı Apo B 100 ve VLDL lipoproteinlerinin aşırı üretimi mevcuttur. Apolipoprotein B >120 mg/dL ve TG >133 mg/dL ile birlikte erken başlangıçlı KVH aile hikayesi olması durumunda AKH tanı olasılığı oldukça yükselmektedir (14). Tedavi kararı LDL-K veya TG düzeylerine göre verilir. Statin tedavisi kardiyovasküler riski önemli oranda azaltmakla birlikte ciddi düzeylerde TG yüksekliğine eşlik eden ılımlı bir LDL-K yüksekliğinde öncelikle TG düzeylerini düşüren fibratlar veya nikotinik asit de kullanılabilir.

Famıyal Disbetalipoproteinemi: Tip 3 hiperlipoproteinemi adı da verilir ve görölme sıklığı 1/1000-1/5000 düzeyleri arasındadır. APOlipoprotein E geni, kromozom 19q13'te APOE-APOC1-APOC4-APOC2 gen kümesi içinde yer alan ve OD kalıtılan bir genidir. Karaciğer Apo E'nin ana kaynağıdır. Apo E; hepatik ŞM ve VLDL remnant reseptörleri ve LDLR için ligand görevi görür. Apolipoprotein E, VLDL remnantlarının ve ŞM'lerin reseptör aracılı temizlenmesine aracılık ederek antiaterojenik etki eder. Apolipoprotein E üç ana izoformda bulunur: E2, E3 ve E4. Apo E3 en yaygın (%60-80) izoformdur. Apolipoprotein E4, LDLR için diğer Apo E izoformlarından daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Artmış lipid bağlanması, negatif feedback yoluyla LDLR sentezinin down regülasyonuna ve sonuç olarak LDL-K seviyelerinde sekonder olarak artışa yol açar. Apolipoprotein E3 ile karşılaştırıldığında Apo E2 ise LDLR'ye bağlanmada daha düşük, ŞM ve VLDL remnant reseptörlerine bağlanmada daha çok aktivite gösterir, VLDL ve ŞM klirensi azalır. Apolipoprotein E genotiplerinin (E2/E2, E2/E3, E3/E3, E3/E4, E4/E4) KVH riski ile yaklaşık olarak doğrusal bir ilişkisi vardı. Apolipoprotein E3/E3 birey ile karşılaştırıldığında, KVH için odds oranı E2 taşıyıcılarında 0.8 (%95 CI, 0.70-0.90) ve E4

taşıyıcılarında 1.06 (%95 CI, 0.99-1.13) saptanmıştır (15). Ayrıca ApoE4 alleli geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı için de risk faktörü olarak tanımlanmıştır (16). Apolipoprotein E gen defekti özellikle de E2 izoformunda defekt nedeniyle remnant lipoproteinler (ŞM, IDL, VLDL) karaciğerdeki reseptörlerine bağlanamazlar (4). Böylece bu lipoproteinlerin içindeki TG ve kolesterol plazmada birikir. Klinik tablonun tam anlamıyla ortaya çıkması için lipoproteinlerin üretimini arttıran veya serumdan temizlenmesini azaltan DM, hipotiroidizm veya obezite gibi hastalıkların varlığı gereklidir. Dislipidemik bir hastada apo E2 homozigot mutasyonunun tespiti tanısal anlamda çok önemlidir. Artmış KAH riski ile birlikte femoral ve tibial arterlerde de ateroskleroz riski artmıştır. Palmar ksantomlar, dirsek ve dizlerde tüberoeruptif ksantomlar görülebilir. Çoğu hasta statinlere iyi yanıt verirken TG yüksekliğinin belirgin olduğu olgularda statin ve fibrat kombinasyonuna da ihtiyaç duyulmaktadır.

Familyal Hipertrigliseridemi: Fredericson sınıflamasında tip 4 olarak yer alan familyal hipertrigliseridemi, toplumda görülme sıklığı 1/100 civarında olan OD geçişli bir dislipidemidir. Genetik defektin ne olduğu bilinmez. Bu olgularda karaciğerde VLDL sentezinde artış ve/veya LPL enzim eksikliğine bağlı klirenste azalma söz konusudur. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyleri artarken LDL-K ve HDL-K düzeylerinde azalma gözlenir. Serum TG düzeylerinde orta derecede (200-500 mg/dL) bir yükseklik mevcut olup obezite, insülin direnci, hiperglisemi ve hipertansiyon da tabloya sık olarak eşlik edebilmektedir. Bu olgularda KVH riskinin arttığına dair bilgi yoktur.

Tip 5 Ailesel Dislipidemi: Şilomikron ve VLDL-K yükselmesi ile karakterize formdur. Artmış TG seviyeleri (>1000 mg/dL) ve artmış Total-K seviyeleri vardır. LDL kolesterol seviyesi genellikle düşüktür. Bir hastada TG seviyesi 1000 mg/dL'nin üzerindeyse, tip 1 formun oldukça seyrek görülmesi nedeniyle bu olgunun tip 5 ailesel dislipidemi olma olasılığı oldukça yüksektir.

8.2. Lipoprotein Metabolizmasının Diğer Genetik Bozuklukları

Glikozilfosfatidilinozitol bağlı yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein 1 (GPIHBP1), olgun LPL'nin tamamen aktive olduğu vasküler lümen yüzeyine taşınmasından ve tutturulmasından sorumludur (17). Nadiren normal gen yapısı olmasına rağmen GPIHBP1'e karşı otoantikolar ortaya çıkabilir ve bu da şilomikronemiye neden olur (18). Kromozom 8q24'te yer alan GPIHBP1 geni OR kalıtım göstermektedir.

APOA5'in etki mekanizması hala tam olarak anlaşılmasına rağmen GPIHBP1 ile LPL'nin fonksiyonunu dolaylı olarak arttırmak için etkileşime girdiği düşünülmektedir. İnsanlarda ApoA5 gen lokusu 11q23 kromozomu üzerindeki APOAI/CIII/AIV/AV gen kümesinin bir parçasını oluşturur. OD kalıttır. Apolipoprotein A5 plazma seviyeleri oldukça düşüktür (~150 µg/L veya 4 nM), ancak gözlemler ApoA5'in plazma TG düzeyinin güçlü bir modülatörü olduğunu göstermektedir. ApoA5'in in vitro olarak GPIHBP1'e bağlandığı ve ŞM'nin LPL aracılı hidrolizini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (19).

Apolipoprotein C3'te fonksiyon kazanımı yaratan mutasyon sonucu LPL aktivitesi engellenmekte ve hiperşilomikronemi ortaya çıkmaktadır. Lipoprotein lipaz inhibitörü olarak da tanımlanmaktadır. Kromozom 11q23'te yer almakta ve OD kalıtılmaktadır (20).

Anjiyopöietin benzeri protein (ANGPTL)'ler, anjiyogenezı düzenleyen anahtar faktörler olan anjiyopöietinlere yapısal bir benzerlik paylaşan kolektif olarak spesifik bir salgı proteinleri ailesini oluşturur (21). Anjiyopöietin benzeri protein3, LPL'nin katalitik aktivitesini engelleerek plazma TG seviyelerinin artışına sebep olur (22). Kromozom 1p31'de yer almakta ve OR kalıtılmaktadır.

Lesitin kolesterol asiltransferaz (LCAT) eksikliği yaratan mutasyon sonucu HTG ve HDL-K düşüklüğü meydana gelir. Bu olgularda böbrek yetmezliğinin artmış olduğu bildirilmiştir (23). Kromozom 16q22'de yer almakta ve OR kalıtılmaktadır.

Lipaz maturasyon faktörü 1 (LMF1), LPL'nin olgunlaşmasına yardımcı olmak için bir şaperon görevi görür (17). Kromozom 16p13'te yer almakta ve OR kalıtılmaktadır.

LDL reseptör adaptör protein 1 (LDLRAP1); LDL reseptörünün sitoplazmik kuyruğu, fosfolipidler ve klترین ile etkileşime giren bir adaptör proteindir (24). Kromozom 1p36'da yer almakta ve OR kalıtılmaktadır. LDL reseptör adaptör protein 1, LDLR ile etkileşime girer, reseptöre bağlı LDL-K'nin hücre içine taşınmasında kritik rol oynamaktadır.

Hepatik lipazı kodlayan **LIPC geni** kromozom 15q21'de yer alır ve OR kalıtlıdır. Hepatik lipaz eksikliğinde, lipidlerin parçalanması etkilenir. Kandaki TG, total-K ve HDL-K artarken LDL-K azalır. LDL molekülleri genellikle anormal derecede büyüktür (25). LIPC, heparin sülfat proteoglikanlar (HSPG'ler) yoluyla hepatositlere ve hepatik endotel yüzeylerine bağlanır. Aktif LIPC; fosfolipidlerin, HDL ve TG'lerin hidrolizini katalize eder. LIPC lipoproteinlerin bağlanmasını, tutulmasını ve lipoproteinlerden kolesterol esterlerin seçici alımını kolaylaştırır (26). Kromozom 15q21'de yer almakta ve OR kalıtılmaktadır.

Pajukanta P ve arkadaşlarının çalışmalarında kromozom 1q21-q23'te yeni bir lokus ve **upstream transcription factor 1 (USF1)** olarak adlandırılan yeni bir transkripsiyon faktörünün lipid ve glukoz metabolizmasındaki genler üzerinde rolü tanımlanmıştır (27, 28).

Glukokinaz regülatör gen (GCKR) mutasyonu, artmış hepatik glukoneogenez ve azalmış beta oksidasyona sebep olmaktadır (29). VLDL kolesterol artışı üzerinden dislipidemiye sebep olmaktadır, kromozom 2p23'te yer alır.

APOA2, APOA1 ile birlikte HDL üzerinde en çok bulunan lipoproteinlerdir. Eksikliği henüz tam aydınlatılmamış mekanizma ile serbest yağ asidi artışı ile hiperkolesterolemiye neden olmaktadır. Kromozom 1p23'te yer almakta ve OD kalıtılmaktadır (30).

Kolesterol ester transfer protein geni kromozom 16q13'te yer almakta ve OD kalıtım göstermektedir. Mutasyonu sonucunda hiperalfalipoproteinemi meydana gelir. Kolesterol ester transfer protein, lipoproteinler arasındaki lipid değişimine aracılık eder, kolesterolün HDL'den diğer lipoproteinlere transferine ve daha sonra kolesterolün hepatositler tarafından alınmasına neden olur (31).

Siklik adozin monofosfat'a cevap veren element bağlayıcı protein H'i (CREB-H) kodlayan **CREB3L3 geni** hayvan modellerinde keşfedilmiştir. İnsanlarda da TG seviyelerini etkileyen bir genidir (32). Kromozom 19p13.3'te yer almaktadır.

Sonuç olarak, sekonder nedenler dışlandıktan sonra lipoprotein metabolizmasının bozukluklarında genetik sebeplerin tanımlanması hem indeks vaka sonrası diğer aile bireylerine erken tanı ile koruyucu hekimlik yapılmasını sağlayacak hem de hastalar için tanımlanan mutasyona spesifik tedaviler yapılabilecektir. Yine mutasyonların tanımlanması ile dislipideminin yarattığı komorbid durumları engellemek için erken önlemler alınması mümkün olacaktır. Ancak unutulmamalıdır ki ilaçlar, beslenme durumu, alkol kullanımı, obezite, kötü diyabet kontrolü, karaciğer ve böbrek hastalığı gibi sekonder faktörler dislipidemi ayırıcı tanısında öncelikli ve önemlidir.

TEMD Önerileri

- Ailesel hiperkolesterolemi hastalarında erken yaşlarda KVH'ın ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu hasta grubu erken ve uygun şekilde tedavi edilirse KVH riski önemli ölçüde azaltılabilir.
- Ailesel hiperkolesterolemi tanısı çoğu durumda klinik tabloya dayanmaktadır. Tanı için farklı kriterler geliştirilmiş olup Hollanda Lipid Kliniği Ağı kriterleri tanısal anlamda en sık önerilen ve kullanılan kriterlerdir.
- Ailesel hiperkolesterolemi vakalarını tespit etmenin en etkili yolu, bilinen bir indeks vakanın aile üyelerinin basamaklı taramasının yapılmasıdır.
- Primer sebepleri tanımlamak hastanın tedavisinde yol gösterecek, gereksiz-yanlış tedavilerin önüne geçecek ve tedavi maliyetini azaltacaktır.
- Primer olarak saptanan indeks vakanın aile bireyleri için koruyucu tedavi önerileri verilebilecektir.
- Ailesel hiperkolesterolemi olgularına tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede statin tedavisi başlatılmalı ve hedefe ulaşamayan olgularda ezetimib de tedaviye mutlaka eklenmelidir. Statin ve ezetimib kombinasyonuna rağmen tedavi hedeflerine ulaşamayan çok yüksek riskli AH hastalarında PCSK-9 inhibitörlerinin de kullanılması önerilmektedir.
- Ailesel hiperkolesterolemi hastalarında tedavi hedefi, ASKVH riski çok yüksek olgularda LDL-K bazal değerinden %50'nin üzerinde azalma ve LDL-K<55 mg/dL, yüksek riskli olgularda ise LDL-K bazal değerinden %50'nin üzerinde azalma ve LDL-K<70 mg/dL'dir.
- Ailesel LPL eksikliği ve Ailesel Apo C-II eksikliği ciddi TG yüksekliği ile seyreden ve akut pankreatit ataklarının görülebildiği lipoprotein bozuklukları olup tedavide amaç, plazma TG'lerini 500 mg/dL nin altına indirmek ve hastayı akut pankreatit ataklarından korumaktır.

8.3. Yaşlılarda Dislipidemiye Yaklaşım

Dünya genelinde ortalama yaşam süresi giderek artmaktadır. İleri yaştaki ölümlerin çoğu KVH'a bağlıdır. KVH nedeniyle ölen bireylerin %80'inden fazlası 65 yaşın üzerindedir. Dislipidemi tüm yaşlarda olduğu gibi bu yaş grubunda da ASKVH için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca yaşlı popülasyonda dislipidemiye diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi kardiyovasküler riski arttıran diğer hastalıklar daha sık eşlik etmekte ve yaşlılıkta KVH riski toplamda belirgin olarak artmaktadır (33,34).

Yaşlılarda kolesterol düzeylerinin düşürülmesi ASKVH riskini azaltsa da bu risk azalmasının boyutu genç popülasyonda olduğu kadar yüksek değildir. Ancak yaşlılarda ASKVH nedeni olay ve ölüm riski çok daha fazla olduğu için yaşlı popülasyonun dislipidemi tedavisinden önemli ölçüde fayda göreceği düşünülmelidir. Dislipidemi tedavisinin yararı hakkında özellikle 80 yaş üzerindeki popülasyonla ilgili yeterli veri yoktur. O nedenle, çok yaşlı bireylerde dislipidemi tedavisi planlanırken

elde edilecek yararlar ve tedavinin olası riskleri bireysel olarak değerlendirilmelidir. Yaşlılarda gerek daha az reçete ediliyor olması gerekse daha düşük hasta uyumu nedeniyle, özellikle primer korunmada olmak üzere tüm durumlarda statin kullanımının azaldığı bilinmektedir (35).

Statin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda yaşlı hastalara çok fazla yer verilmemektedir. Veriler sınırlı olmakla birlikte yaşlılarda dislipidemi tedavisinin sonuçları ileri yaştakilerde dislipidemi tedavisinin orta yaştakilere benzer düzeyde ve bazen daha fazla risk azalması sağladığını göstermektedir.

Primer korunma ile ilgili iki büyük çalışma olan Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS) ve Justification for the Use of Statins in Prevention (JUPITER) çalışmalarında genç ve yaşlı popülasyonda sağlanan risk azalmasının benzer düzeyde olduğu görülmüştür (36,37). Primer koruma ile ilgili çalışmalara dahil edilmiş 65 yaş üzeri hastaların değerlendirildiği bir metaanalizde yaklaşık 25.000 olguda statin tedavisi ile MI riskinde %39, inme riskinde %24 azalma sağlandığı gösterilmiştir (38). Sekonder korunma açısından bakıldığında Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) çalışmasında 40 mg pravastatin ile tedavi edilen 70-80 yaş arasındaki yaşlılarda kardiyovasküler olay gelişimi açısından plasebo grubuna göre %15 risk azalması olduğu tespit edilmiştir (39). Bunun dışında potent dozda statin tedavisi uygulananlarda (atorvastatin 80 mg), orta doz tedaviye (pravastatin 40 mg) göre tüm nedenlere göre ölümün %67 daha az gözlemlendiği bildirilmiştir (40). Diğer büyük sekonder korunma çalışmalarında yaşlılarda elde edilen yarar gençlerde elde edilen yarar kadar anlamlı bulunmuştur (41,42).

Yakın zamanda yapılan bir metaanaliz, statin tedavisinin farklı yaşlardaki etkileri üzerine randomize kanıtların kapsamlı bir değerlendirmesini sağlamıştır. Buna göre 28 çalışma sonucu değerlendirildiğinde %8'lik yaşlı grubu (>75 yaş) oluşturan 14.483 hastada statin tedavisinin LDL-K'da 38.67 mg/dL azalma başına majör vasküler olaylarda %21 risk azalması sağladığı gösterilmiştir (34). Değerlendirmede bu göreceli risk azalmasının daha önce vasküler hastalığı bulunanlarda; sekonder korunma olarak statin tedavisi uygulandığında yaştan bağımsız olarak farklı yaş grupları ile benzer etkinliği sağladığı ancak daha önce vasküler hastalığı olmayanlarda ise bu etkinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Dislipidemi tedavisinin güvenliği ile ilgili veriler

Statinlerin yan etkilerine ait kaygılar yaşlılarda doğal olarak daha fazladır. Yaşlılarda komorbid durumlar daha sık görülür, çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak etkileşimler söz konusudur ve ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiği değişir. Statinlerle ilişkili olarak görülebilen kaslarla ilişkili yan etkiler; miyalji, miyopati ve nadiren görülen rabdomiyoliz, ilaç etkileşimleri veya metabolizmalarını değiştiren diğer durumlarda artması nedeniyle dikkat gerektirmektedir. Bunun dışında özellikle statinlerin kas ağrısı ile ilgili yan etkileri ve yaşlılarda statin tedavisinin yararının olmadığı yönündeki algılar yaşlılarda ilaç uyumunu azaltmaktadır. Bu nedenle statin başlanması düşünülen hastalara, ilaçtan beklenen faydalar iyi anlatılmalı, olası yan etkilerden kaçınmak için tedaviye düşük dozlarla başlanmalı, ilaç etkileşimleri ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Yaşlılarda dislipidemi tedavisi ile ilgili öneriler

Koroner arter hastalığı olan yaşlılarda kardiyak rehabilitasyon ve egzersiz programlarının lipid profili üzerine olumlu katkıları gösterilmiştir (43). Yaşlı dislipidemi olguları sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılması yönünde teşvik edilmelidir. Egzersiz programları ek olarak genel fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine de olumlu etkiler sağlamaktadır. En kolay ve en emniyetli fiziksel aktivite yürüyüştür. Günlük 30 dakika süren yürüyüşler veya eş değeri fiziksel aktiviteler önerilmelidir. Egzersizin süresi ve ağırlığı hastanın performansına ve eşlik eden hastalıklarına göre değişebilir. Tıbbi beslenme tedavisi önerildiğinde de major besin öğelerinin kısıtlanmamasına dikkat edilmeli ve hastalar daha yakından takip edilmelidir. Bu grup hastalarda konstipasyon ve kolon divertikülleri daha sık görüldüğünden diyetle çözünür lif miktarı artırılmalıdır. Ağırlık kontrolünün ileri yaş grubunda da yararı olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca sigara kullanımının önlenmesi ve alkol alımının sınırlandırılması yaşlılar için de büyük önem taşır.

Yaşlılarda sekonder korunma ile ilgili farmakolojik tedavi yaklaşımı gençlerdeki gibi olmalıdır. Primer korunma kararı verirken ise seçici olunmasında fayda vardır. Hastanın komorbid durumlarını, diğer ilaçları, tedavi uyumu ve ilaç güvenliği ile ilgili önerileri dikkate almak uygun olacaktır. Özellikle ASKVH tanısı olmayan ama diyabet, hipertansiyon, sigara içimi gibi güçlü risk faktörleri olan yaşlıların primer korunmadan öncelikle yarar görecekları düşünölmeli ve bu grupta statin tedavisi önerilmelidir.

TEMD Önerileri

- Dislipidemisi olan tüm hastalarda kişisel özellikler göz önünde bulundurularak beslenme ve egzersiz tedavisi önerileri yapılmalıdır.
- Sekonder korumada farmakolojik tedavi önerileri, genç hastalardaki gibi olmalıdır.
- Primer korumada 75 yaş altı hastalarda risk düzeyine göre tedavi başlanmalıdır.
- Primer korumada 75 yaş üstü hastalarda yüksek risk düzeyi varsa tedavi önerilmelidir.
- Yaşlı hastalarda statin tedavisi; birlikte olan diğer hastalıklar, renal fonksiyonlar, olası ilaç etkileşimleri ve yan etkiler göz önüne alınarak düşük doz başlayarak daha sonra titre edilmelidir.

8.4. Kadınlarda, Gebelik ve Laktasyonda Dislipidemiye Yaklaşım

Kadınlarda dislipidemiye yaklaşım

Kadınlarda ASKVH riski erkeklere göre daha geç ortaya çıkar ama ileri yaşlarda risk her iki cinsiyette de benzer düzeydedir. Bu nedenle 65 yaş öncesinde kardiyovasküler ölümler erkek cinsiyette daha fazladır. Buna bağlı olarak dislipidemi ile ilgili yapılan çalışmalarda kadın hastalara daha az yer verilmektedir. Kadın hastalarda statin tedavisinin yararını gösteren çok az sayıda randomize klinik çalışma bulunmaktadır.

Kadınlarda primer korumada dislipidemi tedavisinin etkili olup olmadığı ile ilgili veriler yeterli ve net değildir. Buna karşın bazı çalışmalarda aynı risk faktörlerine sahip kadın ve erkeklerde statin tedavisinin major vasküler olaylar üzerine benzer yararlar sağladığını göstermektedir (44). Yayınlanmış verilerle yapılan bir analizde, statin tedavisinin primer korunmada tüm nedenlere bağlı mortalite, vasküler olaylar ve revaskülarizasyonları azalttığını ve kadınlarda

erkeklere benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir (45). Bir metaanalizde 27 çalışma verisine dayanarak yapılan incelemede major advers kardiyak olay, koroner revaskülarizasyon ve inme açısından, kadınlarda erkeklere benzer oranlarda azalma sağlandığı tespit edilmiştir (46). Bu nedenle yüksek riskli kadınlarda primer korumada statin tedavisi erkekler ile benzer endikasyonlarda kullanılmalıdır.

Kadınlarda, sekonder korunma ile ilgili olarak primer korumaya oranla daha fazla çalışma yapılmıştır ve daha önce KVH'ı olanlarda statin tedavisinin kardiyovasküler olay ve ölümleri azalttığı yönündeki veriler daha kuvvetlidir. Belirtilen metaanalizde 27 çalışma verisine dayanarak major advers kardiyak olay, koroner revaskülarizasyon ve inme için, kadınlarda erkeklere benzer oranlarda azalma sağlandığı tespit edilmiştir (46). Bu nedenle sekonder korumada lipid düşürücü ajan olarak statin kullanımı erkek popülasyonuna benzer önerilerle tedavinin bir parçası olmalıdır.

Statinlerle ilgili güvenlik endişeleri özellikle kadınlarda önemlidir. En yaygın yan etki, kadınların %20'sinde bildirilen ve ilaç intoleransının önemli bir nedeni olan miyalji'dir. Bu nedenle kadınlarda statin tedavisi başlanırken düşük dozla başlanması veya miyaljiye daha az neden olan fluvastatin veya pravastatin gibi statinlerin tercih edilmesi önerilmektedir (47-49). Statinler teratojenik olabilir, bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlara statin başlamadan önce bu konuda uyarıda bulunmak gerekmektedir. Gebelik planlayanlarda ise 3 ay öncesinden statin tedavisi kesilmelidir.

Statin dışı tedaviler açısından bakıldığında statin tedavisine ezetimib eklenmesinin ve statin tedavisine fenofibrat eklenmesinin kadınlarda erkeklere benzer bir şekilde kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir (50,51). Yine PCKS9 inhibitör kullanımının erkek ve kadınlarda benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (52). Protein Konvertaz Substansin/Kesin tip 9 inhibitörü kullanımında endikasyon açısından erkek hastalar gibi değerlendirilmelidir.

Yapılan çalışmalarda, özellikle şu anda kullanılan düşük östrojen içerikli üçüncü kuşak kombine oral kontraseptiflerin kullanımı ile kardiyovasküler olay riskinde artış görülmemektedir (53). Bununla birlikte birden çok risk faktörü, belirgin LDL-K yüksekliği olan (>160 mg/dL) ve yüksek trombotik riski olan kadınlarda alternatif doğum kontrol yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir. Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi (HRT) alan kadınlarda lipid profilinde gözlenen olumlu değişikliklere rağmen kardiyovasküler olay riskinde azalma gösterilememiştir ve bu amaçla kullanılması önerilmemektedir (54).

