

Lipoprotein metabolizması hastalıkları ve tedavisine yaklaşım

Lipoprotein metabolism disorders and their treatment

Haluk Mergen¹, Berna Erdoğmuş Mergen², Talat Tavlı³, Kurtuluş Öngel⁴, Vedide Tavlı⁵

Özet

Lipoprotein metabolizması hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Koroner arter hastalıkları, diyabet ve metabolik sendromla beraber görülmeleri önemlerini daha da arttırmaktadır. Aterosklerozun oluşum döneminde kolesterol ve lipoproteinlerin rolü oldukça önemlidir. Lipoprotein metabolizmasının bilinmesi klinik tedavinin oluşturulmasında yardımcı bir unsurdur. Günümüzde kolesterolü düşürmek için çok gelişmiş ilaçların varlığına karşın, hastalara göre tedavinin şekillendirilmesi gerekebilir. Hastaların ilaçlara karşı toleranssızlığı etkin tedavinin devamı için sorun oluşturabilmektedir. Derlememizde bu konuda geniş boyutlu, uzun süreli yapılmış en son randomize çalışmalarından faydalanılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen önemli bulgular tedavilerin şekillendirilmesinde temel oluşturmaktadır. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Erişkin Tedavisi Panel 3'ün (NCEP-ATPIII) güncellenmesi randomize çalışmaların sonuçlarıyla daha yakından ilgilidir. Bu da, daha etkin kolesterol takibi uygulamalarına yol açacaktır. Özetle, kalp hastalıklarından uzak sağlıklı bir yaşam için öncelikli korunma hedefi: LDL'nin 130 mg/dl'nin altında, trigliseridin 150 mg/dl'nin altında, HDL'nin erkeklerde 40 mg/dl'nin üstünde ve kadınlarda 50 mg/dl'nin üstünde olmasıdır.

Anahtar sözcükler: Lipoprotein, lipid, tedavi, statin, fibrat.

Summary

Lipoprotein metabolism disorders occupy an important place among cardiovascular diseases. Comorbid situations; such as coronary artery disease, diabetes and metabolic syndrome raise to their importance. Cholesterol and lipoprotein levels have important roles in the formation of atherosclerosis. Having knowledge on the lipoprotein metabolism is the main aspect of the treatment plan. Although there are many highly developed drugs to decrease cholesterol levels, the treatment should be arranged according to the patients' needs. Drug intolerance constitutes a problem for the continuity of the treatment. In this review; the latest, long term, large scale randomized trials on this subject have been scrutinized. Important findings from these trials form the base of the treatment plans. The update of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III (NCEP-ATPIII) protocols are closely related with the results of these trials. It can make cholesterol treatment follow-up more effective. As a summary; for primary prevention cardiac diseases for a healthy life consists of keeping LCL cholesterol levels under 130 mg/dl, triglyceride levels under 150 mg/dl, HDL levels for men over 40 mg/dl and for women over 50 mg/dl.

Key words: Lipoprotein, lipid, treatment, statin, fibrate.

Tüm dünyadaki ölümleri incelediğimiz zaman; ölümlerin büyük çoğunluğundan az sayıdaki risk faktörünün sorumlu olduğu görülmektedir. Erken ölüme yol açan risk faktörleri arasında, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 yılı raporuna göre; 7.1 milyon ölüm ile yüksek kan basıncı, 4.9 milyon ölüm ile tütün

kullanımı ve 4.4 milyon ölüm ile (toplam ölümlerin %7.9'u) yüksek kolesterol düzeyi gelmektedir.¹ Yüksek kolesterol düzeyi; ateroskleroz oluşturarak koroner kalp hastalıklarına (angina pectoris, myokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, konjestif kalp yetmezliği, aritmi) serebrovasküler hastalıklara (geçici iskemik atak, inme) ve

¹ Nilüfer 18 No'lu Uludağ Üniversitesi Aile Sağlığı Merkezi, Sağlık Kurumları İşletmecisi, Aile Hekimliği Uzmanı, Bursa

² Nilüfer 8 No'lu Uludağ Üniversitesi Aile Sağlığı Merkezi, Sağlık Kurumları İşletmecisi, Aile Hekimliği Uzmanı, Bursa

³ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kardiyoloji Uzmanı, Prof. Dr., Manisa

⁴ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Yard. Doç. Dr., Isparta

⁵ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Prof. Dr., İzmir

periferik vasküler hastalıklara (claudicatio intermittant, gangren, ağırlı ayak, impotans) yol açabilir.

