

Soru 1– Trigliserit nedir? Normal fizyolojideki yeri nedir?

Dr. Şevki Çetinkalp

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Trigliserit (TG)'ler, 1 gliserol ve esterleştirilmiş 3 yağ asidi (YA) molekülü içerir. Bir YA gliserolle esterleştiğinde monoaçilgliserol; daha fazla YA ile esterleşme sonucu diaçilgliseroller ve sonuçta da triaçilgliseroller; yani TG'leri oluşturur. TG sentezi adi-poz doku ve karaciğer hücresinde endoplazmik retikulumun sitoplazmik yüzeyinde gerçekleşir. YA'ların depolanmasını sağlarlar. TG'ler, adi-poz dokuda lipit damlaları halinde depolanır. Apolar ve çok esnek moleküllerdir. C-C tek bağlarının etrafında rotasyon yapabilir ve birçok farklı konformasyon gösterebilirler. Üç apolar karbon zinciri, molekülü su da çözünmez kılan lipofilik yapıdan sorumludur. TG hidrolizi ile açığa çıkan YA'lar enerji kaynağı olarak kullanılır. Biyosentetik reaksiyonlar için karbon atomu kaynağıdır. En önemlisi asetil-CoA temin ederler.

Vücudumuzda sıvı ortamların dışında bulunabil-meleri ve yüksek karbon içerikleri sebebiyle TG'ler, enerji depolanmasının en ideal yoludur. TG'ler adi-poz dokuda, enerji kaynağı olarak depolanırken; kas ve diğer dokular da enerji elde etmek amacıyla yakı-labilir. Yağlar temel enerji kaynağı iken, proteinler ve glikojen çok daha küçük rezervleri oluşturur.

TG kaynakları, eksojen olarak gıdalar ile aldıkları-mız ve endojen karaciğer tarafından sentez edilendir. Günlük beslenmemiz 15–40 g kadar lipit içerir. Di-yetteki lipitlerin büyük çoğunluğu TG, az bir kısmı da fosfolipit, kolesterol ve kolesterol esteridir. İnce barsakta TG hidrolizini katalize eden enzim, pankreas tarafından salgılanan ve optimal etkisini pH 7–9'da gösteren pankreatik lipazdır. 1 molekül TG'nin tam hidrolizi ile 3 molekül YA ve 1 molekül gliserol oluşur. Lipitlerin ince bağırsakta sindirilmelerinin sonunda, ince bağırsaktaki misellerde az miktarda TG, bol miktarda 2-monogliserid, YA, gliserol, fosfolipit, serbest kolesterol ve safra tuzları bulunur. Bunların %95'i ileumdan pinositoz veya pasif diffüzyonla emilerek ince bağırsak mukoza hücresi içine geçerler. İnce bağırsak mukoza hücresinde YA'lar, koenzim A ile aktiflendikten sonra 2-monogliseridlerle esterleşirler ve tekrar TG oluştururlar. İnce bağırsak mukoza hücresinde 2-monogliseridlerden oluşan eksojen

TG'ler, bir protein tabakasıyla kaplanarak suda çözü-nebilir ve transport edilebilir şilomikronları oluştururlar. Şilomikronlar lenf sistemi yoluyla dolaşıma katı-lırlar. Şilomikronlarda ağırlıkça %2 oranında protein, %1 oranında serbest kolesterol, %3 oranında koleste-rol esteri, %9 oranında fosfolipit, %85 oranında TG bulunur. Şilomikronlar, aktive olan lipoprotein lipaz (LPL) etkisiyle TG içeriğinin çoğunu kaybederler ve daha küçük çaplı şilomikron kalıntılarına dönüşürler. Karaciğer hücrelerindeki Apo E reseptörleri şilomik-ron kalıntılarını tanır. Bu reseptörlerin etkisiyle şilo-mikron kalıntıları endositoz yoluyla karaciğer hücresi içine alınırlar ve orada yıkılırlar.

Karaciğer dolaşımdaki YA'lardan veya glukozdan TG sentezleyebilir. Dolaşımda eksojen TG taşıyıcısı şilomikronlar; endojen taşıyıcı ise çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)'dir. Şilomikronların ulaşım yeri karaciğer; VLDL'nin ulaşım yeri ise adi-poz doku ve kaslardır. LPL ve kofaktör apoprotein C-II, TG'leri YA ve monogliseridlere parçalamaktadır. Oluşan YA'lar depolanmak için yağ dokusuna; enerji olarak kullanılmak için kas hücresine giriş yapar. Kalıntı parçacıklar karaciğere geri döner, burada hepatik li-paz, VLDL kalıntılarını LDL'ye dönüştürür.

LPL aracılığı ile şilomikronlardan ve VLDL'lerden salıverilen YA, yağ doku hücrelerinde TG olarak de-polanırlar. LPL, TG metabolizmasının en önemli en-zimidir. LPL, kalp, iskelet kası, adi-poz doku, meme glandı ve diğer dokuların kapiller endoteliumda bağlı bulunur. İnsülin ve heparin ile LPL aktivitesi artar.

Beslenme de yağ, karbonhidrat ile değiştirildiğin-de glukoz ve insülin, karaciğerde serbest YA sentezini uyarır. Hepatik serbest YA TG'lere çevrilir ve VLDL yapısına katılır. Özet olarak karbonhidrattan zengin beslenme, kan TG düzeylerini yükseltmektedir.

Adipoz dokudan YA'ların salınması gerektiği za-man, hücre içi bir enzim olan hormon duyarlı lipaz ak-tive olur. Dolaşımda YA'lar albümine bağlı olarak di-ğer dokulara taşınırlar. Bunlara NEFA (non-esterifiye YA) denir. İnsülin hormonu, hormon duyarlı lipazı inhibe etmektedir. Açlıkta NEFA düzeyleri artar. Bu-

nun sebebi açlık durumunda düşen insülin düzeyleri yüzünden, hormon duyarlı lipazın aktive olmasıdır. Ayrıca diğer kontrinsülinler stres hormonlarının açlıkta artışı buna katkıda bulunur. Yemek sonrası yani absorptif dönemde ise, artan insülin hormonu ile yağ dokusunda TG depolanması başlar. Artan glukoz ve İnsülin, LPL aktivitesini ve glukozdan gliserol fosfat oluşum yolu ile YA esterifikasyonunu uyarır ve adipositlerde hormon sensitif lipazı inhibe ederek serbest YA salınımını azaltır.

Adipoz dokuda lipoliz sonucu oluşan YA'lar, tekrar TG sentezi için kullanılabilirler. Ancak adipositlerde TG sentezi için gerekli gliserol kinaz aktivitesi düşük olduğundan bu durum daha çok karaciğerde

gerçekleşir. Karaciğerde yeniden esterleştirilip TG halinde VLDL yapısına katılır veya glikoz sentezine (glikoneogenez) katılır.

Erişkin bir insanda 15 kilogram TG vardır. Her 1 gram TG yakıldığında 38 kilojoul (9 Cal) enerji açığa çıkar. Bunun anlamı, 570.000 kilojoul'luk TG depomuz bizim 3 aylık açlığa dayanmamızı sağlar. Diğer önemli enerji kaynağımız glikojen depomuz ise, toplam 4200 kilojoul'dür. TG'e göre glikojen fazla enerji açığa çıkarmaz ve kısa dönemde; sıklıkla açlığın ilk gününde kullanılır. TG sadece kişi için değil aynı zamanda annenin çocuğu için de çok önemli bir enerji kaynağıdır. İnsan sütündeki majör enerji kaynağı TG'lerdir.

Kaynaklar

1. Çetinkalp Ş. Dislipidemiler. Endokrinoloji 2011. Ed. Çetinkalp S. Ege Üniversitesi Basımevi 2011:425–44.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği "lipid metabolizma bozuklukları tanı ve tedavi klavuzu" Mayıs 2016.
3. Koolman J, Röhn KH. Renkli Biyokimya Atlası. Nobel Tıp Kitabevi, Aralık 2012.
4. Duell B, Illingworth R, Connor W. Disorders of lipid metabolism. Endocrinology & Metabolism. 4th edition. Ed. Felig P, Frohman LA. Mc Graw Hill, chapter 2001;21:993–1075.
5. Malloy MJ, Kane JP. Disorders of lipoprotein metabolism. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8. edition. ed. Gardner DG. Dolores Shoback 2007;770–95.
6. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2969–89.

Soru 2– Triglicerit düzeyleri nasıl sınıflandırılır?

Dr. Nevrez Koylan

Anadolu Sağlık Merkezi, İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Hipertrigliserideminin kompleks etiyolojisi ve sınıflandırılması konusundaki tartışmalar halen devam etmektedir. Her ne kadar hipertrigliseridemi tanımı 150 mg/dL üzerindeki açlık trigliserit (TG) değerleri için kullanılıyor olsa da, normal bir insanın genellikle günün çoğunu toklukta geçirdiğini unutulmamalıdır. Diğer taraftan, TG'lerin klinik olarak yarattıkları tek patolojik tablo akut pankreatitten ve yegane fizik bulgu da erüptif ksantomlardan ibarettir. Bunların ortaya çıkması için de genellikle 1000 mg/dL üzerindeki açlık TG düzeyleri gereklidir. Normal düzey olarak belirtilen 150 mg/dL altındaki değerler ile kılavuzlarca ağır hipertrigliseridemi sınırı olarak belirlenen 885 mg/dL arasındaki değerlerin nasıl sınıflanacağı tartışma konusudur.^[1–7]

TG'lerin kolesterol alt gruplarından farkı, vücudun

temel enerji kaynaklarından birini oluşturmalarıdır. Bu nedenle, oldukça stabil seyreden kolesterol değerlerine karşılık TG değerleri çeşitli metabolik parametrelerle ve diyetle yakından ilişki gösterir ve dalgalı bir seyir izler. Normal koşullarda bile TG düzeyleri diüurnal değişkenlik gösterir ve gece saat 03:00 civarında en düşük değerdedir, sonrasında özellikle öğleden itibaren yükselerek akşamüzeri en yüksek düzeyine ulaşır. Bunun dışında, aynı diyet koşullarında bile TG düzeylerinde günden güne, aylık, mevsimlik ve yıllık değişiklikler %20–40 arasında değişebilir. Diüurnal değişkenliğe ilave olarak aylık, mevsimsel ve yıllık olarak %24–%36'yı bulan değişimler de söz konusudur (Tablo 1).^[8,9]

Çeşitli fizyolojik faktörler lipit seviyelerini etkiler ve en fazla etkilenen de genellikle TG düzeyleridir

(Tablo 2).^[1,2]Çeşitli ilaçlar da TG düzeylerini yükseltebilir (atipik antipsikotikler, beta blokerler, safra asidi bağlayıcıları, östrojen, kortikosteroidler, immünosupresanlar, isoretinoin, proteaz inhibitörleri, tamoksifen ve tiyazidler).^[10]

Fizyolojik değişimlerden bile bu ölçüde etkilenen TG seviyelerinin bir risk faktörü olarak değerlendirilebilmesi için ikincil hipertrigliseridemi nedenlerinin de mutlaka göz önünde bulundurulması gerekir. Bunlar, obezite, metabolik sendrom, yüksek enerjili veya yağdan zengin ya da yüksek glisemik indekse sahip gıda alımı, alkol, Tip II diyabet, hipotiroidi, böbrek parenkim hastalıkları, paraproteinemi, gebelik ve sistemik lupus eritematosusdur.

Örneklem koşulları ve hastanın klinik özellikleri bile sonuçları bu ölçüde etkilerken, 150 mg/dL ve 1000 mg/dL arasındaki değerler hakkında yorum yap-

mak oldukça güçleşmektedir. Her ne kadar prospektif ve vaka kontrollü çalışmalarda plazma TG düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olarak görülmekteyse de, TG'den zengin lipoproteinlerin aterogeneizde oynadığı rolü belirlemek kolay değildir.^[2,3] Özellikle metabolik dislipidemi gibi poligenik metabolik bozuklukların yarattığı patogenezin içinde TG'lerin rolünün aterosklerotik patogenezin etkeni mi yoksa sonucu mu olduğunu belirlemek çok güçleşmektedir. Bunun dışında, TG düzeylerini düşürücü girişimlerin kardiyovasküler risk üzerine olan etkileri çelişkilidir. Tüm bu nedenler, TG düzeylerinin sınıflandırılması konusunda kılavuzlar arasında çelişki yaratmaktadır (Tablo 3).^[1,5,6,7]

Sonuca ve klinik pratiğe yönelik olarak düşünüldüğünde, akut pankreatit riski açısından ağır hipertrigliseridemide tedavi zorunluluğu vardır. Aktif

Tablo 1. Lipit parametrelerinde gözlenebilen günlük, aylık ve yıllık değişimler

	Total kolesterol	HDL kolesterol	LDL kolesterol	Trigliserit
Günlük (%)	2.5	4.5	7.8	36
Aylık (%)	4.8	7.7	9.6	24
Yıllık (%)	6.1	8.4	13.6	26

Tablo 2. Lipit seviyelerini etkileyen çeşitli biyolojik değişkenler

	Total kolesterol (%)	Trigliserit (%)	HDL kolesterol (%)
Menstruasyon–folliküler faz	6–9↑		
Gebelik	30↑	Termde 200↑	
Akut hastalık/cerrahi	15↓		25↑
Kilo kaybı	10↓	40↓	10↓
Egzersiz	3–7↓		3–10↓
Sigara	3↓	9↑	6–11↓
Postür		Ayakta yatar pozisyona oranla %10–20↑	

Tablo 3. Çeşitli kılavuzlar tarafından önerilen ve hala benimsenen trigliserit düzeylerinin sınıflandırılması^[1,5–7]

2011 ESC/EAS Kılavuzu ^[6,7]		2001 NCEP ATP III Kılavuzu ^[5]		2012 “Endocrine Society” Kılavuzu ^[1]	
Kategori	Değer (mg/dL)	Kategori	Değer (mg/dL)	Kategori	Değer (mg/dL)
Normal	<150	Normal	<150	Normal	<150
Hipertrigliseridemi	150–884	Sınırdaki yüksek	150–203	Hafif	150–203
Ağır hipertrigliseridemi	>885	Yüksek	203–495	Orta	203–991
		Çok Yüksek	>495	Ağır	991–1982
				Çok ağır	>1982

çalışan hekimin işini kolaylaştırmak ve tedavi stratejilerini yönlendirmek açısından normal sayılan 150 mg/dL altındaki ve mutlak tedavi gerektiren 885 mg/dL üzerindeki değerlerin arasındaki değerlerde tedavi yaklaşımının hastanın klinik özelliklerine göre belir-

lenmesi ve gerek örneklem koşulları ve fizyolojik değişkenler, gerekse ikincil hipertrigliseridemi nedenlerinin gözden geçirilmesinden sonra TG'lere yönelik tedavi gereği duyulacak hastaların belirlenmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969–89.
2. Boullart AC, de Graaf J, Stalenhoef AF. Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:867–75.
3. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–61.
4. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007;176:1113–20.
5. 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;285:2486–97.
6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011;217 Suppl 1:1–44.
7. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
8. Kelly GS. Seasonal variations of selected cardiovascular risk factors. *Altern Med Rev* 2005;10:307–20.
9. Myers GL, Cooper GR, Winn CL, Smith SJ. The Centers for Disease Control-National Heart, Lung and Blood Institute Lipid Standardization Program. An approach to accurate and precise lipid measurements. *Clin Lab Med* 1989;9:105–35.
10. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006;19:310–6.

Soru 3– Trigliseritler ne zaman ölçülmelidir? Açlık mı? Toklukta mı?

Dr. Necla Özer

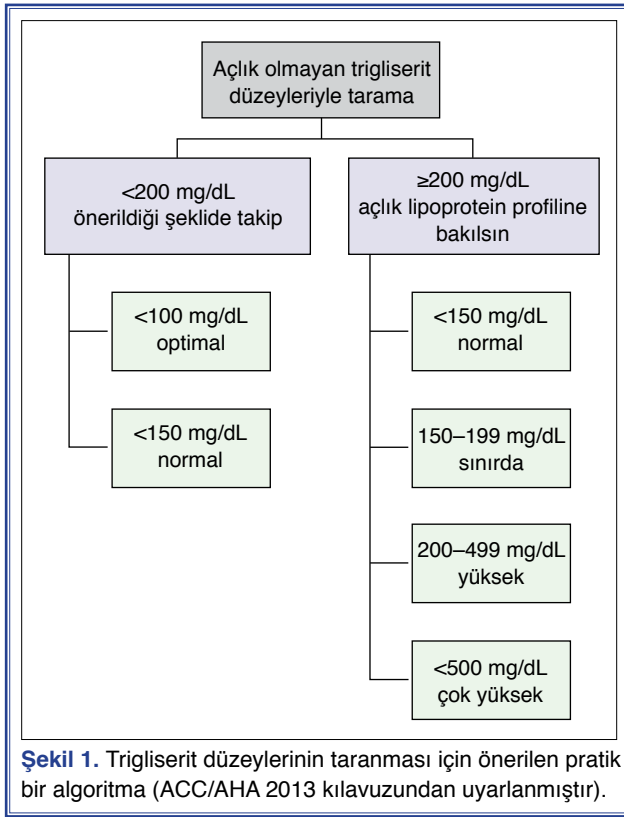
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Standart lipit profili değerlendirilmesinde toplam kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliserit (TG) yer almaktadır. Toplam kolesterol, HDL-kolesterol ve TG düzeyleri direkt olarak ölçülürken LDL-kolesterol değerleri direkt veya Friedewald formülüyle indirekt olarak hesaplanabilir. Friedewald formülüyle hesaplama yapılabilmesi için TG düzeylerinin <400 mg/dL olması gerekir. TG düzeyleri >400 mg/dL olan kişilerde LDL-kolesterol düzeyleri doğrudan ölçülmelidir. Geleneksel olarak TG düzeylerinin değerlendirilmesi ve Friedewald formülünün hesaplanabilmesi için 8–12 saatlik açlık sonrası lipit profiline bakılması önerilmektedir. Fakat günümüzdeki verilere bakıldığında TG konsantrasyonlarının <400 mg/dL olduğu hastalarda Friedewald formülüyle veya direkt yöntemlerle açlıkta veya açlık olmayan durumlarda ölçülen ve hesaplanan LDL- kolesterol düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür. Açlık TG düzeyleri <150 mg/dL olan hastalar eğer düşük yağ içerikli bir kah-

valtı (tipik olarak <15 g yağ) tüketerek kan verirlerse tokluk TG düzeyleri %20'den daha fazla artmaz ve genel olarak TG düzeyleri >200 mg/dL üzerinde ölçülmez. Bireylerin hayatlarının önemli bir kısmının açlık olmayan durumda geçtiği düşünülürse bu değerlerin fizyolojiyi daha net yansıtabileceği kesindir.

Ayrıca 26.330 sağlıklı kişinin 11 yıl takip edildiği prospektif kadın sağlığı çalışmasına (Women's Health Study) bakıldığında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak açlık olmayan TG düzeylerinin yüksek olmasının kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk belirteci olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Norveç çalışmasında ve Danimarka çalışmasında da açlık olmayan TG düzeyleri kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur.

Günümüzde pek çok durumda artık TG'ler de dahil olmak üzere lipit profili için açlık olmayan ölçümlerin kullanılabileceği söylenmektedir. EAS/EFLM'nin 2016 yılında hazırladığı önerilerde genel



olarak lipit profiline açlık olmayan durumlarda bakılabileceği eğer açlık olmayan TG düzeyleri >440 mg/dL çıkarsa açlık ölçümü yapılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca pankreatit geçiren hastaların takiplerinde, ciddi hipertrigliseridemiye yol açabilecek ilaç başlanacak hastalarda açlık TG düzeylerine bakılması önerilmektedir.

EAS/EFLM kılavuzunda açlık olmayan TG düzeylerinin >175 mg/dL üzerinde açlık TG düzeylerinin ise >150 mg/dL üzerinde olması, TG düzeyleri için üst sınır olarak kabul edilmiştir. Açlık olmayan TG düzeyleri için belirlenen 175 mg/dL değeri Women's Health Study çalışmasında kardiyovasküler riski belirlemede en iyi kesim değeri olarak bulunmuştur. Bu değer üst sınır olarak kabul edildiğinde batı toplumunun %27'sinde TG düzeyleri normalin üzerindedir. TG düzeylerinin 180–880 mg/dL arasında olması hafif-orta hipertrigliseridemi; >880 mg/dL üzerinde olması ise ciddi hipertrigliseridemi olarak kabul edilmektedir. TG düzeyleri >880 mg/dL olan hastalarda pankreatit riskinin yüksek olması nedeniyle bu hastaların lipit kliniğinde izlenmesi önerilmektedir.

Tablo 1. Kılavuzlarda trigliserit düzeylerinin ölçümü ile ilgili öneriler

Kılavuz	Öneri
EAS/EFLM 2016	TG >400 mg/dL açlık değerine bakınız Açlık olmayan değer >175 mg/dL ise yüksek kabul edilmelidir
NICE 2014	TG >880 mg/dL ise lipit uzmanına yönlendirmek gerekir 880–1770 mg/dL arasındaki değerlerde açlık bakılsın
ACC/AHA 2013	Açlık olmayan TG >200 mg/dL ise açlıkta tekrar et >500 mg/dL ise ikincil nedenler araştırılmalıdır

Kaynaklar

1. Driver SL, Martin SS, Gluckman TJ, Clary JM, Blumenthal RS, Stone NJ. Fasting or Nonfasting Lipid Measurements: It Depends on the Question. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1227–34.
2. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints-A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2016;62:930–46.
3. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;17:349:g4356.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889–934.

Soru 4– Halkımızda trigliserit düzeyleri, belirleyicileri ve cinsiyete özgü komplikasyon ile klinik sonuçları nelerdir?

Dr. Altan Onat

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Açlık trigliserit (TG) düzeyleri hayli değişkenlik arz ettiğinden koroner kalp hastalığı (KKH) riskinde ihmal edilmiş bir lipit olsa da, halkımızda metabolik sendrom (MetS)un kritik bir ögesini oluşturduğu gibi, kardiyometabolik risk öngörüsünde önem taşıyan aterojen dislipideminin ve hipertrigliseridemik bel fenotipinin temel taşını teşkil eder ve lipoprotein[Lp](a) ile ilişkisi anılan hususta kritik rol oynar.^[1]

Açlık TG değerleri geometrik ortalama olarak erkeklerde 152 mg/dL, kadınlarda 136 mg/dL düzeylerinde olup zaman içerisinde yükselme eğilimindeydi. 1990 ile 2007 yılları arasında 30–79 yaşlı kişilerde serumda ortalama açlık trigliseritleri erkeklerde 25 mg/dL, kadınlarda 20 mg/dL yükselerek 173 ve 142 mg/dL düzeylerine ulaşmıştır.^[2] Artmış TG (>150 mg/dL) prevalansı erkekte 40–49 yaşlarında %59’dan itibaren giderek gerileyerek ≥ 70 yaşında %35 sıklığına iner. Oysa kadında premenopozal dönemde %36’lık prevalans, 50 yaş sonrasında %48 oranına yükselir.^[1]

Yaşam tarzının trigliseritleri etkileyişi

Diyabetik olmayan 30 yaş üzeri 688 yetişkinimizde yaş için kontrollü açlık insülin ile 12 risk parametresi arasında açlık TG’leri her iki cinsiyette ve birlikte yüksek pozitif katsayı (β 0.28, $p < 0.001$) ile bağımsız biçimde ilişkiliydi.^[3] Sigara içiciliği de özellikle erkeklerde insülin ile ters ilişki gösterdi. Sigara içiciliğinin düşük insülin direnciyle ilişkili olduğuna işaret eden bir de genetik analiz mevcuttur. Tümü APOE E3

homozigotlarından oluşan 728 Türk erişkininde, sigara içicileri insülin duyarlı bireyler arasında insülin dirençli gruptakine kıyasla daha fazla idi (%29’e karşı %17.3, $p = 0.003$).^[4]

Çoklu lineer regresyon analizlerinde alkol içme durumu yaş, cinsiyet, sigara içme durumu ile fiziksel etkinlik için ayarlandığında, serum TG’lerinin hafif, ılımlı içiciliğe cevabı bağlamında, erkekler anlamlı artış, kadınlar düşme ($p < 0.05$) sergiledi^[5] (Tablo 1). İçicilik erkeklerde, TG yanısıra, LDL-kolesterol, apolipoprotein (Apo)-B ile doğrusal olarak log-lineer biçimde anlamlı ilişki gösterdi. İçmeyen kadınlara kıyasla içen kadınlarda LDL-kolesterol ve Apo-B düzeylerinde yükselme kaydedilmedi.^[5]

Trigliseritleri düzenleyen genler

TG-aracılı yolların KKH riski üzerine kavzal bağımlı daha iyi belirlemek üzere, TG konsantrasyonlarını düzenleyen bir gen varyantı (APOA5 geninin –1131T>C polimorfizmi) ERFC meta-analizinde 300 bini aşkın katılımcıda incelenmişti.^[6] C aleli başına, diğer lipitler değil de, ortalama TG düzeyi %16 ve KKH “odds” oranı %18 artıyordu. TG’nin bu etkilerine, anılan gen varyantının daha yüksek VLDL parçacık konsantrasyonu ve daha düşük HDL parçacık boyutu ile ilişkili olmasının aracılık ettiği, yani arada kavzal bağ varlığı ile bağdaştığı öne sürülmüştür.

TEKHARF çalışmasında APOA1/C3/A4/A5 gen

Tablo 1. Erkek ve kadınlarda alkol kullanım kategorilerine göre çoklu-ayarlı kesitsel serum trigliserit düzeyleri, mg/dL

	Erkek (n=1328)				Kadın (n=1402)		
	n	Ortalama	SE	p değeri	n	Ortalama	SE
İçmeyenler	851	147.4	3.4	b, b, a	1350	136.2	2.4
Hafif içiciler	234	166.2	6.5	b, c, b	50*	110 ^b	12.7
İlmlı kullanıcılar	173	164.2	7.5	b, c, b			
Şiddetli içiciler	70	198.3	11.7	a, b, b	2	127.8	61.4

*Yaş, fizik aktivite derecesi ve sigara içiciliği için ayarlı. p-değerleri: a<0.001, b<0.05, c= anlamlı değil. *Hafif ve 8 ılımlı içici kadın birleştirildi.

kümesi içindeki genler, kolesterol, TG ve fosfolipit transportunda etkin rol oynamaktadır. APOC3 -482C>T, APOA4 +347A>T, APOA5 -1131T>C ve c.56C>G değişimleri ayrı ayrı incelendiğinde her bir polimorfizmin nadir genotipine sahip bireylerde TG düzeyinin yüksek olduğu gözlemlendi.^[1]

Aterojen dislipidemi ve plazmanın aterojen indeksi: artmış yangı göstergesi

Aterojen dislipidemiye (TG >150 ve HDL-kol. <40/50 mg/dL) orta yaşlı kadınlarımızda %28 oranında, erkeklerde daha yüksek oranda rastlanır. Yukarıda anılan APOA5 polimorfizmlerinin nadir allel taşıyıcılığı TEKHARF Çalışması çerçevesindeki ayarlı çoklu lojistik regresyonda, yalnız kadınlarda aterojen dislipidemi ile 1131T>C için 1.9 kat (p=0.001), c.56C>G için 2.77 kat (p=0.0001) ilişkili bulunmuştur; ilişkiler erkeklerde saptanmamıştır.^[7]

Serum TG düzeyleri, 2348 orta yaşlı Türk yetişkininde gelecekteki Apo-B düzeyini, LDL-kolesterol, bel çevresi ve diğer bazı değişkenlerden bağımsız ve anlamlı biçimde öngörür; bu pozitif ilişki kadında erkektekinden güçlüdür. Gelecekte aterojen dislipidemi (TG >150 ve HDL-kol. <40/50 mg/dL) gelişmesini de yüksek Apo-B düzeyi (>120 mg/dL) alçak düzeye kıyasla –yaş, bel çevresi ve CRP seviyesinden bağımsız olarak- erkekte 3.3 kat, kadında 2.5 kat nisbi risk ile öngörür.^[8]

Yüksek-TG/normal HDL-kolesterol kategorisi kadınlarda artmış CRP ve diyabet riskleriyle ilişkilidir. Normotrigliseridemili erkekler arasında normal HDL-kolesterol düzeylilerde, düşük HDL-kolesterol düzeyli erkeklere kıyasla, daha yüksek diyabet riski gözlemlendi. Hipertrigliseridemili kadınlarda diyabet riski, HDL-kolesterol düzeyi ne olursa olsun, ikiye katlanıyordu.

Trigliseritlerin HDL-kolesterole oranını yansıtan aterojen indeks, 2676 yetişkinimizin 7.8 yıllık takibine dayanarak, halkımızda yüksek bulunmuştur. Küçük LDL parçacık boyutunun bir göstergesi sayılan yüksek aterojen indeks, erkeklerde obezite ve hiperinsülinemiyi, kadınlarda proinflamatuvar durumu aksettirmektedir.^[9] Bu indeks KKH'yı bağımsız olarak, diyabeti obezite aracılığıyla öngörmektedir. Kadında da proinflamatuvar durum ile yakın ilişkisi yoluyla hipertansiyon, MetS ile KKH öngörüsü için değerlidir.

Hipertrigliseridemili bel (HtgW) fenotipi

HtgW açlık trigliseritleri ≥ 150 mg/dL ile abdomi-

nal obezitenin birlikteliği olarak tanımlanır.

HtgW artmış yangı belirteçleri ile ilişkili olup, kadında paradoksal olarak düşük serum Lp(a) ile ve her iki cinsiyette belirgin olarak artmış kardiyometabolik risk ile ilişkilidir.^[11] Bu bulgular kadında Apo-AI'in Lp(a) ile agregasyon yoluyla okside olması ile bağdaşmaktadır. Risk yüklemeye açısından nötral olan basit abdominal obeziteye karşılık, HtgW fenotipi bağımsız biçimde yüksek KKH riski bindirir, özellikle seks hormon-bağlayıcı globülin yüksekliği ya da düşüklüğü etkileşim sergileyince. Lp(a) agregasyonunun altta yattığı düşünülmektedir.^[12]

Trigliserit ve Apo-B düzeyleri birlikte yüksek obez menopozal kadınlar

Lipitleri ve Apo-B'si normal, yalnız TG'leri yüksek ve her iki faktörün de yüksek (hiperTg hiperapoB) bulunduğu 178 obez postmenopozal kadında KKH olasılığı incelenmişti. Lojistik regresyon analizinde –diğer iki gruba kıyasla- KKH olasılığı için odds oranı anlamlı biçimde yüksekti: 2.56 (%95 GA 1.12–5.85, p=0.026).^[12] Apo-B yüksekliği ile birlikte giden TG yüksekliğinin küçük yoğun LDL parçacıklarını yansıttığı ve bu kombinasyona sahip obez kadınlarımızın yüksek KKH riski taşıdığı söylenebilir.

Trigliseritler hipertansiyonu bağımsız öngörüyor

Kesitsel değerlendirmede prehipertansif kadınlar normotensif kadınlardan anlamlı biyokimyasal fark göstermezken, erkeklerde prehipertansiyonu bulunanlar serum TG'lerinin anlamlı yüksekliği ile ayrıştıyordu.^[13]

Hipertansiyon veya prehipertansiyonu bulunmayan 2207 yetişkinimizin 6,5 yıllık takibinde, çoklu ayarlı lojistik regresyonda hipertansiyon gelişmesini, bel çevresi ile CRP düzeyinin ve kadınlarda diyabetin yanında, açlık TG'leri (RR 1.32 [95%CI 1.13; 1.52]) öngördü.^[10] Bu gözlem inflamatuvar sürece TG yüksekliğinin anlamlı aracılığı ile hipertansiyon gelişmesine katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Trigliseritlerin klinik anlamında cinsiyet farklılığı

TG'lerin kardiyometabolik risk açısından erkeklerde daha beklenir şekilde, kadında ise kısmen belirsiz olduğu çok sayıda TEKHARF çalışmasında kaydedilmiştir. Buna örnek olarak hipertansiyon, KKH risklerini gösterebiliriz (bkz. aşağıya). Bir diğer ör-

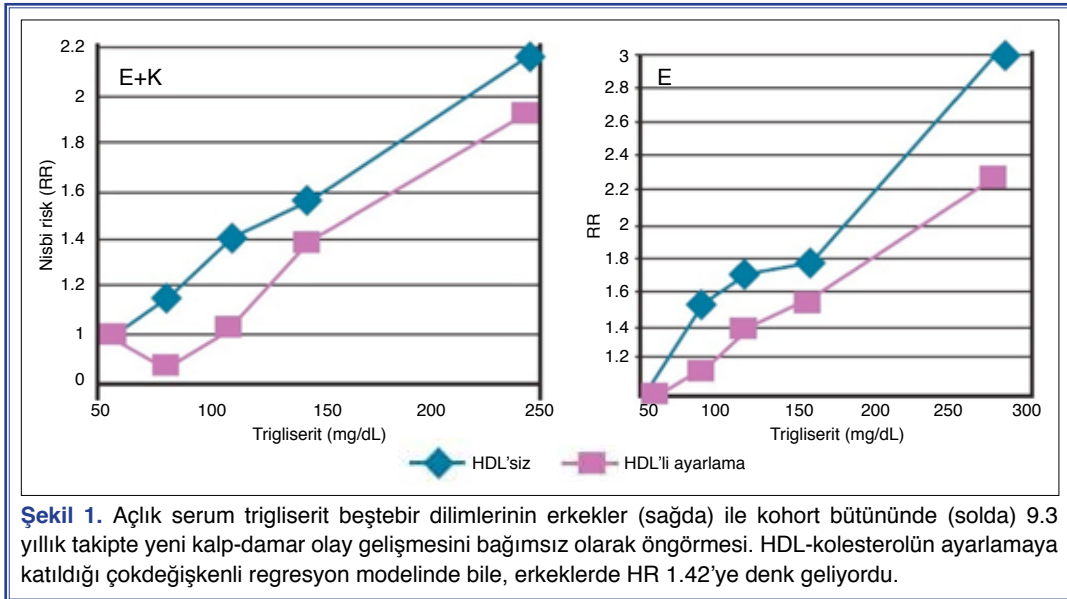
neği de, insülin duyarlılığı işlevindeki serum adiponektin ile TG arasındaki ilişkidir. Halkımızda obezite ölçütleriyle anlamlı ilişki sergilemeyen adiponektin, TG ve CRP ile beklenen ters ilişkiyi yalnızca erkekte gösterdi, kadında ilişki arz etmedi.^[14]

Hipertrigliseridemi yetişkinlerimizde KKH riski bindiriyor

TEKHARF Çalışması'nda, özellikle erkeklerimizde, açlık trigliseritlerinin, yaş, cinsiyet, ve HDL-kolesterol ile diyabeti de içeren geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kalp-damar hastalığını (KDH) anlamlı bir şekilde öngördüğünü yayınlamıştık.^[15] 2682 erkek ve kadın katılımcının ortalama 9.3 yıllık takip süresinde 341 yeni KDH gelişmişti. Lojistik regresyon analizinde KDH'nı açlık TG beştebir dilimleri –yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sistolik kan basıncı, HDL-kolesterol düzeyi, sigara içme ve glukoz regülasyon durumlarından bağımsız olarak– öngörüyordu. Nisbi risk [GR] erkekler için >185 mg/dL'lık üst dilimde 3.0 olup HDL-K için de

ayarlanınca, RR 2.28 ile çok anlamlı kalıyor (Şekil 1) ve 1.42'lik bir HR'ye tekabül ediyordu.^[15] Kadınlarımızda KDH için anlamlı bağımsız öngörü sergilemeyen TG, erkek ve kadın birlikte ele alındığında, anlamlı öngörü taşıyordu.

Sonuç olarak, MetS'un kritik bir ögesini oluşturan artmış serum TG düzeyleri, yağlanma artışıyla birlikte, yüzyıl dönümü çevresinde Türk yetişkinlerinde önemli olarak yükseldi. Sigara ve alkol içiciliğinin bu düzeyler üzerine etkisi –yangı artışı simgelerken- cinsiyetlerde farklılaşmaktadır. Hipertansiyon ve KKH gelişmesi yönünden de kadınlar beklenenin dışında davranmaktadır. TG'in KDH riski üzerine etkilerine, belirli genlerin aracılık ettiği, dolayısıyla arada kavzal bağın varlığı öne sürülmüştür. Apo-B yüksekliği ile birlikte giden TG yüksekliği küçük yoğun LDL parçacıklarını yansıtır. Küçük LDL parçacık boyutunun bir göstergesi sayılan yüksek aterosjen indeks halkımızda yüksektir. Basit abdominal obeziteye karşılık, hipertrigliseridemili bel fenotipi bağımsız biçimde yüksek KKH riski bindirir.



Şekil 1. Açlık serum trigliserit beştebir dilimlerinin erkekler (sağda) ile kohort bütününde (solda) 9.3 yıllık takipte yeni kalp-damar olay gelişmesini bağımsız olarak öngörmesi. HDL-kolesterolün ayarlama katıldığı çokdeğişkenli regresyon modelinde bile, erkeklerde HR 1.42'ye denk geliyordu.

Kaynaklar

1. Onat A, Yüksel H. Türk halkında lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler. In: Onat A (Ed). TEKHARF 2015. İstanbul, Logos Yayıncılık 2015. s. 44–6.
2. Onat A, Hergenç G, Can G, Yüksel H, Uğur M, Kaya H. Türkiye'de kandaki trigliserid düzeylerinde halk sağlığı açısından alarm verici yükselme, koruyucu protein kusurunu yansıtır. Türk Klin J Med Sci 2010;30:1647–54.
3. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Basar O, Erer B, Uysal O, et al. Fasting insulin levels independently associated with coronary heart disease in non-diabetic Turkish men and women. Int J Cardiol 2002;86:61–9.
4. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Yuzbasiogullari B, Mononen N, Laaksonen R, Kähönen M, et al. The APOE -219G/T and +113G/C polymorphisms affect insulin resistance among Turks. Metabolism 2011;60:655–63.

5. Onat A, Hergenç G, Dursunoğlu D, Ordu S, Can G, Bulur S, et al. Associations of alcohol consumption with blood pressure, lipoproteins and subclinical inflammation among Turks. *Alcohol* 2008;42:593–601.
6. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–9.
7. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Palmén J, Guclu F, et al. Gender-modulated impact of apolipoprotein A5 gene (APOA5) -1131T>C and c.56C>G polymorphisms on lipids, dyslipidemia and metabolic syndrome in Turkish adults. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:778–84.
8. Onat A, Can G, Hergenç G, Yazıcı M, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension, diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int J Obesity* 2007;31:1119–25.
9. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. “Atherogenic index of plasma” (log10 triglyceride/ high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010;4:89–98.
10. Onat A, Can G, Örnek E, Sansoy V, Aydın M, Yüksel H. Abdominal obesity with hypertriglyceridemia, lipoprotein(a) and apolipoprotein A-I determine marked cardiometabolic risk. *Eur J Clin Invest* 2013;43:1129–39.
11. Onat A, Yazıcı M, Can G, Sniderman A. Evidence for a complex risk profile in obese postmenopausal Turkish women with hypertriglyceridemia and elevated apolipoprotein B. *Clin Sci* 2004;107:97–104.
12. Onat A, Yazıcı M, Can G, Kaya Z, Bulur S, Hergenç G. Predictive value of prehypertension for metabolic syndrome, diabetes and coronary heart disease among Turks. *Am J Hypertens* 2008;21:890–5.
13. Onat A, Hergenç G, Dursunoğlu D, Küçükdurmaz Z, Bulur S, Can G. Relatively high levels of serum adiponectin in obese women, a potential indicator of anti-inflammatory dysfunction: Relation to sex hormone-binding globulin. *Int J Biol Sci* 2008;4:208–14.
14. Onat A, Sarı İ, Yazıcı M, Can G, Hergenç G, Avcı GŞ. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2006;108:89–95.

Soru 5– Birincil hipertrigliceridemi nedenleri nedir?

Dr. A Gökhan Özgen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

Gençlerde trigliserit (TG) düzeyinin 100 mg/dL altında, erişkinlerde ise 150 mg/dL altında olması önerilmektedir. 200 mg/dL üzerindeki TG düzeylerinde ciddi metabolik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. 200-400 mg/dL arasındaki düzeylerde hastanın risk faktörleri açısından değerlendirilmesi gerekir. 400 mg/dL üzerindeki TG düzeylerinden sıklıkla gen defektleri sorumludur. Bu hastalarda diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, hipotiroidi, karaciğer hastalıkları da araştırılmalıdır. 1000 mg/dL üzerindeki düzeyler ise büyük olasılıkla major gen defektine bağlıdır.

Primer (Genetik) hipertrigliceridemi nedenleri

1. Lipoprotein lipaz eksikliği
2. Apo C II eksikliği
3. Ailevi hipertrigliceridemi
4. Ailevi lipoprotein lipaz inhibitörü
5. Ailevi hepatik lipaz eksikliği
6. Ailevi Kombine Hiperlipidemi (FKH)
7. Ailevi Disbetalipoproteinemi (Tip III Hiperlipoproteinemi)
8. Hiperapobetalipoproteinemi

Ailevi lipoprotein lipaz eksikliği

Lipoprotein lipaz (LPL) 55 kd glikoproteindir ve kapiller endotelin luminal yüzeyinde bulunur. VLDL ve şilomikronlardaki TG’lerin 1 ve 3 ester bağlarını hidrolize ederek monogliserit, digliserit ve serbest yağ asitlerinin oluşmasını sağlar. LPL aktivitesi için apolipoprotein (Apo) CII ile aktive edilmesi gerekir. LPL geni kromozom 8p22 de lokalizedir.

Ailevi LPL eksikliği, Ailevi tip I hiperlipoproteinemi veya Ailevi şilomikronemi sendromu olarak da bilinmektedir. Hipertrigliceridemi ve hiperşilomikronemi ile karakterlidir. Genellikle çocukluk çağlarında ortaya çıkan, kalıtsal resesif bir bozukluktur. Görülme sıklığı milyonda birdir. Bugüne kadar dünyada birkaç yüz hasta tanımlanmıştır. Apo-CII eksikliğine göre daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve daha yüksek TG düzeylerine neden olmaktadır. Şilomikron klirensinde hız sınırlayıcı enzim olarak görev yapan ekstrahepatik LPL defekti sonucu şilomikron hidrolizi bozulur ve plazmada aşırı şilomikron birikimi

ortaya çıkar. Karaciğerin TG alımı bozulunca VLDL sekresyonu ile birlikte ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve LDL de azalır. Nadir görülen bu hastalık, karın ağrısı, erüptif ksantomalar, hepato-splenomegali ile karakterlidir. 1000 mg/dL üzerindeki düzeylerde lipemia retinalis görülür. Plazma TG:kolesterol oranı sıklıkla 9:1 üzerindedir. LDL ve HDL değerleri anlamlı düşük, VLDL değerleri ise normal veya düşüktür. Açlık plazması buzdolabında bir gece saklanacak olursa tüpün üst kısmında karakteristik krema tabakası birikir. TG düzeylerinin 1000 mg/dL'nin üzerinde olması tekrarlayan karın ağrıları ve pankreatit, erüptif ksantomalar, lipemia retinalis, hafıza kaybı, el ve ayaklarda parastezilere neden olmaktadır. Pankreatit, yağ asitlerinin ve lizolesitinin pankreas lipazı nedeniyle salınmasına bağlıdır. Bu bileşikler pankreasa toksiktir ve kimyasal pankreatite neden olabilir. Lipolizin defektif olması nedeni ile erken ateroskleroz gelişebileceğine ilişkin kanıtlar vardır. Tedavide temel ilke uzun zincirli yağ asidi alımını günde 50 gr'ın altında indirerek şilomikron oluşumunu azaltmaktadır. Başlıca komplikasyon akut pankreatittir. Akut pankreatit olmasına karşın amilaz yanlı negatif bulunabilir. Bu nedenle serum sulandırılarak çalışılmalıdır. Homozigot LPL eksikliği olan hastaların aksine heterozigot bireylerde klinik görünüm oldukça değişkendir. Bazı hastalar normolipemiktir bazı hastalarda TG yüksekliği, HDL düşüklüğü, VLDL ve IDL artışı görülebilir.

Ailevi Apo-CII yetersizliği

Apo-CII, LPL'nin aktivatörüdür. LPL normal olmasına rağmen Apo-CII eksik olduğu için şilomikron ve VLDL hidrolizi yapılamaz. Klinik bulgular, Ailevi LPL eksikliğinde olduğu gibidir. Otozomal resesif geçişlidir. Homozigot Apo-CII eksikliği olan vakalar, Ailevi LPL eksikliği olan vakalara göre daha hafif ve daha geç başlangıçlı bir klinik gösterirler. Bazı vakalarda anemi saptanmıştır. LPL eksikliğinde prematür ateroskleroz görülebilirse de Apo-CII eksikliğinde prematür ateroskleroz bildirilmemiştir. Heterozigot vakalarda Apo-CII düzeyleri %30–35 azalmasına rağmen lipid düzeyleri normaldir. Homozigotlarda TG'ler yüksektir ve tip I veya tip V fenotipi gösterirler. En önemli komplikasyon akut pankreatittir.

Ailevi hipertrigliseridemi

Ailevi hipertrigliseridemi, karbonhidrat bağımlı endojen hipertrigliseridemi veya tip IV hiperlipop-

roteinemi olarak da bilinir. Fenotipik yönden tip IV ve tip V olarak iki ayrı tipi vardır. Sorumlu genetik anomali ikisinde de aynıdır (tip V daha ağır seyredir). Ailevi kombine hiperlipidemi (AKH)'nin aksine bu hastalarda tip IIa ve IIb fenotipine rastlanmaz. TG:Apo-B oranı artması ile normalden büyük VLDL partikülleri ve buna eşlik eden HDL kolesterol azalması vardır. Bu hastalıkta genetik bozukluğun yapısı bilinmemektedir. Kinetik çalışmalar asıl metabolik bozukluğun VLDL sentezinde artış olduğunu göstermiştir. VLDL sentezindeki artışa LDL-K'ye dönüşen VLDL oranındaki azalma eşlik eder ve bu LDL-K'nin kolesterol esterleri içeriğinin azalması ile beraber plazma LDL kolesterol değerlerinin normal sınırlar içinde kalmasını sağlar. AKH'nin aksine Apo-B miktarlarında artış görülmez. Ailevi hipertrigliseridemili hastaların Apo-C III düzeyleri ve Apo-CIII:Apo-E oranları da yüksektir. TG düzeyleri genellikle 200–500 mg/dL arasındadır ve açlıkta şilomikronlar ortaya çıkabilir. Hastaya uygulanacak kortikosteroid veya östrojen tedavisi hipertrigliseridemiye ağırlaştırarak bazen akut pankreatite yol açabilir. Glukoz intoleransı ve hiperürisemi sıkça görülen komplikasyonlardır. Bu hastaların, hasta aile bireylerinde plazma insülini ile TG düzeyleri arasında anlamlı ilişkinin bulunması, bu olayda insülin direncinin rolünün olabileceğini akla getirmektedir. LPL aktivitesi normal sınırlardadır ancak bazen alt normal düzeylerde bulunabilir. Tip V fenotipinde olan hastalarda şilomikronemi sendromu ve pankreatit riski vardır. Ateroskleroz riskinin arttığına ilişkin kanıtlar varsa da bu artışın birlikte bulunan diğer risk faktörleri nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Hipertrigliseridemi olan kadınlara oral kontraseptif verilmesi tromboembolik komplikasyonların sıklığını artırmaktadır. Tedavi diyet, yaşam tarzının düzenlenmesi ve antilipemik ilaçlar ile yapılır. Tedavide ilk hedef pankreatit riskini azaltmaktır. Seçilecek ilaçlar fibratlar, nikotinik asit ve balık yağıdır. Tedavi sırasında paradoksik LDL artışı gözlenebilir. TG'ler yüksek iken reseptör dışı LDL katabolizmasında artış olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. TG düzeyleri düşürüldüğünde LDL non-reseptör katabolizması da azalmaktadır.

Ailevi lipoprotein lipaz inhibitörü

Tip I hiperlipoproteinemili bir ailenin üç kuşağında yapılan çalışmalarda plazmada bir LPL inhibitörü görülmüştür. Etkilenen bireylerde ileri şilomikronemi ve hipertrigliseridemi görülmesinin yanı sıra ai-

leye ait 4 aylık bir bebekte serum TG düzeyi 2400 mg/dL bulunmuştur. Hastaların plazmalarından elde edilen lipoproteinsiz fraksiyonun normal plazmanın PHLA'sını inhibe etmesi, bir inhibitörün varlığını göstermektedir. LPL ve Apo-CII eksikliğinin aksine genetik geçiş otozomal dominanttır. Heparin sonrası LPL aktivitesi azalmış olmakla birlikte adipöz doku LPL aktivitesi normaldir.

Ailevi hepatik lipaz yetersizliği

Hepatik lipaz (HL)'nin eksikliği otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. TG'ler, HDL'de veya alfa lipoprotein fraksiyonunda birikir. LPL aktivitesinin normal olmasına karşın heparin sonrası HL aktivitesine rastlanmaz. HL, HDL-2'yi HDL-3'e dönüştürdüğünden eksikliğinde HDL-3 eksikliği ve TG'den zengin HDL-2 arttığı görülür. LPL, VLDL trigliseritini hidroliz ederken HL, beta VLDL ve IDL gibi VLDL kalıntılarının hidrolizinden sorumludur. Bu nedenle HL defektinde kanda VLDL kalıntılarının birikimi beklenir.

Ailevi kombine hiperlipidemi (AKH)

İlk kez 1973 yılında miyokart enfarktüsü geçirenlerde ve akrabalarında yapılan araştırmalar sırasında tanımlanan bu hastalık en sık rastlanan hiperlipidemi tipidir. Altmış yaşın altında miyokart enfarktüsü geçirip sağ kalanların %11'inde saptanmıştır. Burada hastaların kolesterol ve TG düzeylerinin %95 persantilden yüksek olması gösterge olarak alınır. 'Kombine' denmesinin nedeni, bu hastalığa sahip kişinin ailesindeki bireylerde kolesterol ve TG düzeylerinin birlikte ya da ayrı ayrı yüksek olarak bulunmasındandır. VLDL (tip IV), LDL (tip IIa) yalnız başına artabilir ya da VLDL ve LDL (tip IIb), şilomikronlar ve VLDL (tip V) birlikte artabilirler. Aynı ailede çoğul lipoprotein tiplerinin gösterilmesi hiperlipidemi için genetik çalışmaların yapılmasını gereksiz kılar. AKH'li hastaların çoğunda Apo-B100 artmıştır ve değişik derecelerde hiperlipidemi vardır. LDL'nin kolesterol içeriği azalmış olup çapı küçülmüş, dansitesi ise artmıştır. Metabolik çalışmalar VLDL ve LDL'nin aşırı yapıldığını göstermektedir.

AKH'de kütanöz ya da tendinöz ksantomalar ya da ksantalezmalar görülmez. AKH'nin otozomal dominant geçtiği düşünülmektedir. Hiperlipidemi genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar. Erken ateroskleroz genellikle 40 yaşından sonra erkeklerde klinik

bulgulara neden olur. Kesin tanı için olabildiğince çok sayıda aile bireyinin plazma lipit incelemeleri yapılmalı ve hastaların ailesinde farklı tipte lipoprotein artışı gösterilmelidir.

AKH tedavisinde birden çok ilaç kullanılmaktadır. Bunların içinde statinler ve fibratlar önemli yer tutar. Yapılan çalışmalarda bu ilaçların kullanılması sonucunda kardiyovasküler risk profilinin belirgin ve olumlu yönde etkilendiği gösterilmiştir. Kardiyovasküler risk profilinin ana belirleyicisi LDL-kolesterol olduğundan, düşürülmesi önemliyse de plazma TG düzeylerinin de önemsenmesi gerekmektedir.

Ailevi disbetalipoproteinemi (Tip III hiperlipoproteinemi)

Bu hastalardaki lipit, lipoprotein ve apolipoprotein düzeyleri çok değişken olabilir. Ağır vakalarda plazma kolesterol düzeyleri 300–1000 mg/dL arasında değişirken, plazma TG düzeyleri de benzer değerlerde ya da daha yüksektir. Kolesterol ve TG düzeyleri bir arada yüksek bulunduğu ya da TG'ler kolesterolden daha yüksek ise tip III hiperlipoproteinemi tanısı akla gelmelidir. Ultrasontrifügasyon ve lipit elektroforezi yapıldığında belirgin bir β -bandı saptanır. Tip III'lü vakalarda IDL de artar ancak LDL'de belirgin HDL'de ise orta dereceli bir düşme gözlenir. Hem kolesterolden zengin intestinal şilomikronların hem de hepatik VLDL'nin kalıntısı olan β -VLDL'nin artması bu hastalığın en belirgin biyokimyasal özelliğidir. Tip III hiperlipoproteinemide en sık karşılaşılan Apo-E varyantı Apo-E2'dir. Normalde 158. amino asit arginindir. Yerine sisteinin geçmesi sonucu Apo-E2 oluşur. Apo-E2'nin mutant formunun sık olmasına karşın açık hiperlipoproteinemiye seyrek rastlanması bu hastalıkta bazı genetik ve çevresel faktörlerin de rolü olduğunu göstermektedir. Apo-E2 için homozigot olan tip III hiperlipoproteinemili vakalara erişkin dönemden önce pek rastlanmaz. Hastalık erkeklerde daha sık ve erken yaşta görülür. Kadınlarda premenopozal dönemde ender rastlanır. Erken görülmesinde rol oynayan faktörler obezite, diyabet ve hipotiroidi olabilir. Tip III hiperlipoproteinemili vakalarda en çarpıcı klinik bulgu ksantomalardır. Palmar ya da planar ksantomalar, palmar kıvrımlardaki sarımsı lipit birikimleri olup tip III hiperlipoproteinemi için tanı koydurucudur. Tedavi edilmemiş vakaların kabaca yarısında bu bulguya rastlanır. Palmar kıvrımlarda olmayan ksanto-

malar ailevi hiperkolesterolemili vakalarda tanımlanmıştır. Tip III hiperlipoproteinemililerde, yalnızca bu hastalığa özgü olmayan tüberöz ve tüberoerüptif ksantomalara da rastlanır. Tüberöz ksantomalar en sık olarak dirsek, diz, kalça ve elin dorsal kısmında bulunur. Daha sık olarak ailevi hiperkolesterolemide rastlanan ksantelezma ve tendinöz ksantomalar (özellikle deri ve Aşil tendonunda) da görülebilir. Tip III hiperlipoproteinemilerin 1/3'ü ile yarısında prematür ateroskleroz gelişir. Alt ekstremiteleri tutan periferik arter hastalığına da koroner arter hastalığı kadar sık rastlanır. Tip III hiperlipoproteinemi seyrinde bazı hastalıkların klinik bulguları da eklenirse bunlar hiperlipidemiye ağırlaştırır. Asemptomatik hiperürüsemi vakaların %50'sinde, gut ise %4'ünde görülür. Vakaların yarısında glukoz toleransı bozulmuştur, %4 vakada diyabet gelişir. Obezite sıktır. Hipotiroidi, lipit ve lipoprotein bozukluklarını artırır.

Tip III hiperlipoproteineminin ailevi özelliğinden ve kardiovasküler hastalıklara yatkınlık yaratmasından ötürü aile bireyleri hiperlipidemi açısından taranmalı ve fenotipleme yapılmalıdır. E2/2 fenotipi hiperlipoproteinemi gelişimine yatkınlık yarattığından klinik tablonun oturmasına neden olabilecek ikincil nedenler (obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipotiroidi, aşırı alkol alınımı) ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Pubertede ve postmenopozal dönemde kadınlara özellikle dikkat edilmelidir, çünkü hiperlipidemi bu dönemlerde başlamaktadır. Hiperlipidemiye ortaya çıkartacak risk faktörleri yoksa, E2/E2 fenotipi prematür vasküler hastalık gelişiminde, yalnız

başına, belirgin bir risk oluşturmamaktadır, çünkü bu hastaların LDL düzeyleri düşüktür. Hiperlipidemili vakalarda tedavinin ilk basamağını diyet düzenlenmesi oluşturur. Diyete balık yağının eklenmesi kalıntı lipoproteinlerin plazma düzeylerinde azalmaya sebep olur. TG ve kolesterol düzeylerini düşürmek için ilaç tedavisinin eklenmesi gerekebilir ancak diyet uygulamadan ilaç tedavisine geçilmemelidir, ilaçla birlikte mutlaka diyet uygulaması sürdürülmelidir. Tip III hiperlipoproteinemide nikotik asid, fibratlar ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kullanılır. Diyet ya da ilaç tedavisi ile lipit düzeylerinde sağlanan düşüş ile ksantomalar küçülür hatta kaybolur. Ayrıca intermitan kladikasyo ve anjina pektorisae ait semptomlarda da gerileme olur.

Hiperapobetalipoproteinemi

Hiperapobetalipoproteinemi ilk olarak Sniderman ve ark tarafından, LDL kolesterolün normal olup, LDL-ApoB konsantrasyonunun yüksek bulunduğu vakalarda tanımlanmıştır. Hastalar hipertrigliseridemiktir; yanısıra koroner, serebral ve periferik ateroskleroz riski artmıştır. Aynı özelliklere AKH'de de rastlanır. Her iki tipte de LDL katabolizması normaldir; VLDL-ApoB sentezi ve buna bağlı olarak LDL-ApoB oluşumu artmıştır. AKH'de dominan kalıtsal geçiş görülürken hiperapobetalipoproteinemide poligenik bir kalıtım şekli söz konusudur. Yüksek LDL-ApoB düzeyleri ile ksantelezma arasında bir ilişki olduğu bilinse de bu hastalığın belirgin bir klinik özelliği yoktur.

Kaynaklar

1. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2969–89.
2. Freeman MW. Approach to the patient with hypertriglyceridemia. Uptodate 2016.
3. Ozgen AG. Primer hipertrigliseridemiler. Lipