

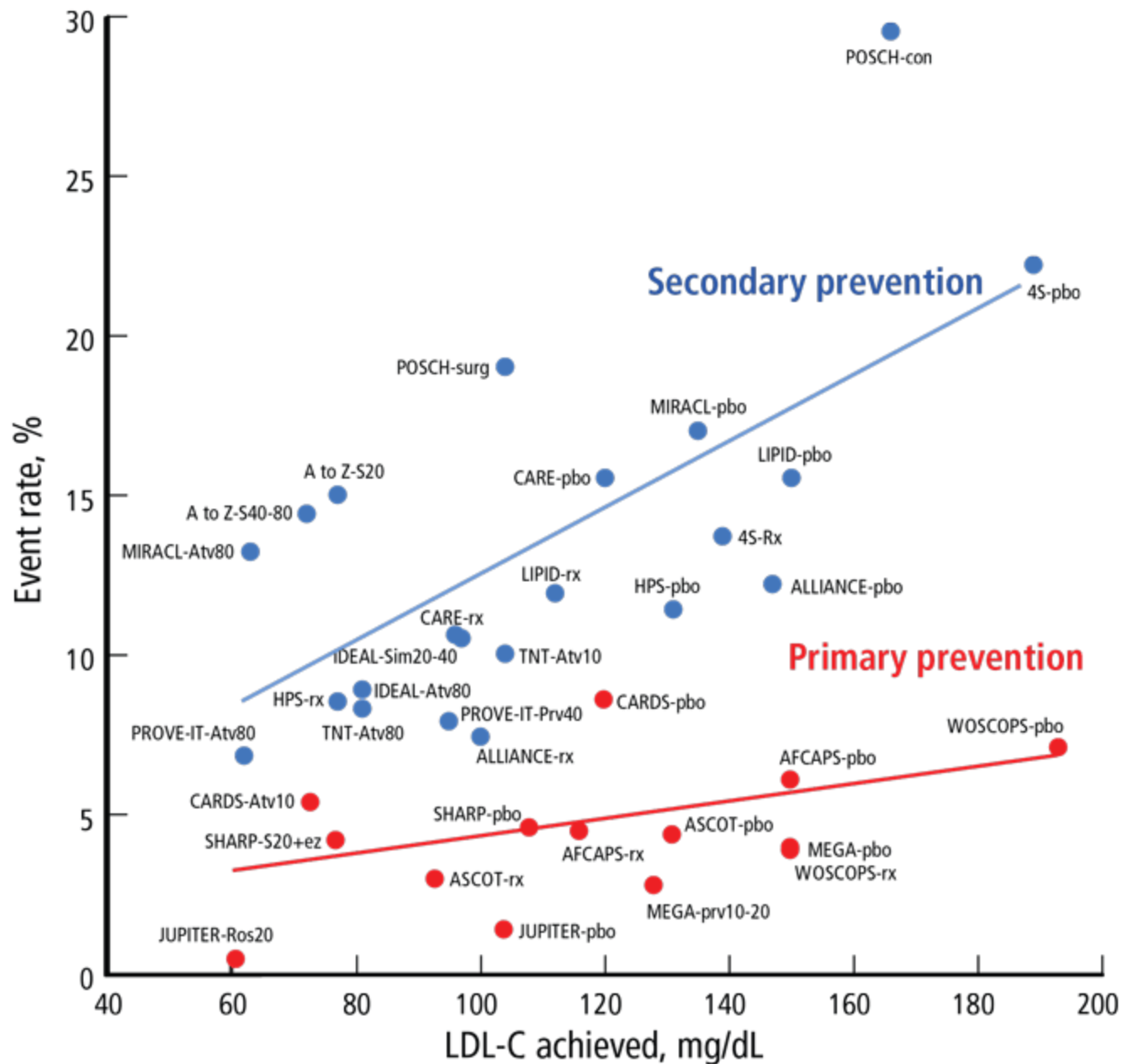
LİPİD HEDEFLERİNE NASIL ULAŞIRIZ

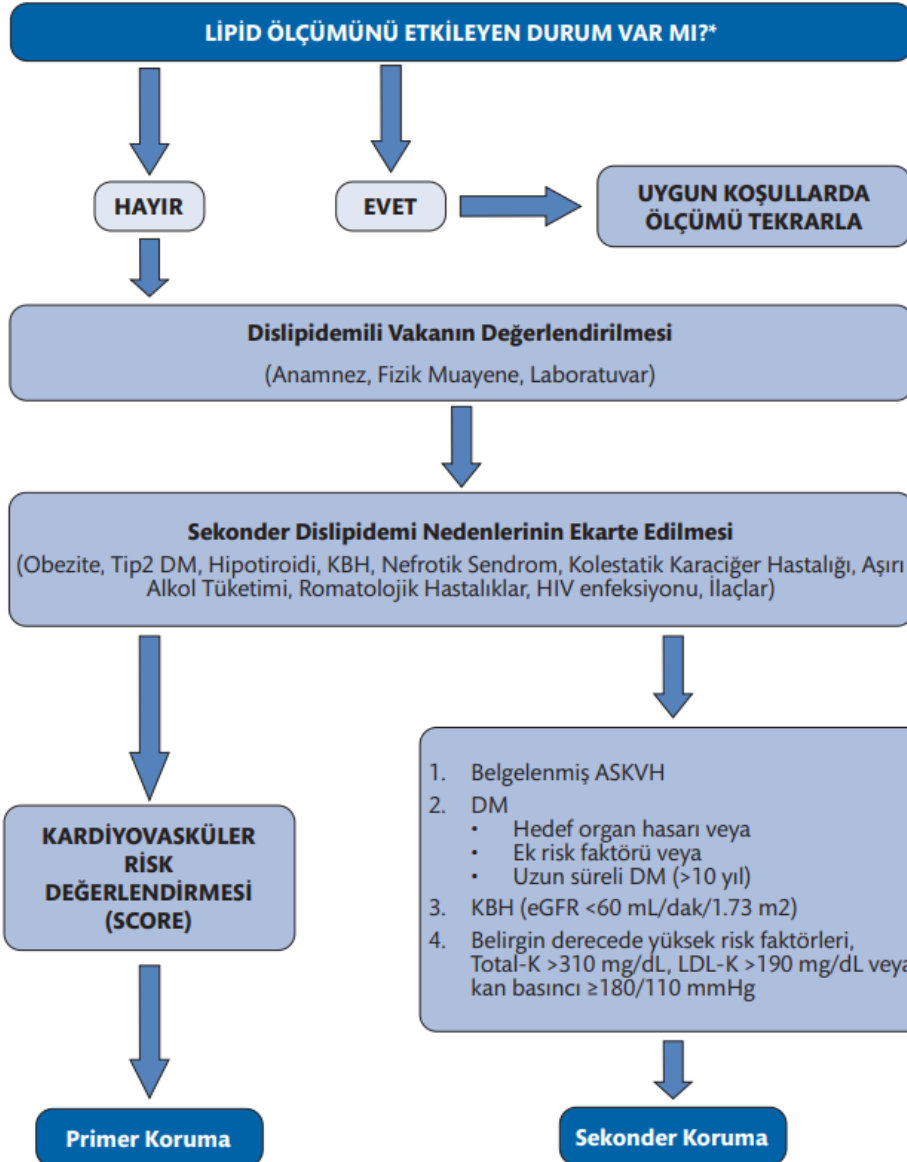


DOÇ DR SEYDAHMET AKIN
SBÜ KARTAL DR LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