Dislipidemiler (yükse LDL, düşük HDL, yüksek trigliserid) önlenabilir kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında en ön sıralardadır.² Bu konuda yapılmış eski ve kapsamlı çalışmalardan bir tanesi olan Framingham Çalışması'nda da serum total kolesterol düzeyi <204 mg/dl için koroner kalp hastalığı insidansı <25/1000 iken; >295 mg/dl için >100/1000 olarak bulunmuştur.³ Ülkemizde sık görülen hiperlipidemi⁴ konusunda; yayınlanmış başka bir yayında da erkeklerde total yada düşük dansiteli lipoproteinler düzeyindeki her %10'luk artmanın kardiyovasküler hastalık riskini yaklaşık %10 arttırdığı; yüksek dansiteli lipoproteinler düzeyindeki her 5 mg/dl.'lik artışın bu riski %10 azalttığı bulunmuştur.⁵ Yedi ülkede ve farklı kültürlerde yapılan 25 yıllık bir çalışmada da serum total kolesterol düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıktan ölüm oranları arasındaki direkt ilişki gösterilmiştir.⁶

Yukarıda bahsedilen tüm bu bulgular bize; birinci basamak sağlık kuruluşlarında çok sık rastlanan liprotein metabolizma hastalıklarına yaklaşımın önemini göster-

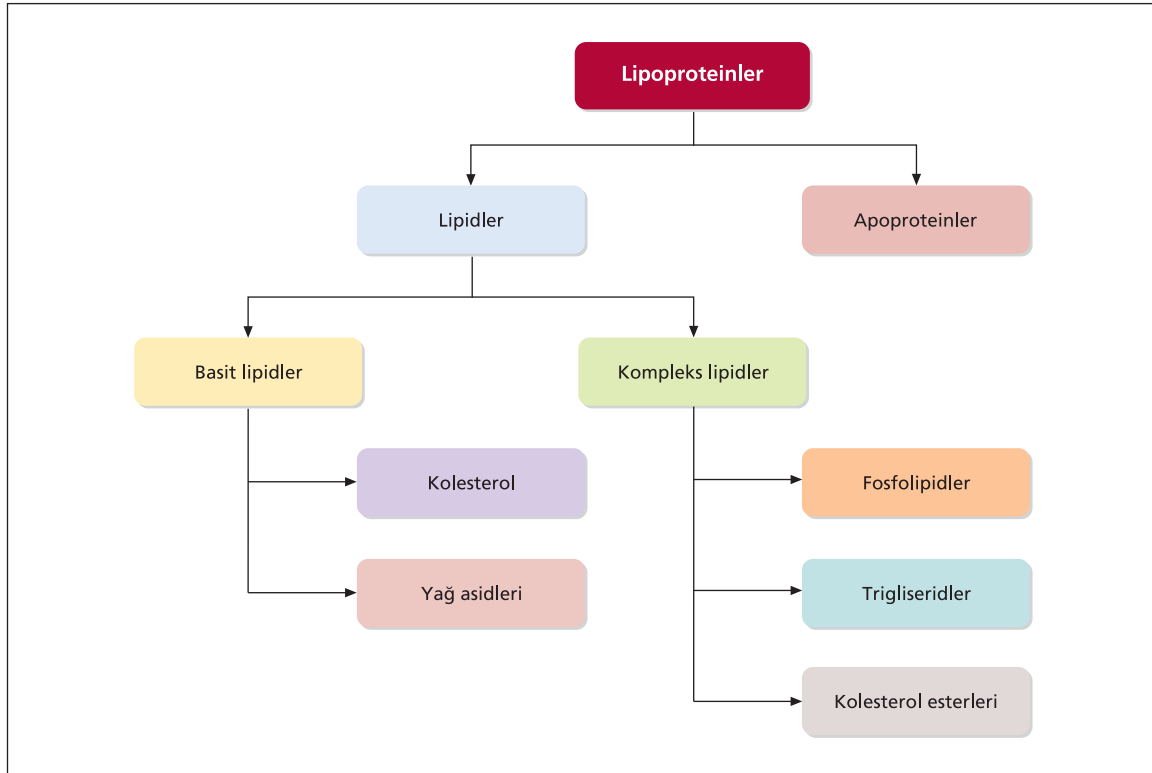
mektedir. Aşağıda da bu hastalıkların oluş mekanizmaları ve tedavileri hakkında, literatür ışığında, bilgi verilme-ye çalışılmıştır.

Lipoproteinlerin Yapısı

Lipoproteinler; lipid ve apolipoproteinlerden oluşan makromoleküllerdir. Lipidler basit ve kompleks olmak üzere iki ana grupta incelenirler. İki en önemli basit lipid grubu kolesterol ve yağ asitleridir. Yağ asitlerinin ester oluşturmak üzere esterleşmeleri ile kompleks lipidler oluşur (Şekil 1).⁷⁻⁹

Basit Lipidler

Kolesterol, memeli hücre membranlarının esasını teşkil eden bir bileşendir. Birçok doku kolesterolu üretebilirse de primer olarak karaciğer ve ince bağırsaklardan sentezlenir. Gerek duyulan kolesterolün yaklaşık %50'si sentez edilirken, geriye kalanı diyetteki hayvansal besinlerden sağlanır. Kolesterol, hasar sonrası hücre membran tamirinde ve steroid hormonlar, D-vitamini ve safra asitleri sentezinde önemli rol oynar.⁷⁻⁹



Şekil 1. Lipoproteinlerin yapısı.