Gebelik ve laktasyonda dislipidemiye yaklaşım

Gebelikte lipid metabolizmasında ortaya çıkan değişiklikler:

Gebelik, lipid ve lipoprotein profilindeki değişiklikler ortaya çıkan bir insülin direnci tablosudur. Gebelikte fetüse gerekli glukozu sağlamak için maternal enerji kaynağı olarak karbohidratlardan lipidlere doğru bir metabolik kayma olmaktadır. Gebelikte tüm lipoprotein konsantrasyonları fizyolojik olarak artar (%30-50). Lipoproteinlerin TG içeriğinde sabit bir artış meydana gelmekte ve üçüncü trimesterde terme yakın düzeyler en yüksek seviyelere ulaşmakta ancak genellikle 250 mg/dL'yi aşmamaktadır (55,56). Kolesterol düzeyleri gebelik sonrası 6 hafta yüksek

kalmakta ve önceden mevcut hiperkolesterolemisi olan vakalarda kolesterol artışı daha belirgin olmaktadır (57). Artmış iştah ve hiperfajiye bağlı olarak ekzojen TG'de artış, plazma TG konsantrasyonlarındaki artışa katkıda bulunmaktadır. Sonuçta VLDL üretimi artar iken TG klirensi azalır ve son trimesterde TG düzeyleri 2-3 kat artabilir. Gebeliğin geç döneminde fizyolojik kabul edilen TG yüksekliklerinin genellikle klinik bir önemi yoktur, fakat katabolik yollarda bozukluk varsa hayatı tehdit eden ağır HTG ortaya çıkabilir. Fizyolojik TG yüksekliği doğumdan 24 saat sonra normal düzeylere geriler. Ancak 250 mg/dL'yi aşan TG düzeyleri, gebeliğin yol açtığı hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet, gestasyonel yaşa göre iri bebek doğumu gibi komplike bir gebeliğin habercisi olabilir (58). Birçok gebe öncesinde mevcut olan dislipideminin farkında olmayabilir. Dislipidemi için en iyi tarama zamanı gebelik öncesinde veya gebelik tanısı aldıktan sonraki erken antenatal dönemdir. Gebelik sonlandıktan sonra tarama en az 6 hafta sonrasında uygulanmalıdır.

Dislipidemi ve fetal risk

Maternal kolesterol yüksekliğinin fetustaki etkilerinin altında yatan kesin mekanizmalar net değildir (59). Olumsuz maternal ortam fetüste temel hücrel programlanmayı değiştirerek ateroskleroza eğilimi artırabilir (60). Yükselmiş lipoproteinler infantta inutero gelişme geriliği, prematürite ve ateroskleroza neden olur. Maternal hiperlipidemi uteroplasental spiral arterlerde akut ateroskleroz ve hiperkoagülasyon ile birlikte lokal tromboz ve plasental enfarktüs, plasental yetersizlik ve fetal kayıpa yol açabilir (60).

Dislipidemi ve maternal risk

Birinci trimesterde anormal olarak yükselmiş TG düzeyleri gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, erken doğum, gestasyonel yaşa göre iri fetüs ile ilişkili bulunmuştur (55). Anormal lipid düzeylerine yol açabilecek tıbbi durumlar ayrıca araştırılmalı ve uygun bir şekilde tedavi edilmelidir. Hipotiroidi, kötü kontrollü diyabet, alkol, düşük moleküler ağırlıklı heparin, glukokortikoidler, böbrek ve karaciğer hastalığı, lipodistrofi dislipidemi ile ilişkili bulunmuştur. Alkol, östrojen, beta bloker, oral kontraseptifler, valproat, sertralın, retinoik asit, siklosporin, takrolimus, destek tedaviler, kokain kullanımı sorgulanarak tercihen konsepsiyon öncesinde kesilmelidir (61).

Yüksek TG düzeylerine en sık kötü kontrollü diyabette rastlanır. Her TG yüksekliği olan gebede aile öyküsü, sigara içimi, geçmişte pankreatit öyküsü, hipertansiyon, kardiyometabolik hastalık, yaşam tarzı sorgulanmalıdır. Çok yükselmiş VLDL ve ŞM düzeyleri genetik yatkınlığı olan bireylerde gözlenebilir, bu vakalarda TG düzeyleri genellikle çok yüksektir (>1000-2000 mg/dL) ve pankreatit riski artmıştır. Akut hemorajik nekrotizan pankreatit varlığında, gebelik sonlandırılmalıdır ama tek başına akut pankreatit gebeliği sonlandırmak için yeterli değildir (62).

Ailesel hiperkolesterolemili gebelerde miyokardiyal iskemi, prematür ateroskleroz ve aort stenoz riski artmıştır, KVH %0.4–4.1 oranında gözlenir, akut MI enderdir (%0.1). Gebelikte özellikle doğum esnasında artan hemodinamik stres önceden mevcut olan kardiyovasküler kardiyovasküler lezyonları ve akut olayları ortaya çıkartabilir. Tercihen bu vakaların özelleşmiş merkezlerde takibi gereklidir (63).

Dislipidemide tedavi ve takip

Gebelik esnasında saptanan dislipidemi diyet, egzersiz ve diyabeti mevcutsa glisemik kontrolün sağlanması ile tedavi edilir. Dislipidemi tanısı olanlarda safra asidi bağlayıcı ve omega-3 yağ asitleri dışında tüm lipid düşürücü ilaçlar konsepsiyondan 3 ay önce ve plansız gebelikte gebelik öğrenildiğinde hemen kesilmelidir. Öncelikle diyet ve egzersiz ile ve hasta diyabetikse kan şekeri regülasyonu sağlanarak dislipidemi kontrol edilmelidir. Şiddetli HTG'de genellikle %15-20 arasında günlük yağ kısıtlaması gereklidir.

Dislipidemide kullanılan ilaçların gebelik kategorilerini özetleyecek olursak statinler şu anda kategori X olarak sınıflandırılırken, fibratlar, ezetimib, niyasin, kolestiramin ve omega-3 kategori C, kolesevelam ve mipomersen kategori B sınıfıdır. Bu ilaçlardan gemfibrozil veya fenofibrat, C sınıfı ilaçlar olarak sınıflandırılmasına rağmen, özellikle gemfibrozil HTG'li gebelerde son trimesterde yaygın olarak kullanılmaktadır. Omega-3 yağ asitleri, parenteral beslenme, insülin tedavisi, plazmaferez, gebelikte HTG tedavisinde güvenle uygulanabilecek yaklaşımlardır (61). En az üç ayda bir veya tedaviye başladıktan sonraki altı hafta içinde olmak üzere lipid parametrelerinin izlemi önerilmektedir, dismetabolik patolojileri olan gebelerin özellikle yakın takibi önemlidir. Amaç, pankreatit riskini azaltmak için TG seviyelerini 1000 mg/dL'nin altına düşürmektir. Akut hemorajik pankreatitte gebeliğin sonlandırılması önerilebilir.

Gebelikte statinlerin neden olduğu konjenital anomalilerin gerçek riski insanlarda çok net bilinmemektedir ancak statinler X kategorisinde kabul edilmekte olduğundan gebelikte statin kullanımı sadece araştırma odaklı ve özelleşmiş merkezlerle sınırlandırılmalıdır. Ailevi hiperkolesterolemili olgular öncelikle yaşam tarzı değişikliği ve safra asidi sekestratları, tercihen kolesevelam ile tedavi edilebilir. Mipomersen ve LDL aferezi bu hastalarda gerektiğinde uygulanabilecek tedavilerdir ancak tedavi ve izlemin özellikle deneyimli ve özelleşmiş merkezlerde devam edilmesi önerilmektedir (4). LDL aferezi LDL-K düzeyi 300 mg/dL'nin veya koroner arter hastalığı olanlarda 200 mg/dL'nin üzerine çıktığında uygulanabilir. Trigliserid aferezi ise pankreatit atağı sırasında tedaviye rağmen TG düzeyi ≥ 1000 mg/dL seyreden dirençli olgularda düşünülmelidir.

Laktasyonda dislipidemi

Doğum sonrası dönemde gebelikte ciddi dislipidemisi olan ve özellikle diyabet veya preeklampsi olan gebelerde yakın takip gereklidir. Bu gebelerde doğum sonrası ilk bir yılda kardiyovasküler ve metabolik olaylar, komplike olmayan gebeliklere göre daha fazla olmaktadır. Gebelik öncesinde fazla kilolu veya obez olanlarda gebelik sonrası kilo artışı veya retansiyonu normal kilo ile gebe kalanlara göre oldukça yüksektir ve bu gebeler metabolik sendrom ve diyabet gelişimi açısından ciddi risk altındadır. Gebelik ile ilişkili yukarıda belirtilen sorunları olanlarda doğum sonrası dönemde ciddi bir diyet ve egzersiz programı düzenlenmelidir. Gebelik ile ortaya çıkan olumsuz metabolik risk faktörlerinin etkilerini özellikle emzirme sonrasında azaltır. Emziren annelerde gelecek yaşamlarında visseral obezite daha az, bel çevreleri daha düşük olması nedeni ile maternal diyabet ve hiperlipidemi riski daha düşüktür (64). Yüksek TG düzeyi olan hastalarda kombine oral kontraseptiflerden kaçınılmalıdır (61). Statin kullanımı emzirenlerde kontraendikedir.

TEMĐ Önerileri

- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli kadınlarda primer korumada statin tedavisi önerilir.
- Sekonder korumada kadınlardaki endikasyonlar erkeklerdeki endikasyonlarla aynı olmalıdır.
- Gebelik planlayanlarda 3 ay öncesinden statin tedavisi kesilmeli ve emzirme kesilinceye kadar kullanılmamalıdır.
- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya tromboemboli açısından yüksek riskli hastalarda doğum kontrolü için östrojen içeren preparatlar kullanılmamalı ve postmenapozal HRT uygulanmamalıdır.
- Gebelikte kolesterol düzeyleri yaklaşık %30-50 oranında artar, TG düzeyleri ise gebelik öncesine göre 3 kata kadar yükselebilir.
- Gebelikte yüksek maternal kolesterol seviyeleri büyüme geriliği, preeklampsi, abortus gibi maternal ve fetal komplikasyon riskini artırmaktadır.
- Gebelik esnasında saptanan dislipidemi diyet, egzersiz ve diyabeti mevcutsa glisemik kontrolün sağlanması ile tedavi edilir.
- Gebelik ve laktasyonda safra asidi sekestranları (emilmeyen) LDL-K'yi düşürmek için kullanılabilir, seçilmiş vakalarda aferez tedavisi deneyimli merkezlerde uygulanabilir.
- Maternal ve fetal komplikasyonlar uygun tarama, ayrıntılı metabolik/gebelik öyküsü alınması, iyi takip ve tedavi ile engellenebilir.

8.5. Çocuklarda Dislipidemiye Yaklaşım

Çocuklarda dislipidemi birincil ve ikincil olmak üzere iki ana başlık altında incelenir. Birincil nedenler genetik lipoprotein metabolizması bozukluklarıdır. İkincil nedenler ise genetik lipoprotein metabolizma bozuklukları dışındaki hastalıklara ikincil olarak gelişir.

Çocukluktan başlayarak kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerinin özellikle taramalar ile azaltılması hastalık önleme stratejilerinin başında gelmektedir.

Çocuklarda dislipidemi taraması başlıca üç başlık altında incelenir:

1. **Genel tarama:** Herhangi bir risk faktörüne bakılmaksızın önerilen yaştaki tüm çocukların taraması
2. **Seçici tarama:** Bir risk faktörü gözeterek yapılan tarama
3. **Kaskad tarama:** Dislipidemi saptanmış bireyin ailesinde yapılan tarama

Tablo 1. Çocuklarda Dislipidemi için Tarama Önerileri (65-73)

Yaş	Tarama
2-8 ve 12-16	<p>Tür: Seçici</p> <p>Parametreler: Açlık lipid profili (Total-K, LDL-K, TG, HDL-K)</p> <p>Zamanlama ve sıklık: 3 ayı geçmemek kaydıyla en az 15 gün ara ile 2 kez ölçülür, ortalama alınır.</p> <p>Tarama için Risk faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none"> Akrabalarında (anne, baba, büyükanne, büyükbaba, hala, teyze, dayı, amca, kardeş) erkeklerde 55 yaştan, kadınlarda 65 yaştan önce miyokard infarktı, anjina, inme, koroner arter bypass cerrahi /stent/anjyoplasti uygulaması öyküsü bulunması Total-K\geq240 mg/dL ya da bilinen dislipidemi tanılı ebeveyn öyküsü bulunması Kendisinde diyabet, hipertansiyon bulunması, VKİ\geq%95 ya da sigara içmesi Kendisinde orta ya da yüksek riskli tıbbi durum bulunması (Bkz. Tablo 2) <p>Yorum: Tablo 3'e göre yorumlanır.</p>
9-11 ve 17-19	<p>Tür: Genel</p> <p>Parametreler</p> <ul style="list-style-type: none"> Açlık lipid profili (Total-K, LDL-K, TG, HDL-K) ya da Tokluk lipid profili (HDL-K, Non-HDL-K) <p>Zamanlama ve sıklık: Bir kez ölçülür.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tokluk lipid profilinde normal dışı değer \Rightarrow İki kez açlık lipid profili bakılır (3 ayı geçmemek kaydıyla en az 15 gün ara ile 2 kez ölçülür, ortalama alınır.) Açlık lipid profilinde normal dışı değer \Rightarrow Açlık lipid profili tekrar edilir (3 ayı geçmemek kaydıyla en az 15 gün sonra) <p>Yorum:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tablo 3'e göre yorumlanır

Tablo 2. Dislipidemi için Risk Faktörleri (65-73)

Yüksek düzey
<ul style="list-style-type: none"> İlaç tedavisi gerektiren hipertansiyon (Kan basıncı \geq %99 + 5 mmHg) Sigara içiciliği VKİ > %97 Yüksek riskli hastalık varlığı (Tip 1 ve 2 diyabet, kronik/son dönem böbrek hastalığı/renal transplant, ortotopik kalp transplantasyonu, anevrizma ile seyreden Kawasaki hastalığı)
Orta düzey
<ul style="list-style-type: none"> İlaç tedavisi gerektirmeyen hipertansiyon %97>VKİ\geq%95 HDL-K < 40 mg/dL Orta derecede riskli hastalık varlığı (Gerilemiş koroner anevrizmalarla seyreden Kawasaki hastalığı, sistemik lupus ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalık, HIV enfeksiyonu, nefrotik sendrom)

Tablo 3. Çocuklar ve adölesanlarda kabul edilebilir, sınırda yüksek ve yüksek lipoprotein konsantrasyonları (65-73)

Kategori	Kabul edilebilir (mg/dL)	Sınırdaki yüksek (mg/dL)	Yüksek (mg/dL)
Total-K	< 170	170–199	≥ 200
LDL-K	< 110	110–129	≥ 130
Non-HDL-K	< 120	120–144	≥ 145
Apo B	< 90	90–109	≥ 110
TG			
0-9 yaş	< 75	75–99	≥ 100
10-19 yaş	< 90	90–129	≥ 130
HDL-K	> 45	40–45	< 40
Apo A-1	>120	115–120	<115

Tablo 4. Çocuklarda Dislipidemi Tedavi Önerileri (65-73)**LDL-K****< 10 yaş**

- Homozigot ailevi hiperkolesterolemi bulunan (LDL-K≥400 mg/dL)
- Belirgin kardiyovasküler hastalık bulunan
- Kalp transplantasyonu geçiren
- 8-9 yaşında olup LDL-K sürekli ≥190 mg/dL olan ve ek olarak birden fazla aile bireyinde erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık bulunan veya en az bir yüksek risk faktörü bulunan veya en az iki orta derecede risk faktörü bulunan çocuklar dışında statin tedavisi önerilmez. Yaşa göre diyet düzenlemesina yaklaşımdır*.

>10 yaş

- LDL-K≥ 190 mg/dL olan hastalarda
- LDL-K 160–189 mg/dL ek olarak aile öyküsü bulunan ya da en az bir yüksek risk ya da ≥2 orta risk faktörü bulunan hastalarda
- LDL-K 130–159 mg/dL ek olarak en az iki yüksek risk ya da bir yüksek risk ve ≥2 orta risk faktörü ya da klinik kardiyovasküler sistem hastalığı bulunan hastalarda statin tedavisi başlanır.

TG

- < 10 yaş ve TG < 100 mg/dL ya da 10-19 yaş ve TG < 130 mg/dL hastalarda Diyet tedavisi ve yaşam tarzı düzenlemeleri önerilir**.
- < 10 yaş ve 200>TG≥100 mg/dL ya da 10-19 yaş ve 200>TG≥130 mg/dL hastalarda Diyet tedavisi, yaşam tarzı düzenlemeleri ve balık tüketiminin artırılması önerilir.
- TG 200-499 mg/dL olan hastalarda, LDL-K hedefine ulaşıldı ve non-HDL-K≥145 mg/dL ise Omega-3 balık yağı tedavileri değerlendirilebilir.
>10 yaş ise statin ve/veya fibrat ve/veya nikotinik asit eklenmesi değerlendirilebilir.
- LDL-K≥250 mg/dL ve TG ≥ 500 mg/dL olan tüm olgularda uzman tarafından ileri tedavi seçenekleri (lipid aferezi, karaciğer transplantasyonu vb.) değerlendirilmelidir.

*Yaşam tarzı düzenlemeleri arasında uygun diyet, uygun fiziksel egzersiz, uygun ev ortamı, yeterli uyku ve hareketsiz dönemlerin (örn. Televizyon izleme) azaltılması yer alır.

** Önce doymuş yağlardan kısıtlı (toplam kalorisinin %7-10'u), yağları toplam kalorisinin %30'una ve günlük kolesterol alımını 300 mg'a sınırlayan diyet uygulanır. Eğer 3 ay sonra açlık lipid değerleri yüksek ise yağları toplam kalorisinin %25-30'una, doymuş yağları toplam kalorisinin maksimum %7'sine ve günlük kolesterol alımını en fazla 200 mg'a sınırlayan diyet uygulanır.

Tablo 5. Çocuklarda dislipidemi tedavisinde önerilen ilaçlar (65-73)

İlaç ve Endikasyon	Yaş	Doz
Hiperkolesterolemi		
HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statinler)* Atorvastatin	10-17 (HeAH) ≥ 10 (HoAH)	10-20 mg/gün 10-80 mg/gün
Simvastatin	10-17	10-40 mg/gün
Pravastatin	8-13 14-18	20 mg/gün 40 mg/gün
Rosuvastatin	8-9 10-17	5-10 mg/gün 5-20 mg/gün
Fluvastatin	10-16	20-80 mg/gün
Lovastatin	10-17	10-40 mg/gün
Safra asidi bağlayan reçineler Colesevelam	10-17	1,250-3,750 mg/gün
Cholestyramine	6-12 Adölesanlar	80 mg/kg/gün, günde 3 kez, en yüksek 8 gr/gün 4 gr/gün, günde 2 kez
Kolesterol absorpsiyon inhibitörleri: Ezetimibe	10-17	10 mg/g
Hipertrigliseritemi		
Fibrik asit türevleri Fenofibrat	Genellikle 4 yaş üzeri	40-200 mg/gün
Omega-3 balık yağı		1-3 gr/gün
Hiperkolesterolemi ve Hipertrigliseritemi		
Nikotinik asit	2 yaş altı önerilmez	100-2000mg/gün, günde 3 kez

*Gece yatmadan önce alınır

8.6. Diyabetik Dislipidemi ve Tedavisi

Diyabetik dislipidemi (aterojenik dislipidemi) kardiyovasküler veya tip 2 diyabet olgularında görülen karakteristik lipid bozukluğudur. Diyabete bağlı ölümlerin yaklaşık %60-70'inden ASKVH sorumludur (74-76). Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan diyabet hastalarının MI geçirme olasılığı, KVH'ı olan ama diyabeti olmayan hastalarla benzer bulunmuştur (77). Bu nedenle KVH riski açısından diyabet bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (78). İyi glisemik kontrole sahip tip 1 diyabetli hastaların lipid profili genel sağlıklı popülasyonla oldukça benzerdir (79). Tip 2 diyabetli hastalara glisemi düzeyleri kontrol altında olsa bile serum lipidlerinde çeşitli bozukluklar çoğunlukla bulunmaktadır (80,81). Diyabetik dislipidemide temel sorun, insülin direncine bağlı olarak karaciğerin fazla miktarda VLDL-K sentezlemesidir. Bu hastalarda LDL-K düzeyleri normal olsa bile, aterosjenik özellikteki küçük-yoğun LDL

partikülleri artmıştır. HDL partikülleri ise TG'den zengin küçük-yoğun partiküllerdir. Bu HDL partiküllerinin anti-aterosklerotik ve anti-oksidan etkileri son derece zayıftır (82). Diyabetik dislipidemili hastalarda postprandiyal TG düzeylerinde de artış söz konusudur. Postprandiyal TG yükselmesi ASKVH riskini artırır (83). Temel sorun, lipoproteinlerin işlevlerindeki bozukluk olduğu için aterojenik lipid profilini konvansiyonel serum lipid ölçümleri ile göstermek zordur. Bu olgularda aterojenik lipid profilini yansıtan en ideal ölçümler Apo-B ve non-HDL-K düzeylerindeki artıştır. Diyabet hastalarında glisemi kontrolünün sağlanması, lipid seviyelerinin özellikle de HTG'nin kontrol altına alınması açısından da oldukça önemlidir (83).

Diyabetik dislipidemi tedavisinin yararı hakkındaki kanıtlar

Belli başlı statin çalışmalarının sonuçları, Tip2 diyabetlilerin kardiyovasküler korunma açısından statin tedavisinden büyük fayda gördüklerini ortaya koymaktadır. Meta-analizler, statin tedavisi ile LDL-K düzeyinde sağlanan her 40 mg/dL düşmenin 5 yıllık major kardiyovasküler olay riskini %23 oranında azalttığını göstermektedir (84). Statin tedavisiyle diyabetlilerde elde edilen fayda diyabeti olmayan hastalarinkinden farklı değildir. Ama diyabetlilerin ASKVH riski açısından mutlak riskinin çok daha yüksek olduğu düşünülürse, söz konusu fayda için diyabetlilerde daha düşük NNT sayılarının gerekeceği anlaşılmalıdır. Bu nedenle statin tedavisi, LDL-K düşürme ve KVH yükünün azaltılması için ilk basamak tedavidir (85).

Ezetimibe, LDL-kolesterolü %24 düşürür ve statin tedavisine eklendiğinde majör vasküler olay riskini LDL-K düşüşü ile orantılı olarak azaltır (50). IMPROVE-IT çalışmasında diyabetli hasta alt grubunda majör kardiyovasküler olay riskinde sağlanan azalma, diyabetli olmayan hastalardan anlamlı olarak daha fazladır (86).

Protein Konvertaz Substisilin/Kesin tip 9 inhibitörleri statinle elde edilen azalmaya ilave olarak, LDL-K düzeylerinde %60 daha fazla azalma sağlar ve majör kardiyovasküler olay riskini azaltır (87). Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) çalışmasında, Evolocumab kullanan hastalarda majör vasküler olaylar için göreceli risk azalması diyabetli olan ve olmayan hastalarda benzerdir. Ancak, diyabetli bireylerde daha yüksek başlangıç riski olduğu göz önüne alındığında, mutlak risk azalması daha fazladır (88). Benzer faydalar ODYSSEY çalışmasında Alirocumab ile tedavi edilen AKS geçirmiş diyabet hastaları için de gösterilmiştir (89).

Diyabetik dislipidemi olgularında LDL-K düşürülmesiyle sağlanan yarar belirgin olduğu halde aterojenik lipid profilinin tedavi edilmesi ile elde edilen yarar konusundaki kanıtlar güçlü değildir. Fibratlarla yapılan kardiyovasküler sonlanım çalışmaları olan ACCORD ve FIELD çalışmalarında primer sonlanım noktalarında anlamlı bir yarar saptanmamıştır (74,90). Ancak, söz konusu çalışmaların alt grup analizlerinde TG>200mg/dL ve HDL-K<40mg/dL olan olgularda hem tek başına fibrat tedavisiyle hem de statinlere fibrat eklenmesiyle KVO'ların önlenildiği bildirilmiştir (74,90).

Randomize kontrollü bir çalışma olan REDUCE-IT çalışmasında ASKVH olduğu bilinen veya en az iki klasik risk faktörü bulunan statin tedavisi altında iken LDL-K kontrol altında fakat TG düzeyleri hafif-orta derecede yüksek (135-499; medyan 216 mg/dL) bulunan diyabetli bireylere, omega-3 yağ asidi preparatı olan ikosapent etil günde 4 g (icosapent ethyl 2x2 g) verilmiştir.

Çalışmada birleşik kardiyovasküler sonlanım (kardiyovasküler ölüm, nonfatal Mİ, nonfatal inme, koroner revaskülarizasyon veya unstabil angina) riski, plaseboya göre %25 düşmüştür ($p<0.001$). Çalışmada klasik birleşik kardiyovasküler sonlanım (kardiyovasküler ölüm, nonfatal Mİ veya nonfatal inme) riskinin de, plaseboya göre %26 daha düşük olduğu gösterilmiş olup plasebo ve ikosapent etil grupları arasında yan etkiler bakımından bir fark bulunmamıştır (91). Diğer omega-3 yağ asitlerinin benzer etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Diyabet hastalarında dislipidemi tedavisine yaklaşım

Trigliserid düzeyleri pankreatit riskini arttıracak şekilde yüksek olmadıkça ($>500\text{mg/dL}$), diyabetli hastalardaki lipid bozukluklarının tedavisinde birinci öncelik LDL-K düzeylerini düşürmek olmalıdır. Günümüzde LDL-K düşürülmesi ile ASKVH riskinin azaldığı birçok önemli çalışmada net şekilde gösterilmiştir (84). Yaşam tarzı değişiklikleri ile söz konusu LDL-K düşüşünü sağlamak pratik olarak mümkün gözükmemektedir (83). Diyabet süresi 10 yılın altında olan ve bir başka risk faktörü olmayan genç hastalarda (T1DM <35 yaş, T2DM <50 yaş) eğer LDL-K düzeyleri $<100\text{mg/dL}$ ise yaşam biçimi değişikliği ile tedavi sürdürülür. Bunun dışında kalan tüm diyabetli bireylerde dislipidemi tedavisinde farmakolojik yaklaşım gerekir.

Statinler, diyabetik dislipidemi tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. Diyabet hastalarının çoğu statin tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Çeşitli statinlerin farklı dozlarının LDL-K düşürücü etkileri farklıdır. Tedavide LDL-K düzeylerini %50'den daha fazla düşüren yüksek derecede etkili statinler veya %30-50 arasında düşüren orta düzeyde etkili statinlerin kullanılması önerilir. Düşük derecede etkili statinler genellikle yeterli LDL-K düşüşü sağlayamadığından, diyabetik dislipidemi tedavisinde önerilmezler.

Diyabetik dislipidemi vakalarında tolere edilebilen en yüksek dozda statin tedavisine rağmen LDL-K hedeflerine ulaşılamazsa kombinasyon tedavileri denenebilir. Bu durumda tedaviye eklenmesi düşünülecek ilk seçenek ezetimib olmalıdır. Ezetimib statinlerle kombine olarak kullanıldıklarında LDL-K seviyelerinde %15 ek düşüş sağlar. Statin ve Ezetimib tedavisi ile yeterli hedeflere ulaşılmadığında veya statin intoleransı nedeniyle statin kullanamayan olgularda tedavide PCSK-9 inhibitörleri kullanılabilir (92).

LDL kolesterol hedeflerine ulaşan hastalarda ikinci hedef non-HDL-K seviyelerini düşürmek olmalıdır. Non-HDL-K tüm pro-aterojenik apolipoprotein B içeren partiküllerin bir ölçüsüdür ve özellikle HTG'si olan diyabetik vakalarda, kardiyovasküler ve KBH'ı olanlarda; KVH riskinin değerlendirilmesinde LDL-K'ya göre daha faydalıdır (83). HDL-dışı kolesterol hedefleri LDL-K hedeflerinden 30 mg/dL daha fazladır. Örneğin, LDL-K hedefi $<100\text{ mg/dL}$ ise, non-HDL-K hedefi $<130\text{ mg/dL}$ olacaktır. LDL-K veya TG düzeylerini düşüren ilaçlar, non-HDL-K düzeylerini de düşürecektir (83,93). Statin tedavisi ile LDL-K hedeflerine ulaşılmasına rağmen non-HDL kolesterol seviyeleri istenen hedefe indirilemeyen vakalarda, non-HDL-K düzeylerini düşürmek için tedaviye fibratlar eklenebilir (83). Özellikle hedefe ulaşıldığı halde KVO gelişen veya risk faktörleri kontrol altına alınamayan kişilerde bu strateji önemli olabilir. Ancak yukarıda daha önce de tartışıldığı üzere bu yöndeki kanıtların çok güçlü değildir (74,90). Bu bilgiler ışığında statinlere fibrat eklenmesi düşünüldüğünde kombinasyon için gemfibrozil değil fenofibrat kullanmak daha güvenlidir ve daha iyi tolere edilir. Hastalar dikkatle seçilirse kombinasyon tedavisinin mutlak riskleri nispeten daha az olacaktır ve KVH riskli yüksek olan birçok hastada

kombinasyon tedavisi uygun bir seçenek olabilir. Bu yaklaşımın yüksek TG (>200mg/dL) ve düşük HDL-K (<40mg/dL) olan ve kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda faydası olabilir (74,90).

Statin tedavisi almakta iken LDL-K kontrol altında fakat TG düzeyleri hafif-orta derecede yüksek (>150-499 mg/dL), bilinen ASKVH olan veya iki veya daha fazla geleneksel risk faktörü olan hastalarda tedaviye 2x2 gr/gün ikosapent etil (icosapent ethyl) eklenmesi kardiyovasküler riski azaltabilir (91). Ancak ülkemizde ikosapent etil halen mevcut değildir. İkozapent etil kullanılmadığı durumda fenofibrat tedavisi akılcı olabilir (Bu öneri TG >200mg/dL ve HDL-K <40mg/dL olan yüksek riskli olgular için geçerlidir).

Güncel kılavuz önerileri

Statin tedavisinde sağlanan kardiyovasküler yararın LDL düzeyindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tedavi sırasında konulan hedefler hasta uyumunu değerlendirmek ve tedavi başarısını saptaması açısından da yararlıdır. Bu gerekçelerle gerek Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerikan Endokrinoloji Birliği (AAACE/ACE) gerekse ESC/EAS kılavuzları tedavide hedeflerin önemini vurgulamış ve risk kategorilerine göre tedavi hedefleri belirlemişlerdir (4,94). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Dislipidemi kılavuzunu hazırlarken ESC/EAS tarafınca 2019 yılında yayınlanan risk hesaplama sistemini esas almıştır. Bu hesaplama sisteminde diyabet hastaları çok yüksek riskli, yüksek riskli ve orta riskli hastalar olarak kategorize edilmiş ve her bir risk kategorisindeki LDL-K hedefleri verilmiştir (77).

Çok yüksek riskli hastalar

Bu vakalarda 10 yıllık kardiyovasküler nedenli ölüm riski %10 veya daha fazladır. Bu gruptaki hastalarda ASKVH veya Evre 4 (eGFR<30ml/dk/1.73 m²) KBH, hedef organ hasarı (mikroalbuminüri, Retinopati veya nöropati), çok sayıda kontrolsüz risk faktörü veya erken başlangıçlı 20 yılı geçmiş Tip1 Diyabet hastalığı olan vakalardır. Bu hastalarda LDL-K %50'den daha fazla düşürülmeli ve hedefi <55mg/dL olmalıdır. Bu hedefe ulaşmak için yüksek derecede etkili statinlerin kullanılması uygundur.

Yüksek riskli hastalar

Bu vakalarda 10 yıllık kardiyovasküler nedenli ölüm riski %5-10 arasındadır. Hedef organ hasarı gelişmemiş, eGFR 30-60 ml/dk/1.73 m², diyabet süresi 10 yıl veya üzerinde veya ilave bir risk faktörü olan olgular bu gruba dahildir. Bu hastalarda LDL-K %50'den daha fazla düşürülmeli ve hedefi <70 mg/dL olmalıdır. Tedavide öncelikle orta düzeyde etkili statinler kullanılabilir. Eğer tedavi hedefine ulaşılamadıysa statin dozları artırılır.

Orta düzeyde riskli hastalar

Bu vakalarda 10 yıllık kardiyovasküler nedenli ölüm riski %1-5 arasındadır. Diyabet süresi 10 yılın altında olan ve bir başka risk faktörü olmayan genç hastalar (T1DM <35yaş, T2DM <50 yaş). Bu hastalarda LDL-K hedefi < 100mg/dL olmalıdır.

TEMĐ Önerileri

- Diyabetli bireylerin dislipidemi tedavisi için sağlıklı yaşam tarzı önerilerine uymaları (sağlıklı beslenme alışkanlığı, vücut ağırlığı kontrolü, düzenli fiziksel aktivite ve sigaranın bırakılması) sağlanmalıdır.
- Erişkin diyabetli hastalarda tanı sırasında ilk tıbbi değerlendirmede, sonrasında ise yılda bir kez lipid profili (Total-k, HDL-K, TG ölçümü) istenmeli, ayrıca non-HDL ve LDL-K değerleri hesaplanmalıdır.
- Diyabet süresi 10 yıldan az, diğer kardiyovasküler risk faktörleri bulunmayan, herhangi bir makro ve mikrovasküler komplikasyon gelişmemiş, LDL-kolesterol <100 mg/dL olan 35 yaş altındaki Tip 1 ve 50 yaşın altındaki Tip 2 diyabetli hastalarda statin tedavisi gerekmez.
- Yukarıdaki koşulların dışında kalan ve TG düzeyi <500mg/dL olan tüm diyabet hastalarında öncelikle statin tedavisi önerilir. Statin dozu ve tedavi hedefi hastaların 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riskine göre hesaplanır.
- Lipid düşürücü tedavi alan hastalarda tedaviye başlandıktan 4-12 hafta sonra, doz değişikliği yapıldığında ve sonrasında yılda bir defa lipid profiline bakılmalıdır.
- Önerilen statin tedavisini tolere edemeyen diyabetli hastalarda tolere edilebilen en yüksek statin dozu kullanılmalıdır.
- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan diyabetli hastalarda tolere edilebilen en yüksek statin dozuna rağmen LDL-K hedefine ulaşılamıyorsa statine ek olarak tercihen ezetimib veya gerekirse PCSK9 inhibitörleri başlanabilir.
- Dislipidemide birincil hedef LDL-K'ı düşürmek olmalıdır. LDL-K hedefine ulaşıldığı halde aterosklerotik olay riski devam eden yüksek riskli olgularda ikincil hedef non-HDL-K'ı düşürmektir.
- Trigliserid düzeyi yüksek veya HDL-K düzeyi düşük hastalarda yaşam tarzı değişikliği yoğunlaştırılmalı ve öncelikle glisemik kontrol sağlanmalıdır.
- Glisemik kontrol sağlanmasına ve yaşam tarzı ile ilişkili düzenlemelere (kilo kaybı, rafine karbonhidratlar ve alkolün kısıtlanması) rağmen serum TG düzeyi çok yüksek ise (>500 mg/dL) pankreatit riskini azaltmak için tedaviye fibrat eklenebilir.
- Statin tedavisi almakta iken LDL-K kontrol altında fakat TG düzeyleri hafif-orta derecede yüksek (150-499 mg/dL) bulunan ve aynı zamanda bilinen ASKVH veya diğer kardiyak risk faktörleri olan diyabetli hastalarda tedaviye ikosapent etil (icosapent ethyl) eklenmesi kardiyovasküler riski düşürür.
- LDL kolesterol hedeflerine ulaşıldığı halde non-HDL-K düzeylerine ulaşamayan ve çok yüksek KVH riski olan hastalarda (TG >200mg/dL ve HDL-K <40mg/dL) statin tedavisine fenofibrat eklenmesi yararlı olabilir.

8.7. Romatizmal Hastalıklarda Dislipidemiye Yaklaşım

İnflamatuar artrit veya sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi romatizmal hastalıklarda sıklıkla patolojik lipid profili görülür. Bu grup hastalarda ASKVH riski artmıştır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık özellikle RA başta olmak üzere romatizmal hastalık bulunan kişiler için majör morbidite ve mortalite nedenidir. Romatoid artritte DM gibi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak ele alınmalıdır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için risk artışı RA'dan daha düşük olmakla beraber psöriatik artrit (PsA) ve ankilozan spondilit (AS) için de geçerlidir (95).

Romatizmal hastalıklarda gelişen dislipideminin özelliği, çoğunlukla aterojenik lipid profili şeklinde kendini göstermesidir. Düşük HDL-K, orta şiddette yükselmiş TG ve artmış küçük, yoğun LDL-K düzeyleri ile kendini gösterir. Bu artmış KVH riski ile ilişkisi kesin olarak belirlenmiş

bir dislipidemi fenotipidir. Dislipideminin şekli ülkeler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Ülkemizdeki RA hastalarında TG yüksek ve HDL-K düşüktür. Ayrıca genellikle RA'lı hastalarda görülen yüksek Lp(a) düzeyleri, ülkemiz RA hastaları için de geçerli bir özelliktir (96).

Antiinflamatuvar tedavilerin kardiyovasküler risk üzerine etkileri

Glukokortikoid tedavisi, hipertansiyon ve glukoz intoleransı insidansını artırır, böylelikle lipid profilinde olumsuz değişiklikler oluşturabilir, bu yüzden mümkün olan en düşük doz ve sürede kullanılmalıdır. Öte yandan antiinflamatuvar tedavilerin ASKVH riskini azalttığı yönünde önemli bilgiler vardır. Metotratsat veya TNF-bloke edici ajanların da ASKVH nedeni olay ve ölümleri önleyici etkileri konusunda bilgiler vardır. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ile ilgili henüz fikir birliği mevcut değildir fakat ASKVH tanılı romatoloji hastalarında koroner kan akımını azaltarak kardiyovasküler olay sıklığını arttırabilir. Siklooksijenaz II inhibitörlerinin kardiyovasküler olayları artırdığı gösterildiği için bu grup ilaçlardan kaçınılmalıdır (97).

Statin tedavisi

Statinler romatizmal hastalıklarda inflamasyon ve endotel disfonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle tercih edilir. Anti-inflamatuvar etki Total-K ve LDL-K düzeylerinde azalma ile paraleldir. Sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz yapma ve sigara içmeme önerileri bu hastalar için de geçerlidir. Bu hastalarda SCORE modeli uygulanarak risk değerlendirmesi yapılmalı ve 10 yıllık mortalite riski %5 üzerindeyse statin tedavisi başlanmalıdır. SCORE risk skorlamasında romatolojik hastalık mevcudiyeti risk faktörü olarak yer almamaktadır, bu yüzden RA'lı hastalar için 1.5 çarpım faktörü ile uyarlanmalıdır. SCORE risk skorlamasının bu hasta grubunda valide edilmemesi nedeniyle RA'lı hastalarda risk değerlendirmesi için karotis ultrasonu kullanılarak asemptomatik aterosklerotik plakların taranması önerilebilir. Avrupa Romatizma Birliği (The European League Against Rheumatism (EULAR)) kardiyovasküler risk değerlendirme ve yönetimi için SCORE sistemini esas almayı önerir (98). TEMD olarak görüşümüz de SCORE sistemine göre risk belirlemesi yapıp tedavinin planlanmasıdır.

TEMD Önerileri

- Romatizmal hastalıklarda KVH riskini azaltmak için hastalık aktivitesi en uygun şekilde kontrol edilmelidir.
- SCORE sistemini kullanarak kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılmalı, risk skor modelleri, RA'lı hastalar için 1.5 çarpım faktörü ile uyarlanmalıdır.
- Romatoid artritli hastalarda risk değerlendirmesi için karotis ultrasonu kullanılarak asemptomatik aterosklerotik plakların taranması önerilir.
- Tüm hastalara olumlu yaşam tarzı önerileri verilmeli, sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve sigarayı bırakmanın yararları vurgulanmalıdır.
- Statinler, tedavide ilk seçenektir.
- Non-steroid anti-inflamatuvarların belgelenmiş KVH'lı veya yüksek KVH riskli hastalarda kullanımında dikkatli olunması gerekir. Siklooksijenaz II inhibitörlerinin kullanılması KVH risk artışı nedeniyle önerilmez.
- Kortikosteroidler mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır.

8.8. Periferik Arter Hastalığında Dislipidemiye Yaklaşım ve Tedavi

Periferik arter hastalığı (PAH) terminoloji olarak daha önceleri karotis ve alt ekstremitte arter hastalığını tanımlamak için kullanılırken güncel kılavuzlarda koroner arter harici diğer arterlerin aterosklerotik hastalığını tanımlamak için kullanılmaktadır. Periferik arter hastalığı, MI ve kardiyovasküler ölüm açısından bağımsız bir risk faktörüdür, bu yüzden PAH mevcudiyeti KVH ile eş değer kabul edilmeli ve hastaların sekonder kardiyovasküler koruma açısından medikal tedavileri düzenlenmelidir (99).

Alt ekstremitte arter hastalığı

Ayak bileği-kol indeksi (Ankle brachial index) ≤ 0.9 olması alt ekstremitte arter hastalığı olarak tanımlanır. Alt ekstremitte arter hastalığını görülme sıklığı toplumda giderek artmaktadır. Son epidemiyolojik veriler incelendiğinde alt ekstremitte arter hastalığından etkilenen hasta sayısı 2015'te %22 artışla 237 milyona yükselmiş olup toplum prevalansı %5.6 olarak tespit edilmiştir (100).

Lipid düşürücü tedaviler alt ekstremitte arter hastalığı tedavisinde birincil tedavidir (1), LDL kolesterol düşüşü ile KVO sıklığı azalır. 18 çalışma ve 10.000 alt ekstremitte arter hastalığı tanılı hastanın incelendiği meta analizde, LDL-K düşüşüyle beraber KVO sıklığında %20, tüm nedenlere bağlı ölüme ise istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde %14 azalma sağlandığı tespit edilmiştir (101). Son ESC kılavuzunda statin ile gereklilik halinde ezetimib ve PCSK-9 inhibitörleri kullanılarak LDL-K seviyesinde %50 azalma ve ≤ 55 mg/dL tutulması tedavi hedefi olarak belirlenmiştir (4). ODYSSEY çalışmasında alirocumab kullanımıyla majör advers kardiyak olay sıklığı azalma oranı, birden fazla vasküler yatakta aterosklerotik hastalığı olanlarda %13 tespit edilirken FOURIER çalışmasında ise evolucumab ile KVO azalması açısından benzer fayda gözlenmiş, beraberinde majör advers ekstremitte olaylarında %42 azalma sağlanmıştır (102, 103).

Alt ekstremitte arter hastalığı sadece KVH riskini değil, alt ekstremitte amputasyonu riskini de artırır. Daha önce amputasyon öyküsü olmayan hastaların (n=125674) ortalama 9.3 yıl takip edildiği bir çalışma alt ekstremitte arter hastalığının amputasyon riskini 13.9 kat arttırdığını ortaya koymuştur (104). Aynı çalışmada düşük orta yoğunlukta statin kullanımının alt ekstremitte arter hastalığı tanılı hastalarda mortaliteyi %17, amputasyon sıklığını %19 oranında azalttığı, orta yüksek doz statin kullanımının ise mortaliteyi %26, amputasyon sıklığını ise %33 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) çalışmasında statin tedavisi ile beraber alt ekstremitte arter hastalığı olanlarda klodikasyonun azaldığı, yürüme mesafesinin arttığı amputasyon ve revaskülarizasyon gereksiniminin %14 azaldığı tespit edilmiştir (105). Periferik vasküler olay sıklığının statin tedavisi ile azalma oranı Heart Protection çalışmasında ise %16 olarak saptanmıştır (106).

Karotis arter hastalığı

Geçici iskemik atak ve inme sonrası LDL-K düşüşü sağlamak için yoğunlaştırılmış statin tedavisi önerilse de tekrar KVO gelişmesini engelleyecek LDL-K seviyesi randomize çalışmalarla kesin olarak belirlenmemiştir. Yakın zamanda geçirilmiş geçici iskemik atak ve inme öyküsü olan 2850 hastadan oluşan paralel grup çalışmasında, hastalar statin ve gerekirse ezetimib kullanılarak LDL

<70 mg/dL ve LDL 90-100 mg/dL hedefine ulaşmak için randomize edilmiştir. 3.5 yıllık takip sonunda major kardiyak advers olay sıklığı daha düşük LDL-K hedefi olan grupta daha az görülmüştür [%8.5 vs. %10.9, HR 0.78 (95% CI 0.61-0.98)] (107). Doksan binden fazla hastadan oluşan meta-analizde ise statin tedavisi ile beraber inme insidansında %21 azalma sağlandığı tespit edilmiştir (108).

Retinal damar hastalığı

Retinal arterlerdeki aterosklerotik değişiklikler Total-K, LDL-K, TG ve apo B düzeyi ile korele olup KVH varlığı da retinal arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (109). Hiperkolesterolemi, diyabetik hastalarda retinal eksuda ile ilişkili olup, görme kaybı olasılığını artırmaktadır (110). ACCORD çalışmasında fenofibrat ve statinin beraber kullanımı ile diyabetik retinopatide kötüleşme oranının azaldığı, FIELD çalışmasında da fenofibrat kullanımı ile beraber diyabetik retinopatide laser fotokoagülasyon ihtiyacının azaldığı tespit edilmiştir (111,112). Fenofibrat hem TG seviyelerini azaltarak hem de pleotropik etkisiyle retinopatinin kötüleşmesini engeller.

Abdominal aort anevrizmalı hastalarda sekonder önleme

Abdominal aort anevrizması KVH eşdeğeri olarak kabul edilir (113). Kılavuzlar semptomatik hastalarda daha çok cerrahi yaklaşıma odaklansa da 100 ve 497 hastadan oluşan iki randomize çalışmada perioperatif orta ve yüksek yoğunlukta statin kullanımının postoperatif kardiyak komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (114,115).

Asemptomatik aort anevrizması olan hastalarda anevrizma boyutunun takibi, kan basıncı kontrolü ve statin tedavisi temel yaklaşımdır. Statin tedavisi ile anevrizma boyutunda artışın engellenmediği iki kohort ve beş longitudinal çalışmadan oluşan meta analizde gösterilmiştir (116).

Renovasküler ateroskleroz

Renal arter aterosklerozu (RAA) progresif bir hastalık olup görülme sıklığı PAH ve KAH olanlarda daha fazladır ve yaşla beraber artar. Kardiyak kataterizasyon yapılan hastaların %30'unda tespit edilebilir ve bunların %11-18'ini ciddi darlıklar oluşturur.

Alt ekstremitte arter hastalığı olanlarda ciddi renal arter darlığı görülme oranı %22-59'dur (117). Renal arter aterosklerozunda statin kullanımıyla beraber aterosklerotik lezyon progresyonu yavaşlar, stent sonrası restenoz riski azalır (118,119). 4040 hastadan oluşan kohort çalışmasında 65 yaş üstü RAA tanısı olan hastalarda statin kullanımıyla beraber kardiyorenal komplikasyonların (MI, stroke, kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, diyaliz, ölüm) azaldığı gösterilmiştir (HR 0.82, 95% CI 0.71-0.95) (119).

TEMD Önerileri

- Alt ekstremitte arter hastalığı ve karotis arter hastalığı olanlarda statin ve gerektiğinde ezetimib, PCSK-9 inhibitörleri kullanılarak LDL-K seviyesinde %50 azalma ve ≤ 70 mg/dL tutulması hedeflenmelidir.
- Ancak genç yaş ve/veya eşlik eden T2DM, HT tanıları olan yüksek riskli hastalarda LDL-K ≤ 55 mg/dL tutulması hedeflenebilir.

8.9. Kronik Böbrek Hastalığı ve Transplantasyonda Dislipidemiye Yaklaşım

Glomerul filtrasyon oranının azalması, ASKVH için bağımsız ve çok güçlü bir risk faktörüdür (120). Evre 3 ve evre 4 KBH olgularında ASKVH nedenli ölüm riski sırasıyla 2 ve 3 kat artmıştır. Evre 5 KBH olgularında ise bu risk 10-20 kat daha fazladır (120). Bu yüzden KBH olgularında dislipidemi tedavisi çok önemlidir ve kardiyovasküler risk açısından evre 3 KBH tanılı hastalar yüksek riskli, evre 4 ve 5 KBH tanılı hastalar ise çok yüksek riskli kabul edilir. Kronik böbrek hastalığı olgularında ASKVH risk artışında hiperlipidemi dışında, oksidatif stres, endotelial disfonksiyon, elektrolit imbalansı, trombosit disfonksiyonu gibi başka faktörlere de sorumludur (121-123). Ayrıca nutrisyonel durum, eşlik eden diyabet, proteinüri, immunsupresif ilaç kullanımı, diyaliz modaliteleri ve komorbit hastalıklar da söz konusu risk artışına katkıda bulunurlar (124).

Kronik böbrek hastalığında lipid profili

Kronik böbrek hastalığında serumda küçük LDL partiküllerinin ve böbrekte katabolize olan Lp(a)'nın oranı artar. Normal popülasyonda ASKVH riskini belirlemek için LDL-K düzeylerine bakmak uygun olabilir, ancak KBH olgularında bu ilişki orantısız değildir. Örneğin hemodiyaliz olgularında malnütrisyon ve inflamasyondan dolayı LDL-K ve Total-K düzeyinde azalma olabilir (125,126). Glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça LDL-K düzeyinin KAH riskini belirlemedeki güvenilirliği azalır, bu yüzden diyalize giren KBH olgularında KAH riskini belirlemek için LDL-K düzeylerinin kullanılması önerilmez (127,128).

Kronik böbrek hastalığında statinlerin yararı hakkında veriler

Statin tedavisinin böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağladığı ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir (127,129,130). Bunun nedeninin anti-inflamatuvar etkiyle endotelial fonksiyonlarda düzelme ve glomerüllerdeki anormal geçirgenliğin azalmasının olabileceği öne sürülmüştür (131). Fakat statinlerin, KBH olgularında progresyonu yavaşlatıp yavaşlatmadığı tartışmalıdır (132). Atorvastatin ve rosuvastatinle ilgili yapılan çalışmalar; her iki ajanın renoprotektif ve antilipidemik etkisinin birbirlerinden farklı düzeylerde olduğunu göstermiştir. Renoprotektif etkinin doz bağımlı olduğu ve yüksek doz statin tedavisi ile ortaya çıktığı bildirilmiştir (121). Ayrıca LDL-K düşüşü ile renoproteksiyon arasında ilişki bulunamamıştır. Hemodiyaliz hastalarında yapılan iki büyük randomize çalışmada statin tedavisinin ASKVH nedenli olay ve ölümler açısından faydası gösterilememiştir (133, 134). Bu çalışmalar hemodiyalize giren hastalarda statin tedavisinin önerilmeyişinin temel gerekçesini oluşturmaktadır. Daha sonra yayınlanan bir başka çalışmada ise evre 3A ve evre 5 KBH olgularında simvastatin ve ezetimib tedavisinin plaseboya kıyasla major aterosklerotik olay ve hemorajik olmayan inmeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını gösterilmiştir (135). Fakat bu çalışma hemodiyalize giren ve girmeyen hastalar arasında sonlanım noktası açısından fark olup olmadığını anlamak için yeterli güce sahip değildir. Statin çalışmalarının post-hoc analizleri; KBH'a sahip hastaların yüksek ASKVH risk nedeniyle statin tedavisinden daha fazla fayda göreceğini göstermektedir (136). Kronik böbrek hastalığı olgularında statin tedavisine ait meta- analizler; statin tedavisinin major KVO, KVH ve tüm nedenlere bağlı ölüm ve inme insidansında önemli ölçüde azalma sağladığını göstermektedir. Fakat normal

popülasyonla kıyaslandığında kardiyovasküler fayda görmek için daha yüksek doz statin kullanımı gerekmektedir (137,138). Evre 5 KBH olguları çok yüksek riskli olsalar da statin tedavisinden yarar göreceklere dair güçlü kanıtlar yoktur. Bu nedenle, günümüzde hemodiyalize giren ve ASKVH tanısı olmayan hastalarda statin başlanması halen önerilmemektedir (4,132).