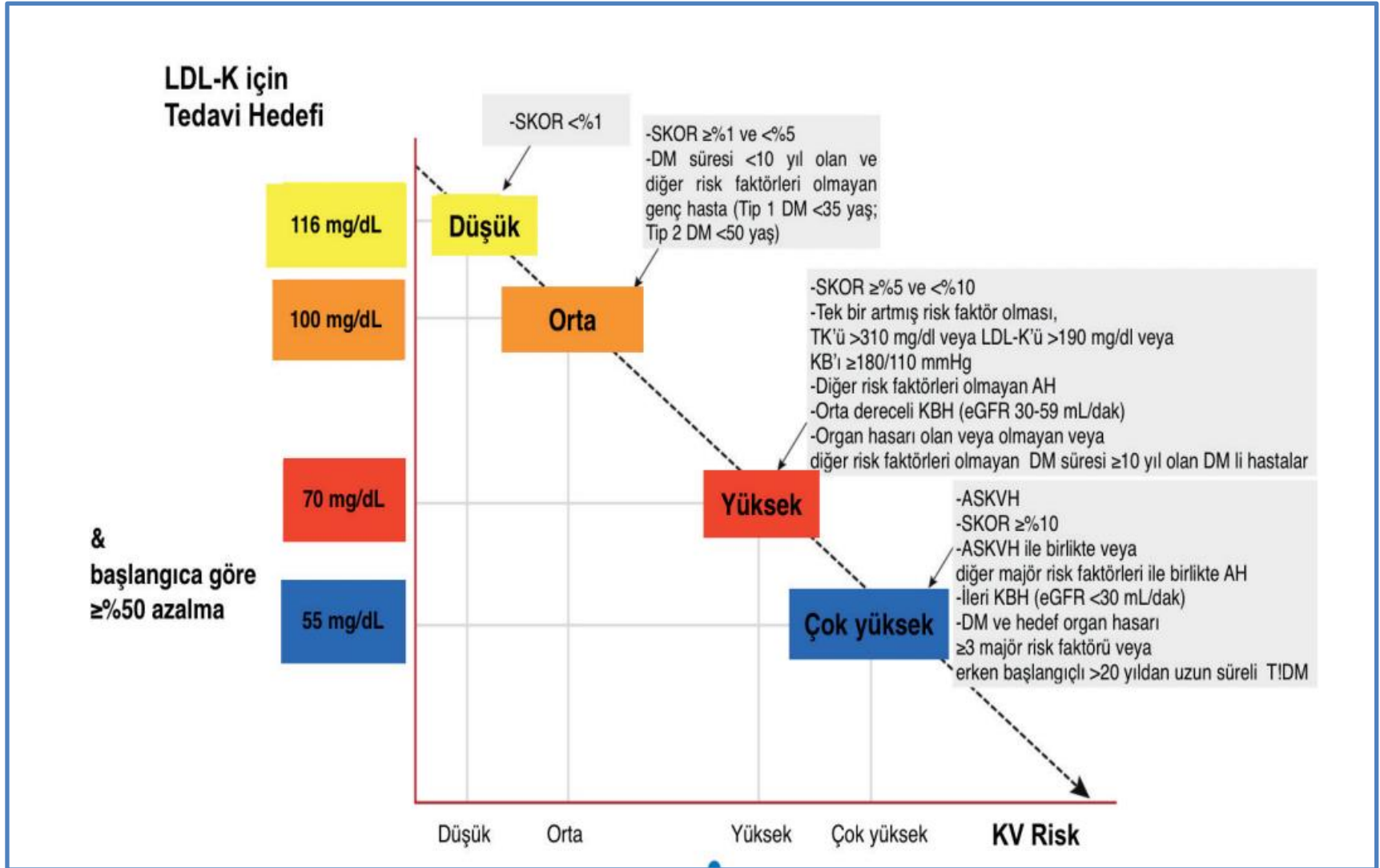


Önce hedefi net olarak belirlemek
Sonra en kestirme yolu arařtırmak
En uygun zaman, en dođru araç
Yola çıkmadan önce navigasyona son bir kez
bakmakta yarar var.





Total Kardiyovasküler Hastalık Risk Kategorisine Göre LDL-K Tedavi Hedefleri



SEKONDER NEDENLERİN ARAŞTIRILMASI

- Serum açlık glukozu,
- TSH, kreatinin (eGFR),
- Karaciğer fonksiyon testleri,
- Ürik asit ve safra yolu enzim düzeyleri
- Tam idrar analizi (proteinüri açısından)

PRİMER KORUNMA

- Geçirilmiş bir KVH ,KBY ve DM gibi bir hastalığı yokken gelecekte gelişebilecek KVO'ları önleme amacıyla tedavi
- Karar verilirken SCORE kullanılır ve yüksek KV risk taşıyanların saptanması hedeflenir

