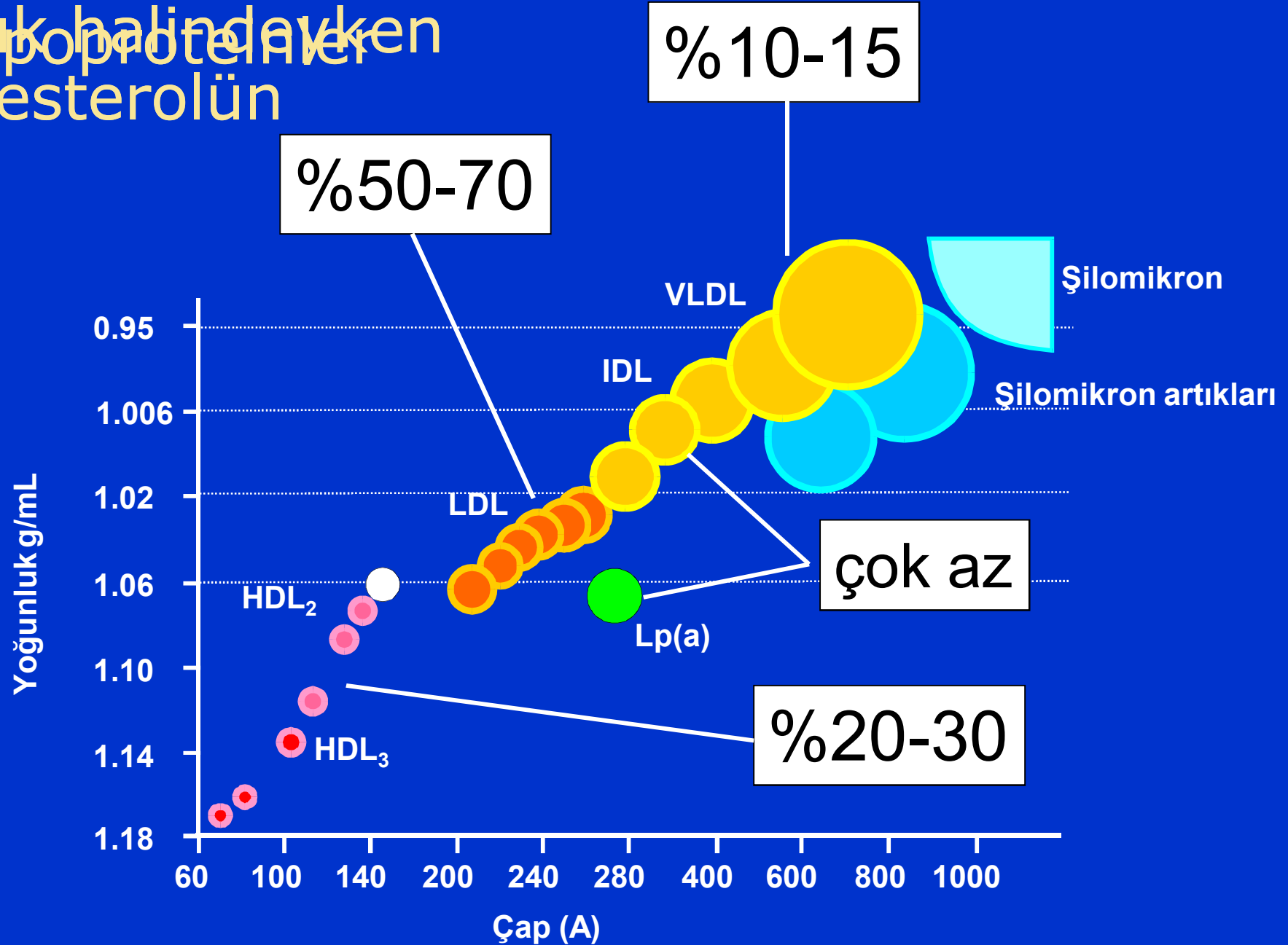




Dislipidemide temel kavramlara pratik yaklaşımlar

Dr. Sadi GÜLEÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Açık haldeyken lipoproteinlerin kolesterolün



TG, VLDL ve Şilomikron

- Trigliserid'in tama yakını VLDL'de (açlık)

- Şilomikronlar yağlı yemeği takiben geçici bir süreyle kanda bulunurlar ve 12 saat içinde tamamen temizlenirler

TG'den çok zengindirler ve postprandial hiperTG'den sorumludurlar.

- Genelde total kolesterole bir katkıları yoktur.

Total kolesterol ve LDL'yi artıran sebepler

- Hipotiroidi
- Nefroz
- Disgammaglobulinemi (SLE, multiple miyeloma)
- Progestin veya anabolik steroidler
- Tıkayıcı KC hastalığı (anormal yapıda lipoproteinler-primer biliyer siroz)

Trigliserid ve VLDL'yi artıran sebepler

- KBY
- Tip 2 DM
- Antihipertansif ilaçlar (tiyazid DÜ,ve Beta bloker)
- Aşırı alkol alımı
- Kortikosteroid tedavisi (veya aşırı stres durumu)
- Oral östrojen preparatları, oral kontraseptifler, gebelik
- Hipotiroidi

Lipid ölçümünde nelere dikkat etmeli ?

- 12 saatlik açlık sonrası ölçüm yapılmalı
- Çoğu yerde direkt LDL ölçümü yapılmıyor

The Friedewald Denklemi

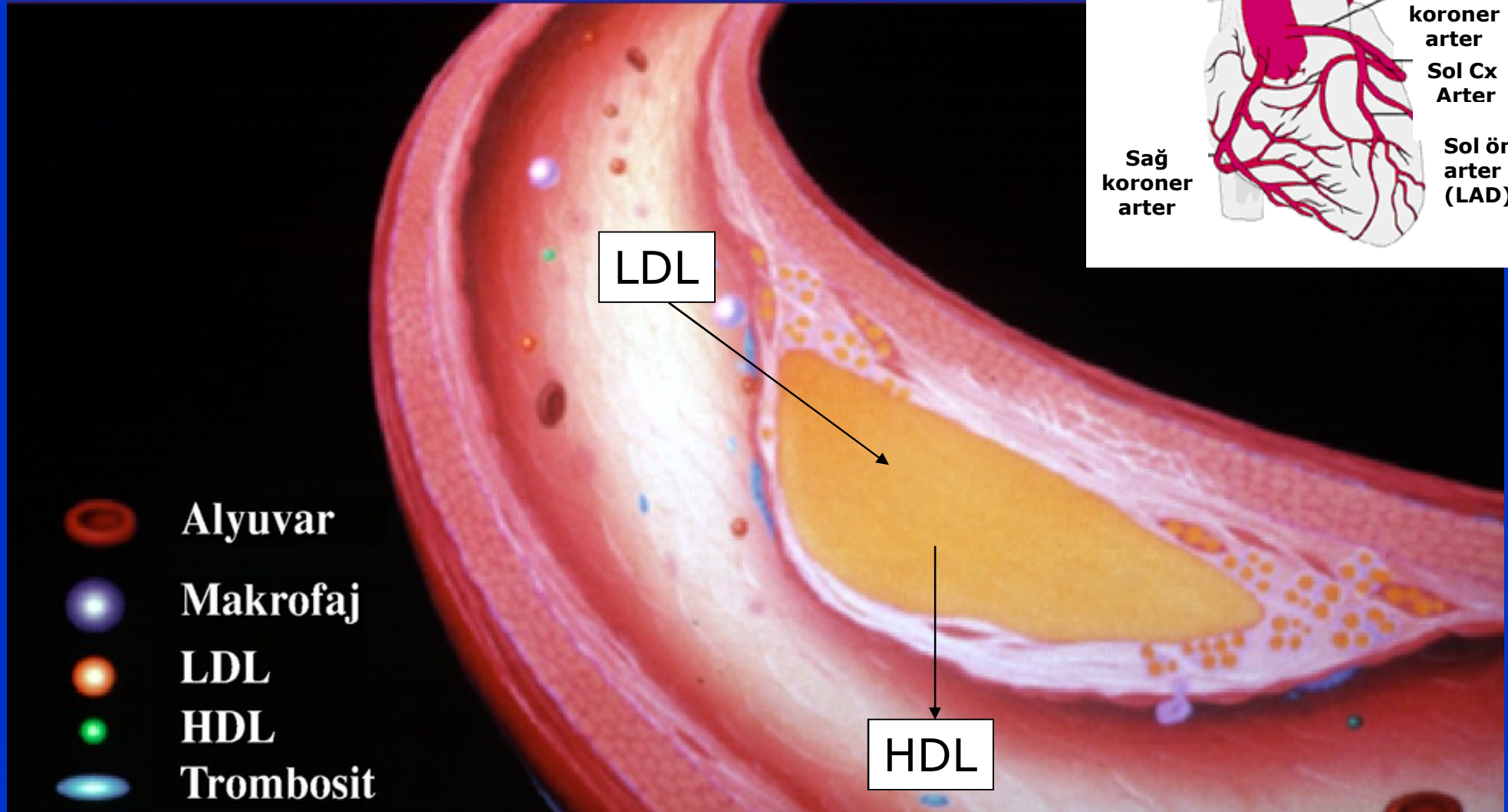
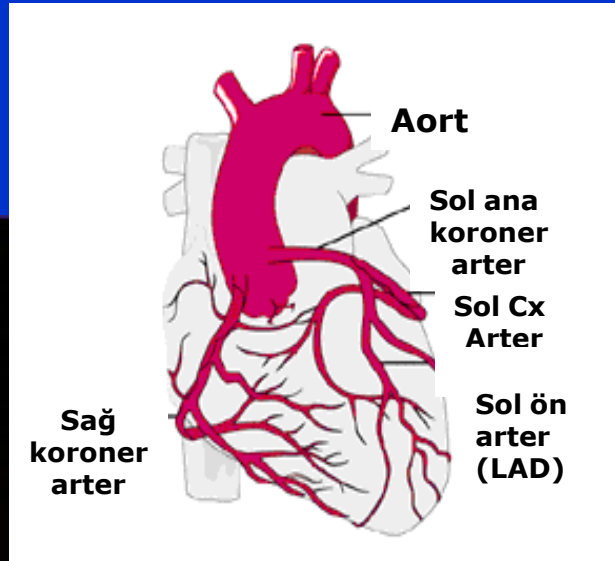
$$[\text{LDL-kol}] = [\text{Total kol}] - [\text{HDL-kol}] - ([\text{TG}]/5)$$

Şilomikron varsa

TG > 400 mg/dl ise

Tip III hiperlipoproteinemi varsa


LDL, HDL ve ateroskleroz...



INTER-HEART çalışması: Mİ için risk faktörleri

Risk Faktörü

**Düzeltilmiş Risk Oranı
(Odds Ratio)**



Sigara	2.87 (2.58 - 3.19)
Diyabet	2.37 (2.07 - 2.71)
Hipertansiyon	1.91 (1.74 - 2.10)
Abdominal obezite	1.62 (1.45 - 1.80)
Psikososyal stres	2.67 (2.21 - 3.22)
Günlük sebze/meyve yeme	0.70 (0.62 - 0.79)
Egzersiz	0.86 (0.76 - 0.97)
Alkol kullanımı	0.91 (0.82 - 1.02)

Günlük pratikte nelerle uğraşıyoruz ?

- LDL kolesterolü düşürmek
- Trigliseridi düşürmek
- HDL'yi yükseltmek

LDL kolesterölü kimde, ne kadar düşürelim?

LDL: 130

Hale, 55

Aynen
devam et

LDL: 130

Jale, 55

Diyet yap
3 ay sonra gel

LDL: 130

Lale, 55

Statin
başlayalım

Risk durumuna göre farklı LDL hedefleri

Çok yüksek risk *	< 70 mg/dl
Yüksek risk (KVH veya DM)	< 100 mg/dl
Orta risk (2-3 RF)	< 130 mg/dl
Düşük risk (0-1 RF)	< 160 mg/dl

* KAH+DM veya KAH + MetSend veya Akut koroner sendrom veya KAH + kontrolsüz çok sayıda risk faktörü (4-5)

LDL kolesterolu kimde, ne kadar dusuorelim ?

LDL: 130

Hale, 55

Aynen
devam et

Risk
faktoru yok
(Dusuk)

LDL: 130

Jale, 55

Diyet yap
3 ay sonra gel

Sigara (+)
Kolesterol (+)
(Orta)

LDL: 130

Lale, 55

Statin
baslayalim

Koroner
stent
(Yuksek)

Statin başlamadan önce

- LDL: 150 → 3XNÜS
- ALT: 48* (7-35) AST: 41* (13-35)
- CK: 187* (26-174) → 10XNÜS

1. Hedef LDL kaç ? Diyabet (<100 mg/dl)

2. Kontrendikasyon var mı ?

Hangi statini, hangi dozda verelim ?

