



LİPİD METABOLİZMA BOZUKLUKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

TEMĐ Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon alışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

2017 - ANKARA

LİPİD METABOLİZMA BOZUKLUKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2017

ISBN: 978-605-4011-23-0

4. Baskı: Nisan 2017 (*tıpkı basım*)



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

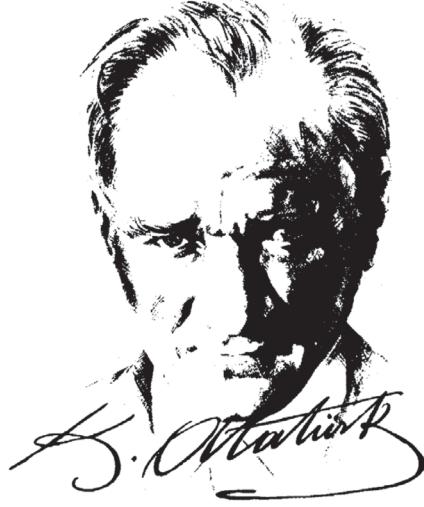
Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar San. Sitesi

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

Tel. (0312) 395 21 28

Baskı Tarihi: Nisan 2017



**"BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESA-İ 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.

Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu – 2017’de bu şekilde hazırlanmış ve yararlanmanız amacı ile hem baskı şeklinde hem de web üzerinden hizmetinize sunulmuştur.

Bu kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen, başta Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu Başkanı Prof. Dr. Tefvik 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. Tevfik SABUNCU (*Şanlıurfa*)

Prof. Dr. Alper SÖNMEZ (*Ankara*)

Prof. Dr. Fahri BAYRAM (*Kayseri*)

Prof. Dr. Mustafa CESUR (*Ankara*)

Doç. Dr. Aydoğın AYDOĐDU (*Ankara*)

Doç. Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN (*Adana*)

Doç. Dr. Emre BOZKIRLI (*Adana*)

Doç. Dr. İbrahim ASLAN (*Antalya*)

Doç. Dr. Sibel ERTEK (*Ankara*)

Doç. Dr. Ufuk ÖZUĐUZ (*Afyon*)

Yard. Doç. Dr. Rifki ÜÇLER (*Van*)



Değerli Meslektaşlarımız,

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen ölümlerin en önemli nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır. Ateroskleroz gelişimi için en önemli düzeltilebilir risk faktörlerinden birisi ise dislipidemidir. Belki de hekimlerin kafasının en karışık olduğu alanlardan biri dislipidemi tanı ve tedavisidir. Son yıllarda konuyla ilgili çok sayıda rehber yayımlanmış olup bu rehberlerin dislipidemiye yaklaşımı konusunda önemli farklılıklar belirlemiştir. Öte yandan, dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar hakkında yazılı ve görsel basında çok sayıda haber ve yorum yayımlanmış ve bu yorum ve haberler nedeniyle, hastalarda dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçların etkilerine karşı kuşku ve yan etkilerine karşı da bir kaygı oluşmuştur. Bazı hastalar ilaçlarını bırakmakta ve zarar görmektedirler.

Öte yandan, Dünyada dislipideminin daha etkin biçimde tedavisiyle ilgili çalışmalar devam etmekte ve yeni ilaçlar gündeme gelmektedir. Kılavuzlar, kanıta dayalı gerçekler ışığında tedavi hedefleri belirlerken, her hastaya aynı hedefin uygulanmayacağını da açıklar. Bu açıdan bakıldığında, kendi özelliklerimize, kendi tecrübelerimize dayanarak ve uluslararası kılavuzları ve çalışmalarını da dikkate alarak güncel bir kılavuz hazırlamamız gerekliliği kaçınılmazdı. Bundan yola çıkarak, çalışma grubumuzdaki arkadaşlarla bir yıl önce Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzunu hazırladık. Bu kılavuzu hazırlarken, tartışmalı konuları yeniden yorumladık. Daha önce yazılmış kılavuzları tercüme edip aynen yazmak yerine, farklı gördüğümüz konuları tartışarak kendi görüşümüzle birlikte kılavuzda yer vermeye çalıştık. Elinizdeki baskıda, söz konusu kılavuz gözden geçirildi ve bazı eksiklik ve anlam kargaşaları giderildi. Gözden kaçan yerler veya eksikliklerimiz gene de olabilir. Bu konuda uyarılarınızı bildirirseniz çok memnun oluruz. Kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen bütün arkadaşlara minnet ve şükranlarımı sunarken, kılavuzun bütün hekimlere faydalı olmasını dilerim.

Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu Hazırlama ve Düzenleme Komitesi adına,

Prof. Dr. Tevfik SABUNCU

TEMĐ Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu Başkanı



1. Dislipidemik Hastaya Genel Yaklaşım	11
2. Dislipidemik Hastada Risk Değerlendirilmesi ve LDL-K Yüksekliğine Yaklaşım	15
3. Dislipidemilerin Sınıflandırılması	21
4. HDL Kolesterol Düşüklüğüne Yaklaşım	25
5. Trigliserid Yüksekliğine Yaklaşım	27
6. Kombine Hiperlipidemiler	31
7. Dislipidemide Kullanılan İlaçlar	33
- Statinler	33
- Fibratlar, Niasin	38
- Kolesterol Absorpsiyon İnhibitörleri ve Reçineler	41
- Omega-3 ve Bitkisel Kökenli İlaçlar	43
8. Yeni İlaçlar ve Uygulamalar	45
9. Afarez-Plazmaferez	47
10. Hipolipidemiye Yaklaşım	49
11. Özel Durumlarda Dislipidemi	51
- Diyabetik Dislipidemi	51
- Gebelik ve Laktasyonda Dislipidemi	54
- Romatizmal Hastalıklar ve Dislipidemi	55
- Yaşlılık ve Dislipidemi	56
- Çocukluk ve Adolesan Dönemde Dislipidemi	57
- Dislipidemi ile Birliktelik Gösteren Hastalıklar	61
- İlaçlara Bağlı Gelişen Lipid Değişiklikleri	63

KISALTMALAR

AAA	Abdominal Aort Anevrizması
ACE	Anjiotensin Converting Enzim
AH	Ailevi Hiperkolesterolemi
ALT	Alanin Transaminaz
APO	Apolipoprotein
APO(B)	Apolipoprotein B
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
AST	Aspartat Transaminaz
ASKVH	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ATP	Adult Treatment Panel
CETP	Kolesterol Ester Transfer Protein
CK	Kreatinin Kinaz
DGAT1	Diacylglycerol Acyltransferaz-1
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DÜ	Diüretik
EPA	Eikosapentaenoik Asit
HDL-K	Yüksek Dansiteli lipoprotein Kolesterol
HMGCOA	HidroksiMetil Glutaril Ko-enzimA
HT	Hipertansiyon
IDL	Ara Dansiteli Lipoprotein
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
Lp(a)	Lipoprotein a
LPL	Lipoprotein Lipaz
Mİ	Miyokard Enfarktüsü
MTP	Mikrozomal Trigliserid Transfer Protein
NASH	Non Alkolik Steatohepatit
NCEP-ATP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı - Erişkin Tedavi Paneli
NPC1L1	Nieman-Pick C1-like 1 protein
NS	Nefrotik sendrom
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PCSK9	Proprotein Konvertaz Substilin Kexin 9
PPAR-δ	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
TAYD	Tedavi Amaçlı Yaşam Tarzı Değişikliği
TG	Trigliserid
TK	Total Kolesterol
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

DISLİPIDEMİK HASTAYA GENEL YAKLAŞIM

Dislipidemi; lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da eksikliği ile işlevsel bozukluklarını tanımlayan bir kavramdır. Lipoprotein düzeylerine göre, Fredrickson* sınıflaması kullanılmaktadır. Etiyolojiye göre değerlendirildiğinde ise primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır.”

Dislipidemik hastada anamnez ve fizik muayene; dislipidemik bir hasta çoğu zaman asemptomatiktir. Fizik muayene tamamen normal olabileceği gibi, deri, göz, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistem bulguları eşlik edebilir. Özellikle ailevi (familyal) hiperlipidemi vakalarında sistemik bulgular görülebilir. Kardiyovasküler hastalık (KVH), inme ve periferik arter hastalığı (PAH) gibi semptomatik vasküler hastalıklara neden olabilir. Ayrıca TG düzeylerinin ≥ 1000 mg/dL olduğu durumlarda akut pankreatit gelişebilir. Yüksek LDL-K düzeyleri arkus kornea ile aşil tendonunda, el bileği, dirsek tendonlarında ve metakarpofalangeal eklemlerde ksantomlara neden olabilir. Ailevi hiperkolesterolemilerde ayrıca planar veya tüberöz ksantomlar görülebilir. Planar ksantomlar düz veya hafif kabarık sarımsı plaklar şeklindedir. Tüberöz ksantomlar ise sıklıkla eklemlerin ekstensör yüzeylerinde görülen ağrısız, tek lezyonlardır. Ciddi TG yüksekliği bulunan hastalarda ise gövde, sırt, el-ayak, diz ve dirsek bölgelerinde çok sayıda milimetrik deriden kabarık sarımsı lezyonlar olan erüptif ksantomlar görülebilir. Bunun dışında ciddi hipertrigliseridemilerde, TG yüklü şilomikronların ışığı saçması nedeniyle retinal arter ve venler krem renginde gözükür (Lipemi Retinalis). Çok ciddi TG yüksekliklerinde ise alınan kan örneklerinde plazma süt görünümünde olabilir***. Bu vakalarda ayrıca parestezi, dispne ve konfüzyon gelişebilir.

Dislipidemi saptanan bir hastada ilk olarak total kardiyovasküler risk belirlenmeli ve sekonder dislipidemi nedenleri araştırılmalıdır. Ayrıca hastanın metabolik durumu ve alışkanlıkları hakkında bilgi alınmalıdır. Bunun için hastanın anamnez ve fizik muayenesinde aşağıdaki değerlendirmelere dikkat edilmelidir.

Kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi için; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HT ve diyabet öyküsü, ailede erken yaşda KVH öyküsü sorulmalıdır.

Sekonder dislipidemi nedenlerini araştırmak için; alkol kullanımı, diyabet, hipotiroidi, böbrek ve karaciğer hastalıkları varlığı, kullanmakta olduğu ilaçlar Tiazid Diüretikleri, Steroidler, β -blokerler, Oral kontraseptifler, Androjen preparatları, Fenotiazinler, Antikonvulsanlar, Bazı Antiviral ajanlar ayrıntılı şekilde sorgulanmalıdır”.

Metabolik durum ve alışkanlıklarını belirlemek için; boy, ağırlık, bel çevresi değerlendirilmeli, arteriyel kan basıncı ölçülmeli, beslenme alışkanlıkları ve günlük fiziki aktivitesi sorgulanmalıdır. Daha önce dislipidemi öyküsü, uygulanan diyet programları ve kullanılan ilaçlar not edilmelidir. Ayrıca, semptomatik KVH, PAH ve ailevi hiperlipidemiler açısından hasta değerlendirilmelidir.

*Konu ile ilgili ayrıntılı bilgi için Ailevi Hiperlipidemiler kısmına bakabilirsiniz.

**Konu ile ilgili ayrıntılı bilgi için Primer Sekonder dislipidemilerin ayrımı kısmına bakabilirsiniz.

***Fizik muayene bulguları ile ilgili görseller kılavuzun sonunda verilmiştir.

Dislipidemi taraması kime, ne zaman yapılmalıdır? Dislipidemili hastaların çoğu asemptomatiktir. Bu nedenle, hastaların dislipidemi açısından ne zaman ve nasıl değerlendirilmesi gerektiği önem arz etmektedir. Aşağıdaki klinik durumlara sahip hastalarda dislipidemi taraması mutlaka yapılmalıdır:

- Kanıtlanmış kardiyovasküler hastalık
- Tip 2 diyabet
- Hipertansiyon
- Kronik inflamatuvar hastalık
- Kronik böbrek hastalığı
- Sigara kullanımı
- BKİ ≥ 25 kg/m² veya bel çevresi erkeklerde ≥ 90 cm; kadınlarda ≥ 80 cm

Bilinen bir hastalığı olmayan asemptomatik kişilerin ailelerinde, erken yaşta (erkek <55 yaş, kadın <65 yaş) kardiyovasküler hastalık veya çok yüksek kolesterol düzeyleri varsa, dislipidemi taraması gerekir.

Bunun dışındaki asemptomatik kişilerde tarama yapma önerileri Tablo 1.1'de verilmiştir.

Tablo 1.1. Asemptomatik bireylerde dislipidemi için tarama önerileri

Genç yaş grubu (20-50 yaş)	Risk faktörü yok ise 20 yaşından itibaren 5 yılda bir kez
Orta yaş (50-65 yaş)	1-2 yılda bir kez
İleri yaş (≥ 65 yaş)	Yılda bir kez yapılmalı
- Lipid ölçümlerinin sıklığı hastanın özelliklerine ve klinisyenin kararına göre değişebilir.	

Dislipidemi taramasında kullanılan ölçümler ve laboratuvar yöntemleri; açlık kan ölçümlerinde bakılan total kolesterol (TK), LDL-K, TG ve HDL-K düzeyleridir. Bu testlerin ölçümünde elektroforetik ayırma, kimyasal çöktürme, ultrasentrifüj yöntemi, immüno kimyasal yöntemler gibi değişik metodlar kullanılmaktadır. Dislipidemik hastanın değerlendirmesinde ilk basamakta kullanılması gereken testler **Tablo 1.2** 'de verilmiştir.

Tablo 1.2. Dislipidemik Hastada Yapılması Önerilen Laboratuvar İncelemeleri

Lipoprotein düzeylerini belirlemek için	Sekonder nedenleri araştırmak için	Komplikasyon ve eşlik eden hastalıkları tespit etmek için
Total kolesterol	TSH	Elektrokardiyografi
Trigliserid	Açlık kan şekeri	Batın ultrasonografisi
HDL kolesterol	Kreatin (eGFR)	Amilaz, lipaz
LDL kolesterol	Tam idrar (proteinuri)	
Non-HDL kolesterol	Karaciğer ve safra yolu enzimleri	
ApoB		

Rutin incelemede, TK, TG ve HDL-K direkt olarak ölçülür. LDL-K ise Friedawald Formülü ($LDL-K = TK - [HDL-K + TG/5]$) kullanılarak hesaplanır. Ancak bu formül, kanda şilomikron varlığında, TG ≥ 400 mg/dL iken ve disbetalipoproteinemi durumlarında kullanılmamalıdır. Ayrıca, yüksek riskli bireylerde hesaplama yerine direkt ölçüm yöntemi daha güvenilirdir. Mümkünse, direkt ölçüm tercih edilmelidir. LDL-K ölçümünde şu an için kullanılan referans yöntem, *Beta Quantification* yöntemi olarak adlandırılan ultrasentrifüj ile polianyon presipitasyonun birlikte kullanıldığı yöntemdir. Ancak, bu yöntem zaman alıcı, pahalı olduğundan ve ekipman gerektirdiğinden,

rutinde kullanılamamaktadır. Lipid ölçümleri sırasında dikkat edilmesi gereken başlıca durumlar **Tablo 1.3**'de verilmiştir.

Tablo 1.3. lipid ölçümünde dikkat edilmesi gereken durumlar

- Lipid düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağımlı olarak değişkenlik gösterebilir.
- Fizyolojik olarak gebelikte ve postprandiyal dönemde lipid düzeyleri artar.
- Lipid düzeyleri; enfeksiyon, cerrahi girişim, miyokard infarktüsü gibi akut stres durumlarından ve ilaç kullanımlarından etkilenmektedir.
- Lipid ölçümleri hasta en az 10-12 saattir aç ve metabolik olarak stabil iken yapılmalıdır.
- Venöz stazdan kaçınılmalıdır.
- Kan örnekleri; serum için antikoagülan içermeyen, plazma için ise EDTA içeren tüplere alınmalıdır.
- Sınır değerlerde çıkan sonuçlarda tedavi kararı vermeden önce ölçümler, hasta metabolik açıdan stabil ve aç iken tekrarlanmalıdır.

DİSLİPİDEMİK HASTAYA GENEL YAKLAŞIM ALGORİTMASI

LİPİD ÖLÇÜMÜ GÜVENİLİR Mİ?

(Bakınız tablo 3)

EVET

HAYIR

LİPİD ÖLÇÜMÜNÜ UYGUN KOŞULLARDA TEKRARLA

DİSLİPİDEMİ

(Dislipidemi tespitinde önerilen testler için Tablo 2'ye bakınız)

ANAMNEZ & FİZİK MUAYENE

Yaş, Cinsiyet, Risk Faktörleri, İlaç Kullanımı
Beslenme Alışkanlıkları, Daha Önceki Tedaviler
Sık Tekrarlayıcı Karın Ağrısı, Klodikasyo
Boy, Kilo, VKİ, Bel Çevresi, Kan Basıncı,
Ksantoma, Ksantelezma, Arcus cornea,
Hepatosplenomegali, Kalpte üfürüm

**SIK RASTLANAN SEKONDER
DİSLİPİDEMİ NEDENLERİ**

Alkol	Diyabet
Obezite	Nefrotik
Hipotiroidi	Sendrom
KC Hastalıkları	KBY
İlaçlar	Gebelik

**SEKONDER DİSLİPİDEMİ
NEDENLERİNİ EKARTE ET**

**TÜM HASTALARDA TEDAVİ AMAÇLI YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİNE BAŞLA
MEDİKAL TEDAVİ AÇISINDAN KARAR VERMEK İÇİN RISK DEĞERLENDİRMESİ YAP**

DISLİPİDEMİK HASTADA RİSK DEĞERLENDİRMESİ VE LDL KOLESTEROL YÜKSEKLİĞİNE YAKLAŞIM

1. Adım: Dislipidemik hastada ilk olarak lipoprotein düzeylerine göre risk değerlendirilmelidir.

Dislipidemi tanısı için standart olarak ölçümü önerilen dört parametre bulunmaktadır; **TK, TG, LDL-K ve HDL-K**. Total kolesterol düzeyleri, kardiyovasküler riskin hesaplanmasında kullanılmaktadır. Bu lipid parametrelerinin normal olarak kabul edilen düzeyleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. ATP III sınıflandırması (lipid parametrelerinin sınıflandırılması).

	Optimal	Normal	Sınırdaki yüksek	Yüksek
TK		< 200 mg/dL	200-239 mg/dL	> 240 mg/dL
LDL-K	< 100 mg/dL	< 130 mg/dL	130-159 mg/dL	> 160 mg/dL
HDL-K		Erkek > 40mg/dL		> 60mg/dL
		Kadın > 50 mg/dL		
TG		< 150 mg/dL	150-199 mg/dL	> 200 mg/dL

Çalışmalarda bugüne kadar, risk hesaplanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde TK ve LDL-K düzeyleri kullanılmıştır. Ayrıca TK ve LDL-K'yi düşürmenin mortaliteyi azalttığı, çok sayıda çalışma ile ispatlanmıştır. Yüksek TG düzeyi ise, sıklıkla düşük HDL-K ve yüksek düzeylerde küçük yoğun LDL-K partikülleriyle ilişkilidir. Son zamanlarda, özellikle tokluk TG düzeyleri ile artmış kardiyovasküler risk arasında ilişki bildirilmiş olsa da, klinik uygulamada TG yüksekliğinin tedavisi ile kardiyovasküler risk azaltımı tartışmalıdır. **Bu nedenle, dislipidemi tedavisinde LDL-K birincil hedef olarak durmaktadır.**

Dislipidemili olguyu değerlendirmek amacıyla, yukarıda belirtilen standart ölçümlere ilave olarak, başka lipoprotein ölçümleri de yapılabilir. Bu ölçümlerin başlıcaları;

- Non HDL-K
- Apolipoprotein B
- Apolipoprotein A1
- Lipoprotein (a)

Bu ölçümler klinik yarar açısından mantıklı görünmekle birlikte, toplam kardiyovasküler risk hesaplamalarında kullanılmamış olmaları ve kontrollü çalışmalarda önceden tanımlanmış tedavi hedefi olarak belirlenmemeleri nedeni ile, kanıta dayalı olarak rutin kullanımları halen önerilmemektedir. Ayrıca, laboratuvar imkanları gereği, yaygın olarak ölçülebilen parametreler değildir.

Non-HDL-K (TK – HDL-K); plazmadaki total aterosjenik lipoprotein partiküllerini yansıtır. Özellikle TG'nin yüksek olduğu Diyabet, Metabolik Sendrom ve Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olgularında, kardiyovasküler risk öngörme gücü LDL-K'den daha iyidir. Ayrıca, tokluk ölçümü yapılabilmeside bir avantajdır.

Apolipoprotein B; aterosjenik lipoproteinlerin temel apolipoproteinidir. Apolipoprotein B düzeyleri, plazma VLDL, IDL ve LDL-K hakkında bilgi verir. Ancak, apolipoprotein B düzeylerinin kardiyovasküler risk belirlemede daha başarılı olup olmadığı konusu tartışmalıdır.

Apolipoprotein A1; HDL'nin majör apolipoproteinidir ve HDL-K düzeyleri hakkında bilgi verir.