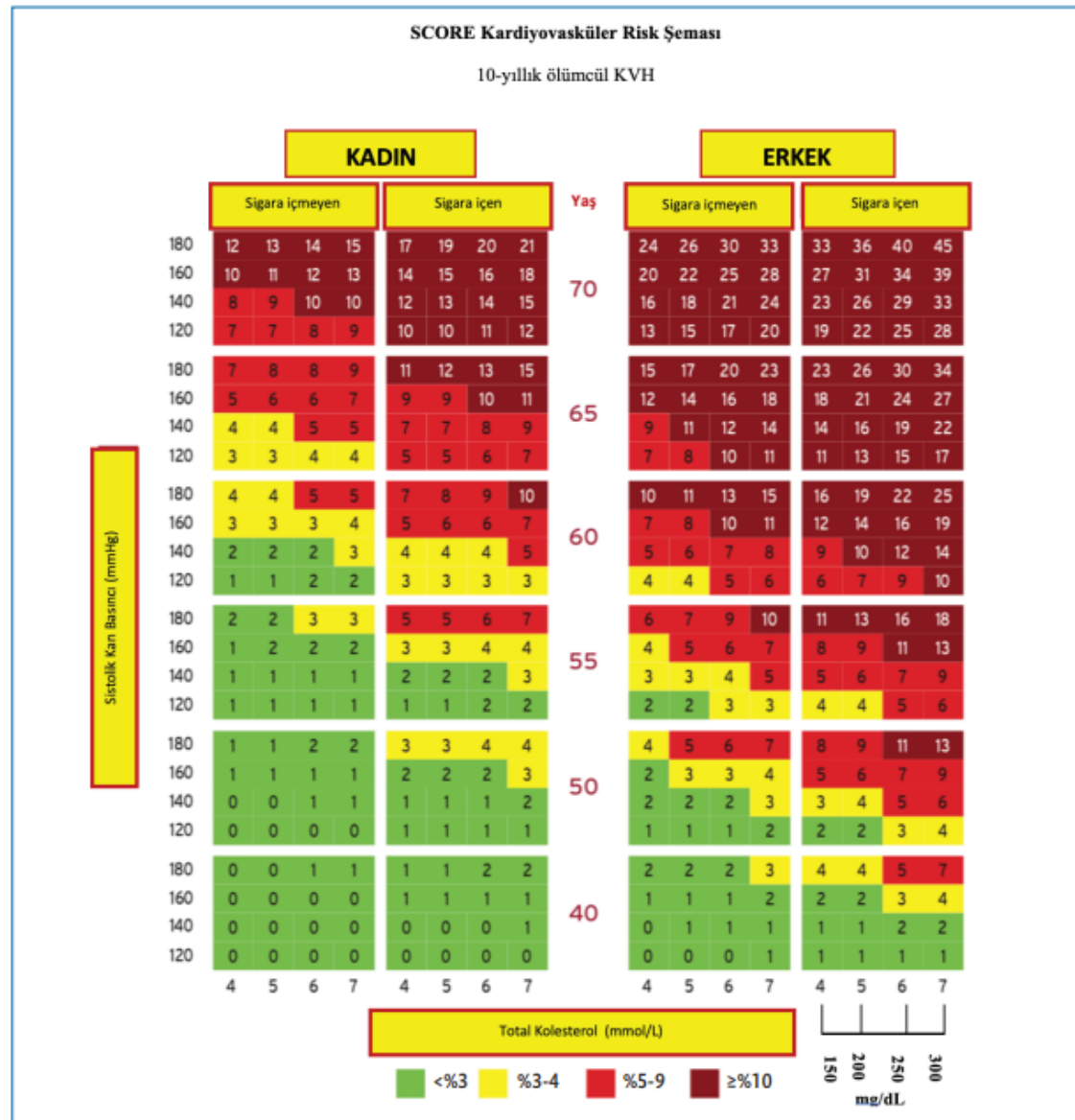
- Riski ne olursa olsun LDL-K ≥ 190 mg/dl olan bireyler
- SCORE riski >5 ve <10 olan LDL-K değeri ≥ 100 mg/dl olan bireyler
- SCORE riski $\geq 10\%$ olan ve LDL-K ≥ 70 mg/dl olan bireyler
- Diğer durumlar için öncelik yaşam tarzı değişikliğidir.

TG düzeyleri >500 mg/dl ise öncelikli hedef TG düzeylerini düşürmek..

SEKONDER KORUNMA

- ASKVH tanısı olanlar
- ASKVH risk eşdeğeri KBH ve DM hastalarının büyük kısmı
- KV risk sınıflamasına göre tedavi hedefi belirlenir.
- YTD önemlidir.