- LDL: 150; hedef <100 mg/dl
%35 civarı düşürmek lazım (97.5)

% 35 düşüş için gerekli statin dozları

- Pravastatin 40 mg (%30)
- Fluvastatin XL (80 mg) (%38)
- Simvastatin 20-40 mg
- Atorvastatin 10-20 mg
- Rosuvastatin 5-10 mg
- Simvastatin/Eze 20/10

Hangi statini, hangi dozda verelim ?

- LDL: 150; hedef <100 mg/dl

- 10 mg simvastatin verdik

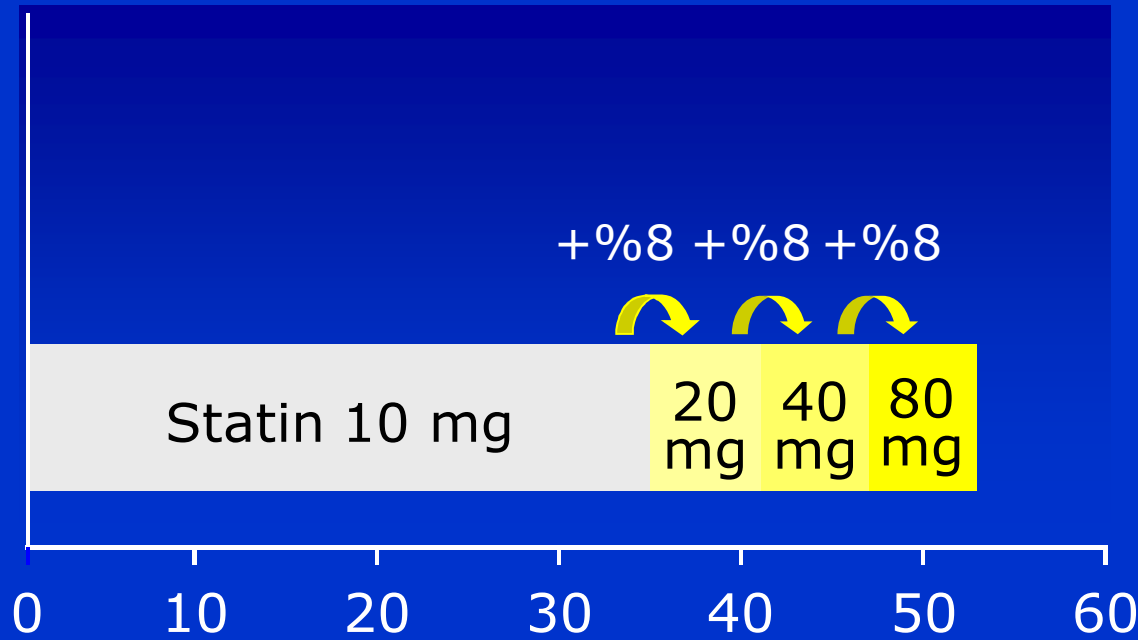
- 2-3 ay sonra kontrol

- LDL: 110

20 mg yeter mi?

- ALT: 43* (48) AST: 44* (41)

Doz artışına LDL yanıtı "8'ler kuralı"



LDL'deki azalma yüzdesi

20 mg

$$110 - \%8 = 101.2$$

40 mg

$$110 - \%16 = 92.4$$

Simvastatin 40

**Senede 1
Lipid, ALT, AST**

Yüksek dozla başlanabilir mi?

- Pravastatin 40 mg
- Fluvastatin XL (80 mg)
- Simvastatin 40 mg
- Atorvastatin 40 mg
- Rosuvastatin 10 mg
- Simvastatin 20 /Ezetimib 10 kombinasyonu

Tek tablet ile >%50 LDL düşüşü sağlamak mümkün mü?

- Atorvastatin 80 mg
- Rosuvastatin 20 mg
- Simvastatin 20 /Ezetimib 10 kombinasyonu

LDL: 150

Baypas+diyabet

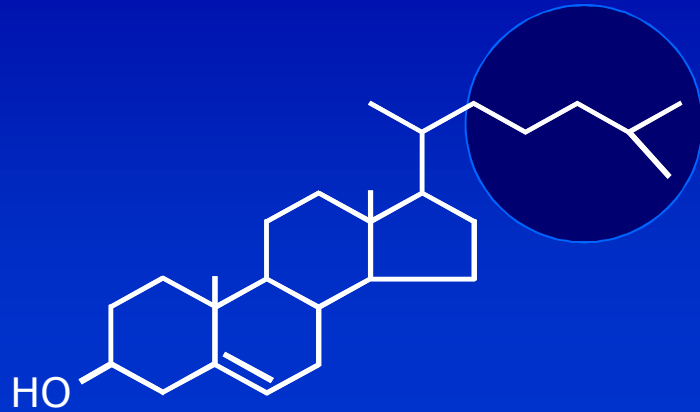
Hedef <70

Statinle hedefe ulaşamazsak

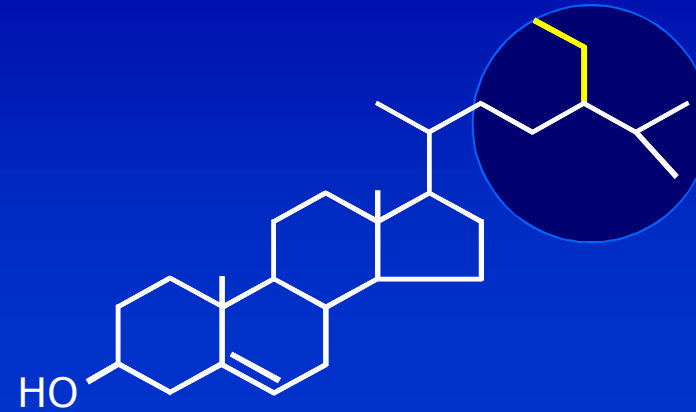
- Ezetimib (Ekstra %20-22 düşüş)
- Bitkisel steroller

Bitkisel steroller

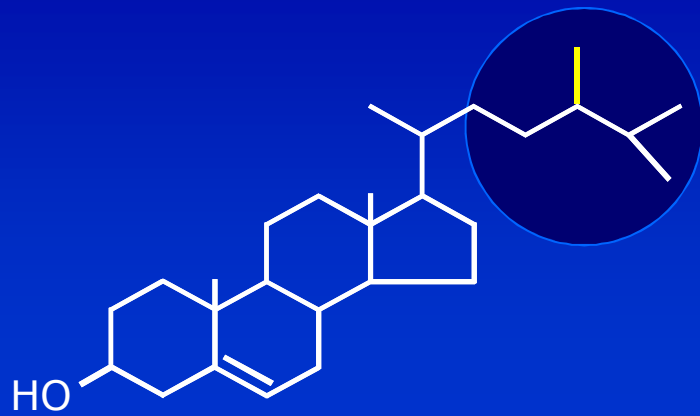
Kolesterol



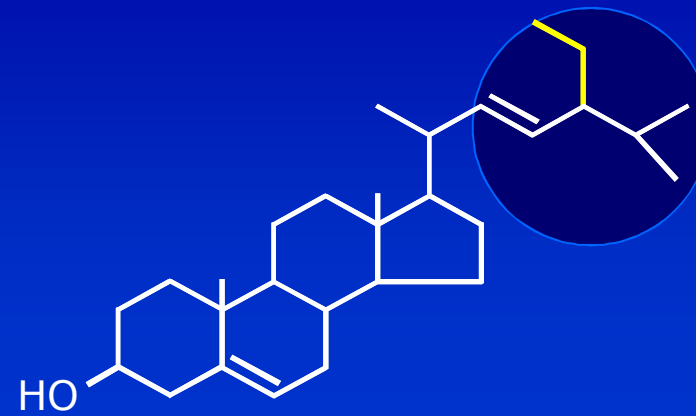
Sitosterol



Campesterol



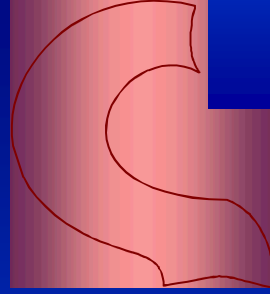
Stigmasterol



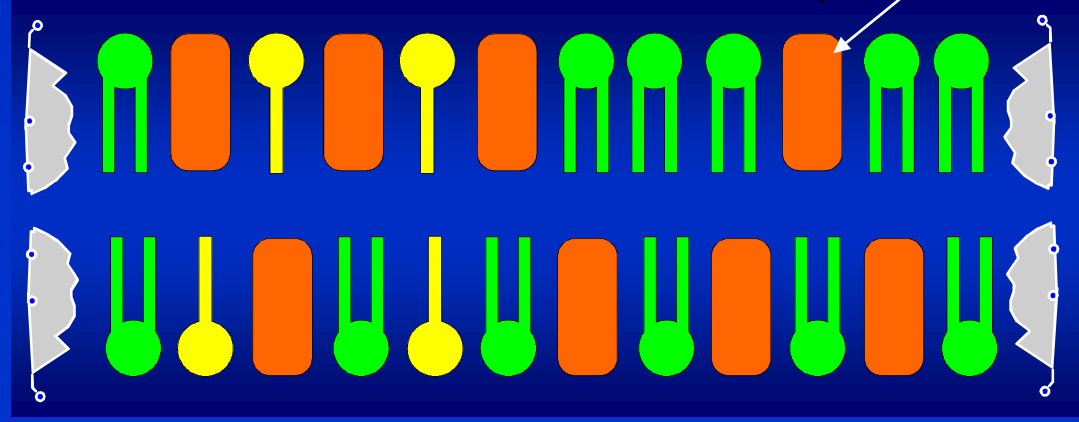
Beslenmeyle alınan kolesterol

kolesterol

Plant sterol



sterol



bilayer miçel

Bitkisel steroller: *püf noktaları*

- Günde 2-2.5 gr sterol /stanol (sature sterol)
- Esterifiye olabilmek için margarin, yoğurt v.b
- LDL'de yaklaşık %10 azalma
- Yağda eriyen antioksidan vitamin düzeyinde azalma (beta karoten, alfa tokoferol)
- Mortalite/morbidite data yok (gerekli mi?)
- İlaçlara alternatif değil/desteklenmiş YBD

Agresif tedavi ne demek ?

- Statin ile LDL değeri ~~90~~ ulaşılmıyorsa ilaazda ~~ilave~~ ilave ilaç kullanmak eldeki tüm imkanları kullanmak.

- LDL: 90 mg/dl • Hedef <70 mg/dl

- LDL: 190 mg/dl • Hedef <70 mg/dl

En potent statinin en yüksek dozu + ezetimib

Statinlere tolerans gelişir mi ?

- Barsaktan emilimin artma teorisi
- 5 yıllık takip çalışmalarında böyle bir bulgu yok.

Statini kesince rebound olur mu?

- Hayır!

Çok düşük kolesterolün (<70 mg/dl) zararı yok mu?

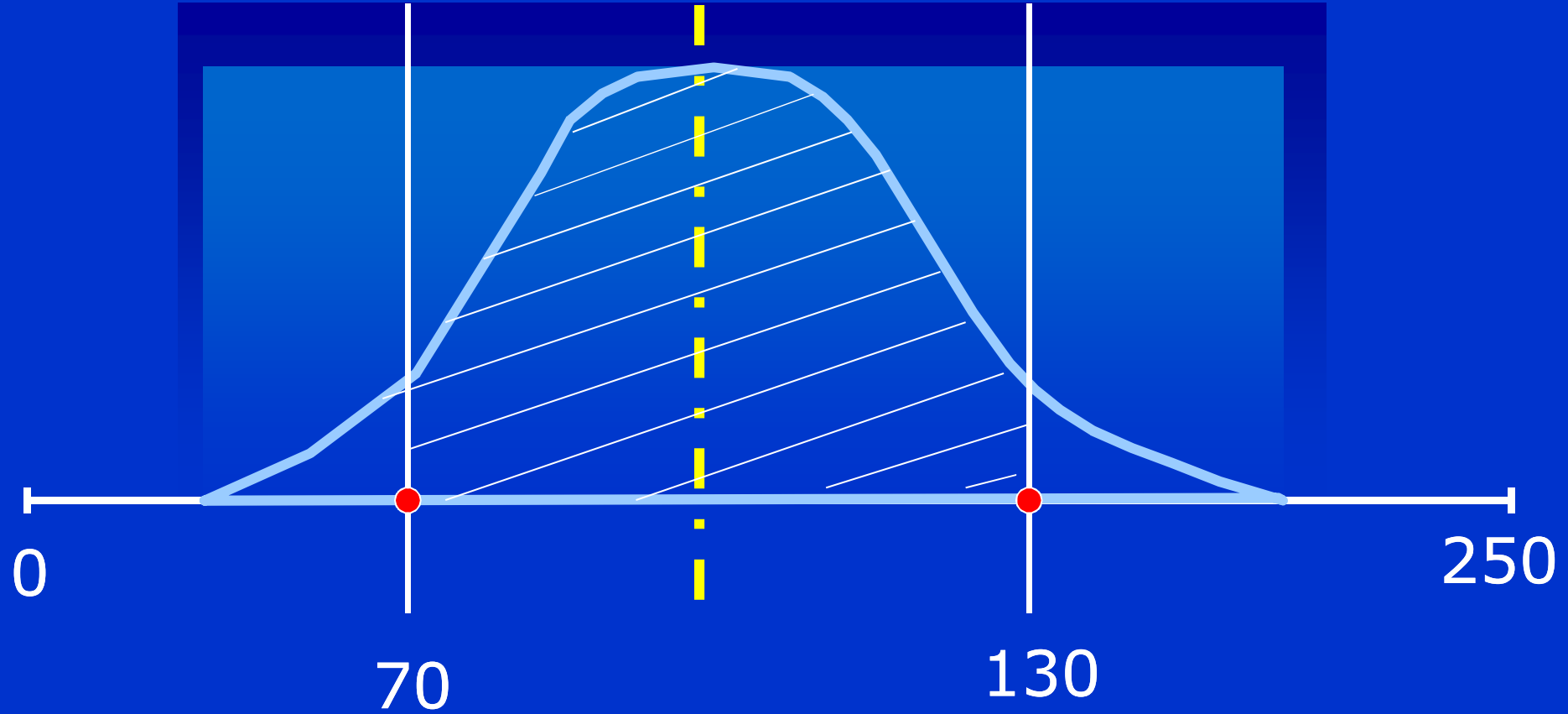
- Hücre membranının yapı taşı
- Steroid sentezinde önemli
- Safra asit/tuzunun prekürsörü
- Vitamin D prekürsörü