Kronik böbrek hastalığı ve hipertrigliseridemi

FIELD çalışmasında eGFR <60 ml/dk olan hastalarda fibrat tedavisi ile kreatininin ikiye katlanma zamanında gecikme tespit edilmiştir. Fibratların KBH olgularında kardiyovasküler faydaları net değildir (139). Trigliserid >1000 mg/dL ise eGFR düzeyine göre doz modifikasyonu yapılarak fibrat tedavisi başlanabilir, TG >500mg/dL ise yaşam tarzı değişikliği ön planda düşünülmelidir (132).

Yan etki ve güvenilirlik

Statinler KBH'lı hastalarda rabdomiyoliz insidansını arttırabilir ve bu etki GFR düştükçe daha belirgindir (140). Yan etkilerin çoğu yüksek doz statin alan hastalarda gözükmektedir, bu yüzden hedeflenen LDL-K düzeyine ulaşılabilecek en düşük statin dozu kullanılmalıdır. Primer olarak karaciğerden atılan fluvastatin, atorvastatin ve pitavastatin bu grupta tercih edilebilir. Protein konvertaz subtilisin/kesin tip 9 inhibitörlerinin eGFR <30 ml/dk olan KBH hastalarında kullanımıyla ilgili yayınlanan bir çalışma yoktur.

Renal transplantasyonlu hastalarda dislipidemiye yaklaşım

Bu hasta grubunda normal popülasyona göre ASKVH nedeni ölüm ve ölümcül olmayan MI riski artmıştır (141). Renal transplantasyonlu hastalarda, fluvastatin 40-80 mg ile yapılan çalışmada KVO ve kardiyovasküler ölüm sıklığının fluvastatin kullanan grupta %35 oranında azaldığı gösterilmiştir (141). Bu olguların statin tedavisinden fayda görebileceği düşünülmekle birlikte, bu konuda yapılmış bir randomize çalışma olmaması bu önerinin gücünü zayıflatmaktadır. Siklosporin ve takrolimus CYP3A4 enzimi aracılığıyla yıkılır ve serum statin düzeylerini artırarak rabdomiyolize neden olabilirler. CYP3A4 dışı CYP ile metabolize olan rosuvastatin, pitavastatin, fluvastatin, pravastatin kullanımı transplant grubunda bu bakımdan avantajlı olabilir (24). Ezetimib, statin kullanımının riskli olduğu grupta kullanılabilir, fakat transplant hastasının kullandığı siklosporin, serum ezetimib seviyesini 2-12 kat arttırabilir (142-144). Fibratlar ise serum siklosporin düzeyini düşürebilir ayrıca miyopati riskini yükseltebilir.

TEMD Önerileri

- Hemodiyalize girmeyen evre 3-5 KBH olguları çok yüksek riskli olarak değerlendirilir. Bu hastalarda hedef LDL-K düzeyine ulaşmak için statin ya da gerekirse statin ve ezetimib kombinasyon tedavisi önerilir. Ancak bu hastalarda miyopati ve rabdomiyoliz riski yüksek olduğundan dikkatli olunmalıdır.
- Hemodiyaliz hastalarında KVH risk azaltımı için statin kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur.
- Eğer özellikle ASKVH tanısı olan bir hasta hemodiyalize girmeden önce statin ya da statin ve ezetimib kombinasyonu kullanıyorsa mevcut tedavisine diyaliz aşamasında devam edilmesi önerilir.
- Renal transplantlı olgularda da risk durumuna göre statin tedavisi düşünülebilir. Statin tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda alternatif olarak ezetimib kullanılabilir.

8.10. Kronik Karaciğer Hastalığında Dislipidemi Yönetimi

Siroz hastalarına çoğunlukla ASKVH risk faktörleri eşlik eder ve siroz komplikasyonları dışında ölümlerin en sık nedeni vasküler olaylardır (145). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı sirozda sıklıkla hipertansiyon, DM, sigara içiciliği ve dislipidemi birlikteliği vardır ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında mortalitenin en sık sebebi KVO'lardır (146). Karaciğer transplantasyonu sonrasında da pek çok olguda diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi görülür ve mortalitenin önde gelen nedeni ASKVH'tır (147-149). Bu yüzden kronik karaciğer hastalığı ve sirozlu olgularda modifiye edilebilir ASKVH risk faktörlerinin yönetimi şarttır. Günümüzde obezite pandemisinden dolayı non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığı ve anormal karaciğer fonksiyon testleriyle karşılaşma olasılığı da artmaktadır.

Kronik karaciğer hastalarında statin tedavisi

Hafif ve orta derecede karaciğer sirozunda statinlerin farmakokinetiği etkilenmez. İleri düzeyde karaciğer sirozunda ise kolesterol sentezi azaldığı için zaten statin tedavisine ihtiyaç duyulmaz (150,151). Statin tedavisine bağlı transaminazların 3 kattan fazla yükselmesi çok nadir bir durumdur (<%1), statin tedavisi başlandıktan sonra hafif geçici karaciğer enzim yüksekliği ise hastaların %2'sinde görülebilir (151,152). Statin kullananlarda transaminaz yüksekliğinin karaciğer hasarını yansıtmayıp yansıtmadığı net değildir. Toksik hepatit olgularında bilirubin seviyesinde 2 kattan fazla artış olmadan ALT, AST yüksekliğinin karaciğerde histopatolojik değişikliği yansıtmadığı gösterilmiştir (153). Statin kullanımı sonrası hafif karaciğer enzim yüksekliği gelişen olgularda doz değişikliği yapılmaksızın tedaviye devam edildiğinde karaciğer enzimlerinin normale döndüğü ya da statin kullanımı sonrası 3 kattan fazla transaminaz yüksekliği gelişip statin tedavisi kesilen hastalarda tekrar statin başlandığında karaciğer enzim yüksekliğinin tekrar etmediği gösterilmiştir (154). Ancak kronik karaciğer hastalığı olanlarda kesin statin kullanım endikasyonu varsa etkili en düşük dozun tercih edilmesi uygundur.

Statin tedavisi etkinlik çalışmaları

Kronik karaciğer hastalığında statin kullanımıyla ilgili prospektif veri günümüzde çok azdır. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda pravastatin 80 mg kullanımıyla ilgili yapılan çalışmada, pravastatin kullanımıyla plaseboya kıyasla LDL-K düzeylerinde anlamlı düşüş sağlanmış ve karaciğer enzim yüksekliği gelişmesi bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır (155). Benzer bir çalışmada ise, hafif karaciğer hastalığı olan olgularda 12 haftalık atorvastatin ve pitavastatin tedavisi etkin ve güvenilir bulunmuştur (156). Ayrıca GREACE çalışmasında KAH ve 3 kattan fazla ALT yüksekliği olan hastalarda statin tedavisi ile ASKVH nedeni olay sıklığında %68 azalma sağlandığı tespit edilmiştir (157).

Kronik karaciğer hastalıklarında diğer lipid düşürücü ilaçlar

Niasinin aralıklı salınım formülasyonu kullanımında sürekli salınım formülasyonu kullanımına göre daha az karaciğer toksitesi görülür (158). Buna rağmen niasinin potansiyel ciddi karaciğer toksitesi yapabileceği özelliği ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda kullanımıyla ilgili yeterli çalışması olmaması nedeni ile kronik karaciğer hastalığında kullanımı önerilmez. Eğer kullanılması mutlaka

gerekliyse ilk yıl 6-12 haftada bir karaciğer fonksiyon testi takibi yapılmalı, ALT, AST >3 ve bilirubin yüksekliği ve/veya bulantı kusma gibi semptomlar varsa nisain kullanımı sonlandırılmalıdır. Fibratların kullanımı kronik karaciğer hastalığında genel olarak güvenli kabul edilmektedir, hatta primer biliyer siroz tedavisinde ursodeoksikolik asit tedavisine yanıt alınamayan vakalarda 2. basamak tedavi olarak kullanılabilir (159). Ezetimibin de karaciğere direkt toksik etkisi gösterilmemiştir. Bu yöndeki vaka bildirimlerinde genellikle statin ile beraber kullanımı mevcuttur ve toksik etki daha çok statin dozuna bağlıdır. Ezetimib kullanımına bağlı akut karaciğer yetmezliği bildirilmemiştir (160). Omega-3 yağ asitlerinin ve safra asidi bağlayıcı reçinelerin kronik karaciğer hastalığında kullanımı güvenlidir (160,161). Transplant hastalarında ise immunsupresif ilaçların emilimini engelleyebileceğinden dolayı kolestramin kullanımından kaçınılmalıdır.

TEMD Önerileri

- Statin tedavisinin hafif ve orta şiddette karaciğer hastalığında güvenle kullanılabilmesine dair çalışmalar mevcuttur. Etkili en düşük doz tercih edilmelidir.
- Tedavi başlama ve tedavi hedefi bireysel risk skoruna göre belirlenmelidir.
- Kronik karaciğer hastalarında statin tedavisi başladıktan 3 ay sonra karaciğer fonksiyon testi kontrolü yapılmalıdır.
- Alanin transaminaz ve aspartat aminotransferazda 3 kattan fazla artış varsa statin tedavisine ara verilmeli ya da doz azaltımına gidilmeli ve 1 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri tekrarlanmalıdır. 1 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri normale dönmediyse altta yatan sekonder sebep araştırılmalı, tekrar statin tedavisi başlanması planlanıyorsa statin tedavisi altında yakın karaciğer fonksiyon testi takibi yapılmalıdır.
- Statin tedavisi altında ALT, AST'de 3 kattan az artış mevcut ve beraberinde bilirubin seviyesi normal, bulantı kusma yok ise tedaviye devam edilebilir. 1 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri tekrarlanmalıdır.
- Pitavastatin, pravastatin ve atorvastatin, prospektif çalışması olduğundan ön planda tercih edilebilir.
- Endikasyonu olan uygun hastalarda fibrat, ezetimib ve omega-3 yağ asitleri kullanılabilir.

8.11. Kalp Yetmezliği ve Kapak Hastalıklarında Dislipidemi Yönetimi

Kronik Kalp yetmezliği (KKY) olanlarda KVO ve ölüm sıklığı, olmayanlara göre 3-4 kat artmıştır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık tanısı olanlarda statin tedavisinin KKY gelişme riskini azalttığı hatta bu ilişkinin yoğunlaştırılmış statin tedavisi ile daha belirgin olduğu randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır (162-167). Kalp yetmezliği olgularında daha düşük LDL-K ve TG değerleri saptanır ve özellikle düşük TG seviyeleri kötü prognoz ile ilişkilidir (168,169). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda KKY'li hastalarda statin tedavisi ile beraber hastaneye yatış sıklığında azalma olduğu, MI oranında ise küçük düşüş sağlandığı gösterilse de ASKVH nedenli ölüm ve inme insidansında azalma sağlanamamıştır (168-170). Kronik kalp yetmezliği olgularında başka bir nedene bağlı statin kullanım endikasyonu yoksa statin tedavisi önerilmez, eğer KKY tanısı konduğunda statin tedavisi altında ise devam edilebilir. Protein Konvertaz Substansin/Kesin tip 9 inhibitörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda AKS sonrası ya da belirlenmiş ASKVH olan hasta grubunda PCSK9 inhibitörü kullanımıyla kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış insidansında azalma sağlanamamıştır (87, 171).

Omega-3 yağ asitleri vasküler direnci ve anjiyotensin yanıtını azaltarak, sol ventrikül hipertrofini ve diyastolik disfonksiyonu iyileştirir, aritmi insidansını düşürür (172,173). Yapılan bir çalışmada

KKY olgularında 1g/gün omega-3 yağ asidi verilen grupta TG düzeyinde anlamlı azalma olmamasına rağmen, tüm nedenlere bağlı ölüm [HR 0.91; 95.5% CI 0.833-0.998; p = 0.041] ve herhangi bir nedene bağlı hastane yatış sıklığında azalma gösterilmiştir [HR 0.92; 99% CI 0.849-0.999; p = 0.009] (174). Bu çalışmada KKY tanılı hastalarda omega-3 yağ asidi kullanımı ile gözlenen kardiyovasküler faydalar istatistiksel açıdan anlamlı olsa da risk azalışının rölâtif olarak düşük kalması nedeni ile KKY tanılı hastalarda omega-3 yağ asidi kullanımı önerisi için henüz yeterli kanıt yoktur.

Valvüler hastalıklarda statin

Aort stenozunda ASKVH sıklığı ve mortalitesi artar. Yapılan gözlemsel çalışmalarda LDL-K düzeyi ile aort stenozu ve biyoprotez kapak kalsifikasyonu arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Fakat aort stenozlu olgularda statin tedavisi ve ASKVH mortalitesi ilişkisini inceleyen çalışma yoktur ve statin tedavisi ile stenoz progresyonunun gerilediği gösterilememiştir (175,176). Aortik sklerozda ise erken dönemde KAH sıklığı artar, bu grupta primer koruma amaçlı statin tedavisinin erken dönemde başlanması faydalı olabilir (177). Romatizmal hastalıklarda gözüken mitral stenoz ve biyoprostetik kapaklarda kapak dejenerasyonunu statin tedavisi ile azaldığına dair küçük çalışmalar mevcuttur (178). Eşlik eden KAH veya başka bir endikasyon yoksa, aort stenozu tanılı hastalarda statin tedavisi önerilmez (4).

TEMĐ Önerileri

- Kronik kalp yetmezliği olgularında başka bir nedene bağlı statin kullanım endikasyonu yoksa statin tedavisi önerilmez.
- Eşlik eden KAH veya başka bir endikasyon yoksa, aort stenozu tanılı hastalarda statin tedavisi önerilmez.

8.12. İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (HIV) ile Enfekte Dislipidemi Olgularının Yönetimi

İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonunda sağ kalımı uzatan en etkili faktör anti-retroviral tedavidir. Ancak viral supresyon sağlanan hastalarda immunreaktivite devam etmekte olduğundan özellikle ASKVH gelişme riski artmaktadır (179-181). Dislipidemi HIV enfeksiyonlu hastaların %80'inde görülür (182), Miyokard infarktüsü sıklığının ise normal popülasyona göre 1.5-2 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (179,182). İnsan immün yetmezlik virus olgularında dislipideminin en önemli nedeni tedavi amacıyla kullanılan anti-retroviral tedavidir (183). Ayrıca devam etmekte olan immunreaktivite ve inflamasyon, lipodistrofi de aterosklerozu neden olur. Bu durumda statinler dislipidemi tedavisinde önerilen ilk basamak ajanlardır (4). Anti-retroviral tedavi kullanan hastalarda statin tedavisi sırasında ilaç etkileşimleri, intolerans ve anti-retroviral tedavinin etkinliğinin azalması dikkate alınmalıdır. Proteaz inhibitörleri, non-nukleozid revers transkriptaz inhibitörleri ve birçok statin CYP450 enzim sisteminde metabolize edilir. Simvastatin ve lovastatin, proteaz inhibitörü kullananlarda kontraendikedir. Atorvastatin dozu, proteaz inhibitörü kullananlarda günde 20 mg'ı aşmamalıdır. Birçok proteaz inhibitörü kullanan hastada rosuvastatin kullanımında doz azaltımına ihtiyaç vardır. Pitavastatin primer olarak CYP2C9 daha az oranda CYP2C8 yolağında glukuronidasyona uğrar (183). Proteaz inhibitörü kullananlarda pitavastatin kullanımı için kontraendikasyon yoktur ve doz azaltımı gerekmez (183). Pitavastatin 4 mg ve pravastatin 40 mg orta derecede yoğun statin tedavisidir ve etkinlik

olarak eşdeğer kabul edilmektedir (184). Bu yüzden pitavastatin ve pravastatin kullanımı HIV'li dislipidemik ve yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda ön plana çıkmaktadır. Her iki ilaç da glukoz metabolizmasına nötral etki gösterir. Yan etki nedeni ile ilaç bırakma sıklığı %4-5'dir (185). Dislipidemisi olan HIV olgularında tedavi başlama kararı ve tedavi hedefi, LDL-K düzeyine ve 10 yıllık kardiyovasküler risk skoruna göre belirlenmelidir. Ama geleneksel kardiyovasküler risk skorlama sistemleri HIV'li hastalarda valide edilmemiştir ve mevcut KVH riskini olduğundan daha düşük yansıtır. Ayrıca risk skorlama sistemine göre statin tedavisine yönetildiğinde, kardiyovasküler mortalitenin ve KVO sıklığının azaldığına dair kanıt yoktur. Eğer klinisyen statin tedavisine başlamak için hala kararsızsa; koroner arter kalsiyum skorunu risk değerlendirmesi açısından kullanabilir. İnsan immün yetmezlik virusu ile enfekte hastalarda KAH varsa statin tedavisi mutlaka önerilmelidir. İlaç etkileşiminden çekinilen hastalarda ise pitavastatin ve pravastatin tercih edilebilir. Statin tedavisini tolere edemeyen hastalarda ezetimib ikinci seçenek olarak kullanılabilir. Hipertrigliseridemi tedavisinde ise fibratlar ve omega-3 yağ asitleri tercih edilebilir.

TEMD Önerileri

- Dislipidemisi olan HIV olgularında tedavi başlama kararı ve tedavi hedefi, LDL-K düzeyine ve 10 yıllık kardiyovasküler risk skoruna göre belirlenmelidir.
- Koroner arter hastalığı varsa statin tedavisi mutlaka önerilmelidir. Tercih edilecek statinler pravastatin ve pitavastatindir.

Kaynaklar

1. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013;45(11): 1274-1283. doi: 10.1038/ng.2797.
2. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med.* 1971;75(3):471-472. doi:10.7326/0003-4819-75-3-471.
3. Weiss LA, Pan L, Abney M, et al. The sex-specific genetic architecture of quantitative traits in humans. *Nat Genet.* 2006;38(2):218-222. doi: 10.1038/ng1726.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
5. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation.* 2016;133(11):1067-1072. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791.
6. Eren MA, Gönel A, Koyuncu İ, et al. Evaluation of the Frequency of Familial Hypercholesterolemia: A Single-Center Experience. *Turk J Endocrinol Metab.* 2019;23:168-173. doi: 10.25179/tjem.2019-65855.
7. Hobbs HH, Leitersdorf E, Goldstein JL, et al. Multiple crm- mutations in familial hypercholesterolemia: evidence for 13 alleles, including four deletions. *J Clin Invest.* 1988;81(3):909-917. doi: 10.1172/JCI113402.
8. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature.* 2002;417(6890):750-754. doi: 10.1038/nature00804.
9. Schmidt RJ, Beyer TP, Bensch WR, et al. Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;370(4):634-640. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.
10. Peterson AS, Fong LG, Young SG. PCSK9 function and physiology. *J Lipid Res.* 2008;49(7):1595-1599. doi: 10.1194/jlr.cx00001-jlr200.
11. Reichlin M, Fesmire J, Quintero-Del-Rio AI, et al. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2957-2963. doi: 10.1002/art.10624.
12. Gaudet D, Méthot J, Déry S, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther.* 2013;20(4):361-369. doi:10.1038/gt.2012.43.
13. Yamamura T, Sudo H, Ishikawa K, et al. Familial type I hyperlipoproteinemia caused by apolipoprotein C-II deficiency. *Atherosclerosis.* 1979;34(1):53-65. doi: 10.1016/0021-9150(79)90106-0.

14. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJH, et al. Diagnosis of Familial Combined Hyperlipidemia Based on Lipid Phenotype Expression in 32 Families: Results of a 5-Year Follow-Up Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(2):274-282. doi: 10.1161/hq0202.104059.
15. Benet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA.* 2007;298(1):1300-1311 doi: 10.1001/jama.298.11.1300.
16. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261(5123):921-923. doi: 10.1126/science.8346443.
17. Young SG, Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev.* 2013;27(5):459-484. doi: 10.1101/gad.209296.112.
18. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, et al. Autoantibodies against GPIHBP1 as a cause of hypertriglyceridemia. *N Eng J Med.* 2017;376(17):1647-1658. doi: 10.1056/NEJMoa1611930.
19. Gonzales JC, Gordts PL, Foley EM, et al. Apolipoproteins E and AV mediate lipoprotein clearance by hepatic proteoglycans. *J Clin Invest.* 2013;123(6):2742-2751. doi: 10.1172/JCI67398.
20. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Eng J Med.* 2014;371(23):2200-2206. doi: 10.1056/NEJMoa1400284.
21. Hato T, Tabata M, Oike Y. The role of angiopoietin-like proteins in angiogenesis and metabolism. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(1):6-14. doi: 10.1016/j.tcm.2007.10.003.
22. Shan L, Yu XC, Liu Z, et al. The angiopoietin-like proteins ANGPTL3 and ANGPTL4 inhibit lipoprotein lipase activity through distinct mechanisms. *J Biol Chem.* 2009;284(3):1419-1424. doi: 10.1074/jbc.M808477200.
23. Dimick SM, Sallee B, Asztalos BF, et al. A kindred with fish eye disease, corneal opacities, marked high-density lipoprotein deficiency, and statin therapy. *J Clin Lipidol.* 2014;8(2):223-230. doi: 10.1016/j.jacl.2013.11.005.
24. Garuti R, Jones C, Li WP, et al. The modular adaptor protein autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) promotes low density lipoprotein receptor clustering into clathrin-coated pits. *J Biol Chem.* 2005;280(49):40996-41004. doi: 10.1074/jbc.M509394200.
25. Chatterjee C, Sparks DL. Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *Am J Pathol.* 2011;178(4):1429-1433. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.12.050.
26. Brown RJ, Gauthier A, Parks RJ, et al. Severe hypoalphalipoproteinemia in mice expressing human hepatic lipase deficient in binding to heparan sulfate proteoglycan. *J Biol Chem.* 2004;279(41):42403-42409. doi: 10.1074/jbc.M407748200.
27. Pajukanta P, Nuotio I, Terwilliger JD, et al. Linkage of familial combined hyperlipidaemia to chromosome 1q21-q23. *Nat Genet.* 1998;18(4):369-373. doi: 10.1038/ng0498-369.
28. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet.* 2004;36(4):371-376. doi: 10.1038/ng1320.
29. Weissglas-Volkov D, Aguilar-Salinas CA, Sinsheimer JS, et al. Investigation of variants identified in caucasian genome-wide association studies for plasma high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides levels in Mexican dyslipidemic study samples. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(1):31-38. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.908004.
30. Warden CH, Daluiski A, Bu X, et al. Evidence for linkage of the apolipoprotein A-II locus to plasma apolipoprotein A-II and free fatty acid levels in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(22): 10886-10890. doi: 10.1073/pnas.90.22.10886.
31. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Eng J Med.* 1998;338(2):86-93. doi: 10.1056/NEJM199801083380203.
32. Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, et al. The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride metabolism. *Nat Med.* 2011;17(7):812-815. doi: 10.1038/nm.2347.
33. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J.* 2012;33(5):562-563. doi: 10.1093/eurheartj/ehr364.
34. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393(10170):407-415. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-31951.
35. Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, et al. National trends in statin use and expenditures in the US adult population from 2002 to 2013: insights from the medical expenditure panel survey. *JAMA Cardiol.* 2017;2(1):56-65. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4700.
36. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized

- trial. *Ann Intern Med.* 2010;152(8):488-496, W174. doi: 10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00005.
37. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA.* 1998;279(20):1615-1622. doi: 10.1001/jama.279.20.1615.
 38. Savarese G, Gotto Jr AM, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(22):2090-2099. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.069.
 39. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9346):1623-1630. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x.
 40. Deedwania P, Stone PH, Merz CNB, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation.* 2007;115(6):700-707. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.654756.
 41. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
 42. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation.* 1997;96(12):4211-4218. doi: 10.1161/01.cir.96.12.4211.
 43. Lavie CJ. Treatment of hyperlipidemia in elderly persons with exercise training, nonpharmacologic therapy, and drug combinations. *Am J Geriatr Cardiol.* 2004;13(1):29-33. PMID: 15133427
 44. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(10059):2532-2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
 45. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
 46. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of ldl-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9976):1397-1405. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
 47. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation Of Statins in Routine Care Settings: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):526-534. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.
 48. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild To Moderate Muscular Symptoms With High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients--The PRIMO Study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2005;19(6):403-414. doi: 10.1007/s10557-005-5686-z.
 49. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, et al. Intolerance To Statins: Mechanisms And Management. *Diabetes Care.* 2013;36(2):S325-330. doi: 10.2337/dcS13-2038.
 50. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added To Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
 51. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, et al. Favourable Effects Of Fenofibrate On Lipids And Cardiovascular Disease In Women With Type 2 Diabetes: Results From The Fenofibrate Intervention And Event Lowering In Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia.* 2014;57(11):2296-2303. doi: 10.1007/s00125-014-3344-3.
 52. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy And Safety Of Evolocumab In Reducing Lipids And Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1500-1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
 53. Shufelt CL, Merz CNB. Contraceptive Hormone Use And Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(3):221-231. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.042.
 54. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen Plus Progestin And The Risk Of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* 2003;349(6):523-534. doi: 10.1056/NEJMoa030808.
 55. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):482.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.032.
 56. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(1):S47-51. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600984.
 57. Goldberg AS, Hegele RA. Severe Hypertriglyceridemia in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2589-96. doi: 10.1210/jc.2012-1250.
 58. Vrijkotte TG, Krukziener N, Hutten BA, et al. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3917-3925. doi: 10.1210/jc.2012-1295.

