



TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ ARŞİVİ

ARCHIVES OF THE TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Yıl / Year 2011 Cilt / Volume 39 Supplementum 3 Aralık / December

ISSN 1016 - 5169 eISSN 1308 - 4488

Editör Editor

Dr. Vedat Sansoy

Önceki Editör Former Editor

Dr. Altan Onat

Editör Yardımcıları Associate Editors

Dr. Doğan Erdoğan
Dr. Orhan Önalan
Dr. H. Murat Özdemir
Dr. Dilek Ural
Dr. Aylin Yıldırım

İstatistik danışmanı Statistical consultant

Dr. Oktay Özdemir

Sahibi

Türk Kardiyoloji Derneği adına

Owner on behalf of the Turkish Society of Cardiology

Dr. Oktay Ergene

Yazı İşleri Müdürü

Publishing Manager

Dr. Vedat Sansoy

Türk Kardiyoloji Derneği'nin yayın organıdır.
Issued by the Turkish Society of Cardiology.
Ticari faaliyeti TKD İktisadi İşletmesi'nce yürütülmektedir.

Yılda sekiz sayı yayımlanır.
Published eight issues a year.

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Yönetim Yeri Adresi

Corresponding Address

Türk Kardiyoloji Derneği
Darülaceze Cad., Fulya Sok., Ekşioğlu İş Merkezi,
No: 9/1, 34384 Okmeydanı, İstanbul
Tel: +90 212 221 17 30 - 221 17 38
Fax: +90 212 221 17 54
e-posta: tkd@tkd.org.tr
URL: http://www.tkd.org.tr

Yayıncı / Publisher

Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Ap. No. 36 K.12
D.66-67 34349 Gayrettepe / İstanbul
Tel: +90 212 288 05 41 - 288 50 22
Fax: +90 212 211 61 85
e-posta: logos@logos.com.tr

Baskı / Press

Logos Yayıncılık

Basım tarihi: Aralık 2011 Baskı adedi: 2250

Bilimsel Danışma Kurulu / Editorial Consultants

Adnan Abacı, Ankara
Mehmet Ağırbaşlı, İstanbul
Mehmet Aksoy, Gaziantep
Serdar Aksöyek, Ankara
Ömer Akyürek, Ankara
Armağan Altun, Edirne
Dursun Aras, Ankara
Enver Atalar, Ankara
Sinan Aydoğdu, Ankara
Cem Barçın, Ankara
Mustafa Kemal Batur, Adana
Aytül Belgi, Antalya
George A. Beller, Charlottesville, USA
Ahmet Çelebi, İstanbul
Cengiz Çeliker, İstanbul
Vedat Davutoğlu, Gaziantep
Ahmet Duran Demir, Ankara
Recep Demirbağ, Şanlıurfa
Erdem Diker, Ankara
İrem Dinçer, Ankara
Oben Döven, Mersin
Rasim Enar, İstanbul
Nuray Enç, İstanbul
İzzet Erdinler, İstanbul
Okan Erdoğan, İstanbul
Mehmet Eren, İstanbul
Oktay Ergene, İzmir
Önder Ergönül, İstanbul
M. Kemal Erol, İstanbul
Fatih Sinan Ertaş, Ankara
Roberto Ferrari, Ferrara, IT
Hasan Garan, New York, USA
Cemil Gürkün, İzmir
Deniz Güzelsoy, İstanbul
Barış İlerigelen, İstanbul
Erdoğan İlkay, Ankara
Marc Josephson, Boston, USA
Mehmet Kanadaşı, Adana
Meral Kayıkçıoğlu, İzmir
Ata Kırılmaz, İstanbul
Ömer Kozan, İzmir
Merih Kutlu, Trabzon
Hakan Kültürsay, İzmir
Robert W. Mahley, S. Francisco, USA
Bülent Mutlu, İstanbul
Haldun Müderrisoğlu, Ankara
Sanem Nalbantgil, İzmir
Enis Oğuz, İstanbul
Abdurrahman Oğuzhan, Kayseri
Tuğrul Okay, İstanbul
Nazan Özbarlas, Adana
Emir Özgür Barış Ökçün, İstanbul
Kurtuluş Özdemir, Konya
Ramazan Özdemir, Malatya
Necla Özer, Ankara
Filiz Özerkan, İzmir
Mehmet Özkan, İstanbul
Seçkin Pehlivanoğlu, İstanbul
Fausto J. Pinto, Lisbon, PT
Jos R.T.C. Roelandt, Rotterdam, NL
Leyla Elif Sade, Ankara
Patrick W.J. Serruys, Rotterdam, NL
Murat Sezer, İstanbul
Zeynep Özlem Soran, Pittsburgh, USA
Serdar Soydiç, Diyarbakır
İzzet Tandoğan, Sivas
Ahmet Temizhan, Ankara
Kürşad Tokel, İstanbul
Lale Tokgözoğlu, Ankara
Murat Tuzcu, Cleveland, USA
Ertan Ural, Kocaeli
Mehmet Sıddık Ülgen, Diyarbakır
Ahmet Vural, Kocaeli
Ertan Yetkin, Bolu
Mehmet Birhan Yılmaz, Sivas

Index Medicus, EMBASE (Excerpta Medica), Index Copernicus ve TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve Türkiye Atf Dizini'nde yer almaktadır.

Included in Index Medicus, EMBASE (the Excerpta Medica database), Index Copernicus and Turkish Medical Index, and Turkey Citation Index.



Bu dergide kullanılan ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Requirements for Permanence)
National Library of Medicine biyomedikal yayın organlarında asitsiz kağıt (acid-free paper / alkalın kağıt) kullanılmasını önermektedir.

Bu dergideki yazıların dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce özetlerin ve kaynakların kontrolü ve düzeltilmesi, derginin yayına hazır hale getirilmesi ve baskısı Logos Yayıncılık Ticaret A.Ş. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Kılavuzların Türkçe çevirileri Türk Kardiyoloji Derneği Kılavuz Kurulu'nca gözden geçirilmiştir.

TKD Kılavuz Kurulu

Aylin Yıldırır (Başkan, ESC Kılavuzları Ulusal Koordinatörü)

Murat Ersanlı (Y.K. Adına Koordinatör)

Aytül Belgi

Okan Erdoğan

Yılmaz Güneş

Meral Kayıkçıoğlu

Bülent Mutlu

Orhan Önalın

Fatih Özçelik

Çeviren:

Yrd. Doç. Dr. Gürkan Kazancı



SUNUŞ

Türk Kardiyoloji Derneği olarak, hedef tanımımız gereğince, Kardiyovasküler Tıp alanında ülkemizdeki tanı, tedavi ve izlem süreçlerinin standartlaşması ve alanımızdaki sağlık hizmetleri düzeyinin sistemli biçimde geliştirilmesine büyük önem ve öncelik veriyoruz.

Bu çerçevede, uzmanlık eğitimi standartlarının saptanıp geliştirilmesi için

- Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Çekirdek Eğitim Müfredatı 2005'te çevrildi; 2008 güncellemesinin çevirisi de tamamlandı.
- TKD'nin Kardiyoloji Uzmanlık Eğitimi Programı ve Uzmanlık Öğrencisi Kayıt Defteri hazırlandı.
- Aritmi – Elektrofizyoloji ve Girişimsel Kardiyoloji alanlarında yan dal uzmanlığı kuruluncaya dek geçerli olmak üzere Sertifikasyon Programları önerilerimiz oluşturuldu.

Tüm bu belgeler Sağlık Bakanlığına sunuldu ve web sitemize yerleştirilerek eğitim kurumlarımızın erişimine açıldı. Sağlık Bakanlığı ve Tıpta Uzmanlık Kurulu'nun yakın geçmişte atılan yanlış adımdan geri dönmesini, kardiyoloji uzmanlık eğitiminin yeniden 5 yıla çıkarılmasını sağlamak için haklı ve yoğun çabalarımızı da sürdürmeye devam edeceğiz.

Mezuniyet sonrası eğitim programlarımızın temel hedefi de, aynı amaç doğrultusunda, uluslar arası düzeydeki en son gelişmeleri, tartışmaları Türkiye'de yapılan son araştırmaların sonuçlarıyla birlikte hekimlerimizin ve yardımcı sağlık personelimizin gündemine sokmak ve bu gelişmeleri yurt dışı toplantılarda izleme olanağı bulamayanların bu bilimsel gündem ve güncellikten kopmamalarını, kendi araştırmalarında bu gelişmeleri göz önünde bulundurmalarını sağlamaktır.

Yeterlilik Kurulumuzun düzenlediği yazılı ve sözlü yeterlilik sınavları da hem hekimlerimizin mezuniyetlerinden sonraki bilimsel ve teknik gelişmeleri ne denli yakından izleyebildiklerini ölçmelerini hem de bu ölçümün sonucunu meslektaşlarına ve hastalarına kanıtlayabilmelerini amaçlıyor.

Yine aynı temel hedef doğrultusunda, Yeterlilik Kurulumuz 2010 yılında başlattığı Kardiyoloji Eğitim Kurumlarının Akreditasyonunu geliştirecek sürdürüyor.

Bu bütüncül yaklaşımın temel unsurlarından biri de kardiyovasküler hastalıkların tanı, tedavi ve izlemleri konusunda geliştirilen uluslararası kılavuzlar ve uzman ortak görüş belgelerinin Türkiye koşulları göz önüne alınarak Türkçeleştirilmesi ile örneği olmayan konularda kendi ulusal kılavuzlarımızın geliştirilip uluslararası bilim ve uygulama çevrelerinin değerlendirme ve kullanımına sunulmasıdır. Kardiyovasküler Hemşirelik ve Teknisyenlik Çalışma Grubumuzun hazırladığı kendi alanlarında dünyada birer ilk olan beş konudaki Bakım Kılavuzları bu amaçla İngilizceye çevrilip web sitemiz üzerinden uluslararası kullanıma sunulmuştur ve şimdiden birçok ülkede kullanılmaktadır.

TKD'nin kurulduğu günden beri üyesi olduğu Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından hazırlanan kılavuzların Türkçeleştirilmesine ayrı bir önem veriyoruz. Bu kılavuzların hazırlık sürecine üyelerimiz giderek daha büyük ölçüde katkıda bulunuyorlar. Yayınlanan ESC kılavuzlarının Türkçeleştirilmesinde de yurdumuzdaki koşulların göz önüne alınmasına ve gereken eklemelerin, düzenlemelerin yapılmasına özen gösteriyoruz.

Hedefimiz, bu kılavuzların Türkiye koşullarına daha da uygun hale getirilebilmesidir. Bu da ancak yurt çapındaki verilerin düzenli olarak derlenmesi ve irdelenmesini sağlayacak Ulusal Kayıt Sistemi'nin kurulmasıyla başarılabilir. Bu yöndeki hazırlıklarımızın yaşama geçirilmesi için Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı ve Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü ile başlattığımız işbirliğinin hızla gelişeceğini umuyoruz.

Tüm bu çabalarımıza katkıda bulunan her bir üyemize içten teşekkür ederim.

2011 yılı kılavuzlarının yayınlanmasındaki katkıları için başta Kılavuz Kurulu Başkanımız ve ESC Kılavuzları Ulusal Koordinatörümüz Prof. Dr. Aylin Yıldırım ile çevirileri gözden geçirmeye duyarlılıkla zaman ayıran Kılavuz Kurulumuzun değerli üyelerine; Türkçe terimler konusunda büyük özveriyle çalışan Prof. Dr. Esmeray Acartürk'e, özellikle, tüm üyelerimiz adına şükranlarımı sunuyorum.

Tüm çalışmalarımız gibi, bu kılavuzları da toplumumuzun kalp ve damar sağlığını korumak için kullanımlarına sunduğumuz, bilgilerini sürekli geliştirmeyi ilke edinmiş tüm hekimlerimize klinik uygulamalarında ve bilimsel araştırmalarında üstün başarılar dilerim.

Prof. Dr. A. Oktay Ergene
TKD Yönetim Kurulu Başkanı

ESC/EAS Kılavuzları: Dislipidemilerin tedavisi

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) Dislipidemilerin Tedavisi Görev Grubu

Avrupa Kardiyovasküler hastalıklardan Korunma ve Rehabilitasyon Derneğinin özel katkılarıyla geliştirilmiştir

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Željko Reiner* (ESC Başkanı) (Hırvatistan) Alberico L. Catapano* (EAS Başkanı)* (İtalya), Guy De Backer (Belçika), Ian Graham (İrlanda), Marja-Riitta Taskinen (Finlandiya), Olov Wiklund (İsveç), Stefan Agewall (Norveç), Eduardo Alegria (İspanya), M. John Chapman (Fransa), Paul Durrington (Birleşik Krallık), Serap Erdine (Türkiye), Julian Halcox (Birleşik Krallık), Richard Hobbs (Birleşik Krallık), John Kjekshus (Norveç), Pasquale Perrone Filardi (İtalya), Gabriele Riccardi (İtalya), Robert F. Storey (Birleşik Krallık), David Wood (Birleşik Krallık)

ESC Uygulama Kılavuzları Komiteleri (CPG) 2008-2010 ve 2010-2012 Komiteleri: Jeroen Bax (CPG Komite Başkanı 2010-2012), (Hollanda), Alec Vahanian (CPG Komite Başkanı 2008-2010) (Fransa), Angelo Auricchio (İsviçre), Helmut Baumgartner (Almanya), Claudio Ceconi (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Christi Deaton (Birleşik Krallık), Robert Fagard (Belçika), Gerasimos Filippatos (Yunanistan), Christian Funck-Brentano (Fransa), David Hasdai (İsrail), Richard Hobbs (Birleşik Krallık), Arno Hoes (Hollanda), Peter Kearney (İrlanda), Juhani Knuuti (Finlandiya), Philippe Kolh (Belçika), Theresa McDonagh (Birleşik Krallık), Cyril Moulin (Fransa), Don Poldermans (Hollanda), Bogdan A. Popescu (Romanya), Željko Reiner (Hırvatistan), Udo Sechtem (Almanya), Per Anton Sirnes (Norveç), Michal Tendera (Polonya), Adam Torbicki (Polonya), Panos Vardas (Yunanistan), Petr Widimsky (Çek Cumhuriyeti), Stephan Windecker (İsviçre)

Belgeleri gözden geçirenler: Christian Funck-Brentano (CPG Koordinatörü) (Fransa), Don Poldermans (Koordinatör Yardımcısı) (Hollanda), Guy Berkenboom (Belçika), Jacqueline De Graaf (Hollanda), Olivier Descamps (Belçika), Nina Gotcheva (Bulgaristan), Kathryn Griffith (Birleşik Krallık), Guido Francesco Guida (İtalya), Sadi Güleç (Türkiye), Yaakov Henkin (İsrail), Kurt Huber (Avusturya), Y. Antero Kesaniemi (Finlandiya), John Lekakis (Yunanistan), Athanasios J. Manolis (Yunanistan), Pedro Marques-Vidal (İsviçre), Luis Masana (İspanya), John McMurray (Birleşik Krallık), Miguel Mendes (Portekiz), Zurab Pagava (Gürcistan), Terje Pedersen (Norveç), Eva Prescott (Danimarka), Quitéria Rato (Portekiz), Giuseppe Rosano (İtalya), Susana Sans (İspanya), Anton Stalenhoef (Hollanda), Lale Tokgözoğlu (Türkiye), Margus Viigimaa (Estonya), M. E. Wittekoek (Hollanda), Jose Luis Zamorano (İspanya).

* İletişim adresleri: Željko Reiner (ESC Komite Başkanı), University Hospital Center Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Salata 2, 10 000 Zagreb, Hırvatistan. Tel: +385 1 492 0019, Faks +385 1 481 8457, E-posta: zreiner@kbc-zagreb.hr

Alberico L. Catapano (EAS Komite başkanı) Pharmacological Science, University of Milan, Via Balzaretto, 9, 20133 Milano, İtalya. Tel: +39 02 5031 8302, Faks: +39 02 5031 8386, E-posta: Alberico.Catapano@unimi.it

† Bu dokümanın geliştirilme sürecine katılmış olan diğer ESC kurulları

Dernekler: Heart Failure Association. (Kalp Yetersizliği Derneği)

Çalışma Grupları: Kardiyovasküler sistemin Farmakolojisi ve İlaç Tedavisi, Hipertansiyon, Kalp ve Tromboz (Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Hypertension and the Heart, Thrombosis.)

Kurallar: Kardiyoloji Pratiği, Birinci basamak Kardiyovasküler Tedavi, Kardiyovasküler Görüntüleme (Cardiology Practice, Primary Cardiovascular Care, Cardiovascular Imaging) BU ESC ve EAS Kılavuzlarının içeriği yalnızca kişisel ve eğitsel kullanım için yayımlanmıştır. Ticari amaçlı kullanımı yasaktır. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez veya herhangi bir şekilde yeniden basılamaz. European Heart Journal dergisinin yayımcısı Oxford Üniversitesi Basımına (Oxford University Press) veya ESC adına bu çeşit izinleri verme yetkisine sahip taraflara yazılı talepte bulunularak izin alınabilir.

Feragatname. ESC Kılavuzları, yazıldıkları tarihte mevcut kanıtları dikkate alarak ESC ve EAS'ın vardığı görüşleri ifade etmektedir.

Sağlık profesyonellerinin klinik kararlar verirken bu kanıtları tam olarak dikkate almaları teşvik edilir. Ancak kılavuzlar, bireysel hasta koşullarında, o hastayla, uygun ve gerekli olduğunda hastaların hamisi veya bakıcısıyla istişare sırasında uygun kararlar verirken sağlık profesyonellerinin bireysel sorumluluklarını gözardı etmemektedir. Ayrıca, reçete yazma sırasında ilaçlar ve cihazlara ilişkin kurallar ve düzenlemeleri doğrulamak da sağlık profesyonelinin sorumluluğu altındadır.

©2011 The European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Association. Her hakkı saklıdır. İzinler için e-posta adresi: journals.permissions@oup.com.

ESC'nin sanal ağında (www.escardio.org/guidelines) yazarlar ve metni gözden geçirenlere ilişkin bilgilendirme formları bulunabilir.

Anahtar sözcükler: Dislipidemi • Kolesterol • Trigliseritler • Tedavi • Kardiyovasküler hastalıklar • Kılavuzlar

İçindekiler

1. Önsöz	8	9. Yüksek yoğunluklu lipoproteini etkileyen ilaçlar	32
2. Giriş	9	9.1 Statinler	33
2.1 Sorunun kapsamı	9	9.2 Fibratlar	33
2.2 Dislipidemiler	9	9.3 Nikotinic asit	33
3. Toplam kardiyovasküler risk	10	9.4 Kolesterol ester transfer protein inhibitörleri	33
3.1 Toplam kardiyovasküler riskin tahmini	10	9.5 Geleceğe yönlendir bakış açıları	33
3.2 Risk düzeyleri	14	10. Farklı klinik durumlarda dislipidemilerin tedavisi	34
4. Laboratuvar Lipit ve apolipoprotein parametrelerinin değerlendirilmesi	15	10.1 Ailesel dislipidemiler	34
5. Tedavi hedefleri	19	10.1.1 Ailesel kombine hiperlipidemi	34
6. Plazma lipit profilini iyileştirmek için yaşam tarzı değişiklikleri	20	10.1.2 Ailesel hiperkolesterolemi	34
6.1 Yaşam tarzının total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri üzerine etkisi	21	10.1.3 Aileel disbetalipoproteinemi	36
6.2 Yaşam tarzının trigliserit düzeylerine etkisi	21	10.1.4 Ailesel lipoprotein lipaz eksikliği	36
6.3 Yaşam tarzının yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri üzerine etkisi	22	10.1.5 Lipoprotein metabolizmasının başka genetik bozuklukları	36
6.4 Plazma lipit değerleri üzerine etkili diyet katkıları ve fonksiyonel besinler	23	10.2 Çocuklar	37
6.5 Yaşam tarzı önerileri	23	10.3 Kadınlar	37
7. Hiperkolesterolemi tedavisi için kullanılan ilaçlar	25	10.4 Yaşlılar	38
7.1 Statinler	26	10.5 Metabolik sendrom ve diyabet	39
7.2 Safra asidi sekestranları	27	10.6 Akut koroner sendrom hastalarıyla perkütan koroner girişim geçiren hastalar	40
7.3 Kolesterol emilim inhibitörleri	28	10.7 Kalp yetersizliği ve kalp kapağı hastalıkları	41
7.4 Nikotinic asit	28	10.8 Otoimmün hastalıklar	41
7.5 İlaç kombinasyonları	28	10.9 Böbrek hastalığı	42
7.5.1 Statinler ve safra asidi sekestranları	28	10.10 Transplantasyon hastaları	43
7.5.2 Statinler ve kolesterol emilim inhibitörleri	28	10.11 Periferik atardamar hastalığı	44
7.5.3 Diğer kombinasyonlar	28	10.12 İnme	45
7.6 Düşük yoğunluklu lipoprotein aferezi	29	10.13 İnsan immünyetersizlik virüsü enfeksiyonu kapmış hastalar	45
7.7 Geleceğe yönelik bakış açıları	29	11. Lipit düşürücü ilaç tedavisi altında olan hastalarda lipitler ve enzimlerin izlenmesi	46
8. Hipertrigliseridemi tedavisi için kullanılan ilaçlar	29	12. Yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisine uyum nasıl iyileştirilebilir?	47
8.1 Hipertrigliserideminin tedavisi	29	13. Kaynaklar	48
8.2 Fibratlar	30	ESC sanal ağının ekleri:	
8.3 Nikotinic asit	31	Ek I. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün SCORE çizelgeleri	
8.4 n-3 yağ asitleri	31	Ek II. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol hedefine ulaşmada pratik bir yaklaşım	
8.5 İlaç kombinasyonları	31	Ek III. Statin metabolizmasına katılan enzimatik yollarının inhibitörleri ve indüktleyicileri	
8.5.1 Statinler ve fibratlar	31	Ek IV. İlave kaynaklar	
8.5.2 Statinler ve nikotinic asit	32		
8.5.3 Statinler ve n-3 yağ asitleri	32		

Kısaltmalar ve Akronimler

4D	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (Alman Diyabet Diyaliz Çalışması)	ESC	European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti)
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study (İskandinavya Simvastatin Sağlık Çalışması)	FATS	Familial Atherosclerosis Treatment Study (Ailesel Ateroskleroz Tedavisi Çalışması)
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Girişimi)	FDA	Food and Drug Administration (Besin ve İlaç Dairesi)
AH	ailesel hiperkolesterolemi	FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (Diyabette Fenofibrat Girişimi ve Olayları Azaltma Çalışması)
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with Low HDL-C/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes (Düşük HDL-K/Yüksek Trigliseritli Metabolik Sendromda Aterotrombotik Girişim ve Genel Sağlık Sonuçları Üzerine Etkisi)	GA	güven aralığı
AKH	ailesel kombine hiperlipidemi	GFH	glomerül filtrasyon hızı
AKS	akut koroner sendrom	GISSI-HF	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Effect of rosuvastatin in patients with chronic Heart Failure (Miyokart Enfarktüsünde Sağlık Çalışma Grubu-Kronik Kalp Yetersizlikli Hastalarda Rosuvastatinin Etkisi)
ALT	alanin aminotransferaz	GISSI-P	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione (Miyokart Enfarktüsünden Korunma-İtalyan Çalışma Grubu)
apo (a)	apolipoprotein (a)	GIA	geçici iskemik atak
apo A1	apolipoprotein A1	GPR	protein ile eşleşmiş reseptör
apo B	apolipoprotein B	GRA	göreceli risk azaltımı
apo E	apolipoprotein E	HAART	yüksek derecede etkin antiretroviral tedavi
apo C	apolipoprotein C	HALTS	Araştırılmasında Atardamar Biyolojisi: Aterosklerozda HDL ve LDL'yi Tedavi Stratejileri
ARBITER-6	Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (Kolesterol 6'yi Düşürmenin Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılmasında Atardamar Biyolojisi: Aterosklerozda HDL ve LDL'yi Tedavi Stratejileri)	HATS	HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HDL-Ateroskleroz Tedavisi Çalışması)
ARMYDA	Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty (Anjiyoplasti Sırasında Miyokart Hasarını Azaltmak için Atorvastatin)	Hb _{A1c}	hemoglobin A1-C
ASSIGN	CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağına göre Oluşturulmuş KV Risk Değerlendirme Modeli)	HDL	yüksek yoğunluklu lipoprotein
ATP-BKT-1	ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcısı-1	HDL-K	yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol
AURORA	A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events (Düzenli Hemodiyaliz Tedavisindeki Deneklerde Sağlık ve Kardiyovasküler olaylar açısından Rosuvastatin Kullanımını Değerlendirme Çalışması)	HeFH	ailesel heterozigot hiperkolesterolemi
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention (Bezafibrat Enfarktüsden Korunma Çalışması)	HHS	Helsinki Heart Study (Helsinki Kalp Çalışması)
BKI	beden kitle indeksi	HIV	insan immün yetersizlik virüsü
CARE	Cholesterol and Recurrent Events (Kolesterol ve Nükseden Olaylar Çalışması)	HMG-CoA	hidroksimetilglutarilkoenzim A
CK	kreatin fosfokinaz	HoFH	ailesel homozigot hiperkolesterolemi
CORONA	CONtrolled ROSuvastatin multiNAtional study in heart failure (Kalp Yetersizliğinde Çok Uluslu Kontrollü Rosuvastatin Çalışması)	HPS	Heart Protection Study (Kalbi Koruma Çalışması)
CPG	ESC Committee for Practice Guidelines (ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi)	HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (Kalbi koruma çalışması-2 Damarsal Olayların Görülme Sıklığını Azaltma Amacıyla HDL'nin Tedavisi)
CTT	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (Kolesterol Tedavi Araştırmacıları İşbirliği Çalışması)	HTG	hipertrigliseridemi
ÇAHA	çevresel atardamar hastalığı	ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
ÇDYA	çoklu doymamış yağ asiti	IDL	orta yoğunluklu lipoprotein
Dal-OUTCOMES	Dalcetrapib Outcomes trial (Dalsetrapib Sonuçları Çalışması)	ILLUMINATE	Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (Ateroskleroz Olayları Üzerine Etkisini Anlamak için Lipit Bozukluklarının Tedavisini Araştırma Çalışması)
DALYs	yeti kaybına göre uyarlanmış yaşam yılları	JUPITER	Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin Study (Birincil Korunmada Statinleri Kullanmanın Gerekçesi: Rosuvastatin Değerlendiren Girişimsel Çalışma)
DHA	dokozahexaenoik asit	KABG	koroner atardamar bypass greftleme (köprüleme)
DGAT-2	diasilgliserol açiltransferaz-2	KAH	koroner atardamar hastalığı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü	KBH	kronik böbrek hastalığı
DYA	doymuş yağ asitleri	KETP	kolesterol ester transfer proteini
EAS	European Atherosclerosis Society (Avrupa Ateroskleroz Derneği)	KIMK	karotis indima-media kalınlığı
EMEA	European Medicines Agency (Avrupa İlaç Dairesi)	KV	kardiyovasküler
EPA	eikozapentaenoik asit	KVH	kardiyovasküler hastalık
ER	uzamış salımlı form	KY	kalp yetersizliği
		LDL	düşük yoğunluklu lipoprotein
		LDLR	düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü
		LDL-K	düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol
		LKAT	lesitin-kolesterol açiltransferaz
		Lp(a)	lipoprotein (a)
		LPL	lipoprotein lipaz
		ME	miyokart enfarktüsü
		MetS	metabolik sendrom
		MTP	mikrozomal transfer proteini
		NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü)
		NNT	tedavisi gereken hasta sayısı
		HDL-K dışı	K: HDL-K dışı kolesterol
		NÜS	normalin üst sınırı

NYHA	New York Heart Association (New York Kalp Cemiyeti)
PCSK9	proprotein konvertaz subtilisin/keksin 9
PH	pratisyen hekim
PKG	perkütan koroner girişim
PPAR	peroksizom proliferatör etkinleşmiş reseptörü
PPP	Pravastatin Pooling Project (Ortak Pravastatin Projesi)
PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster study (Munster Prospektif Pravastatin Çalışması)
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (Risk Altındaki Yaşlılarda Prospektif Pravastatin Çalışması)
PROVE-IT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Intacetrapi Therapy (Pravastatin ya da Atorvastatin Değerlendirmesi ve Enfeksiyon Tedavisi)
RAAS	renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
REVEAL	Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification (Lipit Modifikasyonu Yoluyla Anasetropibin Etkilerini Değerlendiren Randomize Çalışma)
RKÇ	randomize kontrollü çalışma
RYR	kırmızı mayalı pirinç (<i>monascus purpureus</i>)
S-P450	sitokrom P450 izoenzimi
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation (Sistemik Koroner Risk Hesaplaması)
SDBH	son dönem böbrek hastalığı
SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (Aort Darlığında Simvastatin ve Ezetimib)
SHARP	Study of Heart And Renal Protection (Kalp ve Böbrek Profilaksisi Çalışması)
SLE	sistemik lupus eritematozus
TDYA	tekli doymamış yağ asidi
TG	trigliserit
TK	total kolesterol
TNT	Treating to New Targets Trial (Yeni Hedeflere Yönelik Tedavi Çalışması)
TZL	trigliseritten zengin lipoprotein
USF I	transkripsiyon faktörü- I
VA-HIT	Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (Eski Muhariplerde Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Girişimi Çalışması)
VLDL	çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VLDL-K	çok düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol
yd-CRP	yüksek duyarlılık C-reaktif protein

Çevrim faktörleri (katsayıları)

mg/dL kolesterol = mmol/L x 38,6

mg/dL trigliseritler = mmol/L x 88,5

mg/dL glikoz = mmol/L x 18

I. Önsöz

Kılavuzlar, belli bir konuda yazım süreci sırasında mevcut kanıtların hepsini hekimler için özetlemekte ve değerlendirmektedirler. Burada amaç sonuca etkisini ve özel tanısız veya tedavi araçlarının risk-yararlılık oranını da göz önüne alarak belli bir rahatsızlığı olan bireysel hasta için en iyi tedavi stratejilerinin seçiminde doktorlara yardımcı olmaktır. Kılavuzlar hiçbir zaman ders kitaplarının yerini tutmaz, yalnızca onların tamamlayıcıları olup ESC Ana Öğretim Programının konularını kapsamaktadırlar. Kılavuzlar ve önerilerinin hekimlerin pratikte aldıkları kararlara yardımcı olmaları gerekir. Ancak bireysel hastayı ilgilendiren son kararlar, sorumlu hekim (ler) tarafından alınmalıdır.

Son yıllarda Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC), başka dernekler ve kuruluşlar tarafından çok sayıda Kılavuz yayınlanmıştır. Klinik uygulamaya etkisi nedeniyle tüm kararların kullanıcı tarafından anlaşılır olması için kılavuzların geliştirilmesine ilişkin kalite kriterleri belirlenmiştir. ESC'nin sanal ağında (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx>). ESC Kılavuzlarını oluşturma ve yayınlamaya ilişkin önerilere ulaşılabilir. ESC Kılavuzları belli bir konuda ESC'nin resmi görüşünü temsil etmekte olup düzenli olarak güncelleştirilmektedir.

Bu Görev Grubunun üyeleri ESC tarafından seçilmekte olup ilgili patolojiyi taşıyan hastaların tıbbi tedavisiyle ilgilenen profesyonel kişileri temsil etmektedir. Bu alanda seçili uzmanlar ESC Pratik Kılavuzlar Komitesi Kılavuzları (CPG) politikasına göre belli bir rahatsızlığın tanı, tedavi ve/veya profilaksisine ait yayınlanmış kanıtları

Tablo I. Önerilerin sınıfları

Önerilerin sınıfları	Tanımlaması	Kullanılması önerilen ifade
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ya/ya da genel fikir birliği	Önerilir/gereklidir
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ya/ya da fikir ayrılığı	
Sınıf IIa	Kanıtlar/fikirler çoğu yararlı/etkili olduğu lehine	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/fikirlerle pek iyi belirlenmemiş	Düşünülebilir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı hatta bazı olgularda zararlı olabileğine ilişkin kanıtlar ve genel fikir birliği	Önerilmez

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

A Düzeyi Kanıtlar	Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya metaanalizlerden elde edilen veriler
B Düzeyi Kanıtlar	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler
C Düzeyi Kanıtlar	Uzmanların fikir birliği ya da küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar

kapsamlı olarak gözden geçirmektedir. Risk-yarar oranı da dahil olmak üzere tanı ve tedaviye ilişkin işlemlerin eleştirel bir değerlendirilmesi yapılmıştır. Veri bulunduğu daha geniş toplumların beklenen sağlık sonuç tahminleri de araştırmaya dahil edilmiştir. Belli tedavi seçeneklerinin kanıt düzeyi ve önerilerin sağlamlığı değerlendirilmiş, Tablo 1 ve 2'de özetlenen önceden belirlenmiş ölçüklere göre derecelendirilmiştir.

Yazım ve gözden geçirme panellerindeki uzmanlar gerçek veya potansiyel çıkar çatışmaları olarak algılanabilecek tüm ilişkiler için çıkar beyan formları doldurmuştur. Bu formlar tek bir dosyada derlenmiş olup ESC'nin sanal ağında (<http://www.escardio.org/guidelines>) bulunabilir. Yazım süreci sırasında çıkar beyanlarında oluşan değişiklikler ESC'ye bildirilip veriler güncelleştirilmelidir. Görev Grubu, sağlık sektöründen herhangi bir katılım olmaksızın tüm parasal desteğini ESC'den temin etmektedir.

ESC CPG, Görev Grupları, uzman grupları veya uzlaşma panelleri tarafından oluşturulan yeni Kılavuzların hazırlık aşamalarını denetlemekte ve koordine etmektedir. Bu komite bu Kılavuzların onaylanma sürecinden de sorumludur. ESC Kılavuzları CPG ve kurum dışı uzmanlar tarafından yaygın biçimde gözden geçirilmektedir. Uygun revizyonlardan sonra Görev Grubuna katılan uzmanların hepsi tarafından onaylanmaktadır. Nihai belge EHJ'de (European Heart Journal [Avrupa Kalp Dergisi]) yayınlanmak üzere CPG tarafından onaylanmaktadır.

Kılavuzları geliştirme görevi yalnızca en güncel araştırmayla bütünlüşmeyi değil aynı zamanda önerilere ilişkin eğitsel araçların "yaratılmasını" ve programların uygulanmasını da kapsamaktadır. Kılavuzları uygulamaya koymak için kısaltılmış yoğun cep kılavuzları, özet cetvelleri, temel mesajlar içeren kitapçıklar ve dijital uygulamalar için elektronik versiyonlar ("akıllı" telefonlar vs) oluşturulmaktadır. Bu versiyonlar kısaltılmış metinler şeklinde olduğundan, her zaman ESC sanal ağından serbestçe, ücretsiz ulaşılabilen tam metne bakılmalıdır. Ulusal ESC Derneklerinin ESC Kılavuzlarını destekleme, tercüme ettirmeleri ve uygulamaya koymaları teşvik edilir. Hastalık sonucunun klinik önerilerin tam olarak uygulanmasından olumlu olarak etkilenebildiği gösterilmiş olduğundan uygulama programlarına gerek vardır.

Gerçek yaşam uygulamalarının kılavuzlarda önerilenlerle uyum içinde olduğunun doğrulanmasına gerek vardır. Böylece klinik araştırma, kılavuzların yazılması ve klinik pratiğe uygulanması arasındaki döngü tamamlanmış olur.

Ancak kılavuzlar sağlık profesyonellerinin bireysel hasta koşulları içinde hastaya, uygun ve gerekli olduğunda bakıcısı veya vasisine danışarak uygun kararlar verme sorumluluğunu geçersiz kılmamaktadır. Ayrıca sağlık mensupları reçete yazımı sırasında ilaçlar ve cihazlar için geçerli kurallar ve yönergelere uyma sorumluluğunu taşırlar.

2. Giriş

2.1 Sorunun kapsamı

Avrupa ve giderek daha fazla görülmek üzere gelişmekte olan ülkelerde atardamar duvarının aterosklerozuna ve trombozuna bağlı kalp-damar hastalığı (KDH) vaktinden önce erken ölüm ve yeti kaybına göre uyarlanmış yaşam yıllarının (DALYs) en önde gelen nedenidir.¹ Avrupa Birliğinde dolaylı ve doğrudan sağlık harcamaları dahil olmak üzere kalp-damar hastalıklarının ekonomiye maliyeti yılda yaklaşık 192 milyar Avro'dur.

Başlıca klinik olgular koroner atardamar hastalığı (KAH), iskemik inme ve periferik atardamar hastalığını ilgilendirmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar pek çok nedene bağlıdır. Bu etiyolojik faktörlerin bir bölümü sigara içimi, fiziksel aktivite yokluğu, beslenme alışkanlıkları gibi değiştirilebilir yaşam tarzı değişiklikleriyle ilişkilidir. Diğer risk faktörleri yüksek kan basıncı, tip 2 diyabet ve dislipidemiler gibi değiştirilebilir, yaş ve erkek cinsiyet gibi değiştirilemez etmenlerdir.

Bu kılavuz kardiyovasküler hastalıklardan korunmanın temel ve bütünlük bir bileşeni olarak dislipidemilerin tedavisini ele almaktadır.

Klinik uygulamada Kardiyovasküler Korunma üzerine Birleşik Avrupa Dernekleri Görev Grupları kılavuzlarında ele alındığı gibi dislipidemilerin tedavi ve profilaksisi her zaman kardiyovasküler hastalıklardan korunma gibi daha geniş bir çerçeve içinde düşünülmelidir.²⁻⁵ Bu kılavuzun en son sürümü 2007 yılında yayınlanmış olup 2012'de güncellenmiş sürümü yayınlanacaktır.

Dislipidemilerin tedavisini konu alan bu Birleşik ESC/Avrupa Ateroskleroz Cemiyeti'nin (EAS) kılavuzu klinik uygulamada KDH'den korunmaya ilişkin kılavuzların tamamlayıcısı olup yalnızca kardiyovasküler korunmayla ilgilenen doktorlara (örn: pratisyenler veya kardiyologlar) değil aynı zamanda sınıflandırması ve tedavisi daha zor olan dislipidemilerle uğraşan lipit klinikleri veya metabolizma birimleri uzmanlarına da hitap etmektedir.

2.2 Dislipidemiler

Lipit metabolizması farklı yollarla bozulularak plazma lipoprotein işlevleri ya/yada düzeylerinde değişikliklere yol açmaktadır. Bu süreç kendi başına ve diğer kardiyovasküler hastalıklara (KVH) ilişkin risk faktörleriyle etkileşim yoluyla aterosklerozun gelişmesini olumsuz etkileyebilmektedir. O halde dislipidemiler bazıları kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde büyük önem taşıyan geniş bir lipit bozuklukları yelpazesini kapsamaktadır. Dislipidemiler başka hastalıklarla (ikincil dislipidemiler) veya genetik yatkınlıkla çevresel faktörler arasındaki etkileşimle ilişkili olabilmektedir.

Total kolesterol (TK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) yüksekliği özellikle yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavileriyle değiştirilebilir oldukları için çok ilgi çekmiştir.

Birçok randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanan sağlam ve yadsınmaz kanıtlar TK ve LDL-K düzeylerini düşürmenin kardiyovasküler hastalıklarını önleyebildiğini göstermektedir. Bu nedenle, TK ve LDL-K düzeyleri tedavinin birincil hedefleri olmayı sürdürmektedir.

TK ve LDL-K düzeylerinde yükselme dışında bazı diğer dislipidemi tiplerinin de insanları erken gelişen kardiyovasküler hastalıklara yatkınlaştırdığı görünmektedir. "Aterojenik lipit üçlemesi" olarak adlandırılan özel bir kombinasyon diğerlerinden daha sık görülmektedir ve trigliseritlerde (TG) hafifçe yükselme olarak kendini gösteren çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) artıklarının ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerinin artışı ile yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeylerinde azalmanın birlikteliğini içermektedir. Ancak, KVH riskini azaltmak için bu üçlemeye müdahalenin etkinlik ve güvenliğine ilişkin klinik çalışma kanıtları kısıtlı sayıda olduğundan, bu üçleme veya tek tek bileşenleri, kardiyovasküler hastalıklardan korunmanın isteğe bağlı hedefleri olarak kabul edilmelidir.

Belli bazı hasta altgruplarında dislipidemilerin genetik yatkınlık yaşıya da eşlik eden hastalıklarla ilişkilendirilebilen farklı anlamları olabilir. Bu durum toplam kardiyovasküler riskin tedavisine özel ilgi gösterilmesini gerektirir.

3. Toplam kardiyovasküler risk

3.1 Toplam kardiyovasküler riskin tahmini

Bu kılavuzların bağlamında kardiyovasküler risk, belirlenmiş bir dönem içinde o kişide aterosklerotik bir kardiyovasküler olayın gelişme olasılığı anlamı taşımaktadır.

Toplam kardiyovasküler hastalık riskinin gerekçeli açıklaması

İnsanların çoğunda aterosklerotik KDH birçok risk faktörünün sonucunda geliştiğinden klinik uygulamada kardiyovasküler hastalıklardan korunmaya ilişkin güncel kılavuzların tümü, toplam KAH veya KVH riskinin değerlendirilmesini önermektedir. Birçok risk değerlendirme sistemi mevcut olup kapsamlı biçimde gözden geçirilmiştir (örn: Framingham, SCORE, ASSIGN Q-Risk, PROCAM ve DSÖ.^{6,7}

Kılavuzların çoğu ya Framingham ya da SCORE projelerine dayalı risk tahmin sistemlerini kullanmaktadır.^{8,9}

Risk tahmin sistemlerinin çoğu risk tahmin sisteminin temel alındığı popülasyonlara belirgin derecede benzer topluluklara uygulandıklarında pratik olarak oldukça benzer bir performans gösterdikleri gibi,^{6,7} farklı popülasyonlara göre adapte edilebilirler.⁶ Klinik uygulamalarda kardiyovasküler hastalıklardan Korunmaya İlişkin Güncel Ortak Avrupa Kılavuzları geniş bir Avrupa kohort veri setini temsil ettiği için SCORE sisteminin kullanılmasını önermektedir.

SCORE gibi risk çizelgeleri klinik veya klinik öncesi hastalık belirtileri olmayan görünürde sağlıklı kişilerde risk değerlendirmesini kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. Akut koroner sendrom (AKS) veya inme gibi bir klinik olay geçirmiş hastalar ilerde oluşabilecek bir klinik olay açısından yüksek bir risk altında olduklarından zaten yoğun risk faktör değerlendirme ve tedavisi için uygun adaylardır.

Bu nedenle, daha sonra bu bölümde ayrıntılı incelenecek olmasına rağmen, risk değerlendirmenin çok basit ilkeleri aşağıdaki gibi tanımlanabilir:

- (1) • **bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar**
 - **Tip 2 diyabet hastaları veya mikroalbuminürlü tip 1 diyabet hastaları**
 - **çok yüksek düzeyde bireysel risk faktörleri taşıyanlar**

- **kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlar zaten ÇOK YÜKSEK veya YÜKSEK TOPLAM KARDİYO-VASKÜLER RİSK altında olup tüm risk faktörlerinin etkin biçimde tedavisine gerek duyarlar.**

- (2) **Pek çok kişide mevcut birkaç risk faktörü hep birlikte beklenmedik derecede yüksek düzeylerde toplam KV riskine neden olabildiğinden diğer bireylerin tümü için toplam KV riski tahmin amacıyla SCORE benzeri bir risk tahmin sisteminin kullanılması önerilmektedir.**

SCORE, daha eski risk tahmin sistemlerinden birkaç önemli açıdan farklı olup bu kılavuzlar için biraz değiştirilmiştir.

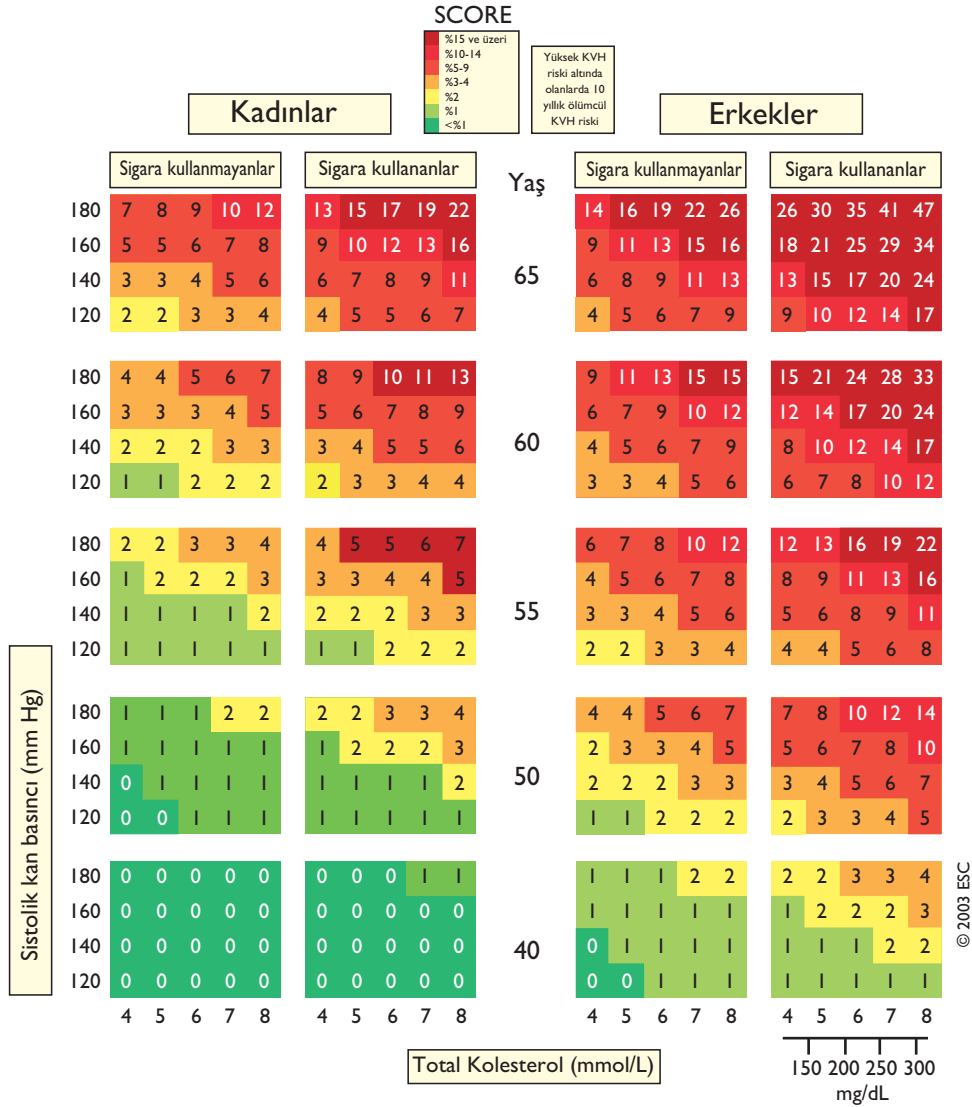
SCORE sistemi ister kalp krizi, ister inme veya ani kardiyak ölüm gibi başka bir atardamar tıkaçıcı hastalık olsun, 10 yıllık ilk ölümcül aterosklerotik olay gelişme riskini tahmin etmektedir. Risk tahminleri Avrupa'daki yüksek veya düşük risk bölgeleri olarak çizelgelerle (bkz Şekil 1 ve 2) belirtilmiştir. Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasının (International Classification of Diseases [ICD]) mantiken aterosklerozla ilişkili olduğu varsayılan kodların hepsini sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Diğer tahmin sistemlerinin çoğu yalnızca koroner arter hastalığı riskini öngörmektedir.

İki bin yedi kılavuzlarındaki yeni tanımlamada⁵, 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski %5 ve üzerinde olanlar, yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Ölümcül olaylara karşın ölümcül olan ve olmayan olayların toplamını değerlendiren bir sistemi kullanmayı sürdürme nedenleri, ölümcül olmayan olayların tanımlamaya, tanısal testlere ve değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesine bağımlı olmasıdır ki tüm bu yöntemler değişkenlik gösterebilmekte ve sonuçta toplam olay sayısına göre ölümcül olayların saptanması için çok değişken çarpım katsayılarının kullanılmasına yol açmasıdır. İlave, toplam olay çizelgeleri, mortalite çizelgelerinin aksine farklı topluluklar için kolayca yeniden uyarlanamamaktadır.

Doğal olarak, ölümcül olan ve olmayan tüm olaylara ilişkin risk daha yüksek oranda olup klinisyenler sıklıkla bu riskin sayısal olarak belirtilmesini istemektedir. SCORE verileri erkekler için toplam KV olaylar riskinin ölümcül KVH riskinden yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. O halde SCORE sisteminde %5'lik risk tüm ciddi KVH son noktaları (ölümcül olan ve olmayanların toplamı) açısından %15'lik bir KVH riskine karşıt gelmektedir. Kadınlar için çarpım katsayısı biraz daha yüksek, yaşlı kişilerde ise daha düşüktür.