• **Kolesterole ihtiyacımız var**

Normal LDL düzeyi

LDL: 70-130 mg/dl

(n) sağlıklı insan



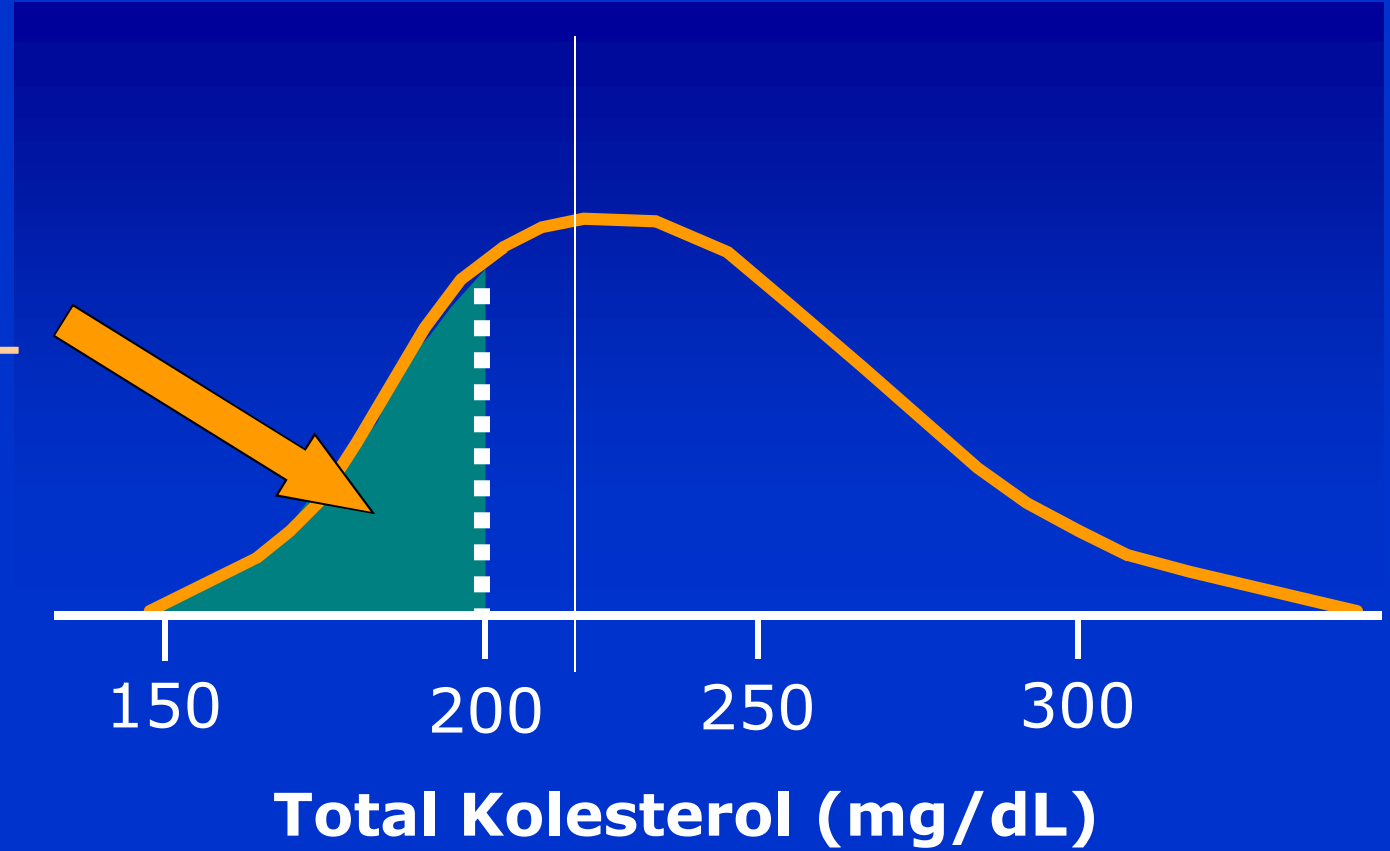
70-130 gerçekten normal mi?

- Yeryüzünde LDL kolesterolü >80 olan tek memeli insan
- Yeni doğanların LDL kolesterolü 30
- Avcı-toplayıcı yaşam süren yerlilerde LDL: 50-70 arasında ve bunlarda ateroskleroz gözlenmiyor

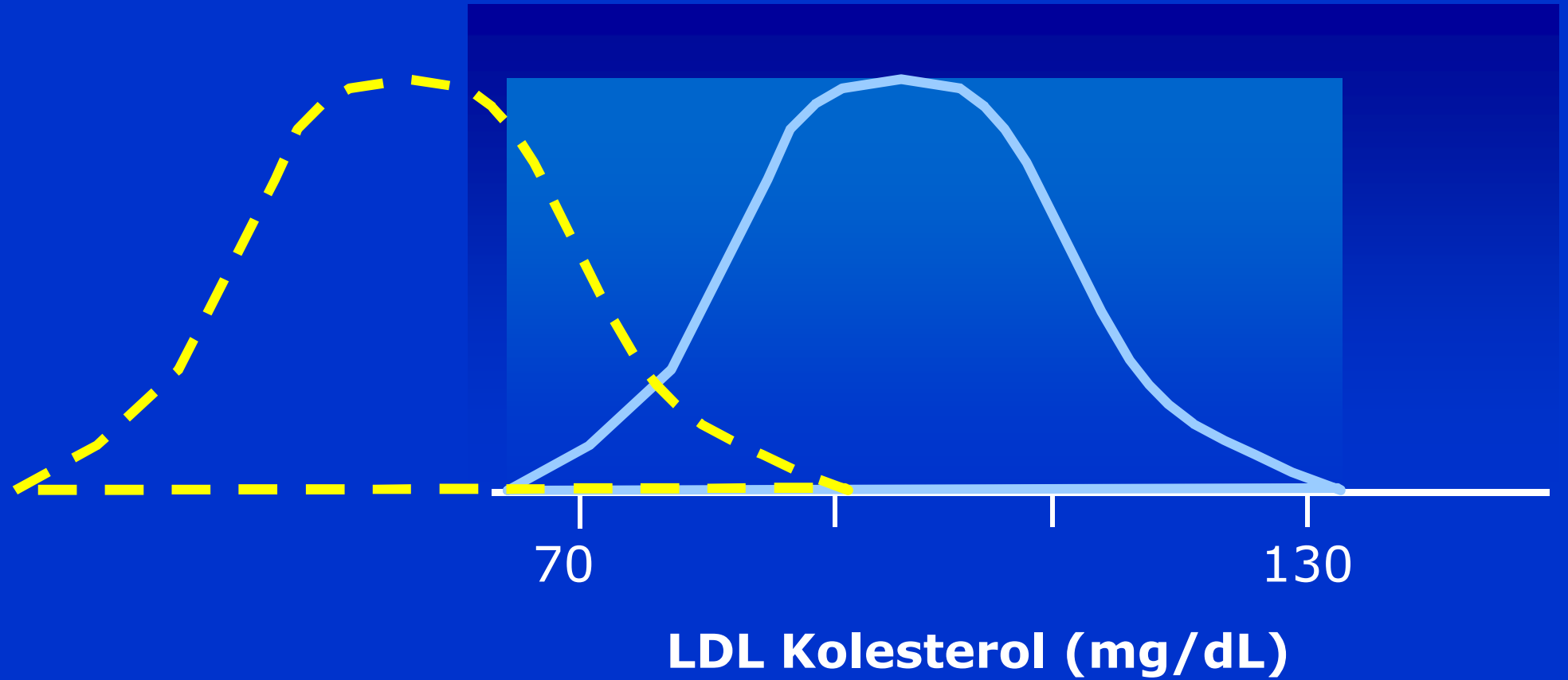
Normal düzeye rağmen ...

Framingham Heart Study—26-Yıllık Takip

KAH gelişimi
%35 oranında
TK < 200 mg/dL
olanlarda
gözlenmiş



“Normal” zannettiğımız kolesterol değerleri maalesef “normal” değil.



Statinleri ne kadar süreyle kullanalım ?

- Ömür boyu...

Hedefe ulaştıktan sonra dozu azaltalım mı ?

- Hayır!
- LDL: 92.4 simvastatin 40 mg
- LDL: 101.2 simvastatin 20 mg

Trigliserid yüksekliği

- >150 değeri yüksek kabul ediliyor
- Fibratlar (%20-50)
- Statinlerin etkisi doz bağımlı (%7-30)
- Omega-3 (4 gr) (%25-30)

Örnek vaka

- Koroner arter hastası (LDL hedefi <100)
- LDL:130
- Trigliserid: 400 mg/dl

Tedavi (?)

Karışık tip dislipidemi tedavi algoritmi

BASAMAK

1

LDL-K hedefine ulaş (statin)

BASAMAK

2

Non-HDL-K hedefine ulaş

$$\begin{aligned}\text{Non-HDL} &= \text{T.KoI} - \text{HDL} \\ &= \text{LDL} + \text{TG}/5\end{aligned}$$

LDL hedefi + 30

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486-2497.

Örnek

- Koroner arter hastası (LDL hedefi <100)
- LDL:130 • Trigliserid: 400 mg/dl

Yüksek doz statin

LDL: 70 TG: 300

Non-HDL: $LDL+TG/5 (80+300/5)= 140$

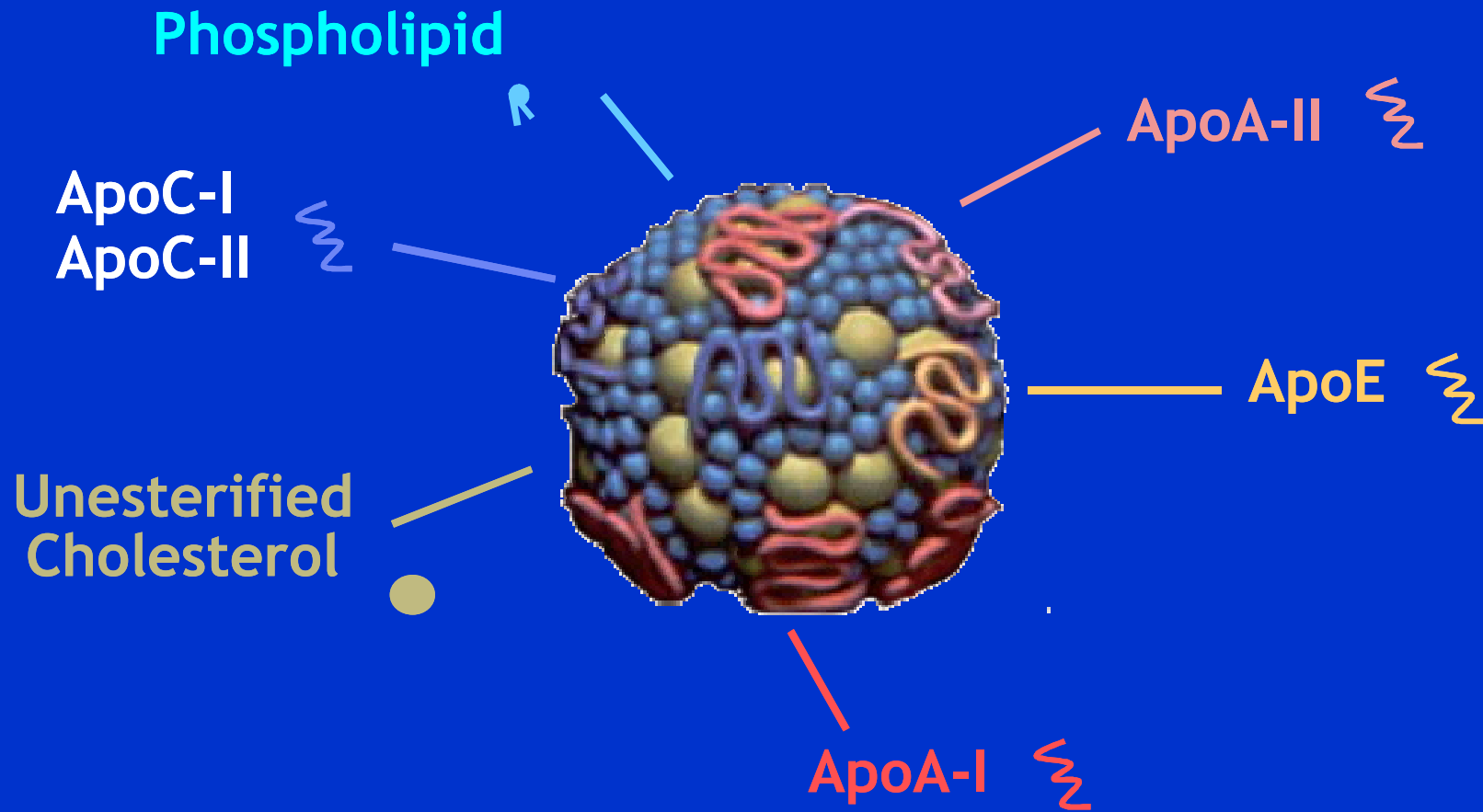
Tedavi (?)