Apo B/Apo A1, TK/HDL-K Non-HDL-K/HDL-K oranları; kardiyovasküler risk tahmini açısından fikir verebilir. Ancak, günümüzde bu oranların tanı ve tedavide kullanımı rutin olarak önerilmemektedir.

Lipoprotein (a); LDL-K ile ortak özellikleri bulunan, ancak içerdiği aterosjenik apoprotein (a) ile LDL-K'den ayrılan lipoproteindir. Özellikle ailevi erken KVH öyküsü bulunan yüksek riskli kişilerde ölçülmesi önerilebilir. Toplum taramalarında kullanılmasının anlamı yoktur.

Yukarıdaki parametreler dışında, inflamasyon belirteçleri (CRP), homosistein, ürik asit, ve endotel disfonksiyonu gibi KVH gelişimi için birtakım başka risk faktörleri bildirilmişse de, bunları hedeflemenin sonuçları iyileştirdiğine dair kontrollü karşılaştırmalı çalışmalar bulunmadığından, kolesterol tedavisi kılavuzlarında genellikle bunlara yer verilmemektedir. Ancak, klinisyen tedavi için karar verirken bu parametreleri göz önünde bulundurabilir.

2. Adım: Lipoprotein düzeyleri belirlendikten sonra KAH ve eşdeğeri hastalık aranmalıdır.

- **Kanıtlanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) varlığı** (Geçirilmiş; miyokard infarktüsü (MI), akut koroner sendrom, koroner arter bypass operasyonu, revaskülarizasyon işlemleri, periferik arter hastalığı (PAH), abdominal aort anevrizması (AAA), karotis arter darlığı, iskemik inme)
- **Tip 2 diyabet ya da organ hasarı olan Tip 1 diyabet**
- **KBH (orta-şiddetli)** (GFR <60 mL/dk/1,73 m²)

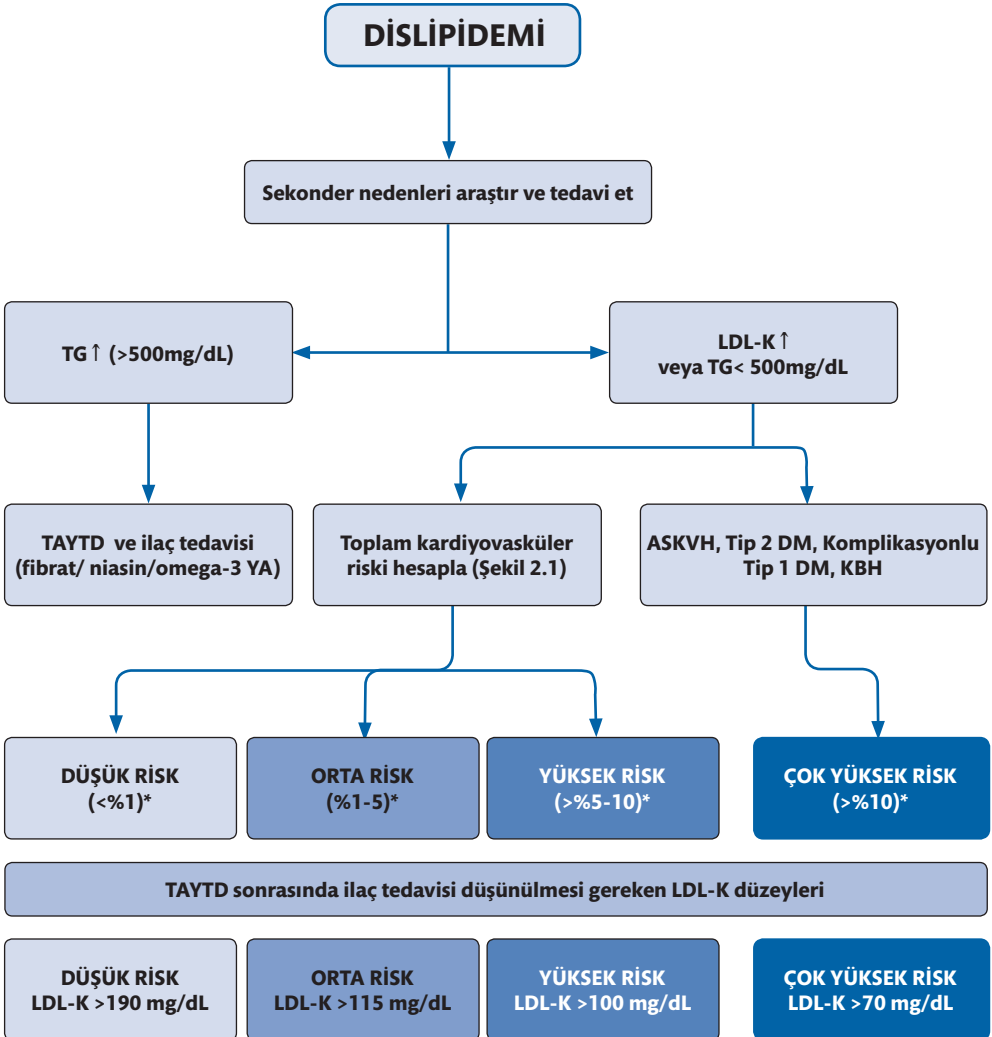
KAH ve eşdeğeri hastalık varlığında hasta çok yüksek risk grubunda olacağından risk skoru hesaplanmasına gerek yoktur. Bu hastalara sekonder koruma amaçlı tedavi planı yapılmalıdır. KAH ve eşdeğeri hastalık yok ise hastanın toplam kardiyovasküler riski değerlendirilmelidir.

3. Adım: Toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi

Risk değerlendirmesi amacıyla, farklı risk hesaplayıcıları bulunmaktadır. Ancak, bu hesaplayıcılardan hiçbiri Türk erişkin toplumu için hazırlanmamıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından geliştirilen Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) hesaplama sistemi ile, **yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı** ve **TK** gibi risk faktörlerine göre, kardiyovasküler hastalık riski yüksek popülasyonlarda 10 yıllık ölümcül ASKVH riski hesaplanmakta olup, bu yöntemin daha net ve belirleyici olduğunu söylemek mümkündür (Şekil 2.1). Bu nedenle, Türk toplumu için uyarlanmış ve kabul edilebilir bir sistem kullanıma girene kadar, toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesinde SCORE sisteminin kullanımını önermekteyiz.

4. Adım: İlaç tedavisine karar verme

Dislipidemi olgularında tedavi kararı verilirken, lipid düzeylerinin ne kadar yüksek ve hastanın toplam kardiyovasküler riskinin ne kadar fazla olduğu önemlidir. Bu nedenle, hastanın LDL-K düzeyleri tespit edildikten sonra, Tablo 2.2'de yer alan risk kategorilerinden hangisinde yer aldığı tespit edilir. Tedavi kararı verirken ve tedavi hedeflerini belirlerken, ilk dikkate alınacak olan LDL-K'dir. Kanıtlanmış ASKVH varlığında, diyabetik bireylerde ve TG düzeyi 200-500 mg/dl aralığında olan bireylerde ise, non-HDL-K düzeyleri tedavi hedefi olarak alınabilir. Non-HDL-K hedefi, LDL-K hedefinden 30mg/dL daha yüksektir. Trigliserid düzeyleri çok yüksek ise (> 500 mg/dL) öncelik TG düşürücü tedaviler olmalıdır.



*On yıllık kardiyovasküler ölüm riski.

- Dislipidemik hastada birincil tedavi hedefi LDL-K düzeyidir.
- Ancak, TG düzeyi ≥ 500 mg/dL ise, birincil tedavi hedefi TG düzeyini düşürmek olmalıdır.
- HDL-K düşüklüğünde, direkt olarak HDL-K'yi yükseltmeye yönelik birincil tedavi hedefi bulunmamaktadır. Ancak, LDL-K ve TG yükseklikler için uygulanan tedaviler, egzersiz, sigaranın kesilmesi gibi yöntemlerin HDL-K düzeyine olumlu etkileri mevcuttur.
- TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğüne yaklaşım, ilgili bölümlerde daha ayrıntılı verilmiştir.

TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Doymuş yağ oranı	Günlük alınan toplam kalorinin $<7\%$ 'si
Poliansatüre yağ oranı	Toplam kalorinin 10% 'una kadar
Monoansatüre yağ oranı	Toplam kalorinin 20% 'sine kadar
Toplam yağ oranı	Toplam kalorinin $25-35\%$ 'ine kadar
Karbonhidrat oranı	Toplam kalorinin $50-60\%$ 'ına kadar
Protein oranı	Toplam kalorinin 15% kadarı
Toplam kalori	Kilo aldırılmayacak, gerekirse verdirecek düzeyde
Çözünür lif	20-30 g/gün
Bitkisel stanol/steroller	2 g/gün

EGZERSİZ (Günde en az 30 dk orta derecede fiziki aktivite)

İDEAL KİLONUN SAĞLANMASI

Sigara ve alkol tüketiminin bırakılması
Tuz tüketiminin 5 g'ın altında olması

DİSLİPIDEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Primer dislipidemiler lipoprotein metabolizmasındaki genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkarırken, **sekonder** dislipidemiler altta yatan başka nedenlerle oluşan lipid profili bozukluklarıdır. Primer ve sekonder dislipidemi ayırımının yapılması; altta yatan nedenin tedavi edilerek hastaya verilecek antilipidemik tedavilerin düzenlenmesi, bu tedavilerin kullanım sürelerinin ve sekonder dislipidemilerde altta yatan hastalıkların tedavilerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Primer (ailevi) dislipidemilerdeki metabolik bozukluklar geçici nedenlere bağlı olmadığından, bu hastalarda antilipidemik tedavi planının (hayat tarzı değişiklikleri ile birlikte medikal tedaviler, risk faktörlerinin önlenmesi) ömür boyu sürmesi ve bu hastalarda aile taramalarının da yapılması, özellikle kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önlenmesi önem taşımaktadır. Dislipidemi ile gelen bir hastanın tıbbi öyküsünün, soygeçmişinin sorgulanması ve fizik muayenede ailevi dislipidemilerde görülen bulgular açısından dikkat edilmesi, bu nedenle gereklidir.

Primer dislipidemi tanısı düşünülmeden önce, sekonder dislipidemiye neden olacakların ayırımı gerekir.

Tablo 3.1. Sekonder dislipidemi nedenleri

Obezite
Tip 2 diabetes mellitus (DM)
Hipotiroidi
Kronik böbrek hastalığı
Aşırı alkol tüketimi
Primer biliyer siroz ve diğer kolestatik karaciğer hastalıkları
Nefrotik sendrom
Romatoid artrit ve diğer kollajen doku hastalıkları
HIV enfeksiyonu
İlaçlar

Sekonder dislipidemilerin gelişme mekanizmaları ve tedavileri, kılavuzun “Özel Durumlarda Dislipidemi” başlığı altında anlatılmıştır.

Primer dislipidemilerde klasik sınıflama, Fredrickson tarafından yapılan sınıflamadır. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, altta yatan lipoprotein metabolizma kusurunu tahmin edebilmemiz mümkün olur.

Tablo 3.2. Primer dislipidemilerde Fredrickson sınıflaması

Tip	Diğer isimleri	Kusur	Artan lipoprotein	Semptomlar ve bulgular*	Santrifüj sonrası serum
Tip 1	Tip 1a - Buerger-Gruetz sendromu / Ailevi şilomikronemi	LPL aktivitesinde azalma	Şilomikronlar	Karın ağrısı Lipemia retinalis Erüptif ksantomlar* Hepatosplenomegali	Krema benzeri üst tabaka
	Tip 1b - Ailevi apoprotein CII eksikliği	Apo-CII bozukluğu			
	Tip 1c	Kanda LPL inhibitörü varlığı			
Tip 2	Tip 2a - Ailevi hiperkolesterolemi	LDL reseptör eksikliği	LDL	Ksantelazma* Arkus cornea* Tendon ksantomları*	Berrak
	Tip 2b - Ailevi kombine dislipidemi	Azalmış LDL reseptörü artmış Apo-B	LDL, VLDL		
Tip 3	Ailevi disbetalipoproteinemi	Apo-E2 sentez kusuru	IDL	Tuboerüptif Ksantomlar, Palmar ksantomlar*	Bulanık
Tip 4	Ailevi hipertrigliseridemi	Artmış VLDL üretimi ve azalmış yıkımı	VLDL	Pankreatit	Bulanık
Tip 5		Artmış VLDL üretimi ve azalmış LPL aktivitesi	VLDL ve şilomikronlar		Krema benzeri üst tabaka, bulanık alt tabaka

*Bakınız Ek-1; Primer dislipidemilerdeki klinik bulgular.

Ailevi hiperkolesterolemi

Yüksek plazma LDL-K, normal TG düzeyleri ve erken aterosklerotik hastalıklarla karakterizedir. Otozomal dominant geçişli olup, LDL reseptörü, Apo-B veya PCSK9 enzim sistemindeki mutasyonlara bağlı gelişir. Heterozigot formunun toplumda görülme sıklığı yaklaşık 1/200-1/500 arasındadır. Hastada veya birinci derece yakınlarında tendon ksantomlarının bulunması, tanısal açıdan çok spesifikdir.

Ailevi kombine dislipidemi

Ailevi kombine dislipidemi, Frederickson sınıflamasında Tip 2b olarak adlandırılmakta olup, genetik dislipidemilerin en sık görülen nedenlerinden biridir. Ailede en az iki kişide, hiperkolesterolemi veya hipertrigliseridemi, erken koroner hastalık öyküsü, artmış Apo-B-100 nedeniyle yüksek LDL-K ve/veya VLDL düzeyleri, yüksek TG düzeyleri bulunur. Trigliseridde ters orantılı olarak, HDL-K düzeyleri de düşük bulunabilir. Sık görülen bir ailevi hiperlipoproteinemidir; tüm popülasyondaki sıklığı %1-2'dir. Koroner arter hastalarının 1/3-1/2 kadarında bulunur.

Hiperapobetalipoproteinemi

Aşırı Apo-B üretimi ile karakterizedir; ailevi kombine dislipideminin bir türü olabilir. Erken koroner hastalık, ksantelazma ve obezite ile karakterizedir. Apo-B yüksek, ancak LDL-K değerleri 160 mg/dL altındadır.

Poligenik hiperkolesterolemi

Ailevi olarak erken KAH ve orta derecede hiperkolesterolemi ile karakterizedir. Ksantomlar yoktur; genellikle TG düzeyleri normaldir. LDL-K metabolizmasında, birden çok noktada hafif bozukluk bulunur (örn; LDL reseptöründe ve Apo-B'de). Apo-E4 kusuru ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Hiperprebetalipoproteinemi ve şilomikronemi

Tip 5 dislipidemi olarak da bilinir. Şilomikron ve VLDL artmıştır. Hepatosplenomegali ve 1000 mg/dL üzerinde TG düzeyleri mevcuttur. Yakın hafıza bozuklukları, karın ağrısı, pankreatit, dispne ve erüptif ksantomlar izlenir. LPL veya ligandı Apo-CII'de sorun yoktur, ancak hepatik şilomikron ve remnant VLDL için ligand olan apo-E4 kusuru olabilir.

Ailevi hipertrigliseridemi

Tip 4 hiperlipoproteinemidir. Otozomal dominant olarak; TG düzeylerinde hafif artış (200-500 mg/dL), sıklıkla obezite, hiperürisemi, hipertansiyon ve hiperglisemi ile birlikte bulunur. Genellikle HDL-K değerleri de düşüktür. LPL geninde, inaktive edici mutasyonlar vardır. KAH riski artmıştır.

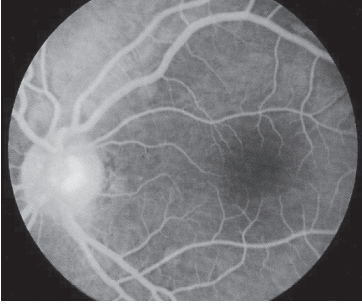
Ailevi disbetalipoproteinemi

Tip 3 hiperlipoproteinemidir. İki Apo-E2 aleli vardır; Apo-E2 ligandı bağlanamayınca, VLDL remnantları ve şilomikron temizlenemez. Erken KAH ve PAH sıktır. Tuberoerüptif ksantomlar ve palmar ksantomlar görülür.

Ailesinde primer dislipidemi vakaları ve erken KAH öyküsü bulunanlarda, lipoprotein metabolizması kusurları açısından, tarama amacıyla lipid profili görülmesi önerilir.

Ek-1: Primer dislipidemilerdeki klinik bulgular

Lipemia retinalis



Erüptif ksantomlar



Tendon ksantomları



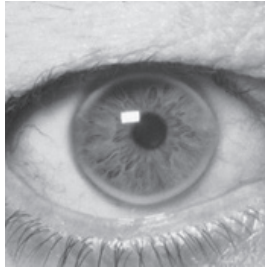
Palmar ksantomlar



Ksantelazma



Arcus cornea



HDL KOLESTEROL DÜŞÜKLÜĞÜNE YAKLAŞIM

Vücuttaki yağın önemli bir bölümünü oluşturan kolesterol, hücre zarının yapımında da rol oynar; bazı hormonların yapımında yer alır ve safra sekresyonunun oluşumunda rolü vardır. Kolesterolün en önemli görevi ise, kan damarlarından yağın taşınmasına yardım etmektir. Kolesterol, kanda lipid ve protein içeren farklı partiküller (lipoproteinler) şeklinde hareket eder. Plazma kolesterol düzeylerinin düzenlenmesi için klasik kavram; düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün, LDL reseptörü aracılı olarak, karaciğerden periferik dokulara “ileri”, ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) biçiminde periferik dokulardan karaciğere kolesterolün “ters” dağılımı için rol alması şeklindedir.

HDL-K, normalde total kolesterolün %20-30'unu oluşturur. Vücutta LDL-K'nin reseptör konumunda uptake'ini önler ve diğer lipoproteinlerin metabolizmasına katılır. Epidemiyolojik olarak güçlü deliller; düşük serum HDL-K düzeylerinin artmış KAH morbidite ve mortalitesi riski ile bağlantılı olduğunu gösterir. Yüksek HDL-K düzeylerinin ise buna zıt olarak, riski azalttığı düşünülmektedir. Epidemiyolojik veriler bütün olarak ele alındığında, HDL-K'de %1 düşüşün, KAH riskinde %2-3 artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Aterojenik dislipidemi

Yüksek plazma TG ve düşük HDL-K düzeyleri, genellikle küçük, yoğun LDL partikülleriyle beraber olur ve birlikte “Aterojenik Lipoprotein Fenotipi”ni oluşturur. Bu fenotip yüksek oranda aterojeniktir ve prevalansı, aterosklerotik hastalığın gelişiminde hiperkolesterolemiden daha fazla sorumluluğa sahip olduğunu gösterebilir.

Aterojenik dislipidemi, abdominal obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir ve metabolik sendromun bir komponenti olarak yer almaktadır. Bu, aterojenik lipoprotein fenotipinin önemini ve muhtemelen LDL-K'ni önüne de geçtiğini ortaya koyabilir; çünkü, KVH'si olan pek çok hastada, hiperkolesterolemi ile kıyaslandığında, bu üçlünün daha fazla görüldüğü bilinmektedir.

Ek olarak, non-HDL-K ve apolipoprotein B (Apo-B), KAH riski için LDL-K'den daha iyi belirteç olabilir. Non-HDL-K, bütün aterojenik lipoproteinlerle taşınan kolesterolün ölçümüdür ve LDL partikülleri başta olmak üzere; VLDL, ara yoğunluklu lipoprotein (IDL), kalıntı (remnant) lipoproteinler, şilomikronlar (ve kalıntıları) ve lipoprotein (a)'dan oluşmaktadır. Partikül sayısına gelince; bir Apo-B molekülü her lipoprotein partikülü üzerinde bulunmaktadır; bu nedenle Apo-B, çoğunlukla, riskli lipoprotein konsantrasyonunda hakim belirleyicidir.

HDL-kolesterol düşüklüğü

Pek çok epidemiyolojik çalışma HDL-K düşüklüğünün, erken ateroskleroz gelişimi ve KVH için güçlü ve bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Düşük HDL-K plazma konsantrasyonları, sıklıkla tip 2 DM ve karışık veya kombine dislipideminin karakteristik özelliğidir. Ayrıca, böbrek

ve karaciğer yetmezliği durumlarında, otoimmün hastalıklarda da görülebilen dislipidemik bir durumdur. Sıklıkla hipertrigliseridemi ile birliktelik gösterir.

Ateroskleroz riskini azaltmada HDL-K'yi yükseltmenin önemi vurgulansa da, yakınlarda tamamlanan AIM-HIGH çalışması, KVH mevcut, statin kullanan, LDL-K düzeyi 70 mg/dL'den düşük hastaların tedavisine niasin eklendiğinde, 36 aylık tedavi sonrasında HDL-K ve TG düzeylerinde belirgin düzelme olmasına rağmen, klinik sonuçları açısından bunun fayda sağlamadığını göstermiştir. Sonuçta, niasinle toplam HDL-K yükselse bile, bu yükselme KVH'den korumada klinik önem taşımamıştır. Benzer sonuçlar, dal-OUTCOMES, HPS2-THRIVE, REVEAL çalışmalarında da elde edilmiştir.