Klinisyenler bazı girişimlere başlamak için sıklıkla eşik değerlerin neler olduğunu sormaktadır. Ancak risk devamlılık gösterdiği için bir eşik değer belirlemek güçtür. Örneğin kendiliğinden ilaç endikasyonunun ortaya çıktığı bir eşik değer yoktur. Bu saptama plazma kolesterolü veya sistolik kan basıncı gibi sürekli risk faktörlerinin hepsi için doğrudur. Bu nedenle bu dokümanda ileri sürülen hedefler bu kavramı yansıtmaktadır. Yüksek risk faktörleri olan genç kişilere özgü bir sorun da, düşük düzeyde bir mutlak riskin yoğun yaşam tarzı önerilerini gerektiren çok yüksek bir göreceli risk varlığını maskeleyebilmesidir. Bu nedenle, yaşam tarzı değişikliklerinin, yaşlanmayla oluşacak mutlak riskle göreceli riski belirgin derecede azaltabildiğini göstermek için özellikle gençlerde mutlak risk çizelgelerine bir göreceli risk çizelgesi de ilave edilmiştir (Şekil 3).

Risk belirleme de diğer bir sorun da yaşlılarla ilişkilidir. Bazı yaş kategorilerinde başta erkekler olmak üzere çoğu kişide, diğer KV olaylarla ilişkili risk faktörü düzeyleri oldukça düşük olduğunda bile yalnızca yaşa (ve cinsiyete) dayalı KV ölüm riski %5-10'dan daha yüksek hesaplanmaktadır. Bu durum yaşlılarda fazla ilaç kullanımına

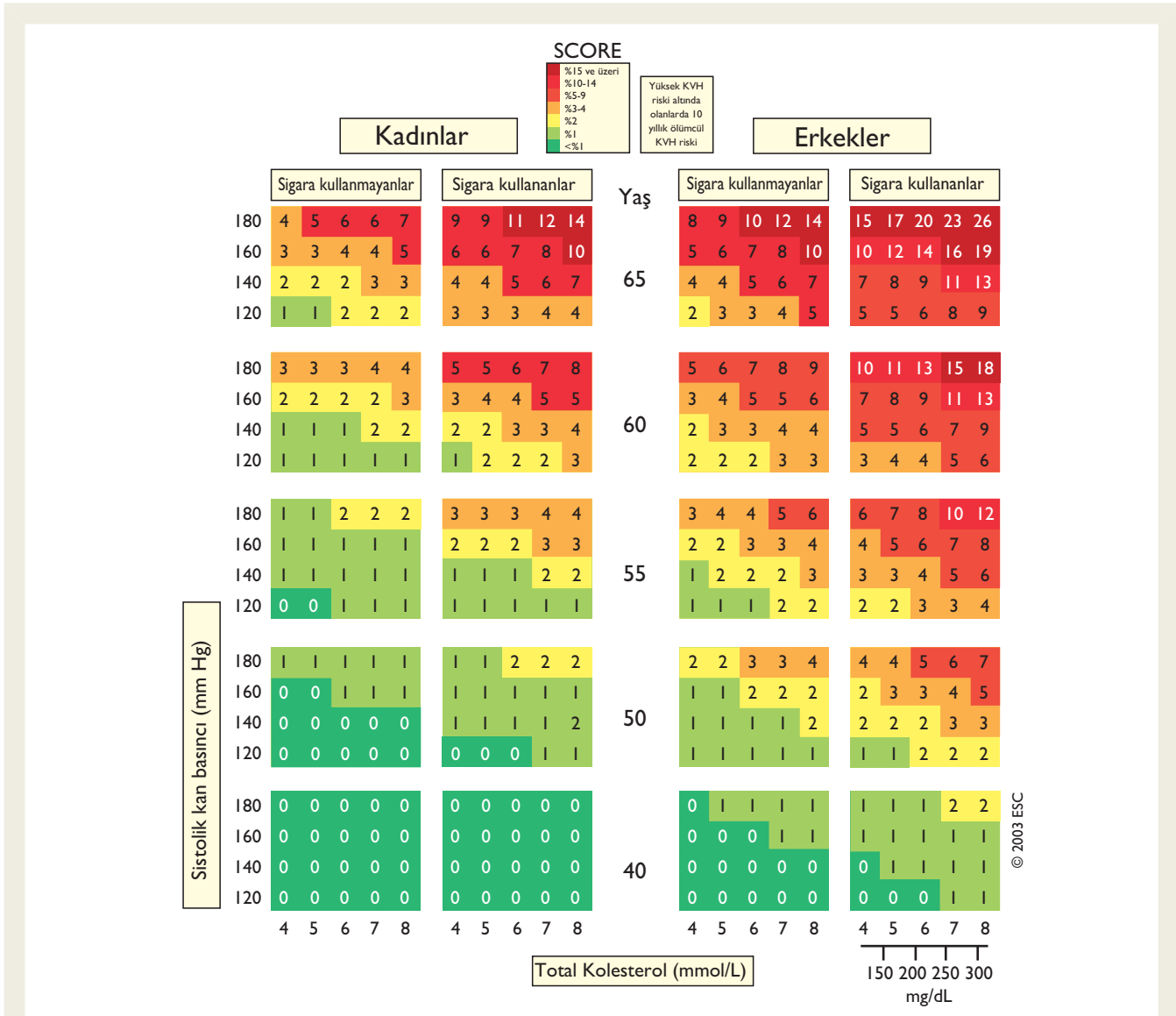


Şekil 1 SCORE çizelgesi: Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine göre kardiyovasküler hastalık **riski yüksek** popülasyonlarda 10 yıllık ölümcül **KVH** riski. Ölümcül KVH riskinin toplam ciddi KVH riskine (ölümcül olan ve olmayan toplamı) çevirmek için, ölümcül KVH riskini erkeklerde 3 ve kadınlarda 4 ve yaşlılar için biraz daha düşük bir sayıyla çarpınız. SCORE çizelgesinin aşikar KVH'ı, diyabeti, kronik böbrek hastalığı veya çok yüksek düzeylerde bireysel risk faktörleri olmayan kişiler için kullanıldığını unutmayın. Bu hastalıkları olan kişiler zaten çok yüksek risklidirler ve yoğun risk faktörü önerisine gereksinimleri vardır.

yol açabileceğinden klinisyen tarafından dikkatle değerlendirilmelidir.

Total kolesterolü (TK) ilgilendiren çizelgeler sunulmuştur. Ancak SCORE veri tabanı üzerine daha sonra^{10,11} yapılan çalışmalar, TK/HDL-K oranından ayrı bir değişken olarak ele alındığı takdirde HDL-K'nin risk tahminlerine belirgin katkı sağlayabildiği gösterilmiştir. HDL-K SCORE kolesterol çizelgelerine göre hesaplanan her düzeydeki riski modifiye etmektedir. Ayrıca bu etki her iki cins ve yaşlı kadınlar da dahil olmak üzere her yaş grubunda görülmektedir.¹¹ Bu tespit yoğun risk modifikasyonu açısından %5'in hemen altındaki risk düzeylerinde özellikle önemlidir. Bu kişilerin birçoğu düşük HDL-K düzeylerine sahip oldukları takdirde yoğun risk dü-

şürme önerileri için uygun adaylar olacaktır.¹⁰ ESC sanal ortamında (www.escardio.org/guidelines) bu kılavuzların sonundaki Ek 1'de 'HDL-K'yi de içeren çizelgeler mevcuttur. Risk tahminleri üzerine HDL-K'nin ilave etkisi Şekil 4 ve 5'de gösterilmiştir. SCORE'nin elektronik versiyonu olan HeartScore HDL-K'yi de içermek üzere modifiye edilmektedir. Risk değerlendirmesinin doğruluk derecesini artırmak için bu elektronik versiyonun kullanılmasını önermekteyiz (bkz www.heartscore.org) HeartScore ayrıca beden kitle indeksine (BKI) ilişkin yeni veriler içerecektir.



Şekil 2 SCORE çizelgesi: **Düşük kardiyovasküler hastalık (KVH)** riski taşıyan popülasyonlarda 10 yıllık ölümcül KVH riskinin hesaplanması, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol düzeylerine dayanmaktadır. Ölümcül KVH riskini toplam (ölümcül olan ve olmayanların toplamı) ciddi KVH riskine çevirmek için, ölümcül riski erkeklerde 3 ve kadınlarda 4 ve yaşlılarda biraz daha düşük bir faktörle çarpın. SCORE çizelgesinin, aşikar KVH'ı, diyabeti, kronik böbrek hastalığı veya çok yüksek düzeylerde bireysel risk faktörleri olmayan kişiler için kullanıldığını unutmayın.

Kardiyovasküler hastalıkların öngördürücü faktörü olarak yüksek plazma TG düzeyinin rolü birkaç yıldan beri tartışılmaktadır. Açlık TG düzeyleri tek değişkenli analizlerde risk ile ilişkili olmasına rağmen diğer faktörler özellikle HDL-K için düzeltmeler yapıldıktan sonra bu ilişki zayıflamaktadır. Yakın zamanda dikkatler riskle bağımsız olarak daha çok bağlantılı olabilen tokluk TG düzeylerine odaklanmıştır.¹² Halen risk çizelgelerine TG düzeyleri dahil edilmemiştir. Yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) ve homosistein düzeyleri gibi ilave risk faktörlerinin etkisi de değerlendirilmiştir. Bireysel hastalar için mutlak kardiyovasküler hastalığı riski tahminlerine katkıları (eskiden beri kullanılan risk faktörlerine ilaveten) genellikle orta derecede olmaktadır.

Hasta tarafından bildirilen diyabet (yani tetkikle doğrulanmamış) varlığının etkisi tekrar incelenmiştir. Risk üzerine diyabetin etkisi-

nin, Framingham kohortuna dayalı risk tahmin sistemlerine göre daha büyük ölçekli olduğu görünmektedir. Gerçekten göreceli riskler yaklaşık olarak kadınlar için 5 ve erkekler için 3 kat daha fazladır.

Şekil 1-5'de TK'nin yaklaşık eşdeğer değerleri:

mmol/L	mg/dl
4	150
5	190
6	230
7	270
8	310

Göreceli risk çizelgesi

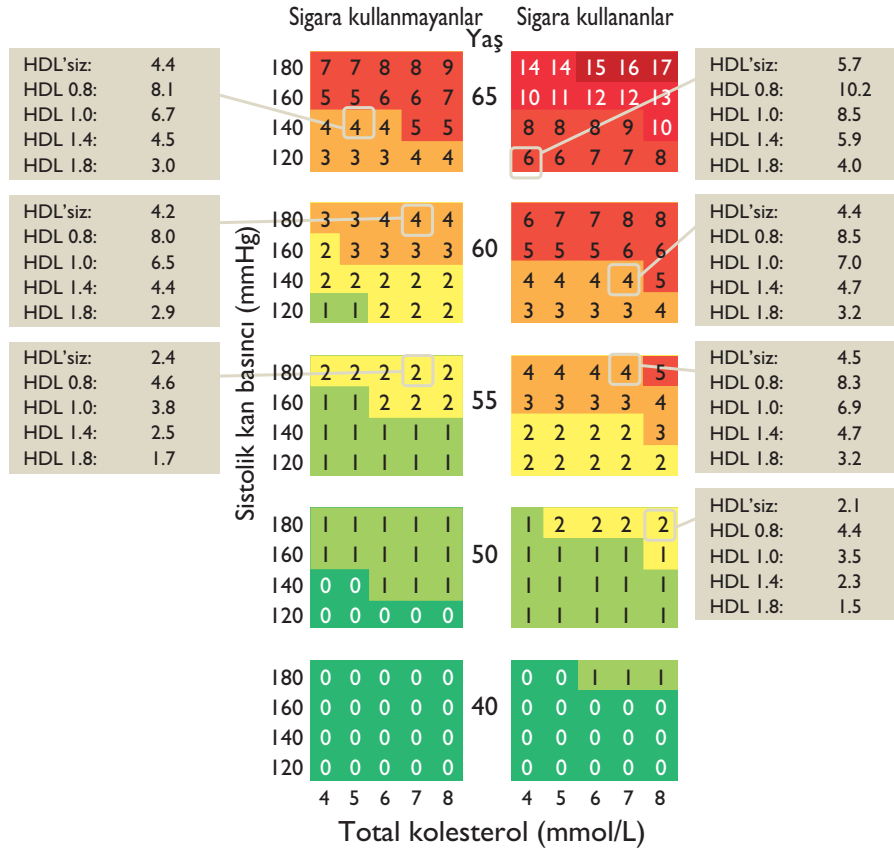
Bu çizelge mutlak riski düşük genç hastaların kendi yaş gruplarına göre risklerinin gerekenden birkaç kez daha yüksek olabildiğini göstermek için kullanılabilir. Bu şekilde sigaranın bırakılması, sağlıklı beslenme ve egzersize ilişkin kararlar motive edilebildiği gibi ilaç tedavisi adayları da belirlenebilir.

Sistolik kan basıncı (mmHg)	Sigara kullanmayanlar					Sigara kullananlar				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

© 2007 ESC

Bu çizelgenin mutlak riski değil aksine GÖRECELİ riski gösterdiğine dikkat edin. Sol altta riskler 1'e göre derecelendirilmiştir. O halde kutunun sağ üst köşesinde belirtilen risk düzeyine sahip kişinin taşıdığı risk sol alt köşesindeki göre 12 kat daha yüksektir.

Şekil 3 Göreceli risk çizelgesi.



Şekil 4 Kardiyovasküler hastalık riski yüksek toplumlardaki kadınlar için yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) göz önüne alınmadan risk fonksiyonu farklı HDL-K düzeyleri dikkate alındığında karşıt tahmini risk düzeyleri de belirtilmiştir.

Risk tahmin çizelgelerini nasıl kullanalım

- Belçika, Fransa, Yunanistan, İtalya, Lüksemburg, İspanya, İsviçre ve Portekiz ve yakın zamanda kardiyovasküler ölüm oranlarında belirgin düşüş yaşayan ülkelerde düşük risk çizelgeleri kullanılmalıdır (güncel mortalite verileri için <http://www.ehnheart.org/> sitesindeki KDH istatistiklerine bkz). Avrupa'daki diğer ülkelerin tümü için yüksek risk çizelgeleri kullanılmalıdır. DİKKAT: Birkaç ülke ölüm oranları ve risk faktörü dağılımlarında zamanla oluşan eğilimlerin görülmesine olanak tanımak için ulusal verileri yeniden düzenlemiştir. Bu çizelgeler güncel risk düzeylerini olasılıkla daha iyi temsil etmektedir.
- Bir kişinin 10 yılda KVH'den tahmini ölüm riskini hesaplamak için cinsiyet, sigara kullanımı ve yaşı içeren tabloyu bulun. Bu tabloda kişinin kan basıncı ve TK değerine en yakın kareyi saptayın. Kişi bir sonraki yaş kategorisine yaklaştıkça risk tahminlerinin daha üst değerlere doğru düzeltilmesi gerekir.
- Düşük riskli kişilere bu düşük riskli durumlarını sürdürmeleri önerilmektedir. Evrensel olarak uygulanabilir bir eşik değer mevcut olmamasına rağmen riskin artmasıyla birlikte önerilerin yoğunluğu da artırılmalıdır.
- Gençlerde mutlak risk düzeyleri düşük olmasına rağmen göreceli riskler beklenmedik derecede yüksek olabilir. Göreceli risk çizelgesi (Şekil 3) bu kişileri tanımlama ve önerilerde bulunmaya yardımcı olabilir.
- Bu çizelgeler, risk faktörlerini azaltmanın bir göstergesi olarak da kullanılabilir. Ancak riski düşürmenin belli bir zaman alacağı ve de genel olarak randomize kontrollü çalışma sonuçlarının elde edilecek yararları daha iyi vereceği unutulmamalıdır. Özellikle sigarayı bırakanların riski yarı yarıya azalmaktadır.
- Düşük HDL-K ve yüksek TG gibi ek risk faktörlerinin varlığı riski artırmaktadır.

Risk belirleyicileri

- Çizelgeler, riskin değerlendirilmesi ve yönetimine yardımcı olabilirler, ancak, klinisyenin bilgisi ve deneyimi ile hastanın test öncesi KVH olasılığı bağlamında yorumlanmalıdır.
- Risk, KVH ölüm oranlarının düşmekte olduğu ülkelere abartılı, yükselmekte olduğu ülkelere ise olduğundan düşük hesaplanacaktır.
- Tahmini risk değerleri, her yaş için kadınlarda erkeklere göre daha düşük düzeydedir. Bu tahmin, eninde sonunda en az erkeklerle eşit sayıda kadının KVH'dan öleceğinden yanıltıcı olabilir. Çizelgelerin incelenmesi ile kadınlarda riskin azalmadığı yalnızca ertelendiği anlaşılacaktır. Başka bir deyişle 60 yaşındaki bir kadının riski 50 yaşındaki erkeğin riskine benzerdir.

Çizelgede belirtilenden daha yüksek riskli olanlar:

- Sosyal açıdan düşük düzeyde olan bireyler; yoksunluk diğer pek çok risk faktörünü de tetiklemektedir.
- Hareketsiz yaşam sürenler ve santral obezitesi olanlar; bu karakteristik özellikler aşağıda sıralanan riskin diğer birçok yönünü de belirler.
- Diyabet hastaları: SCORE veri tabanının yeniden incelenmesi diyabet olduğu bilinenlerin daha büyük bir risk altında olduğunu göstermektedir. Bu risk kadınlarda 5 ve erkeklerde 3 kat artmıştır.
- Düşük HDL-K veya apolipoprotein A1 (apo A1), yüksek TG, fibrinojen, homosistein, apolipoprotein B (apo B) ve lipoprotein (a) [Lp(a)] düzeyleri, ailesel hiperkolesterolemi (AH) veya yüksek hs-CRP. Bu faktörler her iki cinsiyet, her yaş grubu ve risk düzeyi için daha büyük bir risk düzeyine işaret eder. Yukarıda belirtildiği gibi tamamlayıcı bilgiler HDL-K'nin risk tahmini üzerindeki ek etkisini sergilemektedir (Bkz Ek 1).
- Henüz bulgu vermeyen klinik öncesi ateroskleroz kanıtları olan kişiler [örn: karotis ultrasonografisinde plak varlığı veya karotis intima-media kalınlığının (KİMK) artmış olması]
- Böbrek işlevleri bozulmuş kişiler.
- Soygeçmişinde erken başlangıçlı KVH öyküsü bulunanlar (riskin kadınlarda 1,7 ve erkeklerde 2 kat arttığı düşünülmekte)
- Bunların aksine, HDL-K düzeyleri çok yüksek olanlarda veya aile öyküsünde uzun yaşam olanlarda, risk belirlenenden daha düşük olabilir.

3.2 Risk düzeyleri

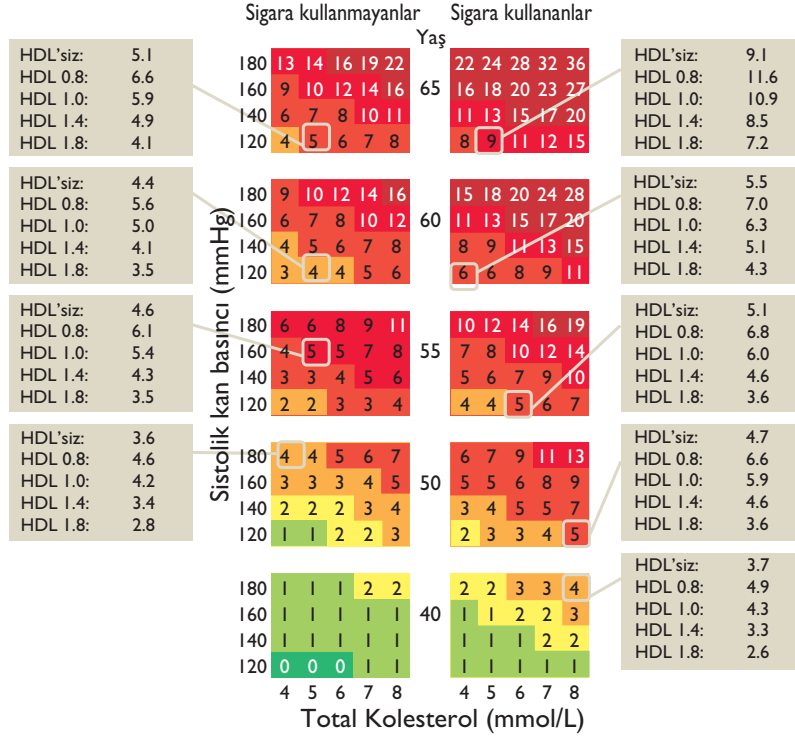
Toplam KV riskin belirlenmesi, süregelen bir sürecin bir bölümünü oluşturur. Yüksek riski tanımlamak için kullanılan sınır değer kısmen gelişigüzel bir değer olup klinik çalışmalarda yararın belirgin olduğu risk düzeylerine dayanmaktadır. Klinik uygulamada yerel sağlık bakım ve sağlık sigortası sistemleriyle ilişkili olarak pratik konular dikkate alınmalıdır.

Yalnızca yüksek riskli olanların tanımlanıp tedavi edilmesi yeterli değildir, orta derecede risk altında olanların da yaşam tarzı değişiklikleri konusunda profesyonel öneriler almaları gerekir. Hatta, bazı olgularda plazma lipitlerinin kontrolü için ilaç tedavisine gereksinim duyulacaktır. Bu kişilerde gerçekçi olarak mümkün olan her türlü önlemi almamız gerekir:

- toplam KV riskin daha fazla yükselmesini önlemeliyiz,
- KV riskin tehlikesine ilişkin farkındalığı artırmalıyız,
- risk iletişimini iyileştirmeliyiz ve
- birincil korunma çabalarını desteklemeliyiz

Düşük riskli kişilere bu durumlarını korumaları konusunda yardımcı olacak önerilerde bulunulmalıdır. Yani, koruyucu önlemlerin yoğunluğu hastanın toplam KV riskine göre ayarlanmalıdır.

Bu düşüncelerle toplam KV riski için aşağıdaki düzeyler öne sürülebilir:



Şekil 5 Kardiyovasküler hastalık riski yüksek toplumlardaki erkeklerde yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi göz önüne alınmaksızın risk fonksiyonu. Farklı HDL-K düzeyleri dikkate alındığında karşıt tahmini risk örnekleri de verilmiştir.

1. Çok yüksek risk

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip kişiler:

- Girişimsel olan veya olmayan testlerle (koroner anjiyografi, nükleer görüntüleme, stres ekokardiyografi, ultrasonografide karotis plağının görülmesi) kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı, önceden geçirilmiş miyokart enfarktüsü (ME), AKS, koroner revaskülarizasyon [perkütan koroner girişim [PKG], koroner atardamar baypas grefti (KABG) ve başka atardamar revaskülarizasyon işlemleri, iskemik inme, PAH
- Tip 2 diyabet hastaları ve hedef organ hasarı olan (mikroalbuminüri gibi) tip 1 diyabet hastaları.
- Orta-şiddetli derecede kronik böbrek hastalığı olanlar [glomerüller filtrasyon hızı (GFH), <60 mL/dk/1.73 m²].
- SCORE ölçeğine göre hesaplanmış 10 yıllık tahmini risk $\geq 10\%$

2. Yüksek risk

Aşağıdakilerden herhangi birine sahip kişiler:

- Belirgin derecede yükselmiş tek risk faktörü örn: ailesel dislipidemiler ve ciddi hipertansiyon.
- SCORE ölçeğine göre hesaplanmış 10 yıllık ölümcül KDH riski $\geq 5\%$ ve $< 10\%$ olanlar.

3. Orta derecede risk

On yıllık riskleri SCORE ölçeğine göre $\geq 1\%$ ve $< 5\%$ olanların orta derecede riskli olduğu kabul edilir. Birçok orta yaşlı kişi bu risk kategorisine aittir. Bu risk, ayrıca ailesel erken başlangıçlı koroner arter hastalığı öyküsü, abdominal obezite, fiziksel aktivite düzeyi,

HDL-K, TG, hs-CRP, Lp(a), fibrinojen, homosistein, apo B ve sosyal sınıf gibi faktörlerle de değişikliğe uğramaktadır.

4. Düşük risk

SCORE ölçeğine göre risk oranı %1'den düşük olan bireyler düşük risk kategorisindedir.

Tablo 3'te toplam KV risk ve LDL-K düzeyinin bir fonksiyonu olarak 3 farklı girişim stratejisi sunulmuştur.

Yaşlı hastalarda riske müdahale. Risk faktörleriyle "karşı karşıya kalınan zaman dilimi" olduğu kabul edilen yaş, KDH riskinin en güçlü belirleyicisidir. Bu durum Tablo 3'ün de akla getirebildiği gibi yüksek riskli ülkelerde sigara içen yaşlı kişilerin çoğu kan basıncı ve lipit düzeyleri tatminkâr olsa bile ilaç tedavisi adayları olacaktır. Şimdiye kadar çalışmaların kanıtlarıyla bu tespit desteklenmemiştir. Yaşlı kişilerde tedavi kararı verirken klinisyenin klinik sağduyusunu kullanması, ilk aşamada sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı önlemlerine sıkı sıkıya uyuması kuvvetle önerilir.

4. Laboratuvar Lipit ve apolipoprotein parametrelerinin değerlendirilmesi

Kırk yaş ve üstü erkeklerde ve 50 yaş ve üstü veya postmenopozal kadınlarda, özellikle diğer risk faktörlerinin varlığında lipit profilini de içeren risk faktörü taraması düşünülebilir. Ayrıca, herhangi bir damar yatağında ateroskleroz kanıtı olanların tümü veya yaşa bakılmaksızın tüm tip 2 diyabetikler yüksek risk altında kabul edilmeli ve risk profilinin değerlendirilmesi önerilmelidir. Soygeçmişinde erken başlangıçlı KDH öyküsü olanların da erken yaşta tarama testlerinden geçmesi gerekir. Birçok başka tıbbi durum da erken başlangıçlı

Tablo 3 Toplam kardiyovasküler risk ve LDL-K düzeyinin bir fonksiyonu olarak girişimsel stratejiler

Toplam KV risk (SCORE)	LDL-K düzeyleri				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70-<100 mg/dL 1,8-2,5 mmol/L	100-<155 mg/dL 2,5-4.0 mmol/L	155-<190 mg/dL 4.0-<4,9 mmol/L	>190 mg/dL >4,9 mmol/L
<1	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün
Sınıf/Düzye ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
≥1-<5	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün
Sınıf/Düzye ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A
≥5-<10 risk, veya yüksek risk	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisini düşünün*	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisini düşünün*	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi
Sınıf/Düzye ^b	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A
≥10 veya çok yüksek risk	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisini düşünün*	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi
Sınıf/Düzye ^b	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A

* Miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda LDL-K düzeyleri göz önüne alınmaksızın statin tedavisi düşünülmelidir. ^{13,14}

^aÖnerilerin sınıfı

^bKanıt düzeyi. A: 15-41 düzeyinin referansları.

KV = kardiyovasküler; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

KDH ile ilişkilidir. Arteriyel hipertansiyonu olan hastalar eşlik eden metabolik bozukluklar ve dislipidemiler açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Avrupalılar için tanımlandığı gibi santral obeziteli bel çevresi erkeklerde ≥94 cm (asıyalı erkeklerde ≥90 cm) ve kadınlarda ≥80 cm, BKİ'leri ≥25 kg/m² (aşırı kilolu, 30 kg/m², obez, ≥30 kg/m²) olan kişiler de tarama testlerinden geçirilmelidir. Ancak BKİ arttıkça KDH riskinin daha hızlı yükseldiği, BKİ'nin 27 kg/m² ve üstü olduğu kişilerde üssel bir artış görüldüğü de göz önüne alınmalıdır.

Romatoit artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve sedef hastalığı benzeri otoimmün kronik yangılı hastalıklar da artmış bir KVH riskiyle ilişkilendirilmektedir. Kronik böbrek hastaları (GFH<60 mL/dk/1.73 m²) da kardiyovasküler olaylar açısından yüksek bir risk altında olduklarından dislipidemiler için tarama testlerinden geçmelidir. Özellikle erken başlangıçlı KDH ile ilişkili en sık görülen monogenik bozukluk olan ailesel hiperkolesterolemi de dahil olmak üzere ağır bir lipoprotein bozukluğunun varlığına işaret edebildiklerinden ksantomalar, ksantelazmalar ve prematüre arkus kornea gibi kalıtsal dislipidemilerin klinik belirtileri de araştırılmalıdır. Antiretroviral tedaviler de ateroskleroz sürecinin hızlanmasıyla ilişkili olabilir. Periferik atardamar hastalığı (PAH), artmış karotis intima-media kalınlığı veya karotis plaklarının varlığında da dislipidemi taraması gereklidir.

Son olarak ağır dislipidemi [ailesel hiperkolesterolemi, ailesel kombine hiperlipidemi veya şilomikronemi] olan anababaların çocuklarının da tarama testlerinden geçirilmesi ve etkilenmişlerse

uzmanlaşmış kliniklerde izlenmeleri gerekmektedir. Benzer şekilde erken başlangıçlı KDH olanların aile bireylerinin de ciddi lipoprotein bozuklukları için tarama testlerinden geçirilmesi önerilmektedir.

Toplam kardiyovasküler riski değerlendirmek için lipit profilini belirlemeye ilişkin öneriler *Tablo 4*'te sunulmuştur.

Başlangıçta önerilen lipit değerlendirmesi: TK, TG, HDL-K ve LDL-K [TG yüksek düzeylerde (≥4.5 mmol/L veya ≥400 mg/dL) değilse Friedewald formülüne göre hesaplanan veya doğrudan ölçülen LDL-K], HDL-dışı kolesterol ve TK/HDL-K oranı kapsamaktadır.

Friedewald formülü (mmol/L cinsinden: LDL-K = TK - HDL-K - TG/2.2; mg/dL: cinsinden LDL-K = TK - HDL-K - TG/5).

Klasik lipit parametreleriyle karşılaştırıldığında en azından risk belirteçleri kadar iyi olduğu saptanan apo B ve apo B/apo AI oranı da diğer bir seçenek olarak kullanılabilir.⁴²

Bu analizler için piyasada en çok kullanılan yöntemler iyice standart hale getirilmiştir. Test yöntemlerindeki gelişmeler özellikle lipit düzeyleri normalin çok dışında olan hastalarda veya etkileşen proteinlerin varlığında değerler oynamaları neden olabilmektedir. Biyokimya da güncel gelişmeler klinik uygulamada lipitlerin hasta başında analizine olanak tanımıştır. Bu testlerde mümkün olduğunda yalnızca resmen onaylanmış ve iyice standart hale getirilmiş kitler kullanılmalıdır.

Açlık mı? Tokluk mu?

Kan örnekleri, mümkünse 12 saatlik açlıktan sonra alınmalıdır. Bu gereklilik yalnızca TG değerlendirmesi için istenir. Ancak TG düzeyleri LDL-K'nin hesaplanması için kullanılan Friedewald formülü

Tablo 4 Toplam kardiyovasküler riski değerlendirmek için lipit profili ölçüm/belirleme önerileri

Durum	Sınıf ^a	Düzye ^b
Lipit profilini belirlemede endikasyonu olanlar: Tip 2 diabetes mellitus hastaları	I	C
Kanıtlanmış kardiyovasküler hastalık	I	C
Hipertansiyon	I	C
Sigara kullanımı	I	C
BKİ ≥ 30 kg/m ² veya bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm (90 cm ^c); kadınlarda ≥ 80 cm	I	C
Ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü	I	C
Kronik yangısal hastalık	I	C
Kronik böbrek hastalığı	I	C
Soygeçmişinde ailesel dislipidemi	I	C
40 yaş üstü erkekler ve 50 yaş üstü kadınlar- da lipit profilinin ölçülmesi düşünülebilir	IIb	C

^aÖneri sınıfı^bKanıt düzeyi.^cAsyalı erkekler için

BKİ = beden kitle indeksi

için gereklidir. Aslında TK, apo B, apo A I ve HDL-K tokluk kanından ölçülebilir.⁴³ Hasta tarama programlarında kan şekeri ölçülecekse hastanın aç kalması gerekir.

Bireye özgü değişkenlik

Plazma lipitlerinde bireye özgü hatırı sayılır değişkenlikler olabilmektedir. Özellikle hipertrigliseridemi (HTG) olanlarda TK için %5-10, TG için >%20 bireye özgü değişkenlik bildirilmiştir. Bu değişkenlikler kısmen analiz yönteminden kaynaklanmasına rağmen diyet, fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler ve mevsimsel değişikliklerle de ilişkilidir. Kış mevsiminde TK ve HDL-K daha yüksek düzeylere çıkmaktadır.

Lipit ve lipoprotein analizleri

Bu bölüm boyunca, risk hesaplama sistemlerinin çoğunda ve ilaç çalışmalarının hemen hemen hepsinde, TK ve LDL-K düzeylerinin esas alındığı dikkat edilmelidir. Aynı zamanda diğer lipit parametrelerinin (apo B, HDL-dışı kolesterol ve bazı oranlar....) kullanılması klinik yarar açısından mantıklı gibi gözükse de kanıtlanmış değildir. Ayrıca bu parametrelerin rolü aydınlatılana dek, TK ve LDL-K gibi geleneksel ölçütlerin kullanımı geçerlidir ve pek çok kanıta dayalı bir temele de sahiptir. Üstelik bir çok klinik çalışma, tüm makul kuşkuşların ötesinde, en azından yüksek riskli kişilerde TK veya LDL-K'yi düşürmenin kardiyovasküler mortalitede istatistiksel ve klinik olarak önemli bir azalma sağladığını göstermiştir. Bu nedenle, TK ve LDL-K bu kılavuzlarda önerilen birincil hedefler olmayı sürdürmektedir.

Total kolesterol (TK)

Tarama programlarında SCORE sistemi aracılığıyla toplam kardiyovasküler riski tahmin için TK'nin kullanılması önerilmekle birlikte TK bireysel değerlendirmede yanıltıcı olabilir. Bu durum, özellikle HDL-K düzeyleri sıklıkla yüksek olan kadınlarda ve HDL-K düzeyleri düşük olan diyabetli veya metabolik sendromlu (MetS) kişilerde geçerlidir. Yeterli bir risk değerlendirmesi için en azından HDL-K ve LDL-K'nin ölçülmesi gereklidir. Toplam risk değerlendirmesinin ailesel hiperlipidemi (ailesel hiperlipidemi ve ailesel kombine hiperlipidemi dahil) hastalarını veya TK düzeyi >8.0 mmol/L (≈ 310 mg/dL) olanları içermediğine dikkat edin. Bu hastalar her zaman yüksek riskli olup özel ilgi gösterilmelidir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Klinik çalışmaların çoğunda LDL-K, [TG düzeyleri yüksek (≥ 4.5 mmol/L veya ≈ 400 mg/dL) değerse] Friedewald formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

LDL-K'nin hesaplanmasında bazı varsayımlar göz önüne alınır:

- Formülde TK, TG ve HDL-K'nin üç ayrı analizinin kullanılması gerektiğinden yonteme bağılı hatalar fazla olabilir.
- VLDL hesaplanmasında kolesterol /TG oranının değişmez olduğu varsayılmıştır. Yüksek TG değerleri varlığında (TG ≥ 4.5 mmol/L veya ≈ 400 mg/dL) bu formül kullanılamaz.
- Hasta tokken kan alındığında (sınıf III C) Friedewald formülünün kullanılması gerekli değildir. Bu koşullar altında HDL- dışı kolesterol belirlenebilir.

Tüm bu kısıtlılıklarına rağmen hesaplanmış LDL-K değeri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak mümkün olduğu zamanlarda LDL-K doğrudan yöntemlerle belirlenmelidir.

LDL-K'nin doğrudan ölçülmesi için birçok ticari yöntem mevcuttur. Bu modern yöntemler iyi bir tekrarlanabilirlik ve özgüllüğe, tek bir aşamada gerçekleştirilme avantajına sahip olmalarına rağmen TG düzeylerindeki değişkenliklere aynı oranda duyarlı değildirler. Hesaplanmış LDL-K ile doğrudan LDL-K ölçüm değeri arasındaki karşılaştırmalar iyi bir uyum göstermiştir. Çalışmaların çoğunda formüle göre hesaplanmış LDL-K kullanılmasına rağmen hesaplanmış LDL-K'nin kısıtlamaları düşünüldüğünde direkt LDL-K ölçümü önerilmektedir.

Güncel önerilerin temelinin çok sayıda veri oluşturduğu gibi uluslar arasında farklı hedef düzeyler açısından iyi bir uyum mevcuttur. Özellikle yüksek riskli diyabet veya MetS'li hastalarda HDL-K veya apo B ölçümleriyle aterosklerotik partiküllerin konsantrasyonunu daha iyi değerlendirilebilir.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein-dışı-kolesterol

HDL-dışı kolesterol, plazmadaki aterosklerotik partiküllerin toplam sayısını belirlemek için kullanıldığı gibi [VLDL + ara-yoğunluklu lipoprotein (IDL) + LDL] apo B düzeyleriyle iyi bir korelasyon gösterir. HDL-dışı kolesterol, total kolesterolden HDL-K çıkartılarak kolayca hesaplanabilir.

HDL dışı kolesterol, özellikle diyabet, MetS veya kronik böbrek hastalığına eşlik eden hipertrigliseridemi LDL-K'ye göre riski daha iyi tahmin edebilmektedir.⁴⁴

Yüksek yağlı lipoprotein kolesterol

Mevcut analizlerin çoğu yüksek kalitede olmasına rağmen kullanılan yöntem mevcut referans yöntemlerine karşı değerlendirilmeli ve uluslararası kalite programlarında kontrol edilmelidir.

Trigliseritler

Doğru sonuç veren ve düşük maliyetli enzimatik tekniklerle TG belirlenmektedir. Yanlışlıkla çok yüksek TG değerlerine sahip hipertrigliseridemi hastalarında çok seyrek olarak hatalı sonuç elde edildiği görülmektedir.

Yüksek TG sıklıkla düşük HDL-K ve yüksek düzeylerde küçük yoğun LDL partikülleriyle ilişkilidir.

Tokluk TG düzeylerinin, yüksek riskle ilişkilendirilen kalıntı lipoproteinlere ilişkin bilgiler sağlayabildiğini düşündüren yakın zamanda yayınlanmış makaleler mevcuttur.^{12,45} Klinik uygulamada bu bilgilerin nasıl kullanılması gerektiği halen tartışma konusudur.

Apolipoproteinler

Teknik bakış açısından apo B ve apo A1'i belirlemenin avantajları vardır. Konvansiyonel otoanalizatörlerde kolayca uygulanabilen gelişmiş immünohistokimyasal yöntemler mevcuttur. Analizin performansı iyidir. Analiz aç kalmayı gerektirmediği gibi orta derecede yüksek TG düzeylerine karşı duyarlı değildir.

Apolipoprotein B. Apo B, aterosklerotik lipoprotein ailelerinin (VLDL, IDL ve LDL) başlıca lipoproteinidir. Apo B'nin konsantrasyonu plazmada bu partiküllerin sayısının iyi bir ölçümünü verir. Küçük yoğun LDL konsantrasyonlarının artmış olduğu olgularda apo B özellikle önemli olabilir. Birkaç ileriye yönelik çalışmada apo B'nin risk öngörüsü açısından LDL-K'ye eşit olduğu gösterilmiştir. Statin çalışmalarında birincil tedavi hedefi olarak apo B değerlendirilmiştir. Ancak birkaç statin çalışmasının daha sonra yapılan (post hoc) analizi apo B'nin olasılıkla yalnızca iyi bir risk belirtici değil aynı zamanda LDL-K'ye göre daha iyi bir tedavi hedefi olduğunu düşündürmektedir.⁴⁶ Apo B'nin başlıca dezavantajları global riski hesaplama algoritmalarına dahil edilmemiş ve kontrollü çalışmalarda önceden tanımlanmış tedavi hedefi olarak belirlenmemiş olmasıdır. ERFC'nin (Emerging Risk Factor Collaboration [Yeni Ortaya Çıkan Risk Faktörü Ortak Çalışması]) bir metaanalizinden elde edilen güncel veriler.⁴² Apo B'nin HDL-K dışı kolesterole veya klasik lipit oranlarının kullanımına göre fazladan herhangi bir yarar sağlamadığını göstermiştir. Benzer şekilde FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes-Diyabette Fenofibrat Girişimi ve Olay Azaltımı) çalışmasında da apo B klasik lipit belirteçlerine göre fazladan bir yarar sağlamamıştır.⁴⁷ Aksine LDL-K, HDL-K dışı kolesterol ve apo B'nin metaanalizinde kardiyovasküler riskin bir belirtici olarak apo B diğerlerine üstün bulunmuştur.⁴⁸

Apolipoprotein A1. Apo A1, HDL'nin başlıca proteini olup tahmini HDL konsantrasyonu hakkında iyi bir fikir verir. Her bir HDL partikülü birkaç apo A1 molekülü taşıyabilir. Erkeklerde <120 mg/dL ve kadınlarda <140 mg/dL plazma apo A1 düzeyleri, HDL-K için düşük olduğu düşünülen düzeylere tekabül etmektedir.

Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 oranı, total kolesterol / yüksek yağlı lipoprotein kolesterol oranı ve Yüksek yağlı lipoprotein dışı kolesterol / yüksek yağlı lipoprotein kolesterol oranı

Farklı oranlar özdeş bilgiler vermektedir. Geniş çaplı ileriye yönelik çalışmalarda risk göstergesi olarak apo B / apo A1 oranı kullanılmıştır. Aterosklerotik lipoproteinler ve HDL-K arasındaki oranlar (TK/HDL-K, HDL-K dışı kolesterol/HDL-K ve apo B/apo A1) risk tahmini açısından yararlı olmakla birlikte tanı için ve tedavi hedefleri olarak oran bileşenleri ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Lipoprotein(a)

Birkaç çalışmada Lp(a)'nın ilave bir risk belirtici olduğu saptanmıştır.⁴⁹ Lp(a), LDL ile ortak özelliklere sahip olmasına rağmen farklı olarak diğer apolipoproteinlere benzemeyen apolipoprotein (a) [apo (a)] içermektedir. Lp(a)'nın plazma düzeyi büyük ölçüde genetik olarak belirlenmektedir. Lp(a)'nın belirlenmesi için birkaç yöntem mevcut olmasına rağmen hem analizlerin standart hale getirilmesi, hem de partiküllerin boyutlarına duyarlı analizlerin kullanılması gerekir. Lp(a) genellikle toplam Lp(a) kitlesi olarak ifade edilmekle birlikte mmol/L (veya mg/dL) Lp(a) protein cinsinden belirtilmesi önerilmektedir.⁵⁰ Toplum genelinde risk taraması için plazma Lp(a) analizleri önerilmemektedir. Ancak, KDH riski yüksek olanlarda veya soygeçmişinde kanıtlanmış bir erken başlangıçlı aterosklerotik hastalık olanlarda Lp(a) ölçümü düşünülmelidir.⁵¹

Tablo 5'te KDH riskinin tarama testleri olarak lipit analizleri için öneriler ve Tablo 6'da dislipidemilerin tanımlanmasına yönelik lipit analizleri için öneriler sıralanmıştır. Tablo 7'de ise KVH'den korunmada tedavi hedefi olarak uygulanan lipit analizlerine ilişkin öneriler verilmiştir.

Tablo 5 KVH riskinin taraması için yapılan lipit ölçümlerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
SCORE sisteminde toplam KV riskini tahmin için TK'nin kullanılması önerilir.	I	C
Tarama testi ve risk değerlendirmesi için birincil lipit analizi olarak LDL-K'nin kullanılması önerilir.	I	C
TG, riske ilişkin ek bilgiler sağladığı gibi risk değerlendirmesi için gereklidir.	I	C
HDL-K güçlü bir risk faktörü olup risk değerlendirmesi için kullanılması önerilir.	I	C
Özellikle kombine hiperlipidemi, diyabet, MetS ve KBH'de alternatif risk belirtici olarak HDL-K dışı kolesterolün ölçümü düşünülmelidir.	IIa	C
Yüksek riskli seçili hastalarla soygeçmişinde erken başlangıçlı KVH olanlarda Lp(a) testi önerilmelidir.	IIa	C
Özellikle kombine hiperlipidemi, diyabet, MetS ve KBH'de alternatif risk belirtici olarak apo B'nin ölçümü düşünülmelidir.	IIa	C
ApoB/apo A1 oranı apo B ve apo A1 ile elde edilen riske ilişkin bilgileri kombine eder. Risk taramasında bir alternatif analiz olarak önerilebilir.	IIb	C
Alternatif risk tarama yöntemi olarak HDL-K dışı kolesterol/HDL-K oranı önerilebilir.	IIb	C

^aÖneri sınıfı

^bKanıt düzeyi.

Apo = apolipoprotein; KBH = kronik böbrek hastalığı; KVH = kardiyovasküler hastalık; HDL-K = yüksek yağlı lipoprotein kolesterol; KV = kardiyovasküler; LDL-K = düşük yağlı lipoprotein kolesterol; Lp = lipoprotein; MetS = metabolik sendrom; TK = total kolesterol; TG = trigliserit

Tablo 6 Tedavi öncesinde dislipidemilerin tanımlanması için yapılan lipit ölçümlerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Birincil lipit analizi olarak LDL-K önerilmektedir.	I	C
TG analizi riske ait ek bilgiler verdiği gibi tanı ve tedavi seçimi için gereklidir.	I	C
Tedaviye başlamadan önce HDL-K analizi önerilir.	I	C
HDL-K dışı kolesterol analizi, kombine hiperlipidemilerin ve diyabet, MetS ve KBH'de dislipideminin daha ayrıntılı tanımlanması için önerilmelidir.	Ila	C
Apo B analizi kombine hiperlipidemilerin ve diyabet, MetS ve KBH'de dislipideminin daha ayrıntılı tanımlanması için önerilmelidir.	Ila	C
Lp(a) analizi, yüksek riskli seçilmiş olgularda ve soygeçmişinde erken başlangıçlı KVH öyküsü olanlarda önerilmelidir.	Ila	C
TK analizi önerilebilir, ancak tedaviye başlamadan önce dislipideminin tanımlanması için genellikle yeterli değildir.	Ilb	C

^aÖneri sınıfı^bKanıt düzeyi.

Apo = apolipoprotein; KBH = kronik böbrek hastalığı; KVH = kardiyovasküler hastalık; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; Lp = lipoprotein; MetS = metabolik sendrom; TK = total kolesterol; TG = trigliserit

Tablo 7 KVH'den korunmada tedavi hedefi olarak lipit analizlerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
LDL-K, tedavinin hedefi olarak önerilir.	I	A	15, 16, 17
Diğer analizler yapılamıyorsa tedavide TK'nin hedeflenmesi önerilmelidir.	Ila	A	5,15
Yüksek TG düzeyleriyle seyreden dislipidemilerin tedavisinde TG analiz edilmelidir.	Ila	B	52
HDL-K dışı kolesterol, kombine hiperlipidemilerde, diyabet, MetS veya KBH'de ikincil tedavi hedefi olarak düşünülmelidir.	Ila	B	48
Apo B, ikincil tedavi hedefi olarak düşünülmelidir.	Ila	B	48, 53
HDL-K, tedavinin hedefi olarak önerilmemektedir.	III	C	-
Apo B/apo A1 ve HDL dışı kolesterol/HDL-K oranları, tedavinin hedefleri olarak önerilmemektedir	III	C	-

^aÖneri sınıfı^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar

Apo = apolipoprotein; KBH = kronik böbrek hastalığı; KVH = kardiyovasküler hastalık; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; MetS = metabolik sendrom; TK = total kolesterol; TG = trigliserit

Lipoprotein partikül büyüklüğü

Lipoproteinler farklı kategorilere ait partiküller olduğu için pek çok kanıt LDL ve HDL alt sınıflarının ateroskleroz açısından farklı riskler taşıyabildiğini düşündürmektedir.⁵⁴

Halen risk tahminlerinde kullanımı önerilmemekle birlikte küçük yoğun LDL partikülleri analizlerinin ileride yeni bir risk faktörü olarak kullanılabilineceği kabul edilebilir.⁵⁵

Genotipleme

Birkaç genotip KDH ile ilişkilendirilmiştir. Halen risk tahmini için genotipleme önerilmemektedir. Ancak çalışmalar gelecekte yüksek riskli kişilerin tanımlanması için bir genotip panelinin kullanılabilineceğini düşündürmektedir.⁵⁶

Spesifik genetik hiperlipidemilerin tanısı için apolipoprotein E (apo E) veya ailesel hiperkolesterolemile ilişkili genlerin tip tayinleri düşünülebilir.

Apo E'nin apo E2, apo E3 ve apo E4 olmak üzere üç izoformu mevcuttur. Apo E'de gen tayini birincil olarak disbetalipoproteine mi tanısı (apo E2 homozigotluğu) için kullanılmakta olup ağır seyreden kombine hiperlipidemi olgularında gerekli bir testtir.