Örnek

- Sağlıklı 55 y, erkek, RF yok
- LDL: 120 • HDL:48
- **Trigliserid: 580**

Tedavi (?)

Peki ya HDL?



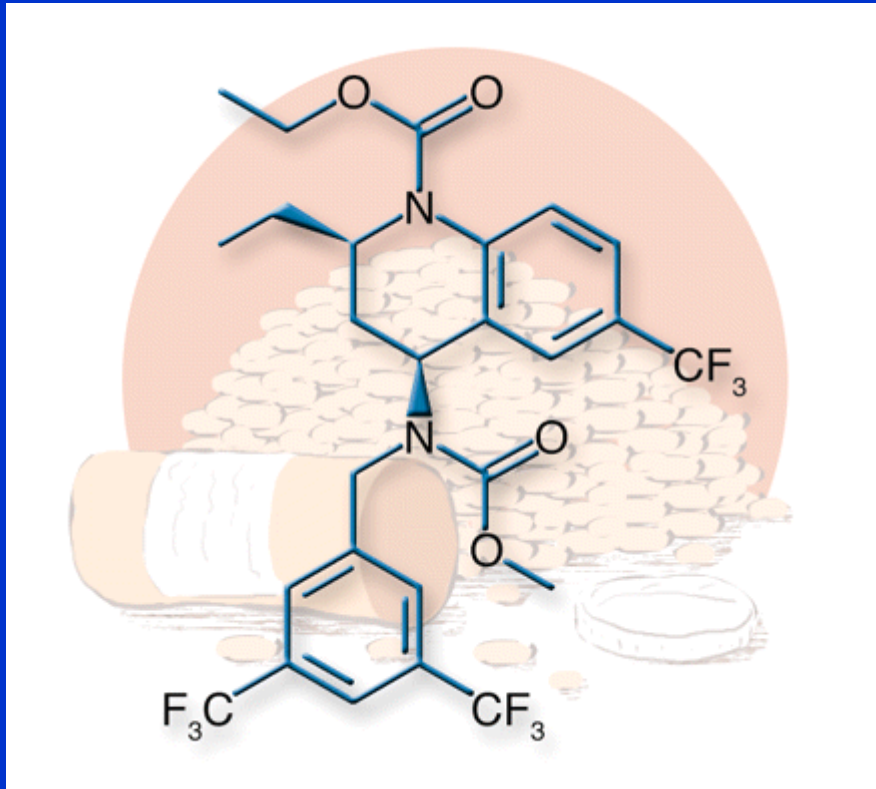
HDL nasıl yükseltilir ?

- Egzersiz
- Az derecede alkol
- Sigaranın bırakılması

- İlaçların etkisi sınırlı

Beklenen ilaç:

HDL'de %50-100 artış



CETP inhibitörü

Torcetrapib

Beklenmeyen sonuç:
mortalitede artış

Atorvastatin + Torcetrapib, n=7500

Atorvastatin + Plasebo, n=7500

HDL fonksiyonu ?

Özetlersek

- Dislipidemi tedavisi hemen tamamen LDL üzerine kurulu
- Risk arttıkça LDL hedefi küçülüyor.
- <70 gibi hedeflerin konulması statinleri yüksek doz veya kombine kullanma gereğini ortaya çıkarıyor

Özetlersek

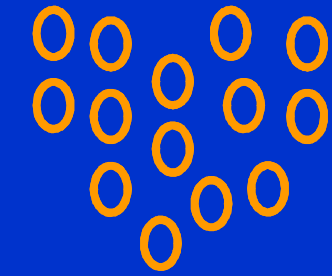
- Trigliserid yüksekliği >500 olmadıkça öncelikli tedavi hedefi değil
- LDL hedefine ulaşıldıktan sonra TG değil, Non HDL kolesterol hedefine ulaşılmalı
- HDL'yi yükseltecek etkin bir ilaç mevcut değil

-Bitti-

MetSend'de Lipid Profili: *aterojenik dislipidemi*

	MetSend	Tip 2 DM
Trigliserid	↑	↑↑
HDL-K	↓	↓↓
LDL-K	↔	↔
kyLDL-K	↑	↑↑
Apo B	↑	↑↑

Trigliserid ve Apo B neden artar ?



