

Dislipidemiler

Dyslipidemia

Uzm. Dr. Mehmet KOCAAĞA¹, Uzm. Dr. Timur AKPINAR², Uzm. Dr. İmran ÖNÜR³,
Prof. Dr. Tufan TÜKEK²

¹ Yalova Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Yalova

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tüm dünyada mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. KVH pek çok nedene bağlıdır. Bu etyolojik faktörlerin bir bölümü sigara, fiziksel inaktivite, beslenme alışkanlıkları gibi değiştirilebilir yaşam tarzı değişiklikleriyle ilişkilidir. Diğer risk faktörleri hipertansiyon, Tip 2 diyabet ve dislipidemiler gibi değiştirilebilir, yaş ve erkek cinsiyet gibi değiştirilemez etmenlerdir. Total kolesterol (TK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) yüksekliği, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavileriyle değiştirilebilir. Lipid düşürücü tedavi ile kardiyovasküler olay gelişiminde azalma olduğu gösterilmiştir. Bireyler KVH'leri açısından risk gruplarına ayrılmalı ve dislipidemi yaklaşımı buna göre planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, risk faktörleri

SUMMARY

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality continues to be all over the world. The causes of these CVDs are multifactorial. Some of these factors relate to lifestyles, such as smoking, physical inactivity and dietary habits and are thus modifiable. Other risk factors are also modifiable, such as hypertension, Type 2 diabetes, and dyslipidaemias, or non-modifiable, such as age and male gender. Elevation of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol can be modified by lifestyle changes and drug therapies. Lipid-lowering therapy has been shown to decrease the development of cardiovascular events. Individuals must be separated according to risk scores for cardiovascular disease and dyslipidemia approach should be planned accordingly this risk scoring.

Key Words: Dyslipidemia, cardiovascular disease, risk factors

GİRİŞ

Lipit metabolizması bozulması sonucu plazma lipoprotein işlevleri ve/veya düzeylerinde değişiklikler olabilmektedir. Bu durum kendi başına ve diğer KVH'lere ilişkin risk faktörleriyle beraber aterosklerozun gelişmesini olumsuz etkileyebilmektedir. Dislipidemiler başka hastalıklarla (ikincil dislipidemiler) veya genetik yatkınlıkla çevresel faktörler arasındaki etkileşimle ilişkili olabilmektedir.

Sigara, sedanter yaşam, obezite, yüksek kan basıncı, dislipidemi (yüksek TK, LDL kolesterol seviyeleri, düşük HDL ve artmış trigliserid düzeyleri), yüksek kan şekeri seviyeleri ve aile öyküsü gibi risk faktörleri kalp ve damar hastalıklarının artması açısından yüksek oranda risk teşkil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Avrupa ülkelerinde kalp ve damar hastalıklarının %8.7'sinde yüksek lipit seviyeleri ana etken olarak rol oynamaktadır (1,2).

TK ve LDL-K yüksekliği özellikle yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavileriyle değiştirilebilir oldukları için çok ilgi çekmiştir (2).

BİRİNCİL ve İKİNCİL KORUMA

Kan kolesterol düzeyleri KVH gelişimi ile doğru orantılıdır. Kan kolesterol düzeyi yaşam tarzı değişikliği (Diyet-fiziksel aktivite) ve medikal tedaviyle azaltılabilir. Tedavi toplam kardiyovasküler riski azaltmayı amaçlamalıdır ve bir risk faktöründen ziyade birden fazla risk faktörünün düzeltilmesi KVH kaynaklı mortalitenin azaltılmasına daha olumlu katkı sağlayacaktır (3).

Kalp ve damar hastalıklarında primer ve sekonder koruma için lipit düşürücü tedaviye başlamadan önce kardiyovasküler riski skorlama yöntemleri ile değerlendirmek gerekir (4). Birçok risk değerlendirme skoru olmakla beraber Avrupa kılavuzları SCORE risk skorunu, Amerikan kılavuzları FRAMINGHAM ve yenilenen kılavuzda ASKVH (aterosklerotik kardiyovasküler hastalık) risk skorlarının kullanılmasını önermektedir (5,6).