KV RİSK DEĞERLENDİRMESİ İÇİN SCORE



Yüksek riskli ülkelerde kadınlar ve erkekler için SCORE hesaplama şeması

TOTAL KV RİSK VE TEDAVİ ÖNCESİ LDL-K DÜZEYLERİNE GÖRE YAKLAŞIM STRATEJİLER

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

DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE HEDEFLER

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



FREDERİCSON SINIFLAMASINA GÖRE AİLESEL DİSLİPİDEMİLER

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

HETEROZİGOT AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİ

- Tüm ailesel dislipidemilerin genel sıklığı %5-8 arasında değişmektedir.
- Kesin veya muhtemel **heterozigot AH'i olan kişilerde KAH riskinin en az 10 kat arttığı** tahmin edilmektedir
- Tanı konulduktan sonra en kısa sürede statin başlatılmalıdır.
- Asemptomatik ASKH saptamak için görüntüleme önerilir.
- Hedef; ASKVH riski **çok yüksek ise** LDL-K değerinden %50'den fazla azalma, LDL-K < %55 mg/dl, **yüksek** olgularda ise %50 azalma ve LDL<%70mg/dl.
- Maksimum dozda statin ve ezetimibe rağmen hedeflere ulaşılamayan çok yüksek riskli AH hastalarında **PCSK-9 inhibitörlerinin** önerilmektedir.

HOMOZİGOT AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİ

- Nadir ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır.
- Erken ve ilerleyici KVH, yaygın ksantomlar ve yüksek Total-K (>500 mg/dL) ile karakterizedir.
- 20 yaşından önce ASKVH ve aort darlığı ve 30 yaşından önce ölüm
- Sıklığı 1/160.000–1/300.000..
- Kolesterol ilaçlarıyla ve mümkünse lipoprotein afereziyle tedavi edilmelidir.



NON HDL KOLESTEROL

LDL hedeflerine ulaşanlarda 2. hedef non-HDL-K..

Tüm pro-aterojenik apolipoprotein B içeren partiküller
KVH risk değerlendirilmesinde LDL-K'ya göre daha faydalı..

Non HDL-k hedefi LDL-K hedefinden 30 mg/dL daha fazladır.

Statin ile LDL-K kontrol altında, fakat TG yüksek (>150-499 mg/dL), bilinen ASKVH veya iki veya daha fazla RF varsa tedaviye 2x2 gr/gün ikosapent etil eklenmesi KV riski azaltabilir .

İkozapent etil yoksa fenofibrat akılcı olabilir (TG >200mg/dL ve HDL-K <40mg/ dL olan yüksek riskli olgular için).

SAĞLIKLI BESLENME ÖNERİLERİ

- Akdeniz tipi (DASH) beslenme KV sonuçlar üzerinde olumlu
- Meyve, sebze, tam tahıl, baklagiller, lifli gıdalarla beslenilmeli, alınan total kaloringin azaltılmalı ve işlenmiş gıdalardan kaçınılmalı
- KH ağırlıklı beslenme TG ve HDL-K üzerinde olumsuz , LDL-K üzerinde nötral etki
- Lif içeriği yüksek, yağ içeriği değiştirilmiş bir diyet önerilir
- **Fazla fruktoz alımı** da TG düzeylerini yükseltir.
- Trans yağlardan kaçınılmalı, doymuş yağlar total kaloringin %10 u olmalı
- Alınan enerjiningin %25-35 oranında yağa bağlı olmalı
- Orta şiddette egzersiz mutlaka önerilmeli

FONKSİYONEL GIDALAR

- **Fındık, baklagiller, meyve, sebzeler, tam tahıl, soya, balık** içeriklerindeki tokoferol, fitosteroller, lif, omega yağ asitleri, flavanoid, polifenollere bağlı olarak önemli lipid düşürücü etkilerine ek olarak vasküler hasarı azaltma, endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlik üzerinde olumlu etkiler gösterirler.
- **YTD ve farmakoterapiye ek olarak veya statin intoleransı olanlarda kullanılabilir.**

SİGARA-ALKOL

- **Sigara LDL-K, TG ve VLDL arttırır, HDL-K düzeyini düşürür.**
- 2007de yapılan bir çalışmada ASA , statin, antihipertansif ilaç kullanımı ve sigara bırakılması ASKVH gelişimini açısından maliyet-etkinlik açısından irdelenmiş ve **sigara bırakılmasının en maliyet-etkin yaklaşım olduğu tespit edilmiştir**
- Kronik **alkol** kullanımı koroner, periferal ve santral sinir sistemi arterlerinde ateroskleroza neden olur.
- Orta derecede tüketimi HDL-K düzeyini %5, apo A-I düzeyini %6, apolipoprotein A-II ve adiponektin düzeyini ise %7 arttırır, LDL-K seviyesini düşürür. TG seviyesini %25, homosistein düzeyini ise %46 arttırır. Obeziteye yol açabilir

