



TEMED DİSLİPİDEMI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

TEMED Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

2018 - ANKARA

TEMĐ DİSLİPİDEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2018
ISBN: 978-605-40111-30-8

5. Baskı: Mayıs 2018 (Güncellenmiş baskı)



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

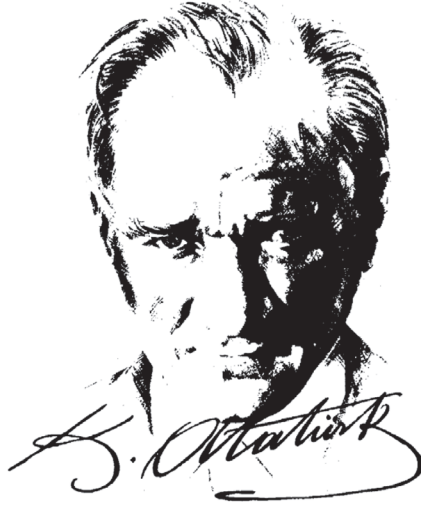


Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri
**BAYT Bilimsel Araştırmalar
Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.**
Ziya Gökalp Cad. 30/31
Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 431 3062
Faks (0312) 431 3602

Baskı

Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
Matbaacılar San. Sitesi
1516/1 Sk. No: 27, Yenimahalle / Ankara
Tel. (0312) 395 21 28

Baskı Tarihi: Mayıs 2018



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

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

**Değerli Meslektaşlarım,**

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği hastalık kılavuzları uzun yıllardır çalışma grubu üyelerinin büyük özverileri ve yoğun çalışmaları ile hazırlanmaktadır. Kılavuzlarımız yeni gelişmeler doğrultusunda sürekli gözden geçirilmekte ve pratik uygulamalarınıza katkıda bulunmayı hedeflemektedir. Hormon ilişkili hastalıkların tanısında, tedavisinde ve takibinde bir rehber olarak sizlere kolaylıklar sağlayacak bu bilgiler literatür verileri ve uzman görüşleri ile zenginleştirilmektedir.

Siz sağlık alanı uzmanlarına özel klinik durumlarda tıbbi kararlar verirken yardımcı olacak bu kılavuzlar düzenli bir şekilde her yıl yenilenerek tekrar basılmaktadır.

Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu'da bu şekilde hazırlanmış ve yararlanmanız amacı ile hem baskı şeklinde hem de web üzerinden hizmetinize sunulmuştur.

Bu kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen, başta Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu Başkanı Prof. Dr. Tevfik Sabuncu olmak üzere, tüm çalışma grubu arkadaşlarımıza teşekkürü bir borç biliriz.

Kılavuzlarımızın yüksek standartta endokrin bakımı sağlamak açısından sizlere yararlı olacağına inanıyor ve çalışmalarınızda başarılar diliyoruz.

Saygılarımızla.

Yönetim Kurulu Adına,

Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı

KILAVUZU HAZIRLAYANLAR

Prof. Dr. Mustafa ALTAY
Doç. Dr. İbrahim ASLAN
Doç. Dr. Aydoğın AYDOĞDU
Prof. Dr. Fahri BAYRAM
Doç. Dr. Emre BOZKIRLI
Prof. Dr. Selçuk CAN
Prof. Dr. Mustafa Fazıl CESUR
Doç. Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU
Dr. İbrahim DEMİRCİ
Doç. Dr. Aslı DOĞRUK ÜNAL
Doç. Dr. Mehmet Ali EREN
Prof. Dr. Canan ERSOY
Prof. Dr. Fatih Süheyl EZGÜ
Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN
Dr. Cem HAYMANA
Prof. Dr. Hülya İLİKSU GÖZÜ
Doç. Dr. Ayşenur İZOL TORUN
Doç. Dr. Sinem KIYICI
Doç. Dr. Gonca ÖRÜK
Doç. Dr. Demet ÖZGİL YETKİN
Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA
Prof. Dr. Tevfik SABUNCU
Dr. Utku Erdem SOYALTIN
Prof. Dr. Alper SÖNMEZ
Dr. İlgin Yıldırım ŞİMŞİR
Doç. Dr. Rıfkı ÜÇLER

**Değerli Meslektaşlarımız,**

Ateroskleroik Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş toplumlardaki en sık ölüm nedenidir. Son yıllarda farkındalığın artması ve etkin tedavi yöntemlerinin uygulanması ile bu hastalıklara bağlı mortalite oranlarında %40-60 civarında azalma sağlanabilmiş, yaşam süreleri uzamıştır. Günümüzde, kardiyovasküler hastalıklara neden olan diyabet, hipertansiyon, sigara içimi ve obezite gibi tüm risk faktörleriyle yaygın olarak mücadele edilmesi hususunda genel bir fikir birliği vardır. Ancak, dislipidemisinin tedavisi, takip edilip edilmemesi, edilecekse hangi seviyenin ideal olduğu hususunda tartışmalar ve kafa karışıklıkları halen devam etmektedir. Bu husus yazılı ve görsel medyada da suistimal edilebilmekte, hastaların hatta hekimlerin kafasının karışabilmesine ve tedavilerinde aksamalara ve ciddi olumsuz klinik neticelere yol açabilmektedir. Bu nedenle Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED)'nin Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon çalışma grubunun konuyla ilgili değerli hocalarının katkılarıyla Lipid Metabolizması Bozukluklarının etyopatogenezi, sınıflandırılması, risk gruplarının belirlenmesi ve tedavisine dair güncel yaklaşımların değerlendirildiği bir kılavuzun hazırlanmasına ihtiyaç duyulmuştur. Bu vesileyle yeni kılavuzun hazırlanmasında ve basımında katkısı olan yazarlara ve TEMED yönetim kuruluna teşekkür ederim. Kitapçığın düzenlenmesinde büyük rolü olan Prof.Dr. Alper Sönmez hocamızın emekleri takdire şayandır. Ayrıca Doç.Dr. Aslı Doğruk Ünal'a kılavuzun yazım sürecindeki katkıları nedeniyle teşekkür ederim. Hocalarımızın değerli bilgi ve tecrübelerinin yansıtıldığı bu kılavuzun, hastalarımız ve hekimlerimiz için yararlı olmasını dilerim.

Prof. Dr. Tefvik SABUNCU*TEMED Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu Başkanı*

KISALTMALAR

ABL	Abetalipoproteinemi
ACC	Amerikan Kardiologlar Birliği
ACCORD	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AFCAPS/TexCAPS	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
AH	Ailesel Hiperkolesterolemi
AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes
AKB	Arteriyel Kan Basıncı
AKS	Akut Koroner Sendrom
AKH	Ailesel Kombine Hiperlipidemi
ALT	Alanin aminotransferaz
ALD	Ailesel Lesitin kolesterol açıltransferaz Eksikliği
ALP	Alkalen Fosfataz
Apo B	Apolipoprotein B
ART	Anti retroviral tedavi
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
ASKVH	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ASKVO	Aterosklerotik Kardiyovasküler Olay
AST	Aspartat aminotransferaz
AOYKH	Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
B�	Bel �evresi
BKI	Beden Kitle İndeksi
CETP	Kolesterol Ester Transfer Protein
CK	Kreatin Kinaz
CYP	Sitokrom P
ÇDYA	�oklu Doymamış Yağ Asidi
DHA	Dokasohexanoik asit
DLCN	Hollanda Lipid Kliniği Ağı (Dutch Lipid Clinic Network)
DM	Diabetes Mellitus
eGFR	Hesaplanmış Glomer�l Filtrasyon Hızı
EMA	Avrupa İla� Ajansı (European Medicine Agency)
EPA	Eikozopentanoik asit
FDA	Amerikan İla� ve Gıda enstit�s� (Food and Drug Administration)
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
HDL-K	HDL Kolesterol
HeAH	Heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi
HeHBL	Heterozigot Hipolipobeta proteinemi
HoHBL	Homozigot Hipolipobeta proteinemi
HHS	Helsinki Heart Study
HMG- CoA	Hidroksimetil Glutaril koenzim A red�ktaz

HoAH	Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
HPS2-THRIVE	The Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
HTG	Hipertrigliseridemi
IDL	Orta Yoğunluklu Lipoprotein
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
KABG	Koroner Arter Bypass Greft
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KVO	Kardiyovasküler Olay
LCAT	Lesitin Kolesterol Açıltransferaz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LDL-K	LDL Kolesterol
LDLR	LDL-Reseptör
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LPL	Lipoprotein Lipaz
MI	Miyokard İnfarktüsü
MS	Metabolik Sendrom
MTTP	Mikrozomal Trigliserid Transfer Protein
MRA	Mutlak Risk Azalması
NHANES	Amerikan Ulusal Sağlık ve Besleme izlemi (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
PCSK9	Protein konvertaz subtilisin/kesin tip 9
PPAR	Peroksizom Proliferator Aktive Edici Reseptör
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
RRA	Relatif risk azalması
SCORE	Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi (Systematic Coronary Risk Evaluation)
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TDYA	Tekli Doymamış Yağ Asidi
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid
Total-K	Total Kolesterol
VA-HIT	Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study



1. Sunuş	13
a. Bir Kardiyovasküler Hastalık Riski Olarak Dislipidemi.....	13
b. Ulusal Bir Kılavuz İhtiyacının Gerekçesi	13
c. TEMD Dislipidemi Kılavuzunun İçeriği.....	14
2. Dislipidemide Temel Kavramlar	15
a. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	15
b. Normal Lipid Değerleri.....	15
c. Dislipidemi Taramasının Gerekliliği	16
d. Dislipidemi Taraması Sıklığı ve Hasta Seçimi.....	17
e. Çocuk ve Adölesanda Dislipidemi Taraması.....	17
3. Dislipidemi Olgusuna Bütüncül Yaklaşım	21
a. Dislipidemik Olguda Anamnez ve Fizik Muayene Özellikleri	21
b. Lipid Panelinde Yer Alması Gereken Tetkikler	23
c. Dislipidemi Taramasında Kullanılabilecek Standart Dışı Ölçümler	24
d. Lipid Profili İçin En Uygun Kan Alma Zamanı.....	25
e. Lipid Ölçümünün Tekrar Edilmesi Gerekliği Durumlar	25
4. Toplam Kardiyovasküler Risk.....	27
a. Toplam Kardiyovasküler Risk Tanımı.....	27
b. Toplam Kardiyovasküler Risk Hesabının Önemi	27
c. Ülkemiz İçin En Uygun Toplam Kardiyovasküler Risk Hesaplayıcısı	27
d. SCORE Risk Hesaplayıcısı ile Toplam Kardiyovasküler Riskin Hesaplanması.....	28
e. Gençlerde Kardiyovasküler Risk Hesaplaması	30
f. Yaşlılarda Kardiyovaskler Risk Hesaplanmasında Dikkat Edilmesi Gerekenler	31
5. Dislipidemi Olgusunda Tedavi Kararı Vermek ve Tedavi Hedeflerini Tespit Etmek ..	33
a. Dislipidemi Olgusunda Tedavi Kararı Vermek.....	33
b. Dislipidemi Tedavisinde Hedef Belirlemenin Önemi.....	34
c. Dislipidemi Tedavi Hedefleri	34
6. Dislipidemi Tedavisinde İlaç Dışı Yaklaşımlar.....	37
a. İlaç Dışı Tedavi Yaklaşımlarının Lipid Profili Dışındaki Etkileri	37
b. İlaç Dışı Tedavi Yaklaşımlarının Lipid Profili Üzerindeki Etkileri	37
c. Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulanması Gerekenler Kişiler ve Tedavi Süresi.....	40
d. Tıbbi Beslenme Tedavi İçeriği	40
e. Dislipidemi Olgusunda Egzersiz.....	40
7. Dislipidemide İlaç Tedavisi	43
a. Tedavinin Etkinlik, Güvenlik ve Maliyet Açısından Değerlendirilmesi	43
b. Statinler	45
c. Kolesterol Emilim İnhibitörleri (EZETİMİB)	54
d. Safra Asidi Bağlayıcılar	55
e. Fibrik Asid Deriveleri (FİBRATLAR).....	56
f. Nikotinik Asit (NİASİN).....	57
g. Omega-3 Yağ Asitleri	59
h. PCSK9 İnhibitörleri.....	60
i. Yeni İlaçlar ve Uygulamalar	61

8. Dislipidemide Aferez Kullanımı	65
LDL-K Düşürmek için Aferez Endikasyonları	65
Hipertrigliseridemide Aferez Endikasyonları	66
Gebelikte Aferez Tedavisi	66
9. Ailesel Dislipidemiler	67
Ailesel Hiperkolestrolemi	67
10. Spesifik gruplarda dislipidemiye yaklaşım	73
a. Yaşlılarda Dislipidemiye Yaklaşım	73
b. Kadınlarda Dislipidemiye Yaklaşım	74
c. Çocuklarda Dislipidemi Tedavisi	75
d. Gebelik ve Laktasyonda Dislipidemiye Yaklaşım	76
e. Diyabette Dislipidemi Tedavisi	77
f. Otoimmün Hastalıklarda Dislipidemiye Yaklaşım	79
g. Kronik Böbrek Hastalığında Dislipidemiye yaklaşım	79
h. Kronik Karaciğer Hastalığında Dislipidemi Yönetimi	81
i. Kalp Yetmezliği ve Kapak Hastalıklarında Dislipidemi Yönetimi	82
j. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü ile Enfekte Dislipidemi Olgularının Yönetimi	83
11. Hipertrigliseridemi Olgusuna Yaklaşım	85
a. Tanı ve Tanının Doğrulanması	85
b. Sekonder Nedenlerin Dışlanması	85
c. Tedavide Öncelikli Yaklaşımlar	86
d. Tedavi Hedefleri	87
e. Hipertrigliseridemiye Bağlı Pankreatit'e Yaklaşım	87
12. Hipolipidemili Hastaya Yaklaşım	89
a. Abetalipoproteinemi ve Homozigot Hipobetalipoproteinemi	89
b. Heterozigot Hipobetalipoproteinemi (HeHBL):	90
c. Şilomikron Retansiyon Hastalığı	91
d. PCSK9 Mutasyonu	91
e. Ailesel Kombine Hipolipidemi	91
f. Ailesel Hipoalfalipoproteinemi	91
13. Türkiye'de Lipid Düşürücü Tedavilerine Yönelik Sağlık	
Uygulama Tebliği (SUT) Kuralları	93
Lipid düşürücülerin yazılması ve raporlanmasında güncel SUT kuralları	93
Kaynaklar	95

SUNUŞ

a. Bir Kardiyovasküler Hastalık Riski Olarak Dislipidemi

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erken ölümlerin başlıca nedenidir¹. ASKVH riskini arttıran önlenabilir pek çok risk faktörü içinde en önemlisi dislipidemidir². Çünkü dislipidemi ateroskleroz patogenezindeki temel faktördür, çok yaygın görülür ve asemptomatik seyreder. Araştırmalar bize Avrupa ve Kuzey Amerika'daki her iki yetişkinden birisinin dislipidemik olduğunu göstermektedir^{3,4}. Ülkemizde yapılan saha çalışmalarında ise erişkin nüfusun yaklaşık %80'inde dislipideminin bulunduğu görülmüştür⁵. Obezite ve Tip 2 Diyabet sıklığının tüm dünyada giderek artıyor olması dislipidemi sıklığının da giderek artmasına yol açmaktadır.

Dislipideminin sadece bir yaşam biçimi hastalığı olduğunu düşünmek yanlıgı olur. Dünyada en sık görülen otozomal dominant kalıtmıllı tek gen hastalığı Ailesel Hiperkolesterolemide (AH). AH olguları, yaşam biçimlerinden bağımsız olarak ortaya çıkan yüksek kolesterol düzeyleri ve erken ASKVH ile seyreder. Heterozigot AH (HeAH) sıklığı farklı toplumlarda 1/100 ile 1/500 arasında bildirilmiştir⁶. 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 trigliserit (TG) yükseklığı ile, bir kısmı sadece TG yükseklığı ile seyrederler. Ailesel geçişli 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 nedenli olay ve ölümleri önemli boyutta azalttığı, farklı çalışmalarda pek çok defa gösterilmiştir^{7,8}. Çalışmalar LDL-K düzeylerindeki azalma ne kadar fazlaysa, elde edilen kardiyovasküler yararın o kadar çok olduğunu göstermektedir⁹. Bu nedenle LDL-K düzeylerinde daha etkili azalmalara neden olan ajanların geliştirilmesi adına son yıllarda önemli başarılar elde edilmiştir¹⁰.

b. Ulusal Bir Kılavuz İhtiyacının Gerekçesi

Ülkemizde pek çok dislipidemi olgusu ne yazık ki uygun biçimde tedavi edilmemektedir¹¹. Bunun önemli nedenlerinden birisi, toplumda dislipidemi konusunda yeterli bilinç düzeyinin olmamasıdır. Ne yazık ki dislipidemi tanı ve tedavisinde rol alması gereken hekimlerin de bir kısmı yeterli bilgi ve deneyime sahip değildir. Bazı tıp mensupları da yazılı ve görsel basında dislipidemi tedavisinde kullanılan ajanlar hakkında bilimsel kanıtlara dayanmayan olumsuz ifadelerde bulunarak hastalarda ve hatta bazı hekimlerde konuyla ilgili çekincelerinin oluşmasına neden olmaktadır.

Dislipidemi olgularının etkin biçimde tedavi edilmesini engelleyen bir başka önemli faktör ise pratik ve anlaşılabilir kılavuzların eksikliğidir. Bundan 20 yıl önce hekimlik pratiğinde en önemli sorun güncel bilgiye ulaşmakken, günümüzde en büyük sorun bilgi enflasyonudur. Aynı hastalıkla ilgili ulusal ve uluslararası kuruluşların farklı kılavuzları, 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 kullanılmaktayken¹², son yıllarda farklı kurum ve kuruluşlar yeni kılavuzlar çıkarmışlardır¹²⁻¹⁹. Günlük hekimlik pratiği içinde deneyimi daha az olan hekimlerin bu kılavuzları detaylı olarak inceleyip kendi yolunu bulması oldukça güçleşmiştir. Ayrıca dislipidemi tanı ve tedavisinde bir davranış birliği oluşturmak için de hekim topluluğunun çoğunlukla benimsediği bir kılavuz gerekmektedir.

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.

c. TEMĐ Dislipidemi Kılavuzunun İçeriği

Güncel dislipidemi kılavuzları bazı yönleriyle benzerlikler taşısa da, tanı ve tedavi yaklaşımları açısından aralarında önemli farklılıklar bulunmaktadır^{20,21}. 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 ve farklı 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 yer alan Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) risk hesaplayıcısını benimsedik¹³. 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 kılavuzunun sahada yaşanan bu sorunları çözmek için önemli rol oynayacağını değerlendiriyor ve hekimlerimize yararlı olmasını diliyoruz.

DİSLİPIDEMİDE TEMEL KAVRAMLAR

a. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Kolesterol, vücudumuz için çok önemli bir lipidir. Hücre membranının yapısında, safra asitlerinin oluşumunda yer alır ve steroid hormonlarının sentezinde kullanılır. Dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterol, Apolipoprotein B (ApoB) ile işaretli lipoproteinler tarafından taşınırlar. ApoB ile işaretli lipoproteinler dokuların kolesterol ihtiyacını karşılamak için vasküler intima sürekli olarak girip çıkarlar. İnflamasyon, oksidatif stress, endotel disfonksiyonu veya dolaşımda fazla miktarda ApoB işaretli lipoproteinlerin bulunması, bu lipoproteinlerin intima daha çok miktarda girmesine ve burada makrofajlar tarafından fagosite edilmelerine neden olur²². Bu makrofajlar kalsifiye olup nekroza gider ve vasküler intima birikmeye başlar. Bu birikimlere yağlı çizgilenme adı verilir. Henüz lümeni daraltmamış olan bu lezyon aterosklerozun başlangıç evresidir²³. Yağlı çizgilenme, yüksek riskli yaşam biçimi olan herkeste, henüz çocukluk dönemlerinden itibaren görülmeye başlar²⁴. Aterosklerozun ilerlemesini ve kardiyovasküler sonuçlarının ortaya çıkmasını belirleyen pek çok faktör vardır. ApoB 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 ApoB içeren lipoproteinler yoksa aterosklerozun gelişmeyeceğidir². Dolaşımdaki ApoB içeren lipoproteinlerin büyük çoğunluğunu (>%90) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oluşturur. Bu nedenle klinik pratikte LDL içindeki kolesterol miktarını ölçerek (LDL-K), dolaşımdaki LDL miktarını tayin ederiz. Yani ApoB içeren tüm lipoproteinleri temsilen LDL düzeylerini kullanırız. Bu yaklaşım pek çok defa tutarlı sonuç verir. Ancak, diabetes mellitus (DM) ve metabolik sendrom (MS) hastalarında sık görülen aterojenik dislipidemi 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 dislipidemi LDL dışında, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve orta yoğunluklu lipoproteinlerin (IDL) ve bunların artıklarının miktarı da artar. Mendelyen çalışmalar, prospektif kohortlar yada randomize kontrollü çalışmalar LDL-K'nin ateroskleroz patogeneziindeki temel rolünü ortaya koymuştur².

b. Normal Lipid Değerleri

Normal lipid düzeyleri genellikle epidemiyolojik çalışmalardan, toplum ortalamalarına göre hesaplanır. Ancak bu yaklaşım normal değerler hakkındaki öngörümüzde önemli yanılmaya yol açar. Çünkü modern toplumların lipid düzeyleri sağlıklı yaşam koşullarından etkilenmiştir. Modern insanla avcı-toplayıcı atalarımız arasında beslenme ve yaşam biçimi açısından çok büyük farklılıklar vardır. Dünya yüzeyinde avcı toplayıcı yaşamlarını halen sürdüren küçük topluluklarda yapılan ölçümler, serum lipidlerinin modern toplumlarınkinden çok daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Yapılan ölçümler söz konusu topluluklarda Total-K düzeylerinin 100-150mg/dl, LDL-K düzeylerinin ise 50-75 mg/dl civarında olduğunu ve 70-80 yaşlarına gelindiğinde bile ateroskleroz gelişmediğini ortaya koymuştur²⁵. Yenidoğanda ve pek çok memeli türünde LDL-K düzeyleri 20-40mg/dl civarında tespit edilmiştir. Bu düzeylerin aslında fizyolojik olarak uygun

düzeyler olduğu kabul edilmektedir². Bu düzeylerin üzerine çıkıldığında ateroskleroz gelişme riskinin arttığını söylemek mümkündür.

Epidemiyolojik alışmalar serum lipidlerinin belli bir sınırdan itibaren ASKVH riskini arttırdığını veya azalttığını göstermektedir. Bu verilere dayanarak serum lipid düzeylerini ASKVH risk açısından optimal, sınırdan yüksek ve yüksek riskli düzeyler olarak sınıflamak mümkündür. Kılavuzların bir kısmı bu türlü bir sınıflamaya hiç yer vermezken^{13,14,26}, bir kısmı farklı kesme değerlerini ve risk kategorilerini kullanan farklı sınıflamalar kullanmıştır^{12,19}. TEMĐ 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 (mg/dl)	Sınırdan yüksek (mg/dl)	Yüksek (mg/dl)
Total-K	<200	200-239	>240
LDL-K	<100 <70*	130-159	>160 ≥190 (ok Yüksek)
HDL-K	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid	<150	150-499 (Hafif HTG)	500-880 (Orta HTG) ≥880 (Şiddetli HTG)
Apo B	<90 <80*		

* ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için, HTG=Hipertrigliseridemi

Uyarılma: 1-Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, Shepherd MD, Seibel JA; AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis: executive summary. Endocr Pract. 2012 Mar-Apr;18(2):269-93. 2. 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 Amarenco Felicita Andreotti Jan Borén 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

c. Dislipidemi Taramasının Gerekliliği

Bir hastalıkla ilgili tarama yapmak için o hastalığın toplumda yaygın olarak görülmesi, tedavisinin 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 seyreder 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 kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini güvenilir şekilde hesaplamak mümkündür.

d. Dislipidemi Taraması Sıklığı ve Hasta Seçimi

Aterosklerotik süreç, klinik sonuçlarının ortaya çıkmasından uzun yıllar önce gelişmeye başlar ve genetik zemin ve ilave risk faktörlerinin de etkisiyle her yaşta görülebilir^{27,28}. Dislipidemi aterosklerozun en önemli nedenlerinden birisidir. Asemptomatik seyreder 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 1-2 yılda bir, 50 yaş üzeri kadınlarda (veya menopoz sonrasında) 1-2 yılda bir tarama önerilir¹². ASKVH, DM veya kronik böbrek hastalığı bulunan kişilerde veya Tablo 2’de belirtilen risk faktörlerinin varlığında tarama yılda bir defa yapılmalıdır.

Tablo 2. Dislipidemi Taraması Sıklığı

Asemptomatik, ASKVH veya ASKVH risk faktörü bulunmayan kişiler

- Yirmi yaşından itibaren 5 yılda bir
- Kırk yaşından itibaren erkeklerde 1-2 yılda bir
- Elli yaşından itibaren (veya menopoz sonrası) kadınlarda 1-2 yılda bir defa
- Atmış beş yaşından sonra, yılda bir

Yıllık olarak dislipidemi taraması gereken hastalıklar ve risk faktörleri

- Aterosklerotik hastalık düşündüren klinik bulgular
- Tip 1 veya Tip 2 diyabet
- Birinci derece yakınlarında erken (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş) ASKVH öyküsü
- Birinci derece yakınlarında dislipidemi öyküsü
- Hipertansiyon (Gebelik hipertansiyonu dahil)
- Obezite
- Sigara içimi
- Kronik böbrek hastalığı (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

e. Çocuk ve Adölesanda Dislipidemi Taraması

Ateroskleroz çocukluk döneminden itibaren gelişen bir süreçtir²⁴. Bu nedenle dislipidemi taraması çocuklarda da yapılmalıdır. Çocuklarda dislipidemi taraması genel tarama, seçici tarama ve kaskad tarama şeklinde başlıca üç başlık altında incelenir^{29,30}. Genel tarama, herhangi bir risk faktörüne bakılmaksızın önerilen yaştaki tüm çocukların taranmasıdır. Seçici tarama, risk faktörü bulunan çocuklarda yapılan taramadır. Kaskad tarama ise dislipidemi şüpheli bireyin ailesinde yapılan taramadır. Çocuklarda tarama yapılmasını gerektiren kardiyovasküler risk faktörleri Tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 3. Çocuklarda Dislipidemi Taramasını Gerektiren Kardiyovasküler Risk Faktörleri.

Yüksek düzey
• İlaç tedavisi gerektiren hipertansiyon (Kan basıncı $\geq$ 99 + 5 mmHg) • Sigara içiciliği • Beden Kitle İndeksi (BKI) > % 97 • Yüksek riskli hastalıklar (Tip 1 ve 2 diyabet, KBH, böbrek veya kalp transplantasyonu, anevrizma ile seyreden Kawasaki hastalığı)
Orta düzey
• İlaç tedavisi gerektirmeyen hipertansiyon • % 97 > BKI $\geq$ %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)

Herhangi bir risk faktörü olmayan çocuklarda dislipidemi taraması için ideal zamanlar puberte öncesi (9-11 yaş civarı) ve 17 yaş sonrasıdır. Risk faktörü olan veya ailesinde dislipidemi bulunan çocuklarda ise 2 yaşından itibaren tarama yapılabilir. Çocuklarda dislipidemi taramasının ideal olarak hangi parametrelerle, hangi yaşlarda yapılacağı Tablo 4’de belirtilmiştir.

Tablo 4. Çocuklarda Dislipidemi Taraması İçin Öneriler

Yaş	Tarama
2-8 ve 12-16	Tür: Seçici Parametreler: Açlık lipid profili (Total-K, LDL-K, TG, HDL-K) Zamanlama ve sıklık: 3 ay içinde en az 15 gün ara ile 2 kez ölçülür, ortalama alınır. Tarama için Risk faktörleri • Akrabalarında (anne, baba, büyükanne, büyükbaba, hala, teyze, dayı, amca, kardeş) erkeklerde 55 yaştan, kadınlarda 65 yaştan önce miyokard infarktüsü (MI), anjina, inme, KABG^ccerrahisi/stent/anjyoplasti uygulaması öyküsü bulunması • Total-K $\geq$ 240 mg/dl ya da bilinen dislipidemi tanılı ebeveyn öyküsü bulunması • Kendisinde diyabet, hipertansiyon bulunması, BKI %95 yada sigara içmesi • Kendisinde orta ya da yüksek riskli tıbbi durum bulunması (Bkz. Tablo 3) Yorum: Tablo 5’e göre yorumlanır
9-11 ve 17-19	Tür: Genel Parametreler • Açlık lipid profili (Total-K, LDL-K, TG, HDL-K) ya da • Tokluk lipid profili (HDL-K, non-HDL-K^{a*}) Zamanlama ve sıklık: Bir kez ölçülür. • Tokluk lipid profilinde normal dışı değer $\Rightarrow$ 2 kez açlık lipid profili bakılır (3 ay içinde en az 15 gün ara ile 2 kez ölçülür, ortalama alınır.) • Açlık lipid profilinde normal dışı değer $\Rightarrow$ Açlık lipid profili tekrar edilir (3 ay içinde en erken 15 gün sonra) Yorum: Tablo 5’e göre yorumlanır

^cKABG: Koroner Arter Bypass Greft, non-HDL-K: HDL-dışı kolesterol

^a[Total-K]-[HDL-K] şeklinde hesaplanır.

Tarama sonrasına elde edilen verileri yorumlarken çocuklara göre normal değerleri dikkate almak gerekir. Çocuklar ve adölesanlarda kabul edilebilir, sınırda yüksek ve yüksek lipoprotein konsantrasyonları Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Çocuklar ve Adölesanlarda Lipoprotein Konsantrasyonlarının Sınıflandırılması

Kategori	Kabul edilebilir (mg/dl)	Sınırda 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
ApoB	< 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
ApoA-1	>120	115–120	<115

DİSLİPIDEMİ OLGUSUNA BÜTÜNCÜL YAKLAŞIM

a. Dislipidemik Olguda Anamnez ve Fizik Muayene Özellikleri

Dislipidemili bir olguda olası sekonder dislipidemi nedenleri, ailesel dislipidemiler, dislipideminin komplikasyonları ve dislipidemiye sıklıkla eşlik eden diğer hastalıklar ve ASKVH risk faktörleri araştırılmalıdır. Uygun tedaviye karar vermek için her hastaya sistematik olarak yaklaşmak gereklidir. Bu nedenle, dislipidemili olguların değerlendirilmesinde öncelikle iyi bir anamnez alınması ve sistemik fizik muayenenin detaylı biçimde yapılması çok önemlidir (28).

Anamnez

Dislipidemi olguları çoğunlukla asemptomatiktir. Sıklıkla, başka nedenlerle yapılan tetkikler sırasında veya ASKVH nedeniyle değerlendirilirken saptanır. Anamnezde hastaların yaşı ve cinsiyeti önemlidir, çünkü bu faktörler primer korunmada tedavi kararını belirleyen toplam risk skorunu etkilerler. Hastanın özgeçmişinde ASKVH, DM, hipertansiyon, inflamatuvar hastalıklar (Romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, psöriazis vb.), böbrek ve karaciğer hastalıkları ve diğer endokrinolojik hastalıklar sorgulanmalıdır. Ayrıca TG düzeylerinin çok yüksek olduğu olgularda akut pankreatit riski olduğundan bu yönden de sorgulamanın yapılması uygun olacaktır. Anamnez alınırken özgeçmiş ve sistem sorgulaması sırasında dislipidemiye neden olabilecek sekonder nedenlere ait klinik özellikler de mutlaka sorgulanmalıdır Tablo 6. Hastanın beslenme ve egzersiz alışkanlıklarının yanı sıra, sigara ve alkol tüketimi, kullandığı ilaçlar ve yaşam biçimi gözden geçirilmelidir. Soygeçmişini değerlendirirken; birinci derece akrabalarında dislipidemi olup olmadığı, genç yaşta (kadınlarda <60 yaş, erkeklerde <50 yaş) ASKVH hikayesi, tendon ksantomları sorgulanmalıdır. Bu sorgulama ailesel dislipidemileri ortaya koymak açısından önemlidir¹⁹.