59. DeRuiter MC, Alkemade FE, Gittenberger-de Groot AC, et al. Maternal transmission of risk for atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(4):333-337. doi: 10.1097/MOL.0b013e328304b670.
60. Blaha M, Lanska M, Blaha V, et al. Pregnancy in homozygous familial hypercholesterolemia – Importance of LDL-apheresis. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:134-139. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.024.
61. Wild R, Weedon EA, Wilson D. Dyslipidemia in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(1):55-63. doi: 10.1016/j.ecl.2015.09.004.
62. Sun Y, Fan C, Wang S. Clinical analysis of 16 patients with acute pancreatitis in the third trimester of pregnancy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(8):1696-1701.
63. Russi G. Severe dyslipidemia in pregnancy: The role of therapeutic apheresis. *Transfus Apher Sci* 2015;53(3):283-287. doi: 10.1016/j.transci.2015.11.008.
64. Schwarz EB, Nothnagle M. The maternal health benefits of breastfeeding. *Am Fam Physician.* 2015;91(9):603-604.
65. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128 (5):S213-56. doi: 10.1542/peds.2009-2107C.
66. Stephen R Daniels. Pediatric guidelines for dyslipidemia. *J Clin Lipidol.* 2015;9(5):S5-S10. doi: 10.1016/j.jacl.2015.03.105.
67. Ornella Guardamagna, Paola Cagliero Francesca Abello. Management of Inherited Atherogenic Dyslipidemias in Children. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2013;17:150-161. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2012.01146.x>.
68. Frances R, Zappalla DO, Samuel S.Gidding. Lipid Management in Children. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2009;38(1):171-183. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.11.006>.
69. Daniels, Stephen R. Management of hyperlipidemia in pediatrics. *Current Opinion in Cardiology.* 2012;27(2):92-97. doi: 10.1097/HCO.0b013e32834fea6c.
70. US Preventive Services Task Force. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;316(6):625-633. doi:10.1001/jama.2016.9852.
71. Terry A.Jacobson, Kevin C.Maki, Carl E.Orringer, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J. Clin. Lipidol.* 2015;9(6):S1-S122.el. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.09.002>
72. Casey Elkins, Sharon Fruh, Loretta Jones, Katherine Bydalek. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *J Pediatr Health Care.* 2019;33(4):494-504. doi: 10.1016/j.pedhc.2019.02.009.
73. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st Edition. Elsevier, 2020;p:758-766. ISBN Number: 9780323529501.
74. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-7154. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
75. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-2267. doi: 10.1056/NEJMoa1107579.
76. Resnick HE, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med.* 2002;53:245-267. doi: 10.1146/annurev.med.53.082901.103904.
77. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;239(4):229-234. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
78. Kuusisto J, Laakso M. Update on type 2 diabetes as a cardiovascular disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(2):331. doi: 10.1007/s11886-012-0331-5.
79. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation.* 2014;23;130(13):1110-1130. doi: 10.1161/CIR.0000000000000034.
80. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism.* 2014;63(12):1469-1479. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.010.
81. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jun;27(6):1496-1504. doi: 10.2337/diacare.27.6.1496.
82. Morgantini C, Natali A, Boldrini B, et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of HDLs are impaired in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2011 Oct;60(10):2617-2623. doi: 10.2337/db11-0378.
83. Kenneth R Feingold, Bradley Anawalt, Alison Boyce, et al. Diabetes and Dyslipidemia. *Endotext [Internet].* PMID: 25905160 Bookshelf ID: NBK278943

84. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
85. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S86–S104. <https://doi.org/10.2337/dc18-S009>.
86. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571-1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950.
87. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
88. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941-950. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30313-3.
89. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):618-628. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5.
90. A Keech, R J Simes, P Barter, J Best, R Scott, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9500):1849-1861. doi:10.1016/S01406736(05)67667-2.
91. Deepak L. Bhatt, P. Gabriel Steg, M.D, Michael Miller, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380:11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
92. Ganda OP, Mitri J. Current Consensus and Controversies in Guidelines for Lipid and Hypertension Management in Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 01 Nov 2016, 18(11):114. doi: 10.1007/s11886-016-0790-1
93. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl*. 2015 Sep;19:1-12. doi: 10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
94. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2):1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL.
95. Cesur M. Kollajenözlerde Dislipidemi. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*. 2018;11(1):111-114.
96. Cesur M, Ozbalkan Z, Temel MA, et al. Ethnicity may be a reason for lipid changes and high Lp(a) levels in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(3):355-361. doi: 10.1007/s10067-006-0303-5.
97. Ozbalkan Z, Efe C, Cesur M, et al. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):377-382. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.035.
98. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
99. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
100. Song P, Rudan D, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e1020–e1030. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30255-4.
101. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(4):CD000123. doi: 10.1002/14651858.CD000123.pub2.
102. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167–1176. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.013.

103. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137(4):338-350. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
104. Beckman JA, Duncan MS, Damrauer SM, et al. Microvascular disease, peripheral artery disease and amputation. *Circulation*. 2019;140(6):449-458. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040672.
105. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2864-2872. doi: 10.1093/eurheartj/ehu080.
106. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007;45(4):645-654. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.054.
107. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355.
108. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):453-463. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4.
109. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, et al. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(8):1107-1109. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.05.070.
110. Chew EY, Klein ML, Ferris 3rd FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1079-1084. doi: 10.1001/archoph.1996.01100140281004.
111. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233-244. doi: 10.1056/NEJMoa1001288.
112. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687-1697. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61607-9.
113. Golledge J, Muller J, Daugherty A, et al. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2605-2613. doi: 10.1161/01.ATV.0000245819.32762.cb.
114. Durazzo AES, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004;39(5):967-975. doi: 10.1016/j.jvs.2004.01.004.
115. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(10):980-989. doi: 10.1056/NEJMoa0808207.
116. Takagi H, Matsui M, Umemoto T. A meta-analysis of clinical studies of statins for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. *J Vasc Surg*. 2010;52(6):1675-1681. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.082.
117. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; And Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526.
118. Vashist A, Heller EN, Brown Jr EJ, et al. Renal artery stenosis: a cardiovascular perspective. *Am Heart J*. 2002;143(4):559-564. doi: 10.1067/mhj.2002.120769.
119. Hackam DG, Wu F, Li P, et al. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2011;32(5):598-610. doi: 10.1093/eurheartj/ehq452.
120. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
121. Sanguankee A, Upala S, Cheungpasitporn W, et al. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132970. doi: 10.1371/journal.pone.0132970.
122. Zoja C, Corna D, Rottoli D, et al. Effect of combining ACE inhibitor and statin in severe experimental nephropathy. *Kidney Int*. 2002;61(5):1635-1645. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00332.x.

123. Nikolic D, Banach M, Nikfar S, et al. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5437-5447. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.060.
124. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(3):S142-156. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820472.
125. Krane V, Winkler K, Drechsler C, et al. Association of LDL Cholesterol and Inflammation With Cardiovascular Events and Mortality in Hemodialysis Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):902-911. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.06.029.
126. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association Between Cholesterol Level and Mortality in Dialysis Patients: Role of Inflammation and Malnutrition. *JAMA.* 2004;291(4):451-459. doi: 10.1001/jama.291.4.451.
127. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6):979-986. doi: 10.1681/ASN.2012080870.
128. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-1309. doi: 10.1038/ki.2014.31.
129. Rysz J, Gluba-Brzozka A, Banach M, et al. Should we use statins in all patients with chronic kidney disease without dialysis therapy? The current state of knowledge. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(5):805-813. doi: 10.1007/s11255-015-0937-9.
130. Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, et al. Statins can improve proteinuria and glomerular filtration rate loss in chronic kidney disease patients, further reducing cardiovascular risk. Fact or fiction? *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(10):1449-1461. doi: 10.1517/14656566.2015.1053464.
131. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation.* 1997;95(5):1126-1131. doi: 10.1161/01.cir.95.5.1126.
132. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis* 2015;65(3):354-366. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.10.005.
133. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-248. doi: 10.1056/NEJMoa043545.
134. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177.
135. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010;160(5):785-794.e10. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.012.
136. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):263-275. doi: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007.
137. De Rango P, Parente B, Farchioni L, et al. Effect of statins on survival in patients undergoing dialysis access for end-stage renal disease. *Semin Vasc Surg.* 2016;29(4):198-205. doi: 10.1053/j.semvasc.2017.03.001.
138. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res.* 2013;72:35-44. doi: 10.1016/j.phrs.2013.03.007.
139. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-1861. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
140. Erickson KF, Japa S, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1250-1258. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.034.
141. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2024-2031. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13638-0.
142. Page 2nd RL, Miller GG, Lindenfeld JA. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation.* 2005;111(2):230-239. doi: 10.1161/01.CIR.0000151805.86933.35.
143. Almutairi F, Peterson TC, Molinari M, et al. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transpl.* 2009;15(5):504-508. doi: 10.1002/lt.21710.
144. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, et al. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation.* 2009;87(5):771-775. doi: 10.1097/TP.0b013e318198d7d0.

145. Sorensen HT, Thulstrup AM, Mellemkjar L, et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(1):88-93. doi: 10.1016/s0895-4356(02)00531-0.
146. Vanwagner LB, Bhawe M, Te HS, et al. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology.* 2012;56(5):1741-1750. doi: 10.1002/hep.25855.
147. Neal DAJ, Tom BDM, Luan J, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation.* 2004;77(1):93-99. doi: 10.1097/01.TP.0000100685.70064.90.
148. Oufroukhi L, Kamar N, Muscari F, et al. Predictive factors for posttransplant diabetes mellitus within one year of liver transplantation. *Transplantation.* 2008;85(10):1436-1442. doi: 10.1097/TP.0b013e31816f1b7c.
149. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl.* 2001;7(9):811-815. doi: 10.1053/jlts.2001.27084.
150. Simonson SG, Martin PD, Mitchell P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosuvastatin in subjects with hepatic impairment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58(10):669-675. doi: 10.1007/s00228-002-0541-7.
151. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, et al. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):77C-81C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.014.
152. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology.* 2005;41(4):690-695. doi: 10.1002/hep.20671.
153. Tzefos M, Olin JL. 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy. *J Clin Lipidol.* 2011;5(6):450-459. doi: 10.1016/j.jacl.2011.06.013.
154. Riley P, Al Bakir M, O'Donohue J, et al. Prescribing statins to patients with nonalcoholic fatty liver disease: real cardiovascular benefits outweigh theoretical hepatotoxic risk. *Cardiovasc Ther.* 2009;27(3):216-220. doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00088.x.
155. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology.* 2007;46(5):1453-1463. doi: 10.1002/hep.21848.
156. Han KH, Rha SW, Kang H-J, et al. Evaluation of short-term safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients with elevated serum alanine transaminase concentrations: PITCH study (PITavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage). *J Clin Lipidol.* 2012;6(4):340-351. doi: 10.1016/j.jacl.2012.01.009.
157. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010;376(9756):1916-1922. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X.
158. Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, et al. Efficacy and safety of an extended release niacin (Niaspan): a long-term study. *Am J Cardiol.* 1998;82(12A):74U-81U. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00731-0.
159. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety Considerations with Fibrate Therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99(6A):3C-18C. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.016.
160. Jacobson TA, Armani A, McKenney JM, et al. Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. *Am J Cardiol.* 2007;99(6A):47C-55C. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.022.
161. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99(6A):35C-43C. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.020.
162. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339(19):1349-1357. doi: 10.1056/NEJM199811053391902.
163. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail.* 1997;3(4):249-254. doi: 10.1016/s1071-9164(97)90022-1.
164. Khush KK, Waters DD, Bittner V, et al. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation.* 2007;115(5):576-583. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.625574.
165. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2248-2261. doi: 10.1056/NEJMoa0706201.
166. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001-1009. doi: 10.1056/NEJM199610033351401.

167. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2326-2331. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.034.
168. Florkowski CM, Molyneux SL, George PM. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1301. doi: 10.1056/NEJMc073536.
169. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1231-1239. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
170. Rogers JK, Jhund PS, Perez A-C, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2014;2(3):289-297. doi: 10.1016/j.jchf.2013.12.007.
171. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
172. London B, Albert C, Anderson ME, et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation.* 2007;116(10):e320-335. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.712984.
173. Raitt MH, Connor WE, Morris C, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(23):2884-2891. doi: 10.1001/jama.293.23.2884.
174. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1223-1230. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
175. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 2009;359(13):1343-1356. doi: 10.1056/NEJMoa0804602.
176. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2389-2397. doi: 10.1056/NEJMoa043876.
177. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, et al. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e001111. doi: 10.1161/JAHA.114.001111.
178. Antonini-Canterin F, Moura LM, Enache R, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitors on the long-term progression of rheumatic mitral valve disease. *Circulation.* 2010;121(19):2130-2136. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891598.
179. Roever L, Resende ES, Diniz ALD, et al. Statins in adult patients with HIV: Protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(15):e01116. doi: 10.1097/MD.00000000000010116.
180. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet.* 2014;384(9939):258-271. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60164-1.
181. Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, et al. Trends in Cardiovascular Disease Mortality Among Persons With HIV in New York City, 2001–2012. *Clin Infect Dis.* 2016;63(8):1122-1129. doi: 10.1093/cid/ciw470.
182. Buchacz K, Baker RK, Palella Jr FJ, et al. Disparities in prevalence of key chronic diseases by gender and race/ethnicity among antiretroviral-treated HIV-infected adults in the US. *Antivir Ther.* 2013;18(1):65-75. doi: 10.3851/IMP2450.
183. Myerson M, Malvestutto C, Aberg JA. Management of lipid disorders in patients living with HIV. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(9):957-974. doi: 10.1002/jcph.473.
184. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol.* 2015;9(6 Suppl):S1-122.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2015.09.002.
185. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, et al. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial. *Lancet HIV.* 2017;4(7):e284-e294. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30075-9.

HİPERTRİGLİSERİDEMİ OLGUSUNA YAKLAŞIM

Trigliserid hidrolizi ile açığa çıkan yağ asitleri kaslarda enerji kaynağı olarak kullanılır, fazlası ise yağ dokusunda depolanır. Trigliseridler vücudumuzun temel enerji kaynaklarından biridir, ancak yüksek TG düzeyleri; artmış ASKVH, hepatik steatoz ve pankreatit riski ile ilişkilidir. Hipertrigliseridemi ile aterosklerotik hastalıkların ilişkisi yönünden güçlü kanıtlar vardır (1-4). Yüksek TG düzeyleri kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız belirleyicisidir (5, 6). Ayrıca HTG olgularında yağlı karaciğer hastalığı ve pankreatit riskinde artış söz konusudur. Trigliserid ve ASKVH ilişkisi, TG moleküllerinin direkt aterom plağında yer almasından çok, artık-kalıntı lipoproteinler aracılığı ile ve TG aracılı inflamasyon nedeniyle olmaktadır (7).

Hipertrigliseridemi genellikle asemptomatik seyreden bir durumdur. Olgularda görülen yakınmalar genellikle HTG'ye neden olan klinik tablolar ile ilişkilidir. Ailesel HTG olgularında ksantomlar veya ksantelezmalar tespit edilebilir. Trigliserid düzeyleri şiddetli düzeyde yüksek olan olgularda ise pankreatit riski mevcuttur (8). Hafif-orta dereceli HTG olgularının tedavisi genellikle sorun yaratmazken orta-ağır HTG tedavisi hem hasta hem de hekim için zorlu bir süreç olabilir. Bu nedenle, öncelikle HTG tanısının doğruluğundan emin olmak, HTG'ye neden olacak sekonder nedenleri dışlamak ve nihayetinde de yaşam biçimi değişikliklerini ve gerekirse tıbbi tedaviyi bilinçli olarak uygulamak gereklidir.

9.1. Tanı Doğruluğunun Tespiti

Sağlıklı bir yetişkinde normal TG düzeyleri <150 mg/dL olarak tanımlanır. Ancak yapılan çalışmalar her 3 kişiden birisinde TG düzeylerinin >150 mg/dL olduğunu göstermektedir (9). Ülkemizde de bu oran %35 olarak bildirilmiştir (10). Pratikte TG düzeyleri 150-499 mg/dL arasıdaysa hafif HTG, 500-1000 mg/dL arasında orta HTG ve >1000 mg/dL olması durumunda şiddetli HTG varlığından söz edilir.

Obeziteli bireylerde, tip 2 diyabetli hastalarda, TG düzeylerini arttırdığı bilinen ilaç kullanan ve önemli miktarda alkol tüketen olgularda lipid profilinin 8-12 saatlik açlık sonrası ölçülmesi önem taşır. Ancak son yıllarda, tokluk değerlerinin de açlık değerleri kadar tutarlı sonuçlar verdiği ve KAH riskini açlık TG değerlerine göre daha güçlü bir şekilde öngördüğü bildirilmiştir (1,11). Bu bilgiler ışığında toklukta ölçülen TG düzeylerinin <175 mg/dL olması normaldir (12). Eğer tokluk TG düzeyi >440 mg/dL bulunursa lipid profili ölçümünü aç olarak tekrarlamak gerekir. Ayrıca, besinler dışında da pek çok faktörün plazma lipidlerinde değişkenliklere neden olabileceğini unutmamak gerekir. Bu nedenle, eğer bir hastada TG yüksekliği tedavi başlanacak kadar fazlaysa ölçümü mutlaka en az bir defa daha ve aç olarak tekrarlamak uygundur.

9.2. Sekonder Nedenlerin Dışlanması

Bir olguda HTG saptandığında öncelikle sekonder nedenler açısından değerlendirme önerilir. Eğer sekonder bir neden saptanırsa öncelikle bu nedenin tedavisine odaklanmalıdır. Sekonder

bir neden tespit edilemezse hastada primer (ailesel) dislipidemi olduğu düşünülebilir (**Tablo 1**). Trigliserid metabolizmasındaki pek çok genetik kusur, primer HTG'den sorumlu olabilir.

Tablo 1. Primer ve sekonder HTG nedenleri

Primer HTG nedenleri	Sekonder HTG nedenleri
LPL eksikliği	Obezite
Anti lipoprotein lipaz antikor	Tip 2 DM
Apo C2 eksikliği	Kronik böbrek yetmezliği
Apo C3 aşırı yapımı	Gebelik
LCAT mutasyonu	Aşırı alkol kullanımı
Apo E mutasyonu	Hipotiroidi
ANGPTL3 aşırı yapımı	Antihipertansif ilaçlardan karvedilol dışındaki β -adrenerjik blokerler ve yüksek doz tiazid diüretikler
GPIHBP1'e karşı antikor ya da eksikliği	Kortikosteroid tedavisi ya da endojen kortizol artışına sebep olabilecek aşırı stress durumları ya da Cushing Sendromu
Apo A5 mutasyonu	Östrojen tedavisi, oral kontraseptif ilaçlar
LMF1 mutasyonu	HIV enfeksiyonunda kullanılan proteaz inhibitörleri
	Lipodistrofi sendromları
	Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Gaucher hastalığı, progeria (Werner sendromu), glikojen depo hastalıkları, monoklonal gamapatiler
	Sepsis
	Diğer ilaçlar: tamoksifen, isotretinoin, safra asidi bağlayıcı reçineler, siklosporin, fenotiazinler, ikinci kuşak antipsikotikler

ANGPTL3: Anjiyopietin benzeri protein 3; DM: Diabetes Mellitus; GPIHBP1: Glikozilfosfatidilinozitol bağlı yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein 1; HIV: insan immün yetmezlik virüsü; LCAT: Lesitin kolesterol açıl transferaz; LMF1: Lipaz maturasyon faktör 1; LPL: Lipoprotein lipaz

9.3. Genetik Nedenler

Trigliserid metabolizmasındaki pek çok genetik kusur, yüksek ve ciddi yüksek TG seviyelerine neden olarak primer HTG'den sorumlu olabilir (**Tablo 1**). Tanı anındaki TG düzeyi göz önünde tutularak ciddi HTG olgularında öncelikle sekonder nedenler dışlandıktan sonra primer nedenler için genetik inceleme yapılabilir. Primer HTG'ler, az bir kısmı oluştursa da ciddi HTG olgularında öncelikle düşünölmeli ve aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.

Tanımlanmış genetik mutasyonlar, LPL, Apo C2, Apo A5, Apo E, LCAT, LMF1, GPIHBP1, ANGPTL3 ve Apo C3 mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar ŞM yıkım basamaklarını engellemekte, hiperşilomikronemi ve HTG'ye neden olmaktadır (13-15). Apolipoprotein A5, Apo E, ANGPTL3 ve Apo C3 mutasyonları OD, diğerler OR kalıtılmaktadır. OR mutasyonlardaki taşıyıcılar, orta derecede TG yüksekliği ve yine artmış ASKVH ve pankreatit riski taşırlar (16). Lipoprotein lipaz enzim aktivitesini inhibe eden ANGPTL3 ve Apo C3 mutasyonları fonksiyon kazanımı, diğerleri fonksiyon kaybı sonucunda kliniğe yansrlar.

İndeks vakanın tanımlanması sonrasında etkilenen diğer bireylerin komorbidite gelişmeden tanınması erken ve doğru tedavi için yol gösterir.

9.4. Tedavide Öncelikli Yaklaşımlar

Hipertrigliseridemide tıbbi beslenme tedavisi

Hipertrigliseridemi çoğu defa potansiyel olarak düzeltilebilir bir neden yüzünden şiddetlenir. Bu yüzden bir HTG olgusunda yaşam tarzı yönetimi pek çok defa etkili olur. Obeziteli olgularda ağırlık kontrolü, konsantr şeker ve alkolden kaçınılması ve aerobik egzersizde artış, TG düzeylerini arttıran ilaçlardan kaçınmak ve diyabetlilerde iyi glisemik kontrol TG düzeylerini etkin biçimde düşürür. Bir HTG olgusuna ilaç tedavisi başlansa da başlanmasa da yaşam tarzı değişikliği mutlaka gerektiği gibi yerine getirilmelidir.

Hipertrigliseridemi olgusunda uygulanacak tıbbi beslenme tedavisi HTG şiddetine göre değişiklik gösterebilir. Hafif ve orta düzeydeki HTG olgularında kalori kısıtlaması ve ağırlık kontrolü esasına dayanan ve fazla karbonhidrat alımının kısıtlandığı, konsantr şeker ve fruktoz alımının engellenmediği bir beslenme biçimi esastır. Karaciğerde TG üretiminin esas nedeni diyetle alınan yağlar değil karbonhidratlardır. Böyle olgularda rafine karbonhidrat, meyve suyu gibi glisemik indeksi yüksek besinlerin kısıtlanması, yüksek miktarda omega-3 yağ asitleri içeren balıkların tüketimi ve aerobik egzersiz yapmak tıbbi beslenme tedavisinin temelini oluşturur.

Şiddetli HTG olgularında ise günlük yağ alımında ciddi kısıtlamaya gidilmesi gerekir. Bu durumda katı bir uygulama ile toplam yağ oranı günlük kalorisinin %10-15'inden az olmalıdır (yaklaşık 20-40 g/gün). Ortalama bir batı diyetinde günlük yağ alımının 100-120 mg olduğu hatırlanırsa, kısıtlamanın boyutu daha iyi anlaşılacaktır. Bu olgularda yağ olarak ŞM'lerle taşınmadan portal dolaşıma direkt geçen kısa-orta zincirli yağ asitleri tercih edilmelidir (7). Orta zincirli yağ asitleri, uzun zincirli yağ asitlerinden farklı olarak karnitinle bağımsız mitokondriye girip β -oksidasyonda yakıt olarak kullanılırlar. Bu sayede, LPL eksikliğinin neden olduğu HTG olgularında, diyete orta zincirli yağ asitlerinin eklenmesi TG düzeylerinde düşüş sağlar (17). Ayrıca orta zincirli yağ asitlerinin, postprandiyal HTG'ye bağlı pankreatit gelişme riskine karşı koruyucu etkisinin olduğu da belirtilmiştir. Orta zincirli yağ asitleri sıvı şekilde içecekler veya salata gibi pişirilmeden yenilen yiyecekler üzerinde kullanılarak esansiyel yağ asidi ihtiyacını karşılar. Hindistan cevizi ve ürünleri doğal bir orta zincirli yağ asidi kaynağıdır. Ancak yağ alımı açısından bu kadar kısıtlayıcı kurallara uymak zor olabilir, gerekli durumlarda hastaneye yatış düşünülebilir. Yağ kısıtlayıcı diyetle yeterli kalori alınmaması kilo kaybı sağlayabilir.

Aşırı yağ kısıtlanması karbonhidrat alımında artışa neden olarak paradoksal olarak açlık TG değerinin yükselmesine sebep olabilir. Bu olgularda glisemik indeksi düşük karbonhidratların seçilmesi ve lif alımının artırılması uygun bir yaklaşımdır. Şiddetli HTG olgularının sağlıklı beslenmesinin sağlanabilmesi için uzman diyetisyen kontrolü ve yakın takibi önemlidir.

Hipertrigliseridemide ilaç tedavisi

Bir HTG olgusunda tedavinin temel hedefleri ASKVH, hepatik steatoz ve pankreatit gelişmesini önlemektir. Bu amaçla fibratlar, niasin, omega-3 yağ asitleri ve statinler tek başlarına veya kombine

olarak kullanılabilirler. Tedavide ilaç tercihlerini belirleyen faktörler TG düzeyinin ne kadar yüksek olduğu, eşlik eden hastalıklar ve risk faktörleridir.