Yağ asidleri, vücutta bulunan en basit lipid formudur ve önemli bir enerji kaynağıdır. Hidrokarbon zincirleri ve karbon atomları arasındaki bağ sayısı ile ilişkili olarak sature, monounsature ve poliunsature formları vardır. Vücutta en sık rastlanan yağ asidleri; stearik ve palmitik (sature) ve oleik (monounsature) asiddir. Yağ asidleri plazmada serbest halde bulunabilirken, çoğunlukla albumine bağlıdır; adipoz dokuda ise trigliserid halinde depolanır.⁷⁻⁹

Kompleks Lipidler

Fosfolipidler, iki yağ asidinden oluşmuş gliserol esterleridir. Suda ve yağda eriyebilen yüzeyleri ile hücre membranının ve sinyal iletim yollarının önemli bir bileşenini oluştururlar. Membranla ilişkili fosfolipazlarla hidroliz sonucu; diaçilgliserol, lizofosfolipid, fosfatitik asit ve araşidonat gibi serbest yağ asitlerini açığa çıkarırlar.⁷⁻⁹

Trigliseridler, Esas olarak adipoz dokuda depolanırlar ve vücudun ana lipid grubunu oluştururlar. Üç karbonlu gliserol iskeletine kovalanmış üç yağ asidinden oluşurlar. Lipoproteinlerin ortasında taşınırlar.⁷⁻⁹

Kolesterol esterleri, oleat ve linoleat, kolesterolün hücrelerdeki depo molekülleridir.⁷⁻⁹

Apolipoproteinler

Yukarıda bahsedilen suda eriyen lipidlerin vücutta sıvısal aralıklarda ve kanda taşınabilmeleri için, apolipoproteinlerle birleşerek lipoproteinleri oluşturmaları gereklidir. Apolipoproteinler, lipoproteinlerin protein kısmını oluşturmaktadır. Apolipoproteinlerin dört temel görevi vardır:

1. Lipoprotein bir araya gelmesi ve sekresyonu,
2. Lipoprotein yapısal bütünlüğünü sağlamak,
3. Enzimlerin koaktivatör veya inhibitörü ve
4. Tüm partikülün hücre içine alımı veya lipid içeriğinin selektif alımı için özgül reseptörlere veya proteinlere bağlanmak veya yanaşmak.

Lipoprotein Tipleri

Dört tip lipoprotein partikülü vardır. Şilomikronlar ve çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) trigliserid zengin lipoproteinlerken; düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) kolesterol zengin lipoproteinlerdir (Tablo 1).

Şilomikronlar

Şilomikronlar büyüklük olarak en büyük, yoğunluk olarak en küçük olan ve aterosklerozla ilişkisi olmayan moleküllerdir. Yağlı yemek sonrası barsak mukoza hücrelerinde sentezlenirler. Diyetle alınan trigliseridleri barsaklardan kullanım ve depo bölgelerine taşır ve kandan kısa sürede temizlenirler. Şilomikronların majör apoproteini B48 olmakla birlikte; her şilomikron ApoB45, ApoE, ApoC-II gibi çok farklı apolipoproteinler içerir.^{7,8}

Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler

Çok küçük dansiteli lipoproteinler (VLDL), yapısal olarak şilomikronlara benzemekle birlikte, daha küçüktürler; karaciğerde oluşturulurlar ve endojen (diyetten çok karaciğerde sentezlenen) trigliseridlerle kolesterolü kullanım ve depo bölgelerine taşırlar. Trigliseridleri bıraktıktan sonra VLDL artıkları, LDL partikülleri olarak dolaşmaya devam ederler.^{7,8}

Düşük Dansiteli Lipoproteinler

LDL partikülleri, ateroskleroz ve serebrovasküler olaylarla ilişkili temel lipoproteinlerdir. Oksid-LDL en aterojenik formudur. Kolesterolün ana taşıyıcılarıdır (plazma kolesterolünün %60-70'i). LDL kolesterol konsantrasyonu, total serum kolesterol konsantrasyonunun iyi bir belirleyicisidir. VLDL partiküllerinin artıkları olan LDL partikülleri, sadece tek bir apolipoprotein, ApoB100 içerirler.^{7,8}

Yüksek Dansiteli Lipoproteinler

HDL partikülleri en küçük moleküller olmakla birlikte, hemen hemen serum kolesterolünün dörtte birini içerirler. Düşük HDL düzeyleri, kardiyovasküler riskin bağımsız ve belirgin prediktörüdür. HDL'deki artışlar kardiyovasküler olayların azalması ile ilişkilidir. Ateroskleroza yol açmadıkları gibi, ateroskleroz gelişimine karşı

Tablo 1. Lipoprotein tipleri

Trigliserid zengin lipoproteinler
• Şilomikronlar
• Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)
Kolesterol zengin lipoproteinler
• Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)
• Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)

koruyucu özellik de gösterirler; bu etkilerini ters kolesterol transportu ile kandaki kolesterolün %20-30'unu karaciğere taşıyarak yaparlar. Aynı zamanda LDL oksidasyonunu inhibe ederek, makrofajların arterial duvara yapışmalarını azaltırlar. HDL partikülleri aynı zamanda ApoA-I gibi apolipoproteinleri içerirler.^{7,8}

Lipoprotein Metabolizması

Lipoprotein transport sisteminin iki temel rolü vardır;

1. Bağırsak ve karaciğerden trigliseridlerin etkin şekilde ihtiyaç alanlarına (yağ dokusu, kas) taşınması.
2. Kolesterolün, membran sentezi ve steroid hormon üretimi için periferik dokulara taşınması.