Akut koroner sendrom (AKS) veya inme gibi bir klinik olay geçirmiş hastalar ileride oluşabilecek bir klinik olay açısından yüksek bir risk altında olduklarından zaten yoğun risk faktör değerlendirme ve tedavisi için uygun adaylardır (2). AKS sonrası hastalar yüksek dozda statinler ile tedavi edilmelidir (7).

KARDİYOVASKÜLER RİSK

Kardiyovasküler risk, belirlenmiş bir zaman içinde o kişide aterosklerotik bir kardiyovasküler olayın gelişme olasılığı anlamı taşımaktadır. İnsanların çoğunda aterosklerotik KVH birçok risk faktörünün sonucunda geliştiğinden klinik uygulamada kardiyovasküler hastalıklardan korunmaya ilişkin güncel kılavuzların tümü, toplam KAH veya KVH riskinin değerlendirilmesini önermektedir. Risk değerlendirmenin çok basit ilkeleri aşağıdaki gibi tanımlanabilir:

- Bilinen KVH'leri olanlar (AKS, MI öyküsü, kararlı veya kararsız angina, koroner veya diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, GİA ve aterosklerotik olduğu düşünülen periferik arter hastalığı),
- Tip 2 diyabet hastaları veya mikroalbuminürlü Tip 1 diyabet hastaları,
- Çok yüksek düzeyde bireysel risk faktörleri taşıyanlar,
- Kronik böbrek hastalığı olanlar.

Zaten çok yüksek veya yüksek toplam kardiyovasküler risk altında olup tüm risk faktörlerinin etkin biçimde tedavisine gerek duyarlar (2).

Birçok kişide mevcut birkaç risk faktörü beraber beklenmedik derecede yüksek düzeylerde toplam KVH riskine neden olabildiğinden diğer bireylerin tümü için toplam KV riski tahmin amacıyla Avrupa kılavuzu (ESC) SCORE veya Amerika kılavuzu (ACC/AHA) ASKVH skoru gibi bir risk tahmin sistemlerinin kullanılması önerilmektedir.

SCORE risk skoru; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine göre on yıllık KVH riskini hesaplar, ASKVH risk skoru; yaş, ırk, cinsiyet, sigara kullanımı, total kolesterol, HDL kolesterol, sistolik kan basıncı, hipertansiyon tedavisi alma durumu, diyabet durumuna göre on yıllık ve ömür boyu KVH risk hesaplanmaktadır.

SCORE risk skorlamasında %1'in altında düşük risk, %1-5 arası orta risk, %5-10 arası yüksek risk ve %10 üzeri çok yüksek risk olarak kategorize edilmektedir. ASKVH risk skorlamasında; on yıllık risk %5 ve üzeri yüksek risk olarak değerlendirilmektedir (8). On yıl içinde meydana gelecek ilk kardiyovasküler klinik olay riskinin öngörülmesi için 20-79 yaş arasındaki tüm sağlıklı kişilerde geleneksel risk faktörleri incelenmesi ve aterosklerotik KVH'leri olmayan 40-79 yaş arası tüm bireylerde 4-6 yılda bir on yıllık risk tespiti yapılması önerilmektedir (8).

HİPERKOLESTEROLEMİDE KULLANILAN İLAÇ TEDAVİLERİ

Dislipidemide tedavi hedefleri esasen klinik çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır. Çalışmaların çoğunda tedaviye yanıtın göstergesi olarak LDL-K düzeyi kullanılmıştır. Bu nedenle LDL-K dislipidemi tedavi stratejilerinin çoğunda tedavinin birinci hedefi olmuştur (9). Fakat son ACC/AHA (2013) kılavuzunda hedef LDL-K yerine hedef statin dozlarına dikkat çekilmiştir zira LDL-K veya HDL-K dışı kolesterol hedefleri için kanıtlar yetersiz ve son güncel çalışmalar LDL-K hedef alınarak değil statin dozları karşılaştırılarak yapılmıştır. Tedavide de LDL için varılması gereken bir değer verilmedi, bunun yerine çoğu endikasyonda yoğun statin tedavisi önerilerek LDL-K'de %50 düşürülme önerildi (8). Tablo 1'de yüksek-orta-düşük yoğunluk statin tedavi gruplaması yapılmıştır. KVH'den korunmada, statin dışı tedavilerin tek başına veya statinlere ek olarak KVH riskinde potansiyel risklerine göre kabul edilebilir risk azalmaları sağladığını gösteren kanıtlar yetersizdir. Dolayısıyla tedavide statinler altın standart tedavi olarak kullanılmaktadır.