Ailesel hiperkolesterolemili aileler için genetik tarama testleri mevcut olup uzmanlaşmış kliniklerde kullanılmalıdır.⁵⁷

5. Tedavi hedefleri

Dislipidemide tedavi hedefleri esasen klinik çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır. Lipit düşürücü çalışmaların hemen hemen hepsinde tedaviye yanıtın göstergesi olarak LDL-K düzeyi kullanılmıştır. Bu nedenle LDL-K dislipidemi tedavi stratejilerinin çoğunda tedavinin birinci hedefi olmayı sürdürmektedir.

Yüz yetmiş binden fazla hastayı kapsayan birkaç çalışmayı inceleyen en güncel CTT (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration - Kolesterol Tedavisi Araştırmacıları İşbirliği Çalışması) meta-analizi LDL-K'nin düşürülmesiyle KDH sıklığında doza bağlı düşüş olduğunu doğrulamıştır.¹⁵

Klinik uygulamada KDH'den korunmaya ilişkin genel kılavuzlar toplam kardiyovasküler riskin düzeyine göre koruyucu girişimlerin yoğunluğunu ayarlamayı kuvvetle önermektedir. O halde toplam kardiyovasküler risk çok yüksek düzeylerden, yüksek ve orta derecede doğru azalırken hedeflerin daha az zorlayıcı olması gerekir.

LDL-K'de her 1.0 mmol/L (\approx 40 mg/dL)'lik azalma KDH morbidite ve mortalitesinde %22'lik bir düşüş anlamına gelmektedir.¹⁵

Mevcut verilere göre LDL-K düzeyinde mutlak <1.8 mmol/L ($<\approx$ 70 mg/dL) veya en azından %50'lik bir göreceli düşüş ve KVH risk azaltımı açısından en yararlı yaklaşımı sağlamaktadır.¹⁵ Hastaların çoğunda statin tedavisiyle bu hedefe ulaşılabilir. O halde çok yüksek KVH riskli hastalarda tedavinin LDL-K hedefi <1.8 mmol/L ($<\approx$ 70 mg/dL) veya başlangıçtaki LDL-K düzeyinde \geq %50 azalma şeklindedir.

Yüksek riskli kişilerin hedef düzeyleri tahminen birkaç klinik çalışmanın ekstrapolasyonuna göre belirlenmiştir.¹⁵ Bu hastalar için hedeflenen LDL-K düzeyi olarak <2.5 mmol/L ($<\approx$ 100 mg/dL) düşünülmelidir. Yüksek riskli kategoride tedavinin ikincil hedefleri verilere ekstrapolasyonuna dayandığından nihai tedavi planı uygulanmadan önce klinik değerlendirmeye gerek vardır. Klinisyenler lipit düşürücü tedavinin vaktinden önce veya gereksiz uygulanmasından kaçınmak için yine klinik sağduyularını kullanmalıdır. Yaşam tarzı girişimleri uzun vadede sağlık üzerine önemli bir etkisiyle sahiptir. İlaç tedavisinin uzun vadeli etkileri potansiyel yan etkileriyle birlikte değerlendirilmelidir. Orta derecede risk altında olanlarda LDL-K hedefi olarak <3 mmol/L ($<\approx$ 115 mg/dL) düşünülmelidir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol dışı hedefler

Sonuç çalışmalarında LDL-K ile birlikte apo B düzeyleri de ölçülmekte olduğundan LDL-K yerine apo B kullanılabilir. Var olan kanıtlara dayanarak apo B'nin en azından LDL-K kadar iyi bir risk faktörü ve LDL-K'ye göre LDL düşürücü tedavi yeterliliğinin daha iyi bir göstergesi olduğu görülmektedir.⁴⁶ Özellikle HTG hastalarında LDL-K'ye göre apo B tayininde artık daha az laboratuvar hatası yapıldığı görülmektedir. Ancak halen klinik laboratuvarların hepsinde apo B ölçülmemektedir. Pratiklerinde apo B'yi kullanan klinisyenler bu uygulamalarına devam edebilirler. Çok yüksek veya yüksek KV riskli olanlarda apo B tedavisi sırasıyla 80 ve 100 mg/dL'den daha düşük düzeyleri hedeflemektedir.

HDL-dışı kolesterol için hedef değer, tekabül eden LDL-K değerinden 0.8 mmol/L (\approx 30 mg/dL) daha yüksek olmalıdır. Bu değer, 1.7 mmol/L (\approx 150 mg/dL) TG (TG için önerilen üst sınır) içindeki kolesterol fraksiyonun da ilavesiyle güçlendirilmiş LDL-K değerine karşıt gelmektedir. Lipit düşürücü tedavinin ikincil ve isteğe bağlı hedeflere yönelik düzenlenmesi, ancak KVH riski çok yüksek olan hastalarda hedef LDL-K (veya apo B) düzeylerine ulaştıktan sonra düşünülebilir. Ancak bu yaklaşımın hasta sonuçları açısından klinik sonuçları halen açıklığa kavuşturulmamıştır.

HDL-K'deki artışların aterosklerozun gerilediğini öngörmesine ve düşük HDL-K düzeylerinin LDL-K, 1.8 mmol/L (70 mg/dL)'den daha düşük düzeylerde olduğunda bile KAH'a bağlı olumsuz olaylar ve mortalite artışıyla ilişkili olmasına rağmen, klinik çalışmalarda şimdiye kadar HDL-K veya TG'e özgü tedavi hedefleri belirlenmemiştir. KV riski daha fazla düşürmek için bu değişkenlere müdahalenin etkinliğine ilişkin klinik çalışma kanıtları mevcut olmadığından bu girişimlerin ikincil önemde ve isteğe bağlı olduğu düşünülmelidir.

İkincil korunmada spesifik hs-CRP hedefi hipotezi, PROVE-IT (Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy -Pravastatin ya da Atorvastatin Değerlendirmesi ve Enfeksiyon Tedavisi), A'dan Z'ye (A-to-Z)⁵⁸ ve JU-PIter⁵⁹ (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin -Birincil Korunmada Statinleri Kullanmanın Gereği: Rosuvastatin Değerlendiren Girişimsel Çalışma) çalışmalarının önceden belirlenmiş analizlerinden elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. JUPITER çalışmasında hedeflenen LDL-K (<2.0 mmol/L; \approx 80 mg/

Tablo 8 LDL-K'ye yönelik tedavi hedeflerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
ÇOK YÜKSEK KV risk taşıyan hastalarda (kanıtlanmış KVH, tip 2 diyabet, hedef organ hasarıyla birlikte tip 1 diyabet, orta-ağır derecede KBH veya bir SCORE risk düzeyi \geq %10) LDL-K hedefi olarak ya <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) ya da hedeflenen düzeye ulaşamıyorsa LDL-K'de \geq %50 azalma önerilir.	I	A	15,32,33
YÜKSEK KV riski olan hastalarda (tek tek risk faktörlerinde belirgin artış, SCORE düzeyi \geq 5 ila <%10 arası) LDL-K hedef düzeyinin <2,5 mmol/L (<100 mg/dL) olması düşünülmelidir.	IIa	A	15,16,17
ORTA DERECEDE riskli kişilerde (SCORE düzeyi 0- \leq %5) LDL-K'nin hedef düzeyi olarak <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) düşünülmelidir.	IIa	C	-

^aÖneri sınıfı

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

KBH = kronik böbrek hastalığı; KV = kardiyovasküler; KVH = kardiyovasküler hastalık; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

dL) ve hs-CRP (<2.0 mg/L) düzeylerine ulaşan hastalarda KV olay oranının en düşük olduğunu göstermiştir. Halen, mevcut verilere göre tedavinin ikincil hedefi olarak hs-CRP, herkes için önerilmemektedir. Ancak hs-CRP, yüksek riskli kategorisine yakın kişilerin toplam KV risklerinin daha iyi sınıflandırılması için yararlı olabilir. Klinisyenler, ikincil korunma veya yüksek riskten birincil korunma için daha yoğun tedaviyi düşünürken klinik sağduyularını kullanmalıdırlar.

Tablo 8'de LDL-K için tedavi hedeflerine ilişkin öneriler sıralanmıştır.

HDL-dışı kolesterol kullanılırsa toplam KV riski çok yüksek ve yüksek olanlarda hedef değerler sırasıyla <2.6 mmol/L ($<\approx$ 100 mg/dL) ve <3.3 mmol/L ($<\approx$ 130 mg/dL) olmalıdır (sınıf IIa B⁴⁶).

Apo B ölçülebiliyorsa, KVH riski çok yüksek veya yüksek olan hastalarda tedavi hedefleri sırasıyla <80 mg/dL ve <100 mg/dL'dir (sınıf IIa B⁴⁶).

6. Plazma lipit profilini iyileştirmeye yönelik yaşam tarzı değişiklikleri

KDH'yi önlemede beslenmenin rolü yaygın biçimde gözden geçirilmiştir.⁶⁰⁻⁶² Diyetel faktörlerin doğrudan veya lipit düzeyleri, kan basıncı veya kan şekeri düzeyleri gibi risk faktörlerini etkileyerek aterogenezi etkileyebildiğine ilişkin güçlü kanıtlar mevcuttur.

KDH'de beslenme şekilleriyle ilişkili RKÇ'lerin sonuçları gözden geçirilmiştir.⁶⁰ Bazı girişimler KDH'ye karşı önemli oranda koruma sağlamış, bazıları ise sağlamamıştır. Beslenme durumunu KDH ile ilişkilendiren kanıtların çoğu gözlemsel çalışmalara ve diyetel değişikliklerin lipid düzeylerine etkilerinin araştırılmasına dayanmaktadır. Bu bölümde yaşam tarzı değişikliklerinin ve fonksiyonel besinlerin lipoproteinlere etkisi ele alınmakta ve *Tablo 9*'da özetlenmektedir.

6.1 Yaşam tarzının total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri üzerine etkisi

Diyetteki doymuş yağ asitleri (DYA'lar), LDL-K düzeylerini etkileyen en güçlü diyetel faktördür (doymuş yağ asidinden gelen her %1'lik ilave enerji için LDL-K'de 0,02-0,04 mmol/L veya 0,8-1,6 mg/dL artış).⁶³

Diğer DYA'ların (laurik, miristik ve palmitik asit) aksine stearik asit TK düzeylerini yükseltmemektedir.

Doymamış trans yağ asitleri kısıtlı miktarlarda (genellikle toplam katı yağların <%5'i kadar) süt ürünleri ve geviş getiren hayvanların etlerinde bulunmaktadır. Endüstriyel kaynaklı "kısmen hidrojenize edilmiş yağ asitleri" diyetteki trans yağ asitlerinin başlıca kaynağını temsil etmektedir. Batı ülkelerinde trans yağ asitlerinin ortalama tüketimi toplam enerji alımının %2-5'ini karşılamaktadır.⁶⁴ Diyetteki trans yağ asitlerinin LDL-K yükseltici etkisi, nicel olarak DYA'nın etkisine benzerdir.

Eğer doymuş yağ asitlerinden sağlanan diyetteki enerjinin %1'i, tekli doymamış yağ asitlerinden karşılanırsa LDL-K 0,041 mmol/L (1,6 mg/dL) azalır. n-6 çoklu doymamış yağ asitlerinden karşılanırsa LDL-K'deki düşüş 0,051 mmol/L (2,0 mg/dL) olacaktır; karbonhidratlardan karşılanırsa da LDL-K düşüşü 0,032 mmol/L (1,2 mg/dL) olacaktır.⁶³ Çoklu doymamış yağ asitlerinin n-3 serisinin doğrudan kolesterolü düşürücü etkisi yoktur, ancak, düzenli balık tüketimi alışkanlığı çoğu kez plazma lipidlerinden bağımsız olarak KV riski azaltmaktadır. Farmakolojik dozlarda (2 g/gün) alındığında n-3 çoklu doymamış yağ asitleri, LDL-K düzeylerini ya etkilememekte ya da TG'de azalmayla birlikte hafifçe yükseltmektedir.⁶³ Diyetteki kolesterolle KAH mortalitesi arasında, TK düzeylerinden kısmen bağımsız, pozitif bir ilişki bulunmaktadır. İnsanlarda yürütülen birkaç deneysel çalışma diyetteki kolesterolün kolesterol metabolizması ve emilimi ve lipid metabolizması üzerine etkilerini değerlendirmiş ve bireyler arasında belirgin bir değişkenliği ortaya koymuştur.^{66,62} Diyetel karbonhidrat LDL-K'yi etkilemediğinden karbonhidrattan zengin besinler diyetteki doymuş yağların yerine geçecek olası seçeneklerden birini temsil etmektedir.⁶³ Baklagillerde, meyvelerde, sebzelerde ve tam taneli tahıllarda bulunan diyetel lif (özellikle çözünebilir tip) doğrudan kolesterolü düşürücü etki göstermektedir.⁶⁵ Bu nedenle, liflerden zengin karbonhidratlı besinler, diyetin LDL-K üzerindeki etkisini maksimal düzeye yükseltmek ve yüksek karbonhidratlı diyetlerin diğer lipoproteinler üzerindeki istenmeyen olası etkilerini en aza indirmek için doymuş yağların yerine kullanılabilir en uygun diyetel seçeneklerdir.⁶⁵

Kilo vermek TK ve LDL-K'yi de etkilemekle birlikte etkinin boyutu oldukça küçük çaplı olduğundan çok şişman kişilerde her 10

kg kilo kaybında LDL-K konsantrasyonlarında yaklaşık 0,2 mmol/L (yaklaşık 8 mg/dL)'lik düşüş gözlenmektedir. Düzenli fiziksel egzersiz LDL-K düzeylerinde çok daha küçük çaplı azalmaya neden olmaktadır.^{68,70}

Tablo 9'da TK ve LDL-K'deki azalmaya ilişkin diyetel öneriler özetlenmiştir. Avrupa'daki diyetlerde kültürel farklılıkların varlığı bilindiğine göre yerel alışkanlıklar ve sosyoekonomik faktörler göz önüne alınarak bu öneriler pratik yemek tariflerine dönüştürülmelidir.

6.2 Yaşam tarzının trigliserit düzeylerine etkisi

Tekli doymamış yağlardan zengin bir diyet doymuş yağ asitlerinden zengin bir diyete göre insüline duyarlılığı anlamlı derecede iyileştirmektedir.⁸⁴ Bu iyileşmeyle uyum içinde özellikle tokluk TG düzeyleri de düşmektedir.

Yüksek dozda uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) içeren diyetlerin de TG üzerine etki ettiği gözlenmektedir. Ancak yalnızca doğal besinlere dayalı diyetel yaklaşım nadiren klinik açıdan anlamlı etki yaratacak yeterli alım düzeyine ulaşacaktır. Bu amaçla ya farmakolojik katkılar ya da yapay yolla n-3 çoklu doymamış yağ asitleri ile zenginleştirilmiş besinlerden yararlanılabilir.⁸⁴

Şilomikronlarla birlikte ağır HTG'si olan kişilerde ve yine açlık durumunda diyetteki toplam yağ miktarının mümkün olduğu kadar azaltılması (<30 g/gün) uygun olur. Bu hastalarda doğrudan karaciğere taşınıp orada metabolize olan şilomikronların oluşumunu engelleyen orta uzunlukta zinciri olan TG'nin kullanılması uygundur.

Glikoz ve lipid metabolizmaları arasında güçlü bir ilişki olup yüksek karbonhidrat içerikli bir diyetin karbonhidrat metabolizmasında yaptığı bozulmalar aynı zamanda TG konsantrasyonlarında artışa neden olacaktır. Bu bozulma ne kadar şiddetliyse metabolik sonuçları da o derecede ağır olacaktır. Karbonhidrat sindirim ve emilimi yavaşlatıldığı takdirde karbonhidrattan zengin diyetin zararlı etkilerinin çoğu en alt düzeye indirilebilir. Glisemik indeks karbonhidrattan zengin yiyecekler arasında "hızlı" ve "yavaş" emilimi olanları ayırt etmektedir. Özellikle, yüksek glisemik indeksli /liften fakir karbonhidrattan zengin besinler alındığında yüksek miktarda karbonhidrat içeren diyetin TG üzerine zararlı etkiler oluşmaktadır. Diyet geniş ölçüde liften zengin, düşük glisemik indeksli besinlere dayandığında bu etkiler çok daha düşük düzeydedir.⁸⁵

Düşük glisemik indeksli /liften zengin besinlerin plazma lipid metabolizması üzerine yararlı etkileri, içerdiği karbonhidratların başlıca kaynağını fruktozun oluşturduğu (düşük glisemik indeksli bir şeker) besinlere doğrudan adapte edilemez. Aksine, diyetteki fruktoz TG yükselmelerine katkıda bulunmaktadır. Bu etkiler doza bağımlı olup günlük enerji alımının >%10'u karşıladıkları takdirde klinik açıdan önem kazanırlar. Alışılmalı fruktoz tüketimi enerji alımının %15-29'unu karşıladığında plazma TG %30-40 kadar yükselmektedir. Diyetteki fruktozun önemli bir kaynağını glikoz ve fruktoz içeren bir disakarit olan sükroz oluşturmaktadır.⁷⁶

Kilo kaybı insüline duyarlılığı iyileştirmekte ve TG düzeylerini düşürmektedir. Birçok çalışmada fazla kilolardan kurtulma sonucu TG düzeyleri %20-30 arası düşmüş, yeniden kilo alımı olmadıkça bu etki sebat etmiştir.⁷⁰

Alkol alımı TG düzeyleri üzerine önemli bir olumsuz etkiye sahiptir. HTG'li bireylerde az miktarda alkol TG konsantrasyonlarının daha fazla artmasına neden olabilmektedir. Toplum genelinde alkol

Tablo 9 Spesifik yaşam tarzı değişikliklerinin lipit düzeylerine etkisi

	Etkinin boyutu	Kanıt düzeyi	Kaynaklar
TK ve LDL-K düzeylerini düşüren yaşam tarzı değişiklikleri			
Diyetsel doymuş yağ tüketimini azaltın	+++	A	63
Diyetsel trans yağ tüketimini azaltın	+++	A	64
Diyetsel lif tüketimini artırın	++	A	65
Diyetsel kolesterolü azaltın	+	B	66
Fitosterollerle zenginleştirilmiş fonksiyonel besinleri tüketin	+++	A	67
Fazla kilolarınızdan kurtulun	+	B	68
Soya proteinli ürünler tüketin	+	B	69
Fiziksel aktivite alışkanlığınızı pekiştirin	+	A	70
Mayalanmış kırmızı pirinç katkıları kullanın	+	B	71,72
Polikozonal içeren besin katkıları tüketin	+	B	73
TG düzeylerini düşüren yaşam tarzı değişiklikleri			
Fazla kilolarınızdan kurtulun	+++	A	68
Alkol tüketimini azaltın	+++	A	74
Mono ve disakkaritlerin alımını azaltın	+++	A	75,76
Fiziksel aktivite alışkanlığınızı pekiştirin	++	A	77
Diyette toplam karbonhidrat miktarını azaltın	++	A	78
n-3 çoklu doymamış yağ içeren besin katkıları tüketin	++	A	79
Doymuş yağ yerine tekli veya çoklu doymamış yağları kullanın	+	B	63
HDL-K düzeylerini yükseltmek için yaşam tarzı değişiklikleri			
Diyetsel trans yağ tüketimini azaltın	+++	A	64
Fiziksel aktivite alışkanlığınızı pekiştirin	+++	A	77
Fazla kilolarınızdan kurtulun	++	A	68
Diyette karbonhidratları azaltın, yerine doymamış yağları kullanın	++	A	78
Ölçülü miktarlarda alkol tüketin	++	B	80
Karbonhidrattan zengin besinler arasından glisemik indeksi düşük, ve lif içeriği yüksek olanları besinleri tercih edin	+	C	-
Sigarayı bırakın	+	B	81
Mono ve disakkaritlerin tüketimini azaltın	+	C	-

+++ = lipit düzeyleri üzerine etkilerine ilişkin genel uzlaş

++ = lipit düzeyleri üzerine daha az belirgin etkiler; kanıtlar/görüşlerin çoğu etkin olduğu lehine.

+ = çelişkili kanıtlar; kanıtlar/görüşler etkinliğini pek iyi belirleyememiş

- = ya etkili değil ya da güvenli olup olmadığı belirsiz.

HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TG = trigliserit

alımı ölçülü tüketim olarak kabul edilebilir miktarı (günde 10-30 gr'a denk gelen 1-2 içki/gün kadar) aştığı takdirde TG düzeyleri olumsuz biçimde etkilenmektedir.⁷⁴

6.3 Yaşam tarzının yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri üzerine etkisi

Doymuş yağ asitleri LDL-K ile birlikte HDL-K düzeylerini de yükseltmekte, aksine trans yağ asitleri HDL-K'yi düşürürken LDL-

K'yi yükseltmektedir. Doymuş yağ asitleri yerine çoklu doymamış yağ asitlerinin tüketimi HDL-K'yi etkilememekte (veya küçük çaplı etkilememekte), n-6 çoklu doymamış yağ asitleri ise hafifçe yükseltmektedir. Genellikle n-3 yağ asitleri HDL-K düzeyleri üzerinde kısıtlı (<%5) etkiye sahiptir.^{63,86}

Yağın, eşit kalorili bir besinle yedeklenmesinde olduğu gibi karbonhidrat tüketiminde artış HDL-K'de anlamlı derecede azalmaya neden olmaktadır (her %10'luk enerji düzeyi için 0,1 mmol/L veya ≈ 4 mg/dL).

Ancak karbonhidrattan zengin besinler düşük hipoglisemik indekse sahip olup yüksek miktarda lif içeriyorsa HDL-K'de ya düşük gözlenmez veya bu düşüş çok küçük çaplıdır.^{63,87} Genellikle yüksek miktarda fruktoz/sükroz alımı HDL-K'de daha belirgin bir azalmaya neden olmaktadır. Ölçülü miktarda etanol tüketimi (erkeklerde günde 20-30 g, kadınlarda 10-20 g) alkolden kaçınanlara göre HDL-K düzeylerini artırmaktadır.⁸⁶

Fazla kilolardan kurtulma HDL-K düzeylerine yararlı etkiler göstermekte, yeniden kilo alımı olmadığı müddetçe her bir kilogram kilo kaybı için HDL-K düzeylerinde yaklaşık 0.01 mmol/L (≈ 0.4 mg/dL) artış gözlenmektedir. Aerobik fiziksel aktivite haftada toplam 1500-2200 kcal enerji tükettirmektedir. Örneğin, haftada yaklaşık 25-30 km yürüyüş (veya eşdeğer aktivite) HDL-K düzeylerini 0.08-0.15 mmol/L (3.1-6 mg/dL) yükseltebilir.⁷⁷ Sigaranın bırakılması da HDL-K'nin yükselmesine katkıda bulunabilmektedir.^{5,81}

6.4 Plazma lipit değerleri üzerine etkili diyetel katkılar ve fonksiyonel besinler

Dislipidemileri iyileştirmek için yenilikçi beslenme stratejileri geliştirilmiştir. Bu stratejiler ya diyetlerdeki bazı "riskli" bileşenleri değiştirmeye veya spesifik olarak hedeflenmiş "sağlıklı" besinlere ya /ya da diyetel katkı tüketiminin teşvik edilmesine dayanmaktadır. "Besleyici maddeler" denilen bu fonksiyonel besinler ya birer alternatif olarak veya lipit düşürücü ilaçlarla birlikte kullanılabilirler.⁶⁹

Fonksiyonel besinlerin besleyici özellikleri açısından değerlendirilmesi sağlık durumunu iyileştirme veya hastalık riskini azaltmaya ilişkin yararlı etkilerinin klinik kanıtlarını değil aynı zamanda iyi tolerabilite ve arzulanmayan önemli etkilerinin araştırılmasını da içermektedir. Her bir besin maddesi için sağlığı ilgilendiren savların doğrulanması insanlarda yürütülmüş girişimsel çalışmaların öne sürülen savlarla uyumlu sonuçlarına dayanmalıdır.⁸⁸

Genellikle bu alanda şimdiki kadar belirlenmiş fonksiyonel besinlere ait kanıtlar sayıca yetersizdir. Esas eksiklik, dislipidemi ve KDH'nin doğal seyrine uyumlu yeterli süre devam eden diyetel dayalı girişimsel çalışmaların yapılmamasıdır.

Fitosteroller

Başlıca fitosteroller sitosterol, kampesterol ve stigmasterolü içerir. Bu fitosteroidler doğal olarak bitkisel sıvı yağlarda, daha düşük miktarlarda olma üzere sebzelerde, taze meyvelerde, kestanelerde, tahıllarda ve baklagillerde bulunur. Bitkisel sterollerin diyetle alımı Kuzey Avrupa'da günde ortalama 250 mg, Akdeniz ülkelerinde yaklaşık 500 mg kadardır. Fitosteroller kolesterolle bağırsaklardan emilim için rekabete girerek TK düzeylerini değiştirmektedir.

Fitosteroller sürülebilir yumuşak yağlar ve bitkisel yağlarda (fonksiyonel margarin, tereyağ ve yemek pişirmek için kullanılan sıvı yağlar), yoğurt ve başka besinlerde de bulunmaktadır. Ancak besin katkıları eşdeğer dozlarda fitosterollerin kolesterol düşürücü etkinliğini anlamlı derecede etkilememektedir. Günde 2 g fitosterol tüketimi insanlarda ana öğünle birlikte alındıklarında TK ve LDL-K'yi %7-10 oranında etkinlikle düşürebilmekte HDL-K ve TG

düzyelerini hiç (veya düşük oranda) etkilemektedir.⁶⁷ Halen bitkisel sterollerin tüketimiyle kolesterolü düşürmenin KVH'yi önlediğine ilişkin veriler mevcut değildir. Fitosterolle zenginleştirilmiş ürünlerin düzenli kullanımının güvenli olduğuna ilişkin güvence verebilmek için uzun süreli gözetim çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Steroller/stanollele karotenit ve yağda çözünen vitamin düzeylerinde olası azalma bu besleyici maddelerden zengin bir diyetle önenebilmektedir.⁸⁹

Soya proteini

Soya proteini ılımlı bir LDL-K düşürücü etkiye sahiptir. Doymuş yağ asitlerinden zengin hayvan proteini içeren besinler yerine bitkisel protein olarak soyalı besin maddeleri kullanılabilirse de beklenen LDL-K düşürücü etkisi vasat derecede olup (%3-5) bu düşüş en büyük olasılıkla kolesterol düzeyleri yüksek kişilerde görülebilir.

Diyetel lifler

Var olan veriler tutarlı biçimde suda çözünebilir yulaf kepeği, beta glukagon ve pisillium (plantago ovata) liflerinin TK ve LDL-K'yi düşürücü etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu liflerle zenginleştirilmiş besinler iyi tolere edilen etkili yiyecekler olduğu gibi LDL-K'yi düşürücü etkisi için çözünebilir lifli besinlerden günde 5-15 g alınması önerilmektedir.⁹¹

n-3 çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA)

Günde 2-3 g balık yağı katkısı (uzun zincirli n-3 yağ asitlerinden zengin) kan lipit düzeyleri hem normolipidemik hem de hiperlipidemik kişilerde TG düzeylerini %25-30 oranında azaltmaktadır. Alfa-linolenik asit (kestaneler, bazı sebzeler ve bazı bitki tohumu yağlarında mevcut orta uzunlukta zincire sahip n-3 yağ asidi) TG düzeyleri üzerine daha az etkilidir. N-3 ÇDYA'lardaki uzun zincir aynı zamanda öğün sonrası (postprandiyal) lipidemik yanıtı da zayıflatmaktadır. Günde yaklaşık 3 gramlık dozlarda uzun zincirli ÇDYA katkısının kullanılması trigliseritleri çok yüksek kişilerde LDL-K'yi yaklaşık %5 oranında artırabilmektedir.⁸⁵ Ancak n-3 ÇDYA (günde 400 mg) içeren düşük dozda margarin veya alfa linolenik asit (günde 2 g) katkısı miyokart enfarktüsü geçirmiş 4837 hastayı kapsayan bir RKKÇ'de TG düzeylerini ve başlıca kardiyovasküler olayların oranını anlamlı derecede düşürmemiştir.⁹²

Polikozanol ve mayalanmış kırmızı pirinç

Polikozanol, birincil olarak şeker kamışı mumundan özütlenen uzun zincirli alifatik alkollerin doğal bir karışımıdır.⁹³ Çalışmalar şeker kamışı, pirinç veya buğday tohumunun LDL-K, HDL-K, TG, apo B, Lp(a), homosistein, hs-CRP, fibrinojen veya kan pıhtılaşma faktörlerini anlamlı derecede etkilemediğini göstermiştir.⁹⁴

'Fermente olmuş kırmızı pirinç (RYR) Çin'de yüzyıllarca besin boyası ve lezzet artırıcı olarak kullanılan bir fermente edilmiş pigmentin elde edildiği bitkidir. RYR'nin olası biyoaktif etkileri statine benzer mekanizmasıyla [hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktazın engellenmesi] ilgilidir. RYR'nin farklı ticari preparatları farklı konsantrasyonlarda biyoaktif bileşenler olan monaskolinleri içermekte ve TK ve LDL-K⁷¹ düzeylerini düşürmektedir. Ancak bu ürünlerin düzenli tüketiminin uzun vadede güvenliliği tamamen kanıtlanmamıştır. Çin'de koroner arter hastalarında yapılan bir randomize kontrollü çalışmada kırmızı pirincin kısmen saflaştırılmış özütü nüks olaylarını %45 oranında azaltmıştır.⁷²

6.5 Yaşam tarzı önerileri

Beden ağırlığı ve fiziksel aktivite

Kilo fazlalığı, obezite ve santral obezite sıklıkla dislipidemiye katkı

Tablo 10 Santral obezitenin tanımı

	Bel çevresi
Beyaz tenliler (Avrupa kökenliler)	Erkekler ≥ 94 cm; kadınlar ≥ 80 cm
Güney Asyalılar, Çinliler, Japonlar	Erkekler ≥ 90 cm; kadınlar ≥ 80 cm
Güney ve Orta Amerika etnik kökenliler	Daha spesifik veriler elde edilene kadar Güney Asyalılara ilişkin öneriler geçerlidir
Büyük Sahra altında yaşayan Afrikalılar	Daha spesifik veriler elde edilene kadar Avrupalılara ilişkin öneriler geçerlidir
Doğu Akdeniz ve Orta Doğuda (Arap kökenliler) yaşayanlar	Daha spesifik veriler elde edilene kadar Avrupalılara ilişkin öneriler geçerlidir

da bulunduğundan ya aşırı kilolu kişilerde ya da karında yağlanması olanlarda kalori alımı azaltılmalı ve enerji tüketimi artırılmalıdır. Kilo fazlalığı BKİ'nin ≥ 25 - < 30 kg/m^2 arasında olması ve obezite ise BKİ'nin ≥ 30 kg/m^2 olması şeklinde tanımlanmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation) tarafından tanımlanmış santral obezite kriterleri *Tablo 10*'da verilmiştir.⁹⁵ Orta derecede olsa bile fazla kilolardan kurtulma (bazal beden ağırlığının %5-10'u) lipit anormalliklerini ve dislipidemik kişilerde sıklıkla var olan diğer KV risk faktörlerini iyileştirmektedir. Enerjiden yoğun besinlerin tüketimini ve günlük kalori alımlarını 300-500 kcal azaltarak fazla kilolardan kurtulabilir. Uzun vadede etkili olmak ve beden ağırlığını hedefleneneye yakın düzeyde tutmayı kolaylaştırmak için bu öneriler yapılandırılmış, yoğun yaşam tarzı eğitim programlarıyla bütünlüştürülmelidir. Dislipidemi olan kişilere orta yoğunlukta fiziksel aktivitede bulunmalarını tavsiye etmek her zaman uygun bir yaklaşımdır.⁵ İlimli kilo kaybı ve orta yoğunlukta düzenli fiziksel egzersiz tip 2 diyabeti önlemede, metabolizma bozukluklarını ve sıklıkla karın bölgesinde yağlanma ve insülin direnciyle birlikte biriken KVH risk faktörlerini iyileştirmede çok etkili olmaktadır. Fiziksel aktivite teşvik edilerek günde en azından 30 dakika düzenli fiziksel egzersiz yapılması amaçlanmalıdır.

Diyetsel yağ

Erişkinler için günlük önerilen toplam yağ alımı kalorilerin %25-30'unu karşılayacak şekilde olmalıdır.^{96,97} Çoğu erişkin için çok farklı miktarlarda yağ alımı kabul edilebilir. Alınan miktar kişinin tercihlerine ve karakteristik özelliklerine bağlı olacaktır. Alınan kalorinin %35'ini aşan yağ tüketimi, genellikle hem doymuş yağ asitleri hem de kalori alımındaki artışlarla ilişkilidir. Aksine, düşük katı ve sıvı yağ alımı, yetersiz E vitamini ve esansiyel yağ asitleri tüketimi riski artırıp HDL'de olumsuz değişikliklere katkıda bulunabilir.⁵

Yağ alımı ağırlıklı olarak tekli doymamış yağ asitleri, hem n-6 hem de n-3 çoklu doymamış yağ asitleriyle karşılanmalıdır. Plazma lipit düzeylerini iyileştirmek için doymuş yağ asidi alımı toplam günlük kalorilerin %10'undan azını karşılayacak şekilde olmalıdır. Hiperkolesterolemi varlığında optimal doymuş yağ asidi alımı daha çok azaltılmalıdır (enerji gereksiniminin %7'sinden azı). Hem plazma lipoproteinlerinin lipit peroksidasyon riskini en alt düzeye indirmek hem de HDL-K'de klinik açıdan önemli bir düşüşten kaçınmak için n-6 çoklu doymamış yağ asitlerinin alımı enerji gereksiniminin %10'undan azını karşılayacak şekilde kısıtlanmalıdır.⁵

Gözlemsel kanıtlar, balık ve bitkisel kaynaklı n-3 yağ asitlerinin (α -linolenik asit) KDH'den ölüm ve inme riskini azaltabilmesine rağmen plazma protein metabolizması üzerine önemli etkiler göstermediği şeklindeki önerileri desteklemektedir. Farmakolojik dozlarda (>2 - 3 g/gün) n-3 yağ asidi katkıları TG düzeylerini düşürmesine rağmen daha yüksek dozlar LDL-K düzeyini yükseltmektedir. En uygun n-3/n-6 yağ asidi oranına ilişkin önerilerde bulunmaya yetecek sayıda veri yoktur.⁹⁸

Diyette kolesterol alımı ideal olarak günde 300 mg'ı aşmamalıdır.

İşlenmiş trans yağlarla imal edilmiş besin maddelerinin kısıtlı tüketimi, trans yağ alımını enerji gereksiniminin %1'den azını karşılayacak şekilde azaltmanın etkili yoludur. Bitkisel sıvı yağların kısmen hidrojenasyonu ile üretilen trans yağ asitleri toplam alımın %80'ini oluşturduğu için besin endüstrisi yiyeceklerdeki trans yağ asitlerini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır.

Diyette karbonhidrat ve lifli besinler

Karbonhidrat alımı toplam enerjinin %45-55'ini karşılayacak şekilde ayarlanabilir. Glisemik indeksi düşük liften zengin tüm diğer besinlerle birlikte sebze, baklagiller, meyveler, kabuklu yemişler ve tam taneli tahıl tüketimi özellikle teşvik edilmelidir. En azından günde 7-13 gram çözünebilir lif dahil olmak üzere diyetdeki toplam lif miktarının 25-40 gramını karşılayan, yağ içeriği değiştirilmiş bir diyet, plazma lipit kontrolü açısından önerilen, iyi tolere edilen ve etkili bir beslenme şeklidir. Ancak, tam tersine çok düşük karbonhidrat içerikli diyeti önermenin hiçbir haklı tarafı yoktur.

Meyveler ve süt ürünleri gibi doğal besinlerde bulunanlara ilaveten şeker alımıyla toplam enerjinin %10'undan fazlası karşılanmamalıdır. Zayıflama gerekli kişilerle plazma TG düzeyleri yüksek olanlar için şeker alımıyla ilgili daha kısıtlayıcı öneriler yararlı olabilir. Toplum genelinde alkolsüz içecekler de ölçülü miktarlarda kullanılmalı TG değerleri yüksek kişiler için şiddetle kısıtlanmalıdır.

Alkol ve sigara kullanımı

Alkollü içecek tüketenler için TG düzeyleri yükselmediği müddetçe ölçülü alkol tüketimine (erkekler için günde 20-30 g, kadınlar için 10-20 g'a kadar) izin verilebilir. Sigaranın bırakılması genel KDH riskini azaltma açısından ve özellikle de HDL-K üzerine belirgin derecede yararlı etkiler göstermektedir.⁵

Beslenme katkıları ve fonksiyonel besinler

Halen dislipidemi hastalarına yararlı veya KDH riskini azaltma amacıyla birçok fonksiyonel besin ve diyet katkısının promosyonu yapılmaktadır. Bu ürünlerin bir bölümünün potansiyel fonksiyonel etkileri olduğu gösterilmiş olmasına rağmen uzun süreli klinik çalışmalarda test edilmemiş olduklarından mevcut kanıtlar, plazma lipit değerlerine yararlı etkileri olduğunu ve güvenli olduklarını ancak açıkça desteklediği takdirde bu besin katkılarını kullanmak gerekir. Var olan kanıtlara dayanarak TK ve LDL-K'si yüksek, toplam KV risk değerlendirmesi kolesterol düşürücü ilaçların kullanılmasını haklı göstermeyen kişiler için fitosterollerle (günde 1-2 g) zenginleştirilmiş besinlerin kullanılması düşünülebilir.⁹⁹

Kardiyovasküler hastalıklardan korunmaya katkıda bulunan sağlıklı diyetin diğer özellikleri

Diyet, antioksidanlardan yeterli miktar ve tipte alınmasını sağlamak üzere farklı türlerdeki meyve ve sebzeleri bol miktarda içerecek şekilde değiştirilmelidir.

Tablo 11 TK ve LDL-K'yi düşürmeye yönelik diyet önerileri

	Tercih edilecek	İlimli ölçüde kullanılacak	Ara sıra kısıtlı miktarlarda kullanılması tercih edilecek
Tahıllar	Tam tahıllar	Rafine undan imal edilmiş ekmek, piriç, pilavı, makarna, bisküvi, mısır patlağı	Pastalar, çörekler, kekler, börekler, hamurışleri
Sebzeler	Çiğ ve pişmiş sebzeler		Tereyağı veya kremayla hazırlanmış sebze yemekleri
Baklagiller	Hepsi (soya ve soya proteini dahil)		
Meyveler	Taze veya dondurulmuş meyveler	Kurutulmuş meyveler, pelteler, reçeller, konserve meyveler, şerbetler, lolipoplar	
Şekerlemeler ve tatlandırıcılar	Kalori içermeyen tatlandırıcılar	Sükroz, bal, fruktoz, glikoz, çikolata, şekerlemeler	Kekler, dondurma
Et ve balık	Yağsız ve yağlı balıklar, derisi soyulmuş kümes hayvanları	Yağsız sığır, koyun, kuzu, domuz veya dana etleri, deniz ürünleri, kabuklu deniz hayvanları	Sucuk, salam, domuz eti, kaburga, sosis ve sakatat
Süt ürünleri ve yumurta	Kaymağı alınmış süt ve yoğurt, yumurta beyazı	Düşük yağ içerikli süt, peynir ve diğer süt ürünleri	Peynir, krema, yumurta sarısı, tam yağlı süt ve yoğurt
Yemek pişirme yağları ve salata sosları	Sirke, ketçap, hardal, katı yağsız soslar	Bitkisel yağlar, yumuşak margarinler, salata sosları, mayonez	Tereyağı, katı margarinler, trans yağlar, hurma ve hindistan cevizi yağları, domuz yağı, yumurta sarısından yapılan soslar
Kabuklu yemişler / tohumlar		Hepsi	Hindistan cevizi
Piştirme yöntemleri	Izgara, haşlama, buğulama	Kızartma, kavurma	Kızartma

LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TK = total kolesterol.

KDH'den korunmak için toplum geneline haftada en azından iki üç porsiyon balıkla birlikte düzenli olarak n-3 çoklu doymamış yağ asitleri içeren besinleri (kabuklu yemişler, soya ve keten tohumu yağı) tüketmeleri önerilir. KWH'den ikincil korunma için önerilen n-3 çoklu doymamış yağ miktarı günde 1 g olmalıdır. Bu miktarı tamamen doğal besin kaynaklarından edinmek kolay olmadığından besleyici maddeler ya/ya da farmakolojik katkıların alınması düşünülebilir. Yalnızca yemeklere katılan tuzu değil tuzlanarak saklanan besinlerin tüketimi de azaltılmalıdır. Hipertansiyon veya MetS'i olan kişilerde bu önerilere daha sıkı biçimde uyulmalıdır.⁵ TK ve LDL-K'yi düşürmeye yönelik diyet önerileri *Tablo 11*'de özetlenmiştir. *Tablo 12* toplam KV riskinin yönetimine ilişkin yaşam tarzı önlemleri ve sağlıklı besin seçimlerini özetlemektedir.

Herkese daha düşük KDH riskiyle ilişkili yaşam tarzı önerilerinde bulunulmalıdır. Yüksek riskliler, özellikle dislipidemisi olanlar uygunsa uzmanından diyet önerileri almalıdır.

7. Hiperkolesterolemi tedavisi için kullanılan ilaçlar

Kolesterol düzeyleri hem çoğul genetik faktörler, hem de beslenme alışkanlıkları başta olmak üzere çevresel faktörler tarafından belirlenmektedir. Hiperkolesterolemi, diğer bazı hastalıklara bağlı olarak da gelişebilmektedir.

Sekonder dislipidemi farklı nedenlere bağlı olabildiğinden tedaviye başlamadan sekonder bir hiperkolesterolemi olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (*Tablo 13*). Örneğin hafif seyirli hipotiro-

Tablo 12 Toplam kardiyovasküler riski kontrole yönelik yaşam tarzı önlemleri ve sağlıklı besin seçimi önerilerinin özeti

- Diyet önerileri her zaman yöresel beslenme alışkanlıklarını da göz önüne almakla birlikte diğer kültürlerle ait sağlıklı besin seçimleriyle ilgilenebilmesi teşvik edilmelidir.
- Çok çeşitli besinler yenilmelidir. Kalori alımı aşırı kiloları ve obeziteyi önleyecek şekilde ayarlanmalıdır.
- Meyve, sebzeler, baklagiller, kabuklu yemişler, tam tahil ve tam tahil ekmeği, balık (özellikle yağlı balıklar) tüketimi teşvik edilmelidir.
- Doymuş yağlar yerine yukarıda adı geçen besin maddeleri, bitkisel kaynaklı tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri tüketilmeli, böylece alınan toplam kalorilerin %35'den azı yağlardan, %7'den azı doymuş yağlardan, %1'den azı trans yağlardan sağlanmalı ve besinlerle alınan kolesterol miktarı günde 300 mg'dan az olmalıdır.
- Sofra tuzundan kaçınıp yemekleri pişirmek için kullanılan tuz miktarını kısıtlayarak günde 5 g'dan az tuz tüketilmeli, taze veya dondurulmuş tuzsuz besinler tercih edilmelidir. Ekmek dahil işlenmiş ve hazır gıdaların tuz içeriği yüksektir.
- Alkollü içki kullananlar ölçülü miktarlarda alkol almalı (kadınlarda günde 10-20 g, erkeklerde 20-30 g'dan az) hipertrigliseridemi (HTG) olanlar alkol alımından kaçınmalıdır.
- Başta HTG hastaları olmak üzere, şeker katkılı içecek ve besinlerin, özellikle de gazlı içeceklerin tüketimi kısıtlanmalıdır.
- Her gün, günde en az 30 dakika olmak üzere düzenli fiziksel aktivite teşvik edilmelidir.
- Tütün ürünlerinin kullanımından veya dumanına maruz kalmaktan kaçınmalıdır.

Tablo 13 İkincil hiperkolesterolemi nedenlerine örnekler

• Hipotiroidi
• Nefrotik sendrom
• Gebelik
• Cushing sendromu
• Anoreksiya nervosa
• Bağışıklık sistemini baskılayan ajanlar
• Kortikosteroidler

idi oldukça sık görülmekte olup yüksek kolesterol düzeyleriyle ilişkilidir. Tiroit fonksiyonu normale döner dönmez yüksek kolesterol sorunu da çözülecektir.

7.1 Statinler

Etki mekanizması

Statinler, HMG-KoA redüktaz aktivitesini rekabetçi engelleme yoluyla, karaciğerde kolesterol sentezini engellerler. Hücre içinde kolesterol konsantrasyonunun azalması, karaciğer hücrelerinin yüzeyinde düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol reseptörlerinin (LDLR) dışavurumunu (ekspresyonunu) tetiklemesini, sonuçta kandan LDL-K'nin dışarı çıkartılma sürecinin hızlanmasına, dolaşımda TG'den zengin partiküller de dahil olmak üzere diğer apo B içeren lipoproteinlerin konsantrasyonlarının azalmasına yol açmaktadır.

Klinik çalışmalardaki etkinliği

Statinler kardiyovasküler hastalıklardan korunma açısından üzerinde en çok çalışılan ilaçlar arasındadır. Tek tek çalışmaları ele alma bu kılavuzların kapsamını aşmaktadır. Birçok geniş çaplı klinik çalışma hem birincil hem de ikincil korunmada statinlerin KV morbidite ve mortaliteyi belirgin derecede azalttığını göstermiştir.¹⁵⁻¹⁷ Statinlerin ayrıca koroner aterosklerozun ilerlemesini yavaşlattığı hatta gerileme sürecini desteklediği gösterilmiştir.¹⁸⁻⁴⁰

Metaanalizler

Yirmi altı randomize statin çalışmasına alınan 170.000'den fazla sayıda katılımcının bireysel verilerinin CTT çalışması için yürütülen metaanalizinde¹⁵, LDL-K'de her 1.0 mmol/L (\approx 40 mg/dL) azalmanda herhangi bir nedene veya koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranlarında orantısal olarak sırasıyla %10 ve %20'lik düşüşler olduğu bildirilmiştir. LDL-K'de her 1.0 mmol/L (\approx 40 mg/dL) azalmanda başlıca koroner olayların riski %23 ve inme riski ise %17 oranında azalmıştır. LDL-K'de her 1.0 mmol/L'lik düşüş için başlıca kardiyovasküler olaylarda elde edilen orantısal azalmalar ise incelenen altgrupların hepsinde çok benzer düzeylerdeydi. İlk yıl içinde anlamlı yararlar elde edilmiş, daha sonraki yıllarda daha çok yarar sağlanmıştır. Statin alanlarda, kanser de dahil olmak üzere kardiyovasküler olmayan spesifik ölüm nedenleri için risk artışı yoktu. Statinlerle rabdomiyoliz gelişme riski az ve önemsiz derecedeydi.

Bu metaanalizde karaciğer enzimlerinde artış olaylarına ilişkin bilgiler incelenmemiştir. Başka metaanalizler^{16,17,41} genellikle CTT çalışmasının sonuçlarıyla uyum içinde etkinlik ve güvenilirliği ilgilendiren sonuçlarla birlikte birincil korunma konusunu ele almıştır.¹⁵ Yine de, toplam kardiyovasküler riski düşük kişilerde birincil korunma için statinleri reçetelerken mali-etkinlik ve yaşam kalitesi göz önüne alınarak dikkatli olunması gereklidir.⁴¹

Önerilen maksimal dozlarda değişik statinlerin LDL-K'yi düşürme kapasiteleri farklıdır.

Eldeki güncel kanıtlar, klinik yararın geniş ölçüde statinin tipinden bağımsız, ancak LDL-K'deki azalmanın derecesine bağımlı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, kullanılan statin tipinin belli bir hastada hedeflenen LDL-K düzeyine ulaşmak için LDL-K'de gerekli düşüşü yansıması gereklidir.^{15,100} Bu konuda daha fazla bilgi, bu kılavuzun Ek-II bölümünde verilmiştir.

Aşağıdaki şema önerilmiştir:

- Bireyde toplam KV riski değerlendirin
- KVH risk yönetimine ilişkin kararlara hastayı da katın
- Bu risk düzeyi için LDL-K hedefini tanımlayın
- Bu hedefe ulaşmak için LDL-K'de olması gereken orantısal (yüzde) azalmayı hesaplayın.
- Ortalama olarak bu azalmayı sağlayabilen bir statin seçin
- Statin tedavisine değişken yanıt alındığından hedefe ulaşmak için dozun üst düzeylere doğru ayarlanması gerekir.
- Statinle hedefe ulaşamıyorsa ilaç kombinasyonlarını kullanmayı düşünün.

Bu öneriler, tabi ki ilaç seçimi için yalnızca genel ölçütleri oluşturacaktır. Hastaların klinik durumları, eşlik eden tedavileri ve ilaca tolerabiliteleri kesin ilaç ve doz seçiminde önemli bir rol oynayacaktır.

Yan etkiler ve etkileşimler

Statinler, emilimleri, biyoyararlanımları, plazma proteinlerine bağlanmaları, atılmaları ve çözünürlükleri açısından farklıdırlar. Lovastatin ve simvastatin önilaçtırlar, diğer statinler ise aktif formda alınır. Emilim oranları %20 ila %98 arasında değişmektedir. Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin dışındaki statinler karaciğerde sitokrom P450 izoenzimleri yoluyla metabolize olurlar. Bu enzimler, başlıca karaciğerden ve bağırsak duvarından salınmaktadır.