İntestinal Yol

Sindirimde pankreatik lipazlar, trigliseridi serbest yağ asidi ve monogliserid veya digliseride hidrolize eder. Safra tuzlarıyla emülsifikasyonu intestinal miçellerin oluşumuna neden olur. Miçeller barsak fırçalı kenarları tarafından alınır. Yağ asitleri trigliserid oluşturacak şekilde tekrardan esterifiye olarak şilomikron içinde barsak hücresi içine alınır ve portal dolaşıma katılır. Şilomikronlar öğünden sonra hızlıca plazma içine girer. Periferik dolaşımda yağ veya kas dokusunun kapiller damarlarında endotel hücrelerin lümenine bakan hücrelerinde bulunan lipoprotein lipaz (LPL) ile karşılaşır. LPL aktivitesi apo CII (aktivatör) ve apo CIII (inhibitör) ile modüle edilir. LPL, trigliseridi, üç molekül serbest yağ asidine parçalar ve bunlar kas hücrelerince alınır. Adipoz hücreler, insülin kullanarak serbest yağ asidinden oluşturulan trigliseridleri enerji kullanımında harcar. Serbest yağ asitleri, yağ asidi bağlayıcı proteinle karaciğeri dolaşır ve orada VLDL olarak paketlenir. İnsüline karşı periferik direnç, karaciğere serbest yağ asidi gönderilmesini artırarak VLDL atılımını ve plazmada apo B partiküllerini artırır, bunun sonucunda da metabolik sendrom gelişir. LPL etkisiyle oluşan şilomikron kalıntıları apo E içerir, degradasyon ve çekirdek kısımlarının yeniden kullanılması için karaciğere gider.¹⁰

Hepatik Yol

Vücut enerji ihtiyacını karşılamak için hazırda trigliserid bulundurmamak zorundadır. VLDL'ler trigliseridden zengin, şilomikrondan daha ufak lipoproteinlerdir.

VLDL'ler, şilomikronlar gibi lipoprotein lipazla katabolize olur. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin LPL ile hidrolizi esnasında protein ve lipid değişimi olmaktadır. VLDL ve şilomikronlar, HDL'den apo C ve apo E alırlar. VLDL'lerin, kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığıyla HDL'den kolesterol esterlerini alıp kendi trigliseridleriyle değiştirmesi gereklidir. Olgunlaşmamış HDL partiküllerine fosfolipid transferi, fosfolipid transfer protein (PLTP) aracılığıyla gerçekleşir. Bu değişimler revers kolesterol transport yolunun ana parçasıdır. LPL ile hidrolize olan VLDL kalıntısı, IDL (orta dansiteli lipoprotein) olarak adlandırılır ve karaciğer tarafından alınır veya hepatik lipazla lipid kısmı uzaklaştırılarak LDL oluşumuna yönlendirilir.¹¹

Hiperlipidemi Tedavisinde Kılavuz Prensipler

Bu konuda halen kabul gören tedavi prensiplerinden bir tanesi "2003 European Guideline"dır. Kardiyovasküler yada aterosklerotik hastalık tanısı konmuş asemptomatik bireylerin korunmasında, total kardiyovasküler risk düzeyi ile ilişkili bir sınıflama öngörmektedir.¹¹ Daha sonrasında, The Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, basitleştirilmiş risk analiz tablosu şeklinde yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, total kolesterol yada total kolesterol/HDL oranı ve sistolik kan basıncından oluşan Sistemik Koroner Risk Değerlendirme (SCORE) tablosunu ortaya koymuştur. Şu anda Belçika, Fransa, Yunanistan, İtalya, Lüksemburg, İspanya, İsviçre ve Portekiz'de kullanılan düşük risk tablosu ve diğer Avrupa ülkelerinde kullanılan yüksek risk tablosu olmak üzere 2 tablo bulunmaktadır. SCORE sistemi, kardiyovasküler olaydan dolayı 10 yıl içerisindeki ölüm riskini değerlendirmek için kullanılmaktadır.¹²