HDL-K'yi yükseltmenin KVH korumasına etkisi olduğu yönünde kesinleşmiş, direkt bir kanıt yoktur. Bu nedenle, HDL-K dislipidemi tedavisinde doğrudan hedef alınmamalıdır. Kilo kaybı, fizik aktivite, sigarayı bırakma gibi tedavi amaçlı yaşam tarzı değişiklikleri HDL-K'yi yükseltebileceğinden, HDL-K düşüklüğünde mutlaka önerilmelidir.

TRİGLİSERİD YÜKSEKLİĞİNE YAKLAŞIM

Hipertrigliseridemi, aşırı sentez, kusurlu işlenme ve temizlenme veya her ikisinin birlikte etkisi sonucu gelişen bir lipid metabolizması bozukluğudur.

Diyetle alınan trigliseridler, incebarsaktan emilir ve lenfatik sisteme salgılanır; daha sonra duktus torasikus yoluyla şilomikron olarak sistemik dolaşıma geçer. Kas ve yağ dokusu bir kısım trigliseridi şilomikrondan ayırır ve karaciğer, şilomikron artıklarını alarak kolesterolden zengin lipoproteinler haline getirir. Kanda bulunan trigliseridlerin çoğu ince barsaktan emilenler olsa da, karaciğer de bir miktar trigliserid üretir ve kana verir. Apolipoproteinler, lipidlerin bağlanma, transport ve metabolizmasına yardım eden proteinlerdir ve trigliseridlerle de etkileşim halindedir. Bu proteinlerin yapısında veya ilgili enzimlerde oluşan hasarlar, klinik dislipidemiye yol açabilir.

Hipertrigliserideminin, özellikle son zamanlarda, KVH gelişimi için başlı başına bir risk faktörü olduğunun belirlenmesi, ayrıca yıllardan beri akut non-bilier pankreatit ve non-alkolik steatohepatitin etiyopatogenesinde önemli rol oynadığının bilinmesi, tedavi edilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Son yıllardaki prospektif çalışmalarda, hipertrigliseridemi ile KVH bağlantısı, özellikle HDL-K düzeyi düşük ve LDL-K düzeyi yüksek tip 2 diyabetiklerde belirtilmiştir. Ciddi hipertrigliseridemi varlığında, akut pankreatitin yanı sıra erüptif ksantomlar ve lipemia retinalis de görülebilir. Bazı olgularda, çok yüksek şilomikron düzeyi şilomikronemi sendromuna sebep olabilir ve tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma ve pankreatit ile karakterizedir.

Sekonder bir sebep tespit edilemediyse, bu bozukluk primer hipertrigliseridemi olarak sınıflandırılır. Trigliserid metabolizmasındaki pek çok genetik kusur, primer hipertrigliseridemiden sorumlu olabilir. Etnik faktörler de dislipidemi gelişiminde önemli rol oynayabilir.

Sekonder hipertrigliseridemi

- **Obezite:** İnsülin direnci, hipertrigliseridemiyle özdeşleşmiştir. Metabolik sendromun beş komponentinden biridir. Ayrıca, insülin direnci ile hipertrigliseridemi arasında, kısır döngü diye adlandırabileceğimiz bir ilişki vardır. İnsülin direncinin etkisiyle hipertrigliseridemi gelişebilir. Hipertrigliseridemi insülin direncini derinleştirir.
- **Diabetes mellitus (DM):** Özellikle kontrolsüz DM, hipertrigliseridemi nedenidir.
- **Hipotiroidi:** Çoğunlukla birlikte hiperkolesterolemi de vardır.
- **Nefrotik sendrom:** Çoğunlukla birlikte hiperkolesterolemi ve böbrek yetmezliği de vardır.
- **Sedanter yaşam:** Yüksek yağlı ve karbonhidrat ağırlıklı beslenme, hareketsizlik, aşırı alkol tüketimi ile karakterizedir.
- **Bazı ilaçlar:** Tablo 5.1'de verilmiştir.
- **Diğer hastalıklar:** cushing Sendromu, Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, AIDS, Gaucher hastalığı, progeria (Werner sendromu), sepsis

Tablo 5.1. Sekonder hipertrigliseridemi yapabilen ilaçlar

Atipik antipsikotikler	
Beta blokerler	Klinik uygulamada ihmal edilebilir
Östrojen	Çoğunlukla LDL-kol'de düşüşle birlikte. Hipertrigliseridemi, transdermal ve minimal östrojen içerikleri dolayısıyla, çoğu oral kontraseptifle görülmeyebilmektedir.
Glukokortikoidler	
İmmünsupresifler	
Isotretinoin	
Proteaz inhibitörleri	
Tamoksifen	Kadınların az bir kısmında belirgin hipertrigliseridemi yapar.
Tiazid grubu diüretikler	Yüksek doz tiazid diüretik kullanımı, hiperglisemi ve dislipidemiye neden olur. Düşük dozlu tiazidler, özellikle kombinasyon tedavisinde etkili antihipertansiflerdir ve bu yan etkileri göstermez.

Hipertrigliseridemi ve ateroskleroz

Popülasyon temelli çalışmalar, KVH, serebrovasküler hastalık ve PAH'si bulunan hastalarda, hipertrigliserideminin ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Aterojenik dislipidemi olarak adlandırılan lipid bozukluğunun en önemli komponentini hipertrigliseridemi oluşturur. Bilindiği gibi, ateroskleroz gelişirken patogenezi en önemli rolü, LDL-K yani düşük yoğunluklu lipoproteinlerin endotele yaptığı toksik etkiyle oluşan hasarlanma oynamaktadır. Aterojenik dislipidemide artan küçük-yoğun LDL partikülleridir ve hipertrigliseridemi ve düşük HDL-K düzeyleri ile birliktelik gösterir.

Hipertrigliseridemi, bilinen KVH'si olanlarda mortalitenin artışına, koroner arter bypass cerrahisi geçirenlerde de hem mortalitenin hem de nöks ihtimalinin artışına neden olmaktadır.

Hipertrigliseridemi, akut pankreatit ve hepatosteatoz

Hipertrigliseridemi, akut non-biliyer pankreatitin önemli ancak sıklıkla göz ardı edilebilen bir nedenidir. Tüm akut pankreatit olgularının yaklaşık %3'ünden sorumlu olduğu sanılmaktadır. Akut pankreatit ise, dislipidemik hastaların %12-38'inde meydana gelmektedir. Hipertrigliseridemide, pankreatik yatakta lipoprotein substratlarından lokal aşırı serbest yağ asidi ve lizolesitin açığa çıkar; albüminin taşıma kapasitesi aşılır ve asiner hücrelerde, mikrovasküler membranlarda hasar gelişir. TG düzeyinin >500 mg/dL olması halinde akut pankreatit için risk başlamaktadır, ancak özellikle ≥1000 mg/dL, belirgin riskin varlığını göstermektedir.

Benzer mekanizmayla, hepatosteatozun oluşumu da gerçekleşir ve hipertrigliseridemi varlığında, karaciğer doku hasarına bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilir.

Primer hipertrigliseridemiler

Hipertrigliseridemilerin çok az kısmını oluştursa da, ciddi hipertrigliseridemi olgularında akla gelmeli ve mutlaka aile öyküsü sorgulanmalıdır. Kesin tanı için moleküler çalışma gerekse de,

bugün için, tüm olguların sadece %5'inde moleküler çalışma yapılabilir. Esas tanı, klinik ve aile öyküsü ile konulur.

- Karma hipertrigliseridemi (Tip V hiperlipoproteinemi)
- Ailevi hipertrigliseridemi (Tip IV hiperlipoproteinemi)
- Ailevi kombine dislipidemi
- Ailevi disbetalipoproteinemi (Tip III hiperlipoproteinemi)

Serum trigliserid konsantrasyonu değerlendirilmesi

Serum trigliserid düzeyi, sahip olduğu KVH riskine göre değerlendirilir.

- Normal <150 mg/dL
- Üst sınırdaki 150-199 mg/dL
- Yüksek 200-499 mg/dL
- Çok yüksek ≥ 500 mg/dL

Trigliserid ölçümü, 12-16 saatlik açlık sonrasında yapılmalıdır. Günümüzde, NCEP-ATP tarafından belirlenen antilipidemik programlar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kabul görmektedir. NCEP, açlık lipid paneli (LDL-K, HDL-K ve TG olacak şekilde) değerlendirme yaşını 20 olarak belirlemiş ve her beş yılda bir tekrarını önermiştir. Eğer belirgin bir risk faktörü varsa, bu her yıl tekrarlanmalıdır. TG değeri 150 mg/dL'nin üzerinde bulunursa, açlık sonrası test tekrarlanabilir. Eğer imkan varsa, hipertrigliseridemi varlığında ateroskleroz riskini belirlemek için apolipoprotein B ve lipoprotein (a) ölçümleri yapılabilir.

Genel tedavi önerileri

Serum TG değeri >200 mg/dL ise, TAYTD adı verilen nonfarmakolojik tedavi önerilmelidir. Bu değerlerde KVH riski belirgin olarak artmaya başlamaktadır. Aslında çalışmalar, serum TG değeri 160 mg/dL'nin üzerine çıkmaya başladıkça, KVH riskinin de göreceli olarak artmaya başladığını göstermiştir.

NCEP-ATP III önerisi, hafif yüksek ve yüksek TG değerleri bulunan hastalarda primer tedavi hedefini, LDL-K hedeflerine ulaşmak olarak vurgulamaktadır. Ek olarak, aşağıdaki öneriler verilmektedir:

- TG düzeyleri üst sınırdaki (150-199 mg/dL) TAYTD önerilmektedir.
- TG düzeyleri yüksekse (200-499 mg/dL) non-HDL-K, LDL-K'den sonraki tedavi hedefi haline gelir. Toplam kolesterolden HDL-K çıkarılmasıyla bulunur (non-HDL kolesterol = total kolesterol - HDL kolesterol). Planlanan hedef non-HDL-K değeri, hedef LDL kolesterolün 30 mg/dL üzerinde olmalıdır. TAYTD yanı sıra, özellikle diyabetli ve/veya KVH'si bulunan yüksek riskli kişilerde, ilaç tedavisi de önerilmektedir. Bu hedeflere ulaşmak için, statin tedavisi yoğunlaştırılır veya tedaviye fibrat ya da niasin eklenir.
- TG düzeyleri çok yüksekse (≥ 500 mg/dL), birinci hedef TG düzeyini düşürmek olmalı ve TAYTD ile birlikte fibrat veya niasin gibi trigliserid düşürücü ilaç tedavisine başlanmalıdır. Bu seviyede, statin odaklı tedavi düşünülmemelidir. Trigliserid düzeyi 500 mg/dL'nin altına gelince, LDL kolesterol hedeflerine odaklanmalıdır.

Hipertrigliserideminin indüklediği akut pankreatite yaklaşım

TG düzeyi 500 mg/dL'nin üzerinde ise akut pankreatit riski vardır; ancak, özellikle 1.000 mg/dL ve üzerindeki düzeylerde, görülme sıklığı çok daha yüksektir. Tüm akut pankreatit olgularının yaklaşık %30'unda hafif ve ılımlı TG yüksekliği görülürken, hipertrigliseridemik pankreatit tüm olguların %2-4'ü arasında görülür. Hastada dislipidemiye özgü fizik muayene bulguları, erüptif ksantomlar ve lipemia retinalis varlığı, hızlı tanı koymada yardımcı olabilir. Ayrıca, plazmanın süt görünümlü olması da akut pankreatitin hipertrigliseridemiyle ilişkili olduğunu kolayca düşündürür.

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitin klinik görünümü, diğer sebeplere bağlı akut pankreatitlerden farklı değildir; dolayısıyla klinik tedavi yaklaşımı da farklılık göstermez. Ancak, hipertrigliserideminin normalize edilmesi önemlidir. Bu amaçla, akut dönemde lipoprotein lipaz aktivitesini arttırmaya dayalı insülin ve heparin kombinasyonundan oluşan protokoller uygulanabilir. Tedaviyi desteklemek için, antilipidemik ilaç tedavisi de yapılmalıdır. Bu konuda ilk tercih fibratlardır. Dirençli olgularda, nikotinic asit ve omega-3 yağ asidi de tedaviye eklenebilir. Aferez de, tedaviye yanıtız olgularda uygulanabilecek seçenekler arasındadır. Gebelikte hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitin tedavisi, gebe olmayanlarla aynıdır. Ancak, fibratlar kullanılmaz.

KOMBİNE HİPERLİPİDEMİLER

Dislipidemili bir hastada, kolesterol ve TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü ayrı ayrı olabileceği gibi, birlikte de görülebilir. Kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından, LDL-K yüksekliği hala en önemli komponentdir ve primer tedavinin bunun üzerine yapılması gereklidir. Statinler, bu açıdan en önemli ilaçtır ve LDL-K değeri çok yüksekse, diğer ilaçlarla kombinasyon tedavisi uygulanabilir. LDL-K yüksek (primer ve sekonder önlemeyle ilgili konuda daha detaylı değinildi ve normal aralıklar verildi) ve TG 500 mg/dL'nin altındaysa, öncelikle LDL-K'ye yönelik tedavi verilmelidir. Bu tedavinin amacı esasen LDL-K'yi düşürmek için olsa da, aynı zamanda TG üzerine de etkilidir. LDL-K değeri çok yüksek ve ilaç tedavisi ile düşürülemiyorsa, yüksekliğin derecesine göre periyodik olarak plazma lipid aferezi uygulanabilir. Aferezin sıklığı, işlem öncesi ve sonrası ortalama LDL-K değerlerine göre belirlenir.

LDL-K yüksek ve TG 500 mg/dL'nin üzerindeyse, öncelikli tedavi (özellikle akut pankreatit riski açısından) TG tedavisi ve TG değerinin 500 mg/dL'nin altına düşürülmesidir. Trigliserid tedavisinde kullanılan ilaçlar, çoğunlukla LDL-K üzerine de etkilidir. Trigliserid çok yüksek ve akut pankreatit riski varsa, plazma lipid aferezi uygulanabilir. Trigliserid yüksekliğinde primer ilaç fibratlardır ve diğer ilaçlarla kombinasyon tedavisi uygulanabilir. LDL-K ve TG aferezi konusunda, ne zaman ve ne sıklıkta yapılacağına dair literatürde bir fikir birliği söz konusu değildir.

LDL-K yüksek, HDL-K düşükse, temel yaklaşım LDL-K'ye yönelik olmalıdır. Bu yaklaşım sayesinde, genellikle HDL-K yükselecektir. Fakat, HDL-K düşüklüğü sıklıkla TG yüksekliğiyle beraberdir. Bu durumda da, öncelikle TG yüksekliğinin tedavisi verilmelidir. Bu tedavi de HDL-K'yi yükseltecektir. HDL-K düşüklüğünde en etkin ilaç niasindir. Bütün bu tedaviler planlanırken mutlaka tedavi amaçlı yaşam tarzı değişiklikleride etkin bir şekilde uygulanmalıdır.

DİSLİPİDEMİDE KULLANILAN İLAÇLAR

STATİNLER

Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan hidroksimetil glutaryl CoA redüktaz (HMG CoA R) enziminin inhibisyonu ile hipolipidemik etki sağlayan ilaçlardır. Pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve fluvastatin, ülkemizde bulunan statinlerdir. Statinler, intrahepatik kolesterol sentezini azaltarak LDL reseptör döngüsünü artırır, VLDL üretimini azaltır ve böylece TG konsantrasyonlarında da doza bağımlı olarak düşüş sağlayabilir. Statinlerin HDL-K arttırıcı etkisi %10'u geçmez; bu etki en çok rosuvastatin ve simvastatin ile oluşur. Trigliserid düşürücü etkisi en çok atorvastatin ve rosuvastatin ile (%14-33) ortaya çıkar. Kolesterol absorpsiyon inhibitörleri veya safra asidi sekestranları ile birlikte kullanımlarında additif etki gösterir.

Antilipidemik etkilerinden bağımsız olarak ayrıca; aterom plağı stabilizasyonu, endotel disfonksiyonunda düzelme, trombosit aggregasyonunda azalma ve anti-inflamatuvar etkiler gibi ek faydaları da gösterilmiştir. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalıklarda primer ve sekonder korunmada kullanılmaktadır.

Statinler, total LDL-K düzeylerini azaltırken, LDL-K alt-gruplarını non-selektif olarak azaltır; en fazla olan alt-grubun plazma düzeyi en çok düşer.

Kolesterol sentezinin büyük kısmı gece olduğu için, kısa yarı ömrü olan statinler özellikle gece yatmadan önce alınmalıdır.

Statin kullanımında basamaklar

1. Hastanın LDL-K düzeyi ve hedefinin belirlenmesi.
2. Statin kullanımına engel durumların ve toksisite açısından risklerin belirlenmesi.
3. Hastanın kullandığı diğer ilaçlarla seçilecek statin arasında ilaç etkileşimi olup olmadığının değerlendirilmesi.
4. Hastanın hedef değerine uygun statin dozunun seçilmesi.
5. İlaça başlanmadan önce, lipid profili dışında yapılması gereken testler:

TSH: Hipotiroid hastalarda hipotiroidiye sekonder hiperlipidemi sıklıkla, ayrıca hipotiroidi miyopati riskini artırır.

Transaminazlar: ALT ve AST düzeylerine bakılması, takipte karşılaştırmayı sağlar.

Kreatinin: Hastanın statin öncesinde böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa, kreatinin kleirensi de istenmeli, doz<30 mL/dk değerlerinde ayarlanmalıdır. Bu hasta grubunda pravastatin tercih edilebilir.

Kas yakınmaları olmayan bir hastada, tedavi öncesinde kreatin kinaz enzimine bakılmasının yararı yoktur; önerilmez.

6. Tedaviye başlandıktan sonra, statin yan etkileri ve ilacın etkinliğinin kontrolü.
7. LDL-K hedefine ulaşıldıktan sonra, idame tedavisi açısından hastanın değerlendirilmesi.

Tablo 7.1. Statin toksisitesi açısından riskli durumlar

Endojen riskler
İleri yaş (65 yaş üstü)
Düşük vücut kitle indeksi
Multisistem hastalıklar
Renal fonksiyon bozuklukları
Karaciğer bozuklukları
Tiroid fonksiyon bozuklukları, özellikle hipotiroidizm
Metabolik kas hastalıkları
Karnitin palmitil transferaz II eksikliği
McArdle hastalığı (miyofosforilaz eksikliği)
Miyoadenilat deaminaz eksikliği
Kas semptomları ve kreatinin kinaz yüksekliği
Ekzojen riskler
Alkol tüketimi
Ağır egzersiz

Sitokrom p450 sistemini etkileyen diğer ilaç ve besinlerle beraber kullanım: siklosporin, fibratlar, nikotinik asit, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem gibi), amiodaron, azol içeren antifungaller, digoksin, proteaz inhibitörleri.

Tablo 7.2. Statinlerin hepatik sitokrom p450 ilişkili ilaç etkileşimlerinde önemli noktalar

Statin	Sitokrom p450
Atorvastatin	CYP2C9
Fluvastatin	CYP2C9, CYP3A4 (minör)
Lovastatin	CYP3A4
Pravastatin	-
Rosuvastatin	CYP2c, CYP2C19 (minör)
Simvastatin	CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6

- Sitokrom P450 3A4 ve 2C9 inhibitörleri (örn; makrolid antibiyotikler, antifungaller, siklosporin, HIV-proteaz inhibitörleri), statin konsantrasyonlarını artırıp toksisiteye neden olabilir.
- Barbitüratlar, karbamazepin, rifampisin ve fenitoin ise, sitokrom P450 CYP3A4 ve CYP2A9 indüksiyonu ile statin düzeylerini düşürebilir.
- Amiodaron, verapamil ve diltiazem gibi CYP3A4 inhibitörleri, özellikle simvastatin yüksek dozları ile kombinasyonlarda ciddi miyopatiye neden olabilir.
- Greyfurt suyu, az miktarlarda bile, özellikle simvastatin düzeylerinin artmasına neden olabilir.

- Atorvastatini, yüksek dozlarında CYP3A4 inhibitörleri ile kombine etmekten kaçınılmalıdır.
- CYP3A4 ilişkisi nedeniyle, rosuvastatin kullanımını sırasında eritromisinden kaçınılmalıdır.
- Flukonazol, CYP2C9 ve CYP3A4 inhibisyonu yaparken, ketokonazol CYP2A6 ve CYP3A4 inhibisyonu yapar.
- Simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve fluvastatin, varfarinin etkisini arttırabilir. Pravastatinin böyle bir etkisi yoktur.
- Simvastatin ve atorvastatin, digoksin düzeylerini arttırabilir.
- Fluvastatin ile fenitoin, oral antikoagülanlar, ibuprofen, naproksen ve diklofenak birlikte kullanılırsa, bu ilaçların serum konsantrasyonları artar.
- Statinlerin miyozit riski, diğer antilipidemiklerle, makrolid antibiyotiklerle ve siklosporinle kullanıldığında artar.
- Fibratlarla kombine tedaviler için, fenofibrat tercih edilmelidir. Gemfibrozil kullanılacaksa, fluvastatin veya pravastatin tercih edilmelidir.
- Siklosporin kullanan hastalarda pravastatin tercih edilir.

Etkin dozda kullanım

Statinlerin, etki mekanizmaları aynı olsa da, aynı doz ile oluşturdukları LDL düşüş miktarları farklıdır. Bu nedenle, hastada hedeflenen LDL-K düşüşüne uygun dozda tedavi belirlenmelidir.

Tablo 7.3. Farklı statinlerin farklı dozlarla LDL kolesterol düşürücü etkileri

	%20-25	%26-30	%31-35	%36-40	%41-50	%51-55
Atorvastatin	-	-	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Fluvastatin	20 mg	40 mg	80 mg	-	-	-
Lovastatin	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	-	-
Pravastatin	10 mg	20 mg	40 mg	-	-	-
Rosuvastatin	-	-	-	5 mg	10 mg	20, 40 mg
Simvastatin	-	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	-

Statin tedavisinde yan etkiler

1. Hepatik disfonksiyon

Statin kullanan hastalardaki transaminaz yükseklikleri, genellikle doza bağlıdır ve ilaç kesildiğinde düzelir. Klinik çalışmalara göre, serum transaminazlarında kalıcı yükseklikler statin alan hastaların %0,5-3'ünde izlenmekte, en sık olarak tedavinin 3.4. aylarında görülmektedir.

Akut karaciğer yetmezliği ise idiyosenkrotik bir reaksiyon şeklinde gelişir ve çok nadir görülür (1/1.000.000 hasta/yılı).

Tedavi başladıktan 12 hafta sonra, transaminaz düzeyleri kontrol edilmelidir. Transaminaz düzeylerinin normalin üst limitinin üç katını aşması durumunda, statine ara verilerek; transaminazlar normal değerlere dönünce, LDL-K düzeyleri halen hedef değerlere ulaşmamış durumdaysa, statin değiştirilebilir, doz azaltılabilir veya gün aşırı kullanıma geçilebilir. Transaminazlar yükselmiş

ancak normalin üst limitinin üç katını aşmamışsa, statin tedavisi değiştirilmeden 6 hafta daha devam edilerek, hasta tekrar kontrole çağrılmalıdır.

2. Kas hasarı /miyopati

Statin çalışmalarında, %5-25 arasında kas ilişkili semptomlar ve kreatinin kinaz yüksekliği izlenmiştir.

Miyalji: Kreatin kinaz yüksekliği olmaksızın kas ağrısı görülmesidir. Statin kullanan hastalarda %5-10 sıklıkla görülür. Ağrı kısıtlayıcı değilse ilaç kullanımı kesilmeyebilir. Mekanizması tam aydınlatılmış olmamakla birlikte, kaslarda enerji üretiminde önemli rolü olan koenzim-Q (ubikinon) düzeylerinin statin tedavisi sırasında düşmesi ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

Miyopati: Miyopati gelişen hastada, KVH riskine ve miyopatinin derecesine göre statin kesilmesi yerine, doz azaltma uygulanabilir; statine ara verilerek koenzim-Q desteği yapılabilir; statine ara verilip ardından farklı bir statin kullanılabilir. Statine ara verildiği dönem içinde, hastada miyopati riskini arttırabilecek hipotiroidi veya ilaç etkileşimleri gibi durumların yeniden gözden geçirilmesi gerekir.

Miyozit: Kreatinin kinaz düzeylerinde yükselme ile kas ağrısı ve güçsüzlüğü gelişir.

Rabdomiyoliz: Kreatinin kinaz düzeylerinin normalin üst katından 10 kat ve daha fazla yükselmesi ile birlikte, kas ağrısı, güçsüzlüğü ve böbrek fonksiyon bozuklukları oluşur. Bu durum statinlerin siklosporin ve gemfibrozil ile birlikte kullanılmaları ile sık görülür.

Renal disfonksiyon: Statinlerin renal fonksiyonları olumsuz etkilediği ve proteinüriye neden olduğu yönünde olgu bildirimleri bulunmakla birlikte, meta-analizler statinlerin renal fonksiyonları olumsuz etkilediğini göstermemiştir.

3. Kognitif fonksiyonlar ve hafıza

Statin kullananlarda kognitif fonksiyonlarda bozukluklar gelişebileceğine dair olgu bildirimleri bulunmaktadır. Ancak, hasta sayısı çok büyük birçok çalışma, kognitif fonksiyonlarda bir kötüleşme bildirmemiştir. Aksine bazı çalışmalarda, statin kullanımı ile demans gelişiminin önlenileceği bildirilmiştir. Statinlerin vasküler demans üzerine olumlu etkilerinin, doğrudan beyindeki amiloid ve kolesterol metabolizmasına etkileriyle veya dolaylı olarak ateroskleroz gelişimini önleyerek gösterdikleri düşünülmektedir. Ancak yine de, statin tedavisi sonrası hafıza problemleri tanımlayan hastalarda, lipofilik statinlerden (simvastatin, atorvastatin) hidrofilik statinlere (rozuvasatin, pravastatin) geçilmesi yararlı olacaktır.

4. Diyabet gelişimi

Statin kullanımında hafif DM gelişim riski vardır. Bu risk, özellikle prediyabetik hastalarda ve yüksek doz statin kullanımında daha belirgindir. Ancak, statinlerin KVH riski üzerindeki olumlu etkilerinin yanında, DM gelişim riski oldukça düşüktür. Dört yıl süreyle 255 hastaya yüksek doz statin ile dokuz hastada kardiyovasküler olay gelişimi önlenirken, bir hastada zamanından daha

önce tip 2 diyabet gelişmesi mümkündür. Sonuç olarak, KVH riski ile yeni diyabet gelişimi riski oranları hastaya özel değerlendirilirse, statin kullanım endikasyonu olan hastalarda ilaç kullanımının avantajları daha ağır basmaktadır ve statinlerin diyabetojenik potansiyeli ile ilgili bulgular, mevcut antilipidemik tedavi uygulamalarını etkileyecek yeterlilikte değildir.

5. Kanser

Hayvan deneylerinde, yüksek dozlarda statinlerin karaciğer tümörlerine neden olabileceği bildirilmiştir. Ancak meta-analizler, insanlarda uzun süreli statin kullanımına bağlı böyle bir olumsuz etki göstermemiştir. Aksine, bazı kanser türlerinin görülme sıklığında azalmaya neden olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır.

6. Katarakt

Statinlerin katarakt üzerine etkileri hakkında, insanlar üzerinde yapılmış çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Nükleer kataraktı azalttığına dair kanıtlar olmakla birlikte, koruyucu bir etkiden söz etmek için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. Nöropati

Statin kullanımında periferik nöropati geliştiğini bildiren olgu raporları vardır. Bir çalışmada, elli yaş üzerinde statin kullanan her 2200 kişide, yılda bir polinöropati vakasının fazladan görülebileceği bildirilmiştir. Ancak, bu ilişkinin nedenleri net değildir ve diğer çalışmalarla doğrulanmamıştır.

8. İmpotens ve androjen düzeylerine etkisi

Statinler erkeklerde ve kadınlarda androjen düzeylerini azaltabilir, ancak bu etki klinik açıdan önemli derecelere ulaşmaz. Aslında, dislipidemi kendi başına erektil disfonksiyon ve endotel disfonksiyonu için risk faktörüdür. Bu nedenle, statinlerin erektil disfonksiyonda tedavide kullanımları hakkında da çalışmalar mevcuttur.

Özel hasta gruplarında kullanım: Gebelik ve emzirme döneminde statinlerin kullanımı önerilmez, gebelikte ilk trimesterde kullanımı ile santral sinir sistemi ve ekstremitelerde kusurları ile ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır. Atorvastatin ve fluvastatin böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarısı gerektirmeden kullanılabilir.

FİBRİK ASİD DERİVELERİ (FİBRATLAR)

Fibratlar, nükleer transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- δ (PPAR- δ) agonistleridir. Bu faktörün aktifleşmesiyle, bir diğer reseptör olan retinoid x reseptörü ile bir heterodimer oluşturur. Daha sonra bu yapı, lipid metabolizmasını düzenleyen genlerin ekspresyonunu modüle eder. Dünyada başlıca kullanımda olan fibrat molekülleri; fenofibrat, gemfibrozil ve bezafibrattır (ülkemizde yoktur).

PPAR- δ 'nın aktifleşmesi sonucu ortaya çıkan başlıca etkiler şunlardır:

- LPL ve Apo-IV'ün aktifleşmesi ile lipoliz artışı ve aterojenik TG'den zengin lipoproteinlerin plazmadan temizlenmesi
- LPL inhibitörü Apo-CIII üretiminde azalma
- Yağ asitlerin β -oksidasyonunda kolaylaşma ile TG sentezinde kullanılabilecek serbest yağ asitleri değerinde azalma
- Apo-B ve VLDL-K üretimi ve salgılanmasında azalma
- LDL-K klirensinde artma ile daha yoğun daha dens LDL-K seviyesinde azalma
- HDL-K, APO-AI ve Apo-AII'deki majör proteinlerin sentezinde artma
- Kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivisinde azalma (lipidlerin HDL-K'den VLDL-K'ye aktarılmasında azalması ve HDL-K artışına katkıda bulunur)

Bütün bu etkiler sonucunda ortaya çıkan net sonuç; TG düzeyinde azalma, HDL-K seviyesinde artış, Apo-AI ve Apo-AII seviyelerinde artış, non-HDL-K, Apo-CIII ve Apo-B düzeylerinde azalmadır.

Fibratlar, serum TG düzeylerinde %20-50 azalma ve HDL-K düzeylerinde %5-20 artış sağlar. Bu etkiler yüksek TG düzeylerinde daha belirgindir. Ayrıca, fibratların LDL-K seviyeleri üzerine etkisi de iki türlüdür. Belli oranda LDL-K azalma sağlarlarken, daha küçük ve daha aterojenik LDL-K'nin, daha az aterojenik büyük LDL-K'ye dönüşmesini sağlar.

Klinik sonuçları açısından bakılacak olursa; fibratların, lipid profiline yararlı etkileri olmasına rağmen, klinik bulgular ve kardiyovasküler sonuçları üzerine olumlu etkileri, niasin ve statinlerden daha azdır. Fibratlarla ilgili primer ve sekonder önleme çalışmalarını içeren 10 randomize çalışmanın alındığı 36.469 hastalık bir meta-analiz sonuçlarında, tüm nedenlere bağlı mortalitede (OR:1,07) ve non-kardiyak mortalitede azalma (OR:1,16) saptanmıştır. Fibratlar kardiyovasküler mortalite üzerine ise etkisiz (OR:0,98) bulunmuştur. On sekiz çalışmanın alındığı başka bir meta-analizde ise; tüm nedenlere bağlı mortalite (RR:1,0) ve kardiyovasküler mortalite (RR: 0,97) üzerine etkileri saptanmamıştır. Non-kardiyak mortalitede azalma yönünde eğilim (RR:1.1) bulunmuştur. Fibratlar ile kardiyovasküler olaylarda azalma; yüksek TG seviyeleri (>200 mg/dL), düşük HDL-K seviyeleri olan (< 40 mg/dL) hastalarda ve sınırda artmış TG düzeylerine sahip metabolik sendrom hastalarında saptanmıştır. FIELD çalışmasında, koroner olaylarda kayda değer olmayan azalma, koroner ve tüm nedenlere bağlı mortalitede kayda değer olmayan artış saptanmıştır. Sekonder sonuçları analizlerinde ise, diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarda iyileşmeler olabildiği saptanmıştır.

Başlıca fibrat molekülleri

Gemfibrozil: Günlük 2x600 mg optimal dozdur. Statin kombinasyonunda yan etkisi fazladır.

Fenofibrat: Mikronize kapsül (200 mg - 267 mg) ve mikropellet kapsül (250 mg) akşam yemeği ile alınmalıdır, Nanokristal formülasyon (145 mg) yemekten bağımsız alınır (ülkemizde yoktur). Fenofibrat statinle kombinasyonda ilk tercihtir.

Fenofibrikasid (cholinefenofibrat): Yemekten bağımsız alınır (135 mg) (ülkemizde yoktur). Böbrek yetmezliği olanlarda doz azaltılmalıdır.

Bezafibrat: Günlük doz 3x200 mg'dir. Uzun-yavaş salımlı formu 400 mg/gün verilir. Direkt böbrekten elimine edildiğinden, böbrek yetmezliğinde doz kademeli azaltılır; miyozit riski dikkate alınmalıdır.

Fibratların yan etkileri

En önemli yan etki kas toksisitesidir. Statinlerle kombinasyonda CYP3A4 üzerine etkileri daha az olduğu için Pravastatin ve Fluvastatin tercih edilmelidir. Statinlerle birlikte kullanımda fenofibrat ilk tercih olup daha güvenlidir. Warfarinle kullanıldığında dozu %30 azaltılmalıdır. Deri döküntüleri, bulantı, abdominal şişkinlik, nadiren kramp-miyalji diğer yan etkileridir. Bazı randomize çalışmalarda fibratların kreatinin artışı yaptıkları gösterilmiştir.

Fibratlar siklosporinin klirensini artırır. Kreatin konsantrasyonunda hafif yükselme yapar.

NİKOTİNİK ASİT (NİASİN)

Nikotinik asit, hepatik VLDL-K üretimini azaltarak LDL-K seviyelerini düşürmekte ve HDL-K'den VLDL-K'ye lipid transferini ve HDL-K klerensini azaltarak HDL-K seviyelerini %30-35 arttırmaktadır. Nikotinik asitin, hızlı salınımlı (kristalize) ve yavaş salınımlı formülasyonları bulunmaktadır.

Nikotinik asit, özellikle hiperkolesterolemi ve düşük HDL-K seviyeleri ile ilişkili kombine dislipidemi (hipoalfalipoproteinemi) olan hastalarda etkindir. Düşük dozlarda (1-1,5 g/gün gibi) HDL-K seviyelerinde artış sağlamaktadır. Yüksek dozlarda (3 g/gün gibi) ise VLDL-K ve LDL-K düşürücü etkileri ortaya çıkmaktadır. Safra asidi bağlayıcılarla ve statinlerle kombinasyon tedavisi ile, daha fazla LDL-K düşüşü sağlanabilir.

Nikotinik asitin, klinik sonuçları üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda, KAH veya KAH eşdeğeri olan hastalarda statin dışı diğer tedavilerden daha faydalı bulunmuştur. Ayrıca, KAH sekonder korumada da mortalite üzerine birtakım yararlı etkileri gösterilmiştir. Ancak, faydalı etkisinin saptanmadığı ve iskemik inme olaylarında artış eğilimi olabileceği yönünde bulgular saptanan çalışmalar da mevcuttur.

Yan etkileri: Nikotinik asit preparatlarının kullanımını sınırlayan ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Yan etkilerini en aza indirebilmek için, tedavi başlangıcı düşük dozda olmalı ve hedef dozlara kademeli doz arttırımı yapılarak çıkılmalıdır.

Flushing: Standart dozlarda (1,5-4,5 g/gün) %80 oranında flushing görülebilmektedir. Bu etki, ilaç alınından 10-20 dk sonra başlamakta ve birkaç saat kadar sürebilmektedir. Genellikle 7-10 gün sonra hafiflemekte ve zamanla kaybolmaktadır. Ancak, semptomlar epizodik olarak da ortaya çıkabilir. İlaçtan 30 dk öncesinde 325-650 mg aspirin veya 60 dk öncesinde 200 mg ibuprofen alınması ile, flushing azaltılabilmektedir. Ayrıca, uzamış salınımlı ve kaplı formülasyonlarda flushing daha az görülmektedir. Laropiprant ise, seçici prostaglandin D2 reseptör antagonistidir. Niasinle beraber alınması, flushing'i azaltabilmektedir. Ancak, laropiprant / yavaş salınımlı niasin (tredaptive) preparatının kullanımına ilişkin verilerde, özellikle miyopati riski ve aminotransferaz yükselme oranı artışı gibi yan etkilerde artış saptandığından, bu preparatın kullanımında temkinli olunmalıdır.

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

Hiperglisemi; Nikotinik asit, duyarlı hastalarda daha fazla olmak üzere, plazma glikoz seviyelerini yükseltebilir. Diyabetiklerde ise kan şekeri regülasyonunu bozabilmektedir. Bu etki, bazı yavaş salınımlı formlarda daha sık görülebilmekle beraber, kristalize niasin ve uzatılmış salınımlı preparatlar ile seyrek olarak görülür.

Hiperürisemi: Nikotinik asit preparatları, hiperürisemiyi indükleyebileceğinden ve akut gut artirini presipite edebileceğinden, gut hikayesi olanlarda kullanılmamalıdır. Nikotinik asit ile vazodilatör tedavi alanlarda, hipotansiyon ve anstabil anjina pektoris alevlenmesi görülebilmektedir. Ayrıca, doz bağımlı olarak plazma homosistein düzeyini artırıcı etkisi, lipid profili üzerine olan olumlu etkilerini faydasız kılabilir.

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

KOLESTEROL ABSORPSİYON İNHİBİTÖRLERİ VE SAFRA ASİDİ BAĞLAYICI REÇİNELER

Kardiyovasküler olayların primer ve sekonder önlenmesinde temel hedef, LDL-K düzeylerinin bireysel hedeflerin altına düşürülmesidir. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflere ulaşamayan hastalarda statin kullanımı temel tedavi yöntemi olmakla birlikte, bazı hastalarda yüksek dozlarda bile statin monoterapisi yeterli olamamakta veya bazı hastalar, başta miyopati ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olmak üzere, çeşitli nedenlerle statin tedavisi alamamaktadır. Bu hastalarda; kolesterol absorpsiyon inhibitörleri, niasin ve safra asidi bağlayan reçineler gibi alternatif ajanların kullanımı gündeme gelebilmektedir.

Kolesterol absorpsiyon inhibitörleri

Serum kolesterol düzeyleri, temel olarak hepatik kolesterol üretimi ve intestinal kolesterol emilimi arasındaki dengeye bağlı olarak düzenlenir. “Nieman-Pick C1-like 1 protein” (NPC1L1), 2004 yılında Altmann ve arkadaşları tarafından tanımlanan, enterositlerde, barsak lümeninde ve hepatobiliyer kanalların iç yüzeyinde yer alan insan kolesterol transport proteini. Kolesterol absorpsiyon inhibitörü ezetimib, başlıca etkisini jejunal fırçamsı kenarlardaki NPC1L1 taşıyıcı proteinini selektif olarak bloke ederek, intestinal lümendeki miçellerin enterositlere alınımını engelleyerek gösterir. Bunun yanında, hepatik NPC1L1 proteini ile etkileşerek, biliyer kolesterol absorpsiyonunu azalttığı düşünülmektedir. Bu yollarla, hepatik kolesterol rezervinin azalmasına ve hepatositlerin yüzeyindeki LDL-K reseptörlerinin ekspresyonunda artışa yol açarak, serum LDL-K düzeylerinde azalmaya neden olur. Diyet kaynaklı TG, yağda çözünen vitaminler ve varfarin gibi ilaçların absorpsiyonunu engellemez. İnce barsaklar ve karaciğerde glukuronidasyon ile metabolize edildikten sonra, safranın içerisinde tekrar barsaklara salgılanır. Bu enterohepatik dolaşımından dolayı, yarılanma ömrü yaklaşık 22 saat gibi uzun bir zaman diliminde olur. Sitokrom P450 yoluyla metabolize olmadığı için; statinler, fibratlar, amiodaron ve amlodipin gibi, bu yolla metabolize edilen ilaçlarla etkileşime girmez.

Kolesterol absorpsiyon inhibitörleri içerisinde klinik uygulamada kullanımda olan tek preparat ezetimib olup, yapılan birçok klinik çalışma ile, LDL-K düşürme yönünden etkinliği gösterilmiştir. İki bin yedi yüzden fazla hastayla yapılmış sekiz plasebo kontrollü randomize çalışmanın meta-analizinde, 10 mg/gün ezetimib kullanımının, LDL-K düzeylerinde ortalama olarak %18,5 azalmaya, HDL-K düzeylerinde %3 artışa ve TG düzeylerinde %8’lik azalmaya neden olduğu raporlanmıştır. Ancak, ilacın tek başına kullanımında taşıflaksi gelişimi söz konusu olabileceği için, klinikte nadiren monoterapide kullanılır. Statinlerle birlikte kullanımında LDL-K’yi azaltma yönünden etkisi, statinlerin veya ezetimibin tek başına kullanımına göre daha fazla olmaktadır.

Ezetimib, genellikle iyi tolere edilen, güvenilir bir ilaçtır. Monoterapide statinlerle benzer oranlarda transaminaz ve kreatinin kinaz yüksekliklerine rastlanılır. Geniş hasta gruplarıyla çok sayıda yapılan randomize kontrollü çalışmada, statinlerle birlikte kullanımının yan etki profili yönünden, statin veya ezetimib monoterapisi ile kıyaslandığında anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir. Aktif veya kronik karaciğer hastalığı olanlarda kullanımı önerilmez.

Ezetimib tedavisinin, monoterapide ve statinlerle birlikte kullanımında lipid profili üzerine olumlu etkileri açıkça gösterilmiş olmakla birlikte, kardiyovasküler olayların gelişim sıklığı

üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir. Bu konuda devam etmekte olan büyük çalışmalar sonuçlanana kadar, ezetimib, özellikle ailevi hiperkolesterolemi gibi statinlerle tedavi hedeflerine ulaşmakta zorlanabilen hasta gruplarında ve sitosterolemi gibi özel durumlarda, statinlere ek olarak kullanılabilir uygun bir tedavi seçeneği olarak gözükmemektedir.

Safra asidi bağlayan reçineler

Safra asidi bağlayan reçineler; pozitif yüklü, sindirilemeyen, barsaklarda safra asitleri ile çözünür olmayan bileşikler oluşturan ve dışkı ile atılan maddelerdir. Bu bağlanma, safra asitlerinin entero-hepatik döngüsünü azaltır ve bu durum, kolesterolün safra asitlerine dönüşümü üzerine “negatif feedback” etkinin ortadan kalkmasına neden olur. Buna bağlı olarak, hepatositlerde kolesterol içeriğinde azalma olması, LDL-K reseptör ekspresyonu artışı ve serum LDL-K düzeylerinin azalmasıyla sonuçlanır. Kolestiramin ve kolestipol başta olmak üzere, kolesevelam ve kolestimid, klinikte kullanımı olan safra asidi bağlayan reçinelerdir. Ülkemizde, kolestiramin preparatları mevcuttur.

Kolestiramin ve kolestipol özellikle primer sklerozan kolanjitte meydana gelebilen kolestaz kaynaklı kaşıntının tedavisinde yaygın olarak kullanılan iki ajandır. Buna ek olarak yeni çalışmalar, safra asidi bağlayan reçinelerin insülin direnci üzerine olumlu etkileri nedeniyle, DM ve metabolik sendrom tedavisinde de önemli yerinin olabileceğini göstermektedir.

Ucuz ve güvenli ilaçlar olmalarına rağmen, sıkça yol açabildikleri konstipasyon, karın ağrısı, bulantı, şişkinlik ve dolgunluk hissi gibi gastrointestinal yan etkiler nedeniyle, hastalarca zor tolere edilir ve bu nedenle %40-70 gibi yüksek oranlarda tedavi uyumsuzluğu görülür. Yüksek dozlarda (16-20 g/gün) bu yan etkilere daha çok rastlanır. Trigliserid düzeylerinde artışa neden olabildikleri için, TG düzeyinin 400 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumlarda kullanımları kontrendikedir. Trigliserid düzeylerinin <200 mg/dL olduğu hastalarda güvenle kullanılabilirken, TG düzeylerinin 200-400 mg/dL arasında olduğu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca, bu gruptan ilaçlar, birçok ilacın (varfarin, tetrasiklin, furosemid, penisilin G, hidroklorotiyazid, propranolol, digoksin, gemfibrozil) ve vitaminlerin (vitamin A, D, E ve K) intestinal absorpsiyonunu azaltabilir. Grubun yeni üyelerinden kolesevelamın 2,6-3,8 g/gün kullanımında, gastrointestinal yan etkilerin daha az görüldüğü ve birlikte alınan diğer ilaçların emiliminin fazla etkilenmediği düşünülmektedir.

Monoterapi olarak, 8-10 g/gün kolestiramin veya 10-12,5 g/gün kolestipol; LDL-K düzeylerinde %10-20 azalmaya ve HDL-K düzeylerinde %3-5'lik artışa neden olmaktadır. Statinlerle veya ezetimible birlikte kullanımlarında, etkilerinin daha da arttığı gösterilmiştir. Ancak, statinlerin ezetimible, kombinasyonunun, statinlerin bu ilaçlarla birlikte kullanımına göre, serum lipid profili üzerine olumlu etkilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Kolestiramin ve diğer safra asidi bağlayan reçineler; hipertrigliseridemi yokluğunda, orta derecede LDL-K yüksekliğinde, diyet ve egzersiz yanıt vermeyen olgularda, ikinci veya üçüncü basamakta, monoterapi olarak kullanılmaktadır. Medikal tedaviye dirençli olgularda, statinlere ve ezetimibe ek olarak, kombine tedavide de kullanılabilir. Özellikle kolesevelam, gençlerde ve gebelik isteyen doğurganlık çağındaki kadınlarda, medikal tedavi gerekli olduğunda, diğer anti-lipemik ilaçlara göre daha güvenli olmaları nedeniyle, monoterapide akla getirilebilir. Safra asidi sekestranları, statin intoleransı olan dislipidemik hastalarda, medikal tedavi zorunluluğu olan durumlarda, iyi bir alternatif olarak görülmektedir.

OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ

İnsanda, normal biyolojik fonksiyonlar için poliansatüre yağlar gereklidir. Bu yağların 9. karbon atomu distalinde çift karbon bağı bulunanlar sentezlenemez. Bu nedenle, poliansatüre yağ asitleri, özellikle n-3 ve n-6 pozisyonlarına çift bağ eklenmesini sağlayan enzimatik yollar bulunmadığı için, esansiyeldir. Omega-3 (n-3, ω3) poliansatüre yağ asitleri, balık sıvı yağları içinde fazla miktarlarda bulunmaları nedeniyle, balık yağı olarak bilinmektedir. N-3 yağ asidi içeriği, balığın cinsi ile olduğu kadar yaşadığı çevre koşulları ile de yakından ilişkilidir; derin ve soğuk sularda yaşayan daha yağlı balıkların n-3 içeriği daha fazladır.

N-3 preparatları içerisinde eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) birlikte bulunur. Antilipidemik açıdan, hem EPA hem de DHA'nın TG azaltıcı etkileri mevcuttur. Günde 3 g'dan fazla EPA+DHA alan hastalar için, kanama eğilimi riskinden dolayı, tedaviye doktor kontrolünde devam edilmelidir. Buna karşılık, kardiyoprotektif etki için düşük (yaklaşık 1 g/gün) Omega-3 yağ asidi düzeyi yeterli olmaktadır.

N-3 yağ asidinin, n-6 yağ asidi metabolizması ile etkileşimi sonucu, aktif araşidonik asit metabolitleri yerine, inaktif lökotrien ve tromboksanlar oluşur. Sonuçta EPA/araşidonik asit alım oranı arttıkça, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesi ve vasküler tonusun azalması yönünde bir denge kurulur. N-3 yağ asidi alımı ile, vazodilatatör rezerv artar, plazma TG ve VLDL-K düzeyleri azalır.

N-6 poliansatüre yağlar birçok gıdada mevcutken, n-3 poliansatüre yağ asitlerinin yeterli alınabilmesi için haftada iki kez balık ve n-3 yağ asitlerini içeren sebze ve meyvelerin tüketilmesi önerilir.

Ağır hipertrigliseridemide (500 mg/dL üzerinde), 2-4 g/gün dozlarında EPA/DHA ile TG düzeyleri %20-40 azalabilmektedir. Statinlerle, fibratlarla, gebelikte kullanımları güvenilir bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda, 2 g/gün üzerindeki kullanımlarının tip 2 DM insidansında artışa yol açabileceği ortaya çıkmıştır. LDL-K üzerine etkisi tartışmalıdır ve koroner olumlu etkileri nedeniyle kullanımı tercih edilmektedir. Klinik olarak önemi yeterli derecede ortaya konmamış olmakla birlikte, kanama eğilimini arttırabileceği gösterilmiştir.

Doğrudan balık tüketimi ile n-3 alımının sağlanması, özellikle okyanus balıklarındaki civa kontaminasyonu riski nedeniyle, çocuklarda ve gebelik sırasında önerilmemektedir. Bu gruplara n-3 tabletleri ile takviye daha uygun görülmektedir. N-3 kullanımı sırasında ilaç etkileşimi gösterilmemiştir. Uzun dönem güvenilirlik çalışmaları da, çocuklar ve gebe kadınlar da dahil olmak üzere olumlu sonuçlanmıştır.

BİTKİSEL ÜRÜNLER VE GIDA TAKVİYELERİ

Dislipidemi tedavisi, bitkisel ürün pazarında oldukça önemli bir payı kapsamaktadır. Bitkisel ürünler ve gıda takviyelerinin çoğunun, küçük çaplı çalışmalarla desteklenen antilipidemik etkileri görülmekle birlikte; 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.

YENİ İLAÇLAR VE UYGULAMALAR

Dislipidemili hastalarda, tolere edilebilen yüksek doz statin uygulanmasına, diğer antilipemik ilaçların eklenmesine rağmen istenilen lipid değerleri ve korunma düzeylerine ulaşılamaması, yeni yöntem ve ilaçların araştırılmasını gerekli kılmıştır. Ayrıca, son dönemlerde lipoproteinler ile apolipoproteinlerin yapı ve fonksiyonlarına yönelik yapılan araştırmalar; lipoproteinlerin kalitatif niteliğinin artırılması yönünde tedavi eğilimlerinin gelişmesine yol açmıştır. LDL-K ve/veya non-HDL-K düzeyini etkileyen yeni tedavi yaklaşımları, aşağıda özetlenmiştir:

- 1- Proprotein konvertaz substilin Kexin 9 (PCSK9) inhibitörleri:** LDL-K ve non-HDL-K düzeylerinde %50'nin üzerinde azalma yapar. (Alirocumab, Evolocumab, Becocizumab, MPSK 3169A, LY3015014, *BMS-962476*, *ALN-PCS*). Yeni ilaçlardan, yakın gelecekte kullanıma girmesi ihtimali en fazla olan ilaç grubudur.
- 2- Mikrozomal trigliserid transfer protein (MTP) inhibitörü:** LDL-K ve Apo-B düzeylerinde azalmaya yol açar. (Lomitapid). Özellikle homozigot dislipideminin ailevi formlarında kullanılmaktadır.
- 3- Antisens Apo-B inhibitörü:** LDL-K ve Apo-B düzeylerinde azalmaya yol açar (Mipomersen).
- 4- Adenozin trifosfat-sitrat liyaz ve adenozin monofosfatın aktive ettiği kinaz aktivitesini etkileyenler:** LDL-K düzeylerinde %15-25, non-HDL-K düzeylerinde %15-21 arasında azalma yapabilir (ETC-1002).
- 5- Kolesterol ester transfer protein inhibitörleri (CETP):** LDL-K düzeylerinde %40 kadar azalma, HDL-K düzeylerinde %150 kadar artışa ulaşabilmektedir (Anacetrapib, Evacetrapib). Bazı yan etkilerinden dolayı, araştırmalar devam etmektedir.
- 6- Diacylglycerol acyltransferaz-1 inhibitörü (DGAT-1):** Trigliserid, diğer lipidler, HbA1c ve kilo üzerine etkilidir. (Pradigastat).
- 7- Antisense Apo-C3 inhibitörü:** Trigliserid düzeylerinde %77'ye varan azalmaya ulaşabilir (Isis-Apo-CIII Rx).
- 8- Omega-3 fatty asitler:** Trigliserid düzeyini düşürmektedir [IcosabutatePRC-4016], Omega-3-asid ethyl ester, Icosapent ethyl).
- 9-Niacin Analogu:** Trigliserid düzeyini azaltmaktadır (ARI-3037MO).

LİPİD AFEREZİ

Ailevi hiperkolesterolemi (AH), otozomal dominant geçen ve plazma LDL-K düzeylerinde anormal artış ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda, ikili veya üçlü antihiperlipidemik tedaviye rağmen, kolesterol düzeyleri yüksek seyretmektedir ve sonuç olarak, hastalar erken yaşta kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedirler. Plazma aferez yöntemi, AH'si olan homozigot ve heterozigot ilaç tedavisine direnç gösteren veya yeterli cevap vermeyen hastalarda tercih edilen bir yöntemdir. Bu yöntemle, aterosklerotik lipidler olan LDL-K ve Lipoprotein (a) ortamdan uzaklaştırılmaktadır.

Homozigot AH'li hastalarda yapılan çalışmalarda, tedavi edilmeyen bireylerde ortalama ömrün 17-18 yıl olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, aferezin, aort stenozu ve KAH'de ilerlemeyi yavaşlattığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.

Lipid aferezinde çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Farklı metodlar ile, tek seansta LDL-K'de %49-76 oranlarında düşüşler olabilmektedir.

Ailevi hiperkolesterolemide aferez endikasyonları

Ailevi homozigot hiperkolesterolemide, genellikle aferez uygulanması tavsiye edilir. Dislipidemili hastalar, aşağıdaki koşullarda lipid aferezi ile tedavi edilebilir. Yine de, hastalar bireysel olarak değerlendirmelidir ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının yapılması önerilir;

Aferez için birey, ilaç ve diyetle dirençli ve cevap vermeyen ailevi hiperkolesterolemili hastası olmalı ve;

- LDL >500 mg/dL olan homozigot AH hastası veya
- LDL >300 mg/dL olan; bilinen hiçbir koroner hastalık öyküsü olmayan heterozigot AH hastası ya da
- LDL >200 mg/dL olan; koroner hastalık öyküsü olan heterozigot AH hastası olmalıdır.

Hipertrigliseridemi aferez endikasyonları

Son yıllarda, hipertrigliseridemi ile pankreatit ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki giderek güçlenmektedir. Özellikle TG düzeyi 1000 mg/dL üzerine çıktığında, pankreatit riski artmaktadır. Plazma aferez yöntemi ile, TG düzeyi %60-70 oranında azaltılabilmektedir. Hipertrigliseridemi olup akut pankreatit atağı geçiren ve TG düzeyi >1000mg/dL üzerinde olan hastalara plazma aferezi uygulanır. Bu hastalarda amaç, plazma aferez yöntemi ile, hedef TG düzeyini 500 mg/dL altına indirmektir.

Lipid aferez sıklığı

Lipid aferezi, diyet ve statine ek olarak maksimum doz antihiperlipidemik tedaviyle birlikte uygulanmalıdır. Heterozigotlarda 2-3 haftada bir, homozigotlarda ise her 7-10 günde bir aferez

uygulanmalıdır. Seanslar arası LDL-K değerlerine göre, kişiye özel bir tedavi planı çıkartılmalıdır. Homozigot hastalarda afereze başlama yaşı daha düşüktür. İşleme, koroner arter hastalığı ve aort stenozu gelişmeden başlanılmalıdır.

Gebelikte lipid aferezi

Ailevi hiperkolesterolemi, gebelik sırasında etkili biçimde tedavi edilmelidir. Homozigot AH, gebelikte anne ve fetus için ciddi bir risk oluşturabilir. Çalışmalar, gebelikte yüksek maternal kolesterol seviyelerinin, büyüme geriliği, preeklampsi, abortus gibi ciddi maternal ve fetal komplikasyon riskini arttırdığını göstermektedir. Gebelikte yüksek maternal kolesterol seviyeleri ile oluşabilecek hemodinamik stres de, daha önceden hastada var olan kardiyovasküler lezyonları şiddetlendirebilir veya oluşabilecek bazı akut olaylar daha da artabilir. LDL-K aferezi gebelikte güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilir. Özellikle gebelikten dolayı ilaç kullanımı kontrendike olan hastalarda, lipid aferezi lipid seviyelerinin istenilen seviyeye çekilebilmesinde çok önemlidir. Gebelikte LDL-K aferezi, homozigot hastalarda ve KVH'ye sahip vakalarda öncelikli olarak düşünülmelidir. Gebelikte aşırı TG artışına da rastlanılmaktadır. Terapötik lipid aferezi, bu hastalarda TG seviyesini düşürmek için uygun durumlarda kullanılabilir.

Gebelikte lipid aferezi oldukça dikkatli yapılmalıdır. Özellikle işleme başlamadan önce, hastanın klinik parametreleri iyi değerlendirilmeli ve hastaya özel lipid ortalamaları netleştirilip, tedavi aralıkları buna göre ayarlanmalıdır. Gebelikte LDL-K'si çok yüksek olan ve uteroplental kan akışı risk altında olan anne adaylarında, lipid aferezi gebeliğin başarılı sonuçlanmasında kullanılabilir. Aşırı TG yüksekliği olan gebelerde, hamileliğin son dönemlerine doğru, işlem sıklıkları artmaktadır. Enfeksiyon ve allerjik reaksiyon riski bulunduğu için, çok gerekmedikçe hastaya replasman solüsyonlarının verilmesinden kaçınılmalıdır.

HİPOLİDEMİYE YAKLAŞIM

Hipolipidemi, genel toplumun %3'ünde, yatan hastaların ise %6'sında bulunabilen, sıklıkla göz ardı edilen, ancak bazen ciddi hastalıkların habercisi, bazen de nedeni olabilen bir durumdur. Hipolipidemi, plazma LDL-K, TK ve apolipoprotein B (apo-B) düzeylerindeki düşüklüğü ifade ettiğinden, kaynaklarda "hipokolesterolemi" olarak da adlandırılır. Plazma kolesterol düzeyinin 120-150 mg/dL, LDL-K düzeyinin ise 50-80 mg/dL'nin altında olması veya toplumdaki 5. percentilin altındaki değerler şeklinde kabul edilmektedir. Primer (konjenital) ve sekonder (edinsel) nedeni olabilmektedir (Tablo 8.1)

Tablo 8.1. Hipolipidemi nedenleri

Primer (konjenital) nedenler:

- 1- Abetalipoproteinemi
- 2- Hipobetalipoproteinemi
- 3- Şilomikron retansiyon hastalığı

Sekonder (edinsel) nedenler:

- 1- Kıtık veya alkolizm gibi nedenlerle yetersiz beslenme
- 2- Malabsorpsiyon
- 3- Hipertiroidi
- 4- Karaciğer yetmezliği, sepsis, yanıklar gibi kritik hastalıklar
- 5- Bazı anemi tipleri
- 6- Kronik hastalıklar
- 7- Kanserler
- 8- Lipid düşürücü ilaçlar

Sekonder hipolipidemi

Hızlı yıkım ve yapımın görüldüğü hemolitik anemilerde, kolesterol ihtiyacı artmış aplastik anemide, serum kolesterol düzeyini düşürücü etkisi olan M-CSF (makrofaj koloni stimülan faktör) düzeyi artmış, LDL-K'ye karşı oluşan antikorlar LDL-K'nin klirensini arttırmış olabilir. Kansere hastalarında beslenme bozuklukları, malign hücrelerin LDL-K'yi tüketmesi ve bu hücrelerden salınan sitokinler, kolesterol düzeyini düşürebilir. Diğer kronik ve kritik hastalıklarda da, gerek alım gerekse üretim eksikliği, bazen de yıkım artışı nedeniyle hipokolesterolemi görülebilmektedir. Hipertiroidide, LDL-K'nin hem yapımı hem de yıkımı hızlanmıştır, ancak netice hipokolesterolemi yönündedir.

Hipolipideminin sebep olduğu bozukluklar

1- Adrenal yetersizlik: Steroid hormonların sentezinin kolesterolden başladığı bilindiğinden, kolesterol düşüklüğünde bu hormonların eksikliği olabileceğine dair kaygılar bulunmakta, özellikle stres hallerinde yeterli kortizol artışı olamayacağı düşünülmekle birlikte, bu endişeleri doğrulayacak kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

2- Anemi: Bazı anemilerin hipolipidemi nedeni olabildiği gibi hipolipideminin de anemiye yol açabildiği görülmektedir. Hücre membranlarının yapısında, yüksek oranda lipidler yer almaktadır. Hücre membranlarındaki dayanıksızlık nedeniyle akantositoz gelişen hastalar bildirilmiştir.

3- İntrakraniyal kanama: Bazı çalışmalarda, hipokolesterolemi durumunda intrakraniyal kanama riskinin arttığı, bunun vasküler damarlarda frajilite artışı veya trombosit fonksiyon bozukluklarına bağlı olabildiği bildirilmiştir.

4- Enfeksiyonlara eğilim: Lipoproteinlerin bakteriyel endotoksin olan lipopolisakkaritlere bağlanarak onları nötralize ettiği, lipoprotein eksikliğinde bu lipopolisakkaritlerin dolaşımdaki lenfositlere artan oranda bağlandığı, bu nedenle bu lenfositlerin fonksiyonlarında azalmaya neden olabildiği bildirilmiştir. Yine bazı çalışmalarda, hipolipideminin durumu kritik olan ve ameliyat sonrası hastalarda sepsis sıklığını artırdığı gösterilmiştir.

5- Mortalite artışı: Kolesterol düzeyindeki düşüklükle mortalite düzeyi arasında ilişki olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Ancak, mortaliteyi arttıran tek neden hipokolesterolemi olmayıp, hipokolesterolemiye de neden olan alttaki hastalığın etkisinin olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Sonuç: Hipolipidemi, genellikle tedavi gerektirmeyen bir durum gibi algılansa da, aslında primer ve sekonder nedenlerinin araştırılması, mümkünse altta yatan nedenin düzeltilmesi ve hastaların yakın takip edilmesi gereken bir klinik tablodur. Primer hipolipideminin tanısı erken çocukluk döneminde konmalı ve tedavisine başlanmalıdır. Ciddi klinik bulgusu olmayan heterozigot hipobetalipoproteinemili bireylerin tedavisi genellikle gereksizdir. Ancak, ciddi klinik vakaların diyetle, E vitamini başta olmak üzere yağda eriyen vitaminlerle ve esansiyel yağ asitleri ile desteklenmesi gerekebilir. Dislipidemi tedavisine yoğunlaşırken oluşacak hipolipidemi ve komplikasyonlarının da dikkate alınması önemlidir.