Tablo 6. Dislipidemiye Neden Olan Hastalıklar ve İlaçlar

	LDL-K ↑	TG ↑, HDL-K ↓
Hipotiroidizm	+	+
Nefrotik sendrom	+	
Kronik Böbrek Hastalığı		+
Kolestatik hastalıklar	+	
Obezite		+
Gebelik		+
Tip 2 Diyabet		+
Aşırı alkol tüketimi		+
İlaçlar		
Anabolik Steroidler	+	
Kortikosteroidler		+
Oral kontraseptifler, Estrojenler		+
HIV tedavisi (Proteaz inhibitörleri)	+	+
Tiazid diüretikleri, Beta Blokerler		+

Fizik muayene

Dislipidemi olgularında fizik muayenenin amacı dislipidemiye bağlı gelişebilecek komplikasyonları, dislipidemiye neden olabilecek sekonder nedenleri ve ilave ASKVH risk faktörlerini ortaya koymaktır. Dislipidemi genellikle doğrudan, klinik bulgulara yol açmaz. Dislipidemik olgularda fizik muayene tamamen normal olabilir. Özellikle ailesel dislipidemi vakalarında bazı spesifik sistem bulguları saptanabilir. Klinikte daha sık karşılaşılan durum, dislipideminin neden olduğu ateroskleroza bağlı klinik bulgulardır.

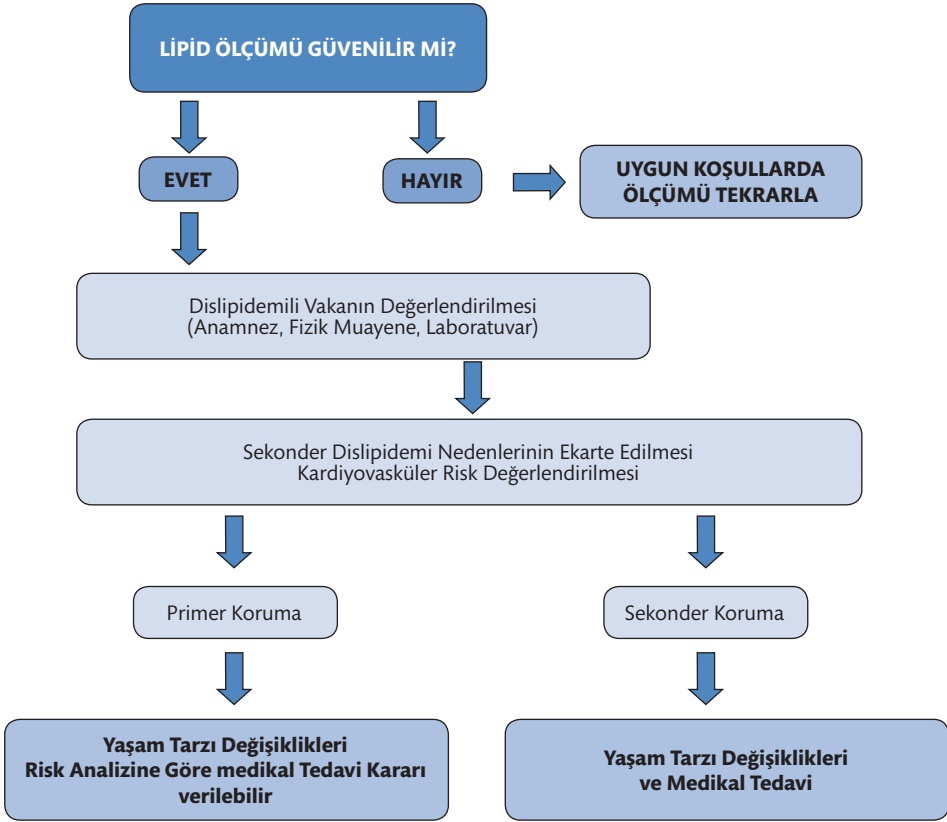
Fizik muayenede mutlaka hastanın ağırlığı, boyu ve bel çevresi (BÇ) değerlendirilmeli, BKİ hesaplanmalıdır. Oturur durumda, en az 5 dakikalık bir istirahat sonrası her iki koldan arteriyel kan basıncı (AKB) ölçülmelidir. AKB yüksek ölçülen olguların ofis dışı takipleri istenmeli ve takipleri ile geldikleri bir sonraki vizitte AKB ölçümleri tekrarlanmalıdır³¹. Fizik muayene sırasında dislipidemiye neden olan sekonder nedenlere ait bulgulara da dikkat edilmesi gerekir. Hastaların tiroid muayenesi yapılmalı, tiroid hastalıklarına ait klinik bulgu ve belirtiler gözden geçirilmelidir. Cushing Sendromu, akromegali gibi endokrinolojik hastalıklara bağlı bulgular araştırılmalıdır. Kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları ile romatolojik hastalıkların fizik muayene bulguları deęerlendirilmelidir¹⁹.

Deri: Bazı AH olgularında LDL-K yüksekliğine bağlı olarak, aşıl tendonu, el bileği ve dirsek tendonlarında ve metakarpofalangeal eklemlerde ksantomlar oluşabilir. Söz konusu ksantomlar planar veya tüberöz özellikte olabilir. Planar ksantomlar düz veya hafif kabarık, sarımsı plaklar şeklindedir. Tüberöz 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 oluşabilir¹⁸.

Göz: Yüksek LDL-K düzeyine bağlı olarak kornea etrafında halka görünümlü beyaz renkli lipid depozitasyonu 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 ksantelezma adı verilir. Yine yüksek TG düzeylerinin ışığı yansıtmadan dolayı, retinal arter ve venlerin pembe-krem renginde görünmesine lipemia retinalis adı verilir¹⁸.

Kardiyovasküler Sistem: Ateroskleroza bağlı olarak periferik nabızlar zayıf olarak alınabilir veya hiç alınmayabilir. Aortik ateroskleroza veya karotis darlığına bağlı dinleme bulgusu olabilir. EKG’de koroner arter hastalığı (KAH) ile uyumlu bulgular saptanabilir.

Gastrointestinal Sistem: Dokularda lipid birikiminin uzun süre devam etmesi sonucunda yağlı karaciğer hastalığı ve buna bağlı hepatosplenomegali saptanabilir. Şiddetli TG yüksekliği 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

b. Lipid Panelinde Yer Alması Gereken Tetkikler

Dislipidemi taramasında standart lipid panelinde Total Kolesterol (Total-K), TG, HDL-K, LDL-K ve non-HDL-K yer almalıdır. Total-K ölçümünün kardiyovasküler risk hesaplanması için önemi vardır. Bunun dışında tek başına kullanılmaz. Hatta tek başına kullanılması bazı durumlarda yanıltıcı olabilir. Örneğinkadınlarda genellikle HDL-K değerleri yüksek olduğu için Total-K değeri yüksek bulunabilir. DM ve MS olgularında ise HDL-K düşüklüğü nedeniyle Total-K ölçümleri beklenenden daha düşük çıkabilir.

LDL-K ölçümü Biyokimya laboratuvarlarında genellikle Friedewald formülü [$LDL-K = (TK - HDL-K - TG/5)$] 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 diyabet veya damar hastalığı olanlarda LDL-K direk ölçülmesi en güvenli olanıdır. TG ölçümü standart lipid panelinin bir parçasıdır. Yüksek TG değerleri (≥ 150 mg/dl), insülin direnci, diyabet ve ASKVH riski için bağımsız risk faktörüdür³².

Non-HDL-K ölçümü Apo B ile işaretli plazmadaki tüm aterojenik lipoproteinleri gösterir. Bunlar, Lipoprotein(a) (Lp(a)), VLDL, IDL ve LDL'dir. Non-HDL-K = TK-HDL-K formülü ile basitçe hesaplanabilir. Özellikle TG yüksekliğinde, diyabet ve/veya bilinen ASKVH olanlarda non-HDL-K ölçümü LDL-K'den daha iyi bir risk belirleyicisidir^{33,34}. 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. Standart bir lipid panelinde yer alması önerilen tetkikler Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7. Dislipidemide İstenmesi Önerilen Standart Laboratuvar Testleri

Lipidler ve Lipoprotein Düzeyleri	Sekonder nedenler için temel testler
Total-K	Açlık kan glukozu
TG	TSH
HDL-K	Kreatinin (eGFR)
LDL-K	Tam idrar analizi (proteinüri)
Non-HDL-K	Karaciğer ve safra yolu enzimleri

c. Dislipidemi Taramasında Kullanılabilecek Standart Dışı Ölçümler

Dislipidemi taramasında standart 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.

ApoB: Aterojenik lipoproteinleri (VLDL, IDL ve LDL) işaretleyen apolipoproteindir. 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^{35,36}.

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

Apo B/Apo A-1, Total-K/HDL-K ve non-HDL-K/HDL-K oranları: ASKVH riski 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 olabilir³⁷.

Lipoprotein(a) (Lp(a)): LDL 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. Bu hastalara örnek olarak erken ASKVH, ailede erken ASKVH 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 $\geq 5\%$ olanlar sayılabilir. Lp(a) > 50 mg/dl ise risk belirgindir³⁸. Özellikle yüksek ve orta risk arasındaki hastalarda tedavi değerlendirmesi yaparken düşünülebilir.

Lipoprotein partikül boyutu: ASKVH riskine HDL ve LDL alt sınıflarının katkıları farklı olabilir³⁹. Dolayısıyla hangi alt tiplerin çoğunlukta olduğunu bilmek, risk tahimini için değer taşıyabilir. Ancak günümüzde ateroskleroz ile lipoprotein alt tipleri arasındaki neden sonuç ilişkisi net değildir. Özellikle küçük yoğun LDL ölçümünün gelecekte daha fazla kullanılabileceğini öngörebiliriz. Fakat günümüzde lipoprotein partikül boyutlarının risk hesaplamasında kullanılması söz konusu değildir.

d. Lipid Profili İçin En Uygun Kan Alma Zamanı

Güncel hekimlik uygulamasında lipid profilinin açlıkta ölçülmesi gerektiğine inanılmaktadır. Aslında bu inanışın doğru olmadığı, lipid profillerinin tok olarak da değerlendirilmesinin mümkün olduğu artık kabul edilmektedir⁴⁰. 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^{41,42}. Zaten, günlük yaşamımızda sürekli tok olduğumuzu düşünürsek, açlık kan ölçümlerin gerçek değerlerimizi tam olarak yansıtmadığını da söylemek uygun olacaktır. Ayrıca, açlık kanının kardiyovasküler riski daha iyi tahmin ettiğini gösteren herhangi bir kanıt da bulunmamaktadır. Öte yandan Amerikan ulusal sağlık ve besleme izlemi (NHANES) verileri açlık ve tokluk LDL-K ölçümlerinin aterosklerotik kardiyovasküler olay (ASKVO) öngörü güçlerinin benzer olduğunu ortaya koymuştur⁴³. Ancak özellikle TG yüksekliği nedeniyle takip edilmekte olan kişilerde, tokluk TG >440mg/dl ölçüldüyse bir defa da açlık ölçümü yapılarak sonucun doğrulanması uygun olacaktır.

e. Lipid Ölçümünün Tekrar Edilmesi Gerektiği Durumlar

Plazma 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-K düzeyleri de ölçümler arasında %5-10 kadar değişkenlik gösterebilir⁴⁴. Plazma lipid düzeylerindeki değişkenliği etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, gebelik, enfeksiyon, cerrahi girişimler, MI gibi akut strese yol açan durumlar ve ilaçlar sayılabilir^{45,46}. Plazma lipidleri bireysel olarak da belirgin değişkenlikler gösterebilir. Farklı ölçüm aralıklarında Total-K düzeyleri %5-10, TG düzeyleri ise %20 düzeyinde değişkenlik gösterebilmektedirler¹³. 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.

TOPLAM KARDİYOVASKÜLER RİSK

a. Toplam Kardiyovasküler Risk Tanımı

Toplam kardiyovasküler risk, yetişkin bir insanın yakın gelecekte ASKVO yaşama olasılığıdır. ASKVH gelişiminde önlenemeyen (yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık) ve önlenebilen (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^{12,14,26}, bazılarında sadece ölümcül ASKVO'ları hesaplamaktadır¹³. TEMD dislipidemi kılavuzunun benimsediği hesaplayıcı ile toplam kardiyovasküler riskin nasıl hesaplanacağı aşağıda ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

b. Toplam Kardiyovasküler Risk Hesabının Önemi

Sağlıksız yaşam alışkanlıkları, günümüzde pek çok kronik hastalığın ortaya çıkmasında etkin rol oynar. Bu nedenle, hipertansiyon, obezite, Tip2 diyabet, 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, tıbbi tedaviye ne zaman başlanacağına karar verebilmek ve tedavinin yoğunluğunu belirlemek açısından yararlıdır. Böylece, daha yüksek riski olana daha etkin tedavi uygulamak mümkün olacaktır. ASKVH riskini azaltmayı hedefleyen tüm kılavuzlar toplam kardiyovasküler risk hesabını önerirler¹³⁻¹⁹.

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 diyabet, kronik böbrek hastalığı gibi kişilerde ya da AH veya kişiye özgü çok yüksek risk faktörleri bulunan kişilerde toplam kardiyovasküler risk hesaplanmaz. Bu tip kişiler hali hazırda yüksek risk altındadır ve risk faktörleriyle ilgili yoğun tedavi ve yaşam biçimi değişikliklerine ihtiyaçları vardır.

c. Ülkemiz İçin En Uygun Toplam Kardiyovasküler Risk Hesaplayıcısı

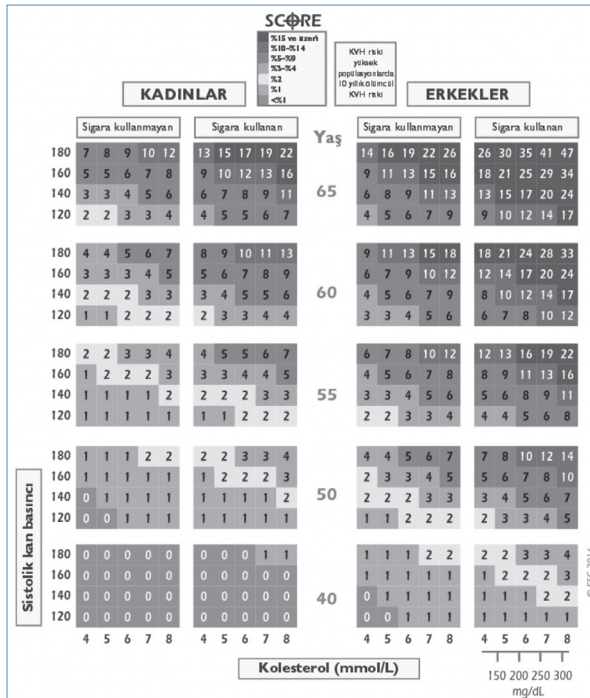
Pek çok farklı dislipidemi kılavuzu farklı risk hesaplayıcılarını kullanmaktadırlar. Bu hesaplayıcılar genellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmaların sonuçları esas alınarak oluşturulmuştur. Ülkemizde kullanılacak bir toplam kardiyovasküler risk hesaplayıcısı için ideal olankendi insanımıza ait özellikler dikkate alınarak oluşturulmasıdır. Bu açıdan ülkemizde kardiyovasküler risk tahmini için ESC/EAS kılavuzunda belirtilen SCORE hesaplama modelinin kullanılması en uygun yaklaşım olacaktır¹³. SCORE hesaplama modeli farklı düzeylerde 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 olayı içermektedir⁴⁷.

Yakın zamanda ülkemizdeki kardiyovasküler kohortların verilerinin de katılımıyla ülkemize özel bir risk hesaplayıcısı da oluşturulmuştur. Ülkemizde kullanılması önerilen SCORE Türkiye hesaplayıcısına internet ortamından ulaşmak mümkündür (<http://file.tkd.org.tr/kilavuzlar/SCORETürkiye-160125.PDF?menu=52>). SCORE kardiyovasküler risk hesaplayıcısını elektronik olarak kullanmak için de yandaki bağlantıyı kullanabilirsiniz (http://www.heartscore.org/tr_TR/access-heartscore).

Toplam kardiyovasküler risk hesaplayıcıları genellikle 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 (myokard infarktüsü, inme, damar tıkanıklığı ile seyreden diğer durumlar, ani kardiyak ölüm) bağlı ölüm riskini hesaplamaktadır. Bu şekilde mutlak risk tahmini yapılması ESC/EAS kılavuzunda kullanılan SCORE risk hesaplama sistemi için avantaj sağlamaktadır. SCORE ile ölçülen ölüm riski üzerinden toplam olay riskini tahmin etmek istenirse erkeklerde bu risk puanının 3 katını almak gerekir. Bu katsayı kadınlar için biraz daha fazla, yaşlılar için ise biraz daha düşüktür. Yani eğer bir erkekte SCORE ile hesaplanan risk %5 ise, toplam KVO oranı yaklaşık %15'e yükselmektedir.

d. 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 görülen sayı on yıl içinde kardiyovasküler nedenli ölüm riskini verir (Şekil-2).



Şekil 2. SCORE, 10-yıllık Ölümcül Kardiyovasküler Risk Hesaplama Tablosu*.

* Yüksek kardiyovasküler riskli olan toplumlara uygun hazırlanmış bu tablo ile sadece 10 yıllık ölüm riski hesaplanır. Olay ve ölüm riski birlikte görülmek isteniyorsa, tabloda elde edilen sayıyı erkekler için 3, kadınlar için 4 ile çarpın.

Uyarılama: Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. ESC 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).

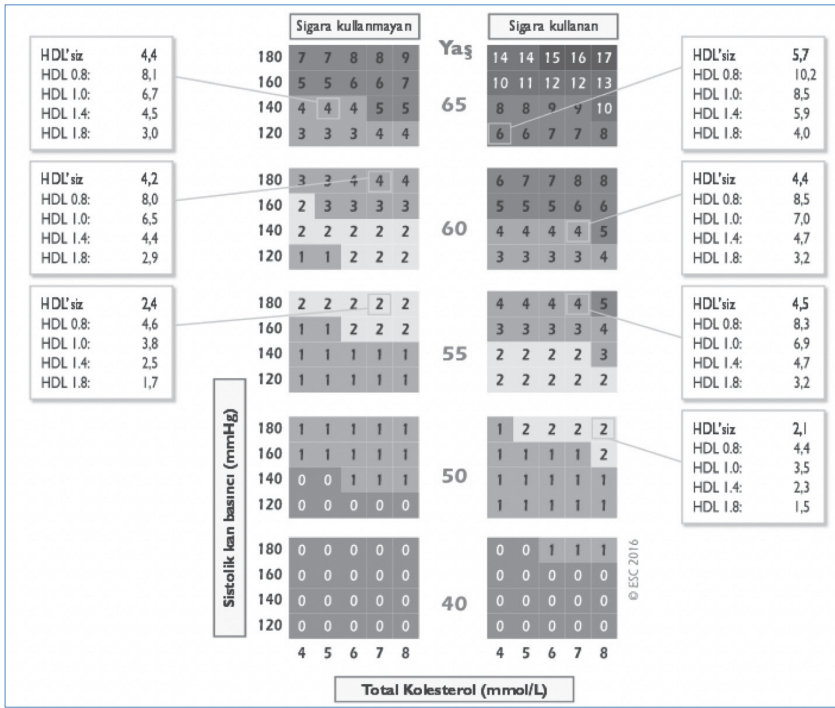
SCORE ile hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski %1'den daha az ise düşük risk, %1-5 arasındaysa orta, %5'den daha fazlaysa yüksek risk ve %10'dan fazlaysa çok yüksek risk olarak kabul edilir (Tablo 8).

Tablo 8. SCORE Risk Hesaplayıcısına Göre 10-yıllık Ölümcül ASKVH Risk Kategorileri

Çok yüksek risk	- Klinik olarak kayıt altına alınmış KVH. Örneğin, geçirilmiş MI, akut koroner sendrom (AKS), koroner revaskülarizasyon (perkütan koroner girişim), KABG cerrahisi, diğer arteriyel revaskülarizasyon işlemleri, inme, geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığı (PAH). - Görüntüleme yöntemleri ile kayıt altına alınan KVH. Örneğin, koroner anjiyografide veya karotis ultrasonuyla plak gösterilmesi. - Proteinüri gibi hedef organ hasarı olan veya sigara, hipertansiyon veya dislipidemi gibi önemli bir risk faktörü bulunan DM olguları. - Ağır KBH (eGFR <30 mL / dak / 1.73 m²). 10 yıllık KVH ölüm riski SCORE≥%10
Yüksek risk	- Tek bir risk faktörünün belirgin bir şekilde yükseldiği durumlar, özellikle Total-K >310 mg/dL (AH) veya kan basıncı ≥180/110 mmHg olması - Diğer diyabetliler (bazı gençTip 1 diyabetli insanlar düşük veya orta risk grubunda değerlendirilebilir). - Orta düzeyde KBH (GFR 30-59 mL/dak/1,73 m²). 10 yıllık KVH ölüm risk SCORE %5-10
Orta risk	10 yıllık KVH ölüm risk SCORE %1 ve <%5
Düşük risk	10 yıllık KVH ölüm risk SCORE <%1

Uyarılma: Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozlu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. ESC 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).

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-K değerleri girildiği zaman SCORE tablolarında tüm risk düzeylerinde, her yaş ve cinsiyette riskin değiştiği görülür. Bu durum özellikle yüksek risk için eşik değer olan %5'in altındaki kişiler için önemlidir. HDL-K düşüklüğü olan kişilerde bu durum önem taşır. HDL-K'nin risk tahmini üzerindeki etkisi Şekil-3'de gösterilmiştir. Risk değerlendirmesinin doğruluğunu artırmak için özellikle yüksek riskli ve HDL-K düzeyi düşük olan kişilerde HDL-K düzeylerinin kullanımını özellikle öneririz.

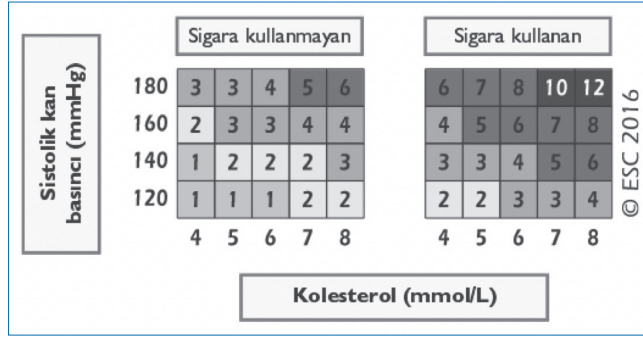


Şekil 3. HDL-K Düzeyleri ile SCORE Risk Hesaplayıcısının Etkilenmesi

Uyarılama: Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. ESC 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).

e. Gençlerde Kardiyovasküler Risk Hesaplaması

Toplam kardiyovasküler risk hesabı çoğu defa 40 yaş üzerindeki kişiler için planlanmıştır. Bu nedenle gençlerde kullanılmaları sorunludur. Gençlerdeki risk kendi yaşlarına göre yüksek bile olsa, beklenen yaşam süreleri nedeniyle mutlak riskleri düşük olacaktır. Oysa bu kişiler kendi yaşlarındaki kişilerle karşılaştırıldıklarında görece olarak çok yüksek riskli durumdadırlar. Bu durum, riskli kişilerde yanıltıcı bir rahatlamaya 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 önermiştir¹³. Böylece ASKVH açısından 10 yıllık mutlak riski düşük genç bir insanı kendi yaşındaki bir kişiyle karşılaştırıp görece riskini ortaya koymak mümkün olmaktadır (Şekil 4). 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.



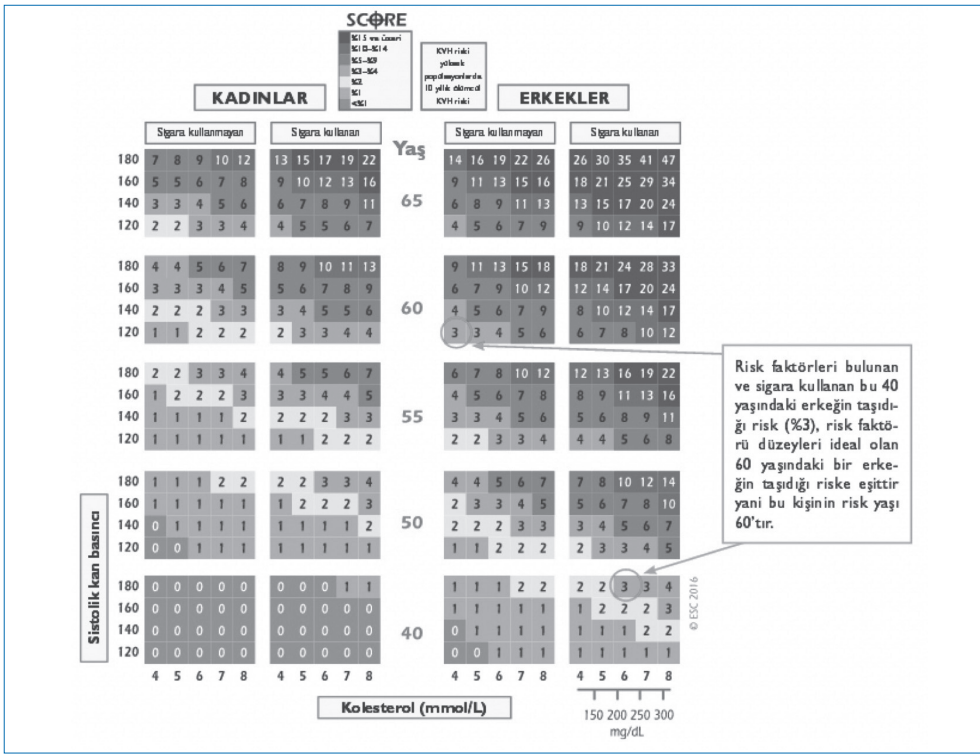
Şekil 4. Kırk yaşının altındaki bireylerde, 10 yıllık toplam kardiyovasküler risk durumunu kendi yaştlarındaki kişilerle karşılaştırmalı olarak veren risk tablosu.

Uyarılama: Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozlu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. ESC 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).

Nispeten genç olduğu için mutlak kardiyovasküler riski düşük gibi gözükken 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 yaşıdır. 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 anlaşılan bir yoludur. Risk yaşı SCORE grafiklerine bakılarak görsel olarak tahmin edilebilir (Şekil 5). Bu şekilde, risk faktörleri açısından ideal olan yani sigara içmeyen, toplam 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.

f. Yaşlılarda Kardiyovaskler Risk Hesaplanmasında Dikkat Edilmesi Gerekenler

SCORE tablosuna göre tahmin edilen risk, yaşlılar için, 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 durmaktadırlar. SCORE hesaplayıcısının Türkiye için geliştirilen formunda risk puanları çok daha yüksek, dolayısıyla sorun çok daha belirgindir (<http://file.tkd.org.tr/kilavuzlar/SCORETürkiye-160125.PDF?menu=52>). Bu nedenle yaşlılarda tek başına SCORE risk puanına dayanarak risk tahmininde bulunmak yanıltıcı olacaktır. Ayrıca, özellikle 70 yaş



DİSLİPIDEMİ OLGUSUNDA TEDAVİ KARARI VERMEK VE TEDAVİ HEDEFLERİNİ TESPİT ETMEK

a. Dislipidemi Olgusunda Tedavi Kararı Vermek

Sekonder Korunma: Bir dislipidemi olgusunda tedavi kararını belirleyen en temel faktör ASKVH bulunup bulunmadığıdır. ASKVH tanısı almış olan her dislipidemi olgusu statin tedavisini hak eder. Ayrıca, ASKVH risk eşdeğeri olan DM ve kronik böbrek hastalığı olguları da statin tedavisini hak ederler.

Primer Korunma: ASKVH, DM, KBH veya çok yüksek LDL-K düzeyleri ($>190\text{mg/dL}$) bulunmayan bir dislipidemi olgusunda tıbbi tedavi kararı SCORE tablosunda hesaplanan risk puanına göre verilebilir. Bu olgularda toplam kardiyovasküler riskne kadar fazla ise ilaç tedavisi o kadar gereklidir. Bu nedenle, hastanın LDL-K düzeyleri ve toplam kardiyovasküler riski tespit edildikten sonra, Tablo 9'da yer alan kategorilerden hangisinde yer aldığı tespit edilir. Bu kategorilere göre tedavi kararı verilmesi dislipidemiye yaklaşımda standardı sağlayacaktır. Dislipidemi tedavisinde öncelik ASKVH önlemektir. Dolayısıyla LDL-K düşürücü yaklaşımlar önceliklidir. Eğer TG düzeyleri $>500\text{ mg/dL}$ ise bu sefer pankreatit atağını önlemek öncelikli hedef haline gelir ve tedavide TG düzeylerini düşürmek öncelik kazanır.

Tablo 9. SCORE ile Hesaplanan 10-yıllık Kardiyovasküler Nedenli Ölüm Risklerine Göre Tedavi Önerileri

10-yıllık ölümcül ASKVH riski	Serum LDL-K Düzeyi(mg/dl)				
	<70	70-99	100-154	155-189	≥190
<%1	Müdahale etme				Yaşam değişikliği. Eğer kontrol altına alınamazsa ilaç düşün
%1-4	Müdahale etme		Yaşam değişikliği. Eğer kontrol altına alınamazsa ilaç düşün		
%5-9	Müdahale etme	Yaşam değişikliği. Eğer kontrol altına alınamazsa ilaç düşün	Yaşam değişikliği ve beraberinde ilaç		
≥%10	Yaşam değişikliği. Eğer kontrol altına alınamazsa ilaç düşün	Yaşam değişikliği ve beraberinde ilaç			
TG>500 mg/dl	Yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi (fibrat/niasin/omega-3 yağ asidi)				

Uyarılama: Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozlu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. ESC 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).

b. Dislipidemi Tedavisinde Hedef Belirlemenin Önemi

Dislipidemi kılavuzları arasındaki tartışmalı noktalardan birisi de tedavide bir hedef olup olmayacağı konusudur. Amerikan Kardiyologlar Birliği (ACC) ve Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafınca yazılan ACC/AHA kılavuzu sadece randomize kontrollü çalışma ve metaanalizler ile desteklenen önerilere yer verdiği için, tedavi hedefleri önermemiştir. Bunun yerine, hastaları belli risk kategorilerine ayırıp düşük veya yüksek doz statinlerin kullanılmasını önermiştir²⁶. Bu yaklaşım hekimler arasında büyük fikir ayrılığına yol açmıştır. Çünkü günlük pratiğimizde pek çok hekim bir hedef koymaksızın hastayı tedavi etme fikrini benimsemez. Ayrıca yakın zamanda sonlanan önemli çalışmalar LDL-K düzeyleri düşürüldükçe kardiyovasküler yararın daha da arttığını göstermiştir^{16,17}. Dolayısıyla ACC/AHA kılavuzundaki bu yaklaşımın sonraki güncellemelerde gözden geçirilme olasılığı yüksektir. TEMĐ dislipidemi kılavuzu güncel pek çok kılavuz gibi dislipidemi tedavisinde hedefler olması gerektiğini savunur^{13,48,49}.

c. Dislipidemi Tedavi Hedefleri

TEMĐ dislipidemi kılavuzunda, risk düzeylerine göre LDL-K hedefleri benimsenmiştir. Çok yüksek riskli hastalarda LDL-K hedefi <70 mg/dl'dir. Yüksek riskli hastalarda ise hedef LDL-K değeri <100 mg/dl'dir. Eğer yüksek doz statinler ve diğer ilaçlarla bu hedeflere ulaşmak mümkün olmuyorsa en azından bazal değerin %50'sine ulaşmak önerilir. Düşük ve orta riskli hastalarda ise hedef LDL-K değeri <115 mg/dl'dir.