Trigliseridler (TG), KVH risk faktörü olma konusunda tartışmalı da olsa son çalışmalar TG'den zengin lipoproteinlerin rolü gösterilmiştir (10). Tokluk TG düzeyleri KVH risk faktörü olma konusunda açlık TG düzeylerinden daha çok önem arz etmektedirler (11). TG düzeyleri 400 mg/dL ve fazla ise akut pankreatit riski artar. Bu durumda ilk adım HTG'nin olası nedenlerini düşünmek ve toplam KVH riskini değerlendirmektir. Birincil amaç toplam KVH risk düzeyine göre LDL-K hedefine ulaşmak olacaktır. LDL-K düzeyini düşürmeye ilişkin yadsınamaz kanıtlarla karşılaştırıl-

dığında yüksek TG düzeylerini düşürme orta derecede yarar sağlamaktadır (2).

Tablo 2'de ESC 2011 dislipidemi ve ACC/AHA 2013 kolesterol tedavi kılavuzlarının risk skorları, LDL-K için yaşam tarzı değişikliği ve/veya statin tedavisi başlama ve hedef değerler karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

KVH'leri önlemede beslenmenin rolü yaygın biçimde gözden geçirilmiştir. Diyetel faktörlerin doğrudan veya lipit düzeyleri, kan basıncı veya kan şekeri düzeyleri gibi risk faktörlerini etkileyerek aterogenezi etkileyebileceğine ilişkin güçlü kanıtlar mevcuttur (12).

Diyetteki doymuş ve trans yağ asidi miktarı arttıkça plazma LDK-K düzeyini arttırmaktadır (13). Çoklu doymamış yağ asitlerinin n-3 serisinin doğrudan kolesterolü düşürücü etkisi yoktur, ancak düzenli balık tüketimi plazma lipitlerinden bağımsız olarak KVH'lerin riskini azaltmaktadır (13,14). Diyetteki kolesterolle koroner arter hastalığı mortalitesi arasında, TK düzeylerinden kısmen bağımsız, pozitif bir ilişki bulunmaktadır (15). Diyetel karbonhidrat LDL-K'yı etkilemediğinden karbonhidrattan zengin besinler diyetdeki doymuş yağların yerine geçerek plazma lipit düzeyini olumsuz etkilemektedir. Baklagillerde, meyvelerde ve sebzelerde bulunan diyetel lif doğrudan kolesterolü düşürücü etki göstermektedir. Liflerden zengin karbonhidratlı besinler plazma LDL-K üzerinde düşürücü etki gösterip, doymuş yağ asitlerinin yerine kullanılabilir en uygun diyetel seçenektirler (13). Kilo verme, sadece çok şişman kişilerde önerilen bir yaşam tarzı değişikliğidir. Düzenli fiziksel egzersiz, plazma LDL-K konsantrasyonunu azaltıp, HDL-K düzeyini arttırmaktadır (16,17).

Tablo 1. Statin tedavi gruplaması

Yüksek - orta - düşük statin tedavi gruplaması		
Yüksek yoğunlukta statin tedavisi	Orta yoğunlukta statin tedavisi	Düşük yoğunlukta statin tedavisi
Günlük statin dozu LDL'yi ortalama yaklaşık \geq %50 düşürür.	Günlük statin dozu LDL'yi ortalama yaklaşık %30 - < %50 düşürür.	Günlük statin dozu LDL'yi ortalama yaklaşık < %30 düşürür.
Atorvastatin 80 mg (40 mg; 80 mg'ı tolere edemiyorsa)	Atorvastatin 10 (20)	Simvastatin 10
Rosuvastatin 20 (40) mg	Rosuvastatin 10 (5)	Pravastatin 10-20
	Simvastatin 20-40	Lovastatin 20
	Pravastatin 40 (80)	Fluvastatin 20-40
	Lovastatin 40	Pitavastatin 1
	Fluvastatin XL 80	
	Fluvastatin 2 x 40	
	Pitavastatin 2-4	