Hipertrigliseridemili olgularda TG >500 mg/dL'de ilk sırada kullanılması önerilen ilaçlar fibratlardır. Fibratlar, mevcut tedavi seçenekleri içinde etkisi en güçlü olan ajanlardır. Hem açlık hem de postprandiyal TG düzeylerini düşürmede etkindirler. Özellikle düşük HDL-K ve yüksek TG değerlerine sahip aterosklerotik dislipidemili hastalarda olumlu etkileri daha belirgindir. Fibratların etkisi 2 hafta içinde başlar ve 6-8 hafta içinde maksimal düzeye ulaşır. Bu nedenle fibrat tedavisine yanıt açısından hastaların tedavi başladıktan 6-8 hafta sonra değerlendirilmeleri uygun olacaktır. Yeterli TG düşüşü sağlanamayan olgularda tedaviye omega-3 yağ asitleri ve/veya niacin eklenmesi düşünülebilir. Omega-3 yağ asitleri, 2-4 g/gün dozunda TG düzeylerinde yaklaşık %25-30 düşme sağlarlar, 2 g'dan daha düşük dozlar HTG tedavisinde uygun değildir. Yağlı yemekle birlikte alınması gerekmez ve pankreatik enzim aktivitesine gerek duymaz (18). Yakın dönemde FDA onayı olarak kullanıma giren ikozapent etil ise (bir EPA türevi) 2x2 gr/gün dozunda yüksek KVH riski olan bireylerde statin tedavisine ek olarak lipid düşürücü tedavide önerilmektedir (15, 19).

Nikotinic asit 2 g/gün dozunda HDL-K'yı %25 arttırırken, TG'leri %20-40, LDL-K'yı da %15-18 azaltmaktadır. Yine bu dozda Lp(a) seviyelerini %30' kadar düşürür. Niasin, etkin bir lipid düşürücü olmasına karşın, yan etkileri nedeniyle ilk tedavi yaklaşımı olarak kullanılmaz. Akut pankreatit atağı geçiren şiddetli HTG olgularında tedavi amacıyla yapılacak bir başka uygulama da plazmaferezdir.

Hafif ve orta düzeydeki HTG olgularında, sağlıklı yaşam biçimine ve uygun tıbbi beslenme tedavisine karşın TG >200 mg/dL olan, yüksek ASKVH riskli olgularda ilaç tedavisi düşünülmelidir (7). Bu olgularda tedavinin temel amacı ASKVH gelişmesini önlemek olduğu için, etkinliği en iyi bilinen ilaçlar olan statinler öncelikle tercih edilmelidirler. Statinler TG düzeylerinde %10-20 oranında düşme sağlarlar. Potent statinlerin (rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin) TG düşürücü etkileri daha fazladır. Statin tedavisine karşın TG >200 mg/dl ve HDL<40 mg/dL olan yüksek riskli hastalarda statin tedavisine fenofibrat eklenebilir (20, 21).

Apolipoprotein C3'te fonksiyon kazanımı mutasyonu yüksek apo C3 seviyeleri ile HTG'ye neden olurken fonksiyon kaybı sağlayacak Apo C3 antisense oligonükleotid olan volanesorsen düşük TG seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (22). Yeni bir tedavi modalitesi olma yolunda çalışmalar sürmektedir.

Yine ANGPTL3 eksikliğinin ASKVH'tan koruyucu olduğunu gösteren çalışmalardan sonra ANGPTL3 antikoru olan evinacumab tedavi amaçlı geliştirilmiş, çalışmalar devam etmektedir (23). IONIS-ANGPTL3-LRx antisense oligonükleotid de benzer şekilde ANGPTL3 seviyelerini düşürmekte ve TG düzeyleri azalmaktadır (24).

9.5. Tedavi Hedefleri

Şiddetli HTG olgularında tedavi hedeflerini belirlememizi sağlayacak randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Bu olgularda öncelikli hedef pankreatit riskini azaltmak olduğundan, TG düzeyinin <500 mg/dL olmasını sağlamak uygun olacaktır. Çünkü TG <500 mg/dL altında

olan olgularda pankreatit riski çok düşüktür. Hafif ve orta düzeydeki HTG olgularında ise tedavi hedeflerini non-HDL-K düzeylerine göre belirlemek uygundur. Bu olgular için non-HDL-K hedefleri Bölüm 4 Tablo 5'de belirtilmiştir (15).

9.6. Hipertrigliseridemiye Bağlı Pankreatite Yaklaşım

Hipertrigliseridemi akut pankreatitin sık görülen (%1-14) nedenlerinden birisidir (25-27). Hipertrigliseridemi olgusunda serbest yağ asitlerinin neden olduğu lipotoksistenin şimik pankreatite yol açtığı düşünülür. Pankreatit riski TG düzeyleri ile ilişkilidir. TG <500 mg/dL olduğunda pankreatit riski çok düşüktür. Ancak TG düzeyleri >1000 mg/dL olduğunda pankreatit riski %5, >2000 mg/dL olduğunda ise %10-20 civarındadır (28). Pankreatit oluşturabilecek TG değerleri her olguda mutlak olmamakla birlikte takip açısından yol göstericidir. Hipertrigliseridemi nedeniyle pankreatit gelişen olgularda klinik tablo diğer pankreatitlerden farklı değildir. Bu olgularda lipaz düzeyleri normalin 3 katından daha yüksektir, ancak hipersilomikronemi nedeni ile amilaz serumda normal ölçülebilir. Tipik bir pankreatitin şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma ile seyreden klinik tablosuna ilave olarak HTG olgularında eruptif ksantomlar, ksantelezma, lipemia retinalis ve yağlı karaciğere bağlı hepatosplenomegali bulunabilir. Ayrıca, obezite, kontrolsüz diyabet, aşırı alkol alımı, daha önce kendisinde veya ailesinde HTG tespit edilmiş olması bu olgularda önemli ayırıcı özelliklerdir. Hipertrigliseridemi nedeniyle gelişen akut pankreatitlerde genellikle TG düzeyleri >1000 mg/dLdir.

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit yaşayan bir olguda öncelikli hedef TG düzeylerini <500 mg/dL düzeyine indirmektir. Pankreatit gelişen HTG olgularında oral alımı kesildikten sonra intravenöz insülin infüzyonu başlanması ilk yaklaşım olmalıdır. Akut dönemde insülin uygulaması LPL aktivitesini artırır ve TG düzeylerini düşürür. Genellikle 0.1-0.3 IU/kg/saat hızındaki bir infüzyon etkili olacaktır. Hastada hipoglisemiye yol açmamak için eş zamanlı dekstroz infüzyonu ile kan şekerinin 150-200 mg/dL civarında seyretmesi sağlanmalıdır. İnsülin infüzyonu TG <500 mg/dL oluncaya kadar sürdürülmelidir.

Multi organ yetmezliği, asidoz ve hipokalsemi ile seyreden şiddetli pankreatit olgularında ise plazmaferez yapılması gerekebilir. Bu yolla, TG düzeyleri %50-80 oranında azaltılabilmektedir (29, 30). Böyle olgularda da her plazmaferez seansı sonrası TG düzeyleri ölçülmeli ve TG <500 mg/dL oluncaya kadar tedavi sürdürülmelidir.

Akut tabloyu atlatan ve IV insülin tedavi ile TG <500 mg/dL düzeyleri sağlanan bir olguda tedaviyi pekiştirmek için antilipidemik ilaç tedavisi mutlaka başlanmalıdır. Bu aşamada ilk tercih fibratlardır. Gereken olgularda nikotinik asit ve omega-3 yağ asidi de tedaviye eklenebilir. Bu olgular mutlaka tedavi edici yaşam biçimi değişiklikleri açısından da sıkı kontrol altına alınmalıdır. Genetik olarak doğrulanmış familial hipersilomikronemi sendromunda pankreatit için yüksek riskli olgularda Apolipoprotein C3 antisense oligonükleotid volanesorsenin tıbbi beslenme tedavisi yanında kullanımı EMA tarafından onaylanmıştır (31).

TEMĐ Önerileri

- Hipertiglisideremi tedavisinden önce mutlaka primer ve sekonder nedenler değerlendirilmelidir ve en az bir defa daha TG düzeyi ölçülmelidir.
- Tokluk TG değerlerinin de açlık değerleri kadar tutarlı sonuçlar verdiği ve KAH riskini açlık TG değerlerine göre daha güçlü bir şekilde öngördüğü bildirilmiştir. Toklukta ölçülen TG düzeylerinin <175 mg/dL olması normaldir. Eğer tokluk TG düzeyi >440 mg/dL bulunursa lipid profili ölçümünü aç olarak tekrarlamak gerekir.
- Hipertiglisiderimi çoğu defa potansiyel olarak düzeltilebilir bir neden yüzünden şiddetlenir. Bu yüzden bir HTG olgusunda yaşam tarzı yönetimi pek çok defa etkili olur. Obeziteli olgularda kilo kontrolü, rafine şekerlerden ve alkolden kaçınılması, aerobik egzersizlerde artış, TG düzeylerini arttıran ilaçlardan kaçınmak ve diyabetlilerde iyi glisemik kontrol TG düzeylerini etkin biçimde düşürmek için gereklidir.
- Hipertiglisiderimli olgularda TG >500 mg/dL ise ilk sırada kullanılması önerilen ilaçlar fibratlardır. Fibrat tedavisi ile hedef TG düzeyine ulaşılamayan hastalarda tedaviye niasin ve/veya omega-3 yağ asidi eklenmesi düşünülebilir.
- Statin tedavisi almakta iken LDL-K kontrol altında fakat TG düzeyleri hafif-orta derecede yüksek (150-499 mg/dL) bulunan ve aynı zamanda bilinen ASKVH veya diğer kardiyak risk faktörleri olan diyabetli hastalarda tedaviye ikosapent etil (icosapent ethyl) eklenmesi düşünülmelidir, ikosapent etile ulaşılamayan durumda fenofibrat eklenmesi düşünülmelidir.
- Nonfarmakolojik ve farmakolojik yöntemlerin yeterli olmadığı, multi organ yetmezliği, asidoz ve hipokalsemi ile seyreden HTG kaynaklı şiddetli pankreatit olgularında ise plazmaferez düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308. doi: 10.1001/jama.298.3.299.
2. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213-219.
3. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375(9726):1634-1639. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60545-4.
4. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(11):1345-1352. doi: 10.1038/ng.2795.
5. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, et al. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2525-2540. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.042.
6. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol*. 1996;77(14):1179-1184. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00159-2.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
8. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(12):2134-2139. PMID: 8540502
9. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121-137. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283294b1d.
10. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol*. 2014;8(2):206-216. doi:10.1016/j.jacl.2013.12.011.
11. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298(3):309-316. doi:10.1001/jama.298.3.309.
12. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus sta-

- tement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944-1958. doi: 10.1093/eurheartj/ehw152.
13. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655-66. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70191-70198.
 14. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):352-362. doi: 10.1038/nrendo.2015.26.
 15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
 16. Bauer RC, Khetarpal SA, Hand NJ, et al. Therapeutic targets of triglyceride metabolism as informed by human genetics. *Trends Mol Med*. 2016;22(4):328-340. doi: 10.1016/j.molmed.2016.02.005.
 17. Asakura L, Lottenberg AM, Neves MQ, et al. Dietary medium-chain triacylglycerol prevents the postprandial rise of plasma triacylglycerols but induces hypercholesterolemia in primary hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(3):701-705. doi:10.1093/ajcn/71.3.701.
 18. Blair HA, Dhillon S. Omega-3 carboxylic acids (Epanova): a review of its use in patients with severe hypertriglyceridemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Oct;14(5):393-400. doi: 10.1007/s40256-014-0090-3.
 19. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):S111-S134. doi: 10.2337/dc20-S010.
 20. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1563-1574. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
 21. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, et al. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*. 2008;31(4):805-807. doi: 10.2337/dc07-1117.
 22. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res*. 2013;112:1405-1408. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301464.
 23. Gauder D, Gipe DA, Pordy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017;377:296-297. doi: 10.1056/NEJMc1705994.
 24. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017;377:222-32. doi: 10.1056/NEJMoa1701329
 25. Ganda OP, Mitri J. Current Consensus and Controversies in Guidelines for Lipid and Hypertension Management in Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(11):114. doi: 10.1007/s11886-016-0790-1.
 26. Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2454-2461. doi: 10.3899/jrheum.090011.
 27. Chang CC, Hsieh YY, Tsai HD, et al. Acute pancreatitis in pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1998;61(2):85-92.
 28. Scherer J, Singh V, Pitchumoni CS, et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):195-203. doi: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
 29. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth Special Issue. *J Clin Apher*. 2013;28(3):145-284. doi: 10.1002/jca.21276.
 30. Yıldırım Şimşir I, Soyaltın UE, Sarer Yürekli B, et al. Therapeutic plasma exchange in hypertriglyceridemic patients. *Turk J Med Sci*. 2019;49(3):872-878. doi: 10.3906/sag-1811-105.
 31. Rocha NA, East C, Zhang J, et al. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:62. doi: 10.1007/s11883-017-0697-3.

HİPOLİPOPROTEİNEMİLER VE HİPOLİPIDEMİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Hipolipidemi (hipokolesterolemi veya hipolipoproteinemi) kan lipid düzeyi düşüklüğüdür ve primer ya da sekonder olabilir. Genellikle sekonder hipolipidemiler sepsis, karaciğer yetersizliği, malnütrisyon ve malabsorbsiyon gibi bazı hastalıkların seyri sırasında ve sıklıkla yatan olgularda görülürken, primer (genetik) hipolipidemiler poliklinik şartlarında karşımıza çıkar. Genetik hipolipidemiler nedenleri şunlardır;

- 1) Abetalipoproteinemi
- 2) Homozigot ve heterozigot hipobetalipoproteinemi
- 3) Proprotein konvertaz subtilisin kexin 9 (PCSK9) mutasyonu
- 4) Şilomikron retansiyon hastalığı
- 5) Ailesel kombine hipolipidemi
- 6) Ailesel hipoalfalipoproteinemi

Abetalipoproteinemi ve Homozigot Hipobetalipoproteinemi

Her iki durumda da serumda apo B lipoprotein içeren lipoproteinler saptanamaz (1). Abetalipoproteinemi'de (ABL) OR geçişli MTTP mutasyonu vardır. Homozigot hipolipobetalipoproteinemi (HBL) ise OD geçişlidir ve Apo B genindeki çeşitli mutasyonlarla gelişir. İki hastalıkta da cinsiyet farkı yoktur ve klinik ve lipid profilleri benzerdir.

Çoğu erişkin yaşta tanı alsada, aslında ilk klinik belirtiler steatore, batın distansiyonu, bulanıklık ve kusma ve gelişme geriliği ile çocukluk çağındadır. Zamanla başlıca santral sinir sistemi (SSS) olmak üzere diğer sistemler de etkilenir ve ataksi, dismetri, propriyosepsiyon duyusu ve derin tendon reflekslerinde kayıp gelişebilir (2). Erken dönem E vitamini tedavisiyle nörolojik disfonksiyon gelişimi ve mevcut ise ilerlemesi engellenebilir. Olgularda şizofreni gibi psikiyatrik ve otizm gibi gelişimsel sorunların sıklığının arttığı da bildirilmiştir. Hepatosteatoz ve transaminaz yüksekliliği görülse de inflamasyon ve fibrozis nadirdir. Göz bulguları retinitis pigmentozadaki gibidir (fundoskopide düzensiz ve koyu retinal pigmentasyonlar), gece görüşünde azalma ilk yakınmadır ve tedavi edilmezse körlüğe kadar ilerler (3). Optik sinir felci ve korneal ülserler daha nadirdir.

Tanı

Tesadüfen yapılan lipid analizinde LDL-K düzeyi yaş ve cinsiyete göre beş persentilin altındaysa hipolipidemiden şüphelenilmelidir (4). Lipid profilinde LDL-K ve apo B düzeyleri düşük (LDL-K <4 mg/dL, TG <18 mg/dL, apo B <0.1 g/dL) ya da hiç saptanamaz (1). Öncelikle sekonder hipolipidemi sebepleri (kronik karaciğer hastalığı, kronik pankreatit, kistik fibrozis, son dönem böbrek yetmezliği, hipertiroidi, kaşeksi ve malnütrisyon) dışlanmalı, ayrıntılı bir öykü

alınır fizik muayene yapılmalıdır (5). Yağ malabsorbsiyonu, gelişme geriliği ve yağda çözünür vitamin eksikliğine ilişkin klinik bulgular açısından dikkat edilmelidir.

Hasta olguların ebeveynlerinde homozigot HBL'de LDL-K ve apo B düzeyleri normalin yarısı kadarken, ABL'de lipid profili tamamen normaldir. Periferik yaymada eritrositlerin %50'sinden fazlasında akantositoz vardır (3). Eritrosit yaşam süresinde kısalma, düşük sedimentasyon hızı, anemi, hiperbilirubinemi, hemoliz ve INR'de artış olabilir. Kesin ve altın standart tanı yöntemi apo B ve MTP gen analizidir (6, 7).

Klinik izlem

Erişkin hastalar oftalmik ve nörolojik komplikasyonlar açısından izlenmelidir (1). Nörolojik bulgular ABL'de LDL-K düşüklüğüne neden olan diğer tüm durumlardan daha şiddetlidir. Ataksi, dizartri, hiporefleksi ve propriyosepsiyon duygusu 6-12 ay aralıklarla değerlendirilmeli, koagülasyon parametreleri ve karaciğer fonksiyonları yaşam boyunca izlenmeli, daha yaşlı hastalarda osteopeni açısından KMY bakılmalıdır. Hepatosteatoz ve nadiren görülen steatohepatit nedeniyle her muayenede transaminaz kontrolü ve her üç yılda bir ultrasonografi gerekir. Ayrıca serum vitamin düzeyleri ölçülmelidir. Yeterli miktar ve sürede vitamin desteği ve semptom stabilizasyonuna rağmen neredeyse hiçbir zaman normal düzeylere ulaşmayabileceği akılda tutulmalı, bu nedenle tedavi tek başına serum vitamin düzeyleri ile yönlendirilmemeli, beraberinde klinik de göz önünde bulundurulmalıdır (7).

Abetalipoproteinemi ve homozigot HBL'de klinik değerlendirme 6-12 ayda bir yapılmalıdır:

- 1) Gelişme çağında çocuklarda boy ve vücut ağırlığı, büyüme ve gelişme değerlendirilmelidir.
- 2) Diyet yeterli kalorige olmalıdır. Total kalorinin <%30 kadarı yağ olmalı ve yeterince esansiyel yağ asidi içermelidir.
- 3) Gastrointestinal sistem: İştah, diyare, bulantı, özafajit, abdominal distansiyon ve hepatomegali açısından öykü alınmalı ve muayene yapılmalıdır.
- 4) Nörolojik sistem: Çocuklar yaşa göre gelişim özellikleri açısından, erişkinler ataksi, dizartri, hiporefleksi, propriyosepsiyon kaybı, kas ağrısı ve kas gücü açısından değerlendirilmelidir.
- 5) On yaşından büyük olan hastalarda ek olarak her üç yılda bir hepatobiliyer US, DEXA ile KMY ve ekokardiyografi, 6-12 ayda bir nörolojik ve oftalmolojik muayene önerilir.

Abetalipoproteinemi ve homozigot HBL hastalarında yılda bir laboratuvar değerlendirmede istenmesi gereken tetkikler:

- 1) Lipidler: Total-K, LDL-K, HDL-K, TG ve Apo B, Apo A1.
- 2) Karaciğer testleri: AST, ALT, GGT, ALP, albümin, total ve direkt bilirubin.
- 3) Vitaminler: B12, folik asit, 25-OH vitamin D, plazma ya da eritrosit E vitamin düzeyi, beta karoten ve K vitamini yeterliliği açısından INR.
- 4) Diğer: Tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, ürik asit ve TSH.

Tedavi

Toplam kalorinin <%30'unu yağların oluşturduğu düşük yağlı diyet önerilmelidir. Uzun zincirli yağ asitlerinden kaçınılmalı ve yeterli esansiyel yağ asidi alımını sağlamak için diyete günde 1-2 yemek kaşığı poliansatüre bir yağ (soya veya zeytinyağı) eklenmesi önerilebilir (1).

Nörolojik sistem açısından yeterli E vitamini alınması önemlidir ve yüksek doz (100-300 mg/kg/gün) oral E vitamini gerekir (7). Serum E vitamin düzeyi subnormal olsa bile adipoz doku E vitamin düzeyi normal olabilir, bu nedenle tedavi yanıtı açısından klinik bulgular göz önünde bulundurulmalıdır.

Oftalmolojik komplikasyonların önlenmesinde de yüksek dozda A vitamini (100-400 IU/kg/gün) gerekir. A vitamini eksikliği açısından serum karoten düzeyi ve funduskoopi ile izlem önerilir. Teratojen olduğundan gebelik planlayan kadınlarda karoten düzeyi ile monitörize edilerek dozun \geq 50 azaltılması gerekebilir.

D vitamin eksikliği kliniği nadirdir, ancak osteomalaziyi önlemek için 800-1200 IU/gün D vitamini önerilir (8).

Hipolipidemilerde koagülopati bildirilse de, K vitamininin emilimi nadir etkilenir. Ancak yine de hastaların tümüne yüksek dozda oral K vitamini (10-20 mg/kg/hafta) önerilir.

Yağda çözünen vitaminler dışında gerekiyorsa folik asit ve demir de verilebilir.

Abetalipoproteinemi ve homozigot HBL'de diyet ve farmakolojik vitamin önerileri:

- 1) Yeterli kalori alınması
- 2) Uzun zincirli yağ asitlerinin kısıtlanması ve toplam kalorinin $<$ 30'unun yağdan sağlanması
- 3) Oral esansiyel yağ asitleri; 1-2 yemek kaşığı/gün poliansatüre yağ (soya veya zeytinyağı)
- 4) Hemen her zaman oral olarak ve yüksek dozda yağda çözünen vitaminler:
100-300 IU/kg/gün E vitamini
100-400 IU/kg/gün A vitamini
800-1200 IU/gün D vitamini
5-35 mg/hafta K vitamini

Heterozigot Hipobetalipoproteinemi Hastalarına Yaklaşım

Heterozigot HBL, MTP ve Apo B genlerinin heterozigot mutasyonu sonucu gelişir. Hastaların klinik bir özelliği yoktur, tesadüfen lipid profili ile ya da homozigot ABL hastalarının aile taraması sırasında fark edilir. Özel bazı mutasyonlar haricinde olguların çoğunda ateroskleroz riski düşüktür. Hastaların ilk aşamada değerlendirmesi ya da sürekli olarak izlenmesi gerekmez.

Heterozigot HBL hastalarında LDL-K normalin 1/3-1/4'ü oranında düşük olabilir ve zamanla hafif de olsa vitamin eksiklikleri ortaya çıkabilir. Hepatosteatoz ve daha ağır hepatik komplikasyonlar da nadir olmakla birlikte gelişebilir (8-10). Bu nedenle özellikle apo B içeren lipoprotein düzeyleri çok düşük olan hastalar düzenli olarak takip edilmeli ve bu olgularda hem ilk değerlendirmede, hem de izlem sırasında yağda çözünen vitamin düzeyleri, hepatobiliyer US ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Vitamin eksikliği olan olgularda ise yüksek doz tedavi gerekmez, günlük dozlara yakın dozlarla başlanır ve biyokimyasal parametrelere göre tedavinin devamına karar verilir. Heterozigot HBLde obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik sorunların varlığı hepatik fibrozis gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle obez ve tip 2 diyabetik olguların düzenli olarak transaminaz düzeyleri ve karaciğer ultrasonografisi ile izlenmesi gerekir (11).

Heterozigot ABL hastalarının betalipoprotein düzeyleri normalin %25-30'u kadar düşüktür.

- 1) Bu hastalar yağda çözünür vitamin eksiklikleri ve hepatosteatoz açısından değerlendirilmelidir.
- 2) İlk değerlendirme sonuçlarına göre vitamin eksikliği varsa tedavi (vitamin tedavileri standart günlük dozlara yakın dozlarda) ve takip gerekir.
- 3) Çok düşük apo B lipoprotein düzeyi olan hastalar düzenli aralıklarla izlenmelidir.

Şilomikron Retansiyon Hastalığı

Fenotipi ABL'ye benzer ve SAR1B gen mutasyonu sonucu gelişir (12). Otozomal resesif geçer ve milyonda birden daha az görülür. Plazma LDL-K, HDL-K ve Total-K düzeyleri düşük, TG düzeyi normaldir. Çocuklarda gelişme ve büyüme geriliği, tüm hastalarda yağ malabsorbsiyonu, diyare, abdominal distansiyon ve kusma görülür. Akantositoz nadirdir ve vitamin eksikliğine bağlı sistemik sorunlar ve hepatosteatoz görüldü de hepatik fibrozis bildirilmemiştir. Tedavi ve takip homozigot HBL ve ABL'de olduğu gibidir.

Protein konvertaz subtilisin kexin 9 (PCSK9) Mutasyonu

Karaciğerde PCSK9'un fonksiyon kaybı ile sonuçlanan mutasyonları, LDLR sayısını artırarak LDL-K düzeylerinin düşmesine neden olur. Hastalarda KAH riski düşüktür.

Ailesel Kombine Hipolipidemi

Anjiyopoinetin-like protein 3 (ANGPTL3) fonksiyon kaybı gen mutasyonu OR kalıtılır (13). Bu mutasyon sonucu karaciğerden VLDL çıkışı azalır, LDL-K'nın karaciğere alımı artar böylece LDL-K, HDL-K ve TG düzeylerinde düşüşe neden olur. Olgularda ateroskleroz ve diyabet riski düşük, insülin duyarlılığı iyi ve plazma glukoz düzeyi de normaldir. Karaciğer enzim yüksekliği ve hepatosteatoz sıklığı artmaz (14-16). Abetalipoproteinemi hastalarında HDL-K iki persentil altındaysa, eş zamanlı olarak ANGPTL3 mutasyonu olasılığı akla gelmelidir (17).