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. Non-HDL-K değeri gruplarda pratik olarak LDL-K hedefine 30 mg/dl eklenirse bulunabilir. Yani non-HDL-K hedefleri, çok yüksek riskli hastalarda <100 mg/dl, yüksek riskli hastalarda <130 mg/dl, düşük ve orta riskli hastalarda ise <145 mg/dl olmalıdır⁵⁰. Apo B ölçümü klinik pratiğimize girdiği takdirde çok yüksek riskli hastalarda <80 mg/dl, orta-yüksek riskli hastalarda ise <100 mg/dl olmalıdır⁵¹. Non-HDL-K ve Apo B değerleri hedef LDL-K değerine ulaşılan çok yüksek ve yüksek riskli hastalarda dikkate alınmalıdır. Bu parametreleri klinik pratikte kullanırken her hasta için bireysel karar vermek uygundur. TG ve HDL-K düzeyleri içinse tedavide hedef tanımlanmamıştır. HDL-K düzeyleri erkeklerde <40 mg/dl kadınlarda ise <50 mg/dl olduğunda risk artar. TG düzeylerinin de >150 mg/dl olması durumunda risk artacaktır. Ancak ne TG ne de HDL-K düzeyleri için bu değerler tedavi hedefi olarak tanımlı değildirler.

Dislipidemi tedavisindeki hedefleri sadece lipoprotein düzeyleri ile sınırlı görmemek gerekir. 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 AKB, BKi ve BÇ değerlerine sahip olup olmadıkları tespit edilmelidir. Eğer dislipidemi olgusu aynı zamanda diyabetli ise HbA1c düzeylerinin <%7'den düşük olup olmadığının da kontrol edilmesi gerekir. Dislipidemi olgusunda ulaşılması önerilen hedefler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Dislipidemi Tedavisinde Hedefler

Lipid hedefleri (mg/dl)	Çok yüksek Risk (SCORE $\geq$ 10)	Yüksek Risk (SCORE $\geq$ 5)	Orta Risk (SCORE $\geq$ 1-5)
LDL-K	<70	<100	<115
Non-HDL-K	<100	<130	<145
Apo-B	<80	<100	
Yaşam biçimi hedefleri			
Beslenme	Doymuş yağ oranı düşük, tam tahıl, meyve, sebze ve balık odaklı beslenme		
Egzersiz	Hemen her gün 30-60dk orta düzeyde fizik aktivite		
Sigara	Herhangi bir tütün ürünü içmemek ve dumanına maruz kalmamak		
Diğer Hedefler			
AKB	<140/90 mmHg		
BKI	20-25 kg/m ²		
BÇ	Erkeklerde <94, Kadınlarda <80 cm		
HbA1c	<7%		

DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE İLAÇ DIŞI YAKLAŞIMLAR

a. İlaç Dışı Tedavi Yaklaşımlarının Lipid Profili Dışındaki Etkileri

Sağlıklı beslenmenin ve ağırlık kontrolünün ASKVH gelişimini önlediği çok iyi bilinmektedir⁵². Aynı şekilde sigarayı bırakmak⁵³ veya düzenli egzersiz yapmak⁵⁴ ASKVH gelişme riskini önemli ölçüde azaltır. Söz konusu faktörlerin olumlu etkileri, sadece lipid profilinde gösterdikleri düzeltilmeler ile açıklanamaz. Sağlıklı beslenme ve sağlıklı yaşam biçimi lipoproteinlerin fonksiyonlarını da olumlu biçimde etkiler. Ayrıca kan basıncını düşürüp, subklinik inflamasyonu ve insülin direncini de azaltarak olumlu etkilerini gösterirler¹³.

b. İlaç Dışı Tedavi Yaklaşımlarının Lipid Profili Üzerindeki Etkileri

İlaç dışı tedavi yaklaşımlarıyla LDL-K ve TG düzeyleri azalırken, HDL-K düzeyleri artabilir. Ancak, diyetle alınan kaloriyi azaltmak, kilo vermek, diyet içindeki makrobesin oranlarını değiştirmek, sigarayı bırakmak veya düzenli egzersiz yapmak gibi faktörler çoğu defa birlikte uygulandığı için etkilerini bağımsız olarak göstermek kolay değildir.

Kalori kısıtlaması ve kilo kontrolü

Kalori alımını 300-500 kcal/gün azaltarak uzun dönemde kilo kontrolü sağlanması mümkündür. Kilo kaybı insülin direncini düşürüp TG düzeylerini azaltır. Kilo kaybının TG düzeylerini %20-30 düzeylerinde azalttığı gösterilmiştir⁵⁵. Ayrıca her 1kg kayıp için HDL-K düzeylerinde ortalama 0.4 mg/dl artış olduğu gözlenmiştir. Kilo kaybının Total-K ve LDL-K düzeylerine etkisi ise çok daha azdır. Morbid obezlerde 10 kg kilo kaybı ile LDL-K düzeylerinde yaklaşık 8mg/dL azalma olduğu bildirilmiştir⁵⁶.

Aerobik egzersiz

Haftada 25-30 km yürüyüş veya eşdeğeri aerobik fizik aktivite yapan kişilerde HDL-K düzeylerinde ortalama 3-6 mg/dL artış olduğu gösterilmiştir⁵⁷. Düzenli fizik aktivitenin LDL-K üzerindeki etkisi ise sınırlıdır. Ama daha önce de belirtildiği gibi 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, BÇ'ni azaltır, kilo verilmesine yardımcı olur. Bu sayede Tip2 diyabet, hipertansiyon, ASKVH ve diğer birçok önemli hastalık riskini azaltır⁴⁸. 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.

Sigara

Sigara içenlerde görülen ASKVH riski içmeyenlere oranla iki kat daha fazladır. Sigaranın bırakılmasını izleyen ilk yıl içinde risk %50 oranında azalır ve zamanla düşmeye de devam eder. Sigara kullanımı HDL-K düzeyini azaltmaktadır. Ayrıca sigara içenlerde görülen insulin direnci nedeniyle, başta TG'ler olmak üzere postprandial lipid parametreleri artar. Sigarayı bırakanlarda HDL-K düzeyleri yükselir. Bu etki sigara bırakıldıktan sonra bir ay içinde kendisini gösterir⁵⁸.

Alkol

Fazla miktarda alkol almak TG düzeylerini artırır. Bu etki özellikle TG düzeyleri yüksek olan kişilerde daha belirgindir. Alkol almanın HDL-K düzeyleri üzerinde ise bir miktar olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir⁵⁹. TG yüksekliği olmayan kişilerde ılımlı miktarda alkol alımı kabul edilebilir. Bu miktar, Erkekler için 20 g/gün (2 birim), kadınlar için 10 g/gün (1 birim) kadardır.

Makrobesin oranları

Günlük diyetin makrobesin oranları lipid profili üzerinde çok önemli etkiye sahiptir. Ülkemizdeki aşırı karbonhidrat tüketimi alışkanlığı dislipidemi gelişimine neden olan önemli faktörlerdendir. Karbonhidrat ağırlıklı beslenme insulin duyarlılığını azaltır ve TG düzeylerini yükseltir. Bu etkiyi azaltmak için karbonhidrat alımını %45-55 düzeylerinde sınırlamak ve hızlı emilen rafine karbonhidratlar yerine glisemik indeksi düşük, lifden zengin karbonhidrat alımını tercih etmek gerekir. Yüksek lifli gıdalar; baklagillerde, meyvelerde, sebzelerde ve tam taneli tahıllarda (yulaf, arpa, kepek) bulunan diyetel lifler (özellikle çözünebilir tip) Total-K'de %5-19, LDL-K'de %8-24 azalmaya yol açar⁴⁸. Günde en az 7-13 g çözünebilir lif dahil olmak üzere, diyetdeki toplam lif miktarının 30 g üstünde olmasını sağlayan yağ içeriği değiştirilmiş bir diyet, plazma lipid kontrolü açısından önerilen, iyi tolere edilen ve etkili bir beslenme şeklidir. Karbonhidrat alımının LDL-K düzeyleri üzerine ise belirgin bir etkisi yoktur. Fazla miktarda fruktoz alımı da TG düzeylerini yükseltir. Günlük enerjinin %15-20'sinifruktozdan sağlayanlarda TG düzeylerinde %20-30'luk artış olur. Bu nedenle günlük enerjinin %10'dan azının fruktozdan sağlanması önerilmelidir¹³. Diyetle alınan enerjinin %35'den daha azının yağla bağlı olması gereklidir. Aksi durumda doymuş yağ alımının artması ve buna bağlı lipid profilinin olumsuz etkilenmesi söz konusudur.

Yağ oranları

Diyetteki yağ oranları sağlıklı bir lipid profili için büyük önem taşır. LDL-K düzeylerini en fazla etkileyen, doymuş yağ alımının azaltılmasıdır. Doymuş yağlardan alınan enerjide her %1'lik azalma, LDL-K düzeylerinde 0.8-1.6mg/dL düzeyinde azalmaya neden olabilir⁶⁰. Doymamış yağlar çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) ile değiştirilirse her %1'lik değişim için LDL-K düzeylerinde 2mg/dL artış sağlanır. Besin endüstrisinde sık kullanılan trans yağ asitleri de tıpkı doymuş yağlar gibi LDL-K düzeylerini olumsuz etkilerler. Trans yağlar ve doymamış yağların HDL-K düzeyleri üzerindeki etkileri ise farklıdır. Trans yağlar HDL-K düzeylerinde azalmaya neden olurken, doymamış yağlar HDL-K düzeylerini artırırlar.

Tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) (zeytin yağı, kanola yağı, sert kabuklu yemişler, tohumlar) insulin duyarlılığını artırarak TG düzeylerini düşürürler. Bu etki özellikle postprandial dönemde

belirgindir⁶¹.TG düzeylerini daha da fazla düşüren bir yaklaşım da doymuş yağ yerine omega-6 ÇDYA almaktır. Ama, TG düzeyleri üzerindeki en olumlu etki omega-3 ÇDYA alımı ile sağlanır. Omega -3 ÇDYA'lerinden eikozopentanoik asit (EPA)ve dokasohexanoik asit (DHA)'ın TG düşürücü etkileri bilindiği için, genel popülasyonda haftada 2 kez balık tüketilmesi önerilmektedir. Günlük 2-4 g gibi çok yüksek dozlarda alınan balık yağının TG düzeylerini %25'e yakın düşürdüğü ve LDL-K'de ise hafif bir artışa yol açtığı da gösterilmiştir⁶².

Diyetteki kolesterol içeriği ile ASKVH gelişimi arasında ilişki olup olmadığı konusu beslenme tedavisinde son yılların en tartışmalı alanıdır. Yapılan çalışmalar diyetle alınan kolesterolün serum Total-K düzeylerinde minimal etki ettiğini göstermektedir. Ancak söz konusu etkinin ASKVH gelişimine muhtemelen önemli katkısı yoktur^{13,63}. Çünkü diyetteki kolesterol içeriğinin, kolesterol emilimi ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri oldukça değişkendir⁶³. Diyetle kolesterol alımının kısılmasıyla Total-K düzeylerinin azaldığını belirten çalışmaların metodolojileri oldukça tartışmalı ve kanıt düzeyleri düşüktür⁶⁴. Bununla birlikte günümüzde bazı kılavuzlar, tıbbi beslenme tedavisi kapsamında kolesterol kısıtlamasını önermekten vazgeçmiştir⁶⁵⁻⁶⁷.Ancak başka güncel kılavuzlar da tıbbi beslenme tedavisi içeriğinde kolesterol alımını günlük 200 veya 300mg altında olması yönündeki önerilerini sürdürmektedir^{48,13,68}. TEMD dislipidemi kılavuzu diyetle kolesterol alımını kısıtlamanın tıbbi beslenme tedavisindeki öneminin düşük olduğunu kabul etmektedir. Diyetteki kolesterol içeriğini kısıtlamak yerine doymuş yağ miktarının azaltılmasının daha önemli olduğunu değerlendirmektedir.

Fonksiyonel Gıdalar

Dislipidemilerin iyileştirilmesi amacıyla yenilikçi beslenme stratejileri geliştirilmiştir. Bu stratejiler diyetlerdeki bazı riskli bileşenleri değiştirmeye ya da özel olarak hedeflenmiş sağlıklı besinlerin ve/veya diyetel katkıların tüketiminin teşvik edilmesine dayanmaktadır. Besleyici maddeler olarak adlandırılan bu fonksiyonel besinler lipid düşürücü ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

Bitkisel steroller doğal olarak bitkisel sıvı yağlarda, daha düşük miktarlarda olmak üzere sebzelerde, taze meyvelerde, kestanede, tahıllarda ve baklagillerde bulunur. Fitosteroller bağırsaklardan emilim için kolesterolle rekabete girerek Total-K düzeylerini değiştirmektedir. Diyetteki stanol esterlerinin artışının LDL-K düzeylerinde %12-20 azalmaya yol açtığı bilinmektedir⁶⁹. Günde 2 gr fitosterol tüketimi, Total-K ve LDL-K'ü %7-10 oranında düşürebilirken (kişiler arasında belirli derecede heterojenlik olmak üzere), HDL-K ve TG düzeyleri üzerine çok az etki göstermekte veya hiç etki göstermemektedir.

Bitkisel ürünler ve besin katkıları

Dislipidemi tedavisi, bitkisel ürün pazarında oldukça önemli bir payı kapsamaktadır. Monakolin ve mayalanmış kırmızı pirinç, soya proteini, polikozanol ve berberingibi farklı besin katkılarının ve çok farklı bir kısım bitkisel ürünlerin hiperlipidemi üzerinde olumlu etkiler yaptığını öne süren küçük ölçekli çalışmalar mevcuttur. Ancak bu sonuçların bir kısmının büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanmaması, etkin form ve dozlarının tespit edilmemiş olması, ilaç etkileşimlerinin fazla olması ve potansiyel yan etkilerinin mevcudiyeti nedeniyle, dislipidemi tedavisinde kullanımları kısıtlıdır ve tavsiye edilmez.

c. Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulanması Gerekenler Kişiler ve Tedavi Süresi

Primer korunmada temel yaklaşım en az 3 ay boyunca, tedavi edici yaşam biçimi değişiklikleri ile birlikte tıbbi beslenme tedavisini uygulamaktır. Kişisel ilerlemeye ve sonuçlara göre bu süreç, ilaç tedavisi başlanmadan önce, 6 aya kadar da uzatılabilir. Yüksek riskli kişilerde ise farmakoterapi ve beslenme tedavisi eş zamanlı başlanmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisi yaşam boyunca sürdürülmelidir.

d. Tıbbi Beslenme Tedavi İçeriği

Dengeli makrobesin oranları içeren, düşük kalorili, sebze, meyve ve tam tahıl içeriği zengin, tekli ve ÇDYA'lerinden zengin bir diyet olmalıdır. Yağ oranı toplam enerjinin %30'undan az olmalı ve bu enerjinin %7'sinden azı doymuş yağlardan karşılanmalıdır.

Akdeniz diyetinden esinlenilen bir beslenme biçimi ASKVH önlenmesi amacıyla tüm toplum için önerilmektedir. Bu tip bir diyet saf sızma zeytinyağı, meyve, kabuklu yemiş, sebze ve tahılların düzenli olarak tüketilmesiyle; orta derecede balık ve kümes hayvanı tüketimi ile daha az miktarda süt ürünü, kırmızı et, işlenmiş et ve çok az tatlı tüketimiyle karakterizedir. Bu modelden esinlenilen diyetel seçenekler ASKVH'ı önlemek amacıyla hem primer hem de sekonder korunma için önerilmektedir¹³.

Beslenme tedavisinde günlük kalori alımını ideal vücut ağırlığına ulaştıracak şekilde kısıtlamak gerekir. Genellikle günlük 300-500kcal kısıtlama etkili kilo kaybını sağlar. Günlük enerjinin %30'dan azı yağlardan alınmalı, doymuş yağ içeriği %10'dan az olmalıdır. Eğer yeterli sonuç alınmazsa, doymuş yağ oranı %7'nin altına indirilebilir. Beslenme tedavisine alınan yanıt, diyetle uyum, başlangıç beslenme alışkanlıkları, cinsiyet, genetik ve LDL partikül büyüklüğü gibi pek çok faktörden etkilenebilir⁷⁰. Karbonhidrat alımı toplam enerji alımının %45-55'ini karşılayacak şekilde ayarlanmalıdır. Yüksek karbonhidratlı beslenme, TG düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Glisemik indeksi düşük ve/veya liften zengin tüm diğer besinlerle birlikte sebzeler, baklagiller, meyveler, kabuklu yemişler ve tam taneli tahıl tüketimi özellikle teşvik edilmelidir. Şeker alımıyla (meyveler ve süt ürünleri gibi doğal besinlerde bulunanlara ek olarak) toplam enerjinin %10'undan fazlası karşılanmamalıdır.

e. Dislipidemi Olgusunda Egzersiz

Dislipidemi olgusunun haftada 150 dakika orta yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite veya 75 dakika yüksek yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite veya bunların eşdeğer kombinasyonunu yapmasını öneririz. Egzersiz yoğunluğu konuşma testi veya egzersiz sırasındaki maksimum kalp hızına ulaşma ile değerlendirilir. Düşük yoğunluklu egzersiz yapan birisinde, egzersiz sırasında konuşmada herhangi bir değişiklik olmaz, rahat bir şekilde konuşma sürdürülür. Orta yoğunluklu egzersizde konuşma devam eder fakat daha sık nefes alıp vermek gerekir. Yüksek yoğunluklu egzersizde ise birkaç kelimedenden sonra nefes almak için durmak gerekir. Egzersiz yoğunluğunun değerlendirilmesinde diğer yöntem maksimum kalp hızı hesabıdır. Maksimum kalp hızı 220'den yaşın çıkarılması ile bulunur. Maksimum kalp hızının %40-50'sinin hedef kalp hızı olduğu egzersizler düşük yoğunluklu, %50-70'inin hedef kalp hızı olduğu egzersizler orta yoğunluklu, %70-90'ının hedef kalp hızı olduğu egzersizler yüksek yoğunluklu egzersiz olarak tanımlanmaktadır⁷¹.

Makul ve sürdürülebilir bir egzersiz programı bir seferde en az 30 dakika süren, haftada 4-6 defa tekrarlanan aerobik egzersizdir. Aerobik egzersiz için en iyi örnek tempolu yürüyüştür. Bunun yanı sıra, bisiklete binme, bahçede hafif tempoda çalışma, basketbol, tenis, futbol, voleybol gibi spor aktiviteleri de kişinin tercihine göre yapılabilir. Bu türlü bir egzersiz ile günde 200-300kcal harcanmalıdır. Önemli olan uzun vadede sürdürülebilir bir egzersizi yaşam biçimi olarak benimsemektir. Uyum sorununu aşmak için hastanın yaş, cinsiyet, fiziksel kapasitesi, spor geçmişi, bireysel tercihleri, ihtiyaçları ve yaşam koşulları göz önüne alınarak, egzersiz programı günlük 10 dakikalık seanslara bölünebileceği gibi, uygun bireylerde günde tek seansta da gerçekleştirilebilir. Egzersiz miktarı haftada 3 defa veya daha fazla olmalıdır^{13,48}. Egzersizden elde edilen fayda günlük egzersiz süresi ve sıklığı ile çok yakın ilişkilidir. Aerobik aktivite yanında haftada iki kez kas kuvvetlendirici direnç egzersizleri yani anaerobik fiziksel aktivite de önerilir⁴⁸. Erişkinlerin haftada en az iki gün bacak, kalça, kol, omuz, göğüs, karın kasları gibi tüm majör kas gruplarını kapsayan kas güçlendirici aktivite yapması önerilmektedir⁷¹. Direnç egzersizleri en az iki set ve 8-15 tekrarlı yapılmalıdır. Altmış beş yaş üzeri kişilerin veya engellilerin bu yoğunluk ve süre önerilerini takip etmesi, bu mümkün değilse güçleri yettiği kadar fiziksel aktivitede bulunmaları önerilir. Sedanter, yani hareketsiz hayat tarzı benimsememeli, gün boyunca 90 dakikayı geçen fiziksel inaktiviteden kaçınmalı, 90 dakikayı geçen hareketsizlik fiziksel aktivite ile sonlandırılmalıdır.

DİSLİPIDEMİDE İLAÇ TEDAVİSİ

a. Tedavinin Etkinlik, Güvenlik ve Maliyet Açısından Değerlendirilmesi

Tedavi rejiminlerinin 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 çalışmalarında 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 major advers KVO geliştiğini, plaseboya kolunda ise %20 oranında geliştiğini düşünelim. Bu durumda tedavi grubunda olanların major 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 rölatif risk azalması (RRA) %50 olmuştur.

Aynı örnekte plasebo kolundaki major advers KVO riski (%20) ile tedavi kolundaki riskin(%10) arasındaki farkı söz konusu etmek isterek o zaman Mutlak Risk den söz edeceğiz demektir. Bu durumda major advers KVO riski %20'den %10'a düştüğüne göre risk farkı veya mutlak risk azalması (MRA) $\%20 - \%10 = \%10$ 'dur. Yani tedavi kolunda risk plaseboya göre %10 daha az olmuş demektir.

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

Dislipidemi tedavisi ile KVO sıklığının belirgin olarak azaldığı birçok defa gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, LDL-K düzeylerindeki her 1 mmol/L (40 mg/dl) azalmanın KVH sıklığı açısından %20-22'lik rölatif risk azalmasına neden olduğunu göstermektedir¹⁴. 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 korumada 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 azalmaktadır¹³. 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), Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) gibi çok sayıda hasta grubunu içeren primer koruma çalışmaları incelendiğinde KVH'nın 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 incelenmiştir⁷². Bu metaanalizde 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 kardiyovasküler olay gelişimi açısından primer korunmada etkin ilaçlar olduğu görülmektedir. Statinlere bağlı oluşabilecek olan yan etkilerin özellikle de diyabet gelişiminin, ASKVH riskinde oluşturdıkları önemli oranda azalma ile kıyaslandığında ihmal edilebilir oranda oldukları görülmektedir.

Sekonder korunmada ise statin tedavisinin etkinliği daha belirgindir. Özellikle klinik aterosklerozun olduğu Mİ geçirmiş olan hastalarda, koroner vaskülarizasyon için perkütan girişim yapılan ya da KABG yapılan veya serebrovasküler hastalık ya da periferik hastalık hikayesi olan olgularda 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.

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 korumada hem de sekonder korumada, 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 karşılaştırılmıştır⁷³. 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 çıkmıştır⁷⁴. Fibratların da maliyet etkinliği çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. TG 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.

b. Statinler

Etki Mekanizması:

Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan hidroksimetil glutaril koenzimA redüktaz (HMG- CoA) enzimini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Kolesterol sentezinin statinler ile inhibisyonu hepatosit yüzeyindeki LDL reseptör (LDLR)'lerinde upregülasyona neden olarak LDL-K'nin kandan alınarak plazma LDL-K ve TG'den zengin partiküller dahil olmak üzere tüm Apo B içeren lipoprotein düzeylerinde azalmaya neden olur^{13,75}.

Endikasyonlar

Statinler, ASKVH ilişkili olay ve ölümlerden korunmada etkinliği gösterilmiş ajanlardır. Meta-analizler LDL-K'deki her 40 mg/dl azalmanın majör KVO'larda %20 relatif risk azalmasına neden olduğunu göstermektedir^{75,76}. Statinler LDL-K yüksekliği ile seyreden tüm dislipidemilerde etkili olan ilaçlardır. Özellikle vasküler hastalığı ve çok yüksek LDL-K düzeyi bulunan AH ve kombine hiperlipidemiler ile ASKVH'lerin sekonder korunmasında ilk tercih edilen ilaçlardır^{13,75}. Homozigot AH (HoAH) olgularında ise LDLR'nin tam yokluğu söz konusu olduğu için etkinlikleri düşüktür.

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 ve rosuvastatin hidrofilik özellikte olup diğerleri lipofiliktir. Absorbsiyon oranları %20-98 arasında değişir. Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin hariç diğer statinler karaciğerde büyük oranda sitokrom P(CYP)450 izoenzimleri ile metabolize olur. Pitavastatin, atorvastatin ve rosuvastatinin yarılanma ömrü uzun

olup sırasıyla 12, 14 ve 21 saattir. Diğer statinlerin yarılanma ömürleri kısa olup ortalama 2-3 saattir. 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-K düşürücü etkileri 1-2 hafta içinde başlamakta olup 4-6 hafta içinde stabil hale gelmektedir^{77,78}. Günümüzde kullanılmakta olan statinlerin temel özellikleri Tablo 11’deözetlenmiştir.

Tablo 11. Statin Grubu İlaçların Temel Özellikleri

	Atorva	Rosuva	Pitava	Simva	Prava	Fluva	Lova
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

Statinler LDL-K düzeylerini %20-60 ve TG düzeylerini de %7-37 oranında düşürürler. HDL-K düzeyindeyse %2-16 oranında artışa neden olmaktadır. Etkileri kullanılan ilaca, doza, bazal lipid düzeylerine ve kişisel biyoyararlanıma bağlı olmak üzere değişebilir. Kullanılan statin ve dozuna göre LDL-K düzeyinde görülen değişiklikler Tablo 12’deözetlenmiştir. 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 kaslar üzerindeki etkisi en düşük olan statindir. Simvastatinise miyopati riskini arttırdığı için 40 mg/gün üzeri dozlarının kullanımı önerilmez^{26,79}. Statinler esasen LDL-K düzeyi üzerine etki ederler. Ancak pleiotropik olarak antioksidan ve antiinflatuar etki gösterirler⁸⁰. Bu mekanizmayla da ASKVH korunmasında önemli rol oynadıkları düşünülür.

Tablo 12. Statinlerin LDL-K Düşürücü Etkilerine Göre Sınıflandırılması

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

***Uyarılma :** Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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;63:2889-934.

Statinler ve İlaç Etkileşimleri

Statinlerin metabolizmaları arasındaki farklılıkları bilmek, statin intoleransını önlemek için yararlı olabilir⁸¹. Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin hariç tüm statinler büyük oranda karaciğerde metabolize olurlar. 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. 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. 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. CYP3A4 ile güçlü etkileşimi bulunan ilaçların kullanımı zorunlu ise o zaman pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin gibi statinler tercih edilmelidir. Greyfurt suyu CYP3A4 inhibitörü olup günde yarım meyvedan fazla greyfurt ya da suyunun tüketilmesinden kaçınılmalıdır. CYP3A4 ile metabolize olmamasına rağmen rosuvastatinin proteaz inhibitörü ilaçlar ile birlikte kullanıldığında plazma konsantrasyonu artmaktadır. Siklosporin kullananlarda pravastatin tercih edilmelidir. Statin fibrat kombinasyonunda fibratlardan fenofibrat tercih edilmelidir. Lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve simvastatin, warfarin etkisini artırırlar. Diğer statinlerle bu etkileşim görülmez. Dabigatran, lovastatin ve simvastatin ile kullanıldığında major kanama riski artar. Pek çok statinin digoksin metabolizmasını ve kan düzeylerini etkilediği bildirilmektedir⁸².

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 azdır⁷⁷. 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) gelişir⁸³.

Statin kullanan bir hastada, ilaca bağlı bir yan etki ortaya çıkması veya karaciğer veya kas enzimlerindeki artış nedeniyle statin kullanımına devam edilememesi **statin intoleransı** olarak tanımlanır⁸⁴. Statin intoleransı *parsiyel* (sadece bazı statinlerin belli dozlarına karşı) veya *komplet* (tüm statinlerin tüm dozlarına karşı) olabilir. Statin intoleransı, ASKVH bulunan veya ASKVH açısından yüksek riskli olan hastalarda etkin tedavi yapılmasını engelleyen önemli sorunlardan biridir. Dislipidemi hastalarının %10-15'inde statin intoleransı olduğu tahmin edilmektedir^{85,86}. Statin toksisitesi ilk olarak 2001 yılında 52 hastanın ölümü nedeni ile ilacın piyasadan çekilmesine neden olan cerivastatin çalışması sonrası toplumun dikkatini çekmiştir⁸⁷. Statin yan etkileri, sınıf, doz, zaman, yaş, cinsiyet, komorbid durumlar veya birlikte alınan ilaç veya gıdalarla ilişkili

olabilmektedir. Yan etkilerin %75'i tedavi başladıktan veya doz arttırdıktan sonraki 10-12 hafta-da, %90'ı ilk 6 ay içinde görülmektedir⁸⁸. Bazı hastalar statin intoleransı gelişimi açısından daha risklidir. Statin intoleransı riskini arttırdığı bilinen faktörler Tablo 13'de özetlenmiştir⁸⁴.

Tablo 13. Statin İntoleransına Yol Açabilecek Risk Faktörleri

A. Hasta ile ilişkili endojen faktörler/özellikler

- 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 hipotroidizm
- 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 beden kitle indeksi (BKI)

B. Eksojen faktörler veya modifiye edilebilme ihtimali olan faktörler

- 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

a) Musküler Problemler

Statin tedavisi alan hastalarda kas sistemi yakınmaları sık görülebilir⁸⁹. Klinik pratikte en sık kas ağrısı ve güçsüzlük görülür (%3-5). Hastalar çoğu defa bu nedenle ilaçlarını kesmektedirler^{90,91}. Korkulan ağır yan etkilerden olan miyopati, miyozit veya rabdomiyoliz çok daha nadirdir (%0.1-0.01)^{86,92,93}. 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 anlaşılabilir⁹⁴.

Miyopati, açıklanamayan kas ağrısı ve güçsüzlüğü ile birlikte kreatin kinaz (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 hastada <1 olarak bildirilmektedir. Rabdomiyoliz ise çok daha nadir görülmektedir. Yaklaşık olarak 100.000 hasta yılında 1-3 olarak bildirilmektedir.

Statin kullanan hastalarda miyopati ve rabdomiyolizden daha sık görülen problem; CK yüksekliğinin eşlik etmediği ya da ılımlı CK yüksekliği gösteren miyalji'dir. Hastalarda klinik prezentasyon çok değişken olabilir. Kas ağrısı, acıma, hassasiyet ve kramp gibi semptomların hepsi genel olarak miyalji başlığı altında irdelenmektedir. Çalışmalarda statine bağlı miyalji görülme

sıklığı %7-29 arasında değişmektedir^{13,95}. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda, ulusal hasta kayıtları ve gözlemsel çalışmaların aksine statin ilişkili miyalji görülme oranları çok daha düşük bulunmuştur⁹⁶. Statin ilişkili nadir görülen bir musküler problem ise statin ilişkili nekrotizan otoimmün miyopati olup HMG-CoA'ya karşı gelişmiş otoantikör mevcudiyeti bulunmaktadır. Kas biyopsisinde miyonekroz ve inflamasyon görülmektedir. Bazı HLA subtiplerine sahip bireylerde statin ilişkili nekrotizan otoimmün miyopatiye genetik yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Bu bireylerde semptomlar çok daha şiddetlidir ve CK düzeyleri sıklıkla 6000 IU üzerinde bulunmaktadır. Tedavide immünsüpresif tedavi gerektiğinden diğer miyopatilerden ayırıcı tanısının yapılması önemlidir⁵¹.