↑SYA

Karaciğer

↑ TG

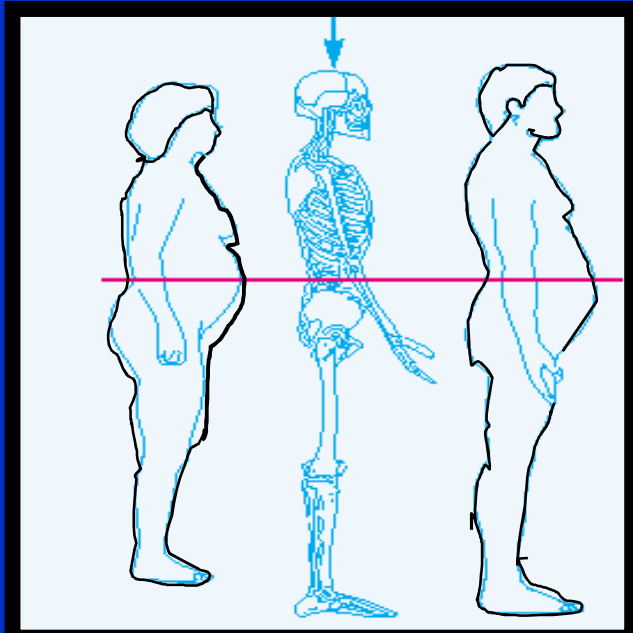
Kolesterol esteri

↑ TG

↑ Apo B

İnsüline dirençli

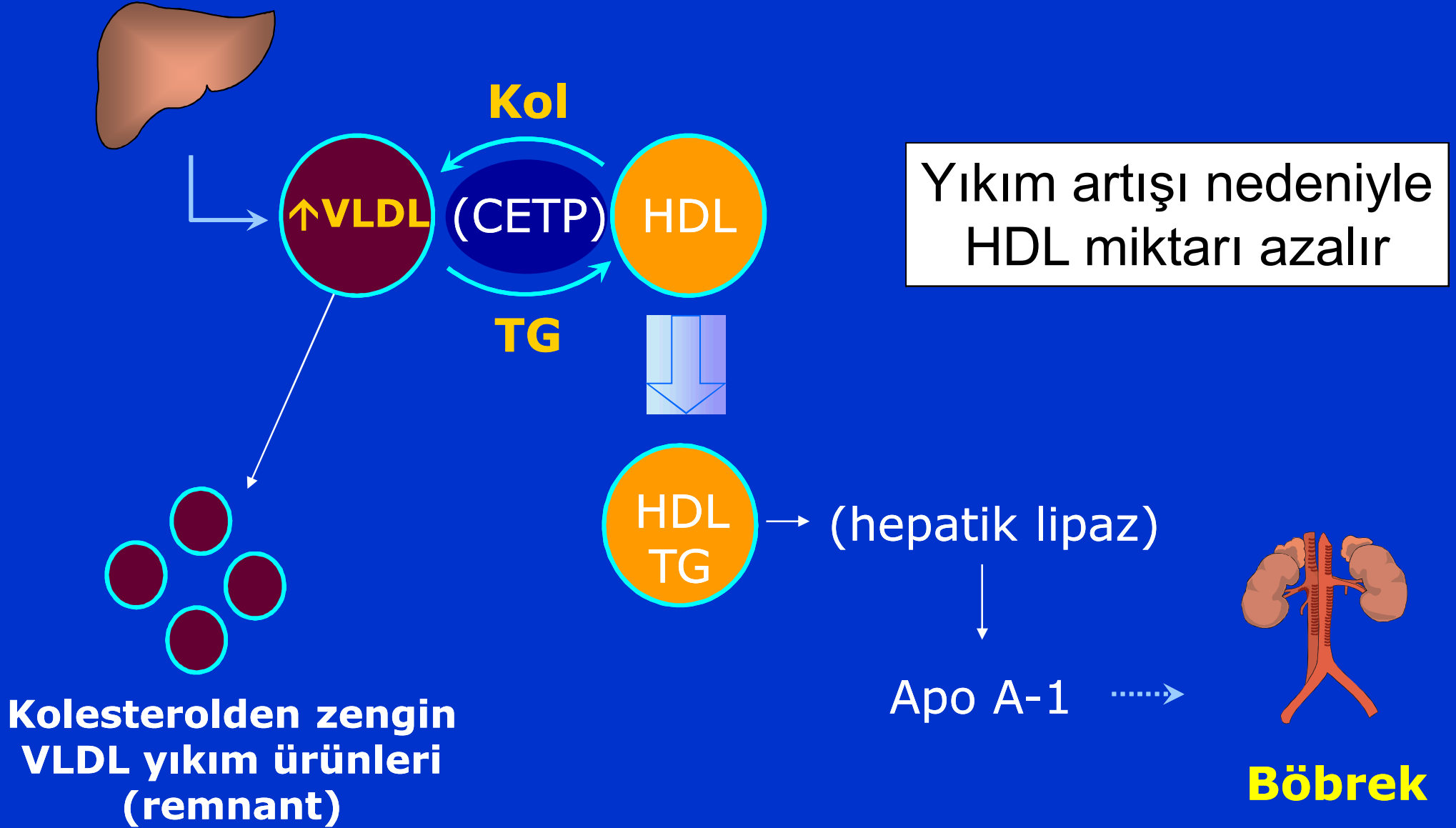
hipertrofik yağ hücreleri



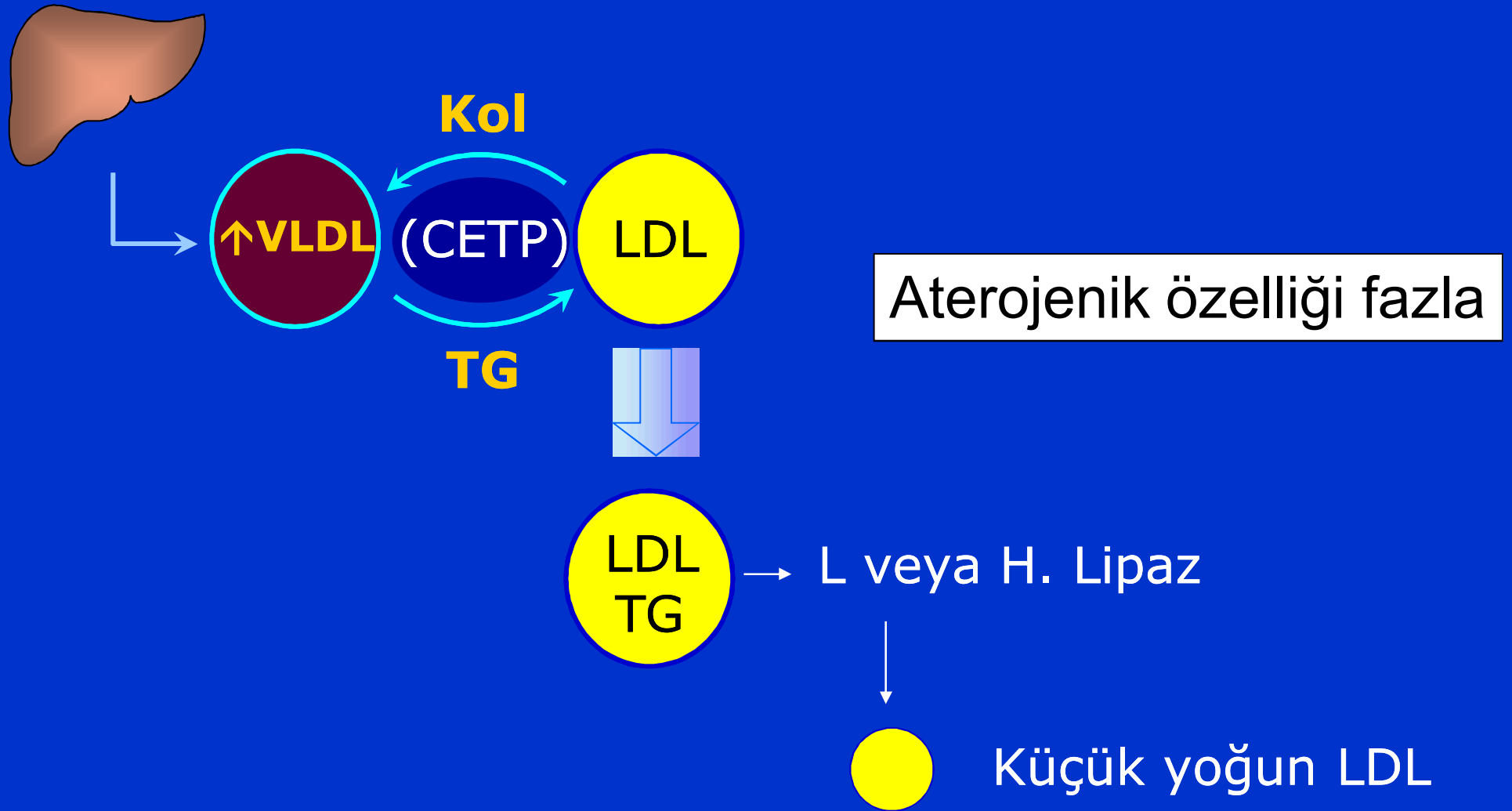
Trigliserid artar
Apo B artar
VLDL artar

↑VLDL

HDL neden azalır ?



Küçük yoğun LDL neden artar ?



MetSend ve diyabetde dislipidemi tedavisi

Lipid fraksiyonu

MetSend & Tip 2 DM

Trigliserid



Fibrat

HDL-K



Fibrat

LDL-K



kyLDL-K



Fibrat

Apo B



56y erkek, tip 2 DM...

LDL:	117 mg/dl (70-130)
HDL:	43 mg/dl (40-60)
TG:	270 mg/dl (70-150)

Fibrat mı, statin mi?

Kanıtlar ne diyor?

Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial

*Helan M Colhoun, D John Betteridge, Paul N Durrington, Graham A Hitman, H Andrew W Neil, Shona J Livingstone, Margaret J Thomason, Michael I Mackness, Valentine Charlton-Menys, John H Fuller, on behalf of the CARDS investigators**

Lancet 2004;364:685-96

Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial

*The FIELD study investigators**

Lancet 2005;366:1849-61

CARDS

- N= 2838, Tip 2 Diyabet

FIELD

- N= 9795, Tip 2 Diyabet

CARDS

■ T. kolesterol: 208 mg/dl

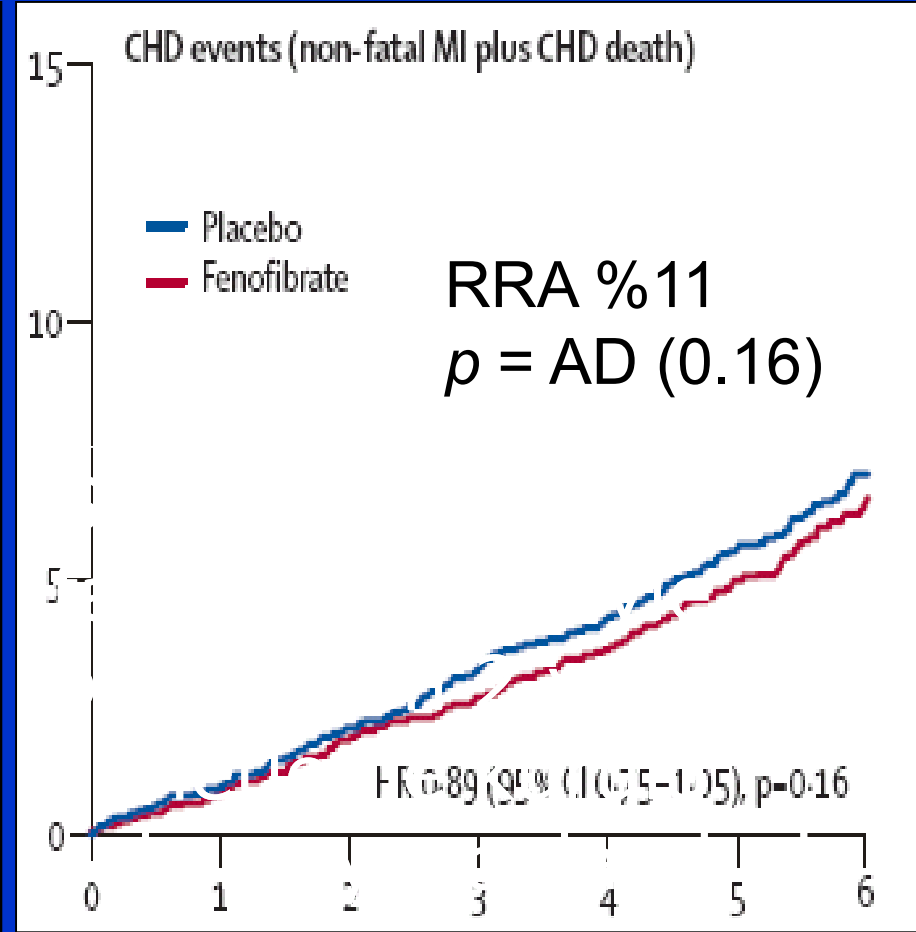
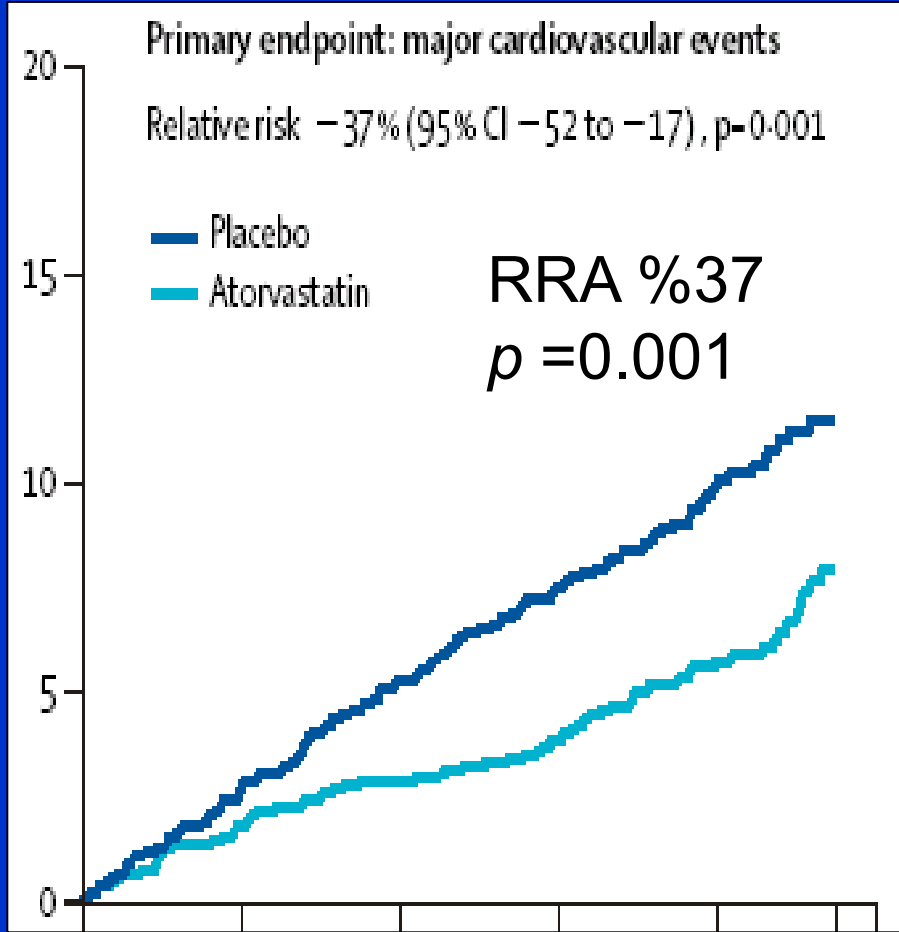
FIELD

■ T. kolesterol: 194 mg/dl

CARDS

FIELD

Kardiyovasküler olay, %



İzlem, yıl

Diyabetik hastalarda statin mi, fibrat mı ?

- Açık ara statin

FIELD

Fenofibrate should be considered in the context of the well established benefits of statin therapy, where its main use will probably be in combination therapy

Reflekslerimize hakim olmalıyız!...

LDL: 117 mg/dl (70-130)

HDL: 43 mg/dl (40-60)

TG: 270 mg/dl (70-150)

statin

Diyabetik dislipidemi tedavi algoritmi

Herkese tedavi edici yaşam tarzı değişikliği

BASAMAK

1

LDL-K hedefine ulaş (statin)

BASAMAK

2

Non-HDL-K hedefine ulaş

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486-2497.

55y, baypaslı, metabolik sendrom (+)

LDL: 145 mg/dl (70-130)

Çok yüksek risk (<70 mg/dl)

55y, baypaslı, metabolik sendrom (+)

LDL: 145 mg/dl (70-130)

Çok yüksek risk (<70 mg/dl)

%50'nin üzerinde LDL düşüşü sağlayan ilaçlar (TR)

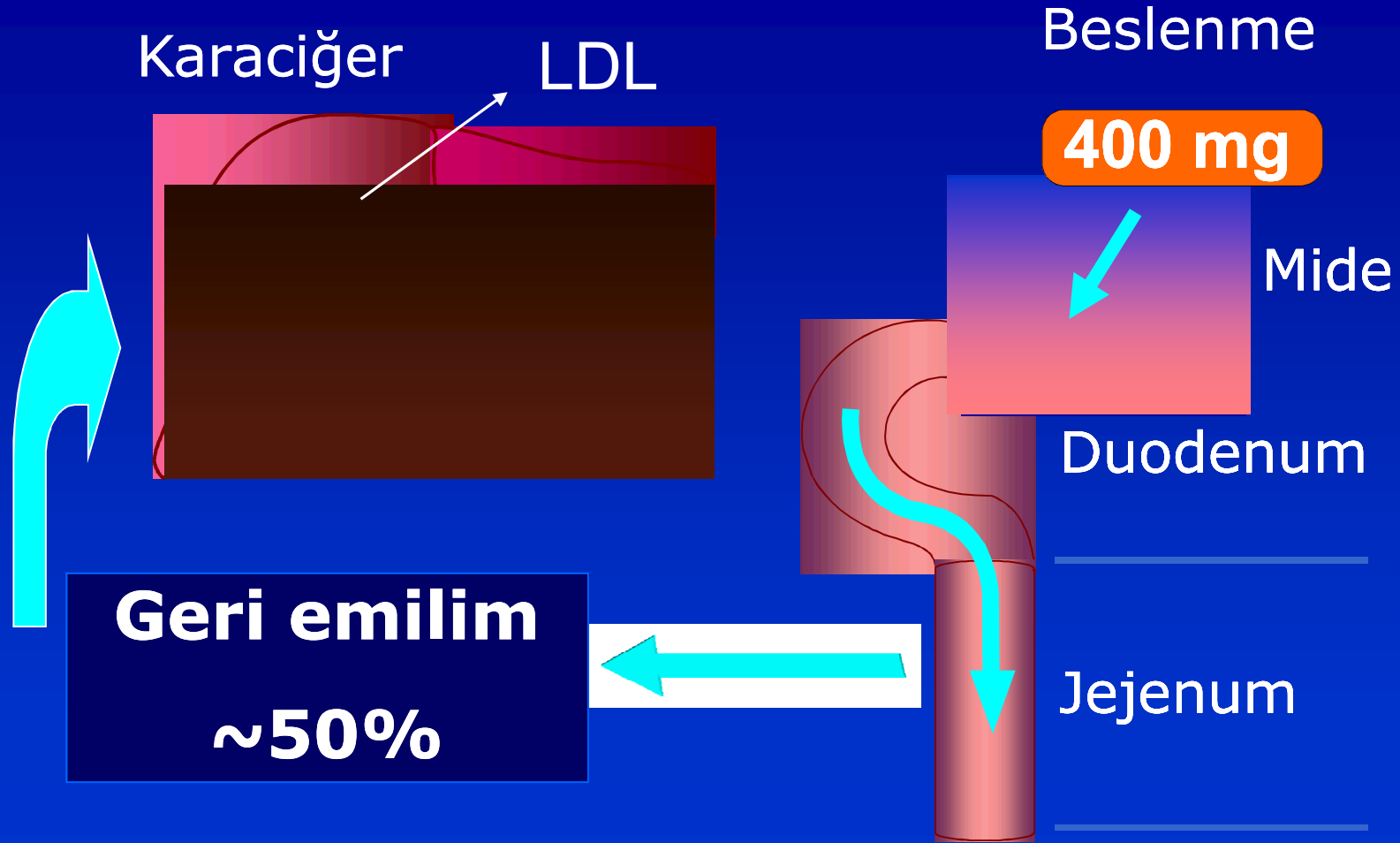
- Atorvastatin 80 mg
- Rosuvastatin ≥ 20 mg
- Simvastatin/ezetimib kombinasyonu
- Statin + ezetimib (iki tablet)