Ailesel Hipoalfalipoproteinemi

Kontrolsüz diyabet, TG yüksekliği (>500 mg/dL), anabolik steroid kullanımı ve karaciğer hastalığı HDL-K düşüklüğünün sekonder nedenleridir. Bunlar olmaksızın HDL-K'nin belirgin düşüklüğü (<20 mg/dL) toplumun ancak %1'inden azında görülen nadir bir durumdur ve genetik bir hastalıkla ilişkili olabilir (18).

Normal toplumda görülen HDL-K düşüklüğü KAH risk artışıyla ilişkiliyken, genetik HDL-K düşüklüğü nadir olduğundan, bu hastalarda KAH riski ile ilgili durum net değildir. Bu nedenle genetik HDL-K düşüklüğü olgularına yaklaşım konusu da net değildir.

Düşük HDL-K ile seyreden genetik hastalıklar şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Apo A-1 eksikliği
- 2) Apo A-1 varyantları
- 3) Tangier hastalığı

- 4) Ailesel lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği
- 5) Balık gözü hastalığı

Apolipoprotein A1 Mutasyonları ve Varyantları

Plazma HDL-K düzeyi belirgin düşüktür (sıklıkla <10 mg/dL). Plazma apo A1 ölçülemez, TG düşük ve LDL-K normaldir. Hastaların büyük çoğunluğunda prematür ve diffüz ateroskleroz görülür. Hastalıkta net yaklaşım bilinmemekle birlikte, statin ve gerekiyorsa diğer ajanlarla LDL-K düşürücü tedavi önerilir (18). Küçük çalışmalarda başarılı olduğu gösterilen apo A1 ve HDL infüzyonu gelecekteki tedavi alternatifleri olabilir (19). Bazı apo A1 varyantlarında, apo A1 LCAT'ı zayıf olarak uyarabilirken bazı varyantlarda ise bu olmaz ve amiloidoz görülür.

Tangier hastalığı

Çok nadir görülen ABCA1 gen mutasyonu sonucu gelişir (20, 21). Tonsiller, kemik iliği, sinir ve düz kas hücrelerinin kolesterol yüklü makrofajlarla infiltre olur. Çok düşük HDL-K, orta derecede yüksek TG ve düşük LDL-K ile karakterizedir. Yapılan bir analizde bazı Tangier hasta gruplarında prematür ateroskleroz riskinin arttığı gösterilmiş olsa da KV riskin artıp artmadığı tartışmalıdır (18,22).

Lesitin-Kolesterol Açıl Transferaz (LCAT) Eksikliği ve Balık Gözü Hastalığı

Hastalık HDL-K düşüklüğüne neden olur ve serbest kolesterol düzeyleri yükselir. Tanıda serbest kolesterol-kolesterol ester oranı ölçülür. Normalde total kolesterolün %30 kadarı serbest, %70'i esterifiye iken, LCAT eksikliğinde serbest kolesterol oranı %90'ın üstüne çıkar. Korneal arkus normokrom anemi ve genç erişkinlerde renal yetersizlik görülebilir. Bu hastalarda HDL-K çok düşük olmasına rağmen KAH riski artmamıştır. Buna çoğu hastada görülen LDL-K düşüklüğünün neden olduğuna inanılmaktadır. Tedavisi mümkün olmamakla birlikte bir hastada LCAT enzim tedavisi sınırlı başarı ile kullanılmıştır (23, 24).

Enzim eksikliğinin bir varyantı ise "balık gözü" hastalığıdır ve fenotip komplet enzim eksikliğinden daha hafiftir. Olgularda HDL-K düşük, diğer apolipoproteinler ve TG yüksektir. Korneal opasiteler nedeniyle hastalığa balık gözü hastalığı adı verilmiştir. Anemi ve renal hastalık görülmez, ancak ateroskleroz riski artmıştır. Kardiyovasküler hastalık riskinin düşürülmesi açısından bu hastalara da statin tedavisi önerilebilir (25).

SEKONDER HİPOLİPİDEMİ

Konjenital anemiler, hipertiroidi, myeloproliferatif hastalıklar, lösemi ve diğer maligniteler, enfeksiyonlar, inflamasyon, sepsis ve malabsorbsiyon gibi bazı diğer hastalıkların seyrinde hipokolesterolemi sık görülür (26-30). Bu durumun klinik önemi tam olarak bilinmesede, remisyonunda olan inflamatuvar hastalıklarda hipokolesterolemi gelişmesi relaps habercisi olabilir. Sepsiste sağ kalım oranları hipokolesteroleminin derinliği ile doğru orantılı olarak düşüktür (31,32). Ancak sekonder hipokolesterolemi tedavisinin mevcut hastalık seyrine katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.

TEMĐ Önerileri

- Hipolipoproteinemisi olan çocuklar büyüme ve nörolojik gelişim açısından takip edilmelidir.
- 10 yaşın üzerindeki hastalarda nörolojik ve oftalmolojik muayeneler dışında, hepatobiliyer ultrasonografi, DEXA ile KMY ve ekokardiyografi ile takip önerilir.
- Hastaların yılda bir lipid değerleri, vitamin düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.
- Tedavi olarak hastaların günlük diyetlerinde yeterli kalori ve esansiyel yağ asitleri almaları sağlanmalı, eksik olan vitaminler yerine konmalıdır.

Kaynaklar

1. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and Homozygous Hypobetalipoproteinemia: A Framework for Diagnosis and Management. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(3):333-339. doi: 10.1007/s10545-013-9665-4.
2. Chowers I, Banin E, Merin S, et al. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinaemia and hypobetalipo-proteinaemia patients. *Eye (Lond)*. 2001;15(4):525-530. doi: 10.1038/eye.2001.167.
3. Francine K Welty. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol*. 2014 Jun;25(3):161-168. doi: 10.1097/MOL.0000000000000072.
4. Hooper AJ, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Monogenic hypocholesterolaemic lipid disorders and apolipoprotein B metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2005;42(5-6):515-545. doi: 10.1080/10408360500295113.
5. Hooper AJ, Burnett JR. Update on Primary Hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):423. doi: 10.1007/s11883-014-0423-3.
6. Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, et al. Clinical utility gene card for: familial hypobetalipoproteinaemia (APOB) – Update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(6). doi: 10.1038/ejhg.2014.225.
7. Zamel R, Khan R, Pollex RL, et al. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:19. doi: 10.1186/1750-1172-3-19.
8. Forsyth CC, Lloyd JK, Fosbrooke AS. A-Beta-Lipoproteinaemia. *Arch Dis Child*. 1965;40(209):47-51. doi: 10.1136/adc.40.209.47.
9. Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(6):E1183-1194. doi: 10.1152/ajpendo.90899.2008.
10. Miserez AR, Muller PY. Familial defective apolipoprotein B-100:a mutation emerged in the mesolithic ancestors of Celtic peoples? *Atherosclerosis*. 2000;148(2):433-436. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00470-0.
11. Ballestri S, Lonardo A, Losi L, et al. Do diabetes and obesity promote hepatic fibrosis in familial heterozygous hypobetalipoproteinemia? *Intern Emerg Med*. 2009;4(1):71-73. doi: 10.1007/s11739-008-0178-3.
12. Peretti N, Sassolas A, Roy CC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:24. doi: 10.1186/1750-1172-5-24.
13. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2220-2227. doi: 10.1056/NEJMoa1002926.
14. Minicocci I, Montali A, Robciuc MR, et al. Mutations in the ANGPTL3 Gene and Familial Combined Hypolipidemia: A Clinical and Biochemical Characterization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):E1266-275. doi: 10.1210/jc.2012-1298.
15. Minicocci I, Santini S, Cantisani V, et al. Clinical characteristics and plasma lipids in subjects with familial combined hypolipidemia: a pooled analysis. *J Lipid Res*. 2013;54(12):3481-3490. doi: 10.1194/jlr.P039875.
16. Minicocci I, Cantisani V, Poggiogalle E, et al. Functional and morphological vascular changes in subjects with familial combined hypolipidemia: an exploratory analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4375-4378. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.053.
17. Noto D, Cefalu AB, Valenti V, et al. Prevalence of ANGPTL3 and APOB gene mutations in subjects with combined hypolipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(3):805-809. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.238766.
18. Schaefer EJ, Anthonot P, Diffenderfer MR, et al. Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(2):97-106. doi: 10.1016/j.pcad.2016.08.006.
19. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(17):2292-2300. doi:

- 10.1001/jama.290.17.2292.
20. Santos RD, Asztalos BF, Martinez LRC, et al. Clinical presentation, laboratory values, and coronary heart disease risk in marked high-density lipoprotein-deficiency states. *J Clin Lipidol.* 2008;2(4):237-247. doi: 10.1016/j.jacl.2008.06.002.
 21. Schaefer EJ, Santos RD, Asztalos BF. Marked HDL deficiency and premature coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(4):289-297. doi: 10.1097/MOL.0b013e32833c1ef6.
 22. AJ Hooper, Hegele RA, Burnett JR. Tangier disease: Update for 2020. *Curr Opin Lipidol* 2020;31(2): 80-84. doi: 10.1097/MOL.0000000000000669
 23. Roshan B, Ganda OP, Desilva R, et al. Homozygous lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency due to a new loss of function mutation and review of the literature. *J Clin Lipidol.* 2011;5(6):493-499. doi: 10.1016/j.jacl.2011.07.002.
 24. Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Auerbach BJ, et al. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: first-in-human treatment with enzyme replacement. *J Clin Lipidol.* 2016;10(2):356-367. doi: 10.1016/j.jacl.2015.12.007.
 25. Dimick SM, Sallee B, Asztalos BF, et al. A kindred with fish eye disease, corneal opacities, marked high-density lipoprotein deficiency, and statin therapy. *J Clin Lipidol.* 2014;8(2):223-230. doi: 10.1016/j.jacl.2013.11.005.
 26. Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, et al. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. *Am J Hematol.* 2007;82(3):199-202. doi: 10.1002/ajh.20804.
 27. Rahimi Z, Merat A, Haghshenas M, et al. Plasma lipids in Iranians with sickle cell disease: hypocholesterolemia in sickle cell anemia and increase of HDL-cholesterol in sickle cell trait. *Clin Chim Acta.* 2006;365(1-2):217-220. doi: 10.1016/j.cca.2005.08.022.
 28. Abdel-Gayoum AA. Dyslipidemia and serum mineral profiles in patients with thyroid disorders. *Saudi Med J.* 2014;35(12):1469-1476.
 29. Tatidis L, Vitols S, Gruber A, et al. Cholesterol catabolism in patients with acute myelogenous leukemia and hypocholesterolemia: suppressed levels of a circulating marker for bile acid synthesis. *Cancer Lett.* 2001;170(2):169-175. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00592-4.
 30. Bentz MH, Magnette J. Hypocholesterolemia during the acute phase of an inflammatory reaction of infectious origin. 120 cases. *Rev Med Interne.* 1998;19(3):168-172. doi: 10.1016/s0248-8663(97)80715-1.
 31. Wilson RF, Barletta JF, Tyburski JG. Hypocholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. *Crit Care.* 2003;7(6):413-414. doi: 10.1186/cc2390.
 32. Fukui S, Ichinose K, Tsuji S, et al. Hypocholesterolemia predicts relapses in patients with Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(3):415-420. doi: 10.3109/14397595.2015.1083148.

DİSLİPIDEMİ OLGUSUNUN TAKİBİ

11.1. Tedavi Öncesinde Dislipidemi Olgusunda Bakılması Gerekli Laboratuvar Testleri

Tedavi öncesi dislipidemi olgularında lipid profilinin haricinde sekonder dislipidemiye ekarte etmek üzere TSH ile tiroid fonksiyonları değerlendirmesi ve klinik olarak nefrotik sendrom bulguları olan hastalarda bu tanıyı ekarte etmek üzere serum albümin ve proteinüri taraması yapılması uygun olacaktır. Bu arada tedavi öncesi hastaların bazal ALT ve CK değerlerinin bakılması önerilmektedir. Yapılması gereken incelemeler daha önceki bölümlerde geniş olarak anlatılmıştı.

11.2. Tedavi Altındaki Dislipidemi Olgusunun Takibi

i. Kontrol zamanı, sorgulama ve gerekli testler

Dislipidemi tedavisine başlanan olguda lipid profili ve ALT düzeylerinin ilk kontrolü tedavi başlangıcından 8 ± 4 hafta sonra yapılmalıdır. Bu ilk kontrollerinde hastalar miyalji gibi kas semptomları yönünden sorgulanmalı, semptomu olmayan hastalara rutin CK kontrolü yapılmamalıdır. Statin tedavisi verilen hastaların takibinde dikkat edilmesi gereken hususlar Bölüm 6 Tablo 5'de özetlenmiştir.

İleri yaş hastalar, eşlik eden etkileşebilecek tedavi alanlar, çoklu ilaç kullananlar, karaciğer veya renal hastalığı olanlar, sportif koşu yapanlar gibi riskli hastalarda miyopati ve CK yükselmelerine karşı daha dikkatli olunmalıdır.

Lipid düşürücü tedavi alan hasta semptomatik ve CK çok yükselirse, önce statin tedavi endikasyonları tekrar gözden geçirilmelidir;

- Eğer CK normalin üst sınırının >4 katı yükselmiş ise tedaviyi kesip, renal fonksiyonları kontrol edilmeli ve 2 haftada bir CK izlenmelidir.
- Eğer CK normalin üst sınırının <4 katı yükselmiş fakat semptom yok ise 2-6 haftada bir CK takibi ile lipid düşürücü tedaviye devam edilmelidir

11.3. Dislipidemi Tedavisinde Kullanılan Ajanların Sık Yan Etkileri

Dislipidemi tedavisinde kullanılan ajanların sık görülen yan etkileri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Dislipidemi tedavisinde kullanılan ajanların sık görülen yan etkileri (1)**HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri (statinler)**

Diyare, artralji miyalji ve kas güçsüzlüğü
Miyopati/rabdomiyoliz (nadiren)

Kolesterol emilim inhibitörleri

Miyopati/rabdomiyoliz (nadiren)

PCSK9 İnhibitörleri

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
Nazofarenjit, influenza, bronşit
Üriner sistem enfeksiyonları, diyare
Miyalji

Fibrik asit Deriveleri

Gastrointestinal problemler, kolelitiazis
Bazı oral antikoagulanların etkinliğinde artış
Miyopati ve rabdomiyoliz (statinlerle birlikte kullanıldığında)
Serum kreatinin seviyelerinde artış (renal fonksiyonlarda bozulmaya yol açmadan)

Niasin

Ciltte kızarıklık (flushing), kaşıntı,
Karında huzursuzluk hissi, hepatotoksisite (nadir fakat ciddi olabilir), bulantı, peptik ülser
Atriyal fibrilasyon, ürik asit seviyelerinde artış

Safra Asit Sekestranları

Kabızlık, şişkinlik
TG seviyelerinde artış
Folik asit ve yağda eriyen vitaminlerin emiliminde azalma

Mikrozomal Triglicerid Transfer Protein (MTP) İnhibitörleri

Transaminazlarda yükselme, hepatik yağlanma artışı, steatore
Yağda eriyen vitamin eksiklikleri

Antisens Apolipoprotein-B Oligonükleotid

Transaminazlarda yükselme, hepatik yağlanma artışı

Omega-3 yağ asitleri

Artralji, kaşıntı
Dispepsi, tat duyusunda değişiklik, kabızlık, kusma
LDL-K seviyelerinde yükselme, kanama zamanında artış
Paroksizmal veya persistan AF hastalarında AF sıklığında artış veya kötüleşme

Statin intoleransı

Statinlerin yan etkileri arasında olan ağrı, güçsüzlük veya kramplar şeklinde kas şikayetleri aslında nadir olarak görülmektedir. Ancak bu durum hastaların ve hatta bazı hekimlerin tedavinin kesilmesi yönünde yanlış karar vermelerine neden olabilmektedir. Mevcut verilere göre statinler hastaların %3-5'inde miyaljiye, %0.1-0.2'sinde miyopatiye ve %0.01'inde rabdomiyolize yol açabilmektedir (2,3). Statin intoleransı olan hastalarda koroner olay yaşama riskinin statin intoleransı olmayan hastalara göre %50 daha fazla olduğu gösterilmiştir (4). Güncel veriler birlikte ele alındığında, statin ilişkili kas yakınmalarının KVO'nun önlenmesini engelleyen önemli bir etken olduğu görülmektedir. Statin yan etkileri detaylı olarak **Bölüm 6'**de ele alınmıştır.

Statine bağlı kas tutulumları açısından statinler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Simvastatin, atorvastatin ve lovastatin statin ilişkili kas yakınmaları açısından en riskli ajanlar iken pravastatin ve fluvastatin ise daha hidrofilik olmaları ve bu nedenle muhtemelen kasa geçişleri daha az olmaları nedeni ile miyopati riski en düşük statinlerdir. Statin intoleransı tablosunda en yaygın yakınma olan miyaljiyi engellemek veya hafifletmek için vitamin D, koenzim Q10 gibi birçok tedavi yaklaşımları denenmiş olup halen yeni tedavi ajanları geliştirilmeye çalışılmaktadır, fakat halihazırda etkin ve başarılı bir tedavi mevcut değildir (5-7).

Hepatik enzim aktivitelerinde asemptomatik yükselme statinlerin sık görülen yan etkilerinden biri olmakla birlikte normalin üst sınırının 3 katını aşan aminotransferaz yükselmeleri hastaların %3'ünden daha azında görülmekte ve sıklıkla statin tedavisinin kesilmesine gerek kalmadan, sadece doz azaltılması ile normal değerlere gerileyebilmektedir (8). Statine bağlı hepatotoksisite tablosu ise oldukça nadir görülmekte olup serum transaminazlarında asemptomatik yükselme (hastaların %0.5-2'si), hepatit, kolestaz veya akut karaciğer yetmezliği tabloları ile prezente olabilmektedir. Karaciğer testlerindeki anormallikler en sık tedavi başlangıcından 3-4 ay sonra gözlenmekte ve sıklıkla atorvastatin ve simvastatin kullanımında ortaya çıkmaktadır (9).

Statin intoleransını minimize etmek için statin kullanımında, ajanların metabolizma farklılıklarına da dikkat edilmelidir. Örneğin lovastatin, simvastatin ve atorvastatin kısmen CYP450 izoenzimi CYP3A4 ile metabolize olmaktadır. Bu durum aynı yol ile metabolize olan ilaçlar ile (makrolid antibiyotikler, antifungal ajanlar, siklosporin gibi) birlikte kullanım durumunda etkileşime ve statin yan etkilerinin ortaya çıkmasına/şiddetlenmesine yol açabilmektedir. Pravastatin, CYP izoenzimleri ile hiç metabolizasyona uğramaksızın sülfasyon ve konjugasyon yoluyla metabolize edilir. Statinlerin metabolize edilmesinde rol alan CYP izoenzimlerinden en yaygın kullanılanı CYP3A izoenzimidir. İlaç etkileşim riski en yüksek statinler lovastatin ve simvastatindir, daha az olmakla birlikte atorvastatin ile de ilaç etkileşimi riski vardır. Sitokrom P3A4 ile güçlü etkileşimi bulunan ilaçların kullanımı zorunlu ise o zaman pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin gibi statinler tercih edilmelidir. Sitokrom P3A4 ile metabolize olarak statinlerle etkileşime giren ilaçlar **Bölüm 6, Tablo 3**'te özetlenmiştir.

i. Statin yan etkileri ile karşılaşıldığında yapılması gerekenler

Statinlere bağlı yan etki yaşayan hastaları, bu yan etkilere rağmen statin tedavilerine devam etmeye ikna edebilmek hekimlerin karşılaştığı en zor problemlerden birisidir. Medya tarafından hızla ve yoğun şekilde yayılan yanlış bilgiler, hastalar (ve hatta bazen hekimler) tarafından aslında statin kullanımı ile ilişkisiz birçok durumun, statin yan etkisi olarak algılanmasına yol açabilmektedir (10). Ayrıca her gün daha da artan sayıda statin intoleransı vakaları karşısında çoğu zaman tecrübeli hekimler bile gerek zaman darlığı gerekse karıştırıcı faktörlerin çokluğu nedeni ile hastaların yakınmalarının gerçekten statin ilişkili olup olmadığı konusunda net ayırım yapamayabilmektedir. Klinik pratikte ise statin intoleransı nedeni ile KVH riski olan bireylerin lipid düşürücü tedavileri tam yapılamamakta, hekimler mevcut statin tedavisinin devamı ile başka lipid düşürücü ajanlara geçme arasında kararsız kalabilmektedirler.

Statin intoleransının yönetiminde ilk basamak miyopati/rabdomiyoliz riskini artırabilecek veya hepatik transaminazları yükseltebilecek statin dışı diğer faktörlerin ekarte edilmesidir (11). Bu

aşamadan sonra statin intoleransının yönetiminde ilaç değişimi, gün atlayarak ilaç kullanımı, statin dışı lipid düşürücü tedaviler veya lipid düşürücü ilaç dışı tedavi seçenekleri denenebilir.

İlaç değişimi

Statin intoleransı saptandığında;

- (a) yüksek lipofilik statinlerden düşük lipofilik (hidrofilik) statinlere geçiş,
- (b) sitokrom P450 ile metabolize olan statinler yerine sitokrom P450 yolağı ile metabolize olmayan statinlere geçiş veya
- (c) daha potent bir statinin düşük dozuna geçiş denenebilir (**Bölüm 5, Tablo 1 ve 2**; örneğin daha potent, hidrofilik ve CYP450 yolu ile metabolize olmayan bir statin olan rosuvastatine geçiş gibi).

Değişken gün kullanımı

Yarı ömrü uzun olan statinler metabolik etkinliklerini uzun süre devam ettirebilirler ve bu sayede gün atlayarak kullanımlarında da yan etki oluşturmadan etkin koruma elde edilebilir (12,13).

Statin dışı lipid düşürücü tedaviler

Statin dışı tedavi seçenekleri arasında safra asit sekestranları (kolesevelam), intestinal kolesterol emilim inhibitörü (ezetimib), fibratlar ve niasin bulunmakta olup tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilir. Ancak burada hastanın durumu ve lipid değerleri dikkate alınmalıdır. Statin dışı tedavi seçenekleri **Bölüm 6**'da detaylı olarak ele alınmıştır.

Lipid düşürücü ilaç dışı tedavi seçenekleri

Bölüm 5'te ele alınmıştır.

11.4. Dislipidemi Tedavisinin Etkinlik, Güvenlik ve Maliyet Açısından Değerlendirilmesi

Tedavi rejimlerinin faydalarını değerlendirmek amacı ile kullanılan kavramları iyi bilmek ve yerinde kullanmak gerekir. Böylece bir tedavinin etkisinin veya yan etkisinin ne boyutta olduğunu daha iyi anlamak mümkün olur. İlaç çalışmaları en fazla kullanılan terimler rölatif risk azalması (RRA), mutlak risk azalması (MRA), tedavi için gereken sayı (NNT) ve zarar için gereken sayı (NNH) kavramlarıdır. Söz konusu terimlerin anlamlarını daha iyi kavrayabilmek için bir örnek durum tartışılacaktır.

Bir tedavi ajanının A hastalığında 5 yıl kullanılmasıyla tedavi kolunda %10 oranında majör advers KVO geliőtğini, plasebo kolunda ise %20 oranında geliőtğini düşünelim. Bu durumda tedavi grubunda olanların majör advers KVO riski plasebo kolundakilerin %50'si kadardır. Bu örnekte tedavi alan gruptaki riskin plasebo koluna göre ne kadar azaldığını bulmak için Şu hesabı kullanırız. $RRA = 1 - RR = 1 - 0.5 = 0.5$ Yani bu tedavi ajanıyla RRA %50 olmuőtur.

Aynı örnekte plasebo kolundaki majör advers KVO riski (%20) ile tedavi kolundaki riskin (%10) arasındaki farkı söz konusu etmek istersek o zaman mutlak riskten söz edeceğimiz demektir. Bu durumda majör advers KVO riski %20'den %10'a düştüğüne göre risk farkı veya MRA $\%20 - \%10 = \%10$ 'dur. Yani tedavi kolunda risk tedavisiz duruma göre %10 daha az olmuş demektir.

Kronik metabolik hastalıkların tedavisinde en önemli hedef majör advers KVO üzerinde etkili olmaktır. Bir tedavi ajanı ne kadar etkili olsa da kullanan herkeste majör advers KVO gelişmesini önleyemez. Burada önemli olan bu tedaviyi vermeye değecek bir etkiyi elde etmektir. Bu maksatla en yaygın olarak kullanılan terim NNT'dir. Tedavi için gereken sayı, bir majör advers olayı veya ölümlü önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısını ifade eder. İngilizcedeki Number Needed to Treat teriminin kısaltması NNT bizim dilimizde de yaygın olarak kullanılır. Tedavi için gereken sayı hesabı $1/MRA$ olarak yapılır. Yani yine yukarıdaki örnek üzerinden konuşursak söz konusu ilacın NNT değeri = $1/0.1=10$ dur. Tedavi için gereken sayı 10 demek, bu ilacı 5 yıl süreyle 10 kişiye verirsiniz bir olguda majör advers KVO gelişmesini önlersiniz demektir.