KDH'den korunmada statin tedavisinin yararlı etkileri olmasına rağmen, statin tedavisine yanıt ve olumsuz olayların görülme sıklığı kişiden kişiye değişmektedir.

Kas dokusu

Statinler genellikle iyi tolere edilmekte olup nadiren ciddi olumsuz etkiler görülmektedir. Randomize, çift-kör plasebo kontrollü statin çalışmalarında 129.000'den fazla hasta sistematik biçimde incelenmiştir.¹⁵ İleri yaş, ufak vücut yapısı, kadın cinsiyet, böbrek ve karaciğer işlev bozukluğu, perioperatif dönemler, hipotiroidi, çoklu sistem hastalığı ve aşırı alkol alışkanlığı gibi faktörler, statinlere bağlı yan etkilerin gelişme olasılığını artırmaktadır.

Statin tedavisine ilişkili en ciddi yan etki miyopati olup rabdomiyolize ilerleyerek, böbrek yetmezliği ve ölüme yol açabilir. Bu hücrelerden salınan miyoglobulin doğrudan böbreklere zarar verebilmektedir. Kreatin fosfokinazın (CK) yükselmesi kesin olarak statinle tetiklenmiş miyopatiyi göstermese bile süregelen kas hücresi ölümü ve yıkımının birincil belirticidir. Kreatin fosfokinaz açısın-

dan tolere edilebilir yükselmenin ortak tanımı, iki farklı ölçümde enzimin düzeyinin normalin üst sınırından (NÜS) beş kat artması şeklindedir. Statinlerin iskelet kaslarında nasıl hasara yol açtığı bilinmemektedir. Miyopatinin görülme sıklığı (<1:1000 tedavi hastası) ve klinik çalışmalarda plasebo verilen hastalara göre fazladan risk oranı (<1:10.000 tedavi hastası) da düşük düzeydedir.

Miyopati gelişme olasılığı, karmaşık tıbbi sorunları olan kişilerde ve / veya birden fazla sayıda ilaç alanlarda veya yaşlılarda, özellikle de kadınlarda en yüksektir. Klinik uygulamada hastaların %5-10'unda kas ağrıları (CK'de yükselme olmaksızın) oluşmaktadır. Hastalara beklenmedik kas ağrısı veya güçsüzlüğünü hemen bildirmeleri öğütlenmelidir. Ancak CK düzeyleri yükselmeksizin yakınmaları dayanılır gibiyse ilaca devam edebilirler. Yakınmalara dayanmak mümkün değil veya giderek şiddetleniyorsa ilaç kesilmelidir. Ağrının nedenini kanıtlamak için ilaca yeniden başlama, doz azaltımı, ilacı değiştirme ve/veya ilaç kombinasyonları konusu hastayla tartışılmalıdır. Yan etkileri azaltmak için atorvastatin ve rosuvastatin gibi güçlü etkili ilaçlar sıklıkla aralıklı günlerle (örn: güneşarı) kullanılabilir.

Karaciğer

Karaciğer hücrelerinde oluşan yıkımı değerlendirmek için klinisyenler genellikle kan plazmasında alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) aktivitesini ölçerler. Önemli statin çalışmalarının hepsinde ALT ve AST takibi yapılmıştır. Karaciğer transaminazlarında yükselme statin alan hastaların %0,5-2'sinde meydana gelir ve doza bağlı bir etkidir. Anlamlı yükselmenin olağan tanımı genellikle birkaç gün ve hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde enzim değerlerinin NÜS'nin 3 katı artmış olması şeklindedir. Transaminaz değerlerinde statinlerin neden olduğu yükselmenin gerçek karaciğer toksisitesini ifade edip etmediği belirlenememiştir. Klinik tablonun karaciğer yetmezliğine ilerlemesi çok nadirdir. Dozun azaltımıyla sıklıkla yüksek transaminaz düzeylerinde düşüş dikkat çeker. O halde transaminaz düzeyleri yükselen hasta bulguları doğrulamak için ikinci bir karaciğer fonksiyon testiyle değerlendirilmeli, daha sonra değerler normale dönene kadar sık sık yapılan karaciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir. Transaminaz düzeylerinde NÜS'nin üç katı veya daha fazla yükselme devam ettiği takdirde tedavi kesilmelidir.

Tip 2 diyabet

Diyabetin görülme sıklığının statin tedavisiyle artabildiği şeklindeki güncel bulgu, tedavinin uygulanmasından vazgeçirmemelidir. Yüksek riskli hastalarda KDH riskinde mutlak azalma, diyabetin görülme sıklığında oluşan çok küçük artışın olası olumsuz etkilerinden daha üstündür.¹⁰¹

Diğer etkiler

Gözlemsel çalışmaların sonuçları, statin tedavisiyle^{102,103} beklenmeyen yararlı etkiler ve multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve solunum yolu hastalıkları gibi olumsuz etkilerin varlığını öne sürmüştür. Bu sonuçların, tercihan RKÇ'lerde doğrulanması gerektiği gibi ilaç tedavisinin uzun süreli izlenmesi konusu da vurgulanmalıdır.

Etkileşimler

Statinlerle yan etki riskini artırabilen bir dizi önemli ilaç etkileşimi tanımlanmıştır. Statin metabolizmasına katılan enzimatik yolları engelleyici ve tetikleyici mekanizmalar bu kılavuzun Ek III'ündeki bir tabloda tanımlanmıştır. Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin dışındaki statinlerin hepsi başlıca sitokrom-P enzimleri tarafından karaciğerde metabolize edilmektedir. Bu izoenzimler esas olarak karaciğer ve bağırsaklarda salınmaktadır. Pravastatin sitokrom-P enzim sistemi tarafından metabolize edilmemekte, sülfatizasyon ve konjugasyon işlemlerinden geçmektedir. En çok sitokrom -P3A izoenzimleri bulunmakla birlikte statinlerin metabolizmasında sitokrom-P3A4, -P2C8, -P2C9, -P2C19 ve -P2D6 izoenzimleri de rol oynamaktadır. Bu nedenle, bu sitokrom -P enzimlerinin diğer farmakolojik substratları da (altözdekleri) statin metabolizmasına müdahale edilmektedir. Aksine statinler aynı enzim sistemiyle metabolize edilen başka ilaçların katabolizmasıyla etkileşebilir.

Statinlerin fibratlarla kombinasyonları miyopati riskini artırabilir. Bu risk gemfibrozille en yüksek düzeyde olduğundan statinlerle birlikte gemfibrozil kullanımından kaçınılmalıdır. Statinlerin fenofibrat, bezafibrat veya siprofibrat benzeri fibratlarla kombinasyonlarıyla miyopati riskinin küçük çaplı olduğu görülmektedir.^{104,105} Nikotinik asitle miyopati riskindeki artış tartışılmakla birlikte güncel derlemlerde bu ilaçla miyopati riskinde artış saptanmamıştır.^{106,107}

7.2 Safra asidi sekestranları

Etki mekanizması

Safra asitleri karaciğerde kolesterolde sentezlenmektedir. Safra asitleri bağırsakların lümenine salınmakla birlikte büyük bir çoğunluğu terminal ileumdan aktif emilim yoluyla karaciğere geri dönmektedir. İki eski safra asidi katkısı kolestiramin ve kolestipol safra asidini bağlayan değiş tokuş reçineleridir. Yakın zamanda piyasaya kolesevelam çıkmıştır. Safra asidi sekestranları sistemik emilmekte veya sindirim enzimleriyle değişikliğe uğratılmamaktadır. O halde dolaylı yoldan klinik yarar göstermektedirler. Bu ajanlar, safra asitlerini bağlayarak kana geçmelerine engel olurlar, böylece safra asitlerinin büyük bir bölümü enterohepatik dolaşımdan elimine olmuş olur. Safradan yoksunlaşan karaciğer depolarındaki kolesterolde daha fazla safra asidi sentezlenmektedir. Karaciğere geri dönen safra asidinde azalma kolesterolde safra asidi yapımından sorumlu özellikle sitokrom-P7A1 gibi kilit enzimlerin çalışma hızının daha yukarı düzeylere göre ayarlanmasına yol açmaktadır. Kolesterolün safra asitlerine katabolize olma hızında artış, karaciğerde LDL-reseptörü aktivitesinde kompensatuar bir artışa neden olarak dolaşımdan LDL-K'yi 'temizler' ve LDL-K düzeylerini düşürür. Alta yatan mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bu ilaçlar hiperglisemik hastalarda kan şekeri düzeylerini de düşürmektedir.

Klinik çalışmalardaki etkinlik

En yüksek dozlarda kolestiramin (24 g), kolestipol (20 g), kolestage (4,5 g) ile LDL-K düzeylerinde %18-25 oranlarında düşüş olduğu gözlenmiştir. HDL-K üzerine önemli bir etkisi rapor edilmemiştir. Bazı predispozan hastalarda TG yükselbilmektedir. Safra asidi sekestranlarıyla yapılan klinik çalışmalar, hiperkolesterolemik kişilerde LDL-K düzeyini düşürmenin kardiyovasküler olayları azaltmada, LDL-K'deki düşüşle orantılı olarak yararlılığı ve etkinliğini kanıtlamaya büyük ölçüde katkıda bulunmuştur.¹⁰⁸

Yan etkiler ve etkileşimler

Düşük dozlarda kullanılsalar bile sıklıkla gastrointestinal olumsuz etkilerin görünmesi (en çok midede şişkinlik, peklilik, hazımsızlık ve bulantı) bu ilaçların pratikte kullanılmalarını kısıtlamaktadır. Tedaviye düşük dozlarla başlayıp ilacı bol suyla alarak bu yan etkiler hafifletilebilmektedir. Dozun yavaş yavaş artırılması gerekir. Yağda çözünebilir vitaminlerin emiliminde azalma bildirilmiştir. Ayrıca, bu ilaçlar bazı hastalarda TG düzeyini yükseltebilmektedir.

Safra asidi sekestranları birçok sık reçetelendirilen ilaçla önemli etkileşimlerde bulunduğundan diğer ilaçlardan 4 saat önce veya 1 saat sonra verilmelidir. Kolesevelam yeni bir safra asidi sekestranı olup kolestiramine göre daha iyi tolere edilebilmektedir. İlaç LDL-K'yi düşürmekte ve yine tip 2 diyabet hastalarında glikozile hemoglobini (Hb_{A1C}) iyileştirmektedir.^{109,110} Kolesevelam, diğer ilaçlarla az sayıda etkileşime girdiğinden statinlerle birlikte alınabilmektedir. Diğer ilaçlar için diğer sekestranlar için geçerli genel uygulama kuralları geçerli olmalıdır

7.3 Kolesterol emilim inhibitörleri

Etki mekanizması

Ezetimib, çözünebilir besleyici maddelerin emilimini etkilemeksizin bağırsakların diyetdeki ve safradaki kolesterolü almasını engelleyen ilk lipit düşürücü ilaçtır. Bağırsakların fırçamsı kenarları düzeyinde (en büyük olasılıkla NPC1L1 proteiniyle etkileşime girerek) kolesterolün emilimini engelleyen ezetimib, dolaşımına karaciğere taşınan lipoprotein kolesterol miktarını azaltmaktadır. Azalmış kolesterol sevkine yanıt olarak karaciğer, LDL'nin eşik düzeyini yükselterek kandan LDL'nin temizlenme sürecinin hızlanmasına yol açar.

Klinik çalışmalarda etkinliği

Klinik çalışmalarda tek başına ezetimib tedavisi hiperkolesterolemik kişilerde LDL-K'yi %15-22 oranında azaltmaktadır. Ezetimible bir statinin birlikte verilmesi LDL-K düzeylerinde fazladan %15-20 oranında azalma sağlamaktadır. SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis - Aort Darlığında Simvastatin ve Ezetimibin Etkinliği Çalışması) çalışmasında aort darlığı olan kişilerde, SHARP (Study of Heart and Renal Protection - Kalp ve Böbrek Profilaksisi Çalışması) çalışmasında da kronik böbrek hastalarında ezetimible simvastatin kombinasyonunun etkinliği ele alınmıştır (bkz Bölüm 7.5.2 ve 10.9). SHARP çalışmasında plaseboya göre simvastatin-ezetimib kolunda kardiyovasküler olaylarda %17'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir.¹¹¹

En yüksek tolere edilebilir statin dozuyla tedavi hedefine ulaşılmadığında veya statinleri tolere edemeyen veya bu ilaçların kullanılması sakıncalı hastalarda ikinci basamak tedavi olarak statinlerle birlikte ezetimib kullanılabilir.

Yan etkiler ve etkileşimler

Ezetimib hızla emilir ve farmakolojik olarak yaygın biçimde aktif ezetimib glukuronit formuna metabolize olur. Besin alınmasına bakılmaksızın önerilen günlük 10 mg doz sabah veya akşam verilebilir. Ezetimibin farmakokinetiği üzerine yaş, cinsiyet veya ırkın klinik açıdan önemli etkileri yoktur. Hastanede yatan hafif derecede karaciğer bozukluğu veya hafif-ağır derecede böbrek yetersizliği olan kişiler için hiçbir doz ayarlaması gerekmemektedir. Ezetimib her dozda ve herhangi bir statinle birlikte verilebilir. Önemli bir yan etkisi

bildirilmemiştir. En sık görülen yan etkiler karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselmeler ve kas ağrısıdır.

7.4 Nikotinik asit

Nikotinik asit geniş bir lipitleri düzenleyici aktiviteye sahiptir. Günde 2 g dozda verilen nikotinik asit HDL-K düzeylerini doza bağımlı olarak yaklaşık %25 oranında yükseltirken LDL-K'yi %15-18 ve TG'yi %20-40 oranında düşürmektedir. Bu dozda nikotinik asit Lp(a) düzeylerini %30'a varan oranda düşüren tek ajandır. Bu nedenlerle, birincil olarak karma hiperlipidemi, HTG veya ailesel kombine hiperlipidemiler için tipik düşük HDL-K düzeylerine sahip kişilerde kullanılmaktadır, ancak insüline direnci olan hastalarda (tip 2 diyabet ve MetS) da kullanılabilir.¹¹²

7.5 İlaç kombinasyonları

Birçok hastada tek ilaç tedavisiyle hedeflenen LDL-K düzeylerine ulaşılmasına rağmen yüksek riskli kişilerin bir bölümü veya çok yüksek LDL-K düzeylerine sahip hastaların ek tedaviye gereksinimleri vardır. Statini veya yüksek dozlarını tolere edemeyen hastalar da mevcuttur. Bu olgularda kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.¹¹³

7.5.1 Statinler ve safra asidi sekestranları

Bir statinle, kolestiramin, koledstipol veya kolesevelamın kombinasyonu LDL-K hedeflerine ulaşmada yararlı olabilir. Ortalama olarak bir statine bir safra asidi sekestranının eklenmesi LDL-K'yi ayrıca %10-20 oranında azaltmaktadır. Ancak klasik safra asidi sekestranları veya kolesevelamla diğer ilaçların kombinasyonu yürütülmüş klinik sonuç çalışmaları yayınlanmamıştır. Kombinasyon tedavisinin koroner anjiyografiyle değerlendirildiği gibi aterosklerozu hafiflettiği saptanmıştır.¹¹³⁻¹¹⁵

7.5.2 Statinler ve kolesterol emilim inhibitörleri

Ezetimibi bir statinle kombine etmek LDL-K'yi ilaveten %15-20 düzeyinde azaltmaktadır.¹¹⁶ Semptom vermeyen aort darlıklı hastalarda yapılan SEAS çalışmasının sonuçları eşzamanlı verilen ezetimib ve simvastatinin aort darlığıyla ilişkili olanların aksine yalnızca iskemik KVH olaylarının görülme sıklığını azalttığını (pek şiddetli olmayan aort darlığı hastalarında %46'ya varan oranda) göstermiştir.³⁸ Kronik böbrek hastalarında olumlu sonuçlar alındığını gösteren SHARP çalışmasının verileri sunulmuştur (bkz Bölüm 10.9).¹¹¹

7.5.3 Diğer kombinasyonlar

Ailesel hiperkolesterolemi olgularında olduğu gibi yüksek riskli hastalarda veya statini tolere edemeyenlerde başka kombinasyonlar da düşünülebilir. Ezetimible birlikte safra asidi sekestranlarının (kolesevelam, kolestipol veya kolestiramin) birlikte verilmesi, yalnızca sabit bir safra asidi sekestranı rejimiyle karşılaştırıldığında herhangi bir ek olumsuz etkiye yol açmaksızın LDL-K düzeylerinde ilave düşüşlere neden olmuştur. Nikotinik aside ayrıca ezetimibin ilavesi LDL-K'yi daha fazla düşürdüğü gibi nikotinik asidin tetiklediği HDL-K'deki artışı etkilememektedir. Ayrıca üçlü tedavi de (safra asidi sekestranı, statin ve ezetimib veya nikotinik asit) LDL-K'de ilave düşüşler sağlayacaktır. Bu kombinasyonlarla klinik sonuç çalışmaları yapılmamıştır.

Fitosteroller içeren fonksiyonel besinler ve bitkisel steroller içeren tabletler sabit dozda statin alan hastalarda LDL-K düzeylerini

ek olarak %5-10'a varan oranlarda düşürmüştür. Ayrıca bu kombinasyonlar iyi tolere edilmekte olup güvenli bileşiklerdir.⁶⁷ (bkz ayrıca Bölüm 6.4). Ancak KVH sonuçları açısından bitkisel sterollerle diğer lipid düşürücü ilaçların kombine edildiği çalışmalar yapılmamış olduğu için bu yaklaşımın KVH riskini düşürüp düşürmediği halen bilinmemektedir.

7.6 Düşük yoğunluklu lipoprotein aferezi

Özellikle homozigot ve ağır ailesel heterozigot hiperkolesterolemide olduğu gibi seyrek görülen ağır hiperlipidemi hastaları LDL aferez gereksinmesi için uzman değerlendirmesine ve sorunu ele almasına gerek gösterirler. Bu maliyetli ancak etkili teknik ile LDL ve Lp(a) haftada veya iki haftada bir bedendışı (extracorporeal) dolaşım uygulaması sırasında kandan temizlenmektedir. Açıkça bu işlem yalnızca yüksek derecede uzmanlaşmış merkezlerde gerçekleştirilmektedir.

7.7 Geleceğe yönelik bakış açıları

Yakın zamanda birçok umut vaat eden yeni ilacın Faz-III klinik çalışmaları başlamıştır. Mikrozomal transfer protein (MTP) inhibitörleri,¹¹⁷ karaciğere seçici tiroit hormon mimetikleri¹¹⁸ özellikle apo B'yi baskılayan mipomersen gibi oligonükleotitleri de içeren ilaçların ağır hiperkolesterolemilerde LDL-K'yi etkin biçimde düşürdüğü bildirilmiştir.¹¹⁹ Bu yaklaşımların hepsi özellikle ailesel hiperkolesterolemi hastaları gibi ağır seyreden veya ailesel hiperlipidemi formlarına sahip hastalarda tedavi hedeflerine ulaşmada daha çok yardımcı olabilir.

Hiperkolesterolemilerde ilaç tedavisine ilişkin öneriler *Tablo 14*'te gösterilmektedir.

8. Hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılan ilaçlar

Trigliseritler ve kardiyovasküler hastalık riski

Bir KVH risk faktörü olarak TG'nin rolü hararetle tartışılmakla birlikte güncel veriler KVH risk faktörü olarak TG'den zengin lipoproteinlerin rolünü kuvvetle vurgulamaktadır.¹²¹ Güncel geniş çaplı prospektif çalışmalar tokluk TG'nin açlık TG'ye göre KVH riskini daha iyi öngördüğünü bildirmiştir.¹²⁴⁵ Yüksek TG düzeylerinin KVH riski üzerine etkisinin kalıntı partiküller, küçük yoğun LDL partikülleri veya eşlik eden düşük HDL düzeyiyle mi açıklanacağı henüz açıklığa kavuşturulmamıştır.¹²¹ Son zamanlarda HDL dışı kolesterol, TG ve kalıntı partikülleri yerine geçen iyi bir belirteç olduğu netlik kazanmıştır.⁴² Bir KVH risk faktörü olarak HTG'nin ağırlığı erişkin bireylerin yaklaşık üçte birinin 1.7 mmol/L'i (yaklaşık 150 mg/dL'den yüksek) aşkın TG düzeylerine sahip olduğu gerçeğiyle vurgulanmaktadır.¹²² HTG'nin farklı nedenleri olabilir (*Tablo 15*).

8.1 Hipertrigliseridemini tedavisi

Akut pankreatiti önleme girişimi

Çok yükselmiş TG'nin önemli klinik risklerinden biri de akut pankreatittir. TG 10 mmol/L'i (>800 mg/dL) geçtiğinde pankreatit riski klinik açıdan önem kazanır ve akut pankreatiti önlemeye yönelik

Tablo 14 Hiperkolesteroleminin ilaç tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Hedef düzeye ulaşmak için statini önerilen veya tolere edilebilen en yüksek dozda verin	I	A	15,16,17
Statin tolere edilemiyorsa safra asidi sekestranları veya nikotinik asidin kullanılması düşünülmelidir.	IIa	B	108,120
Statin tolere edilemiyorsa, bir kolesterol emilim inhibitörünün tek başına veya safra asidi sekestranları veya nikotinik asidin birlikte kullanılması düşünülmelidir.	IIb	C	-
Hedeflenen düzeye ulaşamamışsa statinle bir kolesterol emilim inhibitörü veya safra asidi sekestranı ve nikotinik asidin kullanılması düşünülebilir.	IIb	C	-

^aÖneri sınıfı

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar

girişimler zorunlu hale gelir. HTG'nin tüm pankreatit olgularının yaklaşık %10'una neden olması kayda değer. TG konsantrasyonları 5-10 mmol/L (yaklaşık 400-800 mg/dL) olan kişilerde bile pankreatit gelişebilmektedir.

Hasta semptomatikse hastaneye yatırın veya hastanın TG düzeylerinin dikkatli ve yakından izlenmesini sağlayın. Diyetle alınan kaloriler ve yağ miktarının (önerilen %10-15'i) kısıtlanması ve alkolden kaçınma zorunludur. Ek tedavi olarak n-3 yağ asitleriyle (günde 2-4 gram) birlikte fibrat (fenofibrat) veya nikotinik asit başlayın. Diyabetik hastalarda iyi bir glisemik kontrol sağlamak için insülin tedavisine başlanmalıdır. Genellikle 2-5 gün içinde TG düzeylerinde hızlı bir düşüş gözlenir. Acil durumda aferez TG düzeylerini hızla düşürebilir.¹²³

Plazma trigliseritlerini kontrol stratejileri

Bir KDH risk faktörü olarak TG'nin rolü belli olmamakla birlikte açık TG düzeyinin 1,7 mmol/L veya 10 mg/dL altında olması arzu edilir.

Ele alınması gereken ilk adım HTG'nin olası nedenlerini düşünmek ve toplam KV riskini değerlendirmektir. Birincil amaç toplam KV risk düzeyine göre LDL-K hedefine ulaşmak olacaktır. LDL-K düzeyini düşürmeye ilişkin yadsınamaz kanıtlarla karşılaştırıldığında yüksek TG düzeylerini düşürme orta derecede yarar sağlamaktadır.

Yaşam tarzı yönetimi

Yaşam tarzı yönetiminin TG düzeyleri üzerine etkisi iyice belgelenmiştir. Kilo kaybıyla birlikte orta yoğunlukta düzenli fiziksel aktivite programı TG'yi %20 ila %30 arasında azaltabilmekte olup obezite, MetS veya tip 2 diyabeti olan hastaların hepsi için zorunlu olmalıdır.

Tablo 15 HTG'nin olası nedenleri

• Genetik yatkınlık
• Obezite
• Tip 2 diyabet
• Alkol tüketimi
• Basit karbonhidratlardan zengin diyet
• Böbrek hastalığı
• Hipotiroidi
• Gebelik (gebeliğin son üç ayında fizyolojik TG konsantrasyonları ikiye katlanır)
• Paraproteinemi veya SLE gibi otoimmün bozukluklar
• Birçok ilaç >Kortikosteroidler >Özellikle ağızdan alınan östrojenler >Tamoksifen >Antihipertansifler örn: β adrenerjik blokerler (karvedilol dışında) tiyazitler >İzotretinoin >Safla asidi bağlayıcı reçineler >Siklosporin >Antiretroviral ilaç rejimleri (proteaz inhibitörleri) >Psikotropik ilaçlar: fenotiyazinler, ikinci kuşak antipsikotikler

HTG = hipertrigliseridemi; SLE = sistemik lupus eritematozus, TG = trigliserit

Farmakolojik tedavi

Açlık TG düzeyi 1,7 mmol/L'yi (>150 mg/dL) aştığında KVH riski artmasına rağmen¹²¹, TG düşürücü ilaçların kullanımı sadece TG düzeyi >2,3 mol/L (>200 mg/dL) olanlarda yaşam tarzı önlemleriyle TG düşürülemediğinde ve toplam KVH riski yüksek ise düşünülmelidir.

Mevcut farmakolojik girişimler statinleri, fibratları, nikotinik asidi ve n-3 çoklu doymamış yağ asitlerini içerir. Statinler ölüm oranlarını ve KVH sonuç parametrelerinin çoğunu etkilediğinden toplam KVH riski ve orta derecede yükselmiş TG düzeylerini düşürmek için ilk tercih edilen ilaçlardır. Daha güçlü etkili statinler (atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin) özellikle yüksek dozlarda ve TG düzeyleri yükselmiş hastalarda TG düzeylerini daha çok düşürmektedir.

8.2 Fibratlar

Etki mekanizması

Fibratlar peroksizom proliferatörünün etkinleşmiş reseptörü agonistidir (PPAR- α). Fibratlar transkripsiyon faktörleri yoluyla etki ederek lipid ve lipoprotein metabolizmasının değişik adımlarını düzenler. Fibratlar PPAR- α ile etkileşime girerek farklı kofaktörleri toplar ve genin dışavurumunu (ekspresyonunu) düzenler. Sonuçta fibratlar hem açlık hem de öğün sonrası TG düzeylerini hem de trigliseritten zengin lipoprotein (TRL) kalıntı partikülleri azaltmada iyi bir etkinliğe sahiptir. Fibratların HDL-K'yı artırıcı etkisi orta derecededir.¹¹²

Klinik çalışmalarda etkinliği

Tek ilaç tedavisinde fibratların klinik etkinliği birincil olarak dört, prospektif, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalar Helsinki Kalp Çalışması (Helsinki Heart Study [HHS]), Eski Muharipler Yüksek yoğunluklu lipoprotein Girişimi Çalışması (Veterans Affairs High density lipoprotein Intervention Trial [VA-HIT]), Bezafibrat Enfarktüstün Korunma Çalışması (Bezafibrate Infarction Prevention study [BIP]) ve FIELD Çalışmasıdır.¹²⁴⁻¹²⁷ Bu çalışmalardan elde edilen veriler ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü oranlarında tutarlı azalmalar (ancak sıklıkla çalışma sonrası analizler sonucu) olduğunu göstermiştir. Bu etki yüksek TG/düşük HDL-K düzeyleri olan kişilerde en güçlü biçimde gözlenmiştir. Ancak diğer sonuç parametrelerine ilişkin veriler belirsizliğini korumuştur. O halde fibratların KVH sonuçları üzerine toplu etkinliği statinlere göre daha zayıftır. Güncel metaanalizler fibrat tedavisinin başlıca KVH olaylarını %13 [%95 güven aralığı (GA) 7-19] oranında düşürdüğünü ve bu etkinin TG düzeyleri yükselmiş kişilerde (>2.3 mmol/L veya >200 mg/dL) daha belirgin olduğunu bildirmektedir.⁵²

Yan etkiler ve etkileşimler

Fibratlar genellikle hafif yan etkilerle iyi tolere edilmektedir. Hastaların yaklaşık %5'inde mide-bağırsak yakınmaları, %2'sinde ise deri döküntüleri bildirilmiştir.¹²⁸ Genellikle fibrat tedavisine en iyi bilinen güvenilirlik sorunları miyopati, karaciğer enzimlerinde yükselmeler ve safra kesesi taşlarıyla ilişkilidir.¹²⁸ FIELD çalışmasında diğer fibrat çalışmalarıyla uyumlu olarak fenofibrat alanlarda plasebo ile karşılaştırıldığında pankreatit (%0.8'e karşı %0.5) ve akciğer embolisinin (%1,1'e karşı %0,7) görülme sıklığında ufak ama anlamlı artışlar ve derin ven trombozunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış eğilimi (%1,4'e karşı %1) görülmüştür.¹²⁷

Plaseboya göre fenofibrat tedavisindeki hastalarda daha büyük bir sıklıkla hem kreatin fosfokinaz (NÜS'nin >5 katı) hem de ALT'de (NÜS'nin >3 katı) artışlar bildirilmiştir. Ancak bu yan etkilerin sıklığı her iki tedavi grubunda da %1'den düşük düzeylerde kalmıştır.

FIELD çalışmasında plasebo grubunda bir ve fenofibrat grubunda üç adet rabdomiyoliz olgusu rapor edilmiştir.¹²⁷ Yalnızca fibrat tedavisi uygulandığında miyopati riskinin statin kullanımına göre 5,5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹²⁸ Kronik böbrek hastalığı olanlarda miyopati riski daha yüksektir. Bu riskin derecesi birlikte kullanılan farklı fibratlar ve statinlere göre değişmektedir. Bu durum farklı fibratlar arasındaki etkileşim ve statinlerin glikuronidasyonu ile açıklanmaktadır. Gemfibrozil statinlerin metabolize olmasını glikuronidasyon yoluyla vasıtasıyla engellemekte, sonuçta statinlerin plazma konsantrasyonları yükselmektedir. Fenofibrat, gemfibrozille aynı farmakokinetik yolları paylaşmadığı için kombinasyon tedavisinde miyopati riski çok daha düşüktür.¹²⁸

Hem uzun hem de kısa süreli çalışmalarda bir ilaç sınıfı olarak fibratların hem serum kreatinini hem de homosisteini artırdığı bildirilmiş olmasına rağmen etkinin fibrata özgü olduğu görünmektedir. Serum kreatinindeki artışın böbrek işlev bozukluğunu yansıtır yansıtmadığı süregelen tartışma konusudur. Açıkçası özellikle tip 2 diyabetli kişilerde kreatinin düzeylerinin yılda bir izlenmesi gereklidir.

Fibratlarla homosistein düzeylerindeki artışın, KVH riskine göre oldukça düşük düzeyde olduğu düşünülebilir. Ancak fibratların neden olduğu homosisteindeki artış hem HDL-K hem de apo A1'deki artışların boyutunu düşürebilir. Bu olay sonuç parametrelerinde fenofibratla tahmin edilene göre daha küçük çaplı yarar sağlanmasına katkıda bulunabilir.¹²⁹ Yüksek homosistein düzeyleri trombozu teşvik edebilir. Bu durum FIELD çalışmasında görülen derin ven trom-

bozuna ve akciğer embolisine artan eğilimi açıklayabilir.

8.3 Nikotik asit

Etki mekanizması

Nikotik asidin karaciğer içine yağ asidi akışını ve karaciğerden VLDL salgılamasını azalttığı bildirilmiştir. Bu etkinin kısmen yağ dokusundaki hormona duyarlı lipaz üzerine etkileriyle oluştuğu görünmektedir. Nikotik asit hem karaciğer hem de yağ dokusunda önemli etki bölgeleri bulunmaktadır. Nikotik asit, karaciğerde diacylglycerol açıl transferaz -2 (DGAT-2)'yi engelleyerek karaciğerden VLDL partiküllerinin salgılanmasını azaltmakta ve sonuçta hem IDL hem de LDL partiküllerinde azalmaya yol açmaktadır.¹³⁰ Nikotik asit, karaciğerde birincil olarak apo A1 yapımını uyararak HDL-K ve apoA1 düzeylerini yükseltmektedir.¹³⁰ Nikotik asidin lipoliz ve yağ dokusu hücrelerinde yağ asitlerinin mobilizasyonu üzerine etkileri iyice belirlenmiştir.

Klinik çalışmalarda etkinliği

Nikotik asit serum lipit ve lipoproteinleri üzerine pek çok yararlı etkiye sahiptir.¹³⁰ Nikotik asidin etkin biçimde yalnızca TG düzeyini değil aynı zamanda LDL-K'yi de düşürüyor olması tüm apo-B içeren proteinler üzerindeki etkisini yansıtmaktadır. Nikotik asit apo A1 içeren lipoproteinlerin, dolayısıyla HDL-K ve apo A1 düzeyini de yükseltmektedir. Nikotik asidin, günümüzde en sık uzamış salınımlı (extended release-ER) formu kullanılmaktadır. Günde 2 g dozda, TG'yi yaklaşık olarak %20-40 ve LDLK'yi %15-18 düşürür, HDL-K'yi ise %15-35 oranında artırmaktadır.¹³⁰ Halen randomize kontrollü klinik çalışmalardan nikotik asit için yeterli sayıda klinik sonuç verisi yoktur.^{120,131} Ailesel Ateroskleroz Tedavisi Çalışmasında [Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS)] ve HDL-Ateroskleroz Tedavisi Çalışmasında [Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS)] anjiyografik ölçümler üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir.¹³² Statin tedavisi alan düşük HDL-K'li hastalarda 1 yıl süre ile yüksek doz kullanılan değiştirilmiş salımlı nikotik asit plaseboya göre manyetik rezonans görüntülemeyle ölçülen karotis duvar alanını anlamlı derecede azaltmıştır.¹³³ Halen devam eden 2 büyük çalışma, simvastatin tedavisine ER nikotik asit eklenmesinin KVH riski üzerine etkilerine dair ilave veri sağlayacaktır. Bu çalışmalardan ilkinde simvastatin tedavisine ER nikotik asit veya plasebo eklenmesi (AIM-HIGH çalışması) ikincisinde ise yine simvastatin tedavisine (gerekirse ezetimib ilaveli) ER nikotik asit /lapiprant veya plasebo eklenmesi (HPS2-THRIVE çalışması) araştırılmaktadır.

Üç yüz on beş hastayı kapsayan ARBITER-6 HALTS çalışmasında (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis- Kolesterolü Düşürmenin Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılmasında Atardamar Biyolojisi -6: Aterosklerozda HDL ve LDL Tedavi Stratejileri) statin tedavisi ile LDL-K düzeyleri 2.5 mmol/L (<100 mg/dL)'den düşük hastalarda ER nikotik asidin karotis intima-media kalınlığını azaltmada ezetimibten daha etkili olduğu gösterilmiştir.¹³⁴

Yan etkiler ve etkileşimler

Klinik uygulamada nikotik asit ve türevlerinin en sık görülen ve en rahatsız edici yan etkisi, deri reaksiyonlarıdır (ateş basması - flushing). Bu yan etkiye karşı aspirin kullanılmasına rağmen sıklıkla nikotik asidin en yüksek etkinlik dozuna çıkılmasına engel olmaktadır. Nikotik asidin diğer yan etkileri kanda ürik asit yükselmesi, karaciğer toksisitesi ve acanthosis nigricans'tır. Son zamanlarda yağ hücrelerinde nikotik aside özgü reseptörler [G-proteinine bağlı reseptör (GPR) 109A ve GPR 109B] bulunmuştur. İlginç olarak, deri içindeki makrofajlarda bu reseptörlerin varlığı, nikotik asidin

en ağır yan etkisi olan ateş basmasının (flushing) kaşınıtı ve karıncalanmayla ilişkisinin bağlantısı gibi görünmektedir. Bu fenomene araşidonik asitten salınan prostaglandin D2 aracılık etmektedir. Laropiprant, reseptör düzeyinde prostaglandin D2 etkisine seçicilikle karşı koyan bir antagonisttir. EMEA (European Medicines Agency -Avrupa İlaç Dairesi) klinik kullanım için bir nikotik asit / laropiprant kombinasyonunu onaylamıştır. Güncel bir araştırmada yeni uzamış salımlı nikotik asit başlananların %15'inden azının 1 yıl sonra hâlâ ilacı kullanmakta olduğu ortaya çıkmıştır. Laropiprantla yeni ortaya çıkartılmış bağlantısı bu yan etkinin görülme sıklığını azaltmada yardımcı olabilir. Uzamış salımlı nikotik asit kullananlarda daha eski nikotik asit bileşiklerine göre karaciğer enzimlerinde yükselme çok daha düşük oranda (<%1) görülmektedir. Nikotik asidin kan şekeri düzeylerini artırarak glisemik kontrolü olumsuz etkileyebilme sorunu diyabet tedavisinde kaygı nedenidir. Klinik uygulamada bu olumsuz etkilerin üstesinden gelmek için kan şekeri düşüren ilaçlar kullanılabilir.

8.4 n-3 yağ asitleri

Etki mekanizması

n-3 yağ asitleri [eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA)] balık yağı ve Akdeniz diyetinin bileşenleri olup TG'yi düşürmek için kullanılmıştır. Farmakolojik dozlarda (>2 g/gün) n-3 yağ asitleri serum lipitleri ve lipoproteinleri, özellikle VLDL konsantrasyonunu olumsuz etkilemektedir. Altta yatan etki mekanizması pek anlaşılammakla birlikte en azından kısmen PPAR'larla etkileşime girme yetileri kısmen azalmış apo B salınımı ile ilişkili olabilir.

Klinik çalışmalarda etkinliği

Balık yağı TG'yi yaklaşık %30 oranında azaltır, diğer lipit fraksiyonları üzerine etkisi ise önemsiz düzeydedir. n-3 yağ asitlerinin reçetelendirilmesini haklı göstermek için klinik sonuçları hakkında daha ayrıntılı bilgilere gerek vardır.¹³⁵ TG'yi düşürmek için önerilen toplam EPA ve DHA dozları günde 2-4 g arasında değişmektedir. FDA Besin ve İlaç Dairesi (FDA) diyetdeki TG düzeyi 5.6 mmol/L (496 mg/dL) geçtiği takdirde diyet ek olarak reçeteye tabi olarak n-3 yağ asitlerinin kullanılmasına onay vermiştir. TG'de sağlanan ortalama %30'luk bir düşüş, doza bağlıdır ve bazal TG düzeyleri 5.6 mmol/L (496 mg/dL) gibi yüksek olan kişilerde yaklaşık %45 oranında TG azalması sağlanmaktadır.¹³⁵ Hiperkolesterolemisi olan hastalarda yürütülen güncel bir Japon çalışması KVH sonuçlarında %19'luk bir azalma olduğunu bildirmişse de,¹³⁷ veriler ikna edici olmadığı gibi etkinliğin lipitler dışı etkilere bağlı olduğu görünmektedir.¹³⁸

Güvenlik ve yan etkiler

n-3 yağ asitleri kullanımının güvenli ve klinik açıdan anlamlı etkileşimlerden arınmış olduğu görünmektedir. Ancak antitrombotik etkileri özellikle aspirin /klopidogrele ek olarak verildiğinde kanama eğilimini artırmaktadır.

8.5 İlaç kombinasyonları

8.5.1 Statinler ve fibratlar

Klinik çalışmalar bir statinin fibratla özellikle fenofibrat, bezafibrat veya siprofibratla kombinasyonunun tek ilaçla tedaviye göre LDL-K ve TG düzeylerinde anlamlı derecede daha büyük oranda azalma ve HDL-K'de daha büyük bir artış sağladığını göstermiştir.¹³⁹ Yalnızca statin veya fibratla tedavi miyopati riskinde artışa neden olmakta, bu ilaçlar birlikte kullanıldıklarında (özellikle statinin çok yüksek dozları verildiğinde) miyopati riski artabilmektedir. Sıklıkla kullanılan beş sta-

tinin herhangi birine gemfibrozil eklemek fenofibrat kombinasyonuna göre bu riski 15 kat artırmaktadır.¹⁴⁰ O halde bu sorun en büyük olasılıkla bir ilaç sınıfına ait olmayıp yalnızca gemfibrozille ilgili bir sorundur. Birçok çalışmanın verilerine dayanarak düşük miyopati potansiyeli sayesinde statinlerle birlikte verilerek aterosklerotik eğilimli dislipidemili özellikle MetS ve/veya diyabet hastalarında hedeflenen lipit düzeylerine ulaşmayı kolaylaştırabilir. Hastalarda uyarılarda (kas ağrıları) bulunulmakla birlikte bu olumsuz etkiler çok seyrek görüldüğünden gerçekten bu tedaviye gereksinmesi olanların kombinasyon tedavisini kabul etmemelerinin bir gerekçesi olmamalıdır. Sitokrom P450 ile metabolize olan başka ilaçları da alan hastalara bu kombinasyon ihtiyatla verilmelidir. Doruk dozların çakışmasını engellemek amacıyla fibratlar tercihan sabahları, statinler ise akşamleyin verilmelidir. Statin tedavisine gemfibrozil ilave edilmesinden kaçınılması önerilmektedir.

ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Girişimi) çalışmasında,¹⁴¹ tüm hastalar analiz edildiğinde tip 2 diyabeti olan hastalarda fenofibrat-simvastatin kombinasyon tedavisi tek başına simvastatin tedavisine göre KDH oranlarını düşürmemiştir. Ancak TG düzeyleri hem üst üçte birlik dilimde (≥ 2.3 mmol/L veya ≥ 204 mg/dL), HDL-K düzeyi ise alt üçte birlik dilimin de (≤ 0.88 mmol/L veya ≤ 34 mg/dL) altında olan ve tüm katılımcıların %17'sini temsil eden hastaların kombinasyon tedavisinden yarar gördükleri anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar HHS¹²⁴ BIP,¹²⁶ ve FIELD çalışmalarında¹²⁷ çalışmalar sonrası (post hoc) uygulanan analizlerde elde edilenlere benzerdir. Bu nedenle ACCORD ve önceki çalışmaların sonuçları statine fenofibrat ilavesinin yüksek TG/düşük HDL-K şeklinde dislipidemi kalıbı olan belli bazı tip 2 diyabet hastalarına yarar sağladığını düşündürmektedir.

8.5.2 Statinler ve nikotinik asit

Uzamış salımlı nikotinik asitle birlikte ortalama dozlarda statin kombinasyonu, tek başına yüksek dozda statin veya statin ile ezetimib kombinasyonuna göre HDL-K'de anlamlı derecede daha iyi bir artış ve TG'de azalma sağlamaktadır.¹⁴² Nikotinik asitle birlikte statin tedavisi (çoğu kez simvastatin veya atorvastatin olmak üzere) alan hastalarda benzer sıklıkta herhangi bir nedene bağlı olumsuz olaylar bildirilmiştir. Nikotinik aside statin eklenmesi ateş basması yakınmasını etkilememektedir. Her bir ilacın yalnız başına veya statin/ezetimib birlikte kullanımına göre nikotinik asit, simvastatin ve ezetimib üçlü kombinasyon, LDL-K'yi daha çok düşürmüş ve HDL-K'de daha güçlü artışlar sağlamıştır.¹⁴³ Birkaç çalışma nikotinik asitle kolestipol kombinasyonunun, yalnızca kolestipole göre aterosklerotik lezyonlarda daha yüksek sıklıkla mutlak gerileme sağladığını göstermiştir.¹⁴⁴ HATS çalışması, ufak bir hasta popülasyonunda anjiyografik olarak ölçülen koroner plaklarda plasebo alanlarda gözlemlenen ilerlemeye karşın nikotinik asit ve statin kombinasyon tedavisiyle sadece küçük çaplı bir gerilemeyi değil aynı zamanda hastada KV olayları riskinin %90 oranında azaldığını da göstermiştir.¹⁴⁵

8.5.3 Statinler ve n-3 yağ asitleri

Yalnızca statin tedavisine göre günde 4 gram n-3 yağ asitleriyle birlikte simvastatinle tedavi TG konsantrasyonlarında daha güçlü bir azalma, HDL-K'de küçük çaplı, ancak anlamlı bir artış sağlamıştır.¹⁴⁶ Üçlü kombinasyon tedavisinde pravastatin ve fenofibrata n-3 yağ

Tablo 16 HTG ilaç tedavisi için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Özellikle yüksek riskli (yükarıya bkz) hastalarda aşağıdaki ilaçları kullanarak HTG'nin düşürülmesi			
Önerilen: fibratlar	I	A	127
Düşünülmeli: nikotinik asit	IIa	B	131
Nikotinik asit + laropirant	IIa	C	-
n-3 yağ asitleri	IIa	B	135,136
statin + nikotinik asit ^d	IIa	A	142, 145
statin + fibrat ^d	IIa	C	-
düşünülebilir: n-3 yağ asitleriyle kombinasyonlar ^e	IIb	B	146

^aÖneri sınıfı

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar

^dTekli tedaviye göre ek lipit düşürme kanıtları

^eKombinasyon tedavisiyle kardiyovasküler hastalıklardan korunmaya ilişkin genellikle sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır.

HTG = hipertrigliseridemi

asitlerinin ilavesi diyabetik dislipidemi hastalarında TG ve homosistein konsantrasyonlarında daha fazla düşüş sağlamıştır. N-3 yağ asitleriyle önemli etkileşimlere giren herhangi bir ilaç tanımlanmamıştır. Bir çalışmada yalnızca statin tedavisiyle karşılaştırıldığında düşük doz pravastatin veya simvastatinle birlikte EPA tedavisi kalp nedenli ani ölüm oranlarını değiştirmeksizin önemli koroner atardamar olaylarını azaltmıştır.¹³⁶ Ancak, bu etkiler TG'de yalnızca küçük çaplı bir azalma dışında TK, LDL-K veya HDL-K'de anlamlı değişiklikler olmaksızın gerçekleşmiş olduğundan EPA, KAH riskini LDL-K'yi düşürme dışında başka mekanizmalarla azaltmış olabilir. Bir altgrup analizinde böyle bir kombinasyon tedavisi yüksek riskli, yüksek TG/düşük HDL-K'li dislipidemik MetS hastalarında KAH olayları görülme sıklığını da azaltmıştır.¹⁴⁷

HTG için ilaç tedavisi önerileri Tablo 16'da gösterilmiştir.

9. Yüksek yoğunluklu lipoproteini etkileyen ilaçlar

Yüksek yoğunluklu lipoprotein ve kardiyovasküler hastalık riski

Düşük HDL-K düzeyleri erken yaşta ateroskleroz ve KDH geliştirme riskinin güçlü, bağımsız ve tersinir bir öngördürücü faktörünü oluşturmaktadır.¹¹ Ayrıca, HDL-K düzeylerine göre özellikle yaklaşık 0,65-1,17 mmol/L (25-45 mg/dL) aralığında kardiyovasküler olayların riski göze çarpıcı biçimde azalmaktadır.¹⁴⁸ Koroner ateroskleroz hacmindeki değişiklikleri değerlendirmek için intravasküler ultrasonografi kullanılan dört girişimsel çalışmanın metaanalizine göre

plakların gerilemesini sağlamak için en azından HDL-K'de $\geq 7,5$ 'lik yükselmeye birlikte LDL-K'nin hedef düzeylere inmiş olması (< 2.0 mmol/L; < 80 mg/dL) gerekmektedir.¹⁴⁹

Düşük plazma HDL-K konsantrasyonları sıklıkla Tip 2 diyabet, karma veya kombine dislipidemi, böbrek ve karaciğer yetersizlikleri ve otoimmün hastalıkların karakteristik bulgusudur. Düşük HDL-K düzeylerine ilaveten bu hastalıklarda orta derecede veya şiddetli HTG belirtileri mevcuttur. TG'den zengin lipoproteinler (başlıca çok düşük yoğunluklu lipoprotein) damar içi metabolizmaları HDL ile sıkıca bağlantılıdır. HDL-K'de ilacın tetiklediği artış hem VLDL hem de LDL'nin kolesterol içeriğinde yararlı düşümlere yol açabilmektedir. Bu koşullar altında çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-K) ve LDL-K'de azalmanın boyutu, verilen farmakolojik maddenin özgül etki mekanizması ve dozuyla birlikte başlangıçtaki lipit fenotipine göre belirgin derecede farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca başlangıç değerleri en düşük düzeylerde olan kişilerde tedavi sonrası HDL-K'de daha yüksek yüzdelerde artışlar sağlanabilmektedir.¹⁵⁰

Düşük HDL-K düzeylerini yükseltme seçenekleri oldukça azdır. Fazla kilolardan kurtulma, egzersiz, sigaranın bırakılması ve ölçülü alkol tüketimi gibi tedavi edici yaşam tarzı değişiklikleriyle HDL-K düzeyleri %10 yükseltilebilirse de hedef düzeylere ulaşmak için pek çok hastada farmakolojik girişimlere gerek duyulacaktır. Ancak şimdye kadar HDL-K'yi yükseltmenin gerçekten kardiyovasküler hastalıklardan koruyacağına dair kesin kanıtlar bulunamamıştır. Bu halen devam eden Dalsetrapip Sonuçları Çalışması [Dalsetrapib Outcomes (dal-OUTCOMES)], HPS2-THRIVE (nikotinik asit artı statin), AIM-HIGH (statin tedavisine ilave nikotinik asit) ve Lipit Modifikasyonu Yoluyla Anasetrapibin Etkilerini Değerlendiren Randomize Çalışmasında (REVEAL) araştırılmaktadır.