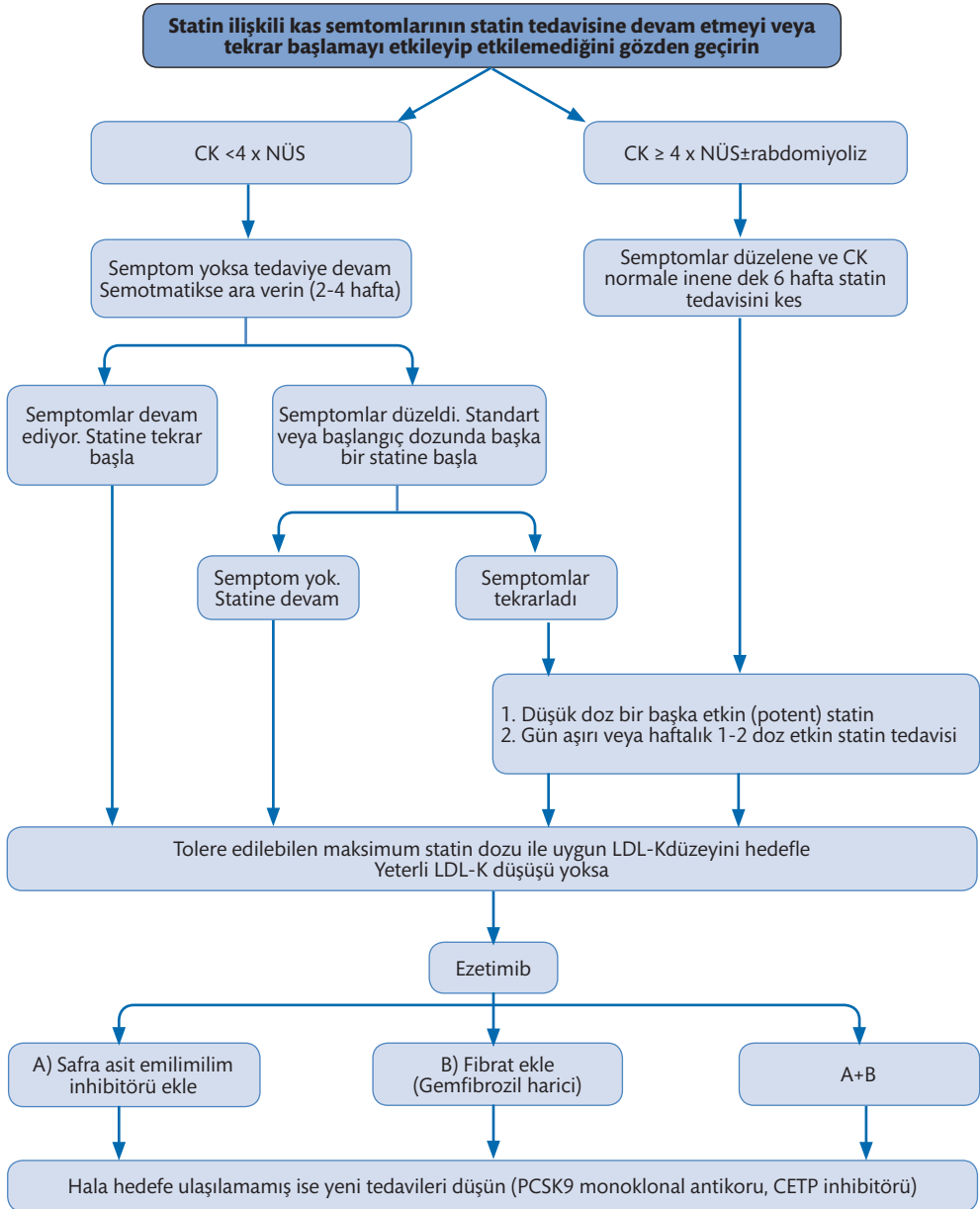
Statin ilişkili miyalji ve miyopatide tedavinin kesilmesi ile semptomlar kaybolur. Tekrar başladığında semptomlar geri döner. Bu durum klinik tanıyı koymak için önemlidir. Bazal değer 5-10 katını aşan CK yüksekliği varlığında statin tedavisi kesilmelidir. Ancak özellikle ASKVH açısından yüksek riski bulunan hastalarda statin tedavisinin kalıcı olarak kesilmesine karar vermeden önce hastalar çok iyi değerlendirilmelidir. 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, hipotoidi, 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^{13,95,97}. Statin ilişkili musküler semptomları olan hastalara yaklaşım algoritması Şekil-6'da özetlenmiştir.

Kas semptomları bütün statinlerde aynı düzeyde görülmeyebilir⁹⁸. Kas yakınmalarının en sık görüldüğü statinler; simvastatin, atorvastatin ve lovastatindir^{96,99}. Pravastatin ve fluvastatin ise daha hidrofilik ajanlardır ve muhtemelen kas dokusuna geçişleri daha az olduğu için miyopati riski düşük statinlerdir⁹⁹. Statin intoleransının en yaygın yakınması olan miyaljiyi engellemek veya hafifletmek için Vitamin D, koenzim Q10 gibi tedavi ajanları denenmişse de klinik etkinlikleri tam olarak gösterilememiştir^{100,101}. Gene de kas ağrıları geliştiği için statin kullanımına ara veren bir kişide, yeniden tedaviye başlamadan önce D vitamini düzeylerini düzeltmek uygun bir yaklaşım olabilir.

b) 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 bulunamamıştır. Enzim yüksekliği genellikle tedavinin ilk üç ayında görülür ve doza bağımlıdır. Buna karşın yapılan çalışmalar statin ilişkili akut karaciğer hasarının çok nadir olduğunu göstermektedir^{97,102,103}. Statin kullanan 23 000 hastanın incelendiği sağlık kayıtlarında normalin 10 katı ALT yüksekliği %0,1 oranında görülmüş ve çoğunlukla ilaç etkileşiminin sorumlu olduğu saptanmıştır¹⁰⁴. Bu veriler doğrultusunda statin kullananlarda rutin karaciğer enzim takibinden vaz geçilmiştir. 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 çalışılmasını önermektedir. Ardışık iki ölçümde ALT düzeyinin normalin 3 katı üzerinde bulunması durumunda statin tedavisinin kesilmesi, dozunun azaltılması ya da farklı bir statine

geçilmesi düşünülebilir. ALT yüksekliğinin normalin 3 katını aşmadığı durumlarda statin tedavisinin devamı, 4-6 hafta sonra ALT kontrolü önerilmektedir¹³. Statin tedavisi esnasında karşılaşılan kas problemlerine yaklaşım şeması Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Statin Tedavisi Esnasında Karşılaşılan Kas Problemlerine Yaklaşım Şeması.

CETP: Kolesterol ester transfer protein; PCSK9: Protein konvertazsubtilisin/kesin tip 9; NÜS: normalin üst sınırı

Uyarılama: 1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. ESC 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). 2. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; 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;36:1012-1022.

c) Renal Disfonksiyon

Potent statinlerin renal hasara neden olduğu yönünde gözlemsel veriler olmakla birlikte, randomize kontrollü çalışmalarda statinlere bağlı renal hasar artışı saptanmamıştır. Aksine, bir meta-analizde atorvastatin ve rosuvastatin kullanımının glomeruler filtrasyon hızındaki azalmayı yavaşlattığı gösterilmiştir¹⁰⁵. Rosuvastatin 40 mg ve üzeri dozlarda dipstik testi ile yeni saptanmış proteinüride artış gözlenmişse de genel olarak statinlerin renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olmadığı düşünülmektedir¹⁰⁶.

d) Diyabet Gelişimi

Statin tedavisi almakta olan hastalarda hiperglisemi ve tip 2 diyabet gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu risk potent statinlerin uzun süreyle kullanımında artmaktadır³⁶. Potent statinlerle 5 yıl tedavi edilen bir hastada diyabet gelişme riski %0.5-1 dolayındadır⁸³. Yaşlı popülasyonda ve diyabet gelişimi açısından fazla kilo, insülin direnci gibi risk faktörleri taşıyanlarda diyabet gelişim riski daha yüksektir⁹⁷. Ancak statinlerin ASKVH ve mortalite üzerine olan yararları göz önüne alındığında, diyabet gelişim riskindeki küçük risk artışı önemsiz bulunmaktadır.

e) Hemorajik İnme

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 tedavisinin hemorajik inme riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir¹⁰⁷. Bu nedenle önceye ait hemorajik inme öyküsü bulunanlarda iskemik inme ve KVO riski çok yüksek değilse statin kullanımı önerilmemektedir.

f) Kognitif bozukluklar ve Statin İlişkili Diğer Problemler

Statin kullanımını 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. Özellikle merkezi sinir sistemi ile ilişkili yan etkilerin lipofilik statin kullanımı ile daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Değerlendirme mevcut semptomla göre yapılarak ayırıcı tanıya gidilmeli, ilgili semptomla yol açabilecek ek bir patoloji saptanmaz ise bu hastalara CK yükselmesi olmaksızın miyalji şikayeti olan hastalar gibi yaklaşılmalıdır⁹⁷.

Statin Kullanımında Dikkat Edilecek Noktalar

Statin tedavisi başlarken ve takipte dikkat edilecek noktalar Tablo-14'de 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^{13,75}.

Tablo 14. 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 1-12 hafta olacak şekilde en az 2 ayrı ölçüm yapılmalıdır.

Statin başlandıktan sonra hastaların lipid profiline ne sıklıkta bakılmalıdır?

- Tedavi başlangıcından 8 (±4) hafta sonra.
- Hedef seviyeye ulaşıncaya kadar doz değişimlerinden 8 (±4) hafta sonra.

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

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

Karaciğer ve Kas enzimlerinin takibi

- Tedavi öncesi.
- Tedavi başlangıcı ve 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 yapmalı?

ALT Normalin üst sınırının <3 katı yükselmiş ise:

- Tedaviye devam edin.
- 4-6 hafta ara ile karaciğer enzimlerini kontrol edin.

ALT Normalin üst sınırının ≥3 katı yükselmiş ise:

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

Statin alan hastalarda CK ne sıklıkta bakılmalıdır?

Tedavi öncesi:

- Tedaviye başlamadan önce.
- Bazal CK normalin üst sınırından 4 kat veya daha fazla yüksek ise ilaca başlamayın ve tekrar CK bakın.

Takip:

- Rutin CK takibi gerekli değildir.
- Miyalji gelişirse CK bakın.

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 olunuz.

Tablo 14. Statin Tedavisi Verilen Hastanın Takibinde Dikkat Edilecek Noktalar**Statin alan hastada CK yükselirse ne yapmalı?**

Statin tedavi endikasyonlarını tekrar gözden geçirin.

CK Normalin üst sınırının ≥ 4 katı yükselmiş ise:

- Eğer CK normalin üst sınırının >10 katı yükselmiş ise tedaviyi durdurun, renal fonksiyonları kontrol edin ve 2 haftada bir CK izleyin.
- Eğer CK normalin üst sınırının <10 katı yükselmiş fakat semptom yok ise CK takibi ile lipid düşürücü tedaviye devam edin.
- Eğer CK normalin üst sınırının <10 katı yükselmiş ve semptom var ise statin tedavisini durdurun ve tekrar düşük doz statin tedavisi başlamadan önce CK'nın normal aralığa gerilemesini takip edin.
- Egzersiz gibi diğer geçici CK yükseliğine yol açabilecek olasılıkları gözden geçirin.
- CK yüksekliği devam eder ise miyopatiyi düşünün.
- Kombinasyon tedavileri veya ilaç değişimini düşünün.

CK Normalin üst sınırının < 4 katı yükselmiş ise :

- Kas semptomları yok ise statin tedavisine devam edin (hastaları kas yakınmalarını bildirmek konusunda uyarın).
- Kas semptomları mevcut ise CK ve semptomları düzenli aralıklarla takip edin.
- Eğer semptomlar devam eder ise statin tedavisini durdurun ve 6 hafta sonra semptomları tekrar değerlendirin; statin tedavi endikasyonlarını yeniden değerlendirin.
- Aynı veya farklı bir statin ile yeniden tedaviyi düşünün.
- Düşük doz statin, gün aşırı, haftada 1-2 doz veya kombinasyon tedavi rejimlerini düşünün.

Uyarılama: Task Force Members: Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;253:281-344.

Statin İntoleransı 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 algılanabilmektedir¹⁰⁸. Statin intoleransı düşündüren yakınmalar karşısında çoğu zaman tecrübeli hekimler bile bu yakınmaların gerçekten statin ilişkili olup olmadığı konusunda net ayırım yapamayabilmektedir. Günlük pratikte statin intoleransı yüzünden KVH veya yüksek ASKVH riski olan bireylerin lipid düşürücü tedavileri aksamakta, hekimler mevcut statin tedavisinin devamı ile başka lipid düşürücü ajanlara geçme kararı arasında bocalamaktadırlar⁹⁵. Statinlerin yan etkileri hakkında kaygılar, hastalarda bu türlü yan etkilerin daha da fazla görülmesine neden olabilmektedir (Nosebo etki)¹⁰⁹.

Statin intoleransı olan hastaya yaklaşırken ilk adım myopati/rabdomiyoliz riskini artırabilecek veya karaciğer enzimlerini yükseltebilecek statin dışı diğer faktörlerin dışlanmasıdır⁸¹. Bu aşamadan sonra statin intoleransının yönetiminde ilaç değişimi, gün atlayarak ilaç kullanımı, statin dışı lipid düşürücü tedaviler veya lipid düşürücü ilaç dışı tedavi seçenekleri denenebilir⁸¹.

İlaç değışimi

Statin intoleransı tespit edilen bir hastada (1) hafif lipofilik statinlerden yüksek lipofilik statinlere geçiş, (2) sitokrom P450 ile metabolize olan statinler yerine CYP450 yolağı ile metabolize olmayan statinlere geçiş veya (3) 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 oluşturmada etkin koruma elde edilebilir. Örneğin yarı ömrü 14 saat olan atorvastatin vücutta iki aktif metabolite dönüşmekte ve aktif metabolitler 20-30 saat süresince ana molekülün %70'i kadar potent olacak şekilde etkinliklerini devam ettirebilmektedir¹¹⁰. Rosuvastatin de 19 saatlik yarı ömrü ile belli koşullarda gün atlanarak kullanıma uygun, uzun yarı ömürlü bir statindir¹¹¹.

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. Statin dışı tedavi seçenekleri Bölüm-6'da da detaylı olarak ele alınmıştır.

c. Kolesterol Emilim İnhibitörleri (EZETİMİB)

Etki Mekanizması

Ezetimib bir kolesterol emilim inhibitörü olup yağda eriyen vitamin emilimini bozmaksızın diyetle alınan kolesterolün ve biliyer kolesterolün intestinal emilimini bloke eder. Ezetimib ince barsak fırçası yüzeyinde ve karaciğerde kolesterolün hücre içine alımından sorumlu Niemann-Pick C1-like protein ekspresyonunu inhibe ederek kolesterol emilimini bloke eder. Kolesterol emiliminin azalması hepatik kolesterol düzeyini azaltarak LDLR'de artışa neden olur. Bu da LDL-K'ün plazma klirensini artırarak plazma LDL-K düzeyinde düşme sağlar¹³.

Endikasyonlar

Ezetimib maksimum tolere edilen statin tedavisi ile hedef LDL-K düzeyine ulaşamayan ya da statin intoleransı ve/veya kontrendikasyonu bulunan hastalarda kombinasyon ve monoterapi kullanılır^{13,19,66}.

Etkinlik

Ezetimib tek başına kullanıldığında LDL-K düzeyinde %10-18, ApoB düzeylerinde ise %11-16 oranında düşme sağlar. Statinler ile kombine edildiğinde LDL-K'de statinlerin etkisine ilave olarak %25'lik düşme sağlar¹¹²⁻¹¹⁴. Bazı çalışmalarda TG ve HDL-K düzeyleri üzerine de olumlu etkisi olduğu gösterilmekle birlikte bu etkisi önemli boyutta değildir¹¹⁵. Ezetimib, fenofibrat ile kombine edildiğindeyse LDL-K düzeylerinde %20-22 oranında düşmeye neden olur¹¹⁶.

Statin tedavisine ezetimib eklenilmesinin kardiyovasküler sonuçları üzerine etkisi incelenmiştir. Study of Heart and Renal Protection çalışmasında simvastatin tedavisine ezetimib eklenmesinin

kronik renal yetmezlik hastalarında majör aterosklerotik olay gelişimini azalttığı gösterilmiştir¹¹⁷. Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis çalışmasında ise 40 mg simvastatine 10 mg ezetimib eklenmesi asemptomatik aort darlığı bulunan hastalarda iskemik olay gelişimini %20 oranında azaltmıştır¹¹⁸. Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) çalışması ise AKS geçirmiş hastalarda simvastatin 40 mg ile simvastatin 40 mg/ezetimib 10 mg kombinasyonunun karşılaştırıldığı büyük ölçekli bir çalışmadır. Bu çalışmada kombinasyon tedavisinin primer sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm, majör koroner olay ve non-fatal inme riskinde %6,4 RRA sağladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada kombinasyon tedavisinin tek başına simvastatin kullananlara kıyasla LDL-K düzeylerinde %24'lük rölatif azalma sağladığı gösterilmiştir⁹.

Yan Etki ve İlaç Etkileşimi

Ezetimib ince bağırsaklardan hızla emilir ve karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 22 saattir. Yemeklerden bağımsız olarak sabah ya da akşam 10 mg dozunda alınır. CYP450 yoluyla metabolize olmadığı için; Statinler, fibratlar, amiodaron 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 ve kas ağrısına neden olabilir. Gebelik ve ciddi karaciğer hastalığında kontrendikedir^{13,19}.

d. Safra Asidi Bağlayıcılar

Etki Mekanizması

Bu ilaçlar ince bağırsakta safra asitlerine bağlanarak, safra asitlerinin emilimini %90 oranında inhibe ederler. Kolesterol havuzunun azalması intrahepatik kolesterol konsantrasyonunu azaltır. Bu da karaciğerde kolesterolden safra asidi sentezleyen CYP7A1 enzimini indükler ve Apo B/E içeren LDLR sentezini artırır. LDLR'nin artışı LDL-K'ün plazma klirensini arttırarak plazma LDL-K düzeyinde düşmeye neden olur. HDL-K düzeylerinde de minimal artışa neden olurlar. Bu grup ilaçların aynı zamanda glukoz düşürücü etkinlikleri bulunmaktadır¹¹⁹.

Endikasyon

Kolestiramin ve diğer safra asidi bağlayan reçineler, hiperkolesterolemi tedavisinde, maksimum tolere edilebilen statin tedavisi ile hedef LDL-K düzeyine ulaşılamayan hastalarda statin ile kombine olarak veya statin kontrendikasyonu veya intoleransı bulunan hastalarda monoterapi olarak kullanılabilir^{13,19}.

Etkinlik

Bu grup ilaçlar içinde kolestiramin, kolestipol ve kolesevelam bulunmaktadır. Kolestiramin, kolestipol safra asidi bağlayan reçineler olup, kolesevelam sentetik bir ilaçtır. Kolestiramin 24 mg/gün, kolestipol 20 mg/gün ve kolesevelam 4,5 mg/gün dozunda kullanıldığında LDL-K düzeylerinde ortalama %18-25 oranında düşmeye, HDL-K düzeylerinde % 3-5 oranında artışa

neden olurlar. Bazı yatkın hastalarda ise TG düzeylerinde artışa sebep olabilirler^{13,119}. Safra ait sekestranlarının LDL-K düzeylerinde sağladığı düşüğe paralel olarak kardiyovasküler koruma sağladığını gösteren klinik çalışmalar vardır¹²⁰. Statin tedavisine eklenen safra asidi sekestranları LDL-K düzeyinde %10-20'lik bir ek azalmaya neden olur¹²¹ ancak statin ile kombine kullanılan safra asit sekestranlarının Kardiyovasküler sonlanımlarını üzerine etkilerini gösteren veri bulunmamaktadır.

Yan etki

Safra asidi sekestranları sıklıkla konstipasyon, karın ağrısı, bulantı, şişkinlik ve dolgunluk hissi gibi gastrointestinal yan etkilere neden olurlar. 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^{13,26}. TG 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 önerilir¹⁹. Kolesevelamin gebelikte kullanımı ise güvenlidir¹³.

e. Fibrık Asid Deriveleri (FİBRATLAR)

Fibratlar orta ve şiddetli HTG varlığında (TG>500mg/dl) pankreatit riskini önlemek için, Hafif HTG olgularında ise (TG=150-500mg/dl) ASKVH riskini azaltmak için uygun hastalarda kullanılabilen ajanlardır^{122,123}. Fibratlar bir nükleer transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferator aktive edici reseptör- α (PPAR- α) agonistidirler. PPAR- α aktivasyonu lipid ve lipoprotein metabolizmasının çeşitli basamaklarını düzenleyen genleri modüle eder. 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) bir artışa neden olurlar^{48,124}. Ayrıca fibrat tedavisi LDL-K konsantrasyonunu anlamlı bir şekilde değiştirmeksizin, daha aterojenik olan küçük yoğun LDL miktarını azaltır¹²⁴. Kullanımda olan fibrat molekülleri fenofibrat ve gemfibrozildir. Gemfibrozilin aksine fenofibrat Total-K ve LDL-K düzeylerini bir miktar azaltır, fibrinojen düzeylerini ise düşürür^{48,125}.

Etkinlik

Fibratların klinik etkilerini araştıran önemli randomize kontrollü çalışmalar vardır. Sadece erkekleri içeren primer ve sekonder koruma çalışmalarında 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 göstermiştir¹²⁶. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VAHIT) çalışmasında da KAH olan erkeklerde gemfibrozil ile KVO'da

anlamalı azalma sağlanmıştır¹²⁷. 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 sağlamamıştır¹²⁸.Bu çalışmanın posthoc analizi fenofibratın özellikle yüksek TG/düşük HDL olan hastalarda, ölümcül olmayan Mİ 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 da fenofibratın primer ve sekonder sonlanım noktaları üzerinde etkinliği gösterilememiştir¹²⁹. Bugün için fibratların ASKVH bağlı olay ve ölümleri azaltma yönündeki etkinliğinin statinlerde olduğu kadar belirgin olarak ortaya konamadığını söylemek gerekir. Daha güvenilir profili nedeni ile LDL-K düzeyleri hedefe ulaşan ama yüksek TG/düşük HDL düzeyleri olan yüksek riskli hastalarda fibrat tedavisi düşünülebilir¹³⁰.

Yan etkiler:

Fibratlar genellikle iyi tolere edilirler. Gastrointestinal rahatsızlık (%5) ve deri döküntüleri (%2) nispeten daha sık bildirilmiştir. Ama fibrat tedavisinin en iyi bilinen yan etkileri miyopati, karaciğer enzim yüksekliği, ve safra kesesi taşıdır. Fibratların miyopati yapma riski statinlerden daha fazladır. Miyopati riski KBH'li hastalarda daha yüksektir, farklı fibratlarla ve kombinasyonda kullanılan statinlerle değişkenlik gösterir. Gemfibrozil statin metaboizmasını glukuronidasyon yoluyla ile inhibe ederek, yüksek plazma statin konsantrasyonlarına yol açmaktadır. Fenofibrat gemfibrozil ile aynı farmakokinetik yolları kullanmadığı için bu kombinasyon tedavisi ile miyopati riski çok daha azdır¹³¹.

Fibratların sınıf etkisiyle hem kısa hem de uzun-dönem çalışmalarda serum kreatinin ve homosistein düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. İlaç kesildiğinde serum kreatinindeki artış geriye dönebilir. Metaanalizler glomerül filtrasyon hızındaki azalmanın böbrek fonksiyonları üzerindeki herhangi bir yan etkiyi yansıtmadığını düşündürmektedir¹³². Homosistein düzeylerindeki yükseklik ise KVH riski ile kıyaslandığında nispeten masum gözükmemektedir. Ancak homosistein yüksekliğinin, fibratların HDL-K ve apoA1 düzeylerindeki olumlu etkisini ve kardiyovasküler yararlarını azaltabileceği düşünülür¹³³. 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 göstermektedir¹³⁴.

f. Nikotinik Asit (Niasin)

Nikotinik asit HDL-K düzeylerini artırıp LDL-K ve TG düzeylerini etkili bir şekilde düşüren kuvvetli bir ajandır. Ayrıca, Lp(a) düzeylerini azaltabilen nadir ilaçlardanır. Niasin, özellikle hiperkolesterolemi ve düşük HDL-K seviyeleri olan kombine dislipidemili hastalarda etkindir. Aynı zamanda daha büyük çaplı LDL alt gruplarının oluşmasına neden olur. Safra asidi bağlayıcılarla ve statinlerle kombinasyon tedavisi ile daha fazla LDL-K düşüşü sağlanabilir. Niasin özellikle HDL-K yönünden değerlendirildiğinde fibratlara göre daha olumlu lipid etkisine yol açar. Doza bağımlı olarak 2g/gün'e çıktığında HDL-K'ü%25'e kadar yükseltir, LDL-K'ü%15-18

azaltır, TG'ı %20-40 azaltır^{135,136}. Klinik çalışmalar ışığı altında statin tedavisine rağmen LDL-K'ü düşmeyen hastalarda veya TG yüksekliği tedavisinde başarılı olunamadığında ilave bir tedavi olarak tavsiye edilebilirler.

Etki mekanizması:

Niasin karaciğere yağ asidi akımını ve karaciğerden VLDL sekresyonunu azaltır. Bu etki kısmen adipoz dokuda hormon duyarlı lipaz etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Nikotinik asidin hem karaciğerde hem adipoz dokuda etki ettiği önemli bölgeler vardır. Karaciğerde nikotinik asit diaçilgliserol transferaz-2 enzimini inhibe ederek VLDL partikül sekresyonunu azaltır. Böylece hem IDL hem de LDL partikülleri azalmış olur. Ayrıca karaciğerde apoA1 üretimini uyarak HDL-K ve apoA1 düzeylerini yükseltir¹³⁶.

Etkinlik:

Klinik çalışmalar niasin tedavisinin HDL-K düzeylerinde doza bağlı olarak plaseboya göre %20-30 civarında artışa neden olduğunu göstermiştir^{137,138}. Niasin tedavisinin lipid profili üzerindeki olumlu etkisinin kardiyovasküler sonuçları randomize kontrollü çalışmalarda araştırılmıştır. Ancak bu çalışmalar umulduğu gibi bir etkinlik ortaya koyamamıştır. Bu çalışmalardan the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) çalışmasında simvastatin tedavisine eklenen niasin ile ek yarar gösterilememiştir¹³⁹. Bunun da ötesinde niasin alan hasta grubunda iskemik serebrovasküler olaylarda artma bildirilmiştir¹⁴⁰. The HeartProtection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) çalışmasında ise uzatılmış salınımlı niasin-laropirant plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi altında olan bireylerde vasküler olaylarda önemli bir azalma tespit edilmemiş, ancak fatal veya nonfatal ciddi yan etkilerde önemli bir artış saptanmıştır¹⁴¹. Sonuç olarak niasin ile yapılan klinik çalışmalar nikotinik asitin klinik sonlanım üzerine faydalı etkisinin belirsiz olduğunu, ama önemli yan etkileri açısından dikkatli olmak gerektiğini göstermektedir.

Yan etkiler:

Nikotinik asit preparatlarının kullanımını sınırlayan ciddi yan etkileri vardır. Yan etkilerini en aza indirebilmek için tedavi başlangıcı düşük dozda olmalı ve kademeli doz artımı yapılarak hedef dozlara çıkılmalıdır.

Hiperglisemi: Nikotinik asit, duyarlı hastalarda daha fazla olmak üzere plazma glukoz seviyelerini yükseltebilir. Diyabetiklerde ise kan şekeri regülasyonunu bozabilmektedir. Bu etki, bazı yavaş salınımlı formlarda daha fazla görülebilmekle beraber, kristalize niasin ve uzatılmış salınımlı preparatlar ile seyrek rastlanır. Kanda glukoz yükselmesi daha çok diyabetli ve yüksek doz niasin alan hastalarda tespit edilmiştir. Bu etkinin geçici ve kontrol edilebilir düzeyde olduğu, kan şekersizlerinin 3-6 ay içinde başlangıç düzeylerine döndüğü bildirilmiştir^{142,143}.

Ateş basması: Standart dozlarda (1.5-4.5 g/gün) hastaların büyük kısmında (%80) görülebilmektedir. Bu etki ilaç alımından 10-20dk sonra başlar ve birkaç saat kadar sürebilir. Genellikle 7-10 gün sonra hafifler ve zamanla kaybolur. Ancak semptomlar dönemsel olarak da ortaya çıkabilir.

Laropiprant ise seçici prostaglandin D2 reseptör antagonistidir. Niasinle beraber alınması ateş basmasını azaltabilmektedir. Ancak laropiprant/yavaş salınlı niasin preparatının kullanımına ilişkin verilerde özellikle miyopati riski ve aminotransferaz yükselme oranı artışı gibi yan etkilerde artış saptandığından bu preparatın kullanımında temkinli olunmalıdır¹⁴¹.

Karaciğer enzim yüksekliği: Hızlı salınlı nikotinik asitle daha sık, kristalize niasinle daha az görülmektedir. Şiddetli hepatotoksisite, fulminan hepatit ve sarılık bildirilmiştir. Hepatosellüler hasar başlangıcı öngörülemediğinden düzenli biyokimyasal takip yapılmalıdır.

Hiperürisemi: Nikotinik asit preparatları hiperürisemiye neden olarak akut gut artriti pre-sipite edebilir. Gut hikayesi olanlarda kullanılmamalıdır. Nikotinik asit ile vazodilatör tedavi alanlarda hipotansiyon ve instabil anjina pectoris alevlenmesi görülebilmektedir. Ayrıca doz bağımlı olarak plazma homosistein düzeyini artırıcı etkisi lipid profili üzerine olan olumlu etkileri faydasız kılabilir.

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

g. Omega-3 Yağ Asitleri

Uzun zincirli omega-3 poliansatüre yağ asitleri, EPA ve DHA, HTG tedavisinde kullanılırlar. Günlük 2-4 g dozlarında uygulandığında VLDL düzeylerini olumlu yönde değiştirirler. Omega-3 yağ asitlerinin TG dışındaki diğer lipidler ve lipoproteinler üzerindeki etkileri klinik açıdan önemli olmayabilir. Omega-3 yağ asitlerini almanın en sağlıklı yolu, haftada 2 defa soğuk sularla yetişen yağlı balıkları tüketmektir. Bunun yanı sıra, ASKVH tanısı olan bireylerin günde 1g kadar EPA veya DHA alması önerilmelidir¹⁴⁴. HTG tedavisinde eğer fibratlar yeterli kontrolü sağlamıyorsa omega-3 yağ asitlerinin fibratlara kombinasyonu güvenle önerilebilir^{13,48}.

Omega-3 yağ asitlerinin karaciğerden diasilgliserol açıltransferaz, yağ asidi sentetaz ve açıl-coA karboksilaz enzimleri aktivitesini baskılayarak lipid sentezini azalttığı düşünülmektedir. PPAR aktivitesini artırarak karaciğerde lipidlerin beta oksidasyonunu artırır. VLDL sekresyonunu azaltır ve şilomikron katabolizmasını artırır, sonucunda TG ve kolesterol seviyesini düşürür. Omega-3 yağ asidinin daha aterojenik olan küçük-yoğun LDL yapısını büyüttüğü ve LDL düzeylerini etkilemeden aterojenik etkisini azalttığı, ateroskleroz patogeneğinde rol alan platelet derive büyüme faktör gibi sitokinlerin düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir¹⁴⁵. Omega-3 yağ asitleri aynı zamanda Apo CIII düzeylerini azaltır¹⁴⁶. Apo CIII lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini ve TG'den zengin lipoproteinlerin karaciğere girişini inhibe ettiği için bu etki önemlidir. Omega-3 yağ asitleri, ASKVH riskinin bağımsız belirleyicisi olan, Apo B içeren partikül düzeyini de azaltır¹⁴⁷. 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. Damar tonusunu vazorelaksasyon lehine çevirmekte, kan basınçları ve trombosit agregasyonunu azaltmaktadır¹⁴⁸.

Etkinlik

Omega-3 yağ asitlerinin TG düşürmek için tavsiye edilen dozları 2-4 g/gün civarındır. Çalışmalar TG düzeylerinin doza bağlı olarak %45'e kadar azalabildiğini^{149,150}, yüksek TG (>500 mg/dl)

olanlarda veya ASKVH riski ile birlikte TG =200-500 mg/dl olan bireylerde non-HDL-K düzeylerinde anlamlı düşme saptanabildiğini göstermiştir¹⁴⁸. Ancak bu etkilerin Kardiyovasküler sonlanımlar açısından ne kadar anlamlı olduğu tartışmalıdır. Bir metaanaliz omega-3 tedavisi altındaki 60 binden fazla olguda ASKVH ilişkili olay ve ölümlerde anlamlı bir yarar saptamamıştır¹⁵¹. Japonya'da hiperkolesterolemili hastalarda yapılmış bir çalışmada KVH sonuçlarında %19'luk bir azalma bildirilmiş olmakla birlikte, klinik etkinliğin daha çok lipid dışı etkilerle ilgili olduğu düşünülmektedir^{13,152}. Devam etmekte olan randomize plasebo kontrollü çalışmalar sonlandığında, HTG'li olgularda omega-3 yağ asidi tedavisinin Kardiyovasküler sonlanımlar üzerindeki yararı daha iyi anlaşılacaktır.

Yan etkiler:

Uzun dönem güvenilirlik çalışmaları çocuklar ve gebelerde olumlu sonuçlanmıştır. Günde 3gr'dan fazla EPA+DHA alan hastalarda kanama eğilimi artmaktadır. Bu nedenle özellikle aspirin/klopidogrel alan hastalara verildiğinde dikkatli olunmalıdır. Bir çalışmada diyetle fazla miktarda omega-3 almanın prostat kanser riskiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir¹⁵³. Bazı çalışmalar omega-3 yağ asitlerinin 2g/gün üzerinde alındığı taktirde tip 2 DM insidansında artışa yol açabileceği bildirilmiştir. Diyabetik dislipidemi ile ilgili bir metaanalizde balık yağının kan glukoz düzeyini hafif derecede artırdığı ama HbA1c düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir¹⁵⁴. Benzer şekilde, omega-3 yağ asitlerinin LDL-K düzeylerini hafif düzeyde artırdığı bildirilmekteyse de bunun koroner olaylar açısından olumsuz sonuçlara yol açmadığı kabul edilir.

h. PCSK9 inhibitörleri

Etki mekanizması

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 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 olur¹⁵⁵.

PCSK9 inhibisyonu ve Anti PCSK9 monoklonal antikorları

Ailesel hiperkolesterolemi olgularının bir kısmında PCSK9 fonksiyon artışı mutasyonu saptanması sonrasında PCSK9 sistemi dikkati çekmiştir¹⁵⁶. 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 yoğunlaştırmıştır¹⁵⁷. Statin kullanan hastalarda da PCSK9 düzeyleri artar ve bu artış statinin kolesterol düşürücü etkilerini sınırlar¹⁵⁵. PCSK9 sisteminin LDLR ile olan bu 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 harcanmıştır¹⁵⁵. Söz konusu yaklaşımlar içinde günümüzde klinikte kullanımı en uygun ajan Anti-PCSK9 monoklonal antikorlardır. PCSK9 monoklonal antikorları maksimum doz statin ile elde edilen LDL-K düşürücü etkiye ilave olarak %50-70 oranında daha düşmeye yol açarlar^{158,159}. PCSK9 inhibitörlerinin

önemli bir başka etkisi de Lp(a) düzeylerini azaltmalarıdır¹⁶⁰. Lp(a) düzeyleri statin tedavisi ile azaltılamaz.

Yan etki

PCSK9 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^{10,161}. Çok düşük LDL-K düzeylerinin kognitif fonksiyon bozukluğu yapabileceği yönündeki endişeler de Ebinhous çalışması sonrası önemli ölçüde gerilemiştir¹⁶².

Maliyet etkinlik

Maliyet etkinlik konusu ilacın o ülkedeki maliyeti ile ilişkili olduğu kadar, hasta bakım ücretleri ile ve ilacın kullanıldığı risk grubu ile ilişkilidir. Bazı analizler PCSK9 inhibitörlerini maliyet etkin bulmamıştır¹⁶³. Diğer analizler de PCSK9 inhibitörlerinin yüksek riskli kişilere maliyet etkin olabileceğini göstermektedir¹⁶⁴. Ülkemizde PCSK9 ların kullanılmasının maliyet etkinliği konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Klinik kullanım

PCSK9 inhibitörü olan iki ajan Alirocumab ve Evolocumab Amerikan İlaç ve Gıda enstitüsü (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA)tarafınca onaylanmış ve klinik kullanıma girmiştir. Her iki preparatın da kardiyovasküler olayları önleme açısından etkin olduğu gösterilmiştir. Ortalama 2.5 yıllık klinik takipte başlangıç LDL-K düzeyleri 90mg/dl civarında olan yüksek riskli hastalarda evolocumab ve alirocumab kullanımı ile LDL-K düzeyleri yaklaşık 50mg/dl civarına inmiş ve major karsiyovasküler olay riskinde %15 dolayında azalma gözlenmiştir^{165,166}. Her iki ilaç da cilt altına uygulanan tek kullanımlık kalemler şeklinde pazarlanır. Alirocumab iki haftada bir 75mg veya 150 mg, Evolocumab iki haftada bir 140mg veya ayda bir 420mg içeren hazır kalemlerle kullanılır. Bu ilaçlar maksimum doz statin tedavisiyle hedef LDL-K düzeylerine getirilemeyen ASKVH mevcut hastalarda bazal statin tedavisine eklenerek kullanılır. Ayrıca statin intoleransı olan olgularda tek başlarına kullanılabilirler. Homozigot AH olgularında kullanım için sadece evolocumab ruhsatlandırılmıştır.

i. Yeni ilaçlar ve Uygulamalar

Dislipidemi tedavisinde mevcut ilaçlar ve tıbbi beslenme tedavisi ile hedef değerlere ulaşamayan, ASKVH riski yüksek bireylerde LDL-K ve/veya non-HDL-K düzeylerini düşürmeye yönelik yeni ilaçlar ve altta yatan patolojiyi önlemeye yönelik gen tedavileri üzerindeki çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Bu bölümde söz konusu tedavi ajanları hakkında bilgi verilecektir. Dislipidemi tedavisinde yeni ilaçlar ve uygulamalardan en yaygın kabul görenler PCSK9 inhibitörleri dışında mipomersen ve lomitapidir. Her iki ilacın kullanımında da hepatotoksisteye dikkat edilmelidir.

Antisens Apolipoprotein B inhibitörü

Antisens Apo B inhibitörleri ApoB'nin mRNA'sına doğrudan bağlanarak ApoB yapımını engeller. Karaciğerde VLDL sentezini azaltarak periferdeki VLDL, IDL ve LDL düzeyini azaltır.

Mipomersen bir antisens ApoB inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda mipomersenin LDL-K düzeylerinde % 21, Total-K düzeylerinde % 19, Apo B'de % 24 ve non-HDL-K'de % 22 oranında azalma yaptığı 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, Alkalen Fosfataz (ALP) ve total bilirubinin düzeylerinin değerlendirilmesi ve tedavi sırasında ALT ve AST düzeylerinin izlenmesi önerilir. Hepatotoksisite riski olan diğer ilaçlarla birlikte verilmemeli ve tedavinin dikkatle izlenmelidir. Standart lipid düşürücü tedavilere ve PCSK9 inhibitörlerine yanıt vermeyen homozigot AH hastalarında düşünülmelidir^{48,167}.

Mikrozomal trigliserid transfer protein inhibitörü

Mikrozomal trigliserid transfer protein (MTTP) barsaklarda ve karaciğerde TG'lerin Apo B üzerine taşınmasını kolaylaştırarak VLDL ve şilomikron yapımını artıran bir proteindir. MTTP'nin inhibisyonu şilomikron ve VLDL'nin sentezini inhibe eder, LDL-K düzeylerini azaltır. Doza bağımlı olarak LDL-K, Total-K, Apo B, TG ve 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 hepatotoksisitedir. Transaminazlarda artışa neden olabilir. 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 HoFH'li bireylerde de diğer tedavilere yanıt vermeyen ciddi hipertrigliseridemi olgularında yararlı olabilir^{13,48,167}.

Kolesterilester transfer protein inhibitörleri

Kolesterilester transfer protein (CETP) görevi VLDL, LDL ve HDL arasında kolesterol esterlerini ve TG transferini gerçekleştirmektir. CETP inhibisyonu LDL-K düzeylerini azaltırken HDL-K düzeylerini artırmaktadır. CETP 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 akut koroner sendromlu olgularda belirgin etkinlik göstermediği saptanmıştır. Anacetrapib ile ilgili faz III çalışmalar halen sürdürülmektedir^{13,48}.

Adenozintrifosfatsitratliyz ve adenozinmonofosfatın aktive ettiği protein kinaz modülatörü

Bempedoic asit (ETC-1002), bir karbonhidrat ve lipid metabolizması regülatörüdür. Adenozintrifosfatsitratliyz ve adenozinmonofosfatın aktive ettiği protein kinaz aktivitesini

modüle ettiği gösterilmiştir. Adenozintrifosfatitriyaz inhibisyonu LDL reseptörlerinde sayı artışına ve LDL-K düzeylerinin azalmasına yol açar. Çalışmalarda bempedioic asitin LDL-K düzeylerinde %15-25, non-HDL-K düzeylerinde %15-21 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Statin tedavisine eklendiğinde iyi tolere edilmiş, LDL-K'de ilave %24 azalma sağladığı gösterilmiştir^{167,168}.

Diaçilgliserol açıltransferaz -1 inhibitörü

Pradigastat, postprandiyaltrigliserid sentezinde rol oynayan ince bağırsakta yüksek oranda eksprese edilen bir enzim olan diaçilgliserolaçıltransferaz-1'in güçlü ve seçici bir inhibitörüdür. Yapılan bir çalışma pradigastatin, oral yolla 300 mg'a varan dozlarda uygulandığında TG'yi %98'e varan oranlarda düşürdüğünü, postprandiyalglikoz ve insülini baskıladığını ve plazma glukagon benzeri peptit-1 seviyelerini artırdığını göstermiştir. En sık bildirilen yan etkileriishal, mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, dispepsi vebaş ağrısıdır. Diyetle alınan yağ oranı hem yan etkilerin açığa çıkışını, hem de TG'yi düşürme oranı yönünden pradigastatinetkinliği etkiler¹⁶⁹.

Antisens Apo-C3 inhibitörü

Antisens Apo-C3 inhibitörleri karaciğerde üretilen Apo C3'ü inhibe ederek yüksek TG düzeylerini düşürür. Artmış Apo-C3 düzeylerinin hipertrigliseridemi, insülin direnci, metaboliksendrom ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Volanesorsen (ISIS-Apo-CIII Rx) Antisens Apo-C3 inhibitörüdür. ISIS-Apo-CIIIRxkullanımı ile TG düzeylerinde %56-86 oranında azalma sağlandığı gösterilmiştir¹⁷⁰.

Niasin Analogu

Niasin, TG sentezi için anahtar bir enzim olan hepatositdiaçilgliserol açıltransferaz-2'yi inhibe ederek TG düzeylerini azaltır. İntraselülerhepatikApo B yıkımına yol açarak VLDL ve LDL düzeylerinin azalmasına neden olur¹⁷¹. Yapılan çalışmalarda bir niasin analogu olan ARI-3037MO'nundoza bağımlı olarak TG ve LDL-Kdüzeylerinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada ARI-3037MO'nunTK'u %60, LDL-K'u %55, TG'yi %87 azalttığı bildirilmiştir¹⁷¹.

Gen tedavisi

Alipogenetiparvovec (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. TG 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^{167,172}.

DİSLİPİDEMİDE AFEREZ KULLANIMI

Dislipidemi açısından aferez kullanımını gerektiren iki önemli endikasyon AH ve Hipertrigliseridemiye Bağlı Akut Pankreatittir (HBAP). Özellikle AH olguları için aferez önemli bir seçenektir. Seçilmiş olgularda HBAP tedavisi için de aferez yöntemleri seçenек olabilir¹⁷³. Dislipidemide aferez uygulamaları Plazmaferez veya LDL-Aferezi olarak iki şekilde olabilir.

Plazmaferez: Standard diyet ve maksimum doz statin tedavisine rağmen tedavi hedefine ulaşamayan AH 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 yanısıra HDL-K de azalır. Her aferez seansında LDL-K düzeylerinde yaklaşık %50 oranında düşme sağlanır¹⁷⁴. Nonspesifik bir yöntem olması plazmaferezin en önemli sınırlılığıdır.

LDL aferezi: Tıbbi tedaviye rağmen hedef değerlere ulaşamayan dirençli veya statin intoleransı olan AH olgularında, LDL-K düşürmek için etkin bir yöntemdir. Maksimum doz statin ve ezetimib tedavisiyle LDL-K düzeyleri hedefte olmayan hastalarda önemli bir seçenektir. ASKVH gelişimini, yanısıra kolesterol ilişkili embolik hastalık, fokal segmental glomerular skleroz, ani işitme kaybı, yaşa bağlı maküler dejenerasyon gibi diğer vasküler hastalıkların azalmasını sağlar. LDL aferezi selektif bir tedavi metodudur. LDL Aferezi ile LDL-K ve Apo-B gibi aterosjenik lipoproteinlerin kandan uzaklaştırılması mümkün olur. LDL Aferezi HDL-K, total serum proteini, albumin ve immunoglobulin gibi diğer plazma bilecenlerinde önemli değişikliğe neden olmaz^{174,175}. Plazmafereze göre yaklaşık 2 kat daha pahalıdır ancak kardiyovasküler koruyuculuğu daha fazla, yan etkisi de daha azdır. Günümüzde AH tedavisinde statin ve ezetimibden 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 öncelikle LDL Aferezi, eğer yapılamıyorsa Plazmaferez uygulanır. Her uygulamada LDL-kolesterol %50-60 azaltılmalıdır. Şu anki bilgiler ışığında AH olgularında LDL-aferezi veya plazmaferez ömür boyu uygulanmalıdır. LDL-K düşürmek amacıyla aferez endikasyonları aşağıda verilmiştir.

1. LDL-K ≥ 300 mg/dL
 - Tüm AH olguları
2. LDL-K ≥ 200 mg/dL
 - Çok yüksek ASKVH riski olan olgular
 - i. Diyabet ve ikiden fazla risk faktörü
 - ii. Heterozigot AH
3. LDL-K ≥ 160 mg/dL
 - ASKVH mevcut olan olgular

Hipertrigliseridemi de Aferez Endikasyonları

Hipertrigliseridemi ile akut pankreatit ve ASKVH arasındaki ilişki giderek güçlenmektedir. TG düzeyleri 1000 mg/dl üzerine çıktığında akut pankreatit riski artmaktadır. HBAP, diğer sebeplere bağlı pankreatitlerle karşılaştırıldığında daha ciddidir ve komplikasyon oranı daha yüksektir. Standart tedaviye cevap vermeyen HBAP olgularında plazmaferez son tedavi seçeneği olarak ele alınmalıdır¹⁷⁶. HBAP vakalarında atak sırasında etkin tedaviye rağmen TG düzeyi ≥ 1000 mg/dl seyreden dirençli olgularda plazmaferez tedavisi yararlı olabilir.

Gebelikte Aferez Tedavisi

Gebelikte LDL-K ve TG düzeyleri fizyolojik olarak artar. Lipid düşürücü tedavilerin önemli bir kısmı gebelerde kontrendike 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 HBAP geliştiği zaman da TG düzeylerini düşürmek için aferez yapılabilir. Bu durumda pankreatit atağı sırasında tedaviye rağmen TG düzeyi ≥ 1000 mg/dl seyreden dirençli olgularda aferez düşünülmelidir.

AİLESEL DİSLİPİDEMİLER

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. Dislipidemi hastalarında kalıtım paterni genel olarak tek gen mutasyonu yerine birden fazla gen mutasyonunun kombinasyonu şeklinde gelişir. 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 HeAH'i 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 geleneksel olarak lipoprotein elektroforezindeki hareketlerine göre sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırma ilk olarak Fredericson tarafınca yapılmış (Tablo 15) ve daha sonra da Dünya Sağlık Örgütüncene benimsenmiştir¹⁷⁷.

Ailesel Hiperkolestrolemi

Heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi(HeAH)

Heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi (HeAH), plazma LDL-K düzeylerinin yaşam boyunca artmasına bağlı olarak erken yaşlarda ASKVH gelişimine neden olan çok yaygın bir monogenik dislipidemidir. Tedavi edilmediğinde, HeAH olan erkeklerde 55, kadınlarda ise 60 yaşından önce tipik olarak ASKVH gelişir. Bununla birlikte, erken ve uygun şekilde tedavi edilirse KAH riski önemli ölçüde azaltılabilir, hatta bazı çalışmalarda normal bir yaşam süresinin olabileceği de öne sürülmektedir¹³.

Toplumdaki HeAH sıklığı daha önceleri 1/500 civarlarında tahmin edilirken son yıllarda bu sıklığın daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Elde edilen verilerden yola çıkarak, HeAH frekansının 1/200 ile 1/250 arasında olduğu ve toplam vaka sayısının dünya çapında 14 ila 34 milyon arasında HeAH olgusu bulunduğu tahmin edilmektedir¹⁷⁸. Bu vakaların sadece küçük bir kısmına tanı konulabilmekte ve uygun şekilde tedavi edilmektedir. Kesin veya muhtemel HeAH'si olan kişilerde KAH riskinin en az 10 kat arttığı tahmin edilmektedir¹³.

Tablo 15. Fredericson Sınıflamasına Göre Ailesel Dislipidemiler

Sınıflandırma (Yüksek lipoproteinler)	Primer dislipidemiler (Sıklığı)	Genetik bozukluk (Kalıtımı)	Laboratuvar özelliklik	Klinik Tablo
Tip 1 (Şilomikron)	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
	ApoCII eksikliği (1:1,000,000)	Apo CII gen defekti (OR)	Parsiyel tablolarda TG >500 mg/dL	
Tip 2a (LDL)	Poligenik Hiperkolesterolemi (1:20)	Multipl genetik defektler (Kalıtım var olan genetik defekte göreler)	LDL-K>130 mg/dl	ASKVH riski
	HeAH (1:500)	LDLR disfonksiyonu veya yokluğu (OD)	LDL-K>190 mg/dl	Prematür ASKVH riski
	HoAH (1:1,000,000)		LDL-K>350 mg/dl, Genellikle 500-1000 mg/dl	Tendon Ksantomları
Tip 2b (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 3 (IDL)	Famlyal disbetalipoproteinemi (1:1000-1:5000)	Apo E gen defekti (OR, Nadiren OD)	LDL-K >220 mg/dL TG > 300 mg/dL	Prematür ASKVH riski Palmar Ksantomlar Dirsek ve dizlerde tuberoeruptif ksantomlar
Tip 4 (VLDL)	Famlyal Hipertrigliseridemi (1:50-1:100)	Genetik defekt bilinmez (OD)	TG > 150 mg/dl	Pankreatit
Tip 5 (VLDL, Şilomikron)	Çok nadir	Genetik defekt bilinmez, Muhtemelen bir LPL inhibitörüne bağı (Kalıtım bilinmez)	TG >500 mg/dL LDL-K >130 mg/dL	Eruptif ksantomlar Pankreatit ASKVH riski

Ailesel Hiperkolesterolemi, LDLR veya ApoB genlerindeki fonksiyon kaybettirici veya PCSK9 geninde fonksiyon kazandırıcı mutasyonun neden olduğı bir monogenik hastalıktır. AH'nin%95'i LDLR'deki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. AH'ye 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. AH olgularının %4-5'i, LDLR'ye bağlanmada azalmaya neden olan apoB mutasyonları ve %1'i ise LDLR'nin artan katabolizmasına neden olan PCSK9 mutasyonlarına bağı oluşur¹³.

AH tanısı çoğu durumda klinik tabloya dayanmaktadır. Tanı için farklı kriterler geliştirilmiştir (Tablo-16). Hollanda Lipid Kliniği Ağı (DLCN) kriterleri yaygın olarak kullanılan kriterlerdir-HeAH'nin klinik tanısı, hiperkolesterolemi, aile öyküsüveya erken KAH'na, hastanın KVH ve klinik belirtileri ile ilgili klinik öyküsüne dayanmaktadır. Kesin tanı, üç patojenik gende nedensel mutasyonlar göstererek doğrulanabilir. Bununla birlikte, çoğu çalışmada, klinik olarak kesin veya muhtemel bir HeAH'si 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.

Genetik test ve kaskad taraması

İndeks vakalar aşağıdaki kriterlere göre tanımlanmalıdır:

- 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

Yeni vakaları ortaya çıkarmanın en etkili yolu, bilinen bir indeks vakasının aile üyelerinin basamaklı taramasınınyapılmasıdır. 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 altındaki düzeylerde Total-K-değerleri bulunabileceği için genetik test yapılması önerilir.

Bu olgulara tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede statin tedavisi başlatılmalıdır. Risk değerlendirmesini iyileştirmek için, asemptomatik ateroskleroza 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. LDL-K hedefi, 100 mg/dl'nin altı veya ASKVH var ise 70 mg/dl'nin altıdır.

Homozigot ailesel hiperkolesterolemi (HoAH)

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. HoAH 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 aferezile tedavi edilmelidir.

Tablo 16. Ailesel Hiperkolesterolemi tanısı için Hollanda Lipid Kliniği Ağrı Kriterleri

Kriterler	Puan
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 hikaye	
• 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, apoB veya PCSK9 geninde fonksiyonel mutasyon	8
Grup başına yalnızca bir puan seçin, 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	

Ailesel LPL Eksikliği: Fredericson sınıflamasında tip 1 hiperlipoproteinemi grubunda yer alan otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir lipoprotein metabolizması bozukluğudur. LPL gen mutasyonuna bağlı TG'den zengin lipoproteinler plazmadan temizlenemez ve HTG gelişir. Bebeklik ve çocukluk yaşlarında tekrarlayan karın ağrısı ve pankreatit atakları ile seyreder. Plazma TG düzeyleri çoğu defa >1000 mg/dL olabilir. Son yıllarda LPL gen eksikliği için gen tedavisi geliştirilmiş ve klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır¹⁷².

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 ve otozomal resesif geçişlidir. LPL enzimini aktive eden Apo CII düzeyinin eksikliğine bağlı VLDL ve şilomikron klirensi azalmıştır. Plazmada şilomikron ve VLDL düzeyleri artar.

Yukarıdaki her iki hastalıkta da hepatosplenomegali, erüptif ksantomlar ve lipemia retinalis saptanabilir. Deride aşırı şilomikron birikimine bağlı gelişen erüptif ksantomlar genellikle ekstremiteelerin ekstansör yüzlerinde, sırt ve kalçada lokalizedir. Hepatosplenomegali ise artmış TG'lerin

karaciğer ve dalakta birikmesine bağlı gelişir. Açlık şilomikronemi, agaroz jel elektroforezi veya ultra-santrifüj analizinde, şilomikronların varlığının teyit edilmesi ile teşhis edilebilir. 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 1500 mg/dL nin altına indirmek ve hastayı akut pankreatit ataklarından korumaktır. Ciddi HTG'li olan hastalarda fibratlar, omega 3 yağ asitleri ve niasin tedavide yararlı olabilir. 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). TG'ler genellikle normal düzeydedir. Ailesel kombine hiperlipidemiden ayırt 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. Koroner arter hastalığı 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 yöntemleridir.

Ailesel Kombine Hiperlipidemi (AKH): Fredericson sınıflamasında Tip2b olarak adlandırılmakta olup genetik dislipidemilerin en sık görülen nedenlerinden biridir (1/100). Çeşitli apoproteinlere veya LPL genine ait multiple genetik defektler mevcuttur. AKH, koroner arter hastalığının kalıtsal sebeplerinin yaklaşık yarıya yakınına oluşturmaktadır. Ayrıca AKH olgularında Tip 2 Diyabet görülme sıklığının da arttığı bildirilmektedir. Lipoprotein fenotipi aynı ailenin bireyleri arasında bile değişken olabilir. TG 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 B100 ve VLDL lipoproteinlerinin aşırı üretimi mevcuttur. ApoB>120 mg/dl ve TG >133 mg/dl ile birlikte erken başlangıçlı KVD olması durumunda AKH tanı olasılığı oldukça yükselmektedir¹⁷⁹. 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.

Familial Disbetalipoproteinemi: Tip 3 hiperlipoproteinemi adı da verilir ve görülme sıklığı 1/1000-1/5000 düzeyleri arasındadır. Otozomal resesif geçiş gösterir. Apolipoprotein E gen defekti özellikle de E2 izoformunda defekt nedeniyle remnant lipoproteinler (şilomikron, IDL, VLDL) karaciğerdeki reseptörlerine bağlanamazlar¹³. 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

görülebılır. Çoğu hasta statinlere iyi yanıt verirken TG yüksekliğinin belirgin olduğu olgularda statin fibrat kombinasyonuna da ihtiyaç duyulmaktadır.

Familial Hipertrigliseridemi: Fredericson sınıflamasında Tip 4 olarak yer alan Familial Hipertrigliseridemi, toplumda görölme sıklığı 1/100 civarında olan otozomal dominant geçişli bir dislipidemidir. Genetik defektin ne olduğu bilinmez. Bu olgularda karaciğerde VLDL sentezinde artış ve/veya lipoprotein lipaz enzim eksikliğine bağlı klirenste azalma söz konusudur. VLDL düzeyleri artarken LDL 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 artığına dair bilgi yoktur.

Tip 5 Aileseel Dislipidemi: Şilomikron ve VLDL-K yükselmesi ile karakterize formdur. Artmış TG seviyeleri (>1000 mg/dl) ve artmış Total-K seviyeleri vardır. LDL-K seviyesi genellikle düşüktür. Bir hastada TG seviyesi 1000 mg/dl'nin üzerindeyse, tip 1 formun oldukça seyrek görölmesi nedeniyle bu olgunun tip 5 aileseel dislipidemi olduğu düşünölmelidir.

SPESİFİK GRUPLARDA DİSLİPIDEMİYE YAKLAŞIM

a. Yaşlılarda Dislipidemiye Yaklaşım

Dünya genelinde ortalama yaşam süresi giderek artmaktadır. İleri yaştaki ölümlerin çoğu kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır. Dislipidemi bu yaş grubunda da ASKVH için önemli bir risk faktörüdür^{180,181}. Ayrıca yaşlı popülasyonda dislipidemiye diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi kardiyovasküler riski arttıran diğer hastalıklar daha sık eşlik etmektedir. Yaşlılarda kolesterol düzeylerinin düşürülmesi ASKVH riskini azaltsa da bu risk azalmasının boyutu genç popülasyonda olduğu kadar yüksek değildir¹⁸². Ancak yaşlılarda ASKVH nedenli olay ve ölüm riski çok daha fazla olduğu için yaşlı popülasyonun dislipidemi tedavisinden önemli ölçüde fayda göreceği düşünülmelidir¹³. 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 Dislipidemi tedavisinin sonuçları ile ilgili veriler

Klinik çalışmalar ileri yaştakilerde dislipidemi tedavisinin orta yaştakilere benzer düzeyde ve bazen daha fazla risk azalması sağladığını göstermiştir¹⁸³. Yaşlılarda da kardiyovasküler hastalık riski açısından primer ve sekonder koruma tedavilerinin yararları ile ilgili bilinenler aşağıda özetlenmiştir.

Primer korunma açısından özellikle yaşlı popülasyonda yapılmış bir çalışma yoktur. Ama primer korunma ile ilgili çalışmalara dahil edilmiş 65 yaş üzeri hastaların metaanalizi yapılmıştır¹⁸⁴. Bu metaanalize dahil edilen yaklaşık 25 bin olguda, statin tedavisi ile MI riskinde %39, inme riskinde %24 azalma sağlandığı görülmüştür. Ama toplam tüm nedenlere bağlı ölüm açısından tespit edilen risk azalmasının anlamlı olmadığı görülmüştür. Primer korunma ile ilgili iki büyük çalışma olan AFCAPS ve JUPITER çalışmalarında da genç ve yaşlı popülasyonda sağlanan risk azalmasının benzer düzeyde olduğu görülmüştür^{185,186}. Jupiter çalışmasında dört yıl süreyle tedavi edilen her 24 yaşlıdan birisinde bir kardiyovasküler olay önlenirken (NNT=24), gençlerde bu rakam 36 olmuştur (NNT=36).

Sekonder korunma açısından da yaşlılara ait az sayıda veri vardır. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) çalışmasında 40mg pravastatin ile tedavi edilen 70-80 yaş arasındaki yaşlılarda plasebo grubuna göre %15 risk azalması olduğu tespit edilmiştir¹⁸⁷. Genç yaşlılarda potent dozda statin tedavisi uygulananlarda (Atorvastatin 80 mg), orta doz tedaviye (Pravastatin 40mg) göre tüm nedenlere göre ölümün %67 daha az gözlendiği bildirilmiştir¹⁸⁸. Büyük sekonder korunma çalışmalarında yaşlılarda elde edilen yarar gençlerde elde edilen yarar kadar anlamlı bulunmuştur^{189,190}. Hatta sekonder korunma çalışmaları da tıpkı primer korunma çalışmalarında olduğu gibi yaşlılardaki NNT rakamlarının daha düşük olduğunu göstermektedir¹³.

Yaşlılarda 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 ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamisi değişir. 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 başlanmalıdır.

Yaşlılarda Dislipidemi tedavisi ile ilgili öneriler

Yaşlı dislipidemi olguları da sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılması yönünde teşvik edilmelidir. Koroner arter hastalığı olan yaşlılarda kardiyak rehabilitasyon ve egzersiz programlarının lipid profili üzerine olumlu katkıları gösterilmiştir¹⁹¹. 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 perfomansına 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 tıbbi tedavi yaklaşımı tıpkı gençlerdeki gibi olmalıdır¹³. Primer korunma kararı verirken ise seçici olunmasında fayda vardır. Çünkü, Avrupa Kardiyoloji Derneğinin geliştirdiği ve bizlerin de önerdiği SCORE hesaplama sistemi 65 yaş üzeri herkesin 10 yıllık ASKVH nedenli ölüm riskini çok yüksek olarak vermektedir. Hatta, ülkemizdeki verilerle geliştirilen SCORE Türkiye tablosu, söz konusu risk oranlarını daha da yüksek olarak vermektedir (<http://file.tkd.org.tr/kilavuzlar/SCORETürkiye-160125.PDF?menu=52>). Sadece yaşından ötürü herkese statin yazmak doğru olmadığına göre, primer korunma kararını verirken 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 görecekleri düşünülmeli ve bu grupta statin tedavisi önerilmelidir¹³.

b. Kadınlarda Dislipidemiye Yaklaşım

Kadınlarda ASKVH riski erkeklere göre 10 yıl daha geç ortaya çıkar, ama ileri yaşlarda risk her iki cinsiyette de benzer düzeydedir¹⁹². Kardiyovasküler ölümler 65 yaşından önce erkek cinsiyette daha fazladır. Ancak ortalama yaşam süresi kadınlarda erkeklere göre 10 yıl kadar daha uzun olduğundan ASKVH nedenli yıllık ölüm oranı kadın cinsiyette nispeten daha fazla görülür¹⁹²⁻¹⁹⁴.