Kan lipid düzeyi ile ilişkili olarak; önerilen tedavi hedefi total kolesterolü 5.0 mmol/L (190 mg/dL) ve LDL kolesterolü 3.0 mmol/L (115 mg/dL) altına indirebilmektir. Yüksek riskli (koroner kalp hastalığı, klinik aterosklerotik hastalığın nonkoroner formu, diyabet ve ikiden fazla koroner kalp hastalığı risk faktörleri, koroner kalp hastalığı için 10 yıllık risk >20%) hastalarda hedef düzeyler daha düşüktür; total kolesterol <4.5 mmol/L (175 mg/dL)

ve LDL kolesterol <2.5 mmol/L (100 mg/dL). Böyle hastalarda LDL, 100 mg/dl'nin altındaysa tedaviye gerek yoktur. Ancak riskin çok daha fazla olması durumunda, LDL'nin 70 mg/dl'nin altına indirilmesi gerekebilir. Şayet yaşam tarzı değişiklikleri ile bu hedeflere ulaşılamıyorsa, ilaç tedavisi başlanmalıdır. HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri tedavide hedef olarak kullanılmaz. Bununla birlikte; erkeklerde HDL kolesterol <1.0 mmol/L (40 mg/dL) ve kadınlarda <1.2 mmol/L (46 mg/dL) ile açlık trigliserid düzeyi >1.7 mmol/L (150 mg/dL) artmış koroner riskin belirticisidir.¹²

Tedavi

Diyet Tedavisi

Diyet tedavisi günümüzde hiperlipidemi tedavisinde halen birinci basamak tedavi seçeneğidir. Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yönelik sağlıklı beslenme önerileri arasında; aşırı kalori ve tuz tüketiminin önlenmesi, hayvansal yağların azaltılması ve yerine bitkisel yağların daha fazla kullanılması, taze meyve-sebze ve lifden zengin yiyecek tüketiminin artırılması, kırmızı et yerine daha çok tavuk ve balık tüketilmesi, yer almaktadır.^{13,14}

Güncel Lipid Düşürücü İlaçlar

Safra asidi bağlayıcı reçineler (kolestiramin, kolestipol)

İnce bağırsakta safra asitlerini bağlayarak, geri emilimi azaltır, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını keser. Genelde lipid düşürücü tedaviye ek olarak kullanılır. En sık görülen yan etkileri konstipasyondur.

Hidroksimetilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörleri (statinler)

Karaciğerde kolesterol sentezinde HMG-Koa redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini azaltırlar. Sterol sentezinde hız kısıtlayıcı aşama olan mevalonatin oluşmasını önlerler. Statinler, plazmadan LDL kolesterol klirensini artırır ve VLDL'den LDL'ye hepatik üretimi azaltırlar. Kolesterolü %60 oranında azaltabilirler. Yan etkileri arasında; gastrointestinal şikayetler, döküntüler, karaciğer ve kas üzerine toksik etkiler vardır. Belli başlı statin grupları; rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, prevastatin, lovastatin'dir. Her ne kadar bütün statinler, kolesterol sentezindeki ana enzim olan HMG-CoA

enzimini etkin şekilde reversible olarak inhibe ederlerse de, kimyasal yapılarındaki farklılıklardan dolayı farmakokinetik özellikler açısından major farklılıklar gösterirler.^{15,16}

Kolesterol absorpsiyon inhibitörleri (ezetimib)

Niemann-Pick C1-benzeri protein 1 (NPC1L1) aracılığıyla intestinal epitelyum hücrelerinde kolesterol ve sterol alımını selektif olarak inhibe eder. Maksimal tolere edilebilen statin dozunun üzerindeki LDL kolesterol seviyelerinde ek ilaç olarak kullanılır. LDL kolesterolü ek olarak %18 oranında düşürür.

Fibrik asit türevleri (fibratlar)

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri etkili olmadığında hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılır. Karaciğerde VLDL sentezini ve hücreden VLDL salınımını azaltarak plazma VLDL düzeyini düşürürler. Temel olarak 2 ana gruba ayrılırlar; 1.kuşak fibratlar (gemfibrozil, klofibrat) ve 2. kuşak fibratlar (fenofibrat, bezofibrat, siprofibrat). Ayrıca yüksek plazma trigliserid ve düşük HDL'si olan kişilerde kardiyovasküler riski azaltmak için kullanılır. Fibratlar, statinlerin glukuronidizasyonunu inhibe ederek eliminasyonunu azaltmaktadır. En sık görülen yan etkileri; daire, karın ağrısı, bulantı, kusma ve karında şişkinlik hissidir.

Nikotinik asit (niyasin)

HDL kolesterol seviyelerini arttırmakta ve düşük doz statin ile kombinasyonunda koroner arter hastalığının anjiyografik progresyonunu geciktirmekte ve istenmeyen kardiyak olayları azaltmaktadır. Hipolipidemik dozu toksik dozun üzerindedir. Karaciğere hasar verebilir, kolestatik sarılığa yol açabilir. Hiperürisemi yapabilir. Vazodilatör etkiye bağlı kaşıntı ve kızarıklık meydana getirebilir. Çok sık kullanılmaz.

Kolesterol ester transfer protein inhibitörleri (torcetrapib)

Hücrel kolesterol akışını arttırmaktadır.