Tablo 2. ESC 2011 ve ACC/AHA lipid kılavuzlarının karşılaştırılması

ESC/EAS 2011.1 Dislipidemi Kılavuzu		ACC/AHA 2013 Kolesterol Tedavi Kılavuzu		
	LDL tedavi başla	LDL hedefi	Öneri düzeyi	
Çok yüksek risk veya total KV risk (SCORE) \geq %10	\geq 70	< 70 veya LDL'de \geq %50 \downarrow	Ila/A veya I/A	Yok I/A veya Ila/B
Çok yüksek risk veya total KV risk (SCORE) \geq %10, yaşam tarzı müdahalesi/ilaç düşün	< 70	-	Ila/A	\geq 190 I/B
Yüksek risk veya SCORE \geq %5 – < 10	\geq 100	< 100	Ila/A veya I/A	\geq 70 I/A
Yüksek risk veya SCORE \geq %5 – < 10, yaşam tarzı müdahalesi/ilaç düşün*	70 – < 100	-	Ila/A	\geq 70 I/A
Yüksek risk veya SCORE \geq %5 – < 10, yaşam tarzı müdahalesi/ilaç düşün	< 70	-	Ila/A	Öneri yok
SCORE \geq 1 – < 5, yaşam tarzı ile kontrol altına alınamıyorsa ilaç düşün	> 100	\leq 115	Ila/A veya I/A	-
SCORE < 1, LDL > 190, yaşam tarzı ile kontrol altına alınamıyorsa ilaç düşün	> 190	-	Ila/A	-

TEDAVİ SONRASI İZLEM

Statinlere başladıktan 6-10 hafta sonra tedaviye yanıt değerlendirilebilir. Yaşam tarzı değişikliklerine yanıt için daha uzun süre beklenebilir. Daha sonra standart uygulama olarak 6-12 ayda bir hasta kontrol edilir. Düzenli izlem aynı zamanda hastanın yaşam tarzı değişikliklerine uyumunu da arttırmaktadır (18).

Tedavi başlamadan önce olası başlama kontrendikasyonu veya dikkatli kullanılması gereken hasta tayini için başta keratin fosfokinaz (CK) ve ALT gibi kan testleri yapılması önerilmektedir. Tedavi altında olan hastaları da bilimsel bir kanıt olmasa bile 6-12 ay aralıklarla bu kan testleri ile olası bir toksisiteye karşı kontrol edilmelidir. Kas ağrıları veya güçsüzlüğü ile başvuran özellikle yaşlı hastalarda CK düzeyleri bakılmalı ve normalin üst sınırının (NÜS) beş katını geçmişse tedavi kesilmelidir. ALT NÜS'ün üç katını aşmışsa ön planda karaciğer yağlanması gibi durumlar düşünülmeli ve CK izlemi yapılmalıdır. Değerler sebat ederse tedavi kesilmeli ve normale döndükten sonra daha dikkatli bir şekilde tedaviye yeniden başlamak gerekir (2).

KAYNAKLAR

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158.
- World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: Available from: www.euro.who.int/Document/RC56/edoc08.
- De Sutter J, De Bacquer D, Kotseva K, Sans S, Pyorala K, Wood D, et al; EUROASPIRE II Study Group. Screening of family members of patients with premature coronary heart disease; results from the EUROASPIRE II family survey. *Eur Heart J* 2003;24:249-57.
- Conroy R, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 8; 350: 1495-504.
- Goff DC Jr, Lloyd-jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assesment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(Suppl 2): S49-S73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials *Lancet* 2010; 376: 1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boehholdt SM, et al; Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride - mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60545-4.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-16.
- Shaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 191-212.
- Lichtenstein AH. Thematic review series: patient-oriented research. Dietaryfat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein patterns. *J Lipid Res* 2006; 47: 1661-7.
- Connor WE, De Francesco CA, Connor SL. N-3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. *Ann NY Acad Sci* 1993; 683: 16-34.
- Shekelle RB, Stamler J. Dietary cholesterol and ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;1:1177-9.
- Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome-the optimal diet. *Br J Nutr* 2000; 83(Suppl 1): S143-S8.
- Myers J. Cardiology patient pages. Exercise and cardiovascular health. *Circulation* 2003;107:e2-5.
- Coodley GO, Jorgensen M, Kirschenbaum J, Sparks C, Zeigler L, Albertson BD. Lowering LDL cholesterol in adults: a prospective, community-based practice initiative. *Am J Med* 2008; 121: 604-10. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.02.031.