9.1 Statinler

Statinler HDL-K'yi orta derecede yükseltmektedir. Dislipidemik hastalarda yürütülen birkaç girişimsel çalışmanın güncel bir analizinde¹⁴⁶ statinlerin HDL-K'yi yükseltme dereceleri verilen dozla birlikte değişiklik göstermiş ve tipik olarak %5-10 düzeyinde kalmıştır.

Statinlerle yürütülen girişimsel çalışmalarda, statinlerle ateroskleroz apo B- içeren lipoproteinlerde sağlanan belirgin düşüşler sonucu, kalp-damar olayları riskinde genellikle tutarlı biçimde azalmalar gözlenmektedir. Statinlerle sağlanan HDL-K düzeylerindeki daha küçük çaplı etkinin bu KV olaylar riskindeki düşüşe katkısını değerlendirmek zordur. Böyle bir etkiye rağmen TNT (Tedavide Yeni Hedeflere Doğru [Treatment to New Targets]) çalışmasında spesifik olarak düşük HDL-K düzeyleriyle ilişkili kardiyovasküler riskteki artış statin tedavisiyle ancak kısmen düzeltilmiştir.¹⁵¹

9.2 Fibratlar

Bir ilaç sınıfı olarak fibratların ateroskleroz lipit profilini değiştirme potansiyelleri [eş zamanlı olarak TG düzeylerini düşürme (kısa süreli çalışmalarda %50'ye kadar) ve HDL-K'yi yükseltme (kısa süreli çalışmalarda %10-15'e kadar) şeklinde] birbirinden değişkenlik gösterir. Ancak Tip 2 diyabet hastalarında yapılan uzun süreli girişimsel çalışmalarda HDL'yi yükseltme etkileri belirgin derecede (< 5) daha düşüktür.^{127,141} Bu farklılıkların PPAR'lar ve özellikle PPAR- α 'ya göreceli bağlanma afinitelerindeki ayrımları yansıttığı görülmektedir.¹⁵²

9.3 Nikotinik asit

Nikotinik asidin kısmen HDL katabolizmasını yavaşlatarak ve esas olarak karaciğerde Apo A1 sentezini artırarak HDL-K'yi artırdığı görülmektedir. Bu sonucu etkinin HDL işlevleri için çok önemli olduğu düşünülmektedir.¹¹² Bölüm 8.3'de nikotinik asidin klinik çalışmalarındaki etkinliği, yan etkileri ve ilaçlarla etkileşimleri anlatılmıştır.

9.4 Kolesterol ester transfer protein inhibitörleri

Şimdye kadar düşük HDL-K düzeylerini yükseltmeye yönelik etkili farmakolojik yaklaşım, verilen doza bağımlı olarak HDL-K düzeylerinin %100 veya daha fazla oranda yükselmesini tetikleyebilen küçük moleküllü inhibitörlerle kolesterol ester transfer proteininin (KETP) doğrudan engellenmesi olmuştur. Başlangıçta geliştirilmiş üç KETP inhibitörü arasında (torsetrapip, dalsetrapip ve anasetrapip), torsetrapip ILLUMINATE (Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events – Atherosclerosis Olayları Üzerine Etkisini Anlamak için Lipit Düzeylerinin Tedavisini Araştırma) çalışmasının torsetrapip kolunda aşırı ölüm olaylarının görülmesi üzerine piyasadan çekilmiştir.¹⁵³

Retrospektif bakış açısından torsetrapibin zararlı etkilerinin birincil olarak renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) etkinleşmesine bağlı ve hedeflenmeyen toksisitesiyle ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Dalsetrapip ve anasetrapibi geliştirme aşamaları süregelmekte olup yakın zamanda Dal-OUTCOMES çalışması sonuçları açıklanmıştır. Bu çalışma AKS hastalarında dalsetrapipin güvenirliliği ve sonuçlarını inceleyen bir çalışmadır. Anasetrapiple ise bir faz III çalışması (REVEAL) 2011'de başlamıştır.

9.5 Geleceğe yönelik bakış açıları

HDL-K ve apo A1'i yükselten etkili ve ateroskleroz ve KV olayları açısından yararlı ilaçlarda yakında önemli gelişmeler olacaktır. Bu bağlamda ilgiler önemli oranda yalnızca kolesterolün hücre dışına akışında etkili olmayıp antiinflamatuvar etkiler de gösterebilen apo A1 mimetik peptidlere de odaklanmıştır.

Tablo 17 Düşük HDL-K'nin ilaçla tedavisi düşünüldüğünde öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Halen HDL-K'yi yükselten en etkili ilaç olan Nikotinik asidin kullanılması düşünülmelidir.	IIa	A	112
Statinler ve fibratlar HDL-K'yi benzer oranlarda yükseltirler ve bu ilaçların kullanılması düşünülebilir.	IIb	B	141, 151
Fibratların HDL-K yükseltici etkisi tip 2 diyabet hastalarında zayıflamış olabilir.	IIb	B	127, 141

^aÖneri sınıfı

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

Tablo 18 Karma dislipidemilerin tedavisinde ilaç kombinasyonları etkinliklerinin özeti

- Kombine dislipidemide bir statinle LDL-K'deki düşüğe ilaveten HDL-K'de artış ve TG'de azalma sağlanabildiğinden tedavide statinler düşünülebilir. Bu nedenle statinle nikotinik asit kombinasyonu düşünülebilir. Ancak, ateş basması şeklindeki yan etkisi tedaviye uyumu olumsuz etkileyebilir.
- Tedavinin yan etkisi olan miyopati açısından hastanın izlenmesi koşuluyla statinlerle fibratların kombinasyonu da düşünülebilir. Ancak gemfibrozille kombinasyondan kaçınılmalıdır.
- Statinler ve fibratlarla TG kontrol altına alınamıyorsa, TG'yi daha fazla düşürmek için n-3 yağ asitlerinin verilmesi düşünülebilir. Bu kombinasyonlar etkili ve güvenlidir.

HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TG = trigliserit

Tablo 17 Düşük HDL-K'nin ilaç tedavisine ilişkin önerileri sıralamaktadır.

Tablo 18 Karma dislipidemilerin tedavisinde ilaç kombinasyonlarının etkinliğini özetlemektedir.

10. Farklı klinik durumlarda dislipidemilerin tedavisi

10.1 Ailesel dislipidemiler

Plazma lipit düzeyleri çok büyük ölçekte genetik faktörlerle belirlenmektedir. Çok uç formlarında bu durum ailesel hiperlipidemi olarak ortaya çıkmaktadır. Tek bir geni (monogenik) ilgilendiren birçok lipit bozukluğu tanımlanmıştır. Bu bozukluklar arasından en sık ailesel hiperkolesterolemi görülmekte olup KDH ile kuvvetle ilişkilidir. En sık rastlanan kalıtım kalıbı tek bir başat gen (monogenik) bozukluğunun ailesel dislipidemilere neden olduğunu düşündürmemektedir. Aksine, birden fazla değişken lipoprotein geninin kalıtım yoluyla geçmesi söz konusudur. Bu gen kendi başına görece olarak küçük çaplı etki gösterebilmesine rağmen başka bir genle (genlerle) birlikte TK, TG veya HDL-K'yi büyük ölçüde etkilemektedir. Bu kalıtım kalıbına poligenik geçiş denmektedir. Yüksek LDL-K, TG veya düşük HDL-K düzeylerinin birkaç aile üyesini etkilemiş olması çok sık görülen bir durumdur.

10.1.1 Ailesel kombine hiperlipidemi

Ailesel kombine hiperlipidemi çok yaygın biçimde (1:100) görülen bir genetik dislipidemi formu ve erken başlangıçlı KAH'nin de önemli bir nedenidir. Bu hiperlipidemi formu yüksek LDL-K, TG (ya da her ikisi birden) düzeyleriyle tanımlanır. Fenotipi aynı ailenin bireyleri arasında bile değişiklik göstermektedir. Ayrıca Tip 2 diyabet ve MetS ile de hatırı sayılır derecede örtüşmektedir. Bu hiperlipidemi tipi kompleks bir hastalık olup birden fazla duyarlı genle bulunulan ortamın etkileşmesi sonucu fenotip belirlenmektedir. Bir ailedeki fenotipi bile lipit değerleri (TG, LDL-K, HDL-K ve apo B) açısından bireye özgü ve bireyler arası değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle klinik pratikte genellikle bu tanı atlanmaktadır. Soygeçmişte erken yaşta KAH varlığıyla birlikte >120 mg/dL apo B + >1.5

mmol/L (133 mg/dL) TG değerleri olan kişiler en büyük olasılıkla ailesel kombine hiperlipidemi olarak tanımlanabilir.¹⁵⁴ Halen genetik belirteçleri tanımlamaya yönelik çalışmalar süregelmektedir. Bu yaklaşımın sık görülen bu genetik dislipidemi formuna tanı koymayı kolaylaştırması umulur.

Kardiyovasküler riski değerlendirmede klinik açıdan ailesel kombine hiperlipidemi kavramı da yarar sağlayabilmektedir. Bu kavram dislipidemi tedavisinin yoğunluğuna karar vermede soygeçmişin önemini ve HTG varlığında yüksek LDL-K düzeylerinin daha riskli olduğunu vurgulamaktadır. Statin tedavisinin kardiyovasküler riski HTG'si olan ya da olmayanlarda aynı göreceli oranda azalttığı gösterilmiştir. HTG ile mutlak risk sıklıkla daha yüksek olduğundan HTG hastaları kolesterolü düşürücü tedaviden daha çok yarar görebilmektedir.

10.1.2 Ailesel hiperkolesterolemi

Ailesel heterozigot hiperkolesterolemi Avrupa kökenli kişilerin yaklaşık 1:500'ünü etkilemektedir. Baskın ve tam geçişlidir. Etkilenmiş kişilerde tipik olarak LDL-K düzeyleri etkilenmemiş kardeşlere göre yaklaşık iki kat daha yüksektir. Dolaşımdaki LDL'nin düşük bir yüzdesi katabolize olduğundan kan LDL düzeyi yükselmiştir. En sık görülen nedeni LDLR'nin mutasyonudur. Ara sıra bu sendroma LDLR'den başka genlerdeki mutasyonlar da neden olabilmektedir. Bu genlerden biri proprotein konvertaz subtilisin/Keksin 9 (PCSK9) dğeri apo B'dir.

Klinik açıdan bu sendrom erişkin çağda özellikle 5-10 mmol/L (yaklaşık 200-400 mg/dL) düzeyinde yüksek LDL-K düzeyleriyle tanımlanabilir. Genellikle, TG düzeyleri normal olmasına rağmen ara sıra özellikle obez kişilerde bu düzeyler yükselebilmektedir. Tipik ailesel heterozigot hiperkolesterolemi hastası görünürde klinisyenin koroner rahatsızlıklara yatkın birey kavramına hiçbir şekilde uymaz. Yalnızca çok değişkenli risk denklemlerine dayalı kardiyovasküler hastalık riskini tahmin yöntemleri ailesel hiperkolesterolemili bireylerdeki riski tahmin için yeterli olmamaktadır. Ayrıca, ailesel heterozigot hiperkolesterolemi riski erken tedaviyle azaltılabilir. Tedavi edilmezse etkilenmiş erkekler ve kadınların büyük bir bölümünde 60 yaşlarında semptomatik koroner hastalık gelişecek, erkeklerin yarısı ve kadınların %15'i ölmüş olacaktır. Diğer taraftan klinik KAH gelişmeden önce bir lipit kliniğine devam etmeye başlayanlar iyi tedavi edildikleri takdirde normal bir yaşam sürdürebilirler.¹⁵⁵ Bir NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [Ulusal Sağlık ve Mükemmellik Enstitüsünün] raporunda ailesel hiperkolesterolemiye ilişkin geniş bir literatür ve tedavi yöntemlerinin derleme yazısı bulunmaktadır.¹⁵⁶

Ailesel heterozigot hiperkolesterolemi saptama stratejisi

Aile öyküsü. Bir aile üyesinde yaşamın erken evresinde bir koroner olayın meydana gelmesi nedeniyle dikkatler sıklıkla ailesel hiperkolesterolemi olayına çekilir. Bu hiperkolesterolemi tipinde bile kadınlar daha düşük KAH riski altındadır. Erkek hastaya kalıtım yoluyla annesinden bu hastalık geçebilir. Annesinde KAH semptomları olmadan önce kendisi koroner arter hastalığı geçirebilir. Heterozigot hiperkolesterolemiden başka nedenlerle kardiyovasküler hastalığın yaygın olduğu ülkelerde de ailesel erken başlangıçlı KDH çok sık görülmektedir. O halde ailesel hiperkolesterolemi tanısı koyarken aile öyküsüne dayanmak yanıltıcı olabilir. Ancak 50 yaşından önce erkeklerde, 60 yaşından önce kadınlarda KAH varlığında yüksek TK, her zaman yüksek TK düzeyleri açısından aile bireylerinin taranmasını teşvik etmelidir.

Tendon ksantomları. Genç kişide kornea arkusu veya ksantelazma

Tablo 19 MedPed ve DSÖ'ye göre ailesel heterozigot hiperkolesterolemi için klinik tanı ölçütleri¹⁵⁸

	Ölçütler	Puan
Aile öyküsü	Birinci derecede akrabada bilinen erken başlangıçlı KVH ve/veya LDL-K düzeyi >%95'lik dilimin üstünde olması	1
	Birinci derecede akrabada tendon ksantomu varlığı ve/veya 18 yaş altı çocuklarda LDL-K düzeyinin %95'lik dilimin üstünde olması	2
Klinik öykü	Hastada erken başlangıçlı KAH* öyküsü	2
	Hastada erken başlangıçlı serebral / periferik damar hastalığı öyküsü	1
Fizik bakı	Tendon ksantomu	6
	45 yaş altı hastada kornea arkusu	4
LDL-K	>8,5 mmol/L (\approx 330 mg/dL)	8
	6,5-8,4 mmol/L (\approx 250-329 mg/dL)	5
	5,0-6,4 mmol/L (\approx 190-249 mg/dL)	3
	4,0-4,9 mmol/L (\approx 155-189 mg/dL)	1
Kesin AH		>8
AH olabilir		6-8
AH olasılığı		3-5
Tanı yok		<3

*Erken başlangıçlı KAH: erkeklerde 55, kadınlarda 60 yaşından önce.
KAH = koroner atardamar hastalığı; AH = ailesel hiperkolesterolemi;
LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol;
DSÖ = Dünya Sağlık Örgütü; MedPed = Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths

varlığı her zaman TK ölçümünü gerektirmekle birlikte bu bulgular ailesel hiperkolesterolemiye özgü değildir. Ancak tendon ksantomu bulgusu ailesel hiperkolesterolemi için hemen hemen tanı koydurucu bir bulgudur. Diğer tendon ksantomu nedenleri tümü son derecede nadir görülen ailesel homozigot hiperkolesterolemi, serebro-tendinöz ksantomatoz ve sitosterolemidir. Tendon ksantomları en çok el sırtındaki ekstensör tendonlar ve Aşil tendonunda bulunur. Ailesel hiperkolesteroleminin fenotipini tanımlamak için yaygın biçimde MedPed ve DSÖ ölçütleri kullanılmaktadır (Tablo 19).¹⁵⁷ Diğer sıklıkla kullanılan ölçütler Hollanda kriterleri¹⁵⁸ ve Simon Broome kayıt kriterleridir.¹⁵⁹ Hollanda ölçütlerinde yaşla ilişkili LDL-K düzeylerinin kullanılması çocuklarda görülen tipe tanı konmasına yardımcı olur.

Çocukluk çağı taramaları. Ailesel hiperkolesterolemide doğumdan itibaren kan TK düzeyleri yükselmiştir. Çocuklarda yüksek kolesterolün az sayıda başka nedeni olduğundan yüksek LDL-K düzeyi neredeyse ailesel hiperkolesterolemi tanısı koydurur. Doğumdan sonraki ilk 6 haftada yüksek HDL-K düzeyleri yüksek LDL-K dü-

zeylerini maskeleyebildiğinden bu dönem içinde TK ölçümünden kaçınılmalıdır. Daha sonra erişkinlerin aksine çocuklarda TK'nin tanılabilir değeri vardır. Çocuklukta TK düzeyi ergenlik öncesi büyüme hızlanana kadar yükselir. Daha sonra hızlanmış büyüme süreci durana kadar azalır ve daha sonra yeniden yükselmeye başlayarak erişkin düzeylere ulaşır. Bir aile bireyinde ailesel heterozigot hiperkolesterolemi olan ailelerde çocukların da özel bir diyetle alınmış olmaları ihtimal dahilindedir. O halde bu ailelerde sınırda olgular dikkatle gözlenmelidir. Bu koşullar altında en değerli tanılabilir araç DNA tayini olabilir.

Fenotiplemeyle aile bireylerinin zincirleme taranması. Ulusal düzeyde kardiyovasküler hastalık taraması genellikle 40-50 yaşından önce başlamaktadır. Ailelerin aşamalı taranmasında, bir lipit kliniğine devam eden kesin olarak ailesel heterozigot hiperkolesterolemi tanısı konmuş hastalardan ayrıntılı bir aile öyküsü alınır. Aile öyküsü akrabalarla temas bilgilerini de içerir. Özel olarak eğitilmiş hemşirelerle yapılan bu taramalarda, hemşireler daha sonra bu akrabaların da lipoprotein profillerini düzenler. Pratikte gözlenenlere yakın bir oran olarak akrabaların yaklaşık %50'sinin taranması beklenir. Her saptanan yeni olgu için bu süreç tekrarlanabilir. Bu sistem ulusal bir lipit kliniği ağının kurulmuş olmasını, aile hekimleri, kardiyologlar, başka doktorlar ve hemşirelerin bu taramaların bilincinde olup kuşku landıkları olguları lipit kliniklerine göndermenin gerekliliğine inanmalarını gerektirir.

Genotipleme. Mutasyonlara oldukça az sayıda kişide rastlanabildiğinden, bireysel hastalarda ailesel heterozigot hiperkolesterolemiye neden olan mutasyonun tanımlanması düşünülebilir. Doğallıkla, belli bir ailede mutasyon saptandığında diğer aile bireylerini tarama süreci daha çok kolaylaşır ve maliyeti azalır. Diğer aile bireylerinde mutasyonun tanımlanması LDLR, PCSK9 ve apo B gen dizinlerinin incelenmesini gerektirecektir. Uzmanlaşmış lipit klinikleri ve laboratuvarları bu hizmeti verebilir.

Tedavi. Ailesel heterozigot hiperkolesterolemide tedavinin yalnızca sağlıklı yaşam koşullarına ilişkin öneriler ve lipit düşürücü ilaçların yazılmasından ibaret olmadığı abartılı derecede vurgulanmamalıdır. Önemli aterosklerotik hastalığı saptamak için acilen nedenin (nedenlerin) araştırılması gerekliliği konusunda hastaların ikna edilmesi gerekir. İdeal olarak bu hastalığın tedavisi bir lipit kliniğinde yapılır. Özellikle diyetle ilişkin yaşam tarzı önerileri ve sigaranın bırakılması önem taşır.

İlaç tedavisi etkili biçimde uygulanmalı, ancak çocuk doğurma potansiyeli taşıyan kadınlarda ihtiyatlı olunmalıdır.¹⁵⁵ Riskleri belirgin derecede yükselmiş kişilerde statin tedavisi için belirlenmiş LDL-K hedeflerini benimsemenin hiçbir nedeninin olmadığı görünmektedir. Ancak maksimal dozlarla tedavide bile özellikle tedavi öncesi yüksek LDL-K düzeyleri olan hastalarda 1,8 mmol/L (<70 mg/dL) altı düzeylerin gerçekleştirilebilecek maksimal azalma hedeflenmelidir. Genellikle maksimal dozlara titre edilmiş atorvastatin veya rosuvastatine gerek vardır. Buna rağmen LDL-K yüksek düzeylerde sebat ederse kombinasyon tedavisi düşünülmelidir (yukarıya bkz).

Tablo 20 ailesel heterozigot hiperkolesterolemisi olan kişilerin tespiti ve tedavisine ilişkin önerileri sıralamaktadır.

Ailesel homozigot hiperkolesterolemi. İlgili geni taşıyanlar veya Asya'dan göç edenlerde olduğu gibi ilişkin kan bağı olanlar dışında Avrupa toplumlarında nadiren görülmektedir (<1:6.000.000 doğum). Hem anne hem de baba bu hastalığa sahipse (heterozigotsa)

Tablo 20 Ailesel heterozigot hiperkolesterolemisi olan hastaların saptanması ve tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Erkeklerde 50 veya kadınlarda 60 yaşın altında KVH geçirenlerde, genç yaşta KVH geçirmiş akrabası olanlarda veya ailesinde AH olduğu bilinenlerde AH'den kuşulanılır.	I	C
Klinik ölçütlere göre veya olanak varsa DNA analiziyle tanının doğrulanması önerilir.	I	C
Hastaya HeAH tanısı konmuşsa aile bireylerinin taranması gerekir olanak varsa tüm akrabalarda yapılacak tarama testleriyle bu tanının konması önerilir.	I	C
HeAH'de yüksek dozda statin kullanılmıdır ve gerektiğinde ya kolesterol emilim inhibitörleri ya da safra asidi sekestranlarıyla kombinasyon önerilir.	I	C
AH'li ebeveynlerin çocuklarına ilişkin öneriler: • mümkün olduğu kadar erken yaşta tanı koyun • uygun bir diyetin adaptasyonu için çocuğu eğitin • çocukluk çağıın ileri evresi veya ergenlik döneminde ilaç tedavisi verilmelidir.	I	C
HoAH'ı olan çocuklara bir yaşından itibaren özel özen gösterilmelidir.	I	C
Tedavi LDL-K hedeflerine ulaşmayı amaçlar. [Yüksek riskli kişilerde <2,5 mmol/L (<= 100 mg/dL), KVH olan çok yüksek riskli kişilerde <1,8 mmol/L veya (<= 70 mg/dL)]. Hedeflere ulaşamıyorsa tolere edilen dozlarda uygun ilaç kombinasyonları kullanılarak LDL-K'de maksimal azalma sağlanması düşünölmelidir.	Ila	C

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.

KVH = kardiyovasküler hastalık; AH = ailesel hiperkolesterolemi; HeAH = ailesel heterozigot hiperkolesterolemi; HoAH = ailesel homozigot hiperkolesterolemi; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

çocuklarının bu hastalığı homozigot alma olasılığı dörtte bire yükselecektir. Heterozigot anababalar akraba değilse aynı mutasyonu taşıma olasılıkları genellikle mevcut olmayacak, klinik olarak ailesel homozigot hiperkolesterolemi tanısı konan çocuk kesin genetik terminolojiyle bileşik heterozigot olacaktır. Her halde ailesel homozigot kolesterolemi her zaman son derecede ciddi bir hastalık olup tedavi edilmezse tipik olarak ergenlerde veya ilk gençlik yıllarında miyokart iskemisi veya aort darlığına bağlı olarak ölüme yol açar. Her iki mutasyonun da kusurlu LDLR ekspresyonu (dışavurumu) yerine LDLR ekspresyonunun tümüyle ortadan kalkmasına yol açtığı durumlarda prognoz son derece kötüdür.¹⁶⁰ Doğum öncesi tanı koymak mümkündür. Gebelik planlandığında ailesel heterozigot hiperkolesterolemisi olduğu bilinen eşlerin, ayrıca heterozigot AH olma ihtimallerini ekarte etmek için TK düzeyleri de kontrol edilmelidir.

Etkilenmiş çocuklarda belirgin tendon ksantomaları, kaba etlerinde, dirsek çukuru, dizler ve ellerde, tipik olarak parmaklar arasında turuncu-sarı renkte deri altında düz ve tümsekli ksantomlar gelişir. Erken yaşta ilgili bir uzmanlık merkezinde statinler ve LDL aferezisiyle tedavi edilmesi gerekir. LDL-K'nin azalmasını hızlandırmak için MTP inhibitörleri ve apo B antisens yaklaşımları kullanılabilir. Onlu yaşların sonu veya 20'li yaşların başlarında sıklıkla KABG gerekli olur. Kalp nakli yapılacaksa işlevsel hepatik LDLR'ler gereksinmesini karşılama amacıyla karaciğer nakli de düşünölmelidir.

10.1.3 Ailesel disbetalipoproteinemi

Ailesel disbetalipoproteinemi (anlamdaşlar: tip III hiperlipoproteinemi; kalıntı atma hastalığı) seyrek görölen, genellikle otozom çekinik ve değışken geçişli bir bozukluktur. Menopozdan önce kadınlarda nadiren görölmektedir. Olguların büyük bir bölümü apo E2 homozigottur. Apo E şilomikron kalıntılarının ve IDL'nin karaciğerden temizlenmesi açısından önemlidir. Apo E2, E3 veya E4'e göre karaciğer reseptörlerine daha zor bağlanır. Raslantısal olarak aynı zamanda bir dislipidemi nedeni yoksa apo E2 homozigotluğu genellikle ailesel disbetalipoproteinemi sendromuna neden olmamaktadır. Bu sendrom sıklıkla HTG, diabetes mellitus, obezite veya hipotiroidiyle ilişkili olarak gelişmektedir.

Ailesel disbetalipoproteinemi tedavi öncesi hem TK hem de TG'nin yükseldiğı karakteristik bir klinik sendromdur. Hastalarda, genellikle dirsekler ve dizler üzerinde kabarcıklı, döküntülü ksantomalar, eller ve bileklerin deri kıvrımlarında palmar ksantomlar gelişir. KAH riski çok yüksektir. Yaygın olarak femoral ve tibial atardamarlarda ateroskleroz gelişimi hızlanmıştır. Ailesel disbetalipoproteinemi için apo B/TK oranının ölçümü basit bir tarama aracıdır. Bu oran 0.15'den düşükse (apo B g/L ve TK mmol/L cinsinden) Ailesel disbetalipoproteinemi olasılığı yüksektir.

Genellikle bir dislipidemik hastada apo E2 homozigotluğunun saptanması tanıyı güvenilir biçimde doğruladığı gibi bu konuda uzmanlaşmış bir lipit kliniğinde de kolayca tanı konabilir. Ailesel disbetalipoproteinemi andıran ksantomaları olan, apo E2 için homozigot olduğu kanıtlanmamış yaşlı hastalarda bir paraprotein varlığı araştırılmalıdır.

Ailesel disbetalipoproteinemi tedavisi bu konuda uzmanlaşmış bir klinikte yapılmalıdır. Birçok olgu giderek daha fazla kombinasyon şeklinde kullanılan fibratlar ve statinlere iyi yanıt vermektedir.

10.1.4 Ailesel lipoprotein lipaz eksikliği

Şilomikronlar ve VLDL katabolizmasında ağır bir kusur şilomikrominemi ve TG düzeylerinin 15 mmol/L (\approx 1330 mg/dL) üstüne çıkmasına yol açar. Şilomikronemi lipoprotein lipaz (LPL) enziminde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonları olan kişilerde gelişmektedir. ApoC2 eksikliğinin kalıtmıla geçişi yoluyla TG katabolizmasında da benzer bir defekt oluşabilmektedir. Ağır hipertrigliserideminin nedeni olarak diğer apolipoproteinlerin (apo CIII ve apo A5) genlerindeki mutasyonlar veya etkileşime giren proteinler de suçlanmaktadır.

Ailesel LPL eksikliği ağır HTG'nin seyrek görölen bir nedeni olup ciddi pankreas bozukluklarına yol açabilmektedir.

10.1.5 Lipoprotein metabolizmasının diğer genetik bozuklukları

(bkz Tablo 21)

Bazen hastalar son derece düşük LDL-K veya HDL-K düzeyleriyle başvururlar. En sık görölen genetik hipolipidemi, baskın geçişli sık-

Tablo 21 Lipoprotein metabolizmasının genetik bozuklukları

Bozukluk	Prevalansı	Gen(ler)	Lipoproteinler üzerine etkisi
HeAH	1:500	LDLR PCSK9 APO B	LDL ↑
HoAH	1:10 ⁶	LDLR	LDL ↑ ↑
AKH	1:100/200	USFI + modifiye edici genler	LDL ↑, VLDL ↑ apo B
Ailesel disbetalipoproteinemi	1:5000	APO E	IDL ve şilomikron kalıntıları (β VLDL) ↑ ↑
Ailesel lipoprotein lipaz yetersizliği	1: 10 ⁶	LPL APOC2	Şilomikronlar ve VLDL ↑ ↑
Tangier hastalığı (analfalipoproteinemi)	1:10 ⁶	ABC-1	HDL ↓ ↓
Ailesel LKAT eksikliği (balık gözü hastalığı)	1:10 ⁶	LKAT	HDL ↓

AKH = ailesel kombine hiperlipidemi; FH = ailesel hiperkolesterolemi; HeAH = ailesel heterozigot hiperkolesterolemi; HoAH = ailesel homozigot hiperkolesterolemi; HDL = yüksek yoğunluklu lipoprotein; IDL = orta yoğunlukta lipoprotein; LKAT = lesitin kolesterol açıltransferaz; LDL = düşük yoğunluklu lipoprotein; VLDL = çok düşük yoğunluklu lipoprotein.

lık apo B'den yetersiz hipobetalipoproteinemidir. Serum LDL-K düzeyi tipik olarak 0,5 ve 1,5 mmol/L (yaklaşık 20-60 mg/dL) arasındadır. Genellikle bu durumun tıbben hiçbir önemi yoktur. Apo B'nin daha ağır bir yetersizlik formu, steatore, sinir sistemi ve diğer sistemleri ilgilendiren komplikasyonların uzman tedavisine gerek gösterdiği abetalipoproteinemidir. Tangier hastalığında (bir analfalipoproteinemi tipi) HDL-K hemen hemen yok gibidir. Lesitin kolesterol açıltransferaz (LKAT) yetersizliğinde de HDL-K çok düşük düzeydedir. Bu durumların her ikisi de farklı klinik sendromlar olup uzman araştırmasını gerektirmektedir. KETP yetersizliği olan hastalarda da çok yüksek HDL-K düzeylerine rastlanmaktadır. Heterozigot formunda tipik olarak HDL-K düzeyleri 2.0-2.4 mmol/L (yaklaşık 80-90 mg/dL), homozigot formunda ise 5 mmol/L (>200 mg/dL) üstü düzeyler gözlenir. Bu düzeyler hastalığa neden olmaz.

10.2 Çocuklar

Çocukluk çağıdaki dislipideminin başlıca tedavisi diyettir. Yalnızca ailesel hiperkolesterolemide lipit düşürücü ilaçlar düşünülmelidir. Çocuklardaki başka dislipidemi olgularında altta yatan metabolik bozuklukların diyet ve ilaç tedavisine odaklanılmalıdır.

Ailesel heterozigot hiperkolesterolemi olgusunda genellikle 10-18 yaşına gelene kadar tedavi ertelenir. Karotis ultrasonografisi ölçümlerinden elde edilen kanıtlara göre sağlıklı kardeşlerle karşılaştırıldığında bu hastalarda karotis intima-media kalınlığı (KIMK) artmıştır. KIMK'deki bu artış 10 yaşından itibaren saptanabilir, ya

statin tedavisi ya da afezle giderilebilir.¹⁶¹ Ancak statin tedavisine başlama yaşı kesin olmayıp klinik açıdan kararlaştırılması gerekir. Özellikle ailesel öyküsü olumsuz erkek çocuklarda genellikle 18 yaşından önce tedaviye başlanması gerekecektir. Gerçekten birinci derece akrabalarda semptomatik KAH geliştiği yaşla anlamlı korelasyon vardır.

Statin tedavisinin fetüse zarar vereceğine ilişkin kanıtlar kesin değilse de statin tedavisi alan kadınların gebe kalmaktan kaçınmaları önerilmelidir. Gebelik planlandığında gebe kalmaya çalışmadan 3 ay önce statin kesilmeli, doğacak çocuğun emzirilme dönemi sonlanana kadar statin önerilmemelidir.

10.3 Kadınlar

Lipit düşürücü tedavinin KAH'den birincil ve ikincil korunmadaki etkisini değerlendiren birçok çalışma arasından yalnızca bir-ikinci genellikle az sayıda kadın hastayı içermiş ve sonuçlar sıklıkla cinsiyetlere göre ayrı ayrı rapor edilmemiştir.¹⁶² En güncel CTT meta-analizi¹⁵ genellikle sağlanan yararın erkekler ve kadınlarda benzer olduğunu belirtmektedir.

Birincil korunma

Daha önce KAH geçirmemiş yüksek riskli hastalarda lipit düşürücü tedavinin erkeklerde koruyucu etkilerine ilişkin kesin kanıtlar ortaya konmuştur. Aksine kadınlarda o kadar sağlam kanıtlar yoktur. İki meta-analiz, TK düzeyleri çok geniş bir aralıkta normal veya yükselmiş kadınlarda farklı lipit düşürücü tedavilerin kalp-damar olaylarından birincil korunma üzerine etkilerini ele almış, bu bağlamda erkeklerin aksine kadınlardaki KAH olayları ve toplam mortalite üzerine önemli hiçbir etkilerinin olmadığını saptamıştır.^{15,163} JUPITER çalışmasının geniş bir kadın katılımcı alt grubunu kapsayan yeni bir meta-analizde kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olmayan yüksek riskli kişilerde statin kullanımı ile toplam mortalitede %12'lik bir göreceli risk azalması olduğu ve erkeklerle kadınlar arasında tedavi etkisi açısından fark olmadığı bildirilmiştir.¹⁶ Bu nedenle, yüksek kalp-damar olayları riskine sahip kadınlarda birincil korunmada erkeklerle aynı endikasyonlarla statin kullanılması düşünülmelidir.

İkincil korunma

Kadınlarda ikincil korunmaya ilişkin geniş çaplı RKÇ'lerden daha fazla veri gelmektedir. Bu çalışmaların sonuçları uyum içinde lipit düşürücü tedavinin bu hastalarda kalp-damar olaylarının sayısını belirgin derecede azalttığını buna karşın toplam mortalite riskinde hiç azalma olmadığını göstermiştir.¹⁶⁴ Walsh ve ark.'nın¹⁶⁴ önceden kardiyovasküler hastalık geçirmiş, başlıca statinlerle tedavi edilmiş 8272 kadın kohortu ilgilendiren meta-analizinde kalp-damar olaylarına bağlı ölüm oranlarında %26, miyokart enfarktüsünde %29, toplam KAH olaylarında %20 azalma olduğu bildirilmiştir. CTT meta-analizi ayrıca, genel yararın erkekler ve kadınlarda benzer oranlarda olduğunu göstermektedir.¹⁵ Bu nedenle kalp-damar olaylarından ikincil korunma için kadınlara rutin olarak bir statin içeren lipit düşürücü rejimle birlikte erkekler için geçerli öneriler ve tedavi hedefleri gerçekleştirilmelidir.

Statin sınıfından olmayan lipit düşürücü ilaçlar

Kadınlarda KAH'den birincil ve ikincil korunmada diğer ilaç tedavilerinin rolü hâlâ kesin değildir. Kalbi koruyucu etkilerine ilişkin

Tablo 22 Kadınlarda dislipidemi tedavisi

- Yüksek riskli kadınlarda KAH'den birincil korunma için statin tedavisi önerilmektedir.
- Kadınlarda ikinci korunma için erkeklerle benzer endikasyonlar ve tedavi hedefleri ile statinler önerilmektedir.
- Gebelik planlanmısa, gebelik veya emzirme sırasında lipit düşürücü ilaçlar verilmemelidir.

KAH = koroner atardamar hastalığı.

hiçbir kesin kanıt olmamasına rağmen dislipideminin tipi ve yan etki profillerine göre özellikle nikotinic asit, ezetimib veya fibratlar yalnız başlarına veya statinlerle birlikte kullanılabilir.

Hormon tedavisi

Halen kullanılmakta olan üçüncü kuşak düşük östrojen-progestin dozlu ağızdan alınan doğum kontrol ilaçlarının olumsuz koroner olayları artırdığı görünmediği için TK değerleri kabul edilebilir düzeylerde olan kadınlarda başlangıçta bir lipit profili değerlendirmesi yapıldıktan sonra hormon tedavisi verilebilir. Aksine hiperkolesterolemili veya (LDL-K 4 mmol yaklaşık 160 mg/dL'den yüksek) birden fazla risk faktörlü ve trombotik olaylar riski yüksek kadınlarda alternatif doğum kontrol önlemleri önerilmelidir.¹⁶⁵ Lipit profili üzerine bazı olumlu etkilerine rağmen östrojen replasman tedavisinin kalp-damar olayları riskini azalttığı gösterilmemiş olduğundan kadınlarda kardiyovasküler hastalıklardan korunmak için bu tedavi yaklaşımı önerilmemektedir.¹⁶⁶

Olası olumsuz etkilerine ilişkin verilerin yokluğundan dolayı gebelik ve emzirme dönemi sırasında lipit düşürücü ilaçlar verilmemelidir.

Tablo 22 kadınlarda dislipidemi tedavisi için alınacak başlıca önlemleri sıralamaktadır.

10.4 Yaşlılar

Toplumda yaşlı kişilerin oranı artmaktadır. KAH nedeniyle ölümlerin %80'den fazlası 65 yaşın üstündedir. Sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus her yaşta önde gelen KDH risk faktörleri olmasına karşın mutlak risk ilerleyen yaşla birlikte üssel olarak artmaktadır.

Altmış beş yaş üstündeki kişilerin üçte ikisi ila dörtte üçünde ya klinik KAH ya da subklinik aterosklerotik hastalık mevcut olduğundan bu hastalarda riskin azaltılması önemlidir. Altmış beş yaş üstü erkeklerin hemen hemen %25'i ve kadınların %42'sinde TK düzeyi 6 mmol/L (>240 mg/dL)'den daha yüksek düzeydedir. Yayınlanmış verilere göre yüksek riskli gruptaki yaşlı kişiler KV morbidite ve mortalitesini azaltan lipit düşürücü tedaviden anlamlı oranda yarar sağlayabilmektedir.¹⁵ Seksen-85 yaş üstü kişilerin tedavisine ilişkin çok kısıtlı sayıda kanıt mevcut olduğundan çok yaşlılarda klinik sağduyunun verilecek kararları yönlendirmesi gerekir.

Birincil korunma

Optimal yaklaşım yaşam boyunca korunma sağlamak ve toplumda KDH sorununu tamamen ortadan kaldırmaktır. Yaşamboyu korunma sigara kullanmamak, sağlıklı beslenme alışkanlıkları, düzenli egzersiz, fazla kilolardan kurtulmayı içerir. Yaşlılarda birincil korunma

önlemleri gençlerde uygulananlardan farklı değildir. Gerçekten daha önce KDH geçirmemiş yaşlı kişilerde lipit düşürücü tedavinin yaşamı uzattığına ilişkin herhangi bir kanıt mevcut değilse de birincil korunma olarak tedavi yaşlı kişilerde kardiyovasküler morbiditeyi (inme miyokart enfarktüsü) azaltmaktadır.¹⁶ PROSPER (The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk - Risk Altındaki Yaşlılarda Prospektif Pravastatin Çalışması) çalışması ilk kez yaşlı kişileri değerlendiren prospektif bir çalışmaydı. Damar hastalıkları açısından risk faktörleri taşıyan 70 ila 82 yaşındaki hastalar plasebo veya günde 40 mg pravastatine randomize edilmişlerdir. Üç yıllık izlemde sonra pravastatin LDL-K düzeylerini %34, TG düzeylerini %13 ve koroner hastalıklardan ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve inme riskini %15 oranında azaltmıştır. Ancak, toplam mortaliteyi azaltmamış ve bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirememiştir.²⁶ CTT genç ve yaşlı hastalar arasında göreceli risk azaltımı açısından anlamlı farklılıklar gösterememiştir.¹⁵ Birincil korunma çalışmalarının başka bir güncel metaanalizi de aynı sonuçlara varmıştır.¹⁶

İkincil korunma

Az sayıda yaşlı kişinin katılmış olmasına rağmen pek çok prospektif klinik çalışma KAH'ı olan yaşlılarda lipit düşürücü tedavinin iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir.¹⁵ İskandinavya Simvastatin Sağlık Çalışması (the Scandinavian Simvastatin Survival Study [4S]) simvastatinin 60 yaş ve üstü bireylerde 5 yıllık genel olarak ölüm oranlarını %35, koroner hastalıklardan ölüm oranlarını ise %42 oranında düşürdüğünü göstermiştir.¹⁸ CARE (Kolesterol ve Yineleyen Olaylar - The Cholesterol and Recurrent Events) çalışması miyokart enfarktüsü geçirdikten sonra pravastatinin koroner olaylar üzerine etkisini değerlendirmiş, yaşlı hastalarda başlıca koroner olaylar, koroner hastalıklardan ölüm ve inmenin görülme sıklığında sırasıyla %32, 45 ve 40 oranlarında azalma olduğunu göstermiştir. Beş yılda önemli bir koroner olayı veya koroner hastalığından bir kişinin ölümünü engellemek için sırasıyla 11 ve 22 hastanın tedavi edilmesi gerekmiştir.²⁰

İsveç'te miyokart enfarktüsü kayıtlarının sonuçları statin tedavisinin, miyokart enfarktüsü geçirmiş çok yaşlı kişilerde kanser geliştirme riski olmaksızın daha düşük bir kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁶⁷

Yan etkiler ve etkileşimler

Yaşlılarda sıklıkla eşlik eden başka hastalıklar, birden fazla sayıda ilaç alımı, bozulmuş farmakokinetik ve farmakodinamik yetileri nedeniyle statinlerin güvenlilik ve yan etkileri özel bir kaygı nedenidir. CK yükselmesi olmaksızın, kas ağrıları, CK düzeylerinde artışla birlikte miyopati, nadiren belirgin CK yükselmesinin eşlik ettiği rabdomiyoz gibi yan etkilere neden olabilmesi sebebiyle statinle diğer ilaçların etkileşimleri kaygılanmalara yol açmaktadır. Olumsuz etkilerden kaçınmak için ilaçlara düşük dozlarda başlanmalı, uygun dozla optimal LDL-K düzeylerine ulaşmak üzere doz ayarlanmalıdır.

Uyum

Yaşlıların lipit düşürücü ilaçları alma ve statin tedavisine uyum sağlama olasılıkları gençlere göre daha düşüktür. Maliyet, olumsuz etkiler, lipit düşürücü tedaviye rağmen koroner olayların meydana gelmesi ve ilacın yararlı olmadığı algısı tedaviye uyumsuzluk nedenleri olabilir. Hastanın kardiyovasküler hastalık riskini, ilaç rejimi, statin tedavisine devam etmesinin potansiyel yararlarını daha iyi kavraması sağlanarak hastanın tedaviye uyumu daha fazla güçlendirebilir.

Tablo 23 Yaşlılarda dislipideminin tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Genç hastalarda olduğu gibi KVH olduğu kanıtlanmış yaşlı hastalarda statinlerle tedavi önerilmektedir.	I	B	15,16
Yaşlı kişilerde başka eşlik eden hastalıkların varlığı ve değişik farmakokinetik mekanizmaları olduğu için düşük dozda lipit düşürücü tedaviye başlanması, dozun dikkatlice gençler için hedeflenen lipit düzeylerine ulaşılan kadar titre edilmesi önerilir.	I	C	-
KVH'si olmayan, yaştan başka en azından bir ilave KV risk faktörü olan yaşlı kişiler için statin tedavisi düşünülebilir.	IIb	B	20, 167

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar

KV = kardiyovasküler; KVH = kardiyovasküler hastalık.

Tablo 23'te yaşlılarda dislipidemi tedavisiyle ilgili öneriler sıralanmıştır.

10.5 Metabolik sendrom ve diyabet

MetS terimi, santral obezite, yüksek serum TG, düşük HDL-K düzeyleri, glikoz intoleransı ve hipertansiyon gibi belli risk faktörlerinin bir araya gelme eğilimini ifade etmektedir. Skorlama sistemleri bu risk değişkenlerini var-yok gibi iki karşıt gruba ayırmakta ve tanıyı koymak için örneğin beş değişkenden üçünün varlığı gerekmektedir. Doğal olarak bu şekilde eşlik eden risklerden bazıları atlanabilir. Pratik bir yaklaşım olarak bir bileşen tanımlandığında diğerleri için de sistematik bir araştırma yapılmalıdır.

MetS, toplum geneline göre daha yüksek bir KDH riski olan kişileri tanımlar. Güncel metaanalizlerden elde edilen veriler MetS hastalarında KV sonuçlarında 2 kat ve herhangi bir nedenle ölüm oranlarında 1,5 kat artış olduğunu göstermektedir.¹⁶⁸ Klinik uygulamada klasik risk faktörleri dışındaki fazladan riskin nasıl kapsanacağı konusu tartışmalıdır. Hatta MetS tanımında bile tam bir uzlaşma yoktur. Geniş bel çevresi ve yükselmiş TG düzeyleri kombinasyonu, genel bir risk değerlendirmesi için kalp-damar hastalığı riski yüksek MetS hastalarını ayırt eden basit ve düşük maliyetli bir tarama aracıdır.⁹⁵

Diyabet hastalarında kalp-damar hastalığı başlıca morbidite ve mortalite nedeni olduğundan global tip 2 diyabet salgını KDH'de ürkütücü bir artışı öngörmektedir. Diyabet, özellikle kadınlarda daha belirgin olmak üzere kendi başına yüksek bir KDH riskiyle ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obezite genellikle Tip 2 diyabete eşlik etmekte ve riski daha fazla artırmaktadır. Tip 2 diyabet hastaları ve MetS sendromu olanlarda risk en yüksek düzeydedir. Modern tedavilere rağmen diyabetin AKS sonrası mortalite riskine fazladan katkıda bulunuyor olması önemlidir. Bu durum tip 2 diyabetli koroner hastalarında kötü sonlanımı¹⁶⁹ ve agresif tedavi gerekliliğini vurgulamaktadır.

Tablo 24 MetS ve Tip 2 diyabette dislipidemi - özet

- MetS'de dislipidemi, hem açlık hem de toklukta ölçülen TG'ler, apo B ve küçük yoğun LDL düzeylerinde yükselme, HDL-K ve apo A I'de düşmeyi içeren lipit ve lipoprotein anormallikleri kümesini temsil eder.
- HDL-K dışı kolesterol veya apo B, TZL'ler ve kalıntılarının iyi birer temsili belirteci ve tedavinin ikincil hedefidir. HDL-K dışı kolesterolün <3,3 mmol/L (<= 130 mg/dL) veya apo B'nin <100 mg/dL olması arzulanır.
- Yüksek riskli MetS hastalarını saptamada artmış bel çevresi ve TG'lerde yükselmenin iyi birer tanısız araç olduğu görülmektedir.
- Aterojenik dislipidemi tip 2 diyabetli kişilerde KVH'nin varlığı açısından önemli bir risk faktörüdür.

Apo = apolipoprotein; KVH = kardiyovasküler hastalık; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL = düşük yoğunluklu lipoprotein; MetS = metabolik sendrom; TG = trigliserit; TZL'ler = trigliseritten zengin lipoproteinler.

İnsüline direnç ve Tip 2 diyabette dislipideminin spesifik özellikleri

Diyabetik dislipidemi metabolik açıdan birbirleriyle bağlantılı plazma lipit ve lipoprotein anormalliklerini kapsar. HTG veya düşük HDL-K veya her ikisi birden tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Tip 2 diyabette büyük VLDL partiküllerindeki artış aterojenik kalıntılar, küçük yoğun LDL ve küçük yoğun HDL partiküllerinin oluşumuna neden olan bir dizi olayı başlatır.¹⁷¹ Bu anormallikler birbirlerinden ayrı bozukluklar olmayıp metabolizmaları açısından birbirleriyle sıkıca ilişkilidir. Bu bileşenler hep birlikte aterojenik lipit üçlemesini oluştururlar. Bu üçlemeye apo B içeren partiküllerdeki artış nedeniyle apo B konsantrasyonundaki artış da dahildir. Şilomikronlar, VLDL ve kalıntılarını içeren TZL'lerin LDL partikülleri gibi tek bir apo B molekülünü taşımış olmaları önemlidir. O halde LDL-K normal sınırlar içinde kaldığından diyabetik dislipidemilerin habis doğası her zaman klinik pratikte kullanılan lipit düzeyleri ölçümleriyle ortaya çıkartılmamaktadır. Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık yarısında TG yüksekliği veya düşük HDL-K görülmektedir.¹⁷² Tip 2 diyabet ortaya çıkmadan birkaç yıl önce lipit profilindeki anormallikler oluşmaya başlamaktadır. Santral obezite, MetS ve tip 2 diyabet hastalarında bu lipit anormallikleri sık gözlenmektedir.

Tablo 24 MetS ve tip 2 diyabette dislipideminin rolünü özetlemektedir.

Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom hastalarında tedavi stratejileri

Tüm tip 2 diyabet ve MetS hastaları için aterojenik lipit profilini iyileştirmek için yaşam tarzı tedavisi önerilmektedir.¹⁷³ Bireysel gereksinimlere göre diyet önerilerinin ayarlanması gerekir. Statinlerin maksimal tolere edilebilir dozlarıyla hedeflere ulaşılamazsa (sonuç çalışmalarından kısıtlı sayıda kanıt gelmiş olmasına rağmen) ilaç kombinasyonları LDL-K'de ilave düşüşler sağlayabilir.

Kırk yaşından genç, kısa süre tedavi görmüş, başka risk faktörleri olmayan, komplikasyonsuz, LDL-K düzeyi 2,5 mmol/L (<100 mg/dL)'den düşük tip 2 diyabet hastalarının lipit düşürücü ilaçlara gereksinmesi olmayabilir.

Lipit düşürücü tedavi kanıtları*Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol*

Hem tip 2 diyabet hastalarında yürütülmüş düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol çalışmalarında hem de belli başlı statin çalışmalarının diyabet hasta altgruplarında tip 2 diyabet hastalarında KDH olguları üzerine statin tedavisinin tutarlı biçimde önemli yararlar sağladığını göstermiştir.¹⁵ Bir metaanalize göre statin tedavisi başlangıçtaki LDL-K düzeyi veya başka karakteristik özelliklere bakmaksızın başlıca KDH olaylarının 5 yıl içinde görülme sıklığını LDL-K'de her mmol/L'lik düşüş için yaklaşık %20 oranında azaltmaktadır.¹⁵ CTT metaanalizi, ayrıca tip 2 diyabet hastalarının kolesterol düşürücü tedaviden diyabet olmayanlara kıyasla göreceli risk azaltımı açısından benzer oranda yarar sağlayacağına işaret etmektedir. Ayrıca, daha yüksek mutlak risk nedeniyle daha yüksek düzeyde mutlak yarar sağlanacağı için tedavisi gereken hasta sayısı da azalacaktır. Güncel çalışmalar statinlerle tedavi edilen hastalarda diyabetin görülme sıklığının artacağını aklı getirmektedir.¹⁰¹ LDL-K'deki düşüş kalp-damar olaylarını azaltmada yarar sağlamaya devam ettiğinden statinlerin bu etkisi hastaların tedavisine ilimizi azaltmamalıdır.

Trigliseritler ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

FIELD çalışmasındaki tip 2 diyabet hastalarından elde edilen güncel veriler klasik lipit oranlarının (HDL-K dışı kolesterol /HDL-K, TK/HDL-K), apoB/apo A1 oranı kadar KDH riskinin güçlü öngördürücü faktörleri olduğunu, KDH riski üzerine hem aterosjenik hem de antiaterojenik partiküllerin etkisini temsil ettiğini ortaya koymuştur.⁴⁷ Aterosjenik dislipideminin (yüksek TG ve düşük HDL-K) tedavisiyle sağlanan klinik yararlar halen tartışma konusudur. FIELD çalışmasında KAH olaylarının birincil son noktası (KAH'den ölüm ve ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü oranları) anlamlı derecede düşürülemedi. FIELD çalışmasının ardından yapılan bir analizde KDH olaylarının görülme sıklığı anlamlı derecede (%11) azalmıştır. Bu çalışmada fenofibrat, yüksek TG (≥ 2.3 mmol/L veya ≥ 204 mg/dL) ve düşük HDL-K'si olan hastalarda KDH olaylarını %27 oranında azaltmıştır (tedavi edilmesi gereken hasta sayısı = 23).¹⁷² ACCORD çalışmasının doğruladığına göre TG düzeyleri üst üçte birlik dilimde (≥ 2.3 mmol/L, ≥ 204 mg/dL) HDL-K düzeyleri ise alt üçte birlik dilimde (≤ 0.88 mmol/L, ≤ 34 mg/dL) olan hastaların (tüm katılımcıların %17'si) simvastatine fenofibrat eklenmesinden yarar sağladığı anlaşılmaktadır.¹⁴¹

4S çalışmasında düşük HDL-K (< 1 mmol/L veya < 40 mg/dL) ve yüksek TG (> 1.80 mmol/L veya > 160 mg/dL) olan hastaların çalışma ardından yapılan (post-hoc) analizi simvastatinle önemli koroner olaylarda göreceli riskin 0.48 olduğunu göstermiştir. Genel mortalite için karşıt göreceli risk 0.44 idi.¹⁷⁴ Bu bulgularla uyum içinde tip 2 diyabetli 11590 kişide KDH'den korunmak için fibratların kullanıldığı çalışmaların bir metaanalizi, fibratların ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü riskini anlamlı derecede (yaklaşık %21) azalttığını genel veya koroner hastalıklardan ölüm oranları riskini ise hiçbir şekilde etkilemediğini göstermiştir.¹⁷⁵

Gözlemsel çalışmalarda düşük HDL-K ile artmış KDH riski arasındaki bağlantının sağlam kanıtlara dayalı olması, HDL-K'yi yükseltme konseptini ilgi çekici kılmaktadır. Klinik pratikte HDL-K'yi yükseltme olanakları kısıtlı olup yaşam tarzı değişiklikleri ilk seçeneği oluşturmaktadır. Fibratlar da kullanılabilmesine rağmen halen HDL-K'yi yükselten en iyi ilaç stratejisi nikotinik asit uygulamasıdır. Yüksek dozlarda nikotinik asitle kan şekeri kontrolünün sağlanamadığı görülmektedir. Ortalama dozlarda diyabet tedavisinin düzenlenmesiyle genellikle kan şekeri kontrolü sağlanıp sürdürülebilmektedir.¹⁷⁶

Tip I diyabet

Tip I diyabet, özellikle mikroalbuminüri ve böbrek hastalığı olanlarda yüksek bir KDH riskiyle ilişkilidir.¹⁷⁷ Kesin kanıtlar hipergliseminin aterosklerozu hızlandırdığı varsayımını desteklemektedir.

Kan şekeri iyice kontrol altında tip I diyabet hastalarında lipit profili "süper normaldir." TG ve LDL-K normalin altında, HDL-K ise genellikle normalin üst sınırına yakın veya hafifçe yükselmiştir. Bu durum, yağ dokusu ve iskelet kasında LPL aktivitesini artıran deri altı insülin tedavisi ve sonuçta VLDL partiküllerinin hızlanmış döngüsüyle açıklanmaktadır. Ancak hem HDL hem de LDL partiküllerinde potansiyel aterosjenik değişiklikler oluşmaktadır. Tip I diyabet hastalarının hepsinde mikroalbuminüri ve böbrek hastalığı varlığında bazal LDL-K konsantrasyonuna bakılmaksızın ilk seçenek olarak statinlerle (eninde sonunda ilaç kombinasyonlarıyla) LDL-K'nin (en azından %30 oranında) düşürülmesi önerilmektedir.

Diyabette dislipidemi tedavisine ilişkin öneriler Tablo 25'te gösterilmektedir.

Tablo 25 Diyabette dislipidemi tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Tip I diyabet hastalarının hepsinde, mikroalbuminüri ve böbrek hastalığı varlığında, başlangıçtaki LDL-K konsantrasyonuna bakılmaksızın ilk seçim (eninde sonunda ilaç kombinasyonu) olarak statinlerle LDL-K'nin en azından %30 oranında düşürülmesi önerilir.	I	C	
Tip 2 diyabetli KVH veya KBH'si olan veya KVH olmaksızın 40 yaş üstünde bir veya birden fazla KVH risk faktörü veya hedef organ hasarı belirteci saptanmış kişilerde LDL-K'nin 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) altına düşürülmesi önerilir. İkincil hedefler HDL-K dışı kolesterol ve apo B için sırasıyla $< 2,6$ mmol/L (100 mg/dL) ve < 80 mg/dL şeklindedir.	I	B	15,16
Tüm tip 2 diyabetiklerde tedavinin birinci hedefi LDL-K $< 2,5$ mmol/L (≤ 100 mg/dL) altına indirilmesidir. İkincil hedefler ise HDL-K dışı kolesterol $< 3,3$ mmol/L (130 mg/dL) ve apo B < 100 mg/dL'dir.	I	B	15,16

^aÖneri sınıfı

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar

Apo = apolipoprotein; KBH = kronik böbrek hastalığı;

KVH = kardiyovasküler hastalık; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

10.6 Akut koroner sendrom hastalarıyla perkütan koroner girişim geçiren hastalar

Yakın zamanda AKS geçirmiş hastaların ilerde kalp-damar olayları geçirme riski yüksektir. Bu hastalar da, yaşam tarzı adaptasyonları, risk faktörlerinin tedavisi ve belli bazı altgruplarda kalbi koruyucu ilaçların kullanılmasını içeren kapsamlı global risk tedavisi stratejisi kapsamında ele alınmalıdır. İdeal olarak multidisipliner bir kardiyak

rehabilitasyon programına katılım yoluyla bu durum iyice koordine edilebilir.

Akut koroner sendromda spesifik dislipidemi tedavisi sorunları

Spesifik çalışmalarından^{23,30,35} ve bir metaanalizden elde edilen veriler erken dönemde acilen ve yoğun statin tedavisinin rutin olarak kullanılmasını desteklemektedir. O halde, ilk AKS atağı için hastaneye yatırıldıktan sonraki ilk 1-4 gün içinde yüksek dozda statin tedavisini önermekteyiz. Başlangıçta LDL-K değerleri bilindiğinde doz 1.8 mmol/L (\approx 70 mg/dL)'den düşük LDL-K düzeylerini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Yüksek dozda statinle yan etki riski artan hastalarda (örn: yaşlılarda, karaciğer, böbrek bozukluğu olanlarda, eşlik eden temel tedaviyle etkileşim potansiyeli taşıyanlar) daha düşük yoğunlukta statin tedavisinin uygulanması önerilmektedir. Hedeflenen düzeylere ulaşıp ulaşılmadığını, ilaç emniyeti sorunlarını belirlemek için lipitler AKS'den 4-6 hafta sonra yeniden değerlendirilmelidir. Ardından statin dozu bu bilgilere göre yeniden ayarlanabilir.

Bir çalışma, ya balık yağı alımını artırarak ya da yüksek derecede saflaştırılmış n-3 asidi etil ester içeren ilaçların alımıyla n-3 çoklu doymamış yağ asitleri tüketiminin miyokart enfarktüsünden kurtulanlarda ölüm oranlarını azalttığını göstermiştir.⁹² GISSI-P çalışması ardından yapılan bir metaanaliz, ölüm riski yüksek sol ventrikül işlev bozukluğu hastalarının miyokart enfarktüsü sonrası yüksek derecede saflaştırılmış n-3 katkısından özellikle yarar sağladıklarını göstermiştir. Ancak bu yarar n-3 katkılarının antipidemik etkilerinden çok başlıca antiaritmik etkileriyle ilişkilendirilebilir.

Perkütan koroner girişim geçiren hastalarda dislipidemi tedavisi

Perkütan koroner girişimden önce kısa süreli atorvastatin tedavisi, daha önce statin kullanmamış, hem kararlı anjina hem de AKS'li olan hastalarda PKG sırasında miyokart enfarktüsünün yayılmasını kısıtlamaktadır. Yakın zamanda ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty [Anjiyoplasti sırasında miyokart hasarını azaltmak için atorvastatin]) çalışması¹⁷⁹ yüksek doz atorvastatinle yeniden yükleme yapmanın, kararlı anjina veya düşük-orta derecede riskli AKS için kronik statin tedavisi gören hastalarda bile PKG ile ilişkili miyokart enfarktüsünün sıklığını azalttığını göstermiştir. O halde kronik tedavi görenlerde bile PKG'den kısa bir süre önce rutin olarak yüksek yoğunlukta statinle yeniden yükleme stratejisi düşünülebilir (sınıf IIb B¹⁷⁹).

10.7 Kalp yetersizliği ve kalp kapağı hastalıkları

Koroner arter hastalarında kalp yetersizliği olayının engellenmesi

Sağlıklı kişilere göre kalp yetersizliğinin (KY) mortalite ve morbidite riski 3-4 kat artmaktadır. RKÇ'lerden elde edilen toplu sonuçlar statin tedavisiyle kolesterolde sağlanan düşüşün KAH hastalarında rastlantısal KY olaylarını %9-45 oranında azalttığını düşündürmüştür.^{22,180}

Beş önemli prospektif RKÇ yoğun ve daha az yoğun tedavi rejimlerini karşılaştırmıştır. Daha yoğun yaklaşım, daha önce KY geçirmemiş akut ve stabil KAH'lı olanlarda KY nedenli hastaneye yatışların görülme sıklığını ortalama %27 (P <0.0001) oranında azaltmıştır. Bu durum göreceli olarak daha yoğun statin tedavisinin, KY olayını engellemede daha az yoğun statin tedavisine göre daha etkili olduğunu göstermiştir.^{23,26,181-183} Ancak iskemik tipte olmayan

kardiyomiyopati hastalarında statinlerin KY'yi engelleyebildiğine ilişkin hiçbir kanıt yoktur.

Kronik kalp yetersizliği

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda TK ve LDL-K düzeyleri sağlıklı kişilere göre daha düşüktür. Kalp yetersizliği olmayan hastalara göre düşük TK kötü bir sonlanım anlamına gelmektedir. Kontrol grupsuz gözlemsel çalışmalar KY çalışmalarında statin kullananlarda olumlu etkiler sağlandığını göstermiş olmalarına rağmen RKÇ'ler bu fikri desteklememektedir. Gözlem çalışmaları komplike edici faktörlere maruz kaldığından hafif -orta derecede KY olan hastalarda statin tedavisine başlanmamalıdır [New York Kalp Derneği [New York Heart Association, NYHA sınıflandırmasına göre III-IV Kategori]].^{36,39} Ancak bir kez KY oluştuktan sonra statin tedavisinin hastalara zarar verdiğine ilişkin hiçbir kanıt yoktur. Semptomatik KY hastalarında yürütülmüş olan CORONA (The Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure [Kalp yetersizliğinde Çok Uluslu, Kontrollü Rosuvastatin çalışması]) ve GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Effect of Rosuvastatin [Miyokart enfarktüsünde sağıkalım -İtalyan Çalışma Grubu-Kronik Kalp Yetersizlikli Hastalarda Rosuvastatinin etkisi] çalışmaları, LDL-K ve hs-CRP düzeylerinde belirgin azalmaya rağmen kalp-damar olaylarından ölüm oranları, miyokart enfarktüsü ve inme oranlarında yararlı etkiler sağlandığını göstermemiştir.^{36,39}

Bir RKÇ, n-3 çoklu doymamış yağ asidinin birincil son noktalar üzerine (herhangi bir nedenden ölüm ve KY için hastaneye yatış) küçük çaplı, ancak anlamlı bir etki gösterdiğini belirtmiştir.¹⁸⁴ Randomize edilmiş gruplar arasında başlangıçtaki dengesizliklere göre düzenlemeler yapıldıktan sonra bu etki anlamlı hale gelmiştir.

Kalp kapağı hastalığı

Aort darlığıyla LDL-K ve Lp(a), kalp-damar olayları ve ilişkin ölüm oranları riskinde artış arasında bir bağlantı mevcuttur. Ayrıca, kolesterolle biyolojik malzemenin yapıyı yapay kalp kapaklarının kalsifikasyonu arasında ilişki olduğunu düşündürdüren kanıtlar mevcuttur. Erken dönem gözlemsel kontrol grupsuz çalışmalar aort darlığı gelişmesini yavaşlatmada agresif lipit düşürücü tedavinin yararlı etkilerini göstermektedir. Bu tespit güncel bir RKÇ'de doğrulanmamış olmasına rağmen KAH önemli ölçüde azalmıştır.³⁸

SEAS çalışması hafif -orta derecede, belirti vermeyen 1873 aort darlığı hastasını tek başına 40 mg simvastatin veya 40 mg simvastatin -10 mg ezetemib kombinasyonuna randomize etmiştir. LDL-K'de belirgin (%61) düşüşe rağmen iki tedavi grubunda aort darlığı benzer oranlarda ilerlemiştir.³⁸ İskemik olaylar %21 oranında azalmıştır. Bir küçük çaplı gözlem çalışması biyolojik malzemenin yapıyı yapay kalp kapakları olan hastalarda statin tedavisinin yararlı olduğunu düşündürmüştür.¹⁸⁵

Tablo 26 kalp yetersizliği veya kalp kapağı hastalıklarında dislipidemi tedavisine ilişkin önerileri sıralamaktadır.

10.8 Otoimmün hastalıklar

Romatoit artrit, SLE, psoriasis ve antifosfolipit sendrom gibi otoimmün hastalıklar toplum geneline göre aterosklerozun şiddetlenmesine, sonuçta kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

Bağışıklık sisteminin aterosklerozun patogenezinde rol oynadığına inanılmaktadır. Bağışıklama yanıtının iltihaplanmalara yönelik bileşenleriyle otoimmün öğeleri (örn: otoantikorlar, otoantijenler ve otoreaktif lenfositler) bu süreçlere katılmaktadır. Bu hastalıklar enflamatuar vaskülit ve endotel işlev bozukluğuyla tanımlanırlar.

Tablo 26 KY ve kalp kapağı hastalıklarında dislipidemilerin tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
KY hastalarında (NYHA sınıf II-IV) optimal tedaviye n-3 ÇDYA'ların (1g/gün) eklenmesi önerilebilir	IIb	B	184
Orta-ciddi derecede KY hastalarında (NYHA sınıf III-IV) statinlerle birlikte kolesterol düşürücü tedavi gerekli değildir.	III	A	36,39
KAH olmaksızın yalnızca kalp kapağı hastalığı olanlarda lipit düşürücü tedavi gerekli değildir.	III	B	38

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.

KKH = koroner kalp hastalığı; KY = kalp yetersizliği; NYHA = New York Kalp Derneği; ÇDYA = çoklu doymamış yağ asidi.

Tablo 27 Otoimmün hastalıklarda dislipidemi tedavisine ilişkin önerileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Henüz otoimmün hastalıklarda koruyucu tedavi amacıyla lipit düşürücü ilaçların kullanım endikasyonu yoktur.	III	C

^aÖneri sınıfı^bKanıt düzeyi.

Tablo 27 otoimmün hastalıklarda dislipidemi tedavisine ilişkin önerileri sıralamaktadır.

10.9 Böbrek hastalığı

Kronik böbrek hastalığının (KBH), özellikle hafif-orta derecede KBH'nin prevalansı dünya ölçeğinde hızla yükselmektedir. Azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KDH ile ilişkilidir.¹⁸⁹ Avrupa'da yürütülmüş güncel bir taramada toplum geneline göre diyalize başlayan hastalarda standardize edilmiş KDH'den ölüm oranı 1000 kişi-yılda 38 kişi daha yüksekti (%95GA 37.2-39.0).¹⁹⁰

Kronik böbrek hastalığında lipoprotein profili

Son dönem böbrek hastalığında (SDBH) lipit profili, azalan GFH ile paralel olarak hem nitelik hem de nicelik olarak bozukluklar göstermektedir. Dislipidemilerde tipik olarak TG'de yükselmeler ve HDL-K'de düşüşler görülür. KBH'nin 1.-2. evresinde ise TK ve LDL-K'deki değişiklikler o kadar belirgin değildir. Lipit metabolizmasını düzenleyici enzimler ve proteinlerdeki değişikliklere bağlı olarak trigliseritlerden zengin lipoproteinlerin (TZL'ler) hem üretim

hem de atılımında bozulma TG düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. Sonuçta HDL-K dışı kolesterol ve apo B düzeyleri belirgin derecede yükselir. LDL alt sınıflarında aşırı sayıda küçük yoğun LDL partiküllerine doğru bir kayış olduğu görülür. SDBH olanlarda LDL'nin katabolizma hızı belirgin derecede uzamış, sonuçta hem TK hem de LDL-K düzeyleri yükselmiştir. Plazma Lp (a) düzeyleri de dolaşımında bu partiküllerin uzun süreli kalmasına bağlı olarak yükselmeye başlamaktadır. Toparlarsak, evre 3-5 KBH olanlarda karma dislipidemi mevcut olup lipoproteinlerin hepsinde olumsuz değişikliklerle birlikte lipit profili son derece yüksek aterosjenik potansiyele sahiptir.

Kronik böbrek hastalarında dislipidemi tedavisine ilişkin kanıtları

Statin çalışmaları ardından yapılan analizlerden elde edilen veriler statin tedavisinin evre 2-3 kronik böbrek hastalarında KDH sonuçları üzerine yararlı etkilerinin kanıtlarını sunmaktadır. PPP (The Pravastatin Pooling Project [Ortak Pravastatin Projesi]) ortalama 64 ay takip edilmiş 19 737 kişiyi kapsamıştır.¹⁹¹ Hem KBH'si hem de diyabeti olan kişilerde en üst düzeyde yarar sağlanmıştır. Herhangi bir nedene bağlı ölüm riski oranlarında anlamlı bir düşüş sağlanmış olması kayda değer (göreceli risk 0.81, %95 GA 0.73-0.89). HPS (Heart Protection Study [Kalbi Koruma Çalışması]) çalışmasında kohortun tamamına (%5,4) göre hafif KBH'si olan bir altgrupta mutlak risk %11 oranında azalmıştır.¹⁹²

Kronik böbrek hastalığı ilerlemiş (evre 4-5) diyaliz tedavisi gören hastaların sonuçları o kadar belirgin değildir. İki gözlemsel çalışma hemodiyaliz görenlerde statin kullanımının yararlarını bildirmiştir. Ancak hemodiyalizdeki 1200 diyabetliyi içeren kohortta gerçekleştirilmiş 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse studie [Alman Diyabet-Diyaliz çalışması]) çalışmalarında atorvastatin KDH'nin birincil bileşik sonnoktası üzerine olumlu etkiler gösterememiştir. Hemodiyaliz gören 2776 hastayı kapsayan AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events [Düzenli hemodiyaliz [Tedavisi gören Deneklerde Rosuvastatin Kullanımını Sağkalım ve Kalp-damar olayları açısından Değerlendirme çalışması]) rosuvastatinin beklendiği gibi LDL-K'yi düşürdüğünü, bileşik KDH sonnoktasını hiçbir şekilde anlamlı olarak etkilemediğini göstermektedir. Bu olumsuz sonuçlar, kötü sonlanımları olan çok yüksek riskli kişilerde statinlerin yararlarını sorgulamaktadır. SHARP çalışması yaklaşık 9500 yüksek riskli kronik böbrek hastasındaki sonuçları bildirmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında ezetimib ile birlikte simvastatin alanlarda başlıca aterosklerotik olaylar %17 (P = 0.0022) ve başlıca damar hastalıkları ise %15,3 (P = 0.0012) oranında azalmıştır.¹¹¹ Diyaliz tedavisi gören ve görmeyen denekler arasında hiçbir önemli farklılık olmadığı gibi plasebo ile diyaliz görenler için de bu tespit geçerliydi.

Kronik böbrek hastalarında tedavi hedefleri

KBH, KAH için risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Bu durum LDL-K'yi düşürmeyi tedavinin birincil hedefi haline getirmiştir. Karma dislipidemi tedavisinde ikinci olarak HDL-K dışı kolesterol hedeflenmelidir. Tedavi algoritması GFH'ye dayanmalıdır. Başlıca karaciğerden atılan ilaçlar (fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin ve ezetimib gibi) tercih edilmelidir. Sitokrom P3A4 ile metabolize olan statinler ilaç etkileşimleri nedeniyle olumsuz etkilere yol açabildiğinden özellikle ihtiyatlı kullanılmalıdır.

Tablo 28 orta derecede-ağır kronik böbrek hastalarında lipit düşürücü ilaçlara ilişkin önerileri sıralamaktadır.

Tablo 28 Orta-ağır derecede kronik böbrek hastalığı (evre 2-4,GFH 15-89 mL/dk/1.73 m²) olanlar için kullanılan lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler.

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
KBH, KAH için risk eşdeğeri kabul edilmektedir. Bu hastalarda tedavinin birincil hedefi olarak LDL-K'nin düşürülmesi önerilir.	I	A	189,190
KBH hastalarında KVH riskini azalttığından bu hastalarda LDL-K'nin düşürülmesi önerilmektedir.	IIa	B	111,193
Böbreklerde işlev kaybını ılımlı ölçüde yavaşlatmak ve böylece diyaliz gerektiren SDBH'nin gelişmesine karşı böbrekleri korumak için statinlerin kullanılması önerilmektedir.	IIa	C	-
Statinler patolojik proteinüri (>300 mg/gün) iyileştirici etkiler gösterdiğinden evre 2-4 KBH'de kullanılmaları düşünülmelidir.	IIa	B	194
Orta-ağır derecede KBH'de tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte LDL-K (<1,8 mmol/L [\leq 70 mg/dL]) hedefine ulaşmak üzere statinlerin kullanılması düşünülmelidir.	IIa	C	-

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar

KAH = koroner atardamar hastalığı; KBH = kronik böbrek hastalığı; SDBH = son dönem böbrek hastalığı; GFH = glomerüler filtrasyon hızı; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Böbrek yetmezliğinde lipit tedavisi (5. evre; glomerüler filtrasyon hızı <15 mL/dk/1.73 m²)

Böbrekler yoluyla eliminasyonun kısıtlı olduğu hastalarda statinlerin düşük dozlarda kullanılması gerekir. Başka bir seçenek de TG'yi düşürmek için n-3 yağ asitlerinin kullanılmasıdır.

Kronik böbrek hastalarında lipit tedavisinin güvenliliği

Evre 1-2 kronik böbrek hastalarında ortalama statin dozları genellikle iyi tolere edilmektedir. İleri evre KBH 'de (evre 3-5) genellikle dozla ve bileşimin kanda yüksek konsantrasyonlara çıkmasıyla ilişkili ters etkiler nedeniyle ilaç emniyeti ve doz ayarlanması önemli hale gelmektedir. Böbreklerden minimal miktarlarda atılan statinler (atorvastatin, fluvastatin ve pitavastatin) tercih edilmelidir.

Giderek artan kanıtlar fibratların her ikisi de KDH'nin belirlenmiş risk faktörlerinden olan serum kreatinin ve homosistein düzeylerini artırdığını göstermektedir. Gemfibrozilden ziyade fenofibrat daha çok etkilidir. Fibratlar idrardan kreatinin atılımını etkilemediğinden kreatinin yükselmesi klinik pratikte bir sorun olarak GFH'nin hesaplanmasını engellemektedir. Fenofibrat ayrıca diyalize edilemediğinden GFH'si 50 mL/dk/1.73 m²'den düşük hastalarda kullanı-

mamalıdır. Gemfibrozil dozunun ise GFH'si 60 mL/ml/1.73 m²'den düşük hastalarda azaltılması, GFH, 15 mL/dk/1.73 m²'den düşükse ilacın kesilmesi önerilir.

Yakın zamanda piyasaya çıkan ticari n-3 yağ asidi preparatları karma dislipidemi olanlarda TG 'yi düşürme seçeneği sunmaktadır.

10.10 Transplantasyon hastaları

Solid organ nakli yapılan hastalarda sıklıkla lipit anormallikleri görülmektedir. Bu dislipidemi ateroskleroz hastalığının gelişmesi ve nakledilen organın atardamarlarında bozulmaya sonuçta önemli damar hastalıklarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır.

Bu hastalarda sıklıkla diyabet, obezite, MetS ve KBH dislipidemiye neden olmaktadır.

Bağıışıklık sistemini baskılayan ilaç rejimleri de lipit metabolizması üzerine önemli olumsuz etkiler göstermektedir. Glikokortikoid tedavisi kilo almına neden olmakta, insüline direnci alevlendirerek TK, VLDL ve TG düzeylerinde, LDL partiküllerinin boyutları ve dansitesinde artışa yol açmaktadır. Kalsinörin inhibitörleri hepatik lipazın aktivitesini artırmakta, LPL düzeylerini düşürmekte aterosjenik lipoproteinlerin atılımını kısıtlamaktadır. Takrolimus göre siklosporinle lipit profilleri üzerine daha büyük ölçüde olumsuz etkiler görülmektedir. Takrolimusun yapısal açıdan benzeri olan sirolimus, bu ilacı alanların hemen hemen yarısında dislipidemiye neden olmaktadır. KDH riski artmış hastalar gibi bu hastalara da sağlıklı yaşam tarzı öneriler bulunmalıdır. Toplum genelinde olduğu gibi statinler transplant hastalarının lipitleri üzerine benzer etkiler göstermektedir. Randomize çalışmalardan elde edilen veriler kalp¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ veya böbrek¹⁹⁸ nakledilmiş hastalarda statinlerin sonuçları iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermiş olmasına rağmen elimizde bol miktarda sonuç verisi yoktur. Güncel bir sistematik derleme böbrek nakli hastalarında statinlerle KDH olayları ve ölüm oranlarında güçlü bir düşüş eğiliminin varlığını göstermiştir.¹⁹⁸

Sitokrom 3A4 ile metabolize olan, özellikle sistemik statin maruziyetini ve miyopati riskini artırabilen siklosporinle oluşan birkaç potansiyel ilaç etkileşimi de göz önüne alınmalıdır. Fluvastatin, pravastatin, pitavastatin ve rosuvastatinin etkileşim potansiyeli daha düşüktür.¹⁹⁷ Takrolimus da sitokrom P3A4 tarafından metabolize olmasına rağmen siklosporine göre statinlerle zararlı etkileşimlerde bulunma potansiyelinin daha düşük olduğu görülmektedir. Mümkünse sitokrom 3A4 aktivitesini etkileyen ilaçlardan kaçınılmalı, hem kalsinörin inhibitörleri hem de statinleri alan hastalarda son derece dikkatle kullanılmalıdır.

Transplant hastalarında lipit düşürücü ilk seçenek olarak statinler önerilmektedir. Düşük dozlarda başlanmalı dikkatlice daha yüksek dozlara doğru çıkılmalı, olası ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Siklosporin alanlarda düşük doz statinle (pravastatin veya fluvastatin) tedaviye başlanması önerilir.

Statinleri kullanamayan, LDL-K düzeyleri yükselmiş dislipidemi hastaları için bir seçenek olarak ezetimib düşünülebilir.¹⁹⁹ Ayrıca TG'yi düşürmek ve HDL-K düzeyini yükseltmek için nikotinik asit kullanımı akla gelebilir. Genellikle ikinci seçenek için saklanması gereken bu ilaç hakkında herhangi bir sonuç verisi yoktur. Siklosporin düzeylerini düşürebildikleri ve miyopatiye neden olabildikleri için fibratları dikkatle kullanmak gerekir. Statinle birlikte fibrat kullanılması planlanıyorsa son derece dikkatli olunması gerekir. Tek başına kolestimamin etkili olmadığı gibi bağıışıklık sistemini baskılayan

Tablo 29 Transplant hastalarında dislipidemi tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Transplant hastalarında genel kapsamlı KV risk yönetimi stratejileri öncelik taşır.	I	C	-
Transplant hastalarında ilk basamak tedavi olarak statinler tercih edilmelidir. Tedaviye düşük dozlarda başlanmalı, doz dikkatle üst düzeylere doğru ayarlanmalıdır. Özellikle siklosporin kullananlarda diğer ilaçlarla olası ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.	IIa	B	197
Statinleri tolere edemeyenlerde veya önemli dislipidemi olup statini en yüksek dozda tolere etmesine rağmen yüksek rezidüel riski olanlarda alternatif veya ek tedavi düşünülebilir. Başlıca anormalliğin yükselmiş LDL-K olduğu hastalarda ezetimib, başlıca bozukluğun ya hipertrigliseridemi ya da düşük HDL-K olduğu hastalarda ise fibratlar veya nikotinik asidin kullanılması akla gelebilir.	IIb	C	-

^aÖneri sınıfı^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar

KV = kardiyovasküler; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

ilaçların emilimini azaltma potansiyeline sahiptir. İlaçların ayrı ayrı uygulanması bu riski minimal düzeye indirmektedir.

Tablo 29 transplant hastalarında dislipidemi tedavisine ilişkin önerileri sıralamaktadır.

10.11 Periferik atardamar hastalığı

PAH aterosklerozun sık görülen bir belirtisi olup karotis, aort, alt ekstremiteler atardamarları, nadiren böbrek ve mezenterik atardamarları etkileyebilir. PAH hastalarında koroner olayların riski artmıştır. Periferik atardamarlarda ateroskleroz varlığı miyokart enfarktüsü ve kardiyovasküler hastalıklardan ölüm için bir bağımsız bir risk faktörüdür.^{200,201} Yüksek KV riski PAH'ın "risk eşdeğeri durumlar" listesine dahil edilmesine yol açmış olup ikincil korunmaya yönelik tedavi stratejilerinin uygulanması gerekir. Ancak, yüksek KV morbidite ve mortalite riskine rağmen PAH'ı olanlar koroner atardamar hastalarına göre genellikle yeterince tedavi edilmemektedir.²⁰⁰

Alt ekstremitelerde tıkaçıcı atardamar hastalığı

Kolesterol düşürücü tedavi iskemik KV olayların, klodikasyonun kötüleşmesi riskini azaltmakta ve yürüme performansını iyileştirmektedir.

Güncel bir sistematik derleme kardiyak olaylar açısından kolesterol düzeyleri normal veya yükselmiş >10.000 hastayı kapsayan 18 çalışmayı incelemiş, lipit düşürücü tedavinin alt ekstremitelerde aterosklerozu olanlarda toplam KV olaylarını %20 oranında azaltmış, herhangi bir nedene bağlı ölüm oranlarında anlamlı olmayan %14 düşüş sağladığını göstermiştir.

Karotis atardamarı hastalığı

Birkaç çalışma lipit düşürücü tedavinin karotis intima-mediasının giderek daha fazla kalınlaşması (KİMK) ve KV olaylarının engellenmesi üzerine yararlı etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. On çalışma ve 3443 hastayı kapsayan bir metaanaliz²⁰³ plaseboyla karşılaştırıldığında statinle tedavi edilen hastalarda karotis aterosklerozu seyrinin anlamlı derecede yavaşladığını ve daha yakın zamanlı bir sistematik derleme statin tedavisinden sonra KİMK'de anlamlı bir gerilerme olduğunu bildirmiştir.²⁰⁴ Amarenco ve ark. 90.000 hastayı kapsayan RKÇ'lerin analizinde farklı popülasyonlarda tüm inme olaylarının görülme sıklığında statin tedavisinin %21 oranında düşüş sağladığını, LDL-K'deki azalmayla KİMK'deki azalma arasında güçlü bir korelasyon olduğunu LDL-K'de her %10'luk düşüşün KİMK'de yılda %0.73'lük azalmaya tekabül ettiğini bildirmiştir.²⁰⁵ Yine güncel çalışmalar nikotinik asidin, statinlerin koruyucu etkisine katkıda bulunabildiğini düşündürmektedir.¹³¹

Lipit düşürücü tedavilerin, karotisin aterosklerotik hastalığı için çalışmaya alınan ve daha önce KV olayları geçirmemiş hastalarda KV olaylarının görülme sıklığını azaltıp azaltmadığını değerlendiren güncel randomize kontrollü herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Retina atardamarı aterosklerozu

Retina atardamarlarındaki aterosklerotik değişiklikler TK, LDL-K, TG ve apo B düzeyleriyle korelasyon göstermektedir. Ancak lipit düşürücü tedavilerin bu değişikliklerin sıklığını azaltıp azaltmadığını değerlendiren herhangi bir çalışma yoktur.²⁰⁶

Abdominal aort anevrizması olan hastalarda ikincil korunma

Abdominal aort anevrizmasının varlığı zaten bir risk eşdeğeri olmakla birlikte bu hastalarda KV risk azaltımıyla ilişkili halen klinik çalışmalar yapılmamıştır. Geriye dönük randomize olmayan çalışmaların iki sistematik derlemesi^{204,207} bu hastalarda statin tedavisinin perioperatif KV morbidite ve mortalitesini azalttığına ilişkin güncel kanıtların kesin olmadığını bildirmiştir. Plaseboyla 20 mg atorvastatini karşılaştıran bir RKÇ'de abdominal aort onarımı dahil kalp dışı damar cerrahisi geçiren 100 hastada kalp hastalığı nedeniyle ölüm, miyokart enfarktüsü, inme ve kararsız anjinaldan ibaret bileşik sonnoktanın azaldığını göstermiştir.²⁰⁸ Damar cerrahisi geçiren 497 hastada yapılan başka bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada perioperatif fluvastatin tedavisi (80 mg/gün) postoperatif kardiyak sonuçlarda iyileşmeyle ilişkilendirilmiştir.²⁰⁹ Renovasküler aterosklerozu olan hastalarda hiçbir zaman lipit düşürücü tedavi test edilmemiştir. Ancak, klinik çalışmalar olmamasına rağmen aort aterosklerozu hastalarında statin tedavisi düşünülmelidir.

Tablo 30'da PAH olanlarda lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler sıralanmaktadır.

Tablo 30 Periferik atardamar hastalığı olanlarda lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
PAH yüksek riskli bir hastalık olup bu hastalarda lipit düşürücü tedavi (çoğu kez statinler) önerilmektedir.	I	A	202
Karotis aterosklerozunun ilerlemesini önlemek için statin tedavisi önerilir.	I	A	203,204
Aort anevrizmasının ilerlemesini önlemek için statin tedavisi önerilir.	I	C	-

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.

PAH = periferik atardamar hastalığı.

Tablo 31 İnmeden birincil ve ikincil korunma için kullanılan lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Genel risk düzeyi yüksek hastalarda belirlenmiş tedavi hedeflerine ulaşmak için statin tedavisi önerilir.	I	A	210, 211
KVH'nin diğer belirtileri olan hastalarda statin tedavisi önerilir.	I	A	210
Kardiyoembolik olmayan iskemik inme veya GIA geçirmiş hastalar için statin tedavisi önerilir.	I	A	34, 210

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.

KVH = kardiyovasküler hastalık; GIA = geçici iskemik atak.

10.12 İnme

İnmenin kardiyak tromboemboli (sıklıkla atriyal fibrilasyon), karotis atardamarı ve proksimal aort aterosklerozu ve tromboembolisi, küçük damarlarda serebrovasküler hastalık ve kafa içi kanama (intraserbral ve subaraknoit kanama) gibi farklı nedenleri vardır. Belli bir etiyolojiye göre inmenin patogeneğinde dislipidemiler değişken bir rol oynayabilmektedir. Dislipidemi ile iskemik inme ve geçici iskemik atak (GIA) gibi aterosklerotik olaylar arasındaki ilişki iyice bilinmekle birlikte dislipidemiyle diğer inme tipleri arasındaki ilişki olup olmadığı belli değildir.

Birincil korunma

LDL-K veya arteriyel hipertansiyon gibi başka KV risk faktörleri nedeniyle yüksek bir KDH riski olan erişkinlerde kolesterol düşürücü tedavinin kullanılması inme ve GIA riskini azaltmaktadır.^{26,30,33,210,211} Statinlerle yoğun lipit düşürücü tedavi daha az yoğun rejimlere göre daha düşük inme riskiyle ilişkilendirilmektedir.²¹⁰

İnmeden birincil korunma, aterosklerotik hastalığı belirlenmiş hastaların tümüyle birlikte KDH geliştirme riski yüksek hastalarda statinlerle tedaviye başlama endikasyonunu pekiştirir. *Tablo 3*'te verilen önerilerle uyum içinde iskemik inme ve diğer KV olayları riskini azaltmak için statin tedavisi düşünülmelidir.^{28,32,37} İnmeden birincil korunmada lipit düşürücü tedavilerin değeri belli değildir.

İkincil korunma

İnme veya GIA,³⁴ sonrasında hastalar yalnızca yinelenen serebrovasküler olaylar değil aynı zamanda miyokart enfarktüsü dahil başka önemli KV olayların da riski altındadır. Statinlerle ikincil koruyucu tedavi, inme, miyokart enfarktüsü ve damar hastalıklarından ölüm riskini azaltmaktadır. Ancak, inmenin etiyolojisi statinlere yanıtı etkileyebildiği gibi serebrovasküler olayların altında ateroskleroz kanıtları bulunan hastaların en üst düzeyde yarar sağladığı görünmektedir.

birlikte özellikle aterosklerotik hastalık kanıtı olmayan hemorajik inme hastaları için yararlı değil, aksine zararlı olabilirler.²¹⁰

Güncel bir metaanaliz, inmeden korunma açısından nikotinik asidin yalnız başına veya statinlerle kombinasyon halinde ek yararlar sağlayabildiğini düşündürmektedir.¹³³

Tablo 31 inmeden birincil ve ikincil korunmada lipit düşürücü ilaçlara ilişkin önerileri sıralamaktadır.

10.13 İnsan immün yetersizlik virüsü enfeksiyonu taşıyan hastalar

İnsan immün yetersizlik virüsüyle (HIV) enfeksiyon kapmış hastalarda sıklıkla TK, LDL-K ve HDL-K azalmış, TG ise yükselmiştir. Yüksek derecede etkin antiretroviral tedavi (HAART) LDL-K ve TG düzeylerinin yükselmesine ve küçük yoğun LDL partiküllerinin ön plana çıkmasına neden olarak HIV negatif kişilere kıyasla bu hastalarda KAH riskini iki katına çıkarır.²¹² Bu antiretroviral tedavi kan basıncı ve insüline direnci de artırdığı için KAH riskini de artırabilmektedir. Lipoprotein metabolizması nükleozit tersinir transkriptaz inhibitörlerinden daha düşük ölçekte etkilenmektedir. Proteaz inhibitörleri de dahil olmak üzere bu yüksek derecede etkin antiretroviral tedavi dislipidemik ve çok sigara içen genç erkeklerde KAH ile ilişkili olayların ortaya çıkma sürecini hızlandırabilmektedir.

Diyetel değişiklikler ve düzenli fiziksel aktiviteyle birlikte başka bir yüksek derecede etkin antiretroviral tedaviye geçiş dislipidemi tedavisinde yararlı olabilirse de hastaların çoğu hedeflenen lipit düzeylerine ulaşmak için yine de farmakolojik tedaviye gerek duymaktadır. Lipit düşürücü ilaçların antiretroviral tedaviyle potansiyel etkileşimleri ilaç emniyeti açısından kaygı nedenidir. Ancak önemli bir toksisite gözlenmediği gibi LDL-K artışı halinde statinler tercih edilmektedir. HTG yükselmişse fibratlar yazılabilir. Kalp nakil hastalarında ise fibratlar tercih edilir. Farklı ticari statin preparatları

Tablo 32 HIV hastalarında lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Dislipidemik HIV hastalarında çoğu statinler olmak üzere, yüksek riskli kişiler için tanımlanan LDL-K hedefine ulaşma amacıyla lipit düşürücü tedavi düşünülmelidir.	IIa	C

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.

HIV = insan immün yetersizlik virüsü; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

yüksek derecede etkili antiretroviral tedaviyle farklı etkileşimler gösterebilmektedir. Avrupa AIDS Klinik Derneğine (European AIDS Clinical Society) göre antiretroviral tedaviye dayalı ritonavir destekli proteaz inhibitörü alanlarda simvastatin kontrendikedir.²¹⁴ Rosuvastatinle lopinavir/ritonavir kombinasyonunu kullanırken dikkatli olunmalıdır.²¹⁵ Statin tedavisini tolere edemeyen hastalar için ezetimib bir alternatif oluşturabilmektedir.²¹⁶ TG'yi yükselttiklerinden safra asidi sekestranları önerilmemektedir. Bu ilaçların antiretroviral ilaçların emilimleri üzerine etkileri araştırılmamıştır.

Dislipidemik HIV enfeksiyonuna yakalanmış hastalarda KV olaylar üzerine statinler, ezetimib, nikotinik asit veya fibratların etkilerine ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır.

HIV hastalarında lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler Tablo 32'de sunulmaktadır.

II. Lipit düşürücü ilaç tedavisi altında olan hastalarda lipitler ve enzimlerin izlenmesi

Tedavi altındaki hastaların izlemi için hangi testlerin yapılması gerektiğine ilişkin kısıtlı sayıda kanıt bulunmaktadır. Olası toksisite testleri (örn. ALT ve CK) için de kısıtlı sayıda veri olduğu görülmektedir. Öneriler kanıtlara dayalı kılavuzlardan çok uzlaşya da-yanmaktadır.

Statinlere başladıktan veya dozu artırdıktan 6-8 hafta sonra tedaviye yanıt değerlendirilebilir. Fibratlara ve yaşam tarzı değişikliklere yanıt için daha uzun süre beklenebilir. Daha sonra standart uygulama olarak 6-12 ayda bir hasta kontrol edilir. Ancak bu izlem aralıkları kesin değildir. En azından TK değerlendirilmelidir. Ancak, HDL-K, TG ve LDL-K'yi de içeren tam bir lipit profili incelendiğinde daha iyi tedavi kararları verilecektir. Epidemiyolojik çalışmalar HDL-dışı kolesterol ve apo B ölçümlerinin klinik sonuçlarla orta derecede daha iyi bir korelasyonu olduğunu göstermiştir, ancak rutin klinik ortamlarda kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur.

Başka bir konu da çok çeşitli çalışmalarda saptandığı gibi insanların sağlıklarını olumlu etkileyen düzenli lipit düzeyleri izleminin hastanın yaşam tarzı değişiklikleri veya ilaç rejimlerine etkisidir.²¹⁷ Yalnızca izlem sürecinin mi yoksa eğitim, düzenli iletişim ve uyum değerlendirmeleri kombinasyonunun mu bu hedefleri sağlamada kritik önem taşıdığı açıklığa kavuşmamıştır.

Tablo 33 Lipit düşürücü ilaç tedavisindeki hastalarda lipitler ve enzimlerin izlemine ilişkin önerilerin özeti

Lipitlerin ölçülmesi
<p>Lipitler ne sıklıkla ölçülmelidir ?</p> <ul style="list-style-type: none"> Lipit düşürücü tedaviye başlamadan önce 1-12 hafta ara ile en az 2 ölçüm yapılmalıdır (AKS gibi acil ilaç tedavisinin gerekli olduğu durumlar hariç).
<p>Lipit düşürücü tedaviye başladıktan sonra hastaların lipit düzeyleri ne sıklıkla ölçülmelidir ?</p> <ul style="list-style-type: none"> İlaç tedavisine başladıktan 8 (± 4) hafta sonra İlaç tedavisinde düzenlemeler yapıldıktan 8 (± 4) hafta sonrasında hedef düzeylere ulaşana kadar
<p>Hasta hedeflenen veya optimal kolesterol düzeyine ulaştıktan sonra kolesterol veya lipitler ne sıklıkla ölçülmelidir ?</p> <ul style="list-style-type: none"> Yılda bir (tedaviye uyum sorunları veya başka bir spesifik neden varsa daha sık).
Karaciğer ve kas enzimlerinin izlemi
<p>Lipit düşürücü ilaç alan hastalarda rutin olarak ne sıklıkla karaciğer enzimleri (ALT) ölçülmelidir ?</p> <ul style="list-style-type: none"> Tedaviden önce İlaç tedavisine başladıktan veya herhangi bir doz artırımından 8 hafta sonra Daha sonra karaciğer enzimleri <3 x NÜS ise yılda bir
<p>Lipit düşürücü ilaçları alanlarda karaciğer enzimleri yükselmişse...</p> <p><3 x NÜS ise</p> <ul style="list-style-type: none"> Tedaviyi sürdürün 4-6 haftada bir karaciğer enzimlerini yeniden kontrol edin <p>Değerler ≥3 x NÜS çıkmışsa</p> <ul style="list-style-type: none"> Statini kesin veya dozu azaltın, karaciğer enzimlerini 4-6 hafta içinde yeniden kontrol edin ALT normale döndükten sonra tedavinin yeniden dikkatle başlatılması düşünülebilir.
<p>Lipit düşürücü ilaçları alan hastalarda kreatin fosfokinaz ne sıklıkla ölçülmelidir ?</p> <p>Tedaviden önce</p> <ul style="list-style-type: none"> Tedaviye başlamadan önce Başlangıçta CK düzeyi >5 x NÜS ise ilaç tedavisine başlamayın, CK düzeyini yeniden kontrol edin <p>İzlem</p> <ul style="list-style-type: none"> Rutin CK izlemi gerekli değildir Hastada kas ağrıları gelişirse CK'yi kontrol edin, <p>Yaşlılar, birlikte lipit düşürücü tedaviye etkileşime giren başka tedaviler alanlar, birden fazla ilaç kullananlar, karaciğer ve böbrek hastaları gibi riskli hastaları miyopati ve CK yükselmesi konusunda bilinçlendirin</p>
<p>Lipit düşürücü tedavi alan hastada CK yükselirse ne yapalım?</p> <p>CK >5 x NÜS ise</p> <ul style="list-style-type: none"> Tedaviyi kesin, böbrek fonksiyonlarını ve CK düzeylerini 2 haftada bir kontrol edin Kas zorlanması gibi farklı nedenlerle CK'de geçici yükselme olasılığını düşünün CK yüksek düzeylerde kalırsa miyopatinin ikincil nedenlerini düşünün <p>CK ≤ 5 x NÜS ise</p> <ul style="list-style-type: none"> Kas rahatsızlığı belirtileri yoksa, statin tedavisine devam edin (hastalar ortaya çıkabilecek belirtileri bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır; CK kontrollerine devam etmeyi düşünün) Kas rahatsızlığı belirtileri varsa, belirtileri ve CK düzeylerini düzenli aralarla izleyin

AKS = akut koroner sendrom; ALT = alanin aminotransferaz; CK = kreatin fosfokinaz; NÜS = normalin üst sınırı.