STATİNLER

- **LDL DÜŞÜRMEDE İLK TERCİH**
- Doz LDL-K hedefine göre seçilmelidir.
- Atorvastatin ve rosuvastatin daha potent
- Fluvastatin daha az potent ancak ilaç etkileşimi en düşük
- Diğer ilaçlar ile ilaç etkileşim riski lovastatin ve simvastatin ile en yüksektir.
- Sitokrom P 450 3A4 ile güçlü etkileşen ilaç kullanımı zorunluysa, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin tercih edilmelidir.
- Statinler genellikle iyi tolere edilirler. En önemli yan etkileri **miyalji**
- **Semptom varsa CK ve ALT-AST-bilirubin bakılmalı, rutin takip önerilmez.**

Statin intoleransında myopati/rabdomiyoliz nedenleri dışlanmalı, sonrasında

- ilaç değişimi,
- gün atlayarak kullanım,
- statin dışı tedaviler ve
- ilaç dışı tedavi seçenekler

STATİNLERİN POTENSİ

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

Kolesterol Emilim İnhibitorleri

- İnce barsak fırçamsı yüzeyinde ve karaciğerde kolesterolun hücre içine alımından sorumlu NiemannPick C1-like protein ekspresyonunu inhibe ederek kolesterol emilimini bloke eder.
- **EZETİMİB** ile LDL-K düzeyinde %18.5 düşüş sağlar.
- Tek başına veya statin ile beraber LDL-K düşürür, HDL-K seviyesini artırır.
- **Statin kullanamayan / statin ile yeterli lipid düşüşü sağlanamayanlarda ikinci basamak tedavi olarak önerilebilir. (IMPROVE-IT)**
- Genellikle iyi tolere edilir.
- Yan etkiler: Karın ağrısı, ishal, karında şişkinlik ve yorgunluk

ÜLKEMİZDE MEVCUT

SAFRA ASİDİ BAĞLAYICILAR

Kolesevelam, kolestiramin ve kolestipol safra asitlerine bağlanarak enterohepatik döngüyü bozar, kolesterolün bağırsaktan emilimi engellenir.

- Safra asidinden yoksun kalan KC kendisi safra asidi sentezler ve böylece LDLR ekspresyonu artar. Bu da LDL-K düşüşüne yol açar.
- Gaz, kabızlık ve bulantı sık izlenen yan etkileridir.
- **Kolesevelam gebelikte kullanılabilir(bizde mevcut değil)**

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Tip 9 (PCSK9) İnhibitörleri

AH, yüksek LDL-C , erken vasküler hastalık ve tendon ksantomları ile karakterizedir. Bu durum Apo B100 veya PCSK9 genlerinin mutasyonlarından kaynaklanır.

Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9, karaciğerde yer alan ve vücudun kolesterol ihtiyacını regüle eden bir proteaz.

PCSK 9 rolü anlaşıldıktan sonra aktivitesinin azaltılması amaçlandı

ABD üç farmasötik ürün PCSK9 : alirocumab, evolocumab ve inclisiran.

Heterozigot AH ve homozigot AH'ı olan birçok hastada etkilidir.

Monoterapi veya statinle birlikte , LDL seviyelerini %50 ila %60 oranında azaltırlar.

SC kullanılır

FOURIER (evolocumab): KV güvenli.. olumlu

ODYSSEY (alirocumab): KV güvenli..olumlu

ELİMİZDEKİ EN GÜÇLÜ AJANLAR

TRİGLİSERİD YÜKSEKLİĞİ

- HTG olgularında YTD genellikle etkilidir
- **Kilo kontrolü, rafine şeker ve alkolden kaçınılması, aerobik egzersizlerde artış, TG düzeylerini arttıran ilaçlardan kaçınmak , iyi glisemik kontrol önemli**
- TG >500 mg/dL ise ilk önerilen fibratlardır. Amaç pankreatiti önlemek. Tedaviye niasin ve/veya omega-3 eklenmesi düşünülebilir.
- **Statin altında LDL-K kontrol altında fakat TG hafif-orta derecede yüksek ve bilinen ASKVH veya diğer kardiyak risk faktörleri olan diyabetlilerde ikosapent etil eklenebilir, ulaşamıyorsa fenofibrat**
- Multi organ yetmezliği, asidoz ve hipokalsemi ile seyreden HTG kaynaklı şiddetli pankreatit olgularında ise plazmaferez ..

FIBRATLAR

- Global aterojenik dislipidemi salgınında en önemli ilaç sınıfı..
- Statinler LDL'ye etkili ancak trigliserit veya HDL'e etkisi az
- LDL, total K, trigliseritler, Apo-B düşürmeye ve HDL artırmaya yardımcı
- Trigliseritleri %50 düşürür ve HDL'yi %5 ila %20 oranında artırır
- En sık görülen YE: AST ve ALT ve CPK'da seyrek görülen yükselmeler
- Genellikle statinlerle birlikte kullanılmamalıdır
- Gemfibrozil/ statin kombinasyonu önerilemez
- KBY de kreatinin takip, gerekirse doz azaltılmalı veya kesilmeli
- **ASKH da etkinliği tartışmalı ama non HDL-K düşürmek için gerekli**
- **Diyabetik retinopati yeni bir endikasyon**
- **Trig 500 \geq ilk tercih**

NIKOTINİK ASIT

- Nikotinik asit (niasin) HDL-K önemli ölçüde artırır, ancak statin kullananlarda sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmemiştir.
- Homozigot veya heterozigot AH de statinler ve ezetimibe kombinasyonu ile LDL'yi düşürmeye yardımcı olabilir, ancak sekonder korumada etkisiz
- Zor tolere edilen bir grup

Bempedoik asit

- Statinlerle aynı yolda kolesterol sentezini inhibe ederek etki eder ve KV hastalık risklerini azaltmada etkili
- Statin tedavisine rağmen ek LDL-C azaltımına ihtiyaç duyan hastalar için özel olarak etkilidir.
- Kılavuzlarda sıklıkla adı geçmektedir.
- Ülkemizde yok.

AFEREZ

- 3-6 ay süreyle statin ve ezetimib tedavisiyle yeterli LDL-K düşmesi sağlanamazsa , PCSK9 i de etkili olmazsa önce LDL aferezi, eğer yapılamıyorsa plazmaferez
- Hipertrigliseridemiye bağlı a. pankreatitte tedaviyle TG >1000 mg/dl ve şiddetli pankreatit bulguları varsa aferez
- Heterozigot AH ...2-3 haftada bir, homozigot AH.. ise 1-2 haftada bir
- Her uygulamada LDL-kolesterol %50-60 azaltılmalıdır.
- AH varsa LDL-aferezi veya plazmaferez ömür boyu
- Homozigot AH de mümkün olduğu kadar erken afereze başlanmalıdır
- **TEKNİK OLARAK ZOR, PAHALI..**

DİYABETİK HASTALARDA RİSK GRUPLARI

Çok yüksek riskli hastalar

- 10 yıllık KV risk $> \%10$
- ASKVH veya Evre 4 KBH, hedef organ hasarı (mikroalbuminuri,retinopati veya nöropati), çok sayıda RF veya 20 yılı geçmiş Tip1 DM
- LDL-K %50'den fazla düşürülmeli ve $<55\text{mg/dL}$ olmalıdır.
- Yüksek yoğunluklu statinler kullanılmalı

Yüksek riskli hastalar

- KV risk %5-10 arasındadır.
- Hedef organ hasarı yok, eGFR 30-60, DM süresi 10 yıl veya üzeri, veya ilave bir RF olanlar.
- LDL-K %50'den fazla düşürülmeli ve $<70\text{ mg/dL}$ olmalı
- Orta düzeyde etkili statinler kullanılabilir.

Orta düzeyde riskli hastalar

- 10 yıllık KV ölüm riski %1-5 arasındadır.
- Diyabet süresi <10 yıl ve başka RF olmayan genc hastalar (T1DM <35 yaş, T2DM <50 yaş).

DİYABETİK HASTALARDA KOLESTEROL

Diyabet süresi 10 yılın altında ve RF olmayan genç hastada LDL-K<100mg/dL ise YTD ile tedavi ..

BUNUN DIŞINDA KALAN TÜM HASTALARDA FARMAKOLOJİK YAKLAŞIM..

Tedavide yüksek veya orta etkili statin..

Tolere edilebilen en yüksek doz statine rağmen LDL-K hedeflerine ulaşamazsa kombinasyon tedavileri

Kombinasyonda ilk seçenek ezetimib olmalıdır.

Statin ve Ezetimib ile hedefe ulaşamadığında veya statin intoleransı varsa **PCSK-9 inhibitörleri** kullanılabilir

diyabet: statin

KADINLAR VE GEBELER

ASKH açısından yüksek riskli kadınlarda primer korumada statin

- Sekonder korumada endikasyonlar erkekler ile aynı
- Yüksek riskli hastalarda doğum kontrolü için östrojen preparatları ve postmenapozal HRT uygulanmamalıdır.
- Gebelikte kolesterol yaklaşık %30-50 , TG ise 3 kata kadar yükselebilir.
- **Gebelikte yüksek materyal kolesterol seviyeleri büyüme geriliği, preeklampsi, abortus gibi maternal ve fetal komplikasyon riskini artırmaktadır.**
- Gebelikte dislipidemi ve DM mevcutsa glisemik kontrolün sağlanması ile tedavi
- Gebelik ve laktasyonda **safrası asidi sekestranları** (emilmeyen) LDL-K'yi düşürmek için kullanılabilir, seçilmiş vakalarda **aferez** uygulanabilir.
- Maternal ve fetal komplikasyonlar uygun tarama ve iyi takip ile engellenebilir.

GEBELİK PLANLAYANLARDA 3 AY ÖNCESİ STATİN KESİLMELİ VE EMZİRME BİTENE DEK KULLANILMAMALIDIR.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

- KBY 'de s LDL ve böbrekte katabolize olan Lp(a)'nın oranı artar
- GFR azaldıkça LDL-K nin risk belirlemedeki güvenilirliği azalır
- Diyalize girenlerde KAH riskini belirlemek için LDL-K kullanılması önerilmez
- Statinler BFT iyileşme sağlar ve proteinüriyi azaltır
- Meta-analizler; **statinin major KVO, KVH ve tüm nedenlere bağlı ölüm ve inme insidansında önemli ölçüde azalma sağladığını göstermektedir.**
- Fibratların KV faydaları net değildir.
- Fluvastatin, atorvastatin ve pitavastatin tercih edilebilir.

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI

- Etkili en düşük doz
- Tedavi bireysel
- 3 ay sonra KCFT kontrolü
- ALT/AST 3 kattan fazla artış varsa statine ara verilmeli ya da doz azaltılmalı ve 1 ay sonra KCFT tekrarlanmalıdır. Normale dönmediyse sekonder sebepler araştırılmalı, tekrar planlanıyorsa yakın KCFT takibi
- Tedavide ALT, AST'de 3 kattan az artış ve bilirubin seviyesi normal, bulantı kusma yok ise tedaviye devam.. 1 ay sonra KCFT kontrol
- Pitavastatin, pravastatin ve atorvastatin, tercih edilebilir.

Statin hafif ve orta şiddette KC hastalığında güvenli

RENAL TRANSPLANTASYONLU HASTALAR

- Fluvastatin 40-80 mg ile yapılan çalışmada KVO ölüm sıklığının %35 oranında azaldığı gösterilmiştir
- **Risk durumuna göre** statin tedavisi düşünülebilir.
- Statin kontrendike ise ezetimib kullanılabilir
- CYP3A4 dışı CYP ile metabolize olan rosuvastatin, pitavastatin, fluvastatin, pravastatin kullanımı avantajlı olabilir
- Fibratlar serum siklosporin düzeyini düşürüp, miyopati riskini yükseltebilir.

ALT EKSTREMİTE ARTER HASTALIĞI VE KAROTİS ARTER HASTALIĞI

- Statin ve gerektiğinde ezetimib, PCSK-9 inhibitörleri ile LDL-K seviyesinde %50 azalma ve ≤ 70 mg/dL tutulması hedeflenmelidir.
- Ancak genç ve/veya eşlik eden T2DM, HT olanlar, yüksek riskli hastalarda hedef LDL-K ≤ 55 mg/dl

KALP YETMEZLİĞİ VE KAPAK HASTALIKLARI

KKY'li hastalarda statin ile ASKVH nedenli ölüm ve inme insidansında azalma sağlanamamıştır . **Başka bir nedene bağlı statin endikasyonu yoksa statin önerilmez**, eğer KKY tanısı bulunduğu statin alıyorsa devam edilebilir.

Kapak hastalıklarında da aynı şekilde eşlik eden KAH veya başka bir endikasyon yoksa, **statin tedavisi önerilmez**