ÖZEL DURUMLARDA DİSLİPİDEMİ

DİYABETİK DİSLİPİDEMİ

Diyabette genellikle, anormal lipid profiline yol açan multipl lipoprotein metabolizma bozuklukları mevcuttur. Diyabet sıklığındaki artışa bağlı olarak, yüksek TG ve düşük HDL-K prevalansı giderek artmaktadır. Dolaşımdaki lipoprotein seviyeleri, serum glukoz seviyeleri ve insülin etkinliğine oldukça bağlıdır. tip 1 diyabette (Tip 1 DM) orta düzeyde bir glisemik kontrol bozukluğu, LDL-K kolesterol ve TG düzeyinde hafif bir artışa yol açarken, HDL-K düzeyleri ise hemen hemen hiç etkilenmemektedir. Hipergliseminin kontrol altına alınması ile, lipoprotein bozuklukları genelde düzeltilmektedir. Tip 2 DM hastalarında ise, insülin direnci sendromunun bir özelliği olarak, 'diyabetik dislipidemi' görülmektedir. Bunun tipik özelliği; yüksek serum TG düzeyleri, düşük HDL-K ve artmış küçük yoğun LDL partikülleridir.

Tip 2 diyabetik hastalarda en yaygın dislipidemi paterni, yukarıda da bahsedildiği gibi, HDL-K düşüklüğüne eşlik eden yüksek TG seviyeleridir. Ancak, bu lipid fraksiyonlarının hedeflendiği ilaçların (nikotinik asit ve fibratlar) faydasına yönelik kanıtlar, statinlere göre önemli derecede düşüktür. Tip 2 diyabet hastalarında, statin tedavisinin kardiyovasküler olaylarda ve koroner arter hastalığından ölümlerde, primer ve sekonder korumada önemli yararlı etkileri mevcuttur. Bu yararlı etkiler, özellikle yüksek ve çok yüksek kardiyovasküler riski olan diyabetiklerde daha belirgindir.

Diyabetik hastalarda dislipidemi taraması için öneriler

Diyabetik hastada; risk faktörleri, kardiyovasküler hastalık ve belirgin bozukluklar yoksa, açlık lipid profili yılda bir ölçülmelidir. Düşük riskli lipid değerleri saptananlarda (LDL-K <100 mg/dL, HDL-K >50 mg/dL ve TG <150 mg/dL), lipid profili iki yılda bir değerlendirilmelidir. Ancak, bunların dışında tedavi alan ve riskli gruplarda daha sık (3-6 ayda bir) ölçüm yapılmalıdır.

Diyabetik hastalarda dislipidemi tedavisi ve lipid düzeyi hedefleri için öneriler

Diyabetik hasta için dislipidemi tedavisinde birincil ve öncelikli hedef (şiddetli hipertrigliseridemi ve pankreatit riski olanlar hariç) LDL-K düzeylerini düşürmektir. Kardiyovasküler riski yüksek olmayan bazı hastalarda, TAYTD ile lipid hedeflerine ulaşılabilir. TAYTD; beslenme tedavisi, fiziksel aktivitenin artırılması, kilo kaybı ve sigarayı bırakmayı içerir. Beslenme tedavisi; hasta yaşı, diyabet tipi, farmakolojik tedavi, lipid seviyeleri ve eşlik eden diğer tıbbi durumlara göre düzenlenmelidir. Bu düzenlemede; doymuş yağ asitleri, kolesterol ve trans doymamış yağ alımının azaltılmasına ve n-3 yağ asitleri, visköz fiber (yulaf, baklagiller ve turunçgiller gibi) ve bitkisel stanoller/sterollerin alımının artırılmasına odaklanılmalıdır. Özellikle çok yüksek trigliserid seviyeleri ve kötü glisemik kontrolü olanlarda, plazma lipid seviyelerini düzeltmek için mutlaka glisemik kontrol sağlanmalıdır. Kardiyovasküler hastalığı olan veya komplikasyon gelişmiş diyabet hastalarında, bazal lipid seviyelerine bakılmaksızın, TAYTD ile birlikte statine başlanması uygun olacaktır. Böyle olgularda tedavide hedef, LDL-K'yi 70 mg/dL'nin altına indirmek olmalıdır.

Kardiyovasküler hastalığı bulunmayan veya komplikasyon gelişmemiş bir diyabet hastasında ise, LDL-K düzeylerinin 100 mg/dL'nin altında olması istenir. Eğer bu olgularda LDL-K düzeyi >100 mg/dL ise, TAYTD'ye ilave olarak statine başlanmalıdır.

Statinlerle LDL-K düşüşü, bireysel olarak oldukça farklılık gösterebilmektedir. Tedavinin başında statin ile yan etki gelişir ise, hastanın tolere edebileceği doz azaltımına veya alternatif bir statin tedavisine geçilmelidir. Hedefe ulaşmak için, doz belli aralıklarla kontrol edilerek artırılmalıdır. Ayrıca, bir statin tedavisinin aynı dozdaki diğer bir statine göre etkinliği daha farklı olabilmektedir. Bu nedenle, ilaç seçiminde veya değişiminde, doz ayarı eşdeğer miktara göre değerlendirilmelidir. Şiddetli bazal kolesterol yüksekliği veya yüksek doz statin tedavisine intolerans nedeniyle hedeflenen kolesterol seviyelerine ulaşamadığı durumlarda, LDL-K'de başlangıca göre %50 oranında bir düşüş hedeflenmelidir. LDL-K düşürmek için statin dışı ilaçlar da kombinasyona dahil edilebilir. Bu amaçla, niacin, fenofibrat, ezetimib ve safra asidi bağlayıcıları kullanılabilir. Ancak, LDL-K düşüşü sağlamak için böyle bir kombinasyon tedavisi verilmesinin, statin tedavisinin tek başına verilmesine göre anlamlı kardiyovasküler risk azalması sağladığına dair bir kanıt yoktur. Ayrıca, bu kombinasyon tedavileri, transaminaz seviyelerini, miyozit ve rabdomiyoliz riskini arttırmaktadır. Tüm bu nedenlerle, dislipidemi, özellikle diyabetik hastalarda, kombinasyon tedavisi zorunlu kalınmadıkça verilmemelidir.

Bir diyabet hastasında, TG düzeyleri >500 mg/dL olmadıkça, öncelikle LDL-K'yi düşürmek hedef olmalıdır. Aksi durumlarda ise, TG düşürmeye öncelik verilerek fibrat tedavisini başlanmalıdır. Hastanın iyi glisemi regülasyonunun yapılmasının da belirgin TG düşüşü sağladığı hiçbir zaman unutulmamalıdır. LDL-K hedefine ulaşıldığı, glisemik kontrol sağlandığı ve yaşam tarzı ile ilişkili düzenlemeler (kilo kaybı, rafine karbonhidratlar, sigara ve alkolün kısıtlanması) yapıldığı halde TG düzeyleri >200 mg/dL olan olgularda, fibrat tedavisine başlanması, özellikle çok yüksek kardiyovasküler riski olan olgularda düşünülmelidir. Ancak, HDL-K ve TG üzerinde odaklanan tedavinin olumlu etkilerinin bulunduğu yönünde güçlü kanıtların olmadığını da belirtmek uygun olacaktır.

Sonuç olarak, diyabetik dislipidemi tedavisinde birincil hedef LDL-K olmalıdır. Tedavinin temeli ise yaşam tarzı değişiklikleri ve statin tedavisi oluşturmaktır. Akut koroner sendrom hastaları veya daha önceden geçirilmiş kardiyovasküler olayı olan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda, yüksek doz statinlerle daha agresif tedavi uygulanmalıdır. Niasin, fibratlar, ezetimib ve safra asidi bağlayıcıları, statinlerle kombinasyon tedavisinde kullanılabilir, ancak yan etki riski artabileceğinden, zorunlu kalınmadıkça kombinasyon tedavisi kullanılmamalıdır.

Tablo 8.2. Diyabetik dislipidemi tedavi önerileri

- Doymuş yağ, trans yağ ve kolesterol alımının azaltılması; n-3 yağ asitleri, viskoz fiber ve bitkisel stanol/sterollerin alımının artırılması; gerekiyorsa kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri (TAYTD), diyabetik hastalardaki dislipidemi tedavisinde önerilir.
- Aşağıdaki diyabetik hasta gruplarında, bazal lipid düzeylerine bakılmaksızın, TAYTD'ye statin tedavisi eklenmelidir:
 - Kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı (KVH) olanlar.
 - Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları olanlar.
 - Yaşı 40 üzerinde ve bir veya daha fazla diğer kardiyovasküler risk faktörü bulunanlar (KVH aile hikayesi, hipertansiyon, sigara kullanımı, dislipidemi veya albüminüri).
 - Yukarıdakilerden daha düşük risk faktörü olanlarda (örn; 40 yaş altında olan ve KVH bulunmayanlar) TAYD'ye rağmen LDL kolesterol düzeyi >100 mg/dL ise.
- Kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde, LDL-K hedefi <100 mg/dL olmalıdır. Kanıtlanmış KVH olanlarda, <70 mg/dL gibi daha düşük bir LDL kolesterol hedefi amaçlanmalıdır (yüksek doz statin kullanımı bir seçenektir). İlaç tedavisi alanlarda statin tedavisinin maksimal tolere edilebilen dozları ile istenilen hedeflere ulaşılamıyorsa; LDL kolesterol seviyelerinde başlangıç değerlerine göre %50 oranında bir azaltma hedeflenmelidir.

GEBELİKTE DİSLİPİDEMI TEDAVİSİ

Gebelik süresince; plazma lipid konsantrasyonu, lipoproteinler ve apolipoproteinler artmaktadır. İkinci ve üçüncü trimesterde TK, LDL-K, HDL-K, TK/HDL-K oranı, lipoprotein (a) düzeyleri, birinci trimestere göre ve normal popülasyon ile karşılaştırıldığında yüksek olarak tespit edilir. Gebelikte kolesterol düzeyleri yaklaşık %30-50 oranında artmaktadır. Trigliserid düzeyleri ise gebelik öncesine göre üç kata kadar yükselebilir. HDL-K ve LDL-K düzeyleri de sonuç olarak artmaktadır. Ailevi hiperkolesterolemili hastalarda bu durum, tanı, tedavi ve izlem açısından daha önemlidir.

Statinler, fibratlar, ezetimib ve nikotinic asit, gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebelik planlayan ailevi hiperkolesterolemili kadınlarda ise, gebelik planlandıktan dört hafta öncesinde statinler, ezetimib ve nikotinic asit kesilmelidir. Bu ilaçların, hayvan çalışmalarında teratojenik etkileri görülmüştür. Bu ilaçları kullanan gebelerde malformasyonlar görülebilir.

Gebelik sırasında kardiyovasküler risk faktörü olan hiperkolesterolemiyi azaltmak amacı ile, kolesevelam LDL-K'yi düşürmek için kullanılabilir ve gebelikte B kategorisinde yer almaktadır.

Kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, gebelikte vaka bazında ailevi homozigot hiperkolesterolemili vakalara lipid aferezi yapılmaktadır. Özellikle gebelikten ötürü ilaç kullanımı kontrendike olan hastalarda lipid aferezi, lipid seviyelerinin istenilen düzeye kadar çekilebilmesinde önemlidir. LDL-K aferezi, gebelik sırasında homozigot hiperkolesterolemili hastalarda, koroner arter ve aterosklerotik hastalığa sahip vakalarda öncelikli olarak düşünülmelidir ve dikkatli bir biçimde uygulanmalıdır. Gebelik sırasında LDL-K'si çok yüksek olan ve uteroplasental kan akışı risk altında olan anne adaylarında da, lipid aferezi gebeliğin başarılı sonlandırılmasında kullanılabilir. Aşırı yüksek TG düzeylerine bağlı komplikasyonu azaltmak için de gebelikte lipid aferezi yapılabilir. Enfeksiyon ve allerjik reaksiyon riski bulunduğu için, çok gerekmedikçe hastaya replasman solüsyonlarının (taze donmuş plazma, albümin vb.) verilmesinden kaçınılmalıdır.

ROMATİZMAL HASTALIKLAR VE DİSLİPİDEMİ

Romatizmal hastalıklar, özellikle aktif inflamatuvar artrit ve sistemik lupus eritematozus, patolojik lipid profili sergiler ve bu grup hastalarda KVH riski artmıştır. Başta romatoid artrit olmak üzere KVH, bu kişiler için majör morbidite ve mortalite nedenidir.

Artmış KVH riskinden sorumlu olduğu bilinen faktörlerin en önemli ikisi, değişen lipid profili ve yüksek Lp(a) düzeyidir. Etnik değişkenlik gösterme özelliği olan romatoid artritli hastalardaki lipid profili için Türkiye'de yapılan çalışmalarda, yüksek Lp(a), düşük HDL-K ve yüksek TG düzeyi, hakim değişiklik olarak bulunmuştur. Romatoid artritli hastalarda aterojenik dislipidemi sağlıklı bireylere göre belirgin yüksek bulunurken, küçük yoğunluklu LDL-K düzeyi sağlıklı bireylere göre anlamlı yüksektir.

Günümüzde artan ölçüde elde edilen veriler ışığında, romatoid artrit, DM ile benzer ölçütte yeni, bağımsız bir KVH risk faktörü olarak ele alınmalıdır. Kronik inflamasyon ise, ek bir risk faktörüdür.

İnflamasyonun antiromatizmal ilaçlarla etkili tedavisi KVH riskini azaltabilir. Ancak, bu hastalarda sık kullanılan glukokortikoidlerin lipid profili üzerine olumsuz etkisi olabileceği akıldan çıkarılmamalı ve dislipidemi varlığında, etkin en düşük doz kullanılmalıdır. Dislipideminin tedavisinde güçlü antilipidemik etkilerinin yanı sıra anti-inflamatuvar özellikleri de bulunması nedeniyle, statin tedavisi ilk seçenektir. Ancak, hastanın durumuna ve dislipideminin değişkenliğine göre, bireysel risk ve lipid hedefleri ile ilgili değerlendirme tedavide farklılık gösterebilir.

YAŞLILIK VE DİSLİPİDEMİ

Dislipidemi, genç hastalarda olduğu gibi yaşlılarda da, artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. KVH mutlak riski, kadında ve erkekte yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, yaşlılarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Lipid düşürücü tedavilerin yaşlı dislipidemik bireylerde primer korumadaki yeri ile ilgili çalışmalar yetersizdir. 'Cardiovascular Health Study' verileri, 65 yaş ve üzeri hastalarda primer korumanın önemli faydası olduğunu göstermiştir. Düşük HDL-K düzeyleri de kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. HDL-K düzeyi, yaşlı popülasyonda sadece koroner olaylarla değil, aynı zamanda inme ve periferik damar hastalığı ile de ilgilidir. Statinlerin klinik faydaları ve ateroskleroz regresyonuna etkileri 6 ay ila 2 yıl erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Yaşlılarda, statin tedavisine başladıktan sonraki üç gün içerisinde endotel disfonksiyonunda düzelmeye başlar. Statin tedavisi ile kardiyovasküler olaylarda azalmanın bu kadar hızlı ortaya çıkması, yaşlı hastalarda dislipidemi tedavisinin önemini arttırmaktadır.

Yaşa bağlı lipid değişiklikleri: Değişiklikler esas olarak LDL-K yükselmesi biçiminde kendini gösterir. Total kolesterol seviyeleri erkeklerde puberte başlangıcından sonra 50 yaşına kadar artış gösterir, daha sonra 70 yaşa kadar bir plato çizer; bunu takiben ılımlı bir düşüş gözlenir. Kadınlarda ise 25-55 yaşları arasında serum kolesterol seviyeleri erkeklere göre daha yavaş artan bir seyirle yükselir; kolesterol seviyeleri 55-60 yaşları arasında erkeklerdekine eşittir. Altmış yaşından sonra kolesterol seviyesindeki yükselme, aynı yaş grubundaki erkeklerden daha fazladır. Her iki cinstede kolesterol seviyesini etkileyen en önemli faktör, vücut ağırlığındaki değişikliklerdir. HDL-K seviyeleri ise, erkeklere göre kadınlarda 10 mg/dL daha yüksek olmakla beraber, yaşla birlikte ciddi farklılık göstermemektedir. LDL-K'nin yaşa bağlı ilerleyici yükselişindeki mekanizmalar tam olarak açıklanamamakla beraber, veriler LDL-K fraksiyonel katabolizma hızında azalmanın rolünü desteklemektedir. LDL-K katabolizmasındaki bu azalmanın, hepatik LDL reseptörlerinin azalmış aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Eşlik eden durumlar: Yaşlı hastalar, sıklıkla dislipidemiye katkıda bulunan tıbbi durumlara sahiptir. Diabetes mellitus, hipotiroidizm ve nefrotik sendrom, öncelikle göz önünde bulundurulması gereken etiyolojik faktörlerdendir. Yaşlı hastalar, genelde çoklu ilaç tedavileri almaktadır. Kullanmakta oldukları bu tedaviler de dislipidemiye katkıda bulunabilir. Yine aynı nedenle, bu hastaların ilaç etkileşimli komplikasyon riskleri de artmıştır. Örneğin, makrolid antibiyotikler statin düzeylerini yükseltebilir ve kas toksisitesi riski artabilir. Yaşlı hastalarda bu tür etkileşimlerin özellikle farkında olunmalıdır. Ayrıca, yaşlı hastalar ilaç yan etkilerine daha duyarlı olabilir; safra asidi sekestranları ile şişkinlik ve kabızlık, niasin ile hiperglisemi ve gut daha sık görülür.

Tedavi: Yaşlılarda yüksek veya üst sınırdaki serum kolesterol seviyelerinin tedavi edilip edilmeme kararı; hastanın hem fizyolojik hem de kronolojik yaşı göz önünde bulundurularak ve kişiye göre özelleştirilerek verilmelidir. Makul bir yaşam beklentisi olan hastalarda, primer önleme tedavisi de yarar sağlayabilir. KVH'si olan ve yaşam süresini sınırlayan komorbid hastalığı olmayan yaşlı bireylerde, ikincil korumada lipid düşürücü tedaviler kullanılmalıdır. Genç hastalarda olduğu gibi, KVH için çoklu risk faktörü olan yaşlı hastalarda da LDL-K düşürücü ilaçların kullanılmasını önerilmelidir. Birincil korumada ise, terapötik yaşam tarzı değişiklikleri ilk yöntem olarak önerilmelidir. Ancak, özellikle yetersiz beslenme riski olan demansif ve fiziksel engelli yaşlı hastalar dahil, yeterince beslenemeyen tüm yaşlılarda diyet kısıtlamalarından kaçınılmalıdır. Düşük HDL-K (<40 mg/dL) seviyeleri olan yaşlı hastalarda tedavi yaklaşımı, genç hastalardaki gibi olmalıdır. Altmış beş yaş üstü ve altı hastalarda statin tedavisine bağlı yan etkiler farklılık göstermemekte, ancak daha sık rastlanmaktadır.

ÇOCUKLUK VE ADOLESAN DÖNEMDE DİSLİPİDEMİ

Dislipidemiye bağlı KVH ve endotelyal disfonksiyonun yaşamın ilk yıllarında başlıyor olması, dislipideminin çocukluk ve adolesan dönemde taranması, tedavi ve takibinin önemini ortaya koymaktadır. Ancak, pediatrik dislipidemide en etkili tanı ve tedavi yaklaşımının ne olduğu konusu net değildir. Ayrıca, pediatrik dislipideminin tedavisi ile ilgili uzun vadeli çalışmalar yoktur ve çoğu girişimin dayanak noktası, erişkinlerden elde edilen kanıtlar ve kohort çalışmalarıdır.

Pediatrik dislipidemi nedenleri, erişkinlerde olduğu gibi üç grupta değerlendirilebilir:

- Monogenik defektler, örneğin ailevi hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemiler.
- Nefrotik sendrom, tip 2 DM veya ilaçlarla ilişkili sekonder dislipidemiler.
- Poligenik defektler ile ilişkili idiyopatik dislipidemiler.

Tarama: Taramada, evrensel ve selektif olmak üzere iki tarama programı önerilmektedir. Selektif tarama programında, birinci derece yakınında prematür KVH öyküsü olan ≥ 2 yaş çocukların dislipidemi açısından incelenmesi önerilmektedir. Ayrıca, obez veya fazla kilolu, HT, DM, kötü beslenme alışkanlığı, sigara ve sedanter yaşam tarzı olan, ailede dislipidemi öyküsü olan çocuklar da, ailede KVH öyküsü aranmaksızın dislipidemi açısından taranmalıdır. Her ne kadar bu tür bir tarama programının uygulanabilirliği konusu tartışmalı ve veri dayanağı çok net değilse de, risk faktör temelli selektif bir taramanın bazı olguları gözden kaçırabileceği kaygısı ile, 2011 yılında evrensel bir tarama programı tanımlanmıştır. Buna göre, herhangi bir risk faktörü olmadan, ilk tarama preadolesan dönem olan 9-11 yaşta, ikincisi de puberte ve büyüme ile birlikte görülen HDL-K ve LDL-K değişikliklerinin sonlandığı postpubertal dönem olan 17-21 yaşlarında önerilmektedir.