Tedavinin güvenilirliğini değerlendirme

Statinler kullanıldığında, ilaç emniyeti için kan testlerinin yapılması önerilir. Örneğin başlangıçta tedavinin sakıncalı olduğu sınırlı sayıda hastayı tanımlamak için ALT ve kreatin kinaz testleri önerilir. Eşlik eden rahatsızlıkları olan yaşlılar, önceden kas rahatsızlığı belirtileri olan yüksek bir miyopati riski taşıyan hastalar veya etkileşim gösteren ilaçları alanlarda en azından kreatin kinaz kontrol edilmelidir. Potansiyel toksik etkileri için 6 veya 12 ay aralarla hastanın izlenmesi önerilirse de bu değerlendirmelerin pek bir bilimsel temeli yoktur. Sistematik bir gözden geçirme lipit düşürücü ilaçları alanlarda ilaca bağlı karaciğer toksisitesi görülme sıklığının bilinmediğini saptadı, geniş ölçekli randomize çalışmalarda az sayıda olgunun varlığını tespit etti. Güncel derlemeler uzun süreli lipit düşürücü tedavinin güvenilirliğini desteklemektedir.

Kreatin fosfokinaz (CK) düzeyleri kas hasarı veya aşırı kas gücü isteyen egzersizlerle artabildiğinden rutin olarak bu testleri tekrarlanmanın hiçbir öngördürücü değeri yoktur. Ancak, kas ağrıları ve zafiyetle başvuran özellikle yaşlı hastalarda bu test hemen yapılmalı ve kreatin fosfokinaz düzeyi NÜS'un 5 katını aşmışsa tedavi kesilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinin sonuçları NÜS'nin 3 katını aşmışsa alkol kullanımı veya alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı araştırılmalı ve CK düzeyi izlenmelidir. Değerler yüksek düzeylerde sebat ederse statinler kesilmeli, düzeyler normale döndükten sonra izlem altında yeniden ihtiyatla statinlere başlanabilir. Bazı statinlerin semptomları (CK'deki değişikliklerle ilişkili değil) veya karaciğer enzim değişiklikleriyle ilişkili olma ihtimali daha yüksektir.

Tablo 33 lipit düşürücü tedavi altındaki hastalarda lipitler ve enzimlerin izlemine ilişkin önerileri özetlemektedir.

12. Yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisine uyum nasıl iyileştirilebilir?

Sigarayı bırakma, sağlıklı beslenme ve fiziksel açıdan aktif olma koruyucu kardiyolojinin temel taşlarıdır. Bu yaşam tarzları en etkin biçimde usulüne uygun koruyucu tedavi programlarıyla gerçekleştirilir. Bu programlar ayrıca ilaç tedavilerine başlama ve yoğunluklarını artırmak, tedavi hedeflerini gerçekleştirmek, olaysız sağkalmı iyileştiren uzun süreli uyum için de uygundur.²²⁰ Ancak günlük tedavide statinler genellikle en düşük dozda reçetelendirilmekte ve sıklıkla hedeflere ulaşmak için dozu yükseltilmemektedir. İlaveten, ilaca uzun süreli uyum yetersiz düzeydedir. Hastaların üçte biri veya daha fazlası bir yıl içinde statin tedavilerini kesmektedir. Statin dozunu yükseltmemeye ve bu tedaviye yetersiz uyum nedeniyle tüm koroner hastalarının yarısından çoğu ve beş yüksek riskli hastadan dördü lipit hedeflerine ulaşamamakta ve sonuçta bu koruyucu stratejilerden maksimal yararlar sağlayamamaktadır.²²¹

Ö halde klinik pratikte karşılaşılan zorluklar hem damar hastalıkları olanlarda hem de KDH geliştirme riski yüksek kişilerde uygun olduğunda lipit hedeflerine ulaşma ve uyumu sağlama amacıyla dozu yükseltmemekten kaynaklanmaktadır.

Yaşam tarzı değişiklikleriyle ilgili sorunların çoğunun halen lipit düşürücü tedaviye uyumla ilişkili olanlara benzer olduğu varsayılmaktadır. Yetersiz uyuma katkıda bulunan en önemli faktörlerden

Tablo 34 Yaşam tarzı değişikliklerine uyuma yardımcı olacak ipuçları

- | |
|---|
| • Hastayla iyi bir anlaşma zemini geliştirin. |
| • Yaşam tarzının, kardiyovasküler hastalığı nasıl etkilediğini hastanın anlamasını sağlayın. Bu kazanımına dayanarak yaşam tarzında yapacağı değişime nasıl sadık kalacağını anlatın. |
| • Değişikliğe karşı çıkan olası engelleri araştırın. |
| • Hastayla birlikte gerçekçi ve yüreklenirici bir yaşam tarzı planı tasarlayın. |
| • Hastanın değişiklik çabalarını destekleyin. |
| • Gerektiğinde ve mümkün olduğunda diğer uzmanları da sürece katın. |
| • İzlem ziyaretleri takvimi hazırlayın. |

Tablo 35 Çoklu ilaç tedavilerine uyuma yardımcı olacak ipuçları

- | |
|---|
| • Doz rejimini basitleştirin. Mümkünse günlük dozları ve hastanın birlikte aldığı ilaç sayısını azaltın. |
| • Daha düşük maliyetli alternatifler seçin. |
| • Açıkça anlaşılır yazılı ve sözlü direktifler verin. |
| • Uyum konusunda hastayla diyalog kurun. |
| • Tedavi rejimini hastanın yaşam tarzı ve gereksinimlerine göre düzenleyin. |
| • Hastayı bir ortak olarak tedavi sürecine katın. |
| • Davranışsal stratejiler uygulayın (anımsatıcı sistemler, ipuçları, kendi kendini izlem, geribildirim, pekiştirme) |

ikisi kuşkusuz hastalığın belirti vermeyen ve yaşam boyu süren doğasıdır. Uyumun diğer olası belirleyicileri aşağıdaki faktörlerle ilişkili olabilir:

- yaş ve eğitim gibi demografik faktörler
- hastanın dislipidemiyi anlayışı ve algılaması
- sağlık bakımını üstlenenin tedaviyi uygulama yöntemi
- hastalarla sağlık profesyonelleri arasındaki ilişkiler
- sağlık sistemlerinin etkileri, ve
- uzun süreli karmaşık ilaç rejimleri

Zayıf sosyoekonomik durum, okuma yazma bilmemek ve işsizlik yetersiz uyumun önemli risk faktörleridir. Hastayla ilişkili diğer önemli faktörler hastalığın anlaşılması ve kabul edilmesi, hastalığın sağlığa ilişkin risklerinin algılanması, tedavinin maliyeti ve yararlarının bilincinde olma, hastalığın tedavisinin etkin biçimde takibine ve tedaviye ilişkin karar verme sürecine katılımı içerebilir.²²²

Tablo 34'te hastanın yaşam tarzı değişikliklerine uyumunu iyileştirmeye yardımcı olabilen bazı ipuçları verilmektedir.

Tedaviye uyumun sorumluluğu tedaviyi üstlenen, hasta ve sağlık sistemi tarafından paylaşılmalıdır. İyi bir uyum için hastalarla teda-

verilerini üstlenenler arasında iyi ilişkiler kurulması zorunludur. Empati, yargılayıcı olmayan bir tutum ve yardım, kolayca bulunabilirlik ve kaliteli bir iletişim ve etkileşim, sağlık mensuplarının hastaların tedaviye uyumunu belirleyici önemli özelliklerinden bir bölümünü oluşturmaktadır.²²³

Sağlık sistemlerine ilişkin sorunlar da uyumun desteklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Düşük gelirli ülkelerin çoğunda ilaç stokları sınırlıdır, sıklıkla cepten ödeme yapmak gerekir. Sürdürülebilir mali destek, karşılanabilir maliyetler, güvenilir ilaç tedarik sistemleri hasta uyumunu önemli oranda etkilemektedir. Lipit düşürücü tedavinin bazı daha iyi bilinen belirleyicileri ilaç tedavisinin kendisiyle ilişkili olup ilacın tolere edilebilirliği, ilaç rejiminin karmaşıklığı, ilaç maliyetlerin ve tedavinin süresiyle ilişkilidir. *Tablo 35*'te çoklu ilaç tedavilerine uyumun iyileştirilmesine yardımcı olabilen bazı ipuçları verilmektedir.

Örneğin, tedavi rejiminin karmaşıklığı yetersiz uyumun olası bir nedeni olarak tanımlanmış, tedaviyle ilişkili bir faktördür. Sık verilen dozlar, birlikte verilen ilaçların sayısı, ilaçlarda yapılan değişiklikler tedavi rejiminin karmaşıklığına katkıda bulunan faktörlerden bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu faktörler bazı gözlemsel çalışmalarda araştırılmıştır. Günlük ilaç dozlarının sayısında azalma, tekli ilaç tedavileri, ilaçlarda daha az değişiklik yapılması tümüyle daha iyi uyumla ilişkilendirilmiştir.

Uyuma daha iyi bir içgörü elde edilene kadar lipit düşürücü ilaçlarla tedaviye uymaları için hastalara yardımcı olacak çok yönlü önlemler adapte edilmelidir. Sağlık bakımını üstlenenler dislipidemi hastalarının yetersiz uyum düzeylerinin farkında olmalıdır. Hastalarına yargılayıcı olmayan yapıcı bir yaklaşımla nasıl önerilerde bulunacaklarına, birincil hedefin hastalarına tedavi takvimine daha iyi

uyum sağlaması için yardımcı olunması gerektiği konusunda eğitim almalıdırlar.

Hastaların gün boyunca lipit kontrolünü sağlamanın önemini anlamaları ve ilaçlarını rasyonel kullanmaları gerekir. Ayrıca, atlanmış dozlarla nasıl başa çıkacaklarını, olumsuz olayları nasıl tanımlayacaklarını, olumsuz olaylar meydana geldiğinde ne yapacaklarını kavramaları gerekir.

Uyum oranlarını anlamlı derecede iyileştirmede birçok girişimin (örn: kendi başına tedavi uygulama eğitimi, ilaç yönetimi programları, hemşire, eczacı ve tıp mensubu olmayan diğer sağlık personelinin uygulayacağı girişimlerin programları, izlem ve anımsatıcılar gibi) etkili olduğu gösterilmiş ise de,²²⁴ bu girişimleri yalnız başlarına kullanma eğilimi mevcuttur. Tek faktörlü yaklaşımın sınırlı bir etkinliğe sahip olması beklenebilir. Uyumu belirleyen faktörler etkileştiği ve birbirlerinin etkilerini güçlendirdiklerinde etkinlik artmaktadır.

En etkili yaklaşımların çok seviyeli olduğu, başka bir deyişle birden fazla sayıda girişimle birden fazla sayıda faktörü hedeflediği gösterilmiştir. Birkaç program çok seviyeli ekip yaklaşımlarını kullanarak iyi sonuçlar aldıklarını göstermişlerdir. Gerçekten geleneksel, doktorun uygulamalarından bağımsız minimal ölçekte yapılandırılmış sistemlerden ziyade yenilikçi, modifiye edilmiş sağlık bakım sistemlerinin kullanılmasını destekleyen yeterli sayıda kanıt mevcuttur.²²¹

Bu kılavuzdaki ifadelerin çoğu yayınlanmış kanıtlarla desteklenmektedir. Yazılı metni destekleyen yayınların yalnızca küçük bir bölümü kılavuzların aşağıdaki kısaltılmış referans listesinde yer almaktadır. ESC sanal sitesinde referansların tam bir listesi bulunabilir (www.escardio.org/guidelines).

Avrupa Kardiyolojide Akreditasyon Kurulu (European Board for Accreditation in Cardiology [EBAC] ESC/EAS'ın Dislipidemilerin tedavisi kılavuzunun CME metnini akredite etmiştir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları Birliğinin (European Union of Medical Specialists [UEMS]) Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyi (European Accreditation Council for Continuing Medical Education) kalite standartlarıyla uyumlu çalışan bir kuruluştur. EBAC/EACCME kılavuzlarıyla uyum içinde bu programa katılan yazarlar makalede yanılığa neden olabilecek potansiyel çikare çatışmalarını beyan etmişlerdir. Organizasyon Komitesi, CME aktivitelerinden önce katılımcılara programla ilgili tüm potansiyel çıkar çatışmalarını açıklama sorumluluğunu taşır.

European Heart Journal Dergisi (http://cme.oxfordjournals.org/cg/hierarchy/oupcmc_node;ehj) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin (European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>) ilişkin internet sitelerinde CME akreditasyon soruları bulunabilir.

Kaynaklar

- Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology European Atherosclerosis Society European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; **110**:121–161.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; **19**:1434–1503.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; **10**:S1–S78.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruijlope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; **14**(Suppl 2):S1–S113.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**:1209–1227.
- Cooney MT, Dudina A, d'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk estimation systems in primary prevention. Do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010; **122**:300–310.
- Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham I. 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, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; **117**:743–753.

10. Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, Backer GD, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:304–314.
11. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmens L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I M. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;**206**:611–616.
12. 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**:309–316.
13. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;**28**:1598–1660.
14. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;**29**:2909–2945.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 17000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1670–1681.
16. Brugs J, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen A, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;**338**:b2376.
17. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1769–1781.
18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;**344**:1383–1389.
19. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;**333**:1301–1307.
20. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;**129**:681–689.
21. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;**279**:1615–1622.
22. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;**339**:1349–1357.
23. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**285**:1711–1718.
24. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**287**:3215–3222.
25. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:7–22.
26. 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**:1623–1630.
27. Holdaas H, Fellstro'm B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR; Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2024–2031.
28. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than-average cholesterol concentrations, in the ANGLO-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:1149–1158.
29. 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**:685–696.
30. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E, A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;**292**:1307–1316.
31. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;**353**:238–248.
32. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;**294**:2437–2445.
33. 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**:1425–1435.
34. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;**355**:549–559.
35. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1405–1410.
36. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Ja'nosí A, Kamensky' G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;**357**:2248–2261.
37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;**359**:2195–2207.
38. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Ba'rwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq' W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;**359**:1343–1356.
39. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1231–1239.
40. Fellstro'm BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wieckek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1395–1407.

41. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD00481642.
42. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
43. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118:2047–2056.
44. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–322.
45. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
46. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473–480.
47. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1846–1855.
48. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. Meta-analysis of LDL-C, non-HDL-C and apo B as markers of cardiovascular risk. *Circulation* (in press).
49. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412–423.
50. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.
51. Nordestgaard BG, Chapman J, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
52. Jun M, Foote C, Lu J, 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;375:1875–1884.
53. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen T. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease in End-points through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med* 2008;40:456–464.
54. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:412–417.
55. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharrett AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;192:211–217.
56. Drenos F, Whittaker JC, Humphries SE. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann Hum Genet* 2007;71:611–619.
57. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a1095.
58. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, de Lemos JA, Blazing MA, McCabe CH, Califf RM, Braunwald E. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007;100: 1047–1051.
59. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Reduction in C-reactive protein and LDL-cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175–1182.
60. Hu F, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569–2578.
61. Grundy SM. Lipids, nutrition and coronary heart disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
62. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart diseases. *Arch Intern Med* 2009;169:659–669.
63. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146–1155.
64. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S5–S21.
65. Brown L, Rosner B, Willett W, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30–42.
66. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40:351–359.
67. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52: doi:10.3402/fnr.v52i0.1811.
68. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–328.
69. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009;203:8–17.
70. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
71. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:830–839.
72. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM, Li S; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:1689–1693.
73. Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2262–2269.
74. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523–1528.
75. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1128–1134.
76. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang VW, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beysen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119:1322–1334.
77. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347: 1483–1492.
78. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285–293.
79. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 Suppl):S1645–S1654.
80. Beulens JW, Rimm E, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HFJ, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007;146:10–19.
81. Rabkin SW. Effect of cigarette smoking cessation on risk factors for coronary atherosclerosis. A control clinical trial. *Atherosclerosis* 1984;53:173–184.
82. Ordoval JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1509S–1517S.
83. NCEP 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;285:2486–2497.
84. Mattar M, Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health* 2009;20:41–49.
85. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560–566.

86. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr Rev* 2006;**27**:2–16.
87. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;**4**:CD004467.
88. PASSCLAIM. Process for the assessment of scientific support for claims on foods: consensus on criteria. *Eur J Nutr* 2005;**44**:1/5–1/30.
89. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006;**44**: 1213–1222.
90. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:772–780.
91. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag* 2008;**4**:1023–1033.
92. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;**363**:2015–2026.
93. Mas R, Castano G, Illinait J, Ferná'ndez L, Ferná'ndez J, Alema'n C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;**65**:439–447.
94. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romić Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;**25**:701–707.
95. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Doanto KA, Fruchart J-C, James PT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;**120**:1640–1645.
96. Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF, Sacks FM, Appel LJ. Characteristics of the diet patterns tested in the optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet. *J Am Diet Assoc* 2008;**108**:257–265.
97. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;**295**:655–666.
98. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;**119**:902–907.
99. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zamboni A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;**18**: S1–S16.
100. Catapano AL. Perspectives on low-density-lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin* 2009;**25**:431–447.
101. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Junkema JW, Macfarlane PV, 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 randomized statin trials. *Lancet* 2010;**375**:735–742.
102. 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.
103. Garcia-Rodriguez 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**:943–952.
104. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;**101**: 95–97.
105. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;**11**:89–94.
106. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007;**99**(Suppl):22C–31C.
107. Cziraky MJ, Willey VJ, Mckenney JM, Karnat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;**97**:61C–68C.
108. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;**54**:14C–19C.
109. Levy P. Review of studies on the effect of bile acid sequestrants in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;**8**(suppl 1):S9–S13.
110. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 2010;**12**:384–392.
111. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;**160**:785–794.
112. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;**126**:314–345.
113. Reiner Ž. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;**24**:19–28.
114. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown G. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis treatment study (FATS), the HDL-Atherosclerosis treatment study (HATS) and the Armed Forces regression study (AFREGS). *Am J Cardiol* 2009;**104**: 1457–1464.
115. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, Trip MD, Eriksson M, Visseren FL, Schaefer JR, Kastelein JJ; Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010;**32**:615–625.
116. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, Duffield E; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007;**99**:673–680.
117. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;**356**: 148–156.
118. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, Baxter JD, Angelin B. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statintreated dyslipidaemia. *N Engl J Med* 2010;**362**:906–916.
119. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, Lachmann RH, Gaudet D, Tan JL, Chasan-Taber S, Tribble DL, Flaim JD, Crooke ST, Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;**375**:998–1006.
120. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**:1245–1255.
121. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;**375**:1634–1639.
122. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. 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**:121–137.
123. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;**20**:497–504.
124. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *N Engl J Med* 1987;**317**:1237–1245.

125. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;**341**:410-418.
126. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;**102**:21-27.
127. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesa'niemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; The 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**:1849-1861.
128. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;**99**:3C-18C.
129. Taskinen M-R, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ; FIELD Study Investigators. Relationships of HDL cholesterol, apoA-I, and apoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;**29**:950-955.
130. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;**101**:20B-26B.
131. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;**210**:353-361.
132. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;**101**:58B-62B.
133. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kylintireas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1787-1794.
134. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, Griffen L, Taylor AJ. The ARBITER 6-HALTS trial. Final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2721-2726.
135. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;**189**:19-30.
136. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;**369**:1090-1098.
137. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JPT, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SBJ, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;**332**:752-760.
138. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;**105**:1897-1903.
139. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;**95**:462-468.
140. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+ statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005;**95**:120-122.
141. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1563-1574.
142. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, McGovern ME. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007;**192**:432-437.
143. Guyton JR, Brown BG, Fazio S, Polis A, Tomassini JE, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidaemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1564-1572.
144. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;**323**:1289-1298.
145. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;**345**:1583-1592.
146. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;**29**:1354-1367.
147. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008;**200**:135-140.
148. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011 (in press).
149. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Woloski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;**297**:499-508.
150. Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7,098 patients with dyslipidaemia. *Br J Cardiol* 1999;**6**:682-685.
151. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;**357**:1301-1310.
152. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;**102**(10 Suppl):1K-34K.
153. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;**357**:2109-2122.
154. Veenkamp MS, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;**22**:274-282.
155. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;**29**:2625-2633.
156. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.
157. World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999.
158. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;**4**:59-65.
159. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Naoumova T, Thompson GR, Seed M, Durrington PN, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006;**43**:943-949.
160. Whittall RA, Scartezini M, Li K, Hubbart C, Reiner Z, Abraha A, Neil HA, Dedoussis G, Humphries SE. Development of a high-resolution melting method for mutation detection in familial hypercholesterolemia patients. *Ann Clin Biochem* 2010;**47**:44-55.

161. Mehta PK, Baer J, Nell C, Sperling LS. Low-density lipoprotein apheresis as a treatment for hyperlipidaemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;**11**: 279–288.
162. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;**9**: 67–76.
163. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;**138**:25–31.
164. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidaemia in women. *JAMA* 2004;**291**:2243–2252.
165. Shufelt CL, Bayley Merz C. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:221–231.
166. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Dettano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;**349**:523–534.
167. Gransbo K, Melander O, Wallentin L, Lindback J, Stenestrand U, Carlsson J, Nilsson J. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**: 1362–1369.
168. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilon L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1113–1132.
169. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;**153**:552–558.
170. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;**298**:765–775.
171. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;**28**:1225–1236.
172. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen M-R, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009;**32**:493–498.
173. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hamalainen H, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2008;**31**:805–807.
174. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J for the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;**104**:3046–3051.
175. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2009;**141**:157–166.
176. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005;**95**:254–257.
177. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;**46**:760–765.
178. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;**354**:447–455.
179. Di Sciacio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin re-load in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary interventions: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:558–565.
180. Kjekshus J, Pedersen T, Olsson A, Færgeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;**3**:249–254.
181. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E, PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2326–2331.
182. Kush KK, Waters DD, Bittner V, Deedewania PC, Kastelein JJP, Lewis SJ, Wenger NK. Effects of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure. Subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;**115**:576–583.
183. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;**335**:1001–1009.
184. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1223–1230.
185. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervasato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi G. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003;**92**:1479–1482.
186. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dykmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes B, 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**:325–331.
187. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:1131–1135.
188. Thorburn CM, Ward MM. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:2519–2523.
189. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007;**49**:37–45.
190. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dyk PC, Tomas LMJ, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JFM, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;**302**:1782–1789.
191. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:3748–3754.
192. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2005–2016.
193. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:2006–2016.
194. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;**145**:117–124.
195. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, Trosian K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;**333**: 621–627.
196. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;**96**:1398–1402.
197. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient part IV: drug–drug interactions. *Circulation* 2005;**111**:230–239.
198. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;**2**:CD005019.
199. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009;**87**:771–775.
200. Mc Dermott MM, McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2157–2162.
201. Hertzner NR. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg* 1987;**1**:616–620.
202. Maxwell HG, Jepsen RG, Price JF, Leng GC. Lipid lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**4**:CD000123.
203. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004;**177**: 433–442.
204. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg* 2007;**46**:373–386.
205. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;**35**:2902–2909.

206. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1107–1109.
207. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;**32**:286–293.
208. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;**39**:967–976.
209. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, verhagen HJ, Kan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;**361**:980–989.
210. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;**8**: 453–463.
211. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project. *Circulation* 2001;**103**:387–392.
212. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Cavassini M, Hirschel B, Battegay M, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2006;**7**:404–410.
213. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;**17**: 404–410.
214. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, Martinez E, Nair D, Powderly WG, Reiss P, Sutinen J, Viganò A; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008;**9**: 72–81.
215. Van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, Vogel M, Fa'tkenheuer G, van der Ven A, Kroon F, Rockstroh J, Wyen C, Ba'umer A, de Groot E, Koopmans P, Stroes E, Reiss P, Burger D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007;**12**:1127–1132.
216. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, Richard S, Schnell A, Napravnik S, Keys J, Eron JJ Jr, Hsue P. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1105–1108.
217. 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**:604–610.
218. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;**326**:1423–1429.
219. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;**97**:89C–95C.
220. Rasmussen JN, Chong A, Alten DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;**297**:177–186.
221. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**:1999–2012.
222. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors: the PERCRO survey. *Prev Med* 2010;**51**:494–496.
223. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010;**213**:598–603.
224. Sloss EM, Solomon DH, Shekelle PG, Young RT, Saliba D, MacLean CH, Rubenstein LZ, Schnelle JF, Kamberg CJ, Wenger NS. Selecting target conditions for quality of care improvement in vulnerable older adults. *J Am Geriatr Soc* 2000;**48**:363–369.

ESC/EAS Kılavuzları: Dislipidemilerin tedavisi: Ekler

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) Dislipidemilerin Tedavisi Görev Grubu

Avrupa Kardiyovasküler hastalıklardan Korunma ve Rehabilitasyon Derneğinin özel katkılarıyla geliştirilmiştir†

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Željko Reiner* (ESC Başkanı) (Hırvatistan) Alberico L. Catapano* (EAS Başkanı)* (İtalya), Guy De Backer (Belçika), Ian Graham (İrlanda), Marja-Riitta Taskinen (Finlandiya), Olov Wiklund (İsveç), Stefan Agewall (Norveç), Eduardo Alegria (İspanya), M. John Chapman (Fransa), Paul Durrington (Birleşik Krallık), Serap Erdine (Türkiye), Julian Halcox (Birleşik Krallık), Richard Hobbs (Birleşik Krallık), John Kjekshus (Norveç), Pasquale Perrone Filardi (İtalya), Gabriele Riccardi (İtalya), Robert F. Storey (Birleşik Krallık), David Wood (Birleşik Krallık)

ESC Uygulama Kılavuzları Komiteleri (CPG) 2008–2010 ve 2010–2012 Komiteleri: Jeroen Bax (CPG Komite Başkanı 2010–2012), (Hollanda), Alec Vahanian (CPG Komite Başkanı 2008–2010) (Fransa), Angelo Auricchio (İsviçre), Helmut Baumgartner (Almanya), Claudio Ceconi (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Christi Deaton (Birleşik Krallık), Robert Fagard (Belçika), Gerasimos Filippatos (Yunanistan), Christian Funck-Brentano (Fransa), David Hasdai (İsrail), Richard Hobbs (Birleşik Krallık), Arno Hoes (Hollanda), Peter Kearney (İrlanda), Juhani Knuuti (Finlandiya), Philippe Kolh (Belçika), Theresa McDonagh (Birleşik Krallık), Cyril Moulin (Fransa), Don Poldermans (Hollanda), Bogdan A. Popescu (Romanya), Željko Reiner (Hırvatistan), Udo Sechtem (Almanya), Per Anton Sirnes (Norveç), Michal Tendera (Polonya), Adam Torbicki (Polonya), Panos Vardas (Yunanistan), Petr Widimsky (Çek Cumhuriyeti), Stephan Windecker (İsviçre)

Kılavuzu gözden geçirenler: Christian Funck-Brentano (CPG Koordinatörü) (Fransa), Don Poldermans (Koordinatör Yardımcısı) (Hollanda), Guy Berkenboom (Belçika), Jacqueline De Graaf (Hollanda), Olivier Descamps (Belçika), Nina Gotcheva (Bulgaristan), Kathryn Griffith (Birleşik Krallık), Guido Francesco Guida (İtalya), Sadi Güleç (Türkiye), Yaakov Henkin (İsrail), Kurt Huber (Avusturya), Y. Antero Kesaniemi (Finlandiya), John Lekakis (Yunanistan), Athanasios J. Manolis (Yunanistan), Pedro Marques-Vidal (İsviçre), Luis Masana (İspanya), John McMurray (Birleşik Krallık), Miguel Mendes (Portekiz), Zurab Pagava (Gürcistan), Terje Pedersen (Norveç), Eva Prescott (Danimarka), Quitéria Rato (Portekiz), Giuseppe Rosano (İtalya), Susana Sans (İspanya), Anton Stalenhoef (Hollanda), Lale Tokgözoğlu (Türkiye), Margus Viigimaa (Estonya), M. E. Wittekoek (Hollanda), Jose Luis Zamorano (İspanya).

* İletişim adresleri: Željko Reiner (ESC Komite Başkanı), University Hospital Center Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Salata 2, 10 000 Zagreb, Hırvatistan. Tel: +385 1 492 0019, Faks: +385 1 481 8457, E-posta: zreiner@kbc-zagreb.hr Alberico L. Catapano (EAS Komite başkanı), Pharmacological Science, University of Milan, Via Balzaretti, 9, 20133 Milano, İtalya. Tel: +39 02 5031 8302, Faks: +39 02 5031 8386, E-posta: Alberico.Catapano@unimi.it

† Bu dokümanın geliştirilme sürecine katılmış olan diğer ESC kurulları: Dernekler: Heart Failure Association. (Kalp Yetersizliği Derneği)

Çalışma Grupları: Kardiyovasküler Sistemin Farmakolojisi ve İlaç Tedavisi, Hipertansiyon, Kalp ve Tromboz (Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Hypertension and the Heart, Thrombosis.)

Kurullar: Kardiyoloji Pratiği, Birinci Basamak Kardiyovasküler Tedavi, Kardiyovasküler Görüntüleme (Cardiology Practice, Primary Cardiovascular Care, Cardiovascular Imaging) BU ESC ve EAS Kılavuzlarının içeriği yalnızca kişisel ve eğitsel kullanım için yayımlanmıştır. Ticari amaçlı kullanımı yasaktır. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez veya herhangi bir şekilde yeniden basılamaz. *European Heart Journal* dergisinin yayımcısı Oxford Üniversitesi Basımına (Oxford University Press) veya ESC adına bu çeşit izinleri verme yetkisine sahip taraflara yazılı talepte bulunularak izin alınabilir.

Feragatname. ESC Kılavuzları, yazıldıkları tarihte mevcut kanıtları dikkate aldıktan sonra ESC ve EAS'ın vardığı görüşleri ifade etmektedir.

Sağlık profesyonellerinin klinik kararlar verirken bu kanıtları tam olarak dikkate almaları teşvik edilir. Ancak kılavuzlar, bireysel hasta koşullarında, o hastayla, uygun ve gerekli olduğunda hastaların hamisi veya bakıcısıyla istişare sırasında uygun kararlar verirken sağlık profesyonellerinin bireysel sorumluluklarını gözardı etmemektedir. Ayrıca, reçete yazma sırasında ilaçlar ve cihazlara ilişkin kurallar ve düzenlemeleri doğrulamak da sağlık profesyonelinin sorumluluğu altındadır.

©2011 The European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Association. Her hakkı saklıdır. İzinler için e-posta adresi: journals.permissions@oup.com.

Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2011 Ek 4

ESC'nin sanal ağında (www.escardio.org/guidelines) yazarlar ve metni gözden geçirenlere ilişkin bilgilendirme formları bulunabilir.

Anahtar sözcükler: dislipidemi • kolesterol • trigliseritler • tedavi • kardiyovasküler hastalıklar • kılavuzlar

İçindekiler

ESC sanal ağ ekleri:

Ek I. SCORE çizelgeleri: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Ek II. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol hedefine ulaşmada pratik yaklaşım

Ek III. Statin metabolizmasına katılan enzimatik yolların inhibitörleri ve tetikleyicileri

Ek IV. Ek kaynaklar (Kılavuzların İçindekiler bölümlerinde verilen)

1. Önsöz

2. Giriş

2.1 Sorunun kapsamı

2.2 Dislipidemiler

3. Toplam kardiyovasküler risk

3.1 Toplam kardiyovasküler riskin tahmini

3.2 Risk düzeyleri

4. Laboratuvar lipit ve apolipoprotein parametrelerinin değerlendirilmesi

5. Tedavi hedefleri

6. Plazma lipit profilini iyileştirmek için yaşam tarzı değişiklikleri

6.1 Yaşam tarzının total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri üzerine etkisi

6.2 Yaşam tarzının trigliserit düzeylerine etkisi

6.3 Yaşam tarzının yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri üzerine etkisi

6.4 Plazma lipit değerleri üzerine etkili diyet katkıları ve fonksiyonel besinler

6.5 Yaşam tarzı önerileri

7. Hiperkolesterolemi tedavisi için kullanılan ilaçlar

7.1 Statinler

7.2 Safra asidi sekestranları

7.3 Kolesterol emilim inhibitörleri

7.4 Nikotinik asit

7.5 İlaç kombinasyonları

7.5.1 Statinler ve safra asidi sekestranları

7.5.2 Statinler ve kolesterol emilim inhibitörleri

7.5.3 Diğer kombinasyonlar

7.6 Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi

7.7 Geleceğe yönelik bakış açıları

8. Hipertrigliseridemi tedavisi için kullanılan ilaçlar

8.1 Hipertrigliserideminin tedavisi

8.2 Fibratlar

8.3 Nikotinik asit

8.4 n-3 yağ asitleri

8.5 İlaç kombinasyonları

8.5.1 Statinler ve fibratlar

8.5.2 Statinler ve nikotinik asit

8.5.3 Statinler ve n-3 yağ asitleri

9. Yüksek yoğunluklu lipoproteini (HDL) etkileyen ilaçlar

9.1 Statinler

9.2 Fibratlar

9.3 Nikotinik asit

9.4 Kolesterol ester transfer protein inhibitörleri

9.5 Geleceğe yönelik bakış açıları

10. Farklı klinik durumlarda dislipidemilerin tedavisi

10.1 Ailesel dislipidemiler

10.1.1 Ailesel kombine hiperlipidemi

10.1.2 Ailesel hiperkolesterolemi

10.1.3 Ailesel disbetalipoproteini

10.1.4 Ailesel lipoprotein lipaz eksikliği

10.1.5 Lipoprotein metabolizmasının başka genetik bozuklukları

10.2 Çocuklar

10.3 Kadınlar

10.4 Yaşlılar

10.5 Metabolik sendrom ve diyabet

10.6 Akut koroner sendrom hastalarıyla perkütan koroner girişim geçiren hastalar

10.7 Kalp yetersizliği ve kalp kapağı hastalıkları

10.8 Otoimmün hastalıklar

10.9 Böbrek hastalığı

10.10 Transplantasyon hastaları

10.11 Periferik atardamar hastalığı

10.12 İnme

10.13 İnsan immünyetersizlik virüsü enfeksiyonu kapmış hastalar

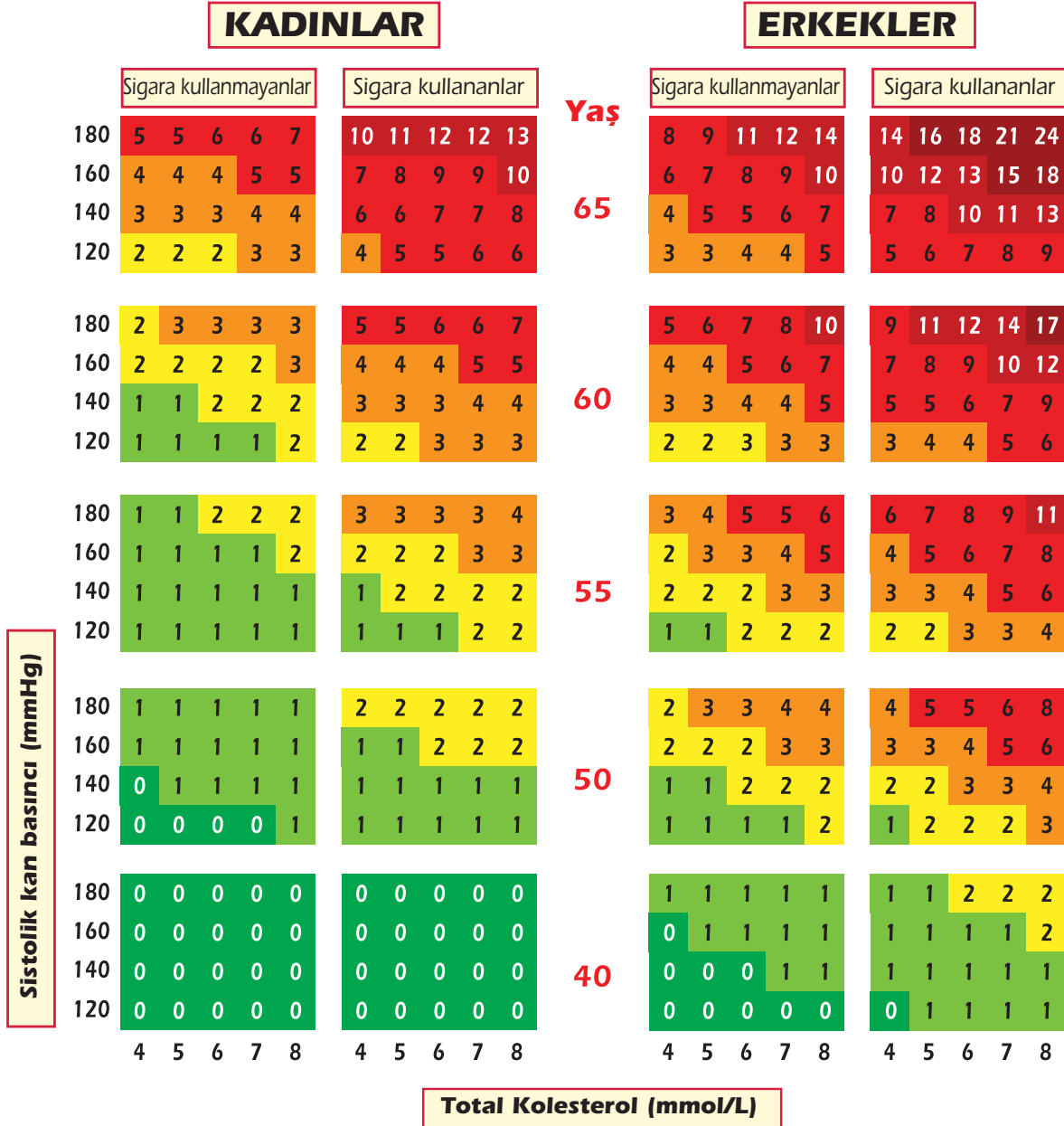
11. Lipit düşürücü ilaç tedavisi altında olan hastalarda lipitler ve enzimlerin izlenmesi

12. Yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisine uyum nasıl iyileştirilebilir?

Ek I. SCORE çizelgeleri : yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (dahil)

		KADINLAR					ERKEKLER																
		Sigara kullanmayanlar					Sigara kullananlar																
Sistolik kan basıncı (mmHg)	Yaş																						
	65	180	6	6	7	7	8	12	13	13	15	16	180	9	10	12	14	16	16	18	20	23	27
		160	4	5	5	6	6	9	10	10	11	12	160	6	7	8	10	12	11	13	15	17	20
		140	3	4	4	4	5	7	7	8	9	10	140	5	5	6	7	8	8	9	11	12	15
		120	2	3	3	3	4	5	6	6	7	7	120	3	4	4	5	6	6	6	8	9	11
		180	3	3	3	4	4	6	6	7	8	8	180	6	7	8	9	11	10	12	14	16	19
		160	2	2	3	3	3	4	5	5	6	6	160	4	5	6	7	8	7	8	10	11	14
	140	2	2	2	2	2	3	4	4	4	5	140	3	3	4	5	6	5	6	7	8	10	
	120	1	1	2	2	2	3	3	3	3	4	120	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7	
	180	2	2	2	2	2	3	3	4	4	5	180	4	4	5	6	7	7	8	9	11	13	
	160	1	1	1	2	2	2	3	3	3	4	160	3	3	4	4	5	5	5	6	8	9	
	140	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	140	2	2	3	3	4	3	4	5	6	7	
	120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	120	1	2	2	2	3	2	3	3	4	5	
	180	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	180	2	3	3	4	5	4	5	6	7	9	
	160	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	160	2	2	2	3	4	3	4	4	5	6	
	140	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	140	1	1	2	2	3	2	3	3	4	5	
	120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	120	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	
	180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	180	1	1	1	1	2	1	2	2	2	3	
	160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	
	140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	140	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	
	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	120	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		
		Total Kolesterol (mmol/L)																					

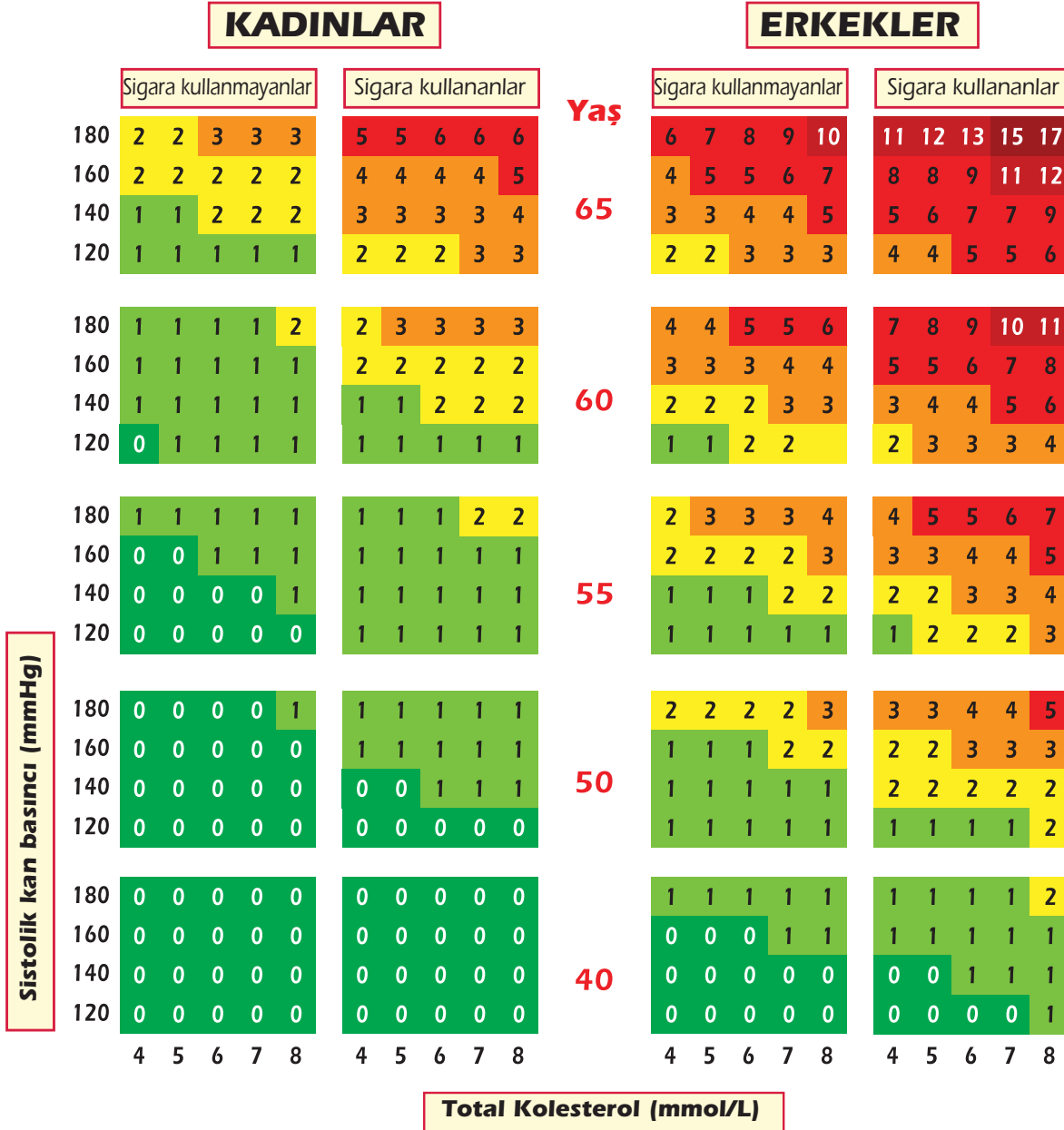
Düşük riskli bölgeler için SCORE çizelgesi - HDL-K= 0,8 mmol/L (30 mg/dL)



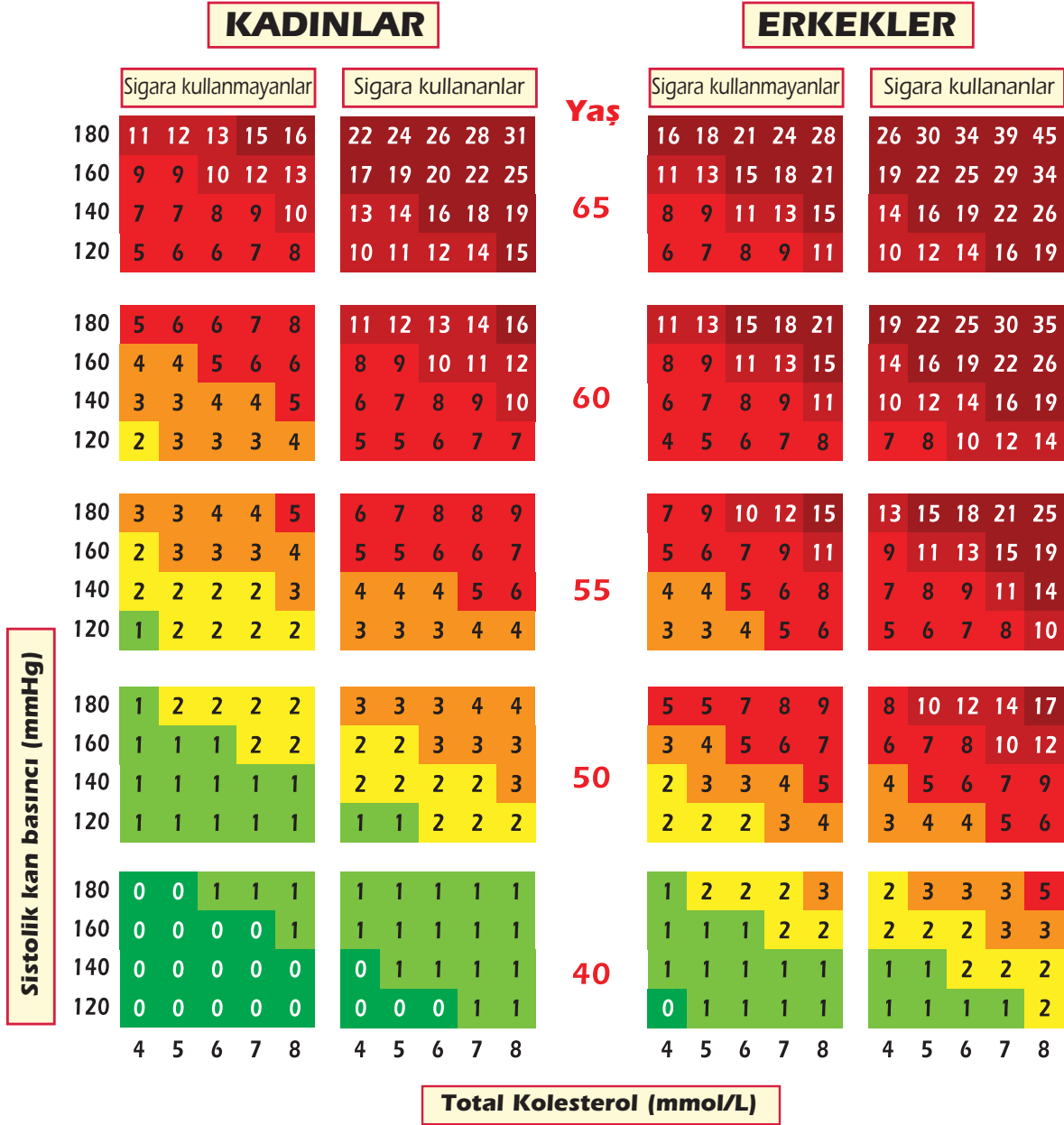
Düşük riskli bölgeler için SCORE çizelgesi - HDL-K= 1,0 mmol/L (40 mg/dL)

		KADINLAR					ERKEKLER														
		Sigara kullanmayanlar					Sigara kullananlar														
Sistolik kan basıncı (mmHg)	Yaş																				
		Sigara kullanmayanlar					Sigara kullananlar														
		Total Kolesterol (mmol/L)																			
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8					
180	65	3 4 4 4 5					7 7 8 8 9					7 8 9 10 12					12 14 15 17 20				
		2 3 3 3 3					5 6 6 6 7					5 6 6 7 8					9 10 11 13 14				
		2 2 2 2 3					4 4 5 5 5					4 4 4 5 6					6 7 8 9 10				
		1 2 2 2 2					3 3 3 4 4					2 3 3 4 4					4 5 6 6 7				
160	60	2 2 2 2 2					3 4 4 4 5					5 5 6 7 8					8 9 10 12 13				
		1 1 1 2 2					3 3 3 3 4					3 4 4 5 5					6 6 7 8 10				
		1 1 1 1 1					2 2 2 2 3					2 3 3 3 4					4 4 5 6 7				
		1 1 1 1 1					1 2 2 2 2					2 2 2 2 3					3 3 4 4 5				
140	55	1 1 1 1 1					2 2 2 2 3					3 3 4 4 5					5 6 7 8 9				
		1 1 1 1 1					1 1 2 2 2					2 2 3 3 4					3 4 5 5 6				
		0 1 1 1 1					1 1 1 1 2					1 2 2 2 3					2 3 3 4 5				
		0 0 0 1 1					1 1 1 1 1					1 1 1 2 2					2 2 2 3 3				
120	50	1 1 1 1 1					1 1 1 1 2					2 2 2 3 3					3 4 4 5 6				
		0 0 0 1 1					1 1 1 1 1					1 1 2 2 2					2 3 3 4 4				
		0 0 0 0 0					1 1 1 1 1					1 1 1 1 2					2 2 2 3 3				
		0 0 0 0 0					0 1 1 1 1					1 1 1 1 1					1 1 2 2 2				
180	40	0 0 0 0 0					0 0 0 0 0					1 1 1 1 1					1 1 1 2 2				
		0 0 0 0 0					0 0 0 0 0					0 0 1 1 1					1 1 1 1 1				
		0 0 0 0 0					0 0 0 0 0					0 0 0 0 1					1 1 1 1 1				
		0 0 0 0 0					0 0 0 0 0					0 0 0 0 0					0 0 0 1 1				