Statinlerin yetmediği yerde (TR)

Kolesterol emilim inhibitörleri

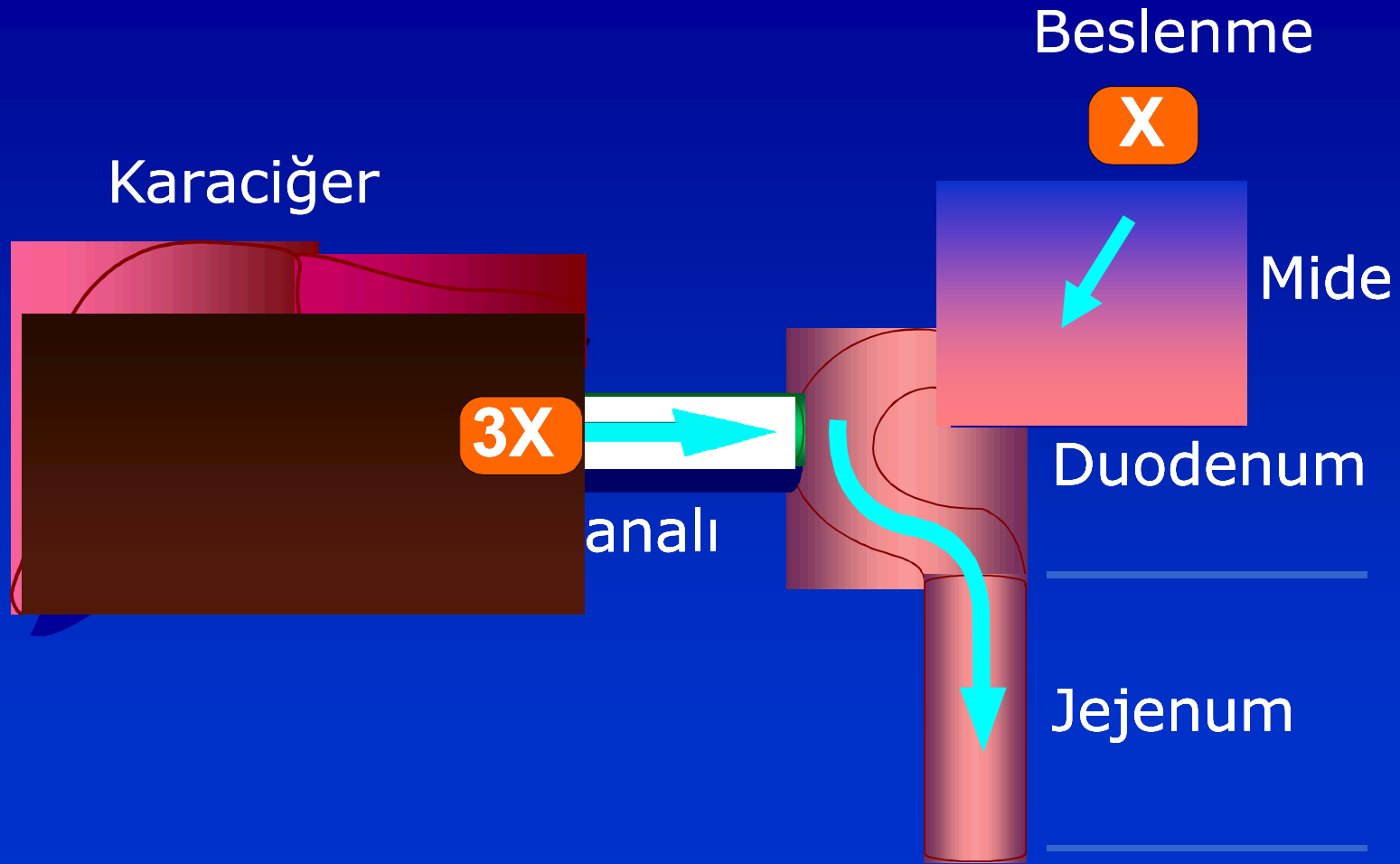
- Safra asiti bağlayıcı reçineler
- Ezetimib
- Plant steroller (benecol, danacol, becel-proactive v.b)

Barsaktaki kolesterol

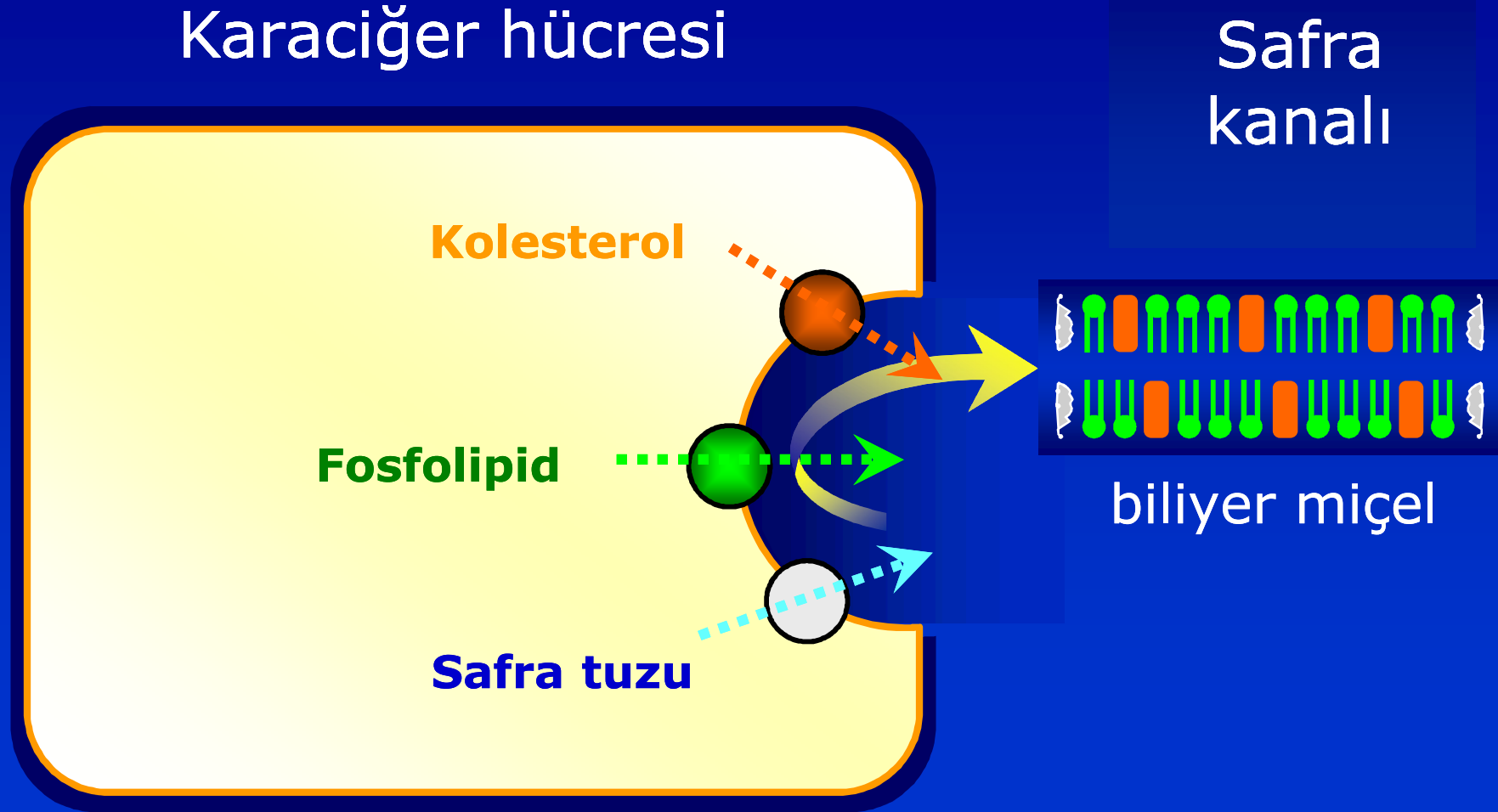


Diyet yapsak yetmez mi ?

Barsaktaki kolesterol



Karaciğerden safra kanalına sekestrasyon



Kolesterol emilimi

Beslenme

X

3x

fra
malı

Duodenum

Jejenum

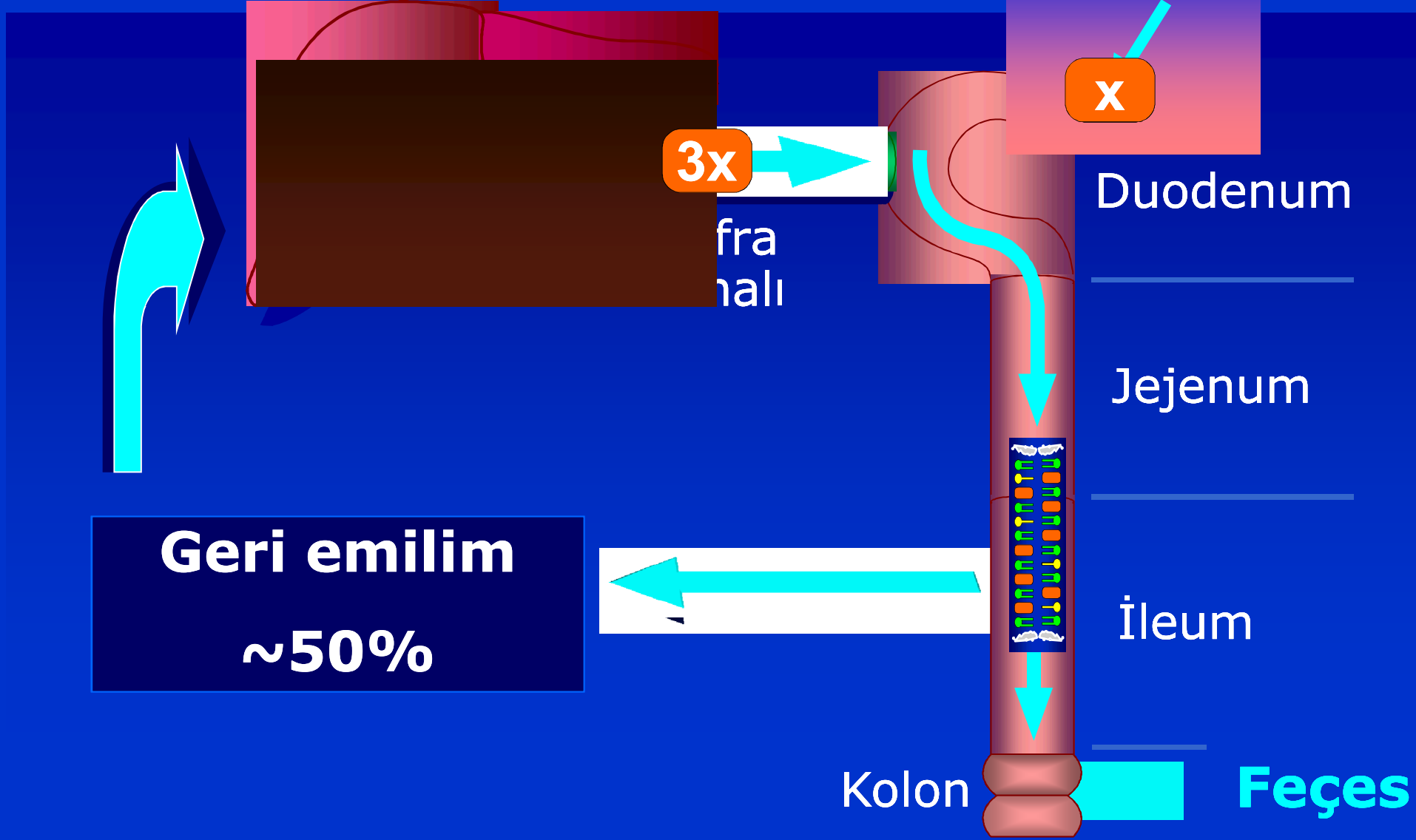
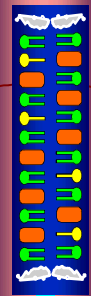
İleum