Primer koruma ile ilgili yapılan çalışmalarda kadınlarda riskin daha düşük olduğu düşünüldüğünden kadın popülasyonu daha az temsil edilmiş ve irdelenmiştir¹³. Aynı risk faktörlerine sahip kadın ve erkeklerde statin tedavisinin major vasküler olaylar üzerine benzer yararlar sağladığını

göstermiştir^{83,195}. Bu nedenle yüksek riskli kadınlarda primer korumada statin tedavisi erkekler ile benzer endikasyonlarda kullanılmalıdır. Kadınlarda, sekonder korunma ile ilgili daha fazla çalışma yapılmıştır¹⁹⁶. Bu grupta statin tedavisinin MI ve total kardiyovasküler olay ve ölümleri azalttığı gösterilmiştir^{196,197}. Bu nedenle ASKHV tanısı olan kadınlarda sekonder korumada lipid düşürücü ajan olarak statin kullanımı erkek popülasyonuna benzer önerilerle tedavinin bir parçası olmalıdır. Gebelerde statin kullanımı kontrendikedir. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlarda statin başlamadan önce bu konuda uyarıda bulunmak gerekmektedir. Gebelik planlayanlarda ise 3 ay öncesinden statin tedavisi kesilmeli ve emzirme kesilinceye kadar kullanılmamalıdır.

Kadınlarda dislipidemi tedavisinde ezetimib veya fibratlar statine ilave olarak veya tek başlarına kullanılabilirler^{9,198}. Yine PCSK9 kullanımının erkek ve kadınlarda benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir^{158,159}. Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi (HRT) alan kadınlarda yapılan çalışmalar, HRT'nin kardiyovasküler koruma sağlamadığını göstermiştir^{199,200}. Dahası estrojen replasman tedavisinin LDL-K'yi düşürmediği ayrıca TG ve küçük-yoğun LDL düzeylerini artırdığı gösterilmiştir¹³. Tüm bu nedenlerden dolayı postmenopozal kadınlarda lipid düşürücü tedavi olarak HRT kullanılması önerilmemelidir.

c. Çocuklarda Dislipidemi Tedavisi

LDL-Kolesterol düşürücü tedavi

Çocuklarda dislipidemi tedavisinin sonuçları ile ilgili plasebo kontrollü çalışmalar yoktur. Ancak, gözlemsel çalışmalar LDL-K düzeylerinin erken dönemde düşürülmesinin endotel disfonksiyonunu düzelterip aterogenezi azalttığını ve kardiyovasküler sonlanımları iyileştirdiğini göstermektedir²⁰¹. Tedavide her zaman için sağlıklı beslenme yer almalı ve gerekli olgularda 8-10 yaşından itibaren statin tedavisi başlanmalıdır. Bu yaştaki çocuklarda tedavi kararının en önemli belirleyicileri LDL-K düzeyi, ASKVH varlığı ve ASKVH için risk faktörleridir. Homozigot AH (LDL-K>400 mg/dl) veya klinik olarak belirgin ASKVH tanısı olan çocuklarda tedavi hemen başlanmalıdır. Ayrıca LDL-K sürekli >190 mg/dl olan ve buna ilave olarak birden fazla aile bireyinde erken başlangıçlı ASKVH veya en az bir yüksek risk faktörü veya en az iki orta derecede risk faktörü bulunan çocuklara (Tablo-3) statin tedavisi önerilir. Yaşa göre diyet düzenlemesi tedavinin olmazsa olmazıdır. Daha büyük (>10 yaş) çocuklarda da LDL-K $\geq$ 190 mg/dL ise veya LDL-K 160–189 mg/dL ile birlikte aile öyküsü varsa, ya da en az bir yüksek risk, ya da 2 orta risk faktörü varsa; LDL-K 130–159 mg/dL ile birlikte en az iki yüksek risk, ya da bir yüksek risk ve 2 orta risk faktörü, ya da klinik ASKVH varsa statin tedavisi başlanır (Tablo-3). LDL-K $\geq$ 250 mg/dl olan tüm olgularda uzman tarafından ileri tedavi seçenekleri (lipid aferezi, karaciğer transplantasyonu vb.) değerlendirilmelidir²⁰²⁻²⁰⁴.

Trigliserid düşürücü tedavi

Çocuklarda HTG tedavisinde öncelik diyet ve yaşam tarzı düzenlemesidir. On yaşından küçük çocuklarda TG<100 mg/dl ise ya da 10-19 yaş arasında TG<130 mg/dl ise sadece diyet ve yaşam tarzı düzenlemeleri önerilir. Eğer 10 yaş altında ve TG düzeyleri 100 -200 mg/dl düzeyinde veya 10-19 yaş aralığında ve TG düzeyleri 130 -200 mg/dl ise diyet tedavisi, yaşam tarzı düzenlemeleri ve balık tüketiminin artırılması önerilir. Eğer, 10 yaşın altında, TG 200-499 mg/dl düzeyinde ve LDL-K hedefine ulaşıldığı halde non-HDL-K $\geq$ 145 mg/dl ise Omega-3 balık yağı tedavileri

değerlendirilebilir. Bu durumdaki çocuklar 10 yaş üzerinde ise statin ve/veya fibrat ve/veya nikotinik asit eklenmesi değerlendirilebilir. TG $\geq$ 500 mg/dl olan tüm olgularda uzman tarafından ileri tedavi seçenekleri (lipid aferezi, karaciğer transplantasyonu vb.) değerlendirilmelidir^{202,204}.

Çocuklarda dislipidemi tedavisinde önerilen ilaçlar

Çocuklarda dislipidemi tedavisinde statinler (Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin), Omega-3 yağ asitleri, Fenofibrat ve Nikotinik asit (2 yılın üzerinde önerilir) kullanılabilir. Söz konusu ilaçlar erişkin dozlarının en fazla yarısı kadar dozda kullanılmalıdır.

d. Gebelik ve Laktasyonda Dislipidemiye Yaklaşım

Gebelikte lipid metabolizmasında ortaya çıkan değişiklikler

Gebelik aslında lipid ve lipoprotein profilindeki değişiklikler ile ortaya çıkan bir insülin direnci tablosudur. Gebelikte başta TG düzeyleri olmak üzere, tüm lipoproteinlerin konsantrasyonları fizyolojik olarak artar. TG düzeyleri terme yakın dönemde en yüksek seviyelere ulaşmakta ancak, genellikle 250-300 mg/dl düzeylerini aşmamaktadır^{205,206}. Önceden dislipidemisi olan vakalarda artış daha belirgin olmaktadır²⁰⁷. İştah artışına bağlı olarak artan ekzojen yağ asitleri, plazma TG konsantrasyonlarındaki artışa katkıda bulunmaktadır. Sonuçta VLDL üretimi artarken, 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 yollarla da bozukluk varsa hayatı tehdit eden ağır HTG ortaya çıkabilir. Fizyolojik TG yüksekliği doğumdan 24 saat sonra normal düzeylere geriler. Ancak 250 mg/dl'i aşan TG düzeyleri, gebeliğin yol açtığı hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet, gestasyonel yaşa göre iri bebek doğumu gibi komplike bir gebeliğin habercisi olabilir²⁰⁸. Birçok gebe, daha önce dislipidemisi olduğunun 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 çocuktaki etkilerinin altında yatan kesin mekanizmalar net değildir²⁰⁹. Olumsuz maternal ortam fetüste temel hücrel programlanmayı değiştirerek ateroskleroza eğilimi artırabilir²¹⁰. Yükselmiş lipoprotein düzeyleri infantta in utero gelişme geriliği, prematürite ve ateroskleroza neden olur. Maternal hiperlipidemi uteroplental spiral arterlerde akut ateroskleroz ve hiperkoagülasyon ile birlikte lokal tromboz ve plasental enfarktüs, plasental yetersizlik ve fetal kayba yol açabilir²¹⁰. BKİ ve bel çevresi fazla olan annelerin çocuklarında TG düzeyleri, insülin direnci ve kan basınçları daha yüksektir^{211,212}.

Dislipidemi ve maternal risk

Birinci trimesterde anormal olarak yükselmiş TG düzeyleri gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, erken doğum ve iri fetüs ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur²⁰⁵. 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.

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 şilomikron 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 değildir²¹³.

Ailesel Hiperkolesterolemili vakalarda miyokardiyal iskemi, prematür ateroskleroz ve aort stenoz riski artmıştır. Gebelikte özellikle doğum esnasında artan hemodinamik stres önceden mevcut olan kardiyovasküler lezyonları ve akut olayları ortaya çıkartabilir. Tercihen bu vakaların özelleşmiş merkezlerde takibi gereklidir²¹⁴.

Gebelikte Dislipidemi Tedavi ve Takibi

Gebelik öncesinde dislipidemi tanısı mevcut olan vakalarda safra asidi bağlayıcı ve omega-3 yağ asitleri dışında tüm lipid düşürücü ilaçlar kesilmelidir. Statinlerin gebelik kategorisi X olup, konsepsiyondan 3 ay önce kesilmelidir. Lipid düşürücüler içinde gebelik kategorisi B olan ilaçlar kolesevelam ve mipomersendir. Gebelik esnasında dislipidemi saptanırsa öncelikle diyet, egzersiz ve glisemik kontrolün sağlanması ile tedavi edilir. Ağır TG yüksekliği durumunda omega-3 yağ asitleri, parenteral beslenme, plazmaferez ile tedavi edilebilir. Gebelikten dolayı ilaç kullanımı kontrendike olan kolesterol ve TG düzeyi yüksek hastalarda lipid aferezi ile düzeyler kontrol altına alınabilir. AH, ağır HTG, hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet, albuminüri olan gebelerin rezidüel kardiyometabolik risk yönünden takip edilmeleri gerekmektedir.

Laktasyonda dislipidemi

Diyet ve egzersiz programı her hasta için uygun olarak düzenlenmelidir. AH'li hastalar safra asidi sekestranları alabilirler. Kolesevelam ve mipomersen yüksek LDL-K düzeyleri olan hastalarda kullanılabilir. Laktasyon, 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 düşüktür²¹⁵. Yüksek TG düzeyi olan hastalarda östrojenik oral kontraseptiflerden kaçınılmalıdır.

e. Diyabette Dislipidemi Tedavisi

Diyabetik Hastalarda Lipid Metabolizması Bozuklukları

Glisemi kontrolü iyi olan bir Tip 1 diyabetlinin genellikle LDL-K ve TG düzeyleri alt sınırlarda, HDL-K düzeyleri ise üst sınıra yakındır²¹⁶. Tip1 diyabetlilerde subkutan olarak uygulanan insulinin lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak bu profilden sorumlu olduğu düşünülmektedir¹³. Tip 2 diyabetlilerde ise glisemik kontrol iyi bile olsa, lipid profilleri genellikle bozulmuştur^{217,218}. Bu olgularda LDL-K düzeyleri diyabetli olmayan bireylerinkine benzer düzeylerde ama TG düzeyleri yüksek, HDL-K düzeyleri düşüktür ve aterojenik özellikteki küçük yoğun LDL-K seviyeleri artmıştır. Diyabetik dislipidemide temel sorun karaciğerin fazla miktarda VLDL

sentezlemesidir. Bu tabloyu en iyi yansıtan ölçümler Apo B ve non-HDL-K düzeylerinin artışıdır. Tip2 Diyabetlilerde HDL'nin antioksidan ve anti-inflamatuvar fonksiyonları da azalmıştır²¹⁹. Bu olgularda postprandiyal serum TG düzeylerindeki artış da önemsenmelidir. Postprandiyal TG yükselmesi ASKVH riskini artırır. Söz edilen lipid anormallikleri aslında, obezite ve metabolik sendromda görülen aterojenik lipid profilinin karakteristik özelliğidir. Yani bir başka deyişle Tip2 Diyabette görülen aterojenik lipid profili, diyabet gelişmeye başlamadan yıllar öncesinde de mevcuttur. Kötü glisemik kontrol bu aterojenik lipid profilinin daha da bozulmasına neden olur. Tip2 Diyabetlilerin LDL-K düzeylerinde görülen ılımlı artış büyük oranda küçük yoğun LDL partiküllerindeki artış nedeniyledir. Diyabette glisemik kontrolün sağlanması, aterojenik lipid profilinin de kontrol altına alınması açısından oldukça önemlidir²²⁰.

Diyabetik Dislipidemi Tedavisinin Yararı hakkındaki kanıtlar

Belli başlı statin çalışmalarının sonuçları, Tip2 diyabetlilerin kardiyovasküler korunma açısından statin tedavisinden büyük fayda gördüklerini ortaya koymaktadır⁷⁶. Metaanizler, statin tedavisi ile LDL-K düzeyinde sağlanan her 40mg/dl düşmenin 5 yıllık major kardiyovasküler olay riskini %23 oranında azalttığını göstermektedir⁷⁶. Statin tedavisiyle diyabetlilerde elde edilen fayda diyabeti olmayanlardakinden farklı değildir²²¹. Ama diyabetlilerin ASKVH riski açısından mutlak riskinin çok daha yüksek olduğu düşünülürse, söz konusu fayda için diyabetlilerde daha düşük NNT sayılarının gerekeceği anlaşılmaktadır.

Diyabetik dislipidemi olgularında LDL-K düşürülmesiyle sağlanan yarar çok açıktır. Ancak, aterojenik lipid profilinin tedavi edilmesi ile elde edilen yarar konusundaki kanıtlar o kadar güçlü değildir. Fibratlarla yapılan ACCORD ve FIELD çalışmaları kardiyovasküler sonuçlarla ilgili primer sonlanım noktalarında anlamlı bir yarar ortaya koymamışlardır^{128,129}. 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 kardiyovasküler olayların önlendiği gösterilmiştir^{128,222}.

Diyabetik Dislipidemi Tedavisi

Diyabetik dislipidemi tedavisinde sağlıklı bir yaşam tarzının benimsenmesine her zaman öncelik verilmelidir. Bu amaçla düzenli egzersiz yapılması, kilo kontrolünün sağlanması ve sigaranın bırakılması çok önemlidir²²³. Ancak, sadece yaşam biçimi değişiklikleriyle, hedeflenen lipid profilleri genellikle sağlanamaz. Bu nedenle pek çok diyabetlide dislipidemi için tıbbi tedaviye ihtiyaç vardır. Bu durumun istisnası, kırk yaşının altındaki, ASKVH ve diğer risk faktörleri olmayan, komplikasyon gelişmemiş ve LDL-K <100 mg/dL olan diyabetliler olabilir¹³. Bu tanımın dışında kalan tüm diyabet olgularında öncelikle statinlerle hedef LDL-K düzeylerine ulaşılmaya çalışılmalıdır. Tedavide hedefler mevcut risk durumuna göre belirlenmelidir. Eğer ASKVH, Evre 3 -4 veya çok sayıda risk faktörü varsa LDL-kol hedefi <70 mg/dL olmalıdır. Bunun dışında kalan olgularda ise LDL-K hedefi <100 mg/ dL olmalıdır¹³.

Diyabetik dislipidemi olgularında tolere edilebilen en yüksek dozda statin tedavisine rağmen LDL-K hedeflerine ulaşılamaması durumunda kombinasyon tedavileri denenebilir. Ancak bu tedavilerin kardiyovasküler sonlanımla ilgili yararı hakkındaki veriler sınırlıdır²²⁴. Statinlere karşı yeterli yanıt alınamadığında ikinci seçenek Ezetimib olmalıdır. Statin intoleransı durumundaysa hedeflenen LDL-K seviyelerine ulaşabilmek için PCSK-9 inhibitörleri kullanılabilir²²⁵. LDL-kol

hedeflerine ulaşılan hastalarda TG >200mg/dl ve HDL-K <40mg/dl olanlarda yüksek kardiyovasküler riskin devam ettiğine dikkat etmek gerekir. Bu durumda non-HDL kolesterol seviyelerini de düşürmeye çalışmak uygun olacaktır. Non-HDL kolesterol hedefleri ASKVH veya KBH olan diyabetliler için <100mg/dl, diğer diyabetliler içinse <130mg/dl'dir. Non-HDL kolesterol seviyelerini düşürmek için statin tedavisine fibratlar eklenebilir. Ancak, bu kombinasyon için Gemfibrozil değil Fenofibrat kullanmak daha güvenlidir ve iyi tolere edilir¹³.

f. Otoimmün Hastalıklarda Dislipidemiye Yaklaşım

İmmün sistemin Ateroskleroz patogeneziindeki rolü bilinmektedir. Otoimmün hastalıklarda kardiyovasküler olay ve ölüm riski artar^{226,227}. Romatoid artrit (RA) başta olmak üzere romatizmal hastalıklardaki başlıca morbidite ve mortalite nedeni ASKVH'dir²²⁸. Otoimmün hastalıklarda sıklıkla aterojenik lipid profili görülür²²⁹. HDL-kolesterol genellikle düşük, TG düzeyleri yüksek ve LDL partikülleri küçük ve yoğunur²³⁰. Bununla beraber lipid profili etnik değişiklikler gösterebilmektedir. Ülkemizdeki RA olgularında yüksek TG ve düşük HDL profili ile Lp(a) yüksekliği ön plandadır²³¹. Bir yandan aterojenik dislipidemi, öte yandan artmış inflamatuvar aktivite, bu hastalardaki morbidite ve ortalitenin önemli nedenidir.

Antiinflamatuvar tedavilerin Kardiyovasküler Risk Üzerine Etkileri

Glukokortikoid tedavisi, hipertansiyon ve glukoz intoleransı arttırarak lipid profilinde olumsuz değişiklikler oluşturabilir. Öte yandan antiinflamatuvar tedavilerin ASKVH riskini azalttığı yönünde önemli bilgiler vardır. Metotraksat veya TNF-bloke edici ajanların da ASKVH nedeni olan olay ve ölümleri önleyici etkileri konusunda bilgiler vardır²²⁸. Ancak antiinflamatuvar tedavinin aterogenezi üzerindeki etkisi ile ilgili henüz fikir birliği mevcut değildir. Statinlerin de antiinflamatuvar ve endotel fonsiyonunu düzeltici etkileri vardır. Sahip olduğumuz bilgiler, otomimmün hastalıklarda statinlerin yaygın olarak kullanılmasını gerektirecek düzeyde değildir. Bu nedenle otoimmün hastalıkları olan kişilerde primer korunma amacıyla uygulanacak kurallara geçersizdir¹³. Bu hastalarda SCORE modeli uygulanarak risk değerlendirilmesi yapılmalı ve 10 yıllık mortalite riski %5 üzerindeyse statin tedavisi başlanmalıdır. Sağlıklı beslenme, sigara içmeme ve düzenli egzersiz yapma önerileri bu hastalar için de geçerlidir.

g. Kronik Böbrek Hastalığında Dislipidemiye yaklaşım

Glomerul filtrasyon oranının azalması ASKVH için bağımsız ve çok güçlü bir risk faktörüdür²³². Evre 3 ve Evre 4 KBH olgularında ASKVH nedeni olan ölüm riski sırasıyla 2 ve 3 kat artmıştır. Evre 5 KBH olgularında ise bu risk 10-20 kat daha fazladır²³². Bu yüzden KBH olgularında dislipidemi tedavisi çok önemlidir. KBH olgularında ASKVH riskini arttıran, oksidatif stres, endotelial disfonksiyon, elektrolit imbalansı, trombosit disfonksiyonu gibi başka faktörler de vardır²³³⁻²³⁵. Ayrıca nutrisyonel durum, eşlik eden diyabet, proteinüri, immunsupresif kullanımı, diyaliz modaliteleri ve komorbid hastalıklar da söz konusu risk artışına katkıda bulunurlar²³⁶.

Kronik Böbrek Hastalığında lipid profili

Normal popülasyonda ASKVH riskini belirlemek için LDL-K düzeylerine bakmak uygun olabilir. Ancak KBH olgularında bu ilişki orantısız değildir. Örneğin hemodiyaliz olgularında malnütrüsyon ve inflamasyondan dolayı LDL-K ve Total-K düzeyinde azalma olabilir^{237,238}. GFR

azaldıkça LDL-K düzeylerinin koroner arter hastalığı riskini belirlemedeki güvenilirliği azalır²³⁹. KBH olgularında koroner arter hastalığı riskini belirlemek için LDL-K düzeylerinin kullanılması önerilmez²⁴⁰.

Kronik Böbrek Hastalığında Statinlerin yararı hakkında veriler

Statin tedavisinin böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağladığı ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir^{241,239,242}. Bunun nedeninin anti inflamatuvar etkiyle endotelial fonksiyonunda düzelme ve glomerüllerdeki anormal geçirgenliğin azalması olabileceği öne sürülmüştür²⁴³. Fakat statinlerin KBH olgularında progresyonu azaltıp azaltmadığı tartışmalıdır²⁴⁴. Atorvastatin ve rosuvastatinle ilgili yapılan çalışmalar her iki ajanın renoprotektif ve antilipidemik etkisinin birbirlerinden farklı düzeylerde olduğu göstermiştir. Renoprotektif etkinin doza bağımlı olduğu ve yüksek doz statin tedavisi ile ortaya çıktığı bildirilmiştir²³³. Ayrıca LDL-K düşüşü ile renoproteksiyon arasında ilişki bulunamamıştır.

Hemodiyaliz hastalarında yapılan 2 büyük randomize çalışmada statin tedavisinin ASKVH nedenli olay ve ölümler açısından faydası gösterilememiştir^{245,246}. Bu çalışmalar hemodiyalize giren hastalarda statin tedavisinin önerilmeyişinin temel gerekçesini oluşturmaktadır. Daha sonra yayınlanan bir başka çalışmada ise KBH olgularında simvastatin + ezetimib tedavisinin plaseboya göre majör aterosklerotik olaylar ve hemorajik olmayan inmeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. ²⁴⁷Bu çalışmada GFR kategorileri açısından ve hemodiyalize giren ve girmeyen hastalar açısından fark bulunmamıştır. Statin çalışmalarının post-hoc analizleri KBH hastalarındaki yüksek ASKVH riski nedeniyle statin tedavisinden daha fayda göreceğini göstermektedir²⁴⁸. KBH olgularında statin tedavine ait metaanalizler majör koroner hadiseleri, tüm nedenlere bağlı ölüm, KV olay ve ölüm ve inme insidansında önemli ölçüde azalma sağlandığını göstermektedir^{249,250}. 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^{13,244}.

Renal transplantlı hastalara bakıldığında, bu hasta grubunda da normal popülasyona göre ASKVH nedenli ölüm ve ölümcül olmayan MI riskinin arttığı görülebilir²⁵¹. Bu olgularda fluvastatin 40-80 mg tedavisinin KV olay ve ölüm sıklığını %35 oranında azalttığı gösterilmiştir²⁵¹. Bu olguların statin tedavisinden fayda görebileceği düşünülmeyle birlikte, bu konuda yapılmış bir randomize çalışma olmaması bu öneriyi zayıflatmaktadır.

Kronik Böbrek Hastalığı ve hipertrigliseridemi

FIELD çalışmasında eGFR < 60 ml/dk olan hastalarda fibrat tedavisi ile kreatinin ikiye katlanma zamanında artış tespit edilmiştir. Fibratların KBH olgularında kardiyovasküler faydaları net değildir¹²⁸ (28). TG> 1000 mg/dl ise eGFR değerine göre doz ayarı yapılarak fibrat tedavisi başlanabilir, TG> 500mg/dl ise yaşam tarzı değişikliği ön planda düşünülmelidir²⁴⁴.

Yan etki ve güvenilirlik

Statinler KBH'lı hastalarda rabdomiyoliz insidansını arttırabilir ve bu etki GFR düştükçe daha belirgindir²⁵². Yan etkilerin çoğu yüksek doz statin alan hastalarda gözükmektedir. Primer olarak karaciğerden atılan Fluvastatin, Atorvastatin ve Pitavastatin bu grupta tercih edilebilir.

Kronik Böbrek Hastalarında Dislipidemi Tedavisi için öneriler

Hemodiyalize girmeyen Evre 3-5 KBH olguları çok yüksek riskli olarak değerlendirilir. Bu hastalarda mutlaka statin ya da statin+ezetimib önerilir. Hemodiyaliz hastalarında ise statin tedavisi için yeterli kanıt yoktur. Eğer ASKVH tanısı olan bir hasta hemodiyalize girmeden önce statin kullanıyorsa devam edilmesi uygundur. Renal transplantlı olgularda da risk durumuna göre statin tedavisi düşünülebilir.

h. Kronik Karaciğer Hastalığında Dislipidemi Yönetimi

Siroz hastalarına çoğunlukla diğer ASKVH risk faktörleri eşlik eder. Örneğin, Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına (AOYKH) bağlı sirozda sıklıkla hipertansiyon, DM, sigara içiciliği ve dislipidemi birlikteliği vardır²⁵³. Karaciğer transplantasyonu sonrasında da pek çok olguda Diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi görülür^{254,255}. Karaciğer sirozunda bağlı ölümlerin karaciğerden sonraki ikinci nedenivasküler olaylardır²⁵⁶. Transplantasyon sonrası olgularda da mortalitenin önde gelen nedeni ASKVH'dir²⁵⁷. Bu yüzden kronik karaciğer ve sirozlu hastalarda modifiye edilebilir ASKVH risk faktörlerinin yönetimi şarttır. Günümüzde obezite pandemisi nedeniyle NAFLD 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^{258,259}. Statin tedavisine bağlı 3 katın üzerinde transaminaz yüksekliği çok nadir (<%1) bir durumdur^{259,260}. Ayrıca transaminaz yüksekliğinin karaciğer hasarını yansıtıp yansıtmadığı net değildir. Toksik hepatit olgularında bilirubin seviyesinde 2 kattan fazla artış olmadan ALT, AST yüksekliğinin karaciğerde histopatolojik değişiklikliği yansıtmadığı gösterilmiştir²⁶¹. Statin doz değişikliği yapılmaksızın tedaviye devam edildiğinde karaciğer enzimlerinin normale döndüğü, ya da statin kesilen hastada tekrar başladığında enzim yüksekliğinin tekrar etmediği gösterilmiştir²⁶². Ulusal veri tabanları incelendiğinde statinlere bağlı fulminan hepatit sıklığının milyonda birden daha az olduğu söylenebilir²⁶⁰.

Statin tedavisi, etkinlik çalışmaları

Kronik karaciğer hastalığında statin kullanımıyla ilgili prospektif data günümüzde çok azdır. Pravastatin 80 mg tedavisiyle plaseboya göre LDL-K düzeyi anlamlı olarak düşmüş ve ALT yüksekliği zamanı bakımından 2 grup arasında fark saptanmamıştır²⁶³. Bir başka çalışmada hafif karaciğer hastalığı olanlarda 12 haftalık atorvastatin ve pitavastatin tedavisi etkin ve emniyetli bulunmuştur²⁶⁴. Bir başka çalışmada da koroner arter hastalığı ve 3 kattan fazla ALT yükseliği olan hastalarda statin tedavisi ile ASKVH nedeni olay sıklığında %68 azalma saptanmıştır²⁶⁵.

Diğer lipid düşürücü ilaçlar

Niasinin aralıklı salınım formülasyonunda sürekli salınımlı formüle göre daha az karaciğer toksitesi görülür, fakat uzatılmış salınımlı formülasyonu diğer 2 formülasyona göre en güvenilir olanıdır^{131,266}. Buna rağmen niasinin potansiyel ciddi karaciğer toksitesi yapabilme özelliği ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda 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 kullanılabilir¹³¹. Ezetimibin de karaciğere direk toksik etkisi gösterilmemiştir. Bu yöndeki vaka bildirimlerinde genellikle statin ile beraber kullanımı mevcuttur ve toksik etki daha çok statin dozuna bağımlıdır. Ezetimib kullanımına bağı akut karaciğer yetmezliği, karaciğer nakli bildirilmemiştir²⁶⁷. Omega 3 yağ asitlerinin ve safra asidi bağlayıcı reçinelerin kronik karaciğer hastalığında kullanımı güvenlidir^{267,268}.

Kronik Karaciğer hastalarında dislipidemi tedavisi ile ilgili öneriler

Statin tedavisi hafif ve orta şiddette karaciğer hastalığında güvenli kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Tedavi başlama ve tedavi hedefi bireysel risk skoruna göre belirlenmelidir. Kronik karaciğer hastalarında statin tedavisi başlandıktan 3 ay sonra karaciğer fonksiyon testi kontrolü yapılmalıdır. ALT, AST de 3 kattan fazla artış beraberinde bilirubin yüksekliği ve/veya bulantı kusma varsa statin tedavisine ara verilmelidir. Statin tedavisi altında ALT, AST de 3 kattan az artış, bilirubin normal ve semptom yok ise tedaviye devam edilebilir. Pitavastatin, pravastatin ve atorvastatin prospektif çalışması olduğundan ön planda tercih edilebilir

i. Kalp Yetmezliği ve Kapak Hastalıklarında Dislipidemi Yönetimi

Kronik Kalp yetmezliği (KKY) olanlarda kardiyovasküler olay ve ölüm sıklığı, olmayanlara göre 3-4 kat artmıştır¹³. ASKVH tanısı olanlarda statin tedavisinin KKY gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir²⁶⁹. KKY olgularında daha düşük LDL ve TG konsantrasyonu saptanır ve özellikle düşük TG konsantrasyonu kötü pronoz ile ilişkilidir^{270,271}. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda KKY' li hastalarda statin tedavisi ile beraber hastaneye yatış sıklığı azalsa da ASKVH nedenli ölüm, ölümcül olmayan MI ve inme insidansında azalma sağlanamamıştır²⁷⁰⁻²⁷². Bir başka çalışmada KKY olgularında 1g/gün omega-3 yağ asitleri verilen grupta TG konsantrasyonunda anlamlı azalma olmamasına rağmen tüm nedenlere bağı ölüm ve herhangi bir nedene bağı hastane yatışlarında azalma gösterilmiştir²⁷³. Ayrıca omega-3 yağ asitleri tedavisi ile koroner plak hacminin küçültüldüğü ve major advers KVO sıklığında azalma sağlandığı gösterilmiştir^{274,275}. Omega-3 yağ asitleri vasküler direnci ve anjiyotensin yanıtını azaltarak, aritmi insidansını düşürür, sol ventrikül hipertrofisini ve diyastolik disfonksiyonu iyileştirir^{276,277}. KKY olgularında başka bir nedene bağı statin endikasyonu yoksa statin tedavisi önerilmez. Omega-3 yağ asidi tedavisinin ise standart tedaviye eklenmesi önerilir.

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. Statin tedavisi ile kapak tutulumunda regresyon saptanmıştır ama bu bulgular randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanamamıştır. ASKVH mortalitesi ile ilgili çalışma ise yoktur. Çalışmalar statin tedavisi ile stenoz progresyonun gerilediğini gösterememiştir^{118,278}. Aortik sklerozda ise erken

dönemde koroner arter hastalığı sıklığı artar, bu grupta primer koruma amaçlı statin tedavisinin erken dönemde başlanması faydalı olabilir²⁷⁹. Romatizmal hastalıklarda gözüken mitral stenoz ve biyoprostetik kapaklarda statin tedavisinin dejenerasyonu azalttığına dair küçük çalışmalar mevcuttur²⁸⁰. Eşlik eden koroner arter hastalığı veya başka bir endikasyon yoksa aort stenozu nedeniyle statin tedavisi önerilmez¹³.

j. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü ile Enfekte Dislipidemi Olgularının Yönetimi

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HİV) enfeksiyonunda sağ kalımı uzatan en etkili faktör anti-retroviral tedavidir (ART). Ancak viral supresyon sağlanan hastalarda immunreaktivite devam etmekte olduğundan özellikle ASKVH gelişme riski artmaktadır²⁸¹⁻²⁸³. Dislipidemi HİV enfeksiyonlu hastaların %80'inde görülür²⁸⁴, MI sıklığı ise normal popülasyona göre 1.5-2 kat daha fazla bildirilmektedir^{281,284}.

HIV olgularında dislipidemiyenin en önemli nedeni tedavi amacıyla kullanılan ART'dir²⁸⁵. Ayrıca devam etmekte olan immunreaktivite ve inflamasyon, lipodistrofi ve lipoatrofi ateroskleroza neden olan diğer faktörlerdir. Statinler dislipidemi tedavisinde önerilen ilk basamak ajanlardır^{13,15}. ART kullanan hastalarda statin tedavisi sırasında ilaç etkileşimleri, intolerans ve etkinliğin azalması dikkate alınmalıdır. Proteaz inhibitörleri, non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ve birçok statin sitokrom P450 (CYP) enzim sisteminde metabolize edilir. Simvastatin ve lovastatin, proteaz inhibitörü kullananlarda kontraendikedir. Atorvastatin dozu proteaz inhibitörü kullananlarda 20 mg/gün'ü aşmamalıdır. Birçok proteaz inhibitörü kullanan hastada rosuvastatin kullanımında doz azaltımına ihtiyaç vardır. Pitavastatin primer olarak CYP2C9 daha az oranda CYP2C8 yolağında glukuronidasyona uğrar²⁸⁵. Proteaz inhibitörü kullananlarda pitavastatin kullanımı için kontraendikasyon yoktur ve doz azaltımı gerekmez²⁸⁵. Pitavastatin 4 mg ve pravastatin 40 mg orta derecede yoğun statin tedavisidir ve etkinlik olarak eşdeğer kabul edilmektedir^{15,65}. Bu yüzden pitavastatin ve pravastatin kullanımı HİV'li dislipidemik ve yüksek KV riskli hastalarda ön plana çıkmaktadır. Her iki ilaç da glukoz metabolizmasına nötral etki göstermiştir. Yan etki nedeni ile ilaç bırakma sıklığı %4-5 civarındır²⁸⁶.

Dislipidemisi olan HİV olgularında tedavi başlama kararı ve tedavi hedefi LDL-K düzeyine ve SCORE risk skorlamasına göre belirlenmelidir. Ancak söz konusu yaklaşımın HIV olgularında ASKVH nedeni olay ve ölüm üzerindeki yararı gösterilmemiştir. Koroner arter hastalığı 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. Eğer temel olarak HTG söz konusuysa fibratlar ve omega-3 yağ asitleri tercih edilebilir.

HİPERTRİGLİSERİDEMİ OLGUSUNA YAKLAŞIM

Hipertrigliseridemi ile aterosklerotik hastalıkların ilişkisi yönünden elimizde güçlü kanıtlar vardır.²⁸⁷⁻²⁹⁰ Yüksek TG düzeyleri kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız belirleyicisidir.^{291,292} Ayrıca HTG olgularında yağlı karaciğer hastalığı ve pankreatit riskinde artış söz konusudur. TG ve ASKVH ilişkisi, TG moleküllerinin direkt aterom plağında yer almasından çok, artık-kalıntı lipoproteinler aracılığı ile ve TG aracılı inflamasyon nedeniyle olmaktadır¹³.

Hipertrigliseridemi genellikle asemptomatik seyreden bir durumdur. Olgularda görülen yakınmalar genellikle HTG'ye neden olan klinik tablolar ile ilişkilidir. Ailesel HTG olgularında ksantomlar veya ksantelemalar tespit edilebilir. TG düzeyleri şiddetli düzeyde yüksek olan olgularda ise pankreatit riski mevcuttur²⁹³. 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.

a. Tanı ve Tanının Doğrulanması

Sağlıklı bir yetişkinde normal TG düzeyleri <150 mg/dl olarak tanımlanır. Ancak yapılan çalışmalar her 3 kişiden birisinde TG düzeylerinin >150 mg/dl olduğunu göstermektedir²⁹⁴. Ülkemizde de bu oran %35 olarak bildirilmiştir⁵. TG düzeyleri 150-499 mg/dL arasındaysa hafif HTG, 500-880 mg/dL arasında orta HTG ve >880 mg/dl olması durumunda şiddetli HTG varlığından söz edilir²⁹⁵ (Bkz Tablo-1).

Obezlerde, tip 2 diyabetli hastalarda, TG düzeylerini arttırdığı bilinen ilaç kullananlar 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^{287,296}. Bu bilgiler ışığında toklukta ölçülen TG düzeylerinin <175mg/dl olması normaldir⁴⁰. 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 uygun olacaktır.

b. Sekonder Nedenlerin Dışlanması

Bir olguda HTG saptandığında öncelikle sekonder nedenler açısından değerlendirme önerilir (Bkz. Tablo-6). Eğer bir sekonder neden saptanırsa, öncelikle bu nedenin tedavisine odaklanmalıdır. Sekonder bir neden tespit edilemezse, hastada primer (ailesel) dislipidemi olduğu düşünülebilir. TG metabolizmasındaki pek çok genetik kusur, primer HTG'den sorumlu olabilir.

Tanımlanmış genetik mutasyonlar arasında LPL eksikliği, apo CII eksikliği, hepatik lipaz eksikliği, apo EII sentez kusuru sayılabilir.

c. Tedavide Öncelikli Yaklaşımlar

Tıbbi Beslenme Tedavisi

HTG çoğu defa potansiyel olarak düzeltilebilir bir nedenyüzünden şiddetlenir. Bu yüzden bir HTG olgusunda yaşam tarzı yönetimi pek çok defa etkili olur. Şişmanlarda ağırlık kontrolü, konsantre şeker ve alkolden kaçınılması ve aerobik egzersizde artış, TG düzeylerini arttıran ilaçlardan kaçınmak ve diyabetlilerde iyi glisemi kontrolü TG düzeylerini etkin biçimde düşürürler. Bir HTG olgusuna ilaç tedavisi başlansada 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, konsantre şeker ve früktoz alımının engellendiği 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 şilomikronlarla taşınmadan portal dolaşıma direkt geçen kısa-orta zincirli yağ asitleri tercih edilmelidir¹³. Orta zincirli yağ asitleri, uzun zincirli yağ asitlerinden farklı olarak karnitinden bağımsız mitokondriye girip β oksidasyonda yakıt olarak kullanılırlar. Bu sayede, LPL eksikliğinin neden olduğu HTG olgularında, diyetle orta zincirli yağ asitlerinin eklenmesi TG düzeylerinde düşüş sağlar²⁹⁷. Ayrıca orta zincirli yağ asitlerinin, postprandiyal HTG'e bağlı pankreatit gelişme riskine karşı koruyucu etkisinin olduğu da belirtilmiştir. Orta zincirli yağ asitleri sıvı şekilde içeceklerle 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 hospitalizasyon düşünülebilir. Yağ kısıtlayıcı diyetle yeteri 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 ve pankreatit gelişmesini önlemektir. Bu amaçla fibratlar, niasin, ve omega-3 yağ asitleri ve statinler tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler. Tedavide ilaç tercihlerini belirleyen faktörler TG düzeylerinin ne kadar yüksek olduğu, eşlik eden hastalıklar ve risk faktörleridir.

HTG olgularında 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 post-prandiyal TG düzeylerini düşürmede etkindirler. Özellikle düşük HDL-K ve yüksek TG değerlerine sahip aterosjenik 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 niasin eklenmesi düşünülebilir. Omega-3 yağ asitleri, 2-4 g 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 duymaz²⁹⁸. Nikotinik asit 2 g/gün dozunda; HDL-K'ü %25 artırırken, TG'leri %20-40, LDL-K'ü %15-18 azaltmaktadır. Yine bu dozda Lp(a) seviyelerini %30'a kadar düşürebilen tek ajandır. 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 plazmaferezdir.

Hafif ve orta düzeydeki HTG olgularında ise, sağlıklı yaşam biçimine ve uygun tıbbi beslenme tedavisine karşın TG >200mg/dl olan yüksek ASKVH riskli olgularda ilaç tedavisi düşünülmelidir¹³. 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 ise daha fazladır. Statin tedavisine karşın TG >200mg/dl olarak seyreden yüksek riskli hastalarda statin tedavisine fenofibratın kombine edilmesi uygun olacaktır^{129,224}.

d. Tedavi Hedefleri

Şiddetli HTG olgularında tedavi hedeflerini belirlememizi sağlayacak randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Bu olgularda öncelikli hedef pankreatit riskini azaltmak olduğundan, TG<500mg/dl olmasını sağlamak uygun olacaktır. Çünkü TG <500mg/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 Tablo-5'de belirtilmiştir.

e. Hipertrigliseridemiye Bağlı Pankreatit'e Yaklaşım

Hipertrigliseridemi, akut pankreatitin en sık görülen (%1-14) nedenlerinden birisidir^{225,226}. Gebelerde ise en sık görülen nedendir (%56)²⁹⁹. HTG olgusunda serbest yağ asitlerinin neden olduğu lipotoksitenin şimik pankreatite yol açtığı düşünülür. Pankreatit riski TG düzeyleri ile ilişkilidir. TG<500 mg/dL düzeylerinde risk çok düşüktür. Ama TG düzeyleri >1000 mg/dL olduğunda pankreatit riski %5, >2000 mg/dL olduğunda ise %10-20 civarındadır³⁰⁰. Pankreatit oluşturabilecek TG değerleri her olguda mutlak olmamakla birlikte takip açısından yol göstericidir. HTG nedeniyle pankreatit gelişen olgularda klinik tablo diğer pankreatitlerden farklı değildir. Bu olgularda TG>1000mg/dl ve lipaz düzeyleri normalin 3 katından daha yüksektir. Tipik bir pankreatitin şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma ile seyreden klinik tablosuna ilave olarak HTG olgularında eruptif ksantomlar, ksantelezm, lipemi 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 ayırd edici özelliklerdir. HTG nedeniyle gelişen akut pankreatitlerde genellikle TG düzeyleri >1000 mg/dl dir.

Tedavi

Hipertrigliseridemiye bağılı akut pankreatit yaşayan bir olguda öncelikli hedef TG düzeylerini <500 mg/dl düzeyine indirmektir. Bu amaçla, oral alımı kesilmiş olan olguya intravenöz insülin infuzyonu başlanması ilk yaklaşım olmalıdır. Akut dönemde insülin uygulaması lipoprotein lipaz aktivitesini artırır ve TG düzeylerini düşürür. Genellikle 0.1-0.3U/kg/saat hızındaki bir infuzyon etkili olacaktır. Hastada hipoglisemiye yol açmamak için eş zamanlı %5 Dekstroz infuzyonu ile kan şekerinin 150-200mg/dl civarında gitmesi sağlanmalıdır. İnsülin ifuzyonu TG<500mg/dl oluncaya kadar sürdürülmelidir.

Multiorgan yetmezliğı, asidoz ve hipokalsemi ile seyreden şiddetli pankreatit olgularında ise plazmaferez yapılması gerekebilir. Bu yolla, TG düzeyleri %50-80 oranında azaltılabilmektedir ³⁰¹. Böyle olgularda da her plazmaferez seansı sonrası TG düzeyleri ölçülmeli ve TG<500 mg/dl oluncaya kadar tedavi sürdürülmelidir.

Akut tabloyu atlatan ve IV 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.

HİPOLİDEMİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Hipolipidemi veya hipokolesterolemi dolaşımda lipoprotine düzeylerinin çok düşük düzeylerde olması durumudur. Sıklıkla bazı hastalıklara sekonder olarak gelişebilir. Hipolipidemiye neden olan sekonder nedenler içinde sepsis, kronik karaciğer hastalığı, kronik pankreatit, kistik fibrozis, son dönem böbrek yetmezliği, hipertiroidi, kaşeksi, malnütrisyon ve malabsorbsiyon sayılabilir. Bazı nadir görülen genetik hastalıklar da hipolipidemiye neden olurlar. Hipolipidemiye neden olan genetik hastalıklar aşağıda belirtilmiştir:

- 1) Abetalipoproteinemi
- 2) Homozigot ve heterozigot hipobetalipoproteinemi
- 3) Protein konvertazsubtilizinkexin 9 (PCSK9) mutasyonu
- 4) Şilomikronretansiyon hastalığı
- 5) Ailesel kombine hipolipidemi
- 6) Ailesel hipoalfalipoproteinemi

a. Abetalipoproteinemi ve Homozigot Hipobetalipoproteinemi

Abetalipoproteinemi (ABL), otozomal resesif, homozigot hipolipobetalipoproteinemi (HoHBL) ise otozomal dominant geçişlidir. ABL'de MTTP, HoHBL'de ise Apo B geninde mutasyon vardır. Serumda Apo B lipoprotein içeren lipoproteinler saptanamaz³⁰². Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür. Her iki hastalığın kliniği ve lipid profili birbirine benzer.

Sıklıkla erişkin yaşlarda tanı konulur. İlk belirtiler steatore, batın distansiyonu, bulantı-kusma ve gelişme geriliğidir. Zamanla diğer sistemler de etkilenir. Bunlardan en önemlisi nörolojik sistemdir. Ataksi, dismetri, propriyosepsiyon duyusu ve derin tendon reflekslerinde kayıp gelişebilir³⁰³. Erken dönemde E vitamini tedavisiyle nörolojik disfonksiyon gelişimi, mevcutsa ilerlemesi engellenebilir. Lipid birikimine bağlı olarak hepatosteatoz ve transaminazlarda yükselme görülebilir. Ancak inflamasyon ve fibrozis daha nadirdir. Göz bulguları retinitis pigmentozada izlendiği gibidir. İlk yakınlama gece görüşünde azalmadır. Fundoskopik incelemede düzensiz ve koyu retinal pigmentasyon izlenir. Tedavi edilmezse körlüğe kadar ilerler. Oküler sinir felci ve korneal ülserler daha nadirdir.

Tanı:

Tesadüfen yapılan biyokimyasal analizde LDL-K düzeyi yaş ve cinsiyete göre 5. persentilin altında sahip olup olmadığından şüphe edilmelidir³⁰⁴. Lipid profilinde LDL-K ve Apo B düzeyleri düşüktür (yaş ve cinsiyete göre <5. persentil; LDL-K <4 mg/dl, TG <18 mg/dl, Apo B <0,1 g/dl) ya da hiç saptanamaz³⁰². Öncelikle sekonder hipolipidemi sebepleri dışlanmalıdır. Ayrıntılı bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır³⁰⁵. Yağ malabsorbsiyonu, gelişme geriliği, yağda çözünür vitamin eksikliğiyle ilişkili klinik bulgular açısından dikkat edilmelidir. Hastaların ebeveynlerinde HoHBL'deki LDL-K ve Apo B düzeyleri normalin yarısı kadardır, ABL'de ise lipid profili

tamamen normaldir. Periferik yaymada eritrositlerin %50'sinden fazlasında akantositoz vardır. Eritrosit yaşam süresinde kısalma, düşük sedimentasyon hızı, anemi, hiperbilirubinemi, hemoliz ve INR'de artış görülebilir. Kesin ve altın standart tanı yöntemi apo B ve MTTP gen analizidir³⁰⁶.

Klinik izlem:

Erişkin hastalar oftalmik ve nörolojik komplikasyonlar açısından izlenmelidir^{302,307}. Nörolojik bulgular ABL'de LDL-K düşüklüğüne neden olan diğer tüm durumlardan daha şiddetlidir. Ataksi, dizartri, hiporefleksi ve propriyosepsiyon duyusu 6-12 ayda bir klinik olarak değerlendirme yapılmalıdır. Gerekliyorsa görüntüleme ve diğer nörolojik değerlendirme araçları önerilir. Koagülasyon parametreleri ve karaciğer fonksiyonları yaşam boyunca izlenmeli, daha yaşlı hastalarda osteopeni açısından kemik mineral yoğunluğu 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 serum vitamin düzeyleri neredeyse hiçbir zaman normal aralığa ulaşmaz³⁰⁷. Bu nedenle tedavi tek başına serum vitamin düzeyleri ile yönlendirilmemeli, beraberinde klinik tablo da göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi:

Düşük yağlı diyet önemlidir. Toplam kalörinin %30'undan azı, mümkünse %20'ye yakını yağlardan alınmalıdır. Uzun zincirli yağ asitlerinden kaçınılmalıdır. Yeterince esansiyel yağ asidi alınmalıdır. Bunun için günde 1-2 yemek kaşığı poliansatüre yağdan zengin bir yağ (soya veya zeytinyağı) önerilebilir³⁰².

Nörolojik sistem açısından E vitamininin yeterince alınması önemlidir. Yüksek dozda oral E vitamini (100-300 mg/kg/gün) gerekir³⁰⁷. Tedavi yanıtı açısından klinik göz önünde bulundurulmalıdır. Serum E vitamin düzeyi subnormal olsa bile adipöz dokudaki E vitamin düzeyi normal olabilir. Oftalmik komplikasyonların önlenmesinde de yüksek dozda A vitamini gerekir (100-400 IU/kg/gün). Serum karoten düzeyi ve funduskopi ile izlem önerilir. A vitamini teratojen olduğundan gebelik planlayan kadınlarda karoten düzeyi ile monitörize edilerek dozun %50 veya üzerinde azaltılması gerekebilir. D vitamin eksikliği kliniği nadirdir. Ancak osteomalaziye önlemek için 800-1200 IU/gün D vitamini önerilir³⁰⁸. Hipolipidemide koagülopati bildirilse de K vitamin emilimi daha nadir etkilenir. Ancak yine de hastaların tümüne yüksek dozda oral K vitamini (10-20 mg/kg/hafta) önerilir. Yağda çözünen vitaminler dışında gerekliyorsa folik asit ve demir de verilebilir.

b. Heterozigot Hipobetalipoproteinemi (HeHBL):

Heterozigot hipobetalipoproteinemi (He HBL) MTTP ve Apo B mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Lipid profilisıklıkla normaldir ve klinik bir özelliği yoktur. Bu hastalar sıklıkla homozigot ABL hastalarının aile taraması sırasında fark edilir. Hastaların ilk aşamada değerlendirmesi ya da sürekli olarak izlenmesi gerekmez.

HeHBL hastalarında LDL-K düzeyleri normalin %35-30'u kadardır. Bu hastalarda zamanla hafif de olsa vitamin eksiklikleri ortaya çıkabilir. Hepatosteatoz gelişebilir^{308,309}. Bu nedenle özellikle

Apo B içeren lipoprotein düzeyleri çok düşük olan hastalar düzenli olarak takip edilmelidir. İzlem ve ilk değerlendirme sırasında yağda çözünen vitamin düzeyleri, karaciğer ultrasonografisi ve fonksiyonları bakılmalıdır.

Eğer vitamin eksikliği varsa, yüksek dozlarla değil, günlük dozlara yakın dozlarla tedavi başlanmalı ve biyokimyasal takibe göre devam edilmelidir. Obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik sorunların eşlik ettiği HeHBL'de, bu metabolik sorunlar nedeniyle hepatik fibrozis gelişebilir. Bu nedenle düzenli olarak transaminaz düzeyleri ve karaciğer ultrasonografisi ile izlenmesi gerekir³¹⁰.

c. Şilomikron Retansiyon Hastalığı

Fenotip ABL'ye benzer ve SAR1B genindeki mutasyon sonucu gelişir³¹¹. Otozomal resesif geçer ve milyonda birden daha az görülür. Plazma LDL-K, HDL-K ve Total-K düşük, TG normaldir. Çocuklarda gelişme ve büyüme geriliği, tüm hastalarda yağ malabsorbsiyonu, diare, abdominal distansiyon ve kusma görülür. Akantositoz nadirdir. Vitamin eksikliğine bağlı sistemik sorunlar ve hepatosteatoz görülsede fibrozis bildirilmemiştir. Tedavi ve takip HoHBL ve ABL'de olduğu gibidir.

d. PCSK9 Mutasyonu

Karaciğerde PCSK9'un fonksiyon kaybı ile sonuçlanan mutasyonları, LDLR sayısını artırarak LDL-K düzeylerinin düşmesine neden olur. Hastalarda ASKVH riski düşüktür. Kliniği HoHBL gibidir ve benzer şekilde takip ve tedavi edilir.

e. Ailesel Kombine Hipolipidemi

Otozomal resesif olarak geçer. Lipoliz aktivasyonu ile sonuçlanan ANGPTL3 gen mutasyonuna bağlı gelişir³¹². Böylece lipoproteinlerin klerensi artar ve LDL-K, HDL-K ve TG düzeyleri düşer. Ateroskleroz ve diyabet riski düşük, insülin duyarlılığını ve plazma glukoz düzeyi de normaldir. Karaciğer enzim yüksekliği ve hepatosteatoz sıklığı artmamıştır^{313,314}. Mutasyon açısından heterozigot hastalarda ateroskleroz sıklığı düşüktür. Homozigot hastalardaysa LDL-K düşük olmasına rağmen ateroskleroz sıklığı artmıştır³¹⁵.

f. Ailesel Hipoalfalipoproteinemi

Kontrolsüz diyabet, TG yüksekliği (>500 mg/dl), anabolik steroid kullanımı ve karaciğer hastalığı HDL-K düşüklüğüne neden olur. Bunlar olmaksızın HDL-K belirgin olarak düşüklüğü (<20 mg/dl) toplumun ancak %1'inden azında görülen nadir bir durumdur ve genetik bir hastalıkla ilişkili olabilir³¹⁶.

Normal popülasyonda görülen HDL-K düşüklüğü ASKVH risk artışıyla ilişkilidir. Genetik HDL-K düşüklüğü nadir olduğundan, bu hastalarda risk artışı olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle HDL-K düşüklüğüne neden olan genetik hastalıklarda yaklaşım net değildir. Düşük HDL-K ile seyreden genetik hastalıklar şu şekilde sıralanabilir:

- 1) ApoA-1 eksikliği
- 2) ApoA-1 varyantları
- 3) Tangier hastalığı
- 4) Ailesel lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) eksikliği (ALD)
- 5) Balık gözü hastalığı

Apolipoprotein A1 Mutasyonları ve Varyantları

Plazma HDL-K düzeyleri belirgin olarak düşüktür (sıklıkla <10 mg/dl). Plazma Apo A1 ölçülemez, TG düşük ve LDL-K normaldir. Hastaların büyük çoğunluğunda prematür ve diffüza-teroskleroz görülür. Hastalıkta net yaklaşım bilinmemekle birlikte, statin ve gerekiyorsa diğer ajanlarla LDL-K optimizasyonu önerilir³¹⁶. Küçük çalışmalarda başarılı olduğu gösterilen Apo A1 ve HDL infüzyonu gelecekte tedavi alternatifleri olabilir³¹⁷. Bazı Apo A1 varyantlarında Apo A1 LCAT'yi zayıf olarak uyarabilirken, bazı varyantlarda ise amiloidoz görülür.

Tangier hastalığı

Çok nadir görülen ABCA1 gen mutasyonu sonucu gelişir^{316,318}. 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. Ateroskleroz riskinin artıp artmadığı tartışmalıdır. Diğer düşük HDL-K durumları gibistatin ile LDL-K optimizasyonu önerilir.

Lesitin-Kolesterol Açıl Transferaz Eksikliği ve Balık Gözü Hastalığı

Hastalık HDL-K düşüklüğüne neden olur ve serbest kolesterol yükselir. Tanıda serbest kolesterol-kolesteril ester oranı ölçülür. Normalde total kolesterolün %30 kadarı serbest,%70'i esterifiye iken, LCAT eksikliğinde serbest kolesterol oranı %90'ın üstüne çıkar. Kornealarkus, normokrom anemi ve genç erişkinlerde nadiren renal yetersizlik görülebilir. Bu hastalarda HDL-K çok düşük olmasına rağmen ASKVH artmamıştır. Bunun nedeninin çoğu hastada görülen LDL-K düşüklüğüne bağlı olduğuna inanılmaktadır. Tedavi mümkün olmamakla birlikte, bir hastada LCAT enzim tedavisi sınırlı başarı ile kullanılmıştır³¹⁹.

Enzim eksikliğinin bir varyantı ise "balık-gözü" hastalığıdır. Fenotipi komplet enzim eksikliğinden daha hafiftir. Bu hastalarda HDL-K düşük,diğer apolipoproteinler ve TG yüksektir. Hastalığa ismini veren korneal opasitelerdir. Anemi ve renal hastalık görülmez, ancak ateroskleroz riski artmıştır. Kardiyovasküler hastalık riskinin düşürülmesi açısından bu hastalarada statin tedavisi önerilir³²⁰.

Diğer Hastalıkların Seyrinde Hipolipidemi

Kritik hastalıklar ve bazı diğer hastalıkların seyrinde hipokolesterolemi sık görülür. Bunlar arasında konjenital anemiler, hipertiroidi, myeloproliferatif hastalıklar, lösemi ve diğer maligniteler, enfeksiyonlar, inflamasyon, sepsis ve malabsorbsiyon sayılabilir^{321,322,323}. Bu durumun klinik önemi tam olarak bilinmez. Remisyonda olan inflamatuvar hastalıklarda hipokolesterolemi gelişmesi relapsa işaret edebilir. Sepsishastalarının sağ kalım oranlarıhipokolesteroleminin derinliği ile doğru orantılı olarak azalmıştır. Ancak hastalık seyrinde görülen hipokolesteroleminin tedavisinin hastalık seyrine katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.

TÜRKİYE'DE LİPİD DÜŞÜRÜCÜ TEDAVİLERİNE YÖNELİK SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ (SUT) KURALLARI

Dislipidemi tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de sık görülen önemli bir KVH risk faktörüdür. Bu nedenle dislipideminin tanınması, önlenmesi, tedavi ve takibi sağlık hizmetinin tüm basamaklarında önemlidir. Kılavuzun bu bölümünde SUT'ta lipid düşürücü ilaçların raporlanması ve reçetelenmesi ile ilgili kurallar eklenmiştir.

Lipid düşürücülerin yazılması ve raporlanmasında güncel SUT kuralları

Sosyal Güvenlik Kurumunun, son olarak 09/09/2017 tarihindeki tebliğ ile değişiklikleri eklenmiş olan güncel 2013 Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT) lipid düşürücü ilaçların raporlanması ve reçetelenmesi ile ilgili kurallar aşağıda verilmiştir (4. www.sgk.gov.tr).

4.2.28 - Lipid düşürücü ilaçların kullanım ilkeleri

4.2.28.A- Statinler (antihipertansiflerle veya asetilsalisilikasitle kombinasyonları dahil)

(1) Statinler, daha önce kullanmayan hastalarda, uzman hekim raporuna dayanılarak kullanılmaya başlanır;

- a) LDL düzeyinin 190 mg/dL'nin üstünde olduğu durumlarda,
- b) LDL düzeyinin 160 mg/dL'nin üstünde olduğu durumlarda; iki ek risk faktörü varsa,
- c) LDL düzeyinin 130 mg/dL'nin üstünde olduğu durumlarda; üç ek risk faktörü varsa,
- ç) LDL düzeyinin 70 mg/dL'nin üstünde olduğu durumlarda; diabetes mellitus, akut koroner sendrom, geçirilmiş Mİ, geçirilmiş inme, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması veya karotid arter hastalığı olanlarda.

(2) Birinci fıkranın b ve c bentleri için ek risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir:

- a) Hipertansiyon,
- b) Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü,
- c) 65 yaş ve üstü hastalar.

(3) Tedaviye başlamaya esas olan ilk uzman hekim raporunda, bu rapor öncesi son 6 ay içinde, birinci fıkranın a, b ve c bentleri için en az bir hafta ara ile iki 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 (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 ve üzeri etken madde içeren dozları, atorvastatin, simvastatin ve pravastatinin 40 mg ve üzeri etken madde içeren dozları, fluvastatinin 80mg ve üzeri etken madde içeren dozları (kombinasyonları dahil) kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi, endokrinoloji, geriatri uzman hekimlerince düzenlenecek uzman hekim raporuna dayanılarak bu hekimlerce reçete edilir.

4.2.28.B- Statin dışındaki lipid düşürücü ilaçlar (fenofibrat, gemfibrozil, kolestiramin)

(1) Statin dışındaki lipid düşürücü ilaçlar;

- a) Trigliserid düzeyinin 500 mg/dL'nin üstünde olduğu durumlarda veya
- b) Trigliserid düzeyinin 200 mg/dL üstünde olan; diabetes mellitus, akut koroner sendrom, geçirilmiş MI, geçirilmiş inme, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması veya karotid arter hastalığı olanlarda, kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi, endokrinoloji, iç hastalıkları, nöroloji uzman hekimlerince düzenlenecek uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir.

4.2.28.C- Ezetimib (statinlerle kombinasyonları dahil)

(1) En az 6 ay boyunca statinlerle tedavi edilmiş olmasına rağmen LDL 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 (AST/SGOT ya da ALT/SGPT) normal değer aralığının üst sınırının en az 3 kat üstüne çıkması ya da kreatin fosfokinaz düzeylerinin normal aralığının üst katının en az 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.Ç- Niasin

(1) Niasin;

- a) En az 6 ay süreyle statin aldığı halde, LDL düzeyinin 100 mg/dL'nin üstünde olduğu; diabetes mellitus, akut koroner sendrom, geçirilmiş MI, geçirilmiş inme, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması veya karotid arter hastalığı olanlarda veya,
- b) Trigliserit düzeyinin 500 mg/dL'nin (diabetes mellitus hastalığında 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.D- 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 uygunsa önceki rapora ait bilgilere gerek olmaksızın yeni rapor düzenlenir.

4.2.28.E- PCSK9 inhibitörleri (evolocumab)

(1) Homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında en az 6 ay boyunca statin ve ezetimiblerle tedavi edilmiş olmasına rağmen LDL 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. Yang Q, Zhong Y, Ritchey M, et al. Predicted 10-Year Risk of Developing Cardiovascular Disease at the State Level in the U.S. *American Journal of Preventive Medicine*. 2015;48(1):58-69. doi:10.1016/j.amepre.2014.09.014.
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. 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. *Journal of Clinical Lipidology*. 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. *Journal of Clinical Lipidology*. 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 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. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(8):731-738. doi:10.5543/tkda.2017.63846.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Dunn SR, 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.
21. Sonmez A, Associate Professor in Medicine, Gulhane Military Medical Academy, School of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara, Turkey. Which One to Endorse Among the Multitude of Lipid Guidelines? *European Endocrinology*. 2014;11(1):32. doi:10.17925/EE.2015.11.01.32.
22. Goldstein JL, Brown MS. 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.
23. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-355. doi:10.1016/j.cell.2011.04.005.
24. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199806043382302>. 2009;338(23):1650-1656. doi:10.1056/NEJM199806043382302.
25. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: Lower is better and physiologically normal. *JAC*. 2004;43(11):2142-2146. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.046.
26. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
27. 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.
28. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Grobbee DE, Bots ML. Cardiovascular Risk Factors and Increased Carotid Intima-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.
29. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. 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.
30. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. March 2018:1-216.
31. Arıcı M, Birdane A, Güler K, et al. [Turkish Hypertension Consensus Report]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(4):402-409. doi:10.5543/tkda.2015.16243.

32. Gotto AM. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*. 1998;82(8):22-25. doi:10.1016/S0002-9149(98)00770-X.
33. Xydakis AM, Ballantyne CM. Role of non-high-density lipoprotein cholesterol in prevention of cardiovascular disease: updated evidence from clinical trials. *Current Opinion in Cardiology*. 2003;18(6):503.
34. 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. *Diabetes Care*. 2003;26(1):16-23. doi:10.2337/diacare.26.1.16.
35. 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. *Journal of Internal Medicine*. 2006;259(3):247-258. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01616.x.
36. 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;110(17):2687-2693. doi:10.1161/01.CIR.0000145660.60487.94.
37. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu 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.
38. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*. 2010;31(23):2844-2853. doi:10.1093/eurheartj/ehq386.
39. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2006;17(4):412-417. doi:10.1097/01.mol.0000236367.42755.c1.
40. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Chem GKC, 2016. *European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative ...*
41. 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.
42. 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.
43. 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):CIRCULATIONAHA.114.010001-CIRCULATIONAHA.114.010553. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010001.
44. 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):heartjnl-2014-305623-1523. doi:10.1136/heartjnl-2014-305623.
45. Schubert CM, Rogers NL, Remsberg KE, et al. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. *International Journal of Obesity 2005 30:2*. 2006;30(2):251-260. doi:10.1038/sj.ijo.0803129.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. *Canadian Journal of Cardiology*. Elsevier
50. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, et al. Targets of Statin Therapy: LDL Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B in Type 2 Diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clinical Chemistry*. 2009;55(3):473-480. doi:10.1373/clinchem.2008.111401.
51. Thompson A, DANESH J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*. 2006;259(5):481-492. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01644.x.

52. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A Systematic Review of the Evidence Supporting a Causal Link Between Dietary Factors and Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(7):659-669. doi:10.1001/archinternmed.2009.38.
53. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *European Heart Journal.* 2013;34(42):3259-3267. doi:10.1093/eurheartj/ehs352.
54. Alves AJ, Viana JL, Cavalcante SL, et al. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World Journal of Cardiology.* 2016;8(10):575-583. doi:10.4330/wjc.v8.i10.575.
55. Santos HO, ESPEN RMCN, 2018. *Impact of Intermittent Fasting on the Lipid Profile: Assessment Associated with Diet and Weight Loss.*
56. Dattilo AM, clinical PK-ETAJO, 1992. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am Soc Nutrition*
57. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins. <http://dxdoiorg/101056/NEJMoa020194>. 2009;347(19):1483-1492. doi:10.1056/NEJMoa020194.
58. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Preventive Medicine.* 2003;37(4):283-290. doi:10.1016/S0091-7435(03)00110-5.
59. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ.* 2011;342(feb22 1):d636-d636. doi:10.1136/bmj.d636.
60. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Bjml SL, 2014. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition *bmjcom*
61. Rivelles AA, Giacco R, Annuzzi G, et al. Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetes. *Clinical Nutrition.* 2008;27(1):133-141. doi:10.1016/j.clnu.2007.07.005.
62. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(5):1645S-1654S. doi:10.1093/ajcn/65.5.1645S.
63. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary Cholesterol and Plasma Lipoprotein Profiles: Randomized Controlled Trials. *Curr Nutr Rep.* 2013;2(4):274-282. doi:10.1007/s13668-013-0064-0.
64. nutrition AKTAJOC, 1984. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am Soc Nutrition*
65. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *Journal of Clinical Lipidology.* 2015;9(6):S1-S122.e1. doi:10.1016/j.jacl.2015.09.002.
66. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JAC.* 2014;63(25 Part B):2960-2984. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.003.
67. of DGACDUAUD, 2015. *Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee.*
68. 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. *Canadian Journal of Cardiology.* 2013;29(2):151-167. doi:10.1016/j.cjca.2012.11.032.
69. Miettinen TA, Gylling H. Regulation of cholesterol metabolism by dietary plant sterols. *Current Opinion in Lipidology.* 1999;10(1):9-14. doi:10.1097/00041433-199902000-00003.
70. Rubenfire M, Coletti AT, Mosca L. Treatment strategies for management of serum lipids: Lessons learned from lipid metabolism, recent clinical trials, and experience with the HMG CoA reductase inhibitors. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 1998;41(2):95-116. doi:10.1016/S0033-0620(98)80007-8.
71. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, 2007. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *scholarcommonscedu*
72. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. doi:10.1002/14651858.CD004816.pub4/full.
73. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Fox KM, McKenney JM. Statin Cost-Effectiveness Comparisons Using Real-World Effectiveness Data: Formulary Implications. *Value in Health.* 2008;11(7):1061-1069. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00354.x.
74. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al. Cost-Effectiveness 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.

75. B M, J E, L B, et al. 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.
76. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
77. 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.
78. Miettinen TA. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res*. 1982;23(3):466-473.
79. Weng TC, Yang YHK, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35(2):139-151. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x.
80. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation Journal*. 2010;74(5):818-826. doi:10.1253/circj.CJ-10-0110.
81. 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.
82. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Circulation KS, 2016. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a *Am Heart Assoc*
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Marcianti KD, Durda JB, 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.
88. 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.
89. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(6):935-955. doi:10.1517/14740338.2015.1039980.
90. Steen DL, Khan I, Ansell D, Sanchez RJ, Ray KK. Retrospective examination of lipid-lowering treatment patterns in a real-world high-risk cohort in the UK in 2014: comparison with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 lipid modification guidelines. *BMJ Open*. 2017;7(2):e013255. doi:10.1136/bmjopen-2016-013255.
91. Cohen JD, Brinton EA, clinical MIJO, 2012. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *lipidjournal.com*
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, J GVEH, 2015. *European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-Associated Muscle Symptoms: Impact on Statin Therapy-European Atherosclerosis Society*
96. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. The Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation*. 2012;127(1):CIRCULATIONAHA.112.136101-CIRCULATIONAHA.112.136103. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101.

97. 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.
98. 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.
99. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006;19(6):403-414. doi:10.1007/s10557-005-5686-z.
100. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, Turk M, Šabović M. Coenzyme Q10 Supplementation Decreases Statin-Related Mild-to-Moderate Muscle Symptoms: A Randomized Clinical Study. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2014;20:2183-2188. doi:10.12659/MSM.890777.
101. Shantha GPS, Ramos J, Thomas-Hemak L, Pancholy SB. Association of Vitamin D and Incident Statin Induced Myalgia—A Retrospective Cohort Study. Catapano A, ed. *PLOS ONE*. 2014;9(2):e88877. doi:10.1371/journal.pone.0088877.
102. 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.
103. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Liver SHAABTS, 2014. *The National Lipid Association's Statin Safety Task Force*.
104. Charles EC, Olson KL, journal BSTA, 2005. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *amjmedcom*
105. 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 I): a randomised clinical trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(3):181-190. doi:10.1016/S2213-8587(14)70246-3.
106. Savarese G, Musella F, Volpe M, Paneni F, Perrone-Filardi P. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):2482-2489. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.010.
107. Huisa BN, Stemer AB, Zivin JA. Atorvastatin in stroke: a review of SPARCL and subgroup analysis. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6:229-236.
108. Stoekenbroek RM, Kastelein JJP. Dyslipidaemia: Statin-associated muscle symptoms — really all in the mind? *Nature Reviews Cardiology* 2017 14:8. 2017;14(8):445-446. doi:10.1038/nrcardio.2017.92.
109. 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.
110. Lins RL, Matthys KE, Dialysis GVN, 2003. Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *academicoupcom*
111. 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.
112. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology*. 2002;90(10):1084-1091. doi:10.1016/S0002-9149(02)02774-1.
113. Brohet C, Banai S, Alings AMW, Massaad R, Davies MJ, Allen C. LDL-C goal attainment with the addition of ezetimibe to on-going simvastatin treatment in coronary heart disease patients with hypercholesterolemia. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(4):571-578. doi:10.1185/030079905X382004.
114. Bissonnette S, Habib R, Sampalis F, Boukas S, Sampalis JS. Efficacy and tolerability of ezetimibe 10 mg/day coadministered with statins in patients with primary hypercholesterolemia who do not achieve target LDL-C while on statin monotherapy: A Canadian, multicentre, prospective study – the Ezetrol® Add-On Study. *Canadian Journal of Cardiology*. 2006;22(12):1035-1044. doi:10.1016/S0828-282X(06)70319-1.
115. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, et al. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract*. 2003;57(5):363-368.
116. McKenney JM, Farnier M, Lo K-W, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Co-Administration of Fenofibrate and Ezetimibe in Patients With Mixed Hyperlipidemia. *JAC*. 2006;47(8):1584-1587. doi:10.1016/j.jacc.2005.11.072.
117. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9784):2181-2192. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3.

118. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. <http://dxdoiorg/101056/NEJMoa0804602>. 2009;359(13):1343-1356. doi:10.1056/NEJMoa0804602.
119. Sando KR, Knight M. Nonstatin Therapies for Management of Dyslipidemia: A Review. *Clinical Therapeutics*. 2015;37(10):2153-2179. doi:10.1016/j.clinthera.2015.09.001.
120. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients—Effect on serum cholesterol and mortality. *Journal of Chronic Diseases*. 1978;31(1):5-14. doi:10.1016/0021-9681(78)90076-0.
121. Zhao X-Q, Krasuski RA, Baer J, et al. Effects of Combination Lipid Therapy on Coronary Stenosis Progression and Clinical Cardiovascular Events in Coronary Disease Patients With Metabolic Syndrome: A Combined Analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *American Journal of Cardiology*. 2009;104(11):1457-1464. doi:10.1016/j.amjcard.2009.07.035.
122. Rader DJ, Haffner SM. Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia. *American Journal of Cardiology*. 1999;83(9):30-35. doi:10.1016/S0002-9149(99)00270-2.
123. Hulley SB, Rosenman RH, Journal RBNE, 1980. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *Mass Medical Soc*
124. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010;126(3):314-345. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.01.008.
125. Chen JW, Lee WL, MEDICAL SWC, 1997. Efficacy and safety of fenofibrate or gemfibrozil on serum lipid profiles in Chinese patients with type IIb hyperlipidemia: a single-blind, randomized, and cross homepage.ugrte.gov.tw
126. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-Prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-Aged Men with Dyslipidemia. *N Engl J Med*. 1987;317(20):1237-1245. doi:10.1056/NEJM198711123172001.
127. ROBINS SJ. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events : VA-HIT : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1585-1591.
128. 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/S0140-6736(05)67667-2.
129. Group TAS. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. <http://dxdoiorg/101056/NEJMoa1001282>. 2010;362(17):1563-1574. doi:10.1056/NEJMoa1001282.
130. 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. *Atherosclerosis Supplements*. 2015;19:1-12. doi:10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
131. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety Considerations with Fibrate Therapy. *American Journal of Cardiology*. 2007;99(6):S3-S18. doi:10.1016/j.amjcard.2006.11.016.
132. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of Fibrates in Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAC*. 2012;60(20):2061-2071. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.049.
133. 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. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009;29(6):950-955. doi:10.1161/ATVBAHA.108.178228.
134. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard A-S, Ehnholm C, Sullivan DR, Keech AC. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 50(12). doi:10.1515/cclm-2012-0078.
135. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):353-361. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.023.
136. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of Action of Niacin. *American Journal of Cardiology*. 2008;101(8):S20-S26. doi:10.1016/j.amjcard.2008.02.029.
137. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Once-Daily Niacin for the Treatment of Dyslipidemia Associated With Type 2 Diabetes: Results of the Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial. *Arch Intern Med*. 2002;162(14):1568-1576. doi:10.1001/archinte.162.14.1568.
138. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of Niacin on Lipid and Lipoprotein Levels and Glycemic Control in Patients With Diabetes and Peripheral Arterial Disease: The ADMIT Study: A Randomized Trial. *JAMA*. 2000;284(10):1263-1270. doi:10.1001/jama.284.10.1263.

139. Investigators TA-H. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. <http://dxdoiorg/101056/NEJMoa1107579>. 2011;365(24):2255-2267. doi:10.1056/NEJMoa1107579.
140. Anderson TJ, Boden WE, Desvigne-Nickens P, et al. Safety Profile of Extended-Release Niacin in the AIM-HIGH Trial. <http://dxdoiorg/101056/NEJMc1311039>. 2014;371(3):288-290. doi:10.1056/NEJMc1311039.
141. Group TH-TC. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. <http://dxdoiorg/101056/NEJMoa1300955>. 2014;371(3):203-212. doi:10.1056/NEJMoa1300955.
142. Grundy SM, Arai H, Barter P, et al. 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.
143. Vittone F, Chait A, Morse JS, Fish B, Brown BG, Zhao X-Q. Niacin plus simvastatin reduces coronary stenosis progression among patients with metabolic syndrome despite a modest increase in insulin resistance: A subgroup analysis of the HDL-Atherosclerosis treatment study. *Journal of Clinical Lipidology*. 2007;1(3):203-210. doi:10.1016/j.jacl.2007.05.003.
144. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, Committee FTN. 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.
145. Davidson MH, Maki KC, Bays H, Carter R, Ballantyne CM. Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters on lipoprotein particle concentrations, apolipoproteins AI and CIII, and lipoprotein-associated phospholipase A2 mass in statin-treated subjects with hypertriglyceridemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2009;3(5):332-340. doi:10.1016/j.jacl.2009.08.001.
146. Maki KC, Bays HE, Dicklin MR, Johnson SL, Shabbout M. 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. *Journal of Clinical Lipidology*. 2011;5(6):483-492. doi:10.1016/j.jacl.2011.09.001.
147. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Circulation BS, 2000. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Am Heart Assoc*
148. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, Committee FTN. 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.
149. 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). *American Journal of Cardiology*. 2012;110(7):984-992. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.031.
150. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. 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). *American Journal of Cardiology*. 2011;108(5):682-690. doi:10.1016/j.amjcard.2011.04.015.
151. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(6):808-818. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966168.
152. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*. 2007;369(9567):1090-1098. doi:10.1016/S0140-6736(07)60527-3.
153. 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.
154. Friedberg CE, Janssen MJFM, Heine RJ, Grobbee DE. Fish Oil and Glycemic Control in Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1998;21(4):494-500. doi:10.2337/diacare.21.4.494.
155. Baum SJ, Cannon CP. PCSK9 inhibitor valuation: A science-based review of the two recent models. *Clin Cardiol*. 2018;23(3):183. doi:10.1002/clc.22924.
156. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genetics* 2013 45:11. 2003;34(2):154-156. doi:10.1038/ng1161.
157. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nature Genetics* 2013 45:11. 2005;37(2):161-165. doi:10.1038/ng1509.
158. 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.
159. 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.

160. Schulz R, Schlüter K-D. PCSK9 targets important for lipid metabolism. *Clinical Research in Cardiology Supplements*. 2017;12(S1):2-11. doi:10.1007/s11789-017-0085-0.
161. 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. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2981-2989. doi:10.1093/eurheartj/ehw292.
162. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633-643. doi:10.1056/NEJMoa1701131.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL. Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab - American College of Cardiology. Presented at: ACC.18 Scientific Sessions & Expo. March 10–12, 2018; Orlando, FL. Abstract #401-08.
167. Cupido AJ, Reeskamp LF, Kastelein JJP. Novel lipid modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Current Opinion in Lipidology*. 2017;28(4):367-373. doi:10.1097/MOL.0000000000000428.
168. 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.
169. Meyers CD, Amer A, Majumdar T, Chen J. 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.
170. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1400284>. 2014;371(23):2200-2206. doi:10.1056/NEJMoa1400284.
171. 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.
172. Gaudet D, Méthot J, Déry S, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvec (AAV1-LPL^{S447X} gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Therapy* 2012 20:4. 2013;20(4):361-369. doi:10.1038/gt.2012.43.
173. 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. *Journal of Clinical Apheresis*. 2007;22(3):106-175. doi:10.1002/jca.20129.
174. Health Quality Ontario. Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*. 2007;7(5):1-101.
175. Thompson J, Atherosclerosis PT, 2006. *A Systematic Review of LDL Apheresis in the Treatment of Cardiovascular Disease*.
176. Stefanutti C, Di Giacomo S, Labbadia G. Timing clinical events in the treatment of pancreatitis and hypertriglyceridemia with therapeutic plasmapheresis. *Transfusion and Apheresis Science*. 2011;45(1):3-7. doi:10.1016/j.transci.2011.06.013.
177. 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.
178. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*. 2016;133(11):1067-1072. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791.
179. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJH, Hendriks JCM, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. Diagnosis of Familial Combined Hyperlipidemia Based on Lipid Phenotype Expression in 32 Families: Results of a 5-Year Follow-Up Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;22(2):274-282. doi:10.1172/JCI107332.
180. Snowdon DA, Phillips RL, Fraser GE. Meat consumption and fatal ischemic heart disease. *Preventive Medicine*. 1984;13(5):490-500. doi:10.1016/0091-7435(84)90017-3.
181. Weijenberg MP, of EFAJ, 1996. Total and high density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in elderly men during 5 years of follow-up: the Zutphen Elderly Study. *academicoup.com*

182. 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. *The Lancet*. 2007;370(9602):1829-1839. doi:10.1016/S0140-6736(07)61778-4.
183. Corti M-C, Guralnik JM, Salive ME, et al. Clarifying the Direct Relation between Total Cholesterol Levels and Death from Coronary Heart Disease in Older Persons. *Ann Intern Med*. 1997;126(10):753-760. doi:10.7326/0003-4819-126-10-199705150-00001.
184. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of Statins in Elderly Subjects Without Established Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *JAC*. 2013;62(22):2090-2099. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.069.
185. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. 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. doi:10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00005.
186. 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. *JAMA*. 1998;279(20):1615-1622. doi:10.1001/jama.279.20.1615.
187. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9346):1623-1630. doi:10.1016/S0140-6736(02)11600-X.
188. Deedwania P, Stone PH, Merz C, Circulation JC-A, 2007. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals *Am Heart Assoc*
189. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. 2002;360(9326):7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
190. 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.
191. Lavie CJ. Treatment of hyperlipidemia in elderly persons with exercise training, nonpharmacologic therapy, and drug combinations. *Am J Geriatr Cardiol*. 2004;13(3 Suppl 1):29-33.
192. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 Update: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2001;104(13):1577-1579. doi:10.1161/hc3801.097475.
193. Chambers TA, Bagai A, Ivascu N. Current trends in coronary artery disease in women. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2007;20(1):75-82. doi:10.1097/ACO.0b013e3280146455.
194. Davidson MH, Maki KC, Karp SK, Ingram KA. Management of Hypercholesterolaemia in Postmenopausal Women. *Drugs Aging*. 2002;19(3):169-178. doi:10.2165/00002512-200219030-00002.
195. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. doi:10.1002/14651858.CD004816.pub4/full.
196. Walsh JME, Pignone M. Drug Treatment of Hyperlipidemia in Women. *JAMA*. 2004;291(18):2243-2252. doi:10.1001/jama.291.18.2243.
197. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet*. 2015;385(9976):1397-1405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
198. 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.
199. Nerbrand C, Nyberg P, Nordström L, Samsioe G. Effects of a lipid lowering fibrate and hormone replacement therapy on serum lipids and lipoproteins in overweight postmenopausal women with elevated triglycerides. *Maturitas*. 2002;42(1):55-62. doi:10.1016/S0378-5122(01)00302-4.
200. Investigators WGTWHI. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:366-368.
201. Wiegman A, Gidding SS, heart GWE, 2015. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *academicoupcom*
202. Daniels SR. Pediatric guidelines for dyslipidemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015;9(5):S5-S10. doi:10.1016/j.jacl.2015.03.105.
203. Guardamagna O, Cagliero P, Abello F. Management of Inherited Atherogenic Dyslipidemias in Children. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2013;17(2):150-161. doi:10.1111/j.1744-9987.2012.01146.x.

204. Daniels SR. Management of hyperlipidemia in pediatrics. *Current Opinion in Cardiology*. 2012;27(2):92-97. doi:10.1097/HCO.0b013e32834fea6c.
205. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2009;201(5):482.e1-482.e8. doi:10.1016/j.ajog.2009.05.032.
206. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *European Journal of Clinical Nutrition* 2000 54:S1. 2000;54(S1):S47-S51. doi:10.1038/sj.ejcn.1600984.
207. Goldberg AS, Metabolism RHCE, 2012. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *academicoupcom*
208. Vrijkotte T, Krukowski N, of BHTJ, 2012. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. *academicoupcom*
209. DeRuiter MC, Alkemade FE, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE, Havekes LM, van Dijk KW. Maternal transmission of risk for atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2008;19(4):333-337. doi:10.1097/MOL.0b013e328304b670.
210. Blaha M, Lanska M, Blaha V, Boudys L, Zak P. Pregnancy in homozygous familial hypercholesterolemia – Importance of LDL-apheresis. *Atherosclerosis Supplements*. 2015;18:134-139. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.024.
211. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 2013;347(aug13 1):f4539-f4539. doi:10.1136/bmj.f4539.
212. Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, et al. Associations of Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain With Adult Offspring Cardiometabolic Risk Factors Clinical Perspective: The Jerusalem Perinatal Family Follow-Up Study. *Circulation*. 2012;125(11):1381-1389. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070060.
213. Sun Y, Fan C, Wang S. Clinical analysis of 16 patients with acute pancreatitis in the third trimester of pregnancy. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2013;6(8):1696-1701.
214. Russi G. Severe dyslipidemia in pregnancy: The role of therapeutic apheresis. *Transfusion and Apheresis Science*. 2015;53(3):283-287. doi:10.1016/j.transci.2015.11.008.
215. Schwarz EB, Nothnagle M. The maternal health benefits of breastfeeding. *Am Fam Physician*. 2015;91(9):603-604.
216. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130(13):1110-1130. doi:10.1161/CIR.0000000000000034.
217. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2014;63(12):1469-1479. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.010.
218. Krauss RM. Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1496-1504. doi:10.2337/diacare.27.6.1496.
219. Morgantini C, Natali A, Boldrini B, Diabetes SI, 2011. Anti-inflammatory and antioxidant properties of HDLs are impaired in type 2 diabetes. *Am Diabetes Assoc*
220. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. Diabetes and Dyslipidemia. 2000.
221. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *The Lancet*. 2008;371(9607):117-125. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
222. Group TAS. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. <http://dxdoiorg/101056/NEJMoa1001282>. 2010;362(17):1563-1574. doi:10.1056/NEJMoa1001282.
223. Care ADAD, 2018. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Am Diabetes Assoc*
224. 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.
225. 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.
226. GOLDBERG RJ, UROWITZ MB, IBÁÑEZ D, NIKPOUR M, GLADMAN DD. Risk Factors for Development of Coronary Artery Disease in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2009;36(11):2454-2461. doi:10.3899/jrheum.090011.
227. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;74(2):annrheumdis-2014-205675-332. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205675.

- 228.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.
- 229.Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):217. doi:10.1186/ar2631.
- 230.Rizzo M, Spinas GA, Cesur M, Ozbalkan Z, Rini GB, Berneis K. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naïve patients with early rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):502-506. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.015.
- 231.Cesur M, Ozbalkan Z, Temel MA, Karaarslan Y. Ethnicity may be a reason for lipid changes and high Lp(a) levels in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2006;26(3):355-361. doi:10.1007/s10067-006-0303-5.
- 232.Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9731):2073-2081. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- 233.Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hwang S-J, ed. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0132970. doi:10.1371/journal.pone.0132970.
- 234.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.
- 235.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? *International Journal of Cardiology*. 2013;168(6):5437-5447. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.060.
- 236.diseases BKAJOK, 1998. *Hyperlipidemia in Patients with Chronic Renal Disease*.
- 237.Krane V, Winkler K, Drechsler C, Lilienthal J, März W, Wanner C. Association of LDL Cholesterol and Inflammation With Cardiovascular Events and Mortality in Hemodialysis Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(5):902-911. doi:10.1053/j.ajkd.2009.06.029.
- 238.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.
- 239.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.
- 240.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.
- 241.Rysz J, Gluba-Brzózka A, Banach M, Wiecek A. 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.
- 242.Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, Mikhailidis DP. 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.
- 243.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.
- 244.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.
- 245.Wanner C, Krane V, März 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.
- 246.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.
- 247.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.
- 248.Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GFM. 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.
- 249.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 Surg.2017.03.001.

250. 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.
251. 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.
252. Erickson KF, Japa S, Owens DK, Chertow GM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. 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.
253. Vanwagner LB, Bhawe M, Te HS, Feinglass J, Alvarez L, Rinella ME. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology.* 2012;56(5):1741-1750. doi:10.1002/hep.25855.
254. 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.
255. 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.
256. Pruthi J, Medkiff KA, Esraon 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.
257. Sørensen HT, Thulstrup AM, Møllemlær 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.
258. Simonson SG, Martin PD, Mitchell P, Schneck DW, Lasseter KC, Warwick MJ. 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.
259. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *American Journal of Cardiology.* 2006;97(8A):77C-81C. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.014.
260. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology.* 2005;41(4):690-695. doi:10.1002/hep.20671.
261. Tzefos M, Olin JL. 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy. *Journal of Clinical Lipidology.* 2011;5(6):450-459. doi:10.1016/j.jacl.2011.06.013.
262. Riley P, Bakir Al M, O'Donohue J, Crook M. 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.
263. 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.
264. 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). *Journal of Clinical Lipidology.* 2012;6(4):340-351. doi:10.1016/j.jacl.2012.01.009.
265. 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.
266. Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, et al. Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. *American Journal of Cardiology.* 1998;82(12A):74U-81U-discussion85U-86U.
267. Jacobson TA, Armani A, McKenney JM, Guyton JR. Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. *American Journal of Cardiology.* 2007;99(6A):47C-55C. doi:10.1016/j.amjcard.2006.11.022.
268. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *American Journal of Cardiology.* 2007;99(6A):35C-43C. doi:10.1016/j.amjcard.2006.11.020.
269. 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.
270. Florkowski CM, Molyneux SL, George PM. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1301-authorreply1301. doi:10.1056/NEJMc073536.

271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090-1098. doi:10.1016/S0140-6736(07)60527-3.
275. Watanabe T, Miyamoto T, Miyasita T, et al. Combination therapy of eicosapentaenoic acid and pitavastatin for coronary plaque regression evaluated by integrated backscatter intravascular ultrasonography (CHERRY study)-rationale and design. *J Cardiol*. 2014;64(3):236-239. doi:10.1016/j.jjcc.2013.12.008.
276. 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-e335. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.712984.
277. 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.
278. 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.
279. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001111-e001111. doi:10.1161/JAHA.114.001111.
280. 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.
281. 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):e0116. doi:10.1097/MD.00000000000010116.
282. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet*. 2014;384(9939):258-271. doi:10.1016/S0140-6736(14)60164-1.
283. Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, et al. Trends in Cardiovascular Disease Mortality Among Persons With HIV in New York City, 2001–2012. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(8):1122-1129. doi:10.1093/cid/ciw470.
284. Buchacz K, Baker RK, Palella 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 (Lond)*. 2013;18(1):65-75. doi:10.3851/IMP2450.
285. 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.
286. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, Kryzhanovski VA, Campbell SE, Thompson MA. 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. *The Lancet HIV*. 2017;4(7):e284-e294. doi:10.1016/S2352-3018(17)30075-9.
287. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. 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.
288. Hokanson JE, Melissa A Austin D. Plasma Triglyceride Level is a Risk Factor for Cardiovascular Disease Independent of High-Density Lipoprotein Cholesterol Level: A Metaanalysis of Population-Based Prospective Studies. *Journal of Cardiovascular Risk*. 2016;3(2):213-219. doi:10.1177/174182679600300214.
289. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *The Lancet*. 2010;375(9726):1634-1639. doi:10.1016/S0140-6736(10)60545-4.
290. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nature Genetics* 2013 45:11. 2013;45(11):1345-1352. doi:10.1038/ng.2795.

291. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and Causality of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAC*. 2014;64(23):2525-2540. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.042.
292. Assmann G, Schulte H, Eckardstein von A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *American Journal of Cardiology*. 1996;77(14):1179-1184. doi:10.1016/S0002-9149(96)00159-2.
293. Fortson MR, of SFAJ, 1995. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *searches.scohost.com*
294. 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. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2009;16(2):121-137. doi:10.1097/HJR.0b013e3283294b1d.
295. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal*. 2011;32(11):1345-1361. doi:10.1093/eurheartj/ehr112.
296. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. 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.
297. 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.
298. Blair HA, Dhillon S. Omega-3 Carboxylic Acids (Epanova[®]): A Review of Its Use in Patients with Severe Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(5):393-400. doi:10.1007/s40256-014-0090-3.
299. Chang CC, Hsieh YY, Tsai HD, Yang TC, Yeh LS, Hsu TY. Acute pancreatitis in pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1998;61(2):85-92.
300. Scherer J, Singh V, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in Hypertriglyceridemic Pancreatitis - An Update. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(3):195-203. doi:10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
301. 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. Shaz B, ed. *Journal of Clinical Apheresis*. 2013;28(3):145-284. doi:10.1002/jca.21276.
302. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013;37(3):333-339. doi:10.1007/s10545-013-9665-4.
303. Chowers I, Banin E, Merin S, Cooper M, Granot E. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia patients. *Eye*. 2001;15(4):525-530. doi:10.1038/eye.2001.167.
304. 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.
305. Hooper AJ, Burnett JR. Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):423. doi:10.1007/s11883-014-0423-3.
306. Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: Familial hypobetalipoproteinemia (APOB)—Update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(6). doi:10.1038/ejhg.2014.225.
307. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(1):19. doi:10.1186/1750-1172-3-19.
308. FORSYTH CC, LLOYD JK, FOSBROOKE AS. A-BETA-LIPOPROTEINAEMIA. *Arch Dis Child*. 1965;40(209):47-51.
309. Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(6):E1183-E1194. doi:10.1152/ajpendo.90899.2008.
310. Nascimbeni F, Romagnoli D, Ballestri S, et al. Do Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fetuin-A Play Different Roles in Symptomatic Coronary Artery Disease and Peripheral Arterial Disease? *Diseases*. 2018;6(1):17. doi:10.3390/diseases6010017.
311. 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(1):24. doi:10.1186/1750-1172-5-24.
312. 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.

- 313.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-E1275. doi:10.1210/jc.2012-1298.
- 314.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.
- 315.Minicocci I, Cantisani V, Poggiogalle E, et al. Functional and morphological vascular changes in subjects with familial combined hypolipidemia: an exploratory analysis. *International Journal of Cardiology.* 2013;168(4):4375-4378. doi:10.1016/j.ijcard.2013.05.053.
- 316.Schaefer EJ, Anthonot P, Diffenderfer MR, Polisecki E, Asztalos BF. Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2016;59(2):97-106. doi:10.1016/j.pcad.2016.08.006.
- 317.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.
- 318.Santos RD, Asztalos BF, Martinez LRC, Miname MH, Polisecki E, Schaefer EJ. Clinical presentation, laboratory values, and coronary heart disease risk in marked high-density lipoprotein-deficiency states. *Journal of Clinical Lipidology.* 2008;2(4):237-247. doi:10.1016/j.jacl.2008.06.002.
- 319.Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Auerbach BJ, et al. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: First-in-human treatment with enzyme replacement. *Journal of Clinical Lipidology.* 2016;10(2):356-367. doi:10.1016/j.jacl.2015.12.007.
- 320.Dimick SM, Sallee B, Asztalos BF, Pritchard PH, Frohlich J, Schaefer EJ. A kindred with fish eye disease, corneal opacities, marked high-density lipoprotein deficiency, and statin therapy. *Journal of Clinical Lipidology.* 2014;8(2):223-230. doi:10.1016/j.jacl.2013.11.005.
- 321.Privitera G, Spadaro L, Marchisello S, Fede G, Purrello F. Abnormalities of Lipoprotein Levels in Liver Cirrhosis: Clinical Relevance. *Dig Dis Sci.* 2018;63(1):16-26. doi:10.1007/s10620-017-4862-x.
- 322.Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, Knobler H, Tamary H. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. *Am J Hematol.* 2007;82(3):199-202. doi:10.1002/ajh.20804.
- 323.Tatidis L, Vitols S, Gruber A, Paul C, Axelson M. Cholesterol catabolism in patients with acute myelogenous leukemia and hypocholesterolemia: suppressed levels of a circulating marker for bile acid synthesis. *Cancer Letters.* 2001;170(2):169-175. doi:10.1016/S0304-3835(01)00592-4.