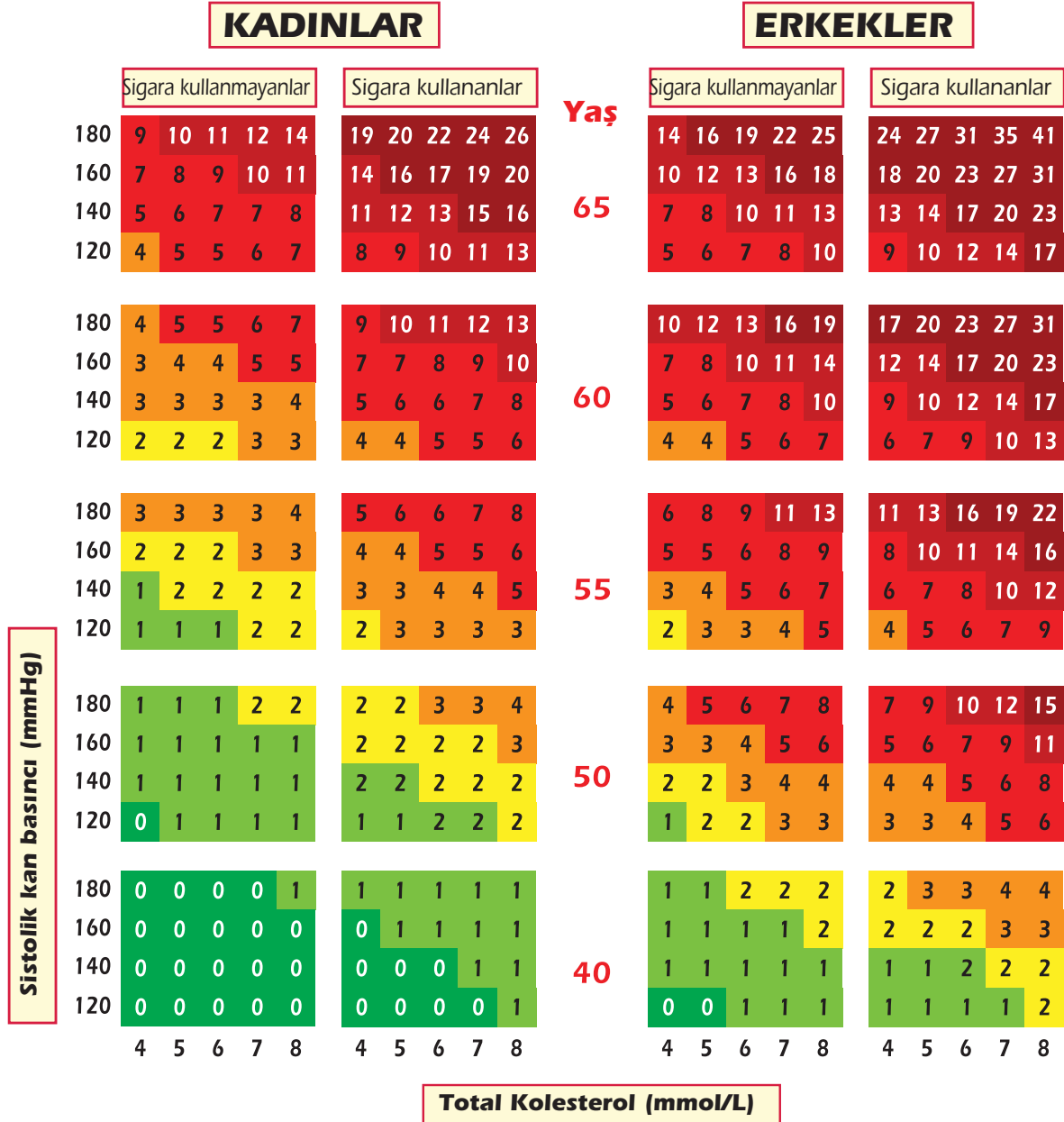
Düşük riskli bölgeler için SCORE çizelgesi - HDL-K= 1,4 mmol/L (50 mg/dL)



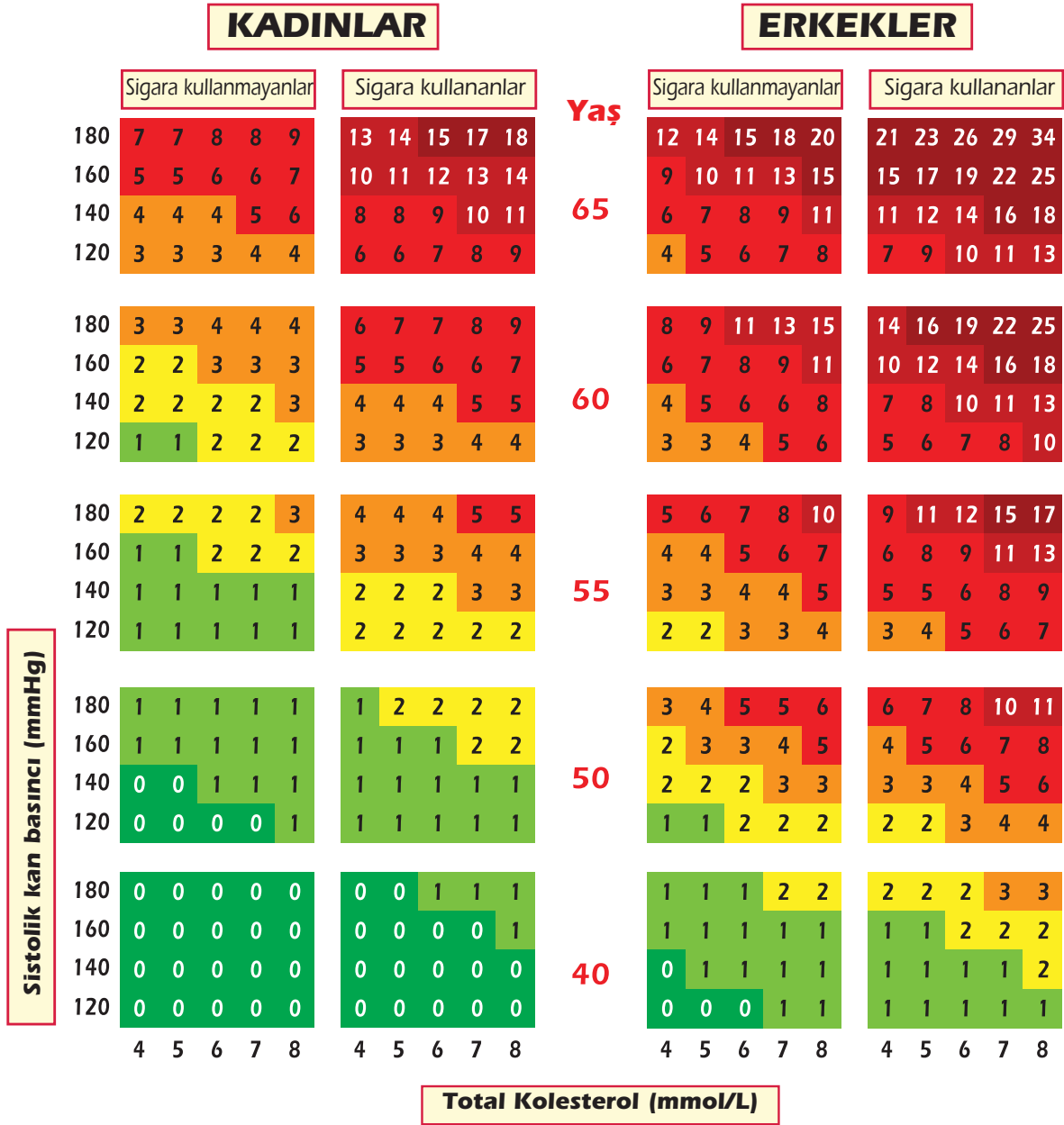
Düşük riskli bölgeler için SCORE çizelgesi - HDL-K= 1,8 mmol/L (70 mg/dL)



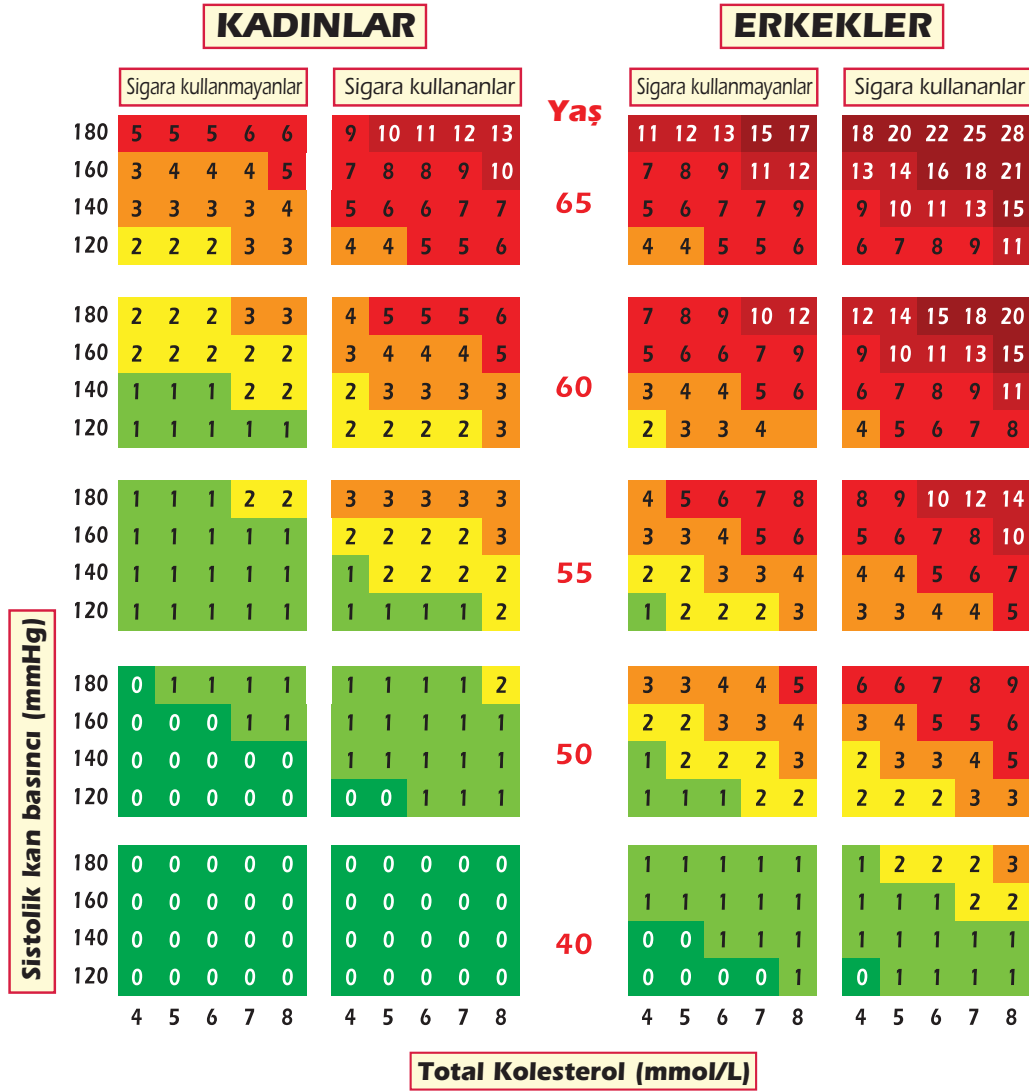
Yüksek riskli bölgeler için SCORE çizelgesi - HDL-K= 0,8 mmol/L (30 mg/dL)



Yüksek riskli bölgeler için SCORE çizelgesi - HDL-K= 1,0 mmol/L (40 mg/dL)



Yüksek riskli bölgeler için SCORE çizelgesi - HDL-K= 1,4 mmol/L (50 mg/dL)



Yüksek riskli bölgeler için SCORE çizelgesi - HDL-K= 1,8 mmol/L (70 mg/dL)

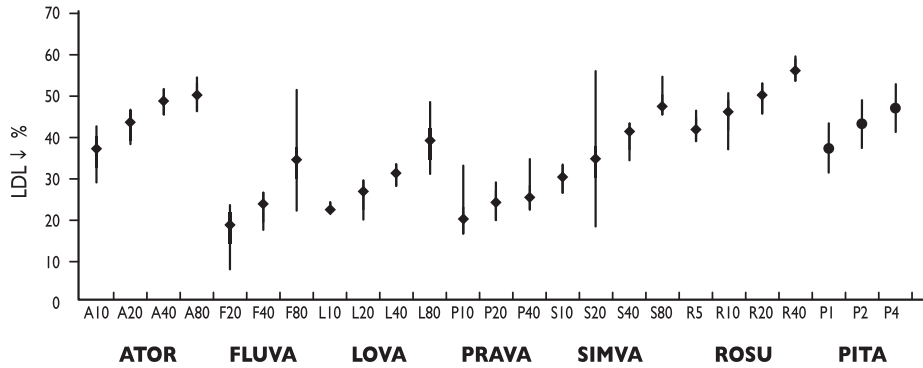
Ek II. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) hedefine ulaşmaya yönelik pratik bir yaklaşım

Önerilen yaklaşım hedeften ne kadar uzaklaşıldığının tahmin edilmesini gerektirir. Aşağıdaki tablo kullanılarak bu hesaplama kolayca yapılabilir. Hedeften ne kadar uzaklaşıldığı belirlendikten sonra, statin tedavisiyle alınabilecek ortalama yanıt ve aşağıdaki şekilde tanımlanmış hedefe ulaşmada yardımcı olabilen ilaçlar belirlenebilir.

Statini tolere edememe, hastanın klinik durumu ve birlikte verilen ilaçlarla olası etkileşimler de dikkate alınmalıdır.

Tablo İlk ölçülen LDL-K değerinin bir fonksiyonu olarak hedeflere ulaşmak için LDL-K düzeyinde olması istenen azalma (%)

İlk (başlangıç) LDL-K düzeyi		Hedeflenen LDL-K değerine ulaşmak için gerekli LDL-K azalması (%)		
mmol/L	~mg/dL	<1.8 mmol/L (~70 mg/dL)	<2.5 mmol/L (~100 mg/dL)	<3 mmol/L (~115 mg/dL)
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2–6.2	200–240	65–70	50–60	40–55
4.4–5.2	170–200	60–65	40–50	30–45
3.9–4.4	150–170	55–60	35–40	25–30
3.4–3.9	130–150	45–55	25–35	10–25
2.9–3.4	110–130	35–45	10–25	<10
2.3–2.9	90–110	22–35	<10	–
1.8–2.3	70–90	<22	–	–



Weng TC, et al. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35:139-151
Mukhtar RY, et al. *Int J Clin Pract.* 2005;59(2):239-252

Şekil Statinlerin tedavi eşdeğerliği üzerine sistematik bir gözden geçirme ve metaanaliz: Dozlara göre LDL-K'de oluşan azalma (%)

Ek III. Statin metabolizmasına katılan enzimatik yolların inhibitörleri ve tetikleyicileri

Daha fazla bilgi için ABD FDA sanal ağında sağlık profesyonellerine ilişkin bilgilerin ilaçlar bölümüne bkz www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/HealthProfessionals/default.htm

CYP Substratları	Inhibitörler	Tetikleyiciler
CYP3A4 Atorvastatin, lovastatin, simvastatin	Ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, eritromisin, klaritromisin, trisiklik antidepresanlar, nefazodon, venlafaksin, fluvoksamin, floksetin, sertralin, siklosporin A, takrolimus, mibefradil, amiodaron, danazol, diltiazem, verapamil, proteaz inhibitörleri, midazolam, kortikosteroidler, grefurt suyu, tamoksifen	Fenitoin, fenobarbital, barbituratlar, rifampin, deksametazon, siklofosfamid, karbamazepin, omeprazol, sarı kantaron
CYP2C9 Fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin	Ketokonazol, flukonazol, amiodaron, sulfafenazol, oksandrolone, dronedaron, varfarin	Rifampisin, fenobarbital, fenitoin
Taşıyıcı protein substratları	Inhibitörler	Tetikleyiciler
MDR/P-gp Atorvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, pitavastatin	Ritonavir, siklosporin, verapamil, eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, kinidin, elakridar	Rifampisin, sarı kantaron
OATP1B1 Statinlerin tümü	Siklosporin, rifampisin, gemfibrozil, gemfibrozil-O-glukuronit, klaritromisin, eritromisin, roksitromisin, telitromisin, indinavir, ritonavir, sakonavir	
UGT substratları	Inhibitörler	Tetikleyiciler
Atorvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin	Gemfibrozil, siklosporin	Rifampisin

Ek IV. İlave kaynaklar

ESC/EAS dislipidemilerin tedavisi kılavuzunun tam metnindeki listeye ilave edilen kaynaklar bölümlere göre sıralanmıştır.

- Önsöz
- Giriş

Herhangi bir ek kaynak yok

3. Toplam kardiyovasküler risk

- Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, DeBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;**300**:197–208.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:93–111.
- Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;**359**:2324–2336.
- Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;**292**:1462–1468.
- Catapano AL, Pedersen TR, De Backer G, Averting a pandemic health crisis in Europe by 2020: what physicians need to know regarding cholesterol management. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;**14**:340–345.
- Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000;**29**:49–56.
- Wilson P, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, O'Donnell. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;**1**:92–97.

4. Laboratuvar lipid ve apolipoprotein parametrelerinin değerlendirilmesi

- Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;**294**:326–333.
- Gotto AM Jr. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;**82**:22Q–25Q.
- Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem* 2008;**54**:11–13.
- Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2002;**2**:325–333.
- Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, Alves da Silva S, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;**338**:b92.
- Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, de Graaf J, Durrington PN, Faergeman O, Frohlich J, Furberg CD, Gagne C, Haffner SM, Humphries SE, Jungner I, Krauss RM, Kwiterovich P, Marcovina S, Packard CJ, Pearson TA, Reddy KS, Rosenson R, Sarrafzadegan N, Sniderman AD, Stalenhoef AF, Stein E, Talmud PJ, Tonkin AM, Walldius G, Williams KM. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006;**259**:247–258.
- van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ES, Sandhu MS, Wareham NJ, Jukema JW, Luben R, Zwinderman AH, Kastelein JJ, Khaw KT. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk as-

essment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 2007; **146**:640–648.

- Langlois MR, Blaton VH. Historical milestones in measurement of HDL-cholesterol: impact on clinical and laboratory practice. *Clin Chim Acta* 2006;**369**:168–178.
- Nazir DJ, Roberts RS, Hill SA, McQueen MJ. Monthly intra-individual variation in lipids over a 1-year period in 22 normal subjects. *Clin Biochem* 1999;**32**:381–389.
- Hellerud C, Burlina A, Gabelli C, Ellis JR, Nyholm PG, Lindstedt S. Glycerol metabolism and the determination of triglycerides—clinical, biochemical and molecular findings in six subjects. *Clin Chem Lab Med* 2003;**41**:46–55.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;**18**:499–502.
- Wilder LB, Bachorik PS, Finney CA, Moy TF, Becker DM. The effect of fasting status on the determination of low-density and high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Med* 1995;**99**:374–377.
- Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipo-protein Measurement. *Clin Chem* 1995;**41**:1414–1420.
- Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002;**48**:236–254.
- Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2007;**27**:661–670.
- Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. *Clin Chem* 2001;**47**:1579–1596.
- Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med* 2006;**259**:437–446.
- Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Ledue TB, Craig WY, Marcovina S, Navolotskaia O. Reference distributions for apolipoproteins AI and B and the apolipoprotein B/AI ratios: a practical and clinically relevant approach in a large cohort. *J Clin Lab Anal* 2006;**20**:209–217.
- Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Ledue TB, Marcovina S, Navolotskaia O. Reference distributions for apolipoproteins AI and B and B/AI ratios: comparison of a large cohort to the world's literature. *J Clin Lab Anal* 2006;**20**:218–226.
- Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *J Intern Med* 2006;**259**:493–519.
- Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;**259**:481–492.
- McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2008;**372**:224–233.
- Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio and insulin resistance: sorting out the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2007;**28**:2563–2564.
- Sniderman AD, Faraj M. Apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipid* 2007;**18**:633–637.
- Sniderman AD, Hogue JC, Bergeron J, Gagne C, Couture P. Non-HDL cholesterol and apoB in dyslipidaemia. *Clin Sci (Lond)* 2008;**114**:149–155.
- Sniderman AD, Marcovina SM. Apolipoprotein AI and B. *Clin Lab Med* 2006;**26**:733–750.
- Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, Deedwania P, Olsson AG, Boekholdt SM, Demicco DA, Szarek M, LaRosa JC, Pedersen TR, Grundy SM; TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008;**117**:3002–3009.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;**301**:2331–2339.
- Anurad E, Boffa MB, Koschinsky ML, Berglund L. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. *Clin Lab Med* 2006;**26**:751–772.
- Berglund L, Anurad E. Role of lipoprotein(a) in cardiovascular disease current and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:132–134.
- Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;**24**:2219–2226.
- El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, Kuivenhoven JA, Otvos JD, Wareham NJ et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as

predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:547–553.

- St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriege P, Bernard PM, Despres JP, Hutten BA, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;**25**:553–559.
 - Koba S, Hirano T, Ito Y, Tsunoda F, Yokota Y, Ban Y, Iso Y, Suzuki H, Katagiri T. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis* 2006;**189**: 206–214.
 - Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS, Robins SJ. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006;**113**:20–29.
 - Humphries SE, Norbury G, Leigh S, Hadfield SG, Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipid* 2008;**19**:362–368.
 - Janssens AC, Aulchenko YS, Elefante S, Borsboom GJ, Steyerberg EW, van Duijn CM. Predictive testing for complex diseases using multiple genes: fact or fiction? *Genet Med* 2006;**8**:395–400.
 - Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;**115**:450–458.
- ### 5. Tedavi hedefleri
- 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**:1267–1278.
 - Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. 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**:3143–3421.
 - Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witzum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1512–1524.
 - Sniderman A, Solhpour A. Targeting targets for LDL-lowering therapy: lessons from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;**55**:391–393.
 - Gotto AM Jr. Establishing the benefit of statins in low- to-moderate-risk primary prevention: the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Atheroscler Suppl* 2007;**8**:3–8.
- ### 6. plazma lipit profilini iyileştirmeye yönelik yaşam tarzı değişiklikleri
- Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002;**75**: 191–212.
 - Keys A, Mickelsen O, Miller EO, Chapman CB. The relation in man between cholesterol levels in the diet and in the blood. *Science* 1950;**112**:79–81.
 - Denke MA. Dietary fats, fatty acids, and their effects on lipoproteins. *Curr Atheroscler Rep* 2006;**8**:466–471.
 - Lichtenstein AH. Thematic review series: patient-oriented research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein patterns. *J Lipid Res* 2006;**47**:1661–1667.
 - Mensink RP. Effects of stearic acid on plasma lipid and lipoproteins in humans. *Lipids* 2005;**40**:1201–1205.
 - 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**:1177–1179.
 - Ye SQ Jr., Kwiterovich PO Jr. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2000;**72**:p1275S–1284S.
 - Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome: the optimal diet. *Br J Nutr* 2000;**83**:S143–S148.
 - Myers J. Exercise and cardiovascular health. *Circulation* 2003;**107**:E2–E5.
 - Riccardi G, Aggett P, Brighenti F, Delzenne N, Frayn K, Nieuwenhuizen A, Panemans D, Theis S, Tuijthals B, Vessby B. PASSCLAIM—body weight regulation, insulin sensitivity and diabetes risk. *Eur J Nutr* 2004;**43**(Suppl 2):117–1146.
 - Chan DC, Watts GF, Ng TW, Yamashita S, Barrett PH. Effect of weight loss on markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008;**38**:743–751.
 - Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004;**23**:447–456.
 - Rivellese AA, Giacco R, Annuzzi G, De Natale C, Patti L, Di Marino L, Minerva V, Costabile G, Santangelo C, Masella R, Riccardi G. Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetes. *Clin Nutr* 2008;**27**:133–141.
 - Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr* 2008;**87**:269S–274S.
 - Mann JI, Cummings JH, Englyst HN, Key T, Liu S, Riccardi G, Summerbell G, Uauy R, van Dam RM, Venn B, Vorster HH, Wiseman M. FAO/WHO Scientific Update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. *Eur J Clin Nutr* 2007;**61**(Suppl 1):S132–S137.
 - Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *J Nutr* 2009;**139**:1236S–1241S.
 - Hollenbeck CB. Dietary fructose effects on lipoprotein metabolism and risk for coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1993;**58**(5 Suppl):800S–809S.
 - Taskinen MR, Nikkilä EA, Välimäki M, Sane T, Kuusi T, Kesäniemi A, Ylikahri R. Alcohol-induced changes in serum lipoproteins and in their metabolism. *Am Heart J* 1987;**113**:458–464.
 - Rivellese AA, Iovine C, Ciano O, Costagliola L, Galasso R, Riccardi G, Vaccaro O. Nutrient determinants of postprandial triglyceride response in a population-based sample of type II diabetic patients. *Eur J Clin Nutr* 2006;**60**:1168–1173.
 - Annuzzi G, De Natale C, Iovine C, Patti L, Di Marino L, Coppola S, Del Prato S, Riccardi G, Rivellese AA. Insulin resistance is independently associated with postprandial alterations of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;**24**:2397–2402.
 - Iovine C, Gentile A, Hattamer A, Pacioni D, Riccardi G, Rivellese AA. Self-monitoring of plasma triglyceride levels to evaluate postprandial response to different nutrients. *Metabolism* 2004;**53**:620–623.
 - Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2003;**167**:149–158.
 - Ford ES, Liu S. Glycemic index and serum high-density lipoprotein cholesterol concentration among US adults. *Arch Intern Med* 2001;**161**:572–576.
 - Bellisle F, Diplock AT, Hornstra G, Koletzko B, Roberfroid M, Salminen S, Saris WHM. Functional food science in Europe. *Br J Nutr* 1998;**80**(Suppl 1):S3–S4.
 - Rudkowska I, Jones PJ. Functional foods for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: cholesterol and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;**5**: 477–490.
 - Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005;**96**:15D–22D.
 - Ostlund RE Jr. Phytosterols and cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2004;**15**: 37–41.
 - Tikkanen MJ. Plant sterols and stanols. *Handb Exp Pharmacol* 2005;**170**:215–230.
 - Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;**333**:276–282.
 - Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. Rice policosanol does not have any effects on blood coagulation factors in hypercholesterolemic patients. *Coll Antropol* 2007;**31**:315–319.
 - Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;**295**:2262–2269.
 - Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;**114**:82–96.
 - Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;**346**:393–403.
 - Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;**142**:611–619.
 - Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Bergh G, Betteridge J, de Boer MJ, Co-sentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanateja JR,

- Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;**28**:88–136.
- Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zamboni A; Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;**18**:S1–S16.
 - Kris-Etherton P, Daniels SR, Eckel RH, Engler M, Howard BV, Krauss RM, Lichtenstein AH, Sacks F, St Jeor S, Stampfer M, Eckel RH, Grundy SM, Appel LJ, Byers T, Campos H, Cooney G, Denke MA, Howard BV, Kennedy E, Krauss RM, Kris-Etherton P, Lichtenstein AH, Marckmann P, Pearson TA, Riccardi G, Rudel LL, Rudrum M, Sacks F, Stein DT, Tracy RP, Ursin V, Vogel RA, Zock PL, Bazzarre TL, Clark J. Summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health: conference summary from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation* 2001;**103**: 1034–1039.
 - Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Fish consumption, marine omega-3 fatty acids, and incidence of heart failure: a population-based prospective study of middle-aged and elderly men. *Eur Heart J* 2009;**30**:1495–1500.
 - Montonen J, Järvinen R, Reunanen A, Knekt P. Fish consumption and the incidence of cerebrovascular disease. *Br J Nutr* 2009;**9**:1–7.
 - Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad Med J* 2009;**85**:84–90.
 - Klöner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 2007;**116**:1306–1317.
 - Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, Karmally W, Sikand G. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008;**108**:287–331.
 - Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. The effects of plant sterols on hypercholesterolemia. *Lijec Vjesn* 2007;**129**:276–281.
 - Goldberg AC, Ostlund RE Jr., Bateman JH, Schimmoeller L, McPherson TB, Spilburg CA. Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs. *Am J Cardiol* 2006;**97**:376–379.
 - Kelly S, Summerbell C, Brynes A, Whittaker V, Frost G. Wholegrain cereals for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**18**:CD005051.

7. Hiperkolesterolemide ilaç tedavisi

- Johnson C, Waters DD, DeMicco DA, Breazna A, Bittner V, Greten H, Grundy SM, LaRosa JC. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treatment to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol* 2008;**102**:1312–1317.
- Wiviott SD, de Lemos JA, Cannon CP, Blazing M, Murphy SA, McCabe CH, Califf R, Braunwald E. A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation* 2006;**113**: 1406–1414.
- Gotto AM Jr., Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, Jou JY, Langendörfer A, Beere PA, Watson DJ, Downs JR, de Cani JS. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;**101**:477–484.
- Jones PH, Davidson MH, Bais HE, 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**:152–160.
- Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Ridker PM. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;**360**:1851–1861.
- 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**:1267–1278.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;**251**:351–364.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP,

- Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;**358**: 1431–1443.
- Stalenhoef AFH, De Graaf J. Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL. *Curr Opin Lipidol* 2008;**19**:355–361.
- Domanski M, Tian X, Fleg J, Coady S, Gosen C, Kirby R, Sachdev V, Knatterud G, Braunwald E. Pleiotropic effect of lovastatin, with and without cholestyramine, in the post coronary artery bypass graft (Post CABG) trial. *Am J Cardiol* 2008;**102**: 1023–1027.
- Brown BG, Bardsley J, Poulin D, Hillger LA, Dowdy A, Maher VM, Zhao XQ, Albers JJ, Knopp RH. Moderate dose, three-drug therapy with niacin, lovastatin, and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol, 100 mg/dl in patients with hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;**80**: 111–115.
- Lal SM, Katyal A. Effects of nicotinic acid and lovastatin in combination with cholestyramine in renal transplant patients. *Mol Med* 2002;**99**:580–584.
- Florentin M, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Colesevelam hydrochloride in clinical practice: a new approach in treatment of hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin* 2008;**24**:995–1009.
- Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP; Ezetimibe StudyGroup. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2003;**107**:2409–2415.
- Birjmhoun RS, Kastelein JJ, Poldermans D, Stroes ES, Hostalek U, Assmann G. Safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in statin-treated patients. *Curr Med Res Opin* 2007;**23**:1707–1713.
- Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;**110**: 3512–3517.
- Paucicullo P, Borgnino C, Paoletti R et al. Efficacy and safety of a combination of flu-vastatin and bezafibrate in patients with mixed hyperlipidemia (FACT study). *Atherosclerosis* 2000;**150**:429–436.
- Reiner Z, Galic M, Hanževački M, Tedeschi-Reiner E. Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors. *Lijec Vjesn* 2005;**127**:65–68.
- Zeman M, Zák A, Vecka M, Tvrzická E, Písaríková A, Stanková B. N-3 fatty acid supplementation decreases plasma homocysteine in diabetic dyslipidemia treated with statin/fibrate combination. *J Nutr Biochem* 2006;**17**:379–384.
- Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Stajminger G. The role of omega-3 fatty acids from fish in prevention of cardiovascular diseases. *Lijec Vjesn* 2007;**129**:350–355.
- Patterson D, Slack J. Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first-degree relatives. *Lancet* 1972;**1**:393–399.
- Brown BG, Hillger L, Zhao XQ, Poulin D, Albers JJ. Types of change in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression of coronary disease. Observations from the FATS Trial. Familial Atherosclerosis Treatment Study. *Ann NY Acad Sci* 1995;**748**:407–417.
- Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Chye Ooi T, Sears M, Yazdi F, Tsertsvadze A, Moher D. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009;**151**: 622–630.
- Corsini A, Windler E, Farnier M. Colesevelam hydrochloride: usefulness of a specifically engineered bile acid sequestrant for lowering LDL-cholesterol. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:1–9.
- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interaction with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;**80**:565–581.

8. Hipertrigliceridemide ilaç tedavisi

- Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med* 2009;**169**:572–579.
- Simes RJ, Voysey M, O'Connell R, Glasziou P, Best J, Scott R, Pardy C, Byth K, Sullivan D, Enholm C, Keech AC; FIELD Study Investigators. Effects of fenofibrate on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes after adjustment for use of statins and other drugs. *PLoS One* 2010;**5**:e8580.
- Birjmhoun RS, Hutten BA, Kastelein JJP, Stroes ESG. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:185–197.
- Remick J, Weintraub H, Setton R, Offenbacher J, Fisher E, Schwartzbard A. Fibrate therapy. An update. *Cardiol Rev* 2008;**16**:129.
- Jacobson TA, Miller M, Schaefer EJ. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction. *Clin Ther* 2007;**29**:763–777.
- Kamanna VS, Kashyap ML. Nicotinic acid (niacin) receptor agonists: will they be useful therapeutic agents? *Am J Cardiol* 2007;**100**(suppl):53N–61N.

- Goldberg RB, Jacobson TA. Effects of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia. *Mayo Clin Proc* 2008;**83**:470–478.
- McKenney JM, Sica D. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. *Pharmacotherapy* 2007;**27**:715–728.
- Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;**189**:19–30.
- Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR, Neil A. Potential impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2009;**20**:30–38.
- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W; Atherosclerosis Risk in Communities Study Group. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;**104**:1108–1113.
- Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;**231**:360–381.
- Gille A, Bodor ET, Ahmed K, Offermanns S. Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;**48**:79–106.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Frohling J, Cheung M, Heise N, Dowdy A, DeAngelis D, Fisher LD, Albers J. Lipid altering or antioxidant vitamins for patients with coronary disease and very low HDL cholesterol? The HDL-Atherosclerosis Treatment Study Design. *Can J Cardiol* 1998;Suppl A:6A–13A.

9. Yüksek yoğunluklu lipoproteini etkileyen ilaçlar

- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;**124**(Suppl):S11–S20.
- Luc G, Bard JM, Ferrières J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Fruchart JC, Ducimetière P. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;**22**:1155–1161.
- Chapman MJ. Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacol Ther* 2006;**111**:893–903.
- Wolfram RM, Brewer HB, Xue Z, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R. Impact of low high-density lipoproteins on in-hospital events and one-year clinical outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2006;**98**:711–717.
- Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Schaefer EJ. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;**67**:1185–1189.
- Kannel WB. High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983;**52**:9B–12B.
- Kontush HA, Chapman MJ. Functionally defective HDL: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006;**58**:342–374.
- Le Goff W, Guerin M, Chapman MJ. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia. *Pharmacol Ther* 2004;**101**:17–38.
- Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. CETP—at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin and CETP inhibitors. *Eur Heart J* 2010;**31**:149–164.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Heart* 2008;**94**:706–714.
- McTaggart F, Jones P. Effects of statins on high-density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;**22**:321–338.
- Ashen MD, Blumenthal RS. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2005;**353**:1252–1260.
- Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;**357**:577–581.
- Brewer HB Jr. Benefit–risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003;**92**:23K–29K.
- Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, Dunn JK, Farmer JA, Jones PH. Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. *Circulation* 1999;**99**:736–743.
- Fruchart JC, Staels B, Duriez P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscl Rep* 2001;**3**:83–92.
- Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003;**171**:1–13.
- Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004;**20**:1253–1268.
- Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007;**298**:786–798.
- Zambon A, Gervois P, Pauletto P, Fruchart JC, Staels B. Modulation of hepatic inflammatory risk markers of cardiovascular diseases by PPAR-alpha activators: clinical and experimental evidence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;**26**:977–986.

10. Farklı klinik ortamlarda dislipidemilerin tedavisi

- Barter PJ, Rye KA. Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;**28**:39–46.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;**351**:1296–1305.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton 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**:2154–169.
- van der Graaf A, Kastelein JJ, Wiegman A. Heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood: cardiovascular risk prevention. *J Inher Metab Dis* 2009;**32**:699–705.
- Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;**42**:338–346.
- DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, Thiébaud R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;**356**:1723–1735.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerc JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause auto-somal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;**34**:154–156.
- Whittall RA, Scartezini M, Li K, Hubbard C, Reiner Z, Abraha A, Neil HA, Dedoussis G, Humphries SE. Development of a high-resolution melting method for mutation detection in familial hypercholesterolemia patients. *Ann Clin Biochem* 2010;**47**:44–55.
- Hadfield SG, Horara S, Starr BJ, Yazdgerdi S, Bhatnagar D, Cramb R, Egan S, Everdell R, Ferns G, Jones A, Marenah CB, Marples J, Prinsloo P, Sneyd A, Stewart MF, Sandle L, Wang T, Watson MS, Humphries SE. Are patients with familial hypercholesterolemia well managed in lipid clinics? An audit of eleven clinics from the Department of Health Familial Hypercholesterolemia Cascade Testing project. *Ann Clin Biochem* 2008;**45**:199–205.
- Staels B, Maes M, Zambon A. Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;**5**:542–553.
- Mungall M, Gaw A, Shephard J. Statin therapy in the elderly. Does it make good clinical and economic sense? *Drugs Aging* 2003;**20**:263–275.
- Ducharme N, Radhama R. Hyperlipidemia in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2008;**24**:471–487.
- Grundy SM, Cleeman Jr, Rifkind BM, Kuller LH. Cholesterol lowering in the elderly population. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Arch Intern Med* 1999;**159**:1670–1678.
- National Lipid Education Council. Treating dyslipidemia in the elderly: are we doing enough? *Lipid Management Newsletter* 1999;**4**:1.
- Kagansky N, Levy S, Berner Y, Rimon E, Knobler H. Cholesterol lowering in the older population: time for reassessment? *QJM* 2001;**94**:457–463.
- Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, Kronmal RA, Newman AB, Burke GL. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1395–1400.
- Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen MS, O'Brien ET, Ostergren J; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur Heart J* 2008;**29**:499–508.
- Aronow W. Treatment of older persons with hypercholesterolemia with and without cardiovascular disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;**56A**(3): M138–M145.
- Dornbrook-Lavender KA, Roth MT, Pieper JA. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly. *Ann Pharmacother* 2003;**37**:1867–1876.

- Kalantzi KJ, Milionis HJ, Mikhailidis DP, Goudevenos JA. Lipid lowering therapy in the elderly: is there a benefit? *Curr Pharm Des* 2006;**12**:3945–3960.
- Ford I, Blauw GJ, Murphy MB, Shepherd J, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, Jukema JW, Hyland M, Gaw A, Lagaay AM, Perry IJ, Macfarlane P, Norrie J, Meinders AE, Sweeney BJ, Packard CJ, Westendorp RG, Twomey C, Stott DJ; The PROSPER Study Group. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2002;**3**:1–8.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr., Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;**110**:227–239.
- Alexander KP, Blazing MA, Rosenson RS, Hazard E, Aronow WS, Smith SC Jr., Ohman EM. Management of hyperlipidemia in older adults. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009;**14**:49–58.
- Einarson TR, Metzge CJ, Iskedian M, Mukherjee J. An examination of the effect of cytochrome P450 drug interactions of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors on health care utilization: a Canadian population-based study. *Clin Ther* 2002;**24**:2126–2136.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;**282**:2340–2346.
- Feldman T, Davidson M, Shah A, Maccubbin D, Meehan A, Zakson M, Tribble D, Veltri E, Mitchel Y. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials. *Clin Ther* 2006;**28**:849–859.
- Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? *Diabetes Care* 2005;**28**:1588–1593.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a 'coronary heart disease equivalent'. *Diabetes Care* 2005;**28**:2901–2907.
- Preis SR, Hwang S-J, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham heart study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;**7**:1728–1735.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;**52**:1210–1214.
- Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, de Vries CS. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 2008;**51**:1639–1645.
- Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006;**38**:64–80.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. *Am J Cardiol* 2007;**49**:403–414.
- Després J-P, Cartier A, Côté M, Arsenault BJ. The concept of cardiometabolic risk: bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med* 2008;**40**:514–523.
- Taskinen M-R. Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med* 2005;**5**:297–308.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2009. *Diabetes Care* 2009;**32**:8–9, 29–31.
- Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, Kawamori R. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;**93**:3671–3689.
- 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**:117–125.
- Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP; Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1568–1576.
- Retnakaran R, Zinman B. Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and the heart. *Lancet* 2008;**371**:1790–1799.
- Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 2006;**29**:798–804.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;**288**:2998–3007.
- Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1772–1779.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Dimitriadis DS, Kontopoulos AG. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goals versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002;**4**: 220–228.
- Sadek MM, Haddad T, Haddad H. The role of statins in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2009;**24**:167–171.
- Reiner Z. Statins in heart failure—a failure? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;**18**:397–401.
- Cleland JG, McMurray JJV, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Hjalmarson A, Korewicki J, Lindberg M, Ranjith N, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure. Prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin. A report from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1850–1859.
- Heart Protection Study Collaborative Group. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20536 patients in the MRC/BHF heart protection study. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:311–319.
- Farivar RS, Cohn LH. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;**125**:969–976.
- Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;**359**:1357–1366.
- Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;**2**:99–104.
- Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol* 2006;**6**:358–370.
- Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Am Soc Nephrol* 2005;**16**:529–538.
- Parikh NI, Hwang S-J, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease. Overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1884–1891.
- Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;**290**:F262–F272.
- Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;**18**:1246–1261.
- Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, Stehman-Breen CO. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;**61**:297–304.
- Andreucci VE, Fissel RB, Bragg-Gresham JL, Ethier J, Greenwood R, Pauly M, Wizemann V, Port FK. Dialyses outcomes and practice patterns study (DOPPS) data on medications in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;**44**:61–67.
- Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:2375–2384.
- K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;**41**:S1–S237.
- Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, West M, Packard C, Curhan GC. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005;**12**:171–178.
- Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the treating to new targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;**2**:1131–1139.
- Lal SM, Hewett JE, Petroski GF, Van Stone JC, Ross G Jr. Effects of nicotinic acid and lovastatin in renal transplant patients: a prospective, randomized, open-labeled crossover trial. *Am J Kidney Dis* 1995;**25**:616–622.
- Le VV, Racine N, Pelletier GB, Carrier M, Cossette M, White M. Impact of ezetimibe on cholesterol subfractions in dyslipidemic cardiac transplant recipients receiving statin therapy. *Clin Transplant* 2009;**2**:249–255.
- Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Marzouq R, Grille Z, Naya C, Flores X, Rodriguez JA, Mosquera V, Franco R, Castro-Beiras A. The efficacy and safety of ezetimibe for treatment of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplant Proc* 2008;**40**:3060–3062.
- Jardine AG, Fellström B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Pedersen T, Holdaas H. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment

- of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis* 2005;**46**: 529–536.
- Lisik W, Schoenberg L, Lasky RE, Kahan BD. Statins benefit outcomes of renal transplant recipients on a sirolimus–cyclosporine regimen. *Transplant Proc* 2007; **39**:3086–3092.
 - Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;**285**:2481–2485.
 - Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA et al. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2006;**333**:1149–1152.
 - Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;**350**:1495–1504.
 - Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YBWEM. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008;**39**:497–502.
 - Escout L, Monsuez JJ, Chironi G, Merad M, Teicher E, Smadja D, Simon A, Vittecoq D. Coronary artery disease in HIV infected patients. *Intensive Care Med* 2003;**29**:969–973.
 - Barbaro G, Di Lorenzo G, Cirelli A, Grisorio B, Lucchini A, Hazra C, Barbarini G. An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Ther* 2003;**25**:2405–2418.
 - Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D, Glesby MJ; Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidaemia therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:613–627.
 - Boccarda F, Simon T, Lacombe K, Cohen A, Laloux B, Bozec E, Durant S, Girard PM, Laurent S, Boutouyrie P. Influence of pravastatin on carotid artery structure and function in dyslipidemic HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;**20**:2395–2398.
 - Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis and retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004;**45**:333–337.
 - Gree ML. Evaluation and management of dyslipidaemia in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2002;**17**:797–810.
 - Palacios R, Santos J, García A, Castells E, Gonza'lez M, Ruiz J, Márquez M. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. *HIV Med* 2006;**7**:10.
 - Naukkarinen J, Ehnholm C, Peltonen L. Genetics of familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2006;**17**:285–290.
 - Plaisier CL, Horvath S, Huertas-Vazquez A, Cruz-Bautista I, Herrera MF, Tusie-Luna T, Aguilar-Salinas C, Pajukanta P. A systems genetics approach implicates USF1, FADS3 and other causal candidate genes for familial combined hyperlipidemia. *PLoS Genet* 2009;**5**:e1000642.
 - Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCT's on cholesterol and mortality in 80+ year olds. *Age Ageing* 2010;**39**:674–680.

11. Lipit düşürücü tedavi alan hastalarda lipitler ve enzimlerin izlemi

- Smellie WSA. Testing pitfalls and summary of guidance in lipid management. *BMJ* 2006;**333**:83–86.
- Grover SA, Coupal L, Hu XP. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *JAMA* 1995;**274**: 801–806.
- Nam BH, Kannel WB, D'Agostino RB. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2006;**97**:372–375.
- Glasziou PP, Irwig L, Heritier S, Simes J, Tonkin A. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? *Ann Intern Med* 2008;**148**:656–661.

12. Yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisine uyumu iyileştirme yöntemleri.

- Atella V, Brady A, Catapano AL, Critchley J, Graham IM, Hobbs FD, Leal J, Lindgren P, Vanuzzo D, Volpe M, Wood D, Paoletti R. Bridging science and health policy in cardiovascular disease: focus on lipid management. *Atherosclerosis Suppl* 2009;**10**:3–21.

- Tsevat J, Kuntz KM, Orav EJ, Weinstein MC, Goldman L; International Society of Technology Assessment in Health Care. Meeting. Cost-effectiveness and the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care* 1997;**13**:102.
- Reiner Z. How to improve cardiovascular diseases prevention in Europe? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;**19**:451–454.
- World Health Organization. Needs and Priorities in Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention in Patients with Coronary Heart Disease. WHO Technical Report Series 831. Geneva: WHO; 1993.
- Report on a Seminar, Noordwijk aan Zee. The Rehabilitation of Patients with Cardiovascular Diseases. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 1969.
- Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;**1**: CD001800.
- Taylor R, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;**116**:682–692.
- McAlister FA, Lawson FME, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001;**323**:957–962.
- Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; **143**:659–672.
- EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in 8 European countries. *Lancet* 2009;**373**:929–940.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, Heidrich J, De Backer G; EUROASPIRE II Study Group. Cardiac rehabilitation for coronary patients: lifestyle, risk factor and therapeutic management. Results from the EUROASPIRE II survey. *Eur Heart J* 2004;**6**(suppl J):J17–J26.
- De Sutter J, De Bacquer D, Kotseva K, Sans S, Pyö'ra'la' K, Wood D, De Backer G; EUROpean Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events 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**:249–257.
- Ebrahim S, Davey Smith G. Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease. *BMJ* 1997;**314**:1666–1674.
- Ebrahim S, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **4**:CD001561.
- Goble A, Jackson B, Phillips P, Race E, Oliver RG, Worcester MC. The Family Atherosclerosis Risk Intervention Study (FARIS): risk factor profiles of patients and their relatives following an acute cardiac event. *Austr N Z J Med* 1997;**27**: 568–577.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;**362**: 1527–1545.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;**165**:1410–1419.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood-pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;**336**:1121–1123.
- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; **308**:367–372.
- Wood DA, Kotseva K, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, Connolly S, De Bacquer D et al. EUROACTION: a European Society of Cardiology demonstration project in preventive cardiology. A cluster randomised controlled trial of a multi-disciplinary preventive cardiology programme for coronary patients, asymptomatic high risk individuals and their families. Summary of design, methodology and outcomes. *Eur Heart J* 2004;**6**(Suppl J):J3–J15.
- Reiner Z, Mihatov S, Milic'ic' D, Bergovec M, Planinc D, on behalf of the TASPIC-CRO Study Group Investigators. Treatment and secondary prevention of ischemic coronary events in Croatia (TASPIC-CRO study). *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2006;**13**:646–654.
- Wahl LM, Nowak MA. Adherence and drug resistance: predictions for therapy outcome. *Proc R Soc B: Biol Sci* 2000;**267**:835–843.