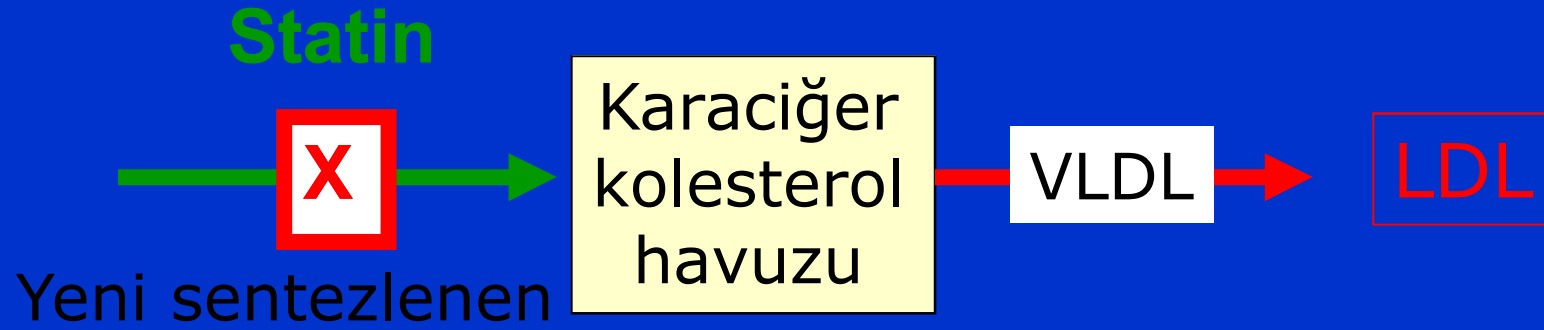
Kolon

Feçes



Geri emilim
~50%





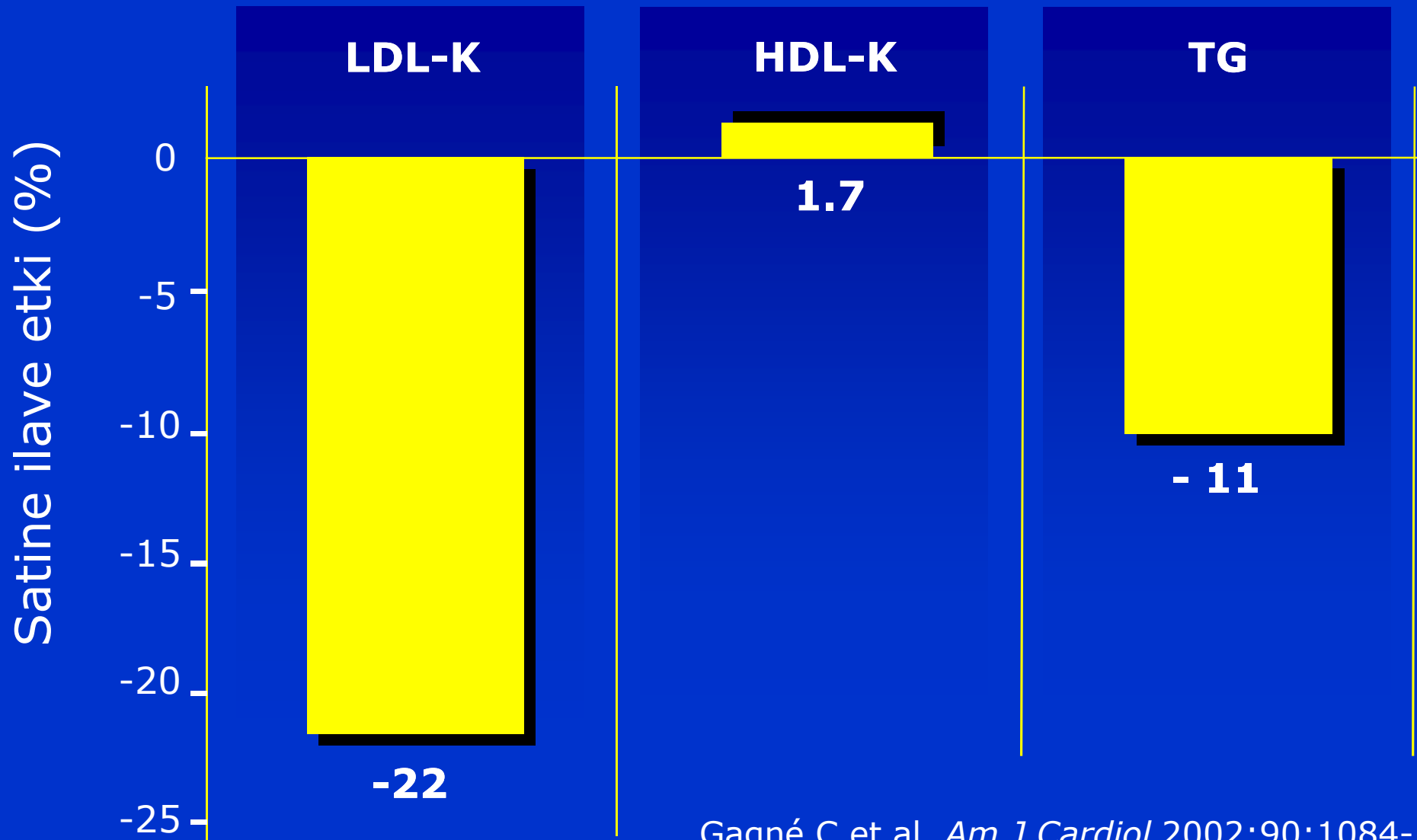
X Barsaktan emilen

Diyet

Beslenmeyle alınan

KC-safradan gelen

Statin+ezetimib: lipid parametrelerine etkisi



Gagné C et al. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-1091.



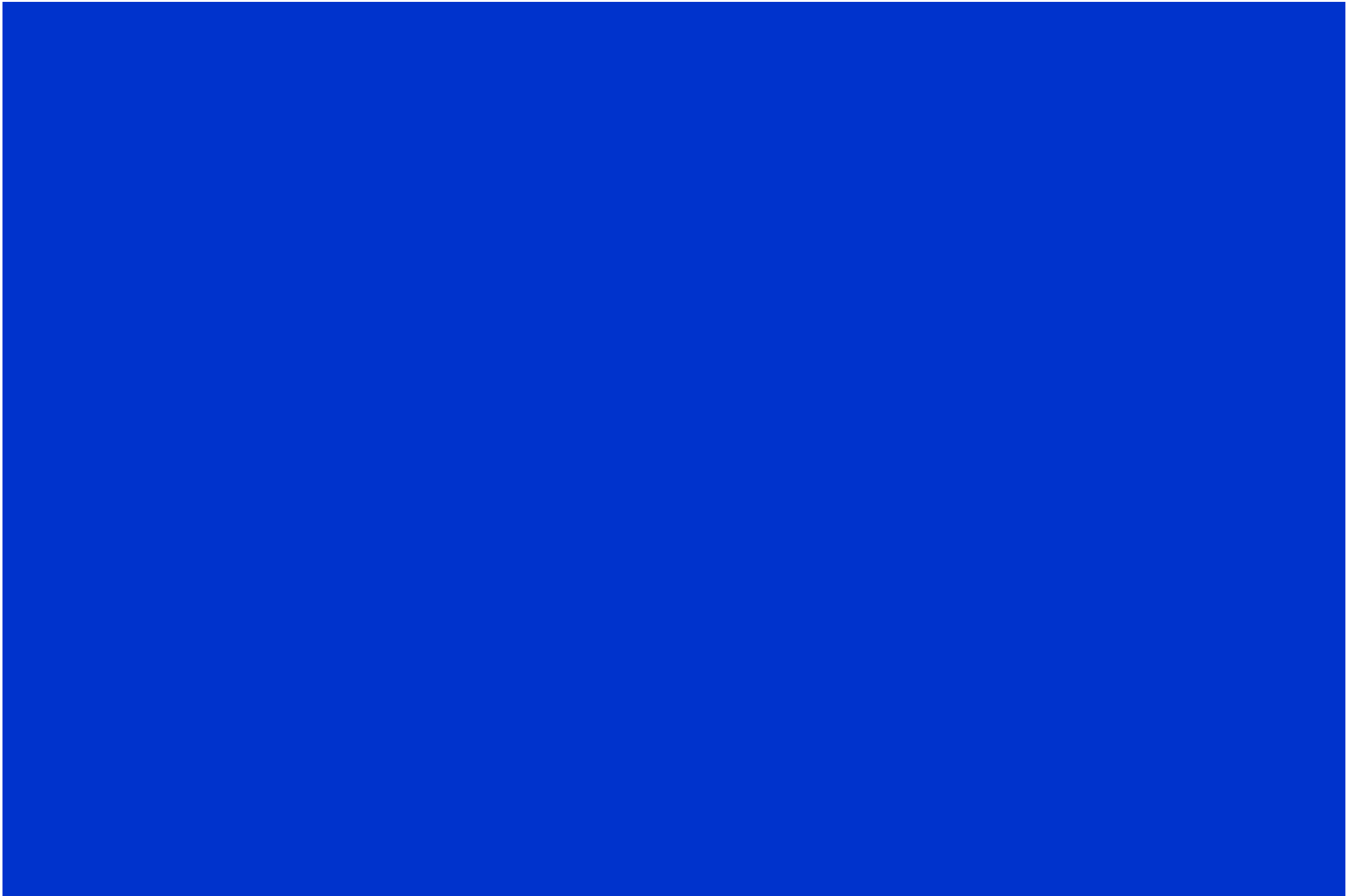
55y, erkek
174 cm, 121 kg

T.kolesterol:	198
LDL:	115

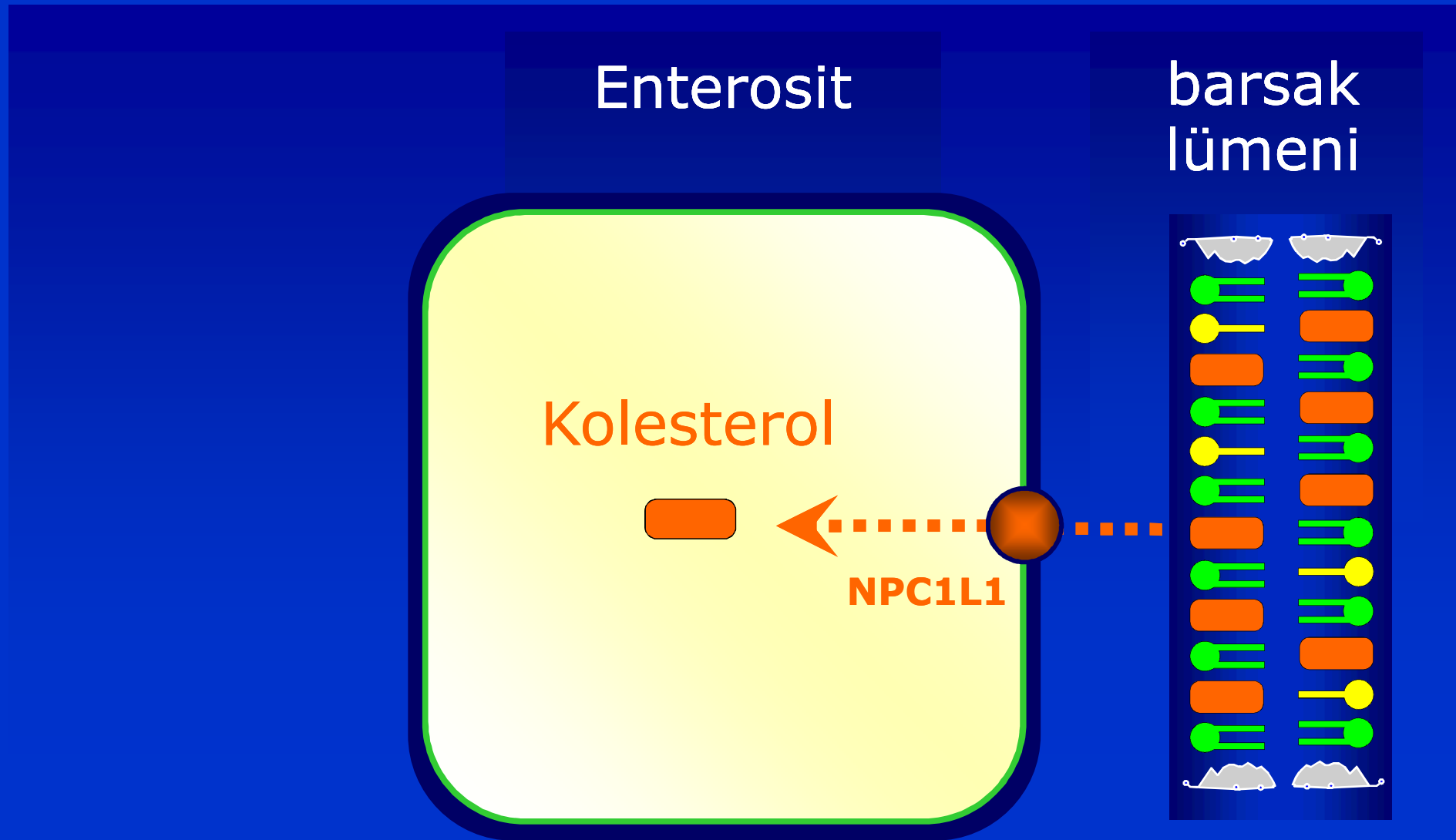
55y, erkek
174 cm, 71 kg

T.kolesterol:	277
LDL:	184

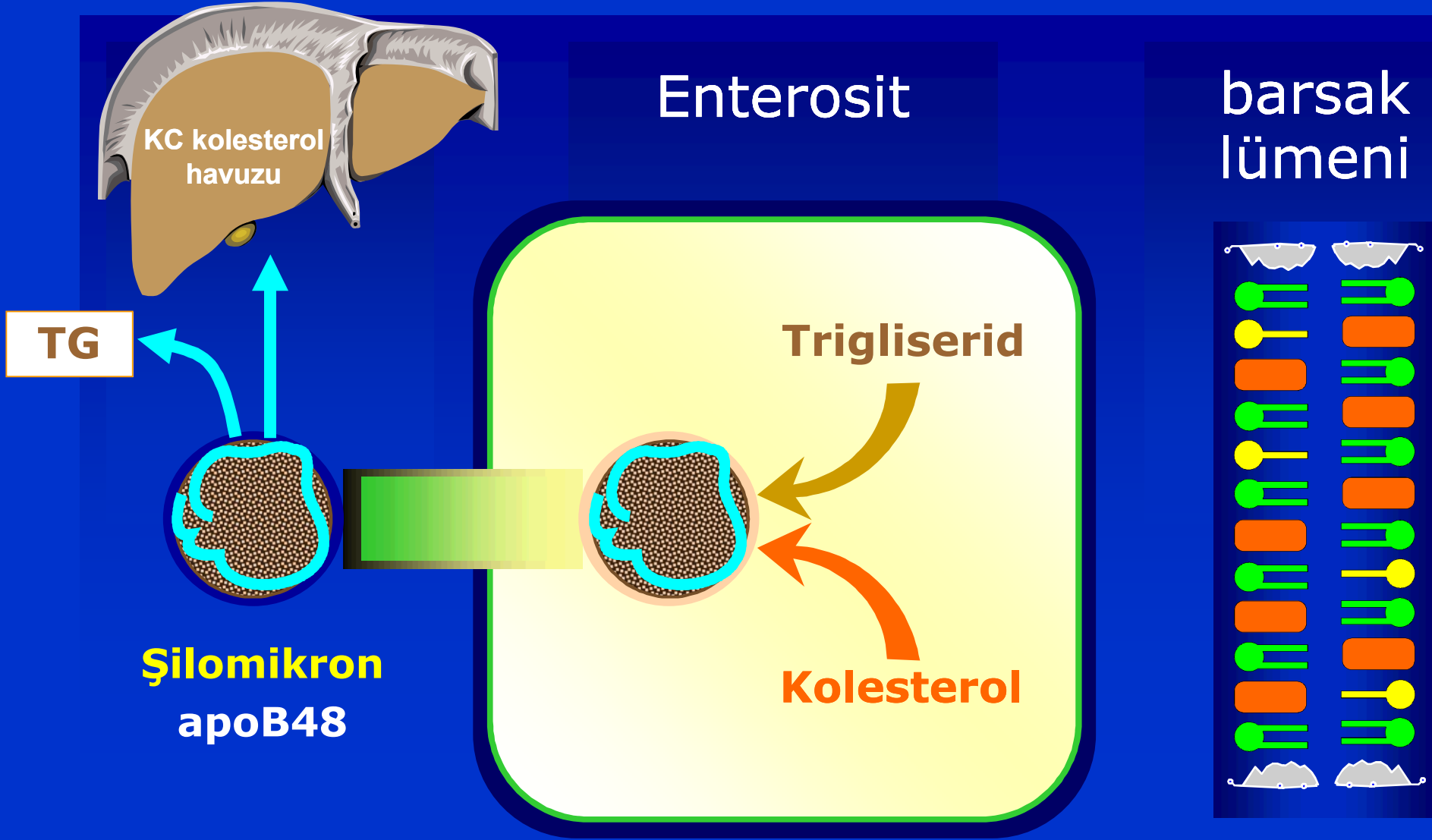
Nasıl oluyor da oluyor ?...



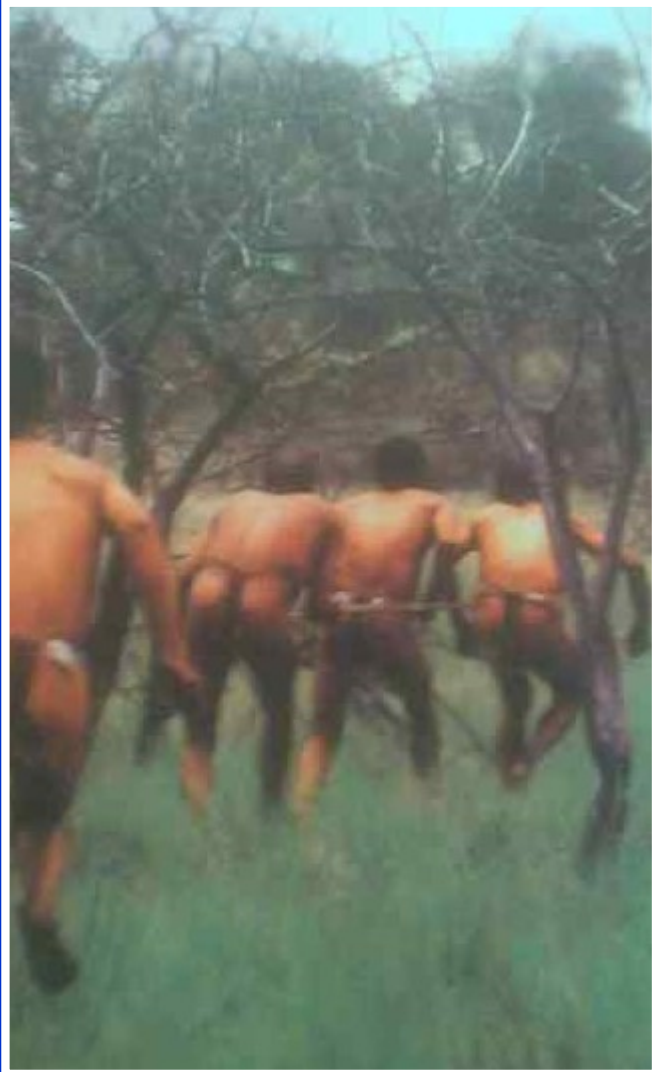
Enterositde kolesterol emilimi



Emilen kolesterolün karaciğere geri dönüşü..



Hipotez no 3: *fizyolojik düzey atalarımızın LDL düzeyidir*



Avcı-toplayıcı (hunter-gatherer) insanlar

- Hadza
- Inuit
- !Kung
- Pigme
- San

LDL 50-70 mg/dl

Non-HDL kolesterol

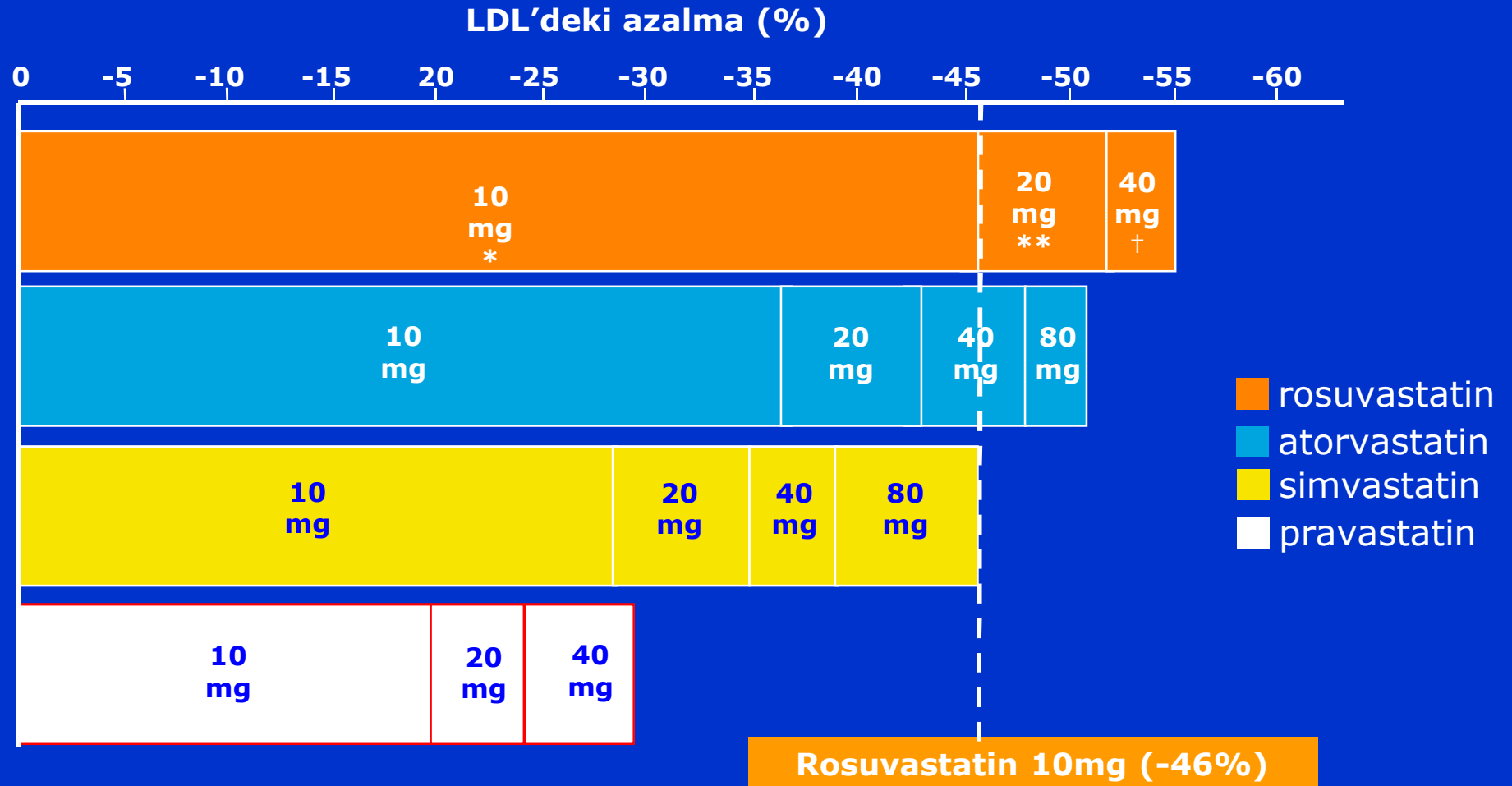
- Total kolesterol = HDL + Non-HDL-K
- Non-HDL-K = T.Kol - HDL-K



LDL + VLDL + diğer

- İkincil hedef
- LDL + 30 mg/dl

STELLAR: LDL'yi düşürmede statinler, n=2282



*p<0.002 vs atorvastatin 10 mg; simvastatin 10, 20, 40 mg; pravastatin 10, 20, 40 mg
 **p<0.002 vs atorvastatin 20, 40 mg; simvastatin 20, 40, 80 mg; pravastatin 20, 40 mg
 †p<0.002 vs atorvastatin 40 mg; simvastatin 40, 80 mg; pravastatin 40 mg

Agresif tedavi ne demek ?

- Tüm hastaların LDL kolesterolünü <70 yapmaya çalışmak.
- Hedef LDL değerine ulaşmak için eldeki tüm imkanları kullanmak.
- Hayır!

Agresif tedavi ne demek ?

- Hedef LDL değerine ulaşmak için eldeki tüm imkanları kullanmak.
- Hayır!

Kılavuz gözüyle hepatotoksisite

ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins

Whether transaminase elevation with statin therapy constitutes **true hepatotoxicity has not been determined**. Progression to liver failure specifically due to statins is **exceedingly rare if it ever occurs**

- Rutin KCFT takibi (3.ay+yıllık) gerekli mi ?

Çok düşük (<70 mg/dl) LDL'nin zararları var mı?

- İntihar ettirmez
- Kanser yapmaz
- Steroid sentezini bozmaz

Ne kadar düşük, o kadar iyi!...

- Yapılan statin çalışmalarında 40'lı değerlere kadar düşüşün zararı olmadığı gibi KV olay gelişimini önlemede ekstra faydası var
- İnsanın fizyolojik LDL'si 50-70 arası gibi.