Balık yağları

Omega-3 pozisyonunda ilk çift bağı bulunan eikozapentaenoik asid veya dokozahexaenoik asid gibi çoklu doymamış yağ asitleri içerir. Bu yağ asitleri plazma trigliserid seviyelerini düşürür ve antitrombotik etkileri var-

dır. Konvansiyonel tedaviye refrakter ciddi hipertrigliseridemi olgularında kullanılmalıdır. Balık yağları, VLDL sentezini ve VLDL apo-B'yi azaltmaktadır.

Fitosteroller

Bitki ve ağaçlardan elde edilen fitosterol türevidir. Bağırsakta miçel oluşumuna etki göstererek intestinal kolesterol emilimini önlemektedir.

Diğer ilaçlar

Probukol, antioksidan olarak kullanılır ve plazma lipoprotein düzeyleri üzerine orta derecede etkileri vardır.

Temel Çalışmalar ve Risk Spektrumu

Post hoc analizlerde, statin tedavisi alan metabolik sendromlu hastalarda mutlak kardiyovasküler riskin yüksek olduğu bildirmektedir.^{17,18} Bu risk, daha çok düşük plazma HDL düzeyi ve yüksek trigliserid düzeyine bağlı olarak gelişmektedir.¹⁹ Yoğun LDL düşürücü tedavi (80 mg/gün statin) ile LDL düzeyi 77 mg/dl'ye düşürülse bile, TNT (Treating to New Targets) çalışması, 5 yıl içinde kardiyovasküler olay geçirme oranının %50–60 arasında olduğunu ortaya koymuştur.^{20,21} Niyasin, HDL kolesterolü arttırmada en etkili ajan olup ayrıca trigliseridi ve lipoprotein (a)'yı da düşürmektedir. Fibratlar, trigliseridi düşürmede daha etkindirler ve HDL düzeylerini de arttırdığı gibi, LDL partiküllerinin küçükten büyüğe dönüşmesini de sağlarlar. Fibratlar, yüksek trigliserid seviyesi olan metabolik sendromlu hastalarda niyasine göre daha fazla düşme sağlamaktadır.¹⁷ Fibratların plaseboya göre LDL'de daha fazla düşüş gösterdiği, nonfatal myokard enfarktüsünde daha etkili olduğu (OR=0.78; %95 güven aralığında: 0.69-0.89) fakat tüm mortalitelere karşı etkili olmadığı (OR=1,05; %95 güven aralığında: 0.95-1.15) saptanmıştır.²²

JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) çalışmasında; statin tedavisinin, düşük LDL seviyesi bulunan (ortalama 104 mg/dl) ancak yüksek duyarlıklı C-reaktif protein seviyesi 2 mg/l'den fazla olan kadın ve erkeklerde vasküler olayların gelişmesini açıkça engellediği bildirilmiştir. 17802 kişinin katıldığı çalışmanın birincil sonlanım noktasında rosuvastatinin, tüm vasküler olaylarda %44 azalma (p<0.00001), myokard enfarktüsünde %56

azalma (p=0.0002), inmede %48 azalma (p=0.002), arteriyel revaskularizasyon ihtiyacında %46 azalma (p<0.001) ve her türlü ölüm nedeninde %20 azalma sağladığı gösterilmiştir.²³

Majör kardiyovasküler olay rölatif riski üçte bir oranında azalsa da, 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) çalışması boyunca statinle tedavi edilen hastaların %20'si kardiyovasküler olay geçirmiştir.²⁴ 4S, LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), HPS (Heart Protection Study), WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), AFCAPS/TextCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) gibi pek çok majör statin çalışmasında, LDL etkin olarak düşürüldüğü halde kardiyovasküler olayların görüldüğü bildirilmiştir.^{21,25} Plazma HDL düzeyinde her 1 mg/dl artışa karşılık koroner kalp hastalıklarının görülme oranında LDL düzeyi dahil olmak üzere erkeklerde %2, kadınlarda %3 oranında diğer faktörlerden bağımsız olarak azalma gözlemlendiği geniş popülasyon çalışmalarında ortaya konulmuştur.²⁶

HDL, aterosklerotik lezyonlarda köpük hücrelerinden kolesterol akışını, revers kolesterol taşınımıyla arttırmaktadır.²⁷ Ek olarak, HDL antioksidan ve antienflamatuvar özellikleriyle aterogenezi inhibe eder^{27,28} ve kardiyovasküler olayları; antitrombotik, vazodilatatör ve endotel tamiri özellikleri aracılığıyla azaltır.^{17,29} Trigliserid düzeyi 200 mg/dl ve LDL/HDL oranı 5'den büyük olan kişilerde koroner kalp hastalığı 6 misli artmaktadır. Framingham Kalp Çalışması, HDL-dışı kolesterolün, koroner kalp hastalığına yakalanma açısından LDL'ye göre daha fazla güçlü bir prediktör olduğunu ortaya koymuştur.³⁰

Uzun süreli ESTABLISH çalışmasında, kümülatif serebrokardiyovasküler olaysız sürvinin, perkutan koroner girişim geçiren ve statin kullanan hastalarda sadece girişim geçiren hastalara göre daha uzun olduğu saptanmıştır. Erken statin uygulaması majör kardiyak ve serebrovasküler olay varlığı için güçlü bir prediktördür (p=0.015).³¹