Açlık lipid profilinin yorumlanması sırasında, çocukluk ve adolesan dönemdeki lipid profili varyasyonları da bilinmelidir. Plazma kolesterolü, puberteden önce artar ve puberte boyunca düşer. Çocuklarda düşük HDL-K düzeyinin, erişkinlerde olduğu kadar büyük bir önemi olmayabilir ve HDL-K düzeyi çocukluk çağına düşük iken, çoğu bireyde erişkin dönemde normal düzeye geldiği gösterilmiştir. Ayrıca, çocukluk ve adolesan dönemde kız çocukların kolesterol düzeyleri, erkeklere oranla daha yüksek olma eğilimindedir. Tarama selektif tarama programına dayanarak yapılıyor ise, açlık lipid profili, evrensel taramaya dayanarak yapılıyor ise, açlık lipid profili veya toklukta non-HDL-K tayini şeklinde önerilmektedir.

Tanı: Tokluk non-HDL-K düzeyi anormal ise, bu testin 2 hafta ila 3 ayda tekrarlanan en az iki açlık lipid profili ile doğrulanması önerilmektedir. Açlık lipid profili ile tarama yapılmış ve anormallik saptanmış ise, bunun da benzer bir süre sonra en az bir kez daha tekrarlanarak doğrulanması gerekir. Risk faktör temelli taramada açlık lipid profili normal ise, 3-5 yılda bir tarama devam etmeli ve 16 yaşından sonra taramaya 5 yılda bir devam edilmelidir. Pediatrik yaş grubu için tanımlanan anormal değerler Tablo 8.3'te özetlenmiştir.

Tablo 8.3. Çocuklarda lipid profil değerleri

	Kabul edilebilir düzey (mg/dL)	Sınırdaki yüksek düzey (mg/dL)	Yüksek düzey (mg/dL)
TK	<170	170-199	≥200
LDL-K	<110	110-129	≥130
Non-HDL-K	<120	120-144	≥145
TG			
0-9 yaş	<75	75-99	≥100
10-19 yaş	<90	90-129	≥130

TEDAVİ

Pediyatrik dislipidemiyenin tedavi edilmesi gerektiği konusunun dayanak noktası, KVH'nin çocukluk yaşlarında başlıyor olması ve şiddetli dislipidemik çocukların tedavileri ile aterosklerozun azaldığını gösteren dolaylı kanıtlardır. Ancak, pediyatrik dislipidemide ilaç tedavisi ile KVH riskinin azaldığını gösteren direkt bir kanıt yoktur.

İlaç dışı tedavi

Diyet: Kolesterol yüksekliğinde total yağın (total kalorisinin %30'u) ve satüre yağın (total kalorisinin %7-10'u) kısıtlanması, günlük kolesterol alımının 300 mg/gün'ün altına indirilmesi önerilir. Ayrıca diyetle bitkisel steroller ve stanol esterlerinin eklenmesi de yararlı olabilir. Ancak yağda eriyen vitaminlerin eksikliği açısından dikkat etmek gerekir. Doğal liflerin tüketiminin artırılması da yararlı olabilir. Bu önlemlere rağmen üç ay sonra halen istenen lipid hedeflerine ulaşılmadıysa, diyetel yağın diyetteki total kalorisinin <%30'una, satüre yağın ≤%7'sine ve günlük kolesterol alımının da <200 mg/gün düzeyine indirilmesi önerilir. Ancak, şiddetli dislipidemide (LDL-K >190 mg/dL) diyetin tek başına etkili olma olasılığı düşüktür. Yüksek TG seviyesi olan çocuklar için ise, eğer ideal ağırlıklarının üzerinde iseler ağırlık kaybının sağlanması ve basit karbonhidratlardan kaçınılması oldukça etkilidir. Erişkinlerde omega-3 yağ asitleriyle TG düşüşü sağlanabildiğinden çocuklarda da bu yaklaşım mantıklı olabilir, ancak çocuklarda bu anlamda veri yoktur. Diyetle balığın yer almasını sağlamak yararlı olabilir. Aşırı yüksek TG (600-1000 mg/dL) düzeyi olan olgularda, 2-4 g/gün omega-3 yağ asidi denenebilir.

Egzersiz: Günlük egzersiz alışkanlığının kazandırılması ile, hem daha iyi bir açlık lipid profili hem de daha düşük kardiyovasküler risk profili elde edilir. Çocuklara haftanın en az 4-5 günü egzersiz önerilmelidir.

Sigaranın bırakılması: Çocukluk çağı ve adolesan dönemde, nadir de olsa (günümüzde giderek artmaktadır) sigara alışkanlığı olabilir. Bu durumda, sigaranın mutlaka bırakılması önerilmelidir.

İlaç tedavisi

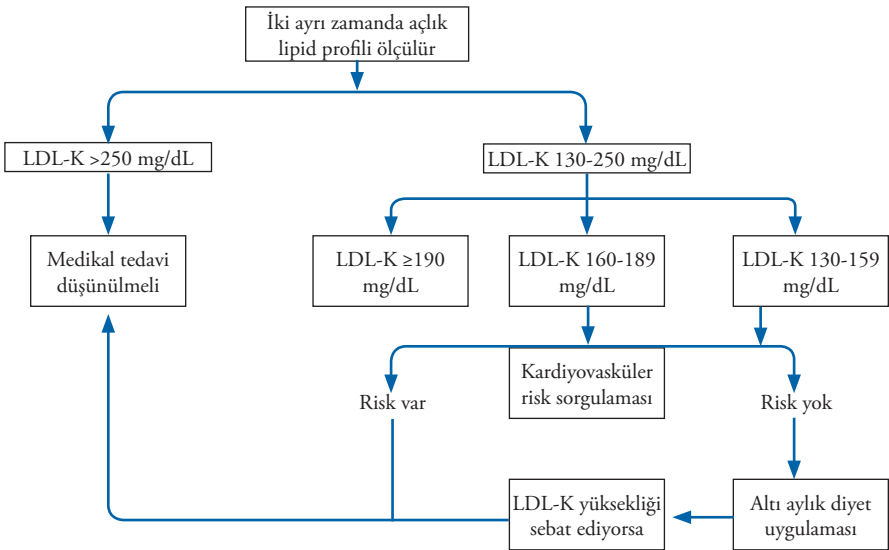
Çocuklarda ilaç tedavisinin yararı ve güvenilirliğini gösteren yeterli veri yoktur. Çocukluk çağında statinin en uzun süre kullanıldığı çalışma olan, kardiyak nakilli hastalarla yapılmış ve sekiz yıllık statin tedavisi ile önemli bir yan etki bildirilmemiştir. Çocukluk çağı dislipidemilerinde ilaç tedavisi pek çok tedavi kılavuzu tarafından önerilse de, tüm dislipidemik olgularda KVH

gelişimi bir kural olmadığından, ilaç tedavisinden uzak duran gruplar da mevcuttur. Tüm bu kısıtlı veriler ışığında önerilen, 2 hafta-3 ay aralıklarla değerlendirilen iki açlık lipid profili tayini ile ilaç tedavisi kararının, hastaya ait kardiyovasküler risk profilini ışığında olası yan etkiler de göz önünde bulundurulurken verilmesidir. On yaşından küçük çocuklarda, ancak homozigot ailevi hiperkolesterolemi, şiddetli heterozigot ailevi hiperkolesterolemi (LDL-K >400 mg/dL) ve primer hipertrigliseridemi (TG >500 mg/dL) durumlarında ilaç verilmesi düşünülebilir. Daha büyük yaşta çocuklarda ise, genellikle ilaç dışı yaklaşımlara yanıtın yetersiz olduğu, belirgin yüksek LDL-K ve TG düzeyi olan olgulara ilaç tedavisi önerilmektedir. İlaç tedavisine yön veren en önemli nokta kardiyovasküler riskin belirlenmesidir. Buna göre, çocuklarda kardiyovasküler risk faktörleri şunlardır:

- İlaç tedavisi gerektiren HT.
- Sigara alışkanlığı.
- Obezite.
- Birinci derece aile ferdiinde prematür kardiyovasküler olay varlığı.

Bunun dışında, tip 1 ve tip 2 DM, kronik böbrek hastalığı, kardiyak transplantasyon ve koroner anevrizmaları olan Kawasaki hastalığı, yüksek KVH riski ile ilişkili durumlardır. Koroner anevrizmaları gerileyen olgular, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, HIV enfeksiyonu varlığı ve nefrotik sendrom durumlarında ise, orta derecede KVH riski söz konusudur. Şiddetli hiperkolesterolemisi olan çocuklar (LDL-K >250 mg/dL), ilaç tedavisi açısından mutlaka pediatrik dislipidemi konusunda uzmanlaşmış bir klinisyene yönlendirilmelidir. Ölçülen LDL-K değeri 130-250 mg/dL olan olgularda ise, yaklaşım Şekil 8.1'de özetlenmiştir.

Şekil 8.1. Pediatrik hiperkolesterolemide yaklaşım.



Dislipidemide kullanılan ilaçlardan en önemlisi statinlerdir ve lovastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin ve rozuvastatin Amerikan İlaç Dairesi tarafından pediatrik yaş grubu için onay almıştır. Çocukluk çağında statin kullanımına ait uzun dönemli güvenilirlik ve etkinlik verisi yetersizdir. Statine başlanması gereken çocuk olgularda, mutlaka uzun vadede elde edilecek yarar ile olası yan etkiler tartılmalı ve ancak belirgin olarak yarar sağlanacak olan olgularda başlanmalıdır. Çocuklarda en düşük dozla başlanmalı ve hedef lipid düzeylerine ulaşılmadı ise doz artışı yapılmalıdır. Tedaviye başlamada yaş için alt sınır 10 yaş olarak kabul edilmektedir ve tedavi başlangıcından 4 hafta sonra, lipid profili, transaminaz ve kreatinin kinaz (CK) düzeylerine bakılmalıdır. Tedavide LDL-K hedefler şu şekildedir:

Minimal değer <130 mg/dL, Optimal değer <110 mg/dL,

Çok yüksek riskli olgularda hedefi <100 mg/dL belirleyen merkezler de vardır.

Hedefe ulaşıldıktan sonra statin dozu sabitlenir ve 4-8 hafta sonraki ilk kontrolden sonra müteakip ilk bir yıl için 3-4 ayda bir, sonrasında da tedavi stabil hale gelince altı ayda bir izlem önerilmektedir. Başlangıç tedavisi ile hedef değerlere ulaşılamazsa, doz artışı önerilir. Doz artışı sınırı simvastatin için 40 mg/gün'dür ve bu dozdan daha yüksek bir doz gerekiyor ise daha potent bir statinle (atorvastatin, rozuvastatin) ilaç değişimi önerilir. Bir diğer seçenek de statine başka bir ajanın (safra asidi bağlayıcıları, kolesterol absorpsiyon inhibitörleri) eklenmesidir, ancak bu genelde çok tercih elden bir yöntem değildir. İlacın yan etkisi ortaya çıktığı takdirde ilaç kesilerek laboratuvar değerlendirmesi yapıp, iki hafta sonra tekrarlanması önerilir. Yan etkiler kaybolduğunda ise, tekrar sıkı gözetim altında ilaca başlanabilir.

LDK-K yüksekliği durumunda, safra asit bağlayıcıları da kullanılabilir ve bazı olgularda, eğer tolere edilebiliyor ise, prepubertal dönemde tedaviye bu ajanlarla başlanıp, puberteden sonra statine geçilebilir. Bunun dışında, statinle lipid hedeflerine ulaşılamayan olgularda da kombinasyonda tercih edilebilir. Kolestiraminin pediatrik yaş grubunda kullanım için onayı varken, kolesevalam sekiz yaşından büyük çocuklarda kullanılabilir.

Kolesterol absorpsiyon inhibitörü ezetimibe ile ilgili pediatrik deneyimler de kısıtlıdır. Bu nedenle, ancak çok gerektiği durumda, yalnızca 10 yaşından büyük çocuklarda ve pediatrik dislipidemi konusunda bir uzman tarafından başlanması düşünülebilir.

Çocukluk çağı hipertrigliseridemilerinde ilaç seçenekleri sınırlıdır. İlk tercih diyet, ağırlık azaltılması ve balık yağı olmalıdır. Tedavide fibrik asit türevlerinin kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır ve rutin olarak kullanılması önerilmez. Ancak, pankreatit riski taşıyan aşırı yüksek trigliserid değerlerinde (>1000 mg/dL) kullanılabilir. Renal yetmezlik durumunda miyopati riski artar ve aynı nedenle, mümkün olduğunca tek ajan olarak kullanılmalıdır. Niasinin pediatrik yaş grubunda tedavi etkinliği ve güvenirliliği konusunda veri yoktur.

DİSLİPİDEMİ İLE BİRLİKTEKİ GÖSTEREN HASTALIKLAR

Böbrek hastalıkları ve dislipidemi

Dislipidemi, kronik böbrek hastalığının (KBH) her evresinde görülebilir ve genelde bozulmuş klirense bağlı hipertrigliseridemi izlenir. Olguların %30-45'inde ise LDL-K'nin 130 mg/dL'nin üzerinde olduğu ve çoğunda hafif bir HDL-K düşüklüğü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca lipoprotein(a) artışı, postprandiyal şilomikron artıklarında ve LDL-K oksidatif modifikasyonunda artış da görülebilir. Artmış KVH riski nedeniyle, KBH olguları da KAH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Diyalize girmeyen KBH olgularında, KAH gibi başka bir statin kullanma endikasyonu varsa, LDL-K hedefi <70 mg/dL olacak şekilde ve KBH olmayan olgularda önerilen dozlarda statine başlanması önerilmektedir. Hipertrigliseridemi tedavisi konusunda ise ortak bir görüş yoktur. Fibratların, KBH olgularında yan etkileri nedeniyle kullanılması uygun değildir. Ayrıca, TG düzeyini düşürmenin sağlayacağı yararın bu riskleri almaya değip değmeyeceği konusu da net değildir. Bu nedenle, bu olgularda diyet tedavisi önerilir.

Nefrotik sendromda (NS) da hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve lipoprotein(a) artışı, kardiyoprotektif HDL-2 partiküllerinde azalma olduğu gösterilmiştir. NS'de görülen dislipidemiyin klinik önemini gösteren veriler kısıtlıdır. Ancak, kronik NS olgularındaki kronik dislipidemiyin ateroskleroza yol açma olasılığı yüksektir. Ayrıca, bazı deneysel çalışmalar dislipidemiyin, bir tür intraglomerüler ateroskleroz yolu ile glomerülopati progresyonuna katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Bu nedenlerle, NS'de görülen dislipidemiyin tedavi edilmesi gerekir. NS tedavisinden sonra kalıcı dislipidemi görülürse, LDL-K hedefi <70 mg/dL olacak şekilde statin tedavisi önerilir. Bunun dışındaki lipid düşürücü ajanların yararı ile ilgili çok az veri vardır, ancak gerekli durumlarda nikotinic asit, fibratlar ve reçineler kullanılabilir. İlaç dirençli hiperkolesterolemide ise lipid aferezi önerilebilir.

Tablo 8.4. KBH bulunan erişkinlerde önerilen Statin dozları (Türkiye'de bulunan preparatlar için)

Statin	Evre 1-2 KBH	Evre 3-5 KBH
Atorvastatin	Genel popülasyonla aynı	20 mg
Rosuvastatin	Genel popülasyonla aynı	10 mg
Simvastatin	Genel popülasyonla aynı	40 mg
Fluvastatin	Genel popülasyonla aynı	80 mg
Pravastatin	Genel popülasyonla aynı	40 mg

Nonalkolik Hepatosteatoz ve dislipidemi

Alkol alışkanlığı olmaksızın karaciğerde trigliseridlerin birikimi olarak ifade edilen hepatosteatoz, insülin direnci, dislipidemi ve metabolik sendromla ilişkilidir. Hepatosteatoz, basit bir yağlanma şeklinde olabileceği gibi, lobüler inflamasyonla karakterli nonalkolik steatohepatit (NASH) şeklinde de izlenebilir. Obezite, prevalansının artışı ile birlikte kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler kanserin de önemli nedenleri arasına girmiştir. Yaklaşımında, obezite ve insülin direnci ile yakın ilişki nedeniyle, diyet ve ağırlık kaybı önemli bir yer tutar. Bariyatrik cerrahi ile hepatosteatozda düzeltilmesi olduğu bildirilse de, spesifik tedavi olarak önerilmesi için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pankreatik steatoz ve dislipidemi

Obezite, artmış ektopik yağlanma ile ilişkilidir ve özellikle karaciğer, kas ve pankreasta görülür. Bu dokulardaki yağlanma, adipöz dokudan serbest yağ asitlerinin aşırı salınmasına bağlıdır ve organ fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Hepatosteatozun mekanizması net olarak bilinmesine rağmen, pankreatik steatozun mekanizması ve klinik önemi net değildir, ancak insülin salgılayan beta hücre fonksiyonlarını bozduğuna dair kanıtlar vardır. Böylece, insülin direnci ile birlikte pankreatik steatoza bağlı beta hücre yetersizliği, tip 2 DM gelişimine katkıda bulunmuş olur. İnsülin direnci ve dislipidemi ile ilişkili artmış oksidatif stres de beta hücre yetersizliğinin gelişimine katkıda bulunur. Beta hücre disfonksiyonu ile pankreas yağlanması arasındaki ilişki ile ilgili veriler çok yeni olduğundan, efektif tedavisi ile ilgili spesifik öneriler sunmak zordur. Ancak, insülin direncine yönelik girişimler, patogenetik süreci değiştirmede etkili olabilir.

İLAÇLARA BAĞLI GELİŞEN LİPİD DEĞİŞİKLİKLERİ

Dislipidemi, birçok hastada, primer lipid metabolizma bozukluklarından çok, alta yatan bazı sekonder nedenlerden kaynaklanmaktadır. Bu sebeplerden biri de ilaçlardır (Tablo 8.5).

Antihipertansifler: Tiazid grubu diüretiklerin (DÜ) dislipidemik etkileri doza bağlıdır. Yüksek dozda verilmeleri (50 mg/gün ve üzeri), %5-10 oranında TK, LDL-K ve daha az bir oranda TG artışına neden olmaktadır. Ancak, 12,5-25 mg hidroklorotiazid veya eşdeğerinin, lipid metabolizması üzerine hemen hiç etkisi yoktur. Tiazid benzeri bir DÜ olan klortalidon, LDL-K seviyelerini tiazidlerden daha fazla artırır. Non-tiazid DÜ olan indapamidin lipidler üzerine etkisi olmadığı kabul edilir.

β -blokerlerden özellikle non-selektif olanlar, yaklaşık %10 oranında HDL-K düşüşü ve %20-40 oranında TG artışı yapmaktadır. Kombine α ve β blokerler (labetolol), intrinsek sempatomimetik aktivitesi olanlar (asebutolol ve pindolol) ve yeni kuşak vazodilatörler (karvedilol ve metoprolol) ise daha uygun bir metabolik profile sahiptir. Sonuç olarak; bazı antihipertansiflerin lipid metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin farkında olmak önemlidir. Bu durum, bu tür tedavilerden mutlak kaçınılması gerektiği anlamına da gelmemelidir. Ancak, başlangıç antihipertansif tedavide, dislipidemili hastalarda, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler), kalsiyum kanal blokerleri veya α -blokerler tercih edilmelidir.

Postmenopozal hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptifler: Östrojen tedavisi, karaciğerden daha fazla VLDL-K üretimine sebep olarak, TG seviyelerini yaklaşık %25 oranında yükseltir. Kombine östrojen-progesteron tedavisiyle, yaklaşık %7 oranında bir TG artışı olmaktadır. Transdermal preparatlar ise TG artışı yapmamaktadır. Oral kontraseptiflerin lipid profili üzerine etkileri, östrojen dozuna ve progestinlerin androjenik aktivitelerine bağlıdır. Özellikle norgestrel ve levonorgestrel gibi androjenik progestinler, serum LDL-K seviyelerini artırır ve serum HDL-K seviyelerini azaltır. Alta yatan hipertrigliseridemi olanlarda, sadece oral östrojen veya oral kontraseptifler ile şiddetli hiperşilomikronemi ve pankreatit oluşabilir. Bu nedenle, TG seviyesi, östrojen tedavisi başlanmadan önce mutlaka değerlendirilmelidir.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM): Tamoksifen, çoğu zaman ılımlı bir TG artışı yapabilirse de, şiddetli hipertrigliseridemi ve pankreatite de sebep olabilmektedir. Raloksifen ve diğer SERM'ler TG artışı yapmaz. SERM'lerin kolesterol seviyelerini artırıcı etkisi de yoktur.

Anabolik steroidler (androjenler): Anabolik steroid preparatları, replasman tedavisi altındaki hastalarda serum HDL-K seviyelerini %15 oranında düşürür ve serum LDL-K seviyelerini yükseltebilir.

Antidiyabetik ajanlar: Pioglitazon, LDL-K seviyelerini arttırmaktadır, ancak daha aterojenik olan küçük yoğun LDL partiküllerini azaltıcı etkisi vardır ve TG düşüşü yapmaktadır. HDL-K seviyelerini ise arttırmaktadır.

Anti-obezite ajanları: Orlistat, LDL-K seviyelerini düşürürken, aynı zamanda belirli oranda HDL-K düşüşü de yapar.

İmmünesupresifler: Özellikle kortikosteroidler, siklosporin ve rapamisinin serum lipid seviyeleri üzerine yan etkileri iyi bilinmektedir. Kortikosteroidlerin lipid profili üzerine olan etkileri doz bağımlıdır. Düşük-orta dozda prednizolon ile lipid profili kötüleşmesi gözlenmezken, 10 mg/gün üzerindeki dozlarda dislipidemi gelişebilmektedir. Siklosporin, eş zamanlı kortikosteroid kullanımından bağımsız olarak post-transplant hiperkolesterolemi sebebidir. Etkisi doza bağımlıdır ve kan seviyeleri, TK ve LDL-K artışı ve HDL-K düşüşü ile ilişkilidir. Rapamisin de post-transplant dislipidemi ile, özellikle de hipertrigliseridemi ile sıklıkla ilişkilidir. Bu tür immünesupresif tedavi alacak hastalarda, tedavi öncesi, tedavinin 6. ayında ve takipte yıllık lipid profili değerlendirilmelidir. Genel olarak, dislipidemi görüldüğünde, siklosporinin takrolimusa değiştirilmesi, rapamisinin kesilmesi ve düşük doz prednizolona (5 mg/gün) devam edilmesi düşünülmelidir. İmmünesupresif kullanım süresi ve dozajı gibi faktörler de göz önüne alınarak, gerekirse antilipidemik tedaviler eklenmelidir.

İzotretinoin: Şiddetli nodüler akne tedavisinde kullanılan oral izotretinoin (13-cis retinoik asid), hastaların %45'inde hipertrigliseridemi ve %30'unda TK ve LDL-K artışı yapmaktadır. Bu artışların %80'i geçicidir ve nadiren tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek kadar şiddetli olur. Tedaviye başlamadan önce lipid paneli görülmelidir. Tedaviye başladıktan sonra, lipid yanıtı anlaşılincaya ve ilaç dozu sabitleninceye kadar, haftalık veya iki haftada bir lipid profili kontrol edilmelidir. Bu takipler, aile öyküsü olmayan sağlıklı genç bireylerde daha az sıklıkta uygulanmalıdır. Takipte dislipidemi gelişirse, tedavi durdurulmadan beslenmenin ayarlanması ile takip edilmelidir. Şiddetli hipertrigliseridemi durumunda (örn; 1000 mg/dL üzeri), akut pankreatit riski olabileceğinden tedavi kesilmelidir. Hipertrigliseridemi, izotretinoinin kesilmesiyle genellikle düzelmektedir.

Mitotan: Adrenolitik bir ajan olan mitotan, uzun süreli kullanıldığında, yeni başlangıçlı hiperkolesterolemi veya mevcut hiperkolesterolemide kötüleşme yapabilir. Serum kolesterol seviyeleri, tedavinin üçüncü ayından sonra 500 mg/dL üzerine kadar çıkabilmektedir. Mitotanla başarı sağlanan hastalarda, hiperkolesterolemi durumunda tedavi sonlandırılmamalı ve gerekirse statinler eklenmelidir.

Antipsikotikler: Özellikle klorpromazin, klozapin, olanzapin, quetirapin ve risperidon gibi bazı antipsikotik ilaçlar dislipidemi yapabilmektedir. Haloperidol, aripiprazol ve ziprasidon bu türden yan etkilere nadiren sebep olur. Bu ilaçlarla dislipidemi gelişimi, hastanın vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Dislipidemi riski olan hastalara antipsikotik ilaç verilecekse; başlangıçta, tedavinin üçüncü ayında ve sonrasında, en azından yılda bir lipid profili kontrol edilmelidir. Obez hastalarda daha sık ölçümler yapılmalıdır. Aslında en uygun olanı, hastanın bireysel özelliklerine göre takip edilmeleridir, çünkü bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalık ve diyabet riski genelde artmıştır. Dislipidemi geliştiğinde, daha az riskli ilaçlara geçilmelidir.

Antiretroviral tedaviler: Atazanavir dışındaki HIV proteaz inhibitörlerinin çoğu, özellikle de lopinavir ve ritonavir ile ciddi hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi gelişebilmektedir. Nükleozid analoglarından özellikle stavudin lipid profilini olumsuz etkilemektedir. Herhangi bir antiretroviral tedavi öncesinde ve başlangıçtan altı ay sonrasında lipid profili gözden geçirilmelidir. Önemli bir anormallik saptanmazsa yıllık izlem yeterlidir.

Tablo 8.5. Lipid profilini etkileyen ilaçlar

İLAÇ	LİPİD PROFİLİNE ETKİSİ
Diüretikler (tiazidler, klortalidon ve indapamid)	TK↑, LDL-K↑, TG ↑
B-blokerler (özellikle non-selektifler)	HDL-K↓, TG ↑
Oral östrojen tedavisi	TG ↑
Progesterinler (norgestrel, levonorgestrel)	LDL-K↑, HDL-K↓
Tamoksifen	TG ↑
Anabolik steroidler (androstenodion ve 17-α alkile androjenler)	LDL-K↑, HDL-K↓
Antidiyabetikler-Pioglitazon	LDL-K↑, TG ↓, HDL-K↑
Fibratlar	LDL-K ↓ (hiperkolesterolemik hastada) LDL-K↑ (hipertrigliseridemik hastada)
Omega-3-yağ asitleri	LDL-K ↑ (şiddetli hipertrigliseridemide)
Orlistat	LDL-K↓, HDL-K↓
Sistemik glukokortikoidler	TG ↑
Siklosporin	TK↑, LDL-K↑, HDL-K↓
Rapamisin	TG ↑
İzotretinoin	TK↑, LDL-K↑, TG ↑
Mitotan	TK↑, LDL-K↑
Antipsikotikler (klorpromazin, klozapin, olanzapin, quetirapin ve risperidon)	TK↑, LDL-K↑, TG ↑
HIV proteaz inhibitörleri (lopinavir, ritonavir)	TK↑, LDL-K↑, TG ↑
Nüklozid analogları (stavudin)	TK↑, LDL-K↑, TG ↑

Kaynaklar

1. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(3):233-44.
2. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67.
3. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation.* 2005;111(23):3051-7.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14-80.

5. Anderson JL, Muhlestein JB, Bair TL, Morris S, Weaver AN, Lappé DL, Renlund DG, Pearson RR, Jensen KR, Horne BD. Do statins increase the risk of idiopathic polyneuropathy? *Am J Cardiol.* 2005;95(9):1097-9.
6. Anedda S, Mura S, Marcello C, Pintus P. HELP LDL-apheresis in two cases of familial hypercholesterolemic pregnant women. *Transfus Apher Sci.* 2011;44(1):21-4.
7. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(8):883-889.
8. Archontakis S, Pottle A, M B. Low-density lipoprotein-apheresis: an update. *British Journal of Cardiology.* 2008;15(2):83-5.
9. Backes JM, Gibson CA, Ruisinger JF, Moriarty PM. Fibrates: what have we learned in the past 40 years? *Pharmacotherapy.* 2007;27:412-24.
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.
11. Ballantyne C, Gleim G, Liu N, McCrary Sisk C, Johnson-Levonas AO, Mitchel Y. Effects of coadministered extended-release niacin/laropiprant and simvastatin on lipoprotein subclasses in patients with dyslipidemia. *J Clin Lipidol.* 2012;6(3):235-43.
12. Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besisk S, Altay-Dadin S, Aral F, Ozbey NC. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(5):839-43.
13. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, Sabuncu T, Karaman A, Cesur M, Rizzo M, Toth PP, Gedik V. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol.* 2014;8(2):206-16.
14. Bays HE, Jones PH, Brown WV, Jacobson TA. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015. *J Clin Lipidol.* 2014;8(6 Suppl):S1-36.
15. Benn M, Tybjærg-Hansen A, Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer: a mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):508-19.
16. Berneis K, Rizzo M, Berthold HK, Spinaz GA, Krone W, Gouni-Berthold I. Ezetimibe alone or in combination with simvastatin increases small dense low-density lipoproteins in healthy men: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2010;31(13):1633-9.
17. Bjarnadottir O, Romero Q, Bendahl PO, Jirstrom K, Rydén L, Loman N, Uhlén M, Johannesson H, Rose C, Grabau D, Borgquist S. Targeting HMG-CoA reductase with statins in a window-of-opportunity breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(2):499-508.
18. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol.* 2012;56(2):374-80.
19. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147(6):386-99.
20. 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.* 2005;19(6):403-14.
21. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, Mittleman MA, Mukamal KJ. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med.* 2008;23(8):1182-6.
22. Cadranel JF, Seddik M, Loric S, Jeanne S. [Statins: hepatotoxicity and monitoring]. *Presse Med.* 2009;38(5):717-25.
23. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(4):349-56.
24. 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.* 2007;26(3):355-61.
25. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23.
26. Chan TF, Chiu HF, Wu CH, Lin CL, Yang CY. Statin use and the risk of esophageal cancer: a population-based case-control study. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(3):293-8.
27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-25.

28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. 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. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
29. Colbert JD, Stone JA. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: a review of the literature. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):581-9.
30. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
31. Corcos L, Le Jossic-Corcos C. Statins: Perspectives in cancer therapeutics. *Dig Liver Dis*. 2013;45(10):795-802.
32. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198-208.
33. de Sauvage Nolting PR, Buirma RJ, Hutten BA, Kastelein JJ; Dutch ExPRESS Investigator Group. Two-year efficacy and safety of simvastatin 80 mg in familial hypercholesterolemia (the Examination of Proband and Relatives in Statin Studies With Familial Hypercholesterolemia [ExPRESS FH]). *Am J Cardiol*. 2002;90(2):181-4.
34. Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, Kendall DM, Zagar AJ, Jacober SJ, Khan MA, Perez AT, Tan MH; GLAI Study Investigators. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2458-64.
35. Dobs AS, Schrott H, Davidson MH, Bays H, Stein EA, Kush D, Wu M, Mitchel Y, Illingworth RD. Effects of high-dose simvastatin on adrenal and gonadal steroidogenesis in men with hypercholesterolemia. *Metabolism*. 2000;49(9):1234-8.
36. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *The New England journal of medicine*. 2004;350(15):1579-82.
37. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, Kostis JB, Sheps DS, Brinton EA. 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. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial*. *JAMA*. 2000;284(10):1263-70.
38. Erterer ME, Guvenc B, Haydardedeoglu B, Tekinturhan F. A case report of the cascade filtration system: a safe and effective method for low-density lipoprotein apheresis during pregnancy. *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2008;12(5):396-400.
39. Ewald N, Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012;7:31-5.
40. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
41. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213.
42. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2011;28:393-403.
43. Ferrer E, Moral MA, Bozzo J. The role of statins in erectile dysfunction. *Drugs Today (Barc)*. 2007;43(1):55-9
44. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292(2):191-201.
45. García-Rodríguez LA, Massó-González EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(10):943-52.
46. García-Sánchez C, Torres-Tamayo M, Juárez-Meavepeña M, López-Osorio C, Toledo-Ibelle P, Monter-Garrido M, Cruz-Robles D, Carreón-Torres E, Vargas-Alarcón G, Pérez-Méndez O. Lipid plasma concentrations of HDL subclasses determined by enzymatic staining on polyacrylamide electrophoresis gels in children with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta*. 2011, 412(3-4):292-8.
47. Ghodke RM, Tour N, Devi K. Effects of statins and cholesterol on memory functions in mice. *Metab Brain Dis*. 2012;27(4):443-51.

48. Goldberg AC: Hypolipidemia, Merckmanuals.com/professional/endocrine and metabolic disorders, 2008.
49. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
50. Hamilton-Craig I, Kostner KM, Woodhouse S, Colquhoun D. Use of fibrates in clinical practice: Queensland Lipid Group consensus recommendations. *Int J Evid Based Healthc*. 2012;10(3):181-90.
51. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, Collins R. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9808):2013-20.
52. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
53. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*. 2010;340:c2197.
54. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, Choy EH, Cutolo M, Da Silva JA, Esselens G, Guillevin L, Hafstrom I, Kirwan JR, Rovinsky J, Russell A, Saag KG, Svensson B, Westhovens R, Zeidler H, Bijlsma JW. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560-7.
55. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373(9681):2125-35.
56. Hooper AJ, Burnett JR. Recent developments in the genetics of LDL deficiency. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(2):111-5.
57. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371(3):203-12.
58. 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. *Endocr Pract*. 2012;18 Suppl 1:1-78.
59. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW, STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152-60.
60. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95(1):120-2.
61. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-84.
62. Kanat M, Sipahioğlu M, Arınc H, Serin E, Yildiz O, Tunckale A, Celebi H. Is lipid lowering treatment aiming for very low LDL levels safe in terms of the synthesis of steroid hormones? *Med Hypotheses*. 2007;69(1):104-12.
63. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788-97.
64. Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):396-406.
65. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, Levin A, Masri B, Parekh R, Wanner C, Wheeler DC, Wilson PW; National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant*. 2004;4 Suppl 7:13-53.
66. Keating GM. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(4):227-47.
67. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.

68. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687-97.
69. Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA*. 2006;295(23):2752-8.
70. Klingel R, Gohlen B, Schwarting A, Himmelsbach F, Straube R. Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy. Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. 2003;7(3):359-64.
71. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29(7):1478-85.
72. Kocer D, Bayram F, Diri H. The effects of metformin on endothelial dysfunction, lipid metabolism and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(5):367-71.
73. Kotseva K, Stagmo M, De Bacquer D, De Backer G, Wood D. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):710-7.
74. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121-37.
75. Kusters DM, Hommsa SJ, Hutten BA, Twickler MT, Avis HJ, van der Post JA, Stroes ES. Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolaemia during pregnancy. *Neth J Med*. 2010;68(1):299-303.
76. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
77. Lippi G, Albiero A, Montagnana M, Salvagno GL, Scevarolli S, Franchi M, Guidi GC. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab*. 2007;53(3-4):173-7.
78. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, Chen JH, Liao JK. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. *Circulation*. 2009;119(1):131-8.
79. McAfee AT, Ming EE, Seeger JD, Quinn SG, Ng EW, Danielson JD, Cutone JA, Fox JC, Walker AM. The comparative safety of rosuvastatin: a retrospective matched cohort study in over 48,000 initiators of statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(7):444-53.
80. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD003160.
81. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, Shah AK, Tereshakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251-61.
82. Mumtaz RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2008;6(12):1396-402.
83. 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):3143-421.
84. Navi BB, Segal AZ. The role of cholesterol and statins in stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11(1):4-11.
85. Neil HA, DeMicco DA, Luo D, Betteridge DJ, Colhoun HM, Durrington PN, Livingstone SJ, Fuller JH, Hitman GA; CARDS Study Investigators. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care*. 2006;29(11):2378-84.
86. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1792-802.
87. Ozbalkan Z, Efe C, Cesur M, Ertek S, Nasiroglu N, Berneis K, Rizzo M. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):377-82.
88. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(4):263-75.

89. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265(5):568-80.
90. Peretti N, Sassolas A, Roy CC, Deslandes C, Charcosset M, Castagnetti J, Pugnet-Chardon L, Moulin P, Labarge S, Bouthillier L, Lachaux A, Levy E; Department of Nutrition-Hepatogastroenterology, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron, Université Lyon 1; Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine Research Center, Université de Montréal. Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:24.
91. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325-31.
92. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:415-27.
93. Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D, Cangemi R, Napoleone L, Bartimoccia S, Nocella C, Basili S, Violi F. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2. *Circulation.* 2012;126(1):92-103.
94. Pradelli D, Soranna D, Scotti L, Zambon A, Catapano A, Mancina G, La Vecchia C, Corrao G. Statins and primary liver cancer: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev.* 2013;22(3):229-34.
95. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(24):2556-64.
96. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011;124(20):2202-7.
97. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, Laakso M, Baker JR, Keech AC; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9677):1780-8.
98. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1924-9.
99. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(1):19-28.
100. Richardson JP, Hrizic L. Risk factors for the development of bacteremia in nursing home patients. *Arch Fam Med.* 1995;4(9):785-9.
101. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998;98(9):839-44.
102. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:76-84.
103. Rizzo M, Christ ER, Rini GB, Spinass GA, Berneis K. The differential effects of thiazolidinediones on atherogenic dyslipidemia in type 2 diabetes: what is the clinical significance? *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(13):2295-303.
104. Rizzo M, Kotur-Stevuljjevic J, Berneis K, Spinass G, Rini GB, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, Vekic J. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Transl Res.* 2009;153(5):217-23.
105. Rizzo M, Spinass 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):502-6.
106. Robinson E, Nandi M, Wilkinson LL, Arrowsmith DM, Curtis AD, Richardson A. Preclinical evaluation of statins as a treatment for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;129(2):417-24.
107. Rodriguez EG, Dodge HH, Birzescu MA, Stoehr GP, Ganguli M. Use of lipid-lowering drugs in older adults with and without dementia: a community-based epidemiological study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(11):1852-6.
108. Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother.* 2012;46(4):549-57.
109. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, Krauss RM, Orvos JD, Remaley AT, Schaefer EJ. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem.* 2011, 57(3):392-410.

110. Rundek T, Naini A, Sacco R, Coates K, DiMauro S. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. *Arch Neurol.* 2004;61(6):889-92.
111. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease—a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J.* 2007;154:943-53.
112. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-85.
113. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108(17):2154-69.
114. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42.
115. Scaldasferri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med.* 2013;8(3):205-10.
116. Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol.* 2012;7(Suppl 1):15-9.
117. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG, PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9346):1623-30.
118. Shor R, Wainstein J, Oz D, Boaz M, Matas Z, Fux A, Halabe A. Low serum LDL cholesterol levels and the risk of fever, sepsis, and malignancy. *Ann Clin Lab Sci.* 2007;37(4):343-8.
119. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(7):786-98.
120. Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13(4):817-24.
121. 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, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; 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. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
122. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, Wilhelmssen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, Pedersen TR, Kjekshus J, 4S Group. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 2004;364(9436):771-7.
123. Suzuki T, Oba K, Igari Y, Watanabe K, Matsumura N, Futami-Suda S, Ouchi M, Suzuki K, Sekimizu K, Kigawa Y, Nakano H. Effects of bile-acid-binding resin (colestimide) on blood glucose and visceral fat in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: an open-label, randomized, case-control, crossover study. *J Diabetes Complications.* 2012;26(1):34-9.
124. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25(3):83-177.
125. Tan M, Song X, Zhang G, Peng A, Li X, Li M, Liu Y, Wang C. Statins and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(2):e57349.

126. Tarugi P, Averna M: Hypobetalipoproteinemia: genetics, biochemistry, and clinical spectrum. *Adv Clin Chem.* 2011;54:81-107.
127. Tatami R, Inoue N, Itoh H, Kishino B, Koga N, Nakashima Y, Nishide T, Okamura K, Saito Y, Teramoto T, et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS Investigators. *Atherosclerosis.* 1992;95(1):1-13.
128. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, Weissman NJ, Turco M. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med.* 2009;361(22):2113-22.
129. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:125.
130. Trivedi D, Kirby M, Norman F, Przybytniak I, Ali S, Wellsted DM. Can simvastatin improve erectile function and health-related quality of life in men aged >40 years with erectile dysfunction? Rationale and design of the Erectile Dysfunction and Statins (EDS) Trial [ISRCTN66772971](1). *BJU Int.* 2011;108(11):1850-4.
131. Tsai MY, Ordovas JM, Li N, Straka RJ, Hanson NQ, Arends VL, Arnett D. Effect of fenofibrate therapy and ABCA1 polymorphisms on high-density lipoprotein subclasses in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network. *Mol Genet Metab.* 2010;100(2):118-22.
132. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):251-62.
133. Vella A, Pineda AA, O'Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc.* Oct 2001;76(10):1039-46.
134. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation.* 2003;107(1):93-7.
135. Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apher.* 2011;26(5):269-75.
136. Wojczynski MK, Glasser SP, Oberman A, Kabagambe EK, Hopkins PN, Tsai MY, Straka RJ, Ordovas JM, Arnett DK. High-fat meal effect on LDL, HDL, and VLDL particle size and number in the Genetics of Lipid-Lowering Drugs and Diet Network (GOLDN): an interventional study. *Lipids Health Dis.* 2011;10:181.
137. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Ceslia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol.* 2000;57(10):1439-43.
138. Wu Y, Wang Y, An C, Dong Z, Liu H, Zhang Y, Zhang M, An F. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis. *Circ J.* 2012;76(5):1259-66.
139. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):1118-24.
140. Zhao YY, Weir MA, Manno M, Cordy P, Gomes T, Hackam DG, Juurlink DN, Mamdani M, Moist L, Parikh CR, Paterson JM, Wald R, Yao Z, Garg AX. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults: a population-based study. *Ann Intern Med.* 2012;156(8):560-9.