Tedavi ajanlarının pek çoğunun hafif veya orta derecede önemli yan etkileri vardır. Bazen ilaçtan elde edilecek yarar ile neden olunacak zarar arasında karar vermek gerekebilir. Buna en sıcak örnek statin tedavileridir. Statinler kardiyovasküler korunma açısından çok önemli yararlar göstermekle birlikte kas ağrıları, karaciğer enzim yüksekliği veya diyabet gelişimi gibi zararlar da verebilecek ajanlardır. Tedavi kararı verirken kazancı ve olası kaybı iyi değerlendirmek gerekir. Bu nedenle bir advers olay görülmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı kavramını da bilmek ve kullanmak gereklidir. İngilizcede Number Needed to Harm (NNH) olarak adlandırılan bu terim dilimizde de aynı kısaltmayla kullanılmaktadır.

Dislipidemi tedavisi ile KVO sıklığının belirgin olarak azaldığı birçok defa gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, LDL-K düzeylerindeki 40 mg/dL azalmanın KVH sıklığı açısından %20-22'lik RRA'ya neden olduğunu göstermektedir (14). Bu risk azalmasında hastanın bazal risk durumu ve tedavi başlangıcındaki LDL-K düzeyi önemlidir. Başlangıç LDL-K düzeyleri yüksek olanlarda statin tedavisi ile LDL-K düzeylerindeki düşüş daha fazla olmakta ve buna bağlı olarak da daha belirgin bir KVH riski azalması görülmektedir. Çalışmalarda bir tedavi rejiminin etkinliği açısından NNT değerinin 50'nin altında olması beklenir iken 30'un altında bir değer ilacın oldukça etkin olduğunu göstermektedir. Statinler ASKVH gelişiminin önlenmesinde en çok çalışması olan ilaç gruplarından biridir. Birçok çalışmada statinlerin hem primer hem de sekonder korumada kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttıkları gösterilmiştir. Primer korumada statinlerin etkinliği hastanın mevcut kardiyovasküler risk durumuna göre değişmektedir. Düşük riskli hastalarda statinlerin primer korumadaki etkinliği azalmaktadır (8). Kardiyovasküler riski yüksek hastalarda ise statinlerin koruyucu etkinliği daha fazla olmakta ve NNT değerleri açısından da daha düşük değerler gözlemlenmektedir. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), JUPITER gibi çok sayıda hasta grubunu içeren primer koruma çalışmaları incelendiğinde KVH'ın önlenmesi açısından NNT sayısının sırasıyla 28, 38, 58 ve 25 olarak tespit edildiği görülmektedir. Benzer şekilde 1994-2008 yılları arasında gerçekleştirilen 18 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir Cochrane derlemesinde de primer korumada statin tedavisinin fayda ve zararları incelenmiştir (15). Bu meta-analizde NNT sayısı tüm sebeplere bağlı mortalitede 138 olarak rapor edilmişken KVO gelişimi açısından ise 49 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada yan etki gelişimi (%17) ve tedavi bırakma oranları (%12) her iki grupta da aynı bulunmuştur. Her iki

grup arasında miyalji, rabdomiyoliz, karaciğer enzim artışı ve renal disfonksiyon gelişimi açısından da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Tip 2 diyabet gelişimi açısından NNH değeri ise 99 bulunmuştur. Tüm bu verilerin ışığında statin tedavisinin KVO gelişimi açısından primer korunmada etkin ilaçlar olduğu görülmektedir. Statinlere bağlı oluşabilecek olan yan etkilerin özellikle de diyabet gelişiminin, ASKVH riskinde oluşturdukları önemli oranda azalma ile kıyaslandığında ihmal edilebilir oranda oldukları görülmektedir.

Sekonder korunmada ise statin tedavisinin etkinliği daha belirgindir. Özellikle klinik aterosklerozun mevcut olduğu, MI geçirmiş hastalarda, koroner vaskülarizasyon için perkütan girişim yapılan ya da koroner arter bypass greft (KABG) yapılan veya serebrovasküler hastalık ya da PAH hikayesi olan olgular da statin tedavisinin etkinliği, sekonder korunma açısından daha da belirginleşmektedir. Yapılan çalışmalarda bu grup hastalarda statin tedavisinin NNT sayısı 20 gibi oldukça etkin bir değer olarak bulunmuştur. Benzer şekilde 40 yaşın üzerinde DM veya mikrovasküler komplikasyonları olan olgularda NNT değeri 20-25 düzeylerinde tespit edilmiştir. Mevcut NNT değerleri düşünüldüğünde statin tedavisinin KVO gelişimi açısından sekonder korunmada da oldukça etkin ilaçlar olduğu görülmektedir.

Fenofibrat tedavisinin KVO üzerine olan etkisi ise özellikle bazı hasta gruplarında belirgin hale gelmektedir. FIELD çalışmasının post-hoc analizinde TG düzeyi >200 mg/dL ve HDL-K düzeyleri <40 mg/dL olan olgularda fenofibrat tedavisinin KVO sıklığını %27 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada NNT değeri 23 olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde ACCORD çalışmasında da TG düzeyi >200 mg/dL ve HDL-K düzeyleri <40 mg/dL olan olgularda simvastatin tedavisine fenofibrat eklenmesinin yarar sağladığı tespit edilmiştir.

Günümüzün ekonomik koşullarında bir tedavi seçeneğinin maliyet anlamında da etkin olması oldukça önemlidir. Dislipidemi tedavisinde KVO gelişiminin önlenmesinde maliyet etkinlik anlamında, diyet düzenlenmesi, egzersiz ve sigaranın kesilmesi gibi ilaç dışı tedavi seçenekleri en etkili yöntemlerdir. İlaç dışı tedavi seçeneklerinin başarısız olması durumunda ise özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda ilaç tedavileri özellikle de statinler maliyet etkin yöntemler olarak yer almaktadır. Düşük riskli hastalarda ise ilaçların maliyet etkinliği hastanın yaşına ve cinsiyetine göre değişmektedir. Yapılan birçok çalışmada statinlerin hem primer korunmada hem de sekonder korunmada, orta ve yüksek riskli hastalarda ve düşük riskli olup LDL-K düzeyi >190 mg/dL olan olgularda maliyet etkin oldukları kanıtlanmıştır.

2008 yılında yapılan bir retrospektif analizde statinlerin kendi aralarındaki maliyet etkinlik farklılıkları karşılaştırılmıştır (16). Bu analize göre statinler arasında rosuvastatinin maliyet etkinlik anlamında en etkili ilaç olduğu tespit edilmiştir.

2015 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise statinlerin maliyet etkinliği 75-94 yaş grubunda değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında statinlerin yaşlı hastalarda da özellikle LDL-K düzeyi >160 mg/dL olan olgularda maliyet açısından oldukça etkin ilaçlar olduğu ortaya çıkmıştır (17).

Fibratların da maliyet etkinliği çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Trigliserid düzeylerini düşürmede ve HDL-K düzeylerini arttırmada maliyet etkin olarak tespit edilen bu grup ilaçların KVO'ları önleme açısından ise özellikle TG düzeyi >200 mg/dL ve HDL-K düzeyleri <40 mg/dL olan olgular dışında maliyet etkin olmadıkları görülmüştür.

Ezetimib tedavisi ile ilgili maliyet etkinlik açısından yeterli veri bulunmamaktadır. Safra asidi bağlayıcıların ise LDL-K düşürücü etkilerinin kısıtlı olması nedeni ile genellikle maliyet etkin olmadıkları kabul edilmektedir.

TEMD Önerileri

- Statin yan etkisi düşünülen hastada, tüm olası yan etkiler sistematik olarak değerlendirilmeli, tolere edilebilen uzun dönem statin tedavisinin belirlenebilmesi için hasta yakın takip altında tutularak gerektiğinde ilaç kesilmeli ve bir süre sonra tekrar başlanmalıdır (aynı statin veya benzer / daha düşük etkinlikli olan diğer bir statin, aynı veya daha düşük dozda).
- Statin ile ilişkili olduğu düşünülen miyaljinin tedavisi için vitamin, mineral veya ek besin takviyesi kullanımına gerek yoktur.
- Statin tedavisi almakta olan hastalarda gözlenen kas yakınmaları sıklıkla yanlış bilgilendirmeye bağlı negatif beklentiler ile ilişkilidir.
- Kas yakınmalarının statin ile ilişkili olup olmadığının ayrımı önemlidir. Bu amaçla klinisyenler semptomların gelişim sürecini, ilacın kesilmesi ve yeniden başlanması ile yakınmalar arasındaki zamansal ilişki gibi subjektif bulguları değerlendirerek karar vermelidir.

Kaynaklar

1. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2020;26(10):1196-1224. doi: 10.4158/CS-2020-0490.
2. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):6C-26C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.006.
3. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, et al. Intolerance to statins: mechanisms and management. *Diabetes Care.* 2013;36(2):S325-330. doi: 10.2337/dcS13-2038.
4. Serban M-C, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1386-1395. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.036.
5. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, et al. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. *Med Sci Monit.* 2014;20:2183-2188. doi: 10.12659/MSM.890777.
6. Shantha GPS, Ramos J, Thomas-Hemak L, et al. Association of vitamin D and incident statin induced myalgia--a retrospective cohort study. *Catapano A, editor. PLoS One.* 2014;9(2):e88877. doi: 10.1371/journal.pone.0088877.
7. Taylor BA, Thompson PD. Muscle-related side-effects of statins: from mechanisms to evidence-based solutions. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(3):221-227. doi: 10.1097/MOL.0000000000000174
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Casula M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
9. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol.* 2012;56(2):374-380. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.023
10. Stoekenbroek RM, Kastelein JJP. Dyslipidaemia: Statin-associated muscle symptoms - really all in the mind? *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(8):445-446. doi: 10.1038/nrcardio.2017.92.
11. Raju SB, Varghese K, Madhu K. Management of statin intolerance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(6):977-982. doi: 10.4103/2230-8210.122602.
12. Lins RL, Matthys KE, Verpooten GA, et al. Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(5):967-976. doi: 10.1093/ndt/fgf048.
13. Mackie BD, Satija S, Nell C, et al. Monday, Wednesday, and Friday dosing of rosuvastatin in patients previously intolerant to statin therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99(2):291. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.093.
14. 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. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.510
15. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2013;2031(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
16. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Fox KM, et al. Statin cost-effectiveness comparisons using real-world effectiveness data: formulary implications. *Value Health*. 2008;11(7):1061-1069. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00354.x.
 17. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al. Costeffectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med*. 2015;162(8):533-541. doi: 10.7326/M14-1430.

TÜRKİYE'DE DİSLİPİDEMIYE YAKLAŞIM VE TEDAVİ KARARINDA YAŞANAN SORUNLAR

Dislipidemi tüm dünyada en önemli KVH risk faktörlerinden biridir. Dislipidemi tedavisinin, hem KVH prognozunun düzelmesine hem de bu hastalıklardan ölümlerin azalmasına büyük ölçüde katkıda bulunduğu kanıtlanmış olmakla birlikte hastaların çoğunluğu uluslararası kılavuzlarda belirtildiği gibi optimal tedavi alamamakta ve KVH riskleri göz ardı edilmektedir.

Avrupa'da 12 ülkeden 50 yaş üzerinde 7641 hastanın izlendiği KVH Primer Önleme (EURIKA) çalışmasında hastaların yarısından fazlasında (%52.8'i) en az bir aterosjenik dislipidemi belirteci olduğu bildirilmiştir (1).

1980 yılından 2000 yılına kadar, 23 ülkeden toplum temelli araştırmaların incelendiği sistematik analize göre, total kolesterol düzeyindeki azalmanın KAH ölümlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nde %33, diğer gelişmiş ülkelerde %19-46 oranında azalmaya neden olduğu tahmin edilmektedir (2).

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Platformu İşbirliği (NCD-RisC) Grubu, 1970-2018 yılları arasında yapılan toplum-temelli çalışmalarda kan lipid düzeylerinin değişimini incelemiştir. Bu analize göre özellikle KAH riskinin yüksek olduğu 40-79 yaş grubunda total kolesterol düzeyleri; gelişmiş ülkelerde yıllar içinde azalırken, Asya ülkelerinde artmıştır. Japonya ve Güney Kore'de total kolesterol artışının büyük ölçüde yüksek HDL-K düzeyindeki artıştan kaynaklandığı, Çin'de ve diğer ülkelerde ise bunun nedeninin non-HDL-K'nın yükselmesi olduğu bildirilmiştir (3).

Günümüzde LDL-K, bir risk belirteci ve birincil tedavi hedefi olarak, toplam kolesterolün yerini almıştır. LDL kolesterol düzeylerini statinlerle düşürmenin, ölümcül ve ölümcül olmayan KVO'ları azalttığı gösterilmiştir.

Dislipidemi, Türkiye'de de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son 15 yılda yayınlanmış olan araştırmaların meta-analiz sonuçlarına dayanılarak, yetişkin popülasyonumuzda, her on kişiden yaklaşık üçünde hiperkolesterolemi, her iki kişiden birinde düşük HDL-K ve her üç kişiden birinde HTG olduğu bildirilmektedir (4).

Diyabet gibi hastalıkların varlığında, dislipidemi riski artmaktadır. Türkiye'de yetişkin toplumda dislipidemi prevalansı %48.2 iken diyabetlilerde %79.5 (OR: 1.65; erkeklerde 1.38 ve kadınlarda 1.80) bulunmuştur (5, 6).

Bu nedenlerle dislipidemiyenin tanınması, önlenmesi, tedavisi ve takibi sağlık hizmetinin tüm basamaklarında dikkatle uygulanmalıdır.

12.1. Birinci Basamakta Dislipidemi Tedavisinde Sorunlar

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından düzenlenen bir dizi çalıştayda görev alan uzmanlar tarafından hazırlanan ‘Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde KAH için İzlem Kılavuzu’na göre Türkiye’de birinci basamakta çalışan aile hekimlerinden, bakmakla yükümlü oldukları yetişkin bireylerde KAH açısından SCORE-Türkiye ölçeğini kullanarak risk değerlendirilmesi yapmaları istenmektedir (7). Bu kılavuza göre:

- Düşük (<%1) riskli bireylerin sağlıklı yaşam tarzına yönlendirilerek izlenmesi önerilmektedir.
- Orta (%1-4) riskli ve eşlik eden HT veya hiperlipidemisi olan bireylere yaşam tarzı önerileri ile birlikte uygun farmakolojik tedavilerin de verilmesi tavsiye edilmektedir. Her ne kadar, birinci basamakta çalışan hekimlerin statin, kolestiramin, ezetimib, fibrik asit türevleri ve niasin grubu ilaçları standart dozlarda başlamasının önünde yasal bir kısıtlama olmasa da Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile belirlenen kurallara göre ilaçların geri ödemesi için öncelikle bir uzman hekim tarafından rapor çıkarılması gerekmektedir. Birinci basamak hekimleri, ancak bu rapora dayanarak ilaçları reçete edebilirler.
- Yüksek (%5-9) ve çok yüksek (\geq %10) riskli bireylerin ise yaşam tarzı önerileri verilip mümkünse uygun tedavileri de başlanarak ileri tetkik ve tedavileri için uzman hekime yönlendirilmeleri tavsiye edilmektedir.

12.2. Lipid Düşürücü İlaçların Yazılması ve Raporlanmasında Güncel SUT Kuralları

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Dislipidemi Tanı ve Tedavi-2020 Kılavuzu’nun bu bölümünde, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından düzenlenen SUT’da, en son 9 Mayıs 2020 tarihinde yapılan değişiklikler de dikkate alınarak, lipid düşürücü ilaçların kullanım ilkeleri, raporlanması ve reçetelenmesi ile ilgili güncel kurallar özetlenmiştir (8, 9).

4.2.28 - Lipid düşürücü ilaçların kullanım ilkeleri

4.2.28.a- Statinler (antihipertansifler veya asetilsalisilik asit ile kombinasyonları dahil) ve Kolestiramin

4.2.28.a-1- Yetişkinlerde;

- (1) Statin ve Kolestiramin preparatlarını daha önce kullanmayan hastalarda, uzman hekim raporuna dayanılarak kullanılmaya başlanır;
 - a) LDL kolesterol düzeyinin 190 mg/dL’nin üstünde olduğu durumlarda,
 - b) LDL kolesterol düzeyinin 160 mg/dL’nin üstünde olduğu durumlarda; iki (2) ek risk faktörü varsa,
 - c) LDL kolesterol düzeyinin 130 mg/dL’nin üstünde olduğu durumlarda; üç (3) ek risk faktörü varsa,
 - d) LDL kolesterol düzeyinin 70 mg/dL’nin üstünde olduğu durumlarda; DM, AKS, geçirilmiş MI, geçirilmiş inme, KAH, PAH, abdominal aort anevrizması veya karotis arter hastalığı olanlarda.

- (2) Birinci fıkranın b ve c bentleri için ek risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir:
- HT,
 - Ailede erken KVH öyküsü,
 - Altmış beş (65) yaş ve üstü hastalar.
- (3) Tedaviye başlamaya esas olan ilk uzman hekim raporunda, bu rapor öncesi son altı (6) ay içinde, birinci fıkranın a, b ve c bentleri için en az bir (1) hafta ara ile iki (2) defa olmak üzere, yapılmış kan lipid düzeylerinin her ikisinde de yüksek olduğunu gösteren tetkik sonuçları belirtilir. Rapor süresi boyunca tetkik sonuçları değerlendirmeye alınmaz. Raporun yenilenmesinde lipid düzeyini gösteren yeni bir tetkik sonucu istenmez. Tedaviye uzun süre ara veren [altı (6) ay ve daha uzun süre] hastalarda yeniden başlangıç kriterleri aranır. Bu ilaçlar uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir.
- (4) Rosuvastatinin 20 mg/gün ve üzeri etken madde içeren dozları, atorvastatin, simvastatin ve pravastatinin 40 mg/gün ve üzeri etken madde içeren dozları, fluvastatinin 80 mg/gün ve üzeri etken madde içeren dozları (kombinasyonları dahil) kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi, endokrinoloji veya geriatri uzman hekimlerince düzenlenecek uzman hekim raporuna dayanılarak bu hekimlerce reçete edilir.
- (5) Kolestiramin; birinci, ikinci ve üçüncü fıkralarda yer alan kullanım koşulları esas alınmak üzere, kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi, endokrinoloji, iç hastalıkları veya nöroloji uzman hekimlerince düzenlenecek uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir.

4.2.28.a-2- Çocuklarda;

- (1) Statinler; aşağıdaki koşullardan en az birinin sağlanması durumunda çocuk metabolizma hastalıkları veya çocuk endokrinolojisi ve metabolizma hastalıkları veya çocuk kardiyolojisi uzman hekimince düzenlenecek altı (6) ay süreli uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimler tarafından reçete edilmesi halinde bedelleri kurum tarafından karşılanır.
- On (10) yaşından küçük çocuklarda;
 - Kardiyovasküler hastalık veya kalp transplantasyonu geçirmiş olan veya heterozigot AH'li ve LDL-K düzeyi 400 mg/dL ve üstünde olanlarda,
 - LDL kolesterol düzeyi 190 mg/dL ve üstünde olan ve ek olarak birden fazla yakın aile bireyinde erken başlangıçlı KVH bulunan veya en az bir (1) risk faktörü bulunanlarda,
 - On (10) yaş ve üzeri çocuklarda;
 - LDL kolesterol düzeyinin 190 mg/dL'nin üstünde olduğu durumlarda,
 - LDL kolesterol düzeyinin 160 mg/dL'nin üstünde olduğu ve ek olarak aile öyküsü veya iki (2) ek risk faktörü bulunanlarda,
 - LDL kolesterol düzeyinin 130 mg/dL'nin üstünde olduğu ve ek olarak klinik kardiyovasküler sistem hastalığı veya üç (3) ek risk faktörü bulunanlarda.

- (2) Ek risk faktörleri; hipertansiyon, BKİ persentili ≥ 95 , HDL-K < 40 mg/dL (erişkinlerde bu kriterler yok?), DM, kronik böbrek yetersizliği, son dönem böbrek hastalığı, geçirilmiş böbrek nakli, Kawasaki hastalığı, kronik inflamatuvar hastalık, HIV enfeksiyonu veya nefrotik sendromdur.
- (3) LDL kolesterol düzeyinin, tedaviye başlanmadan önceki son altı (6) ay içinde, en az bir (1) hafta ara ile yapılmış iki (2) ölçümde de tedaviye başlama kriterlerini sağlıyor olması ve tetkik sonuçlarının uzman hekim raporunda belirtilmesi gerekmektedir. Devam eden raporlarda LDL-K düzeyini gösteren yeni bir tetkik sonucu aranmaz. Tedaviye altı (6) ay ve daha uzun süre ara veren hastalarda yeniden başlangıç kriterleri aranır.

4.2.28.b- Statin dışındaki lipid düşürücü ilaçlar (Fenofibrat, Gemfibrozil)

- (1) Statin dışındaki lipid düşürücü ilaçlar;
 - a) Trigliserid düzeyinin 500 mg/dL'nin üstünde olduğu durumlarda veya
 - b) Trigliserid düzeyi 200 mg/dL üstünde olan; DM, AKS, geçirilmiş Mİ, geçirilmiş inme, KAH, PAH, abdominal aort anevrizması veya karotis arter hastalığı olanlarda, kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi, endokrinoloji, iç hastalıkları veya nöroloji uzman hekimlerince düzenlenecek uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir. Tedaviye altı (6) ay veya daha uzun süre ara veren hastalarda bu madde kapsamındaki başlangıç kriterleri yeniden aranır.

4.2.28.c- Ezetimib (statinlerle kombinasyonları dahil)

- (1) En az altı (6) ay boyunca statinlerle tedavi edilmiş olmasına rağmen LDL-K düzeyi 100 mg/dL'nin üzerinde kalan hastalarda bu durumun belgelenmesi koşuluyla ve kardiyoloji, iç hastalıkları, nöroloji ya da kalp ve damar cerrahisi uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna istinaden tüm hekimlerce reçete edilebilir.
- (2) Karaciğer enzimlerinden en az birinin [aspartat amino transferaz/serum glutamik oksalasetik transaminaz (AST/SGOT) ya da alanin aminotransferaz/serum glutamik piruvik transaminaz (ALT/SGPT)] normal değer aralığının üst sınırının en az üç (3) kat üstüne çıkması ya da kreatin fosfokinaz düzeylerinin normal aralığının üst sınırının en az iki (2) kat üzerine çıkması durumlarında, bu nedenlerden dolayı statin kullanılmadığının belgelenmesi koşuluyla; kardiyoloji, iç hastalıkları, nöroloji ya da kalp ve damar cerrahisi uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna istinaden tüm hekimlerce reçete edilebilir.

4.2.28.d- Niasin

- (1) Niasin;
 - a) En az altı (6) ay süreyle statin aldığı halde, LDL-K düzeyinin 100 mg/dL'nin üstünde olduğu; DM, AKS, geçirilmiş Mİ, geçirilmiş inme, KAH, PAH, abdominal aort anevrizması veya karotis arter hastalığı olanlarda veya,
 - b) Trigliserid düzeyinin 500 mg/dL'nin (DM için 200 mg/dL) üstünde olduğu durumlarda tek başına veya fibrik asit türevi ile kombine olarak, iç hastalıkları veya kardiyoloji uzman hekimleri tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilebilir.

4.2.28.e- Raporun yenilenmesi

- (1) Raporlu hastalarda raporun yenilenmesi durumunda, yapılan tetkik sonucu dikkate alınmadan, daha önce alınmış ilacın teminine esas olan bir önceki raporun düzenlenme tarihi veya tedaviye başlama tarihi ve başlama değerlerinin raporda belirtilmesi yeterlidir.
- (2) Ancak yeni yapılan tetkikin sonucu başlama değerlerine uygunsuzsa önceki rapora ait bilgilere gerek olmaksızın yeni rapor düzenlenir.

4.2.28.f- Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 inhibitörleri (Evolocumab)

- (1) Homozigot AH'li hastalarında en az altı (6) ay boyunca statin ve ezetimib grubu ilaçlar ile tedavi edilmiş olmasına rağmen LDL-K düzeyi 190 mg/dL'nin üzerinde kalan hastalarda bu durumun belgelenmesi koşuluyla ve kardiyoloji, iç hastalıkları, nöroloji ya da kalp ve damar cerrahisi uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna istinaden tüm hekimlerce reçete edilebilir.

Kaynaklar

1. Borghi C, Tubach F, De Backer G, Dallongeville J, Guallar E, Medina J, et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results From the EURIKA Study. *Int J Cardiol.* 2016;218:83-88. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.044.
2. Wadhwa RK, Steen DL, Khan I, et al. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Clin Lipidol.* 2016;10(3):472-489. doi: 10.1016/j.jacl.2015.11.010.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature.* 2019;569(7755):260-264. doi: 10.1038/s41586-019-1171-x.
4. Kayıkçıoğlu M, Tokgözoğlu L, Kılıçkap M, et al. [Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in turkey: systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2018;46(7):556-574. doi: 10.5543/tkda.2018.23450.
5. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol.* 2014;8(2):206-216. doi: 10.1016/j.jacl.2013.12.011.
6. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-180. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
7. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Koroner Arter Hastalığı İçin İzlem Kılavuzu, Ankara, 2019.
8. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. 09.05.2020 Değişiklikleri İşlenmiş Güncel 2013 SUT. http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/ana_hizmet_birimleri/gss_genel_mudurlugu/anasayfa_duyurular/duyuru_20200515-5. Erişim tarihi: 26.05.2020.
9. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı Sağlık Uygulama Tebliği'nde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. Resmi Gazete 9 Mayıs 2020 Cumartesi, Sayı: 31122. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/05/20200509-21.pdf>. Erişim tarihi: 26.05.2020.



TEMED üyelerine ücretsiz olarak dağıtılır.