Kronik statin ve aspirin tedavisi alanların, almayanlara göre daha az oranda ST-yükselmeli myokard enfarktüs geçirdikleri saptanmıştır (sırasıyla %36 ve %53, p=0.0002).³² Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çok değişkenli analizler, aspirin ve statin kullanımının ST-yükselmeli myokard enfarktüsü için bağımsız bir

prediktör olduğunu ortaya koymuştur.³² Günlük statin kullanımını tolere edemeyen hastalara, haftada iki kez statin tedavisine ek olarak ezetimib ve safra reçineleri eklenerek uygulanan 4.5 aylık bir tedavi sonucunda, kombinasyon tedavisinin tek başına statin tedavisine göre anlamlı olarak HDL'yi yükselttiği ancak total kolesterol ve LDL düzeylerinde belirgin olarak farklılık göstermediği ortaya konmuştur ($t=2.138$, $p=0.044$).³³ 6 haftalık ezetimib+fenofibrat tedavisinin statin monoterapisiyle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, LDL düzeylerindeki düşüşte ve HDL düzeylerindeki artışta anlamlı farklılık gözlenmemiş, hatta ezetimib+fenofibrat kombinasyonun 10 mg atorvastatin tedavisine eşdeğer olduğu saptanmıştır.³⁴

37 randomize çalışmadaki 32.258 kişinin değerlendirildiği meta-analitik çalışmada, rosuvastatinin HDL'yi yükseltici etkisinin simvastatin ile eşdeğer ancak atorvastatinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. HDL'deki artışın, rosuvastatin ve simvastatinle doğru orantılı ancak atorvastatinin dozuyla ters orantılı olduğu saptanmıştır. Üç statinle oluşan HDL yükselmesi, LDL azalmasından bağımsız olarak oluşmuştur. Başlangıç HDL, trigliserid düzeyi ve diyabet varlığı, statinle oluşan HDL yükselmesinin prediktörüdür.³⁵

Yoğun statin tedavisiyle orta dozda statin tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada, yoğun statin tedavisinin akut koroner sendromu olanlarda majör advers kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir.³⁶ Önceki ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) çalışmasında zencilerin, kontrol grubuna göre pravastatinden daha fazla yararlandığı ortaya konmuştur. Zencilerde pravastatin ile koroner kalp hastalığı riskinde %29 azalma saptanmıştır ($HR=0.71$, %95 güven aralığında 0.57-0.90, $p=0.005$). Zenci olmayanların ise pravastatinden fayda görmemiş olduğu gözlenmiştir.³⁷ Statin tedavisine rağmen HDL düşüklüğü kardiyovasküler risk faktörü olarak kalmaya devam edecektir. İnsan vasküler endotelyumunda statinler, COX-2 (siklooksijenaz-2) ve MMP-9 (matriks metalloproteinaz-9) sunumunu ve etkisini azaltırlar. Statinler, bu mekanizma aracılığıyla plak inflamatuvar angiogenez ve rüptürden koruma etkisiyle bağlantılı olmayan kolesterol düşürme özellikleriyle anti-angiogenetik etki gösterirler.³⁸

Fenofibratik asit peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- α 'yi etkileyerek yağ asidi ve lipid metabolizmasının

da değişiklik yaratır. Mikst dislipidemisi olan randomize, çift kör, çok merkezli, faz III çalışmalarında, 135 mg fenofibratik asit ve düşük veya orta doz statin tedavisinin HDL, LDL ve trigliserid düzeylerinde statin monoterapisinden belirgin olarak daha fazla düzelmeye gösterdiği ortaya konmuştur. Yan etki insidansının kombinasyon tedavisinde monoterapiden farklı olmadığı görülmüştür.³⁹

Yüksek serum lipoprotein (a) ile koroner arter hastalığı arasında ilişki vardır.⁴⁰ Koroner arter hastalığı bulunanlarda 10.5 mg/dl'den fazla bulunan apolipoprotein C-III düzeylerinin ilerideki 5 yıl boyunca bağımsız olarak kardiyovasküler mortaliteden sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Artmış apo C-III düzeylerinin plazma endojen trombin oluşumuyla beraber trigliserid zengin partiküller ve koagülasyon kaskadı ile ilişkili olduğu saptanarak apo C-III'ün yeni trombogenetik yapısı ortaya konmuştur.⁴¹

Kaynaklar

1. World Health Organization. The World Health Report 2002; Reducing Risks Promoting Healthy Life. http://www.who.int/whr/2002/media_centre/en/index.html adresinden 22/01/2010 tarihinde erişilmiştir.
2. Erdogan AF. Prevalance of hyperlipidemia and factors related to HDL levels in family practice. *Türk Aile Hek Derg* 2007; 11: 107-12.
3. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
4. Aladag N, Çiğirli Ö, Topsever P, Filiz MT, Topallı R, Görpelioglu S. Prevalance of obesity and its association with comorbidities in adult patients attending Değirmendere family practice unit: a case-control study. *Türk Aile Hek Derg* 2003; 7: 117-21.
5. Cingi Mİ. Hipolipidemik ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol* 2004; 2: 289-94.
6. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP ve ark. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. *JAMA* 1995; 274: 131-6.
7. Durrington P, Sniderman A. Fast Facts. Hyperlipidaemia. Eds. Durrington P, Sniderman A. Oxford, Health Press, 2000; 1-17.
8. Gotto A, Pownall H. Manual of Lipid Disorders 2. baskı. Philadelphia, Williams&Wilkins, 1999; 2-10.
9. Gaw A, Packard CJ, Shepherd J. Statins: The HMG-CoA Reductase Inhibitors in Perspective. London, Martin Dunitz, 2000; 1-19.
10. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8. baskı. Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2007; 1071-91.
11. Grundy SM, Cleeman JL, Merz NB ve ark. NCEP Report: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
12. Backer D de, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K ve ark. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
13. National Service Framework for Coronary Heart Disease Department of Health. <http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/>

- PublicationsPolicyAndGuidance/Browsable/DH_4901831 adresinden 10/01/2010 tarihinde erişilmiştir.
14. Hu FB, Bronner L, Willett WC ve ark. Fish and omega 3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-21.
 15. Horsmans Y. Differential metabolism of statins: importance in drug-drug interactions. *Eur Heart J* 1999; 1(Suppl T): T7-T12.
 16. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1-10.
 17. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN ve ark. 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: 685-96.
 18. Girmar CJ, Rhodes T, Mercuri M ve ark. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136-41.
 19. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G ve ark. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450-58.
 20. Shepherd J, Barter P, Carmena R ve ark. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220-6.
 21. Deedwania P, Barter P, Carmena R ve ark. for the Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919-28.
 22. Abourbih S, Filion KB, Joseph L ve ark. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009; 122: 962.
 23. Ridker PM. Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 249-56.
 24. Alagona P Jr. Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy. *Am J Manag Care* 2009; 15: 65-73.
 25. Stein EA. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
 26. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ ve ark. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
 27. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM ve ark. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
 28. Cziraky MJ, Watson KE, Talbert RL. Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting. *J Manag Care Pharm* 2008; 14: 3-28.
 29. Assmann G, Nofer JR. Atheroprotective effects of high density lipoproteins. *Annu Rev Med* 2003; 54: 321-41.
 30. Liu J, Sempos CT, Donahue RP ve ark. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1363-8.
 31. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S ve ark. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): A follow-up study. *Atherosclerosis* 2009; Dec 4. [baskıda]
 32. Sciahbasi A, Arcieri R, Quarto M ve ark. Impact of chronic aspirin and statin therapy on presentation of patients with acute myocardial infarction and impaired renal function. *Prev Cardiol* 2010; 13: 18-22.
 33. Reddy KJ, Singh M, Batsell RR ve ark. Efficacy of combination drug pulse therapy in maintaining lipid levels in patients intolerant of daily statin use. *J Clin Hypertens* 2009; 11: 766-8.
 34. Sujana KS, Lahey KA, Day A, Lahaye SA. Comparison of the efficacy of administering a combination of ezetimibe plus fenofibrate versus atorvastatin monotherapy in the treatment of dyslipidemia. *Lipids Health Dis* 2009; 8: 56.
 35. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL: a complex process unrelated to changes in LDL: Analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2009; Dec 2. Pubmed'den 12.01.2010 tarihinde erişilmiştir.
 36. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP ve ark. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2290-5.
 37. Margolis KL, Dunn K, Simpson LM ve ark. Coronary heart disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive black and non-black patients randomized to pravastatin versus usual care: the antihypertensive and lipid lowering to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *Am Heart J* 2009; 158: 948-55.
 38. Massaro M, Zampolli A, Scoditti E ve ark. Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human endothelial cells: anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability. *Cardiovasc Res* 2009; Dec 30. Pubmed'den 12.01.2010 tarihinde erişilmiştir.
 39. Yang LP, Keating GM. Fenofibric acid: in combination therapy in the treatment of mixed dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9: 401-9.
 40. Sawabe M, Tanaka N, Nakahara K ve ark. High lipoprotein (a) level promotes both coronary atherosclerosis and myocardial infarction: a path analysis using a large number of autopsy cases. *Heart* 2009; 95: 1997-2002.
 41. Olivieri O, Martinelli N, Girelli D ve ark. Apolipoprotein C-III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced plasma thrombin generation. *J Thromb Haemost.* Pubmed'den 12.01.2010 tarihinde erişilmiştir.

Geliş tarihi: 20.01.2010

Kabul tarihi: 15.03.2010

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Uzm. Dr. Haluk Mergen

Esentepe Mah. Tuna Cad. Gür Sok.

Salkım 3 Sitesi B Blok No:1/6

Nilüfer 16130 Bursa

Tel: (0224) 294 02 09

e-posta: haluk.mergen@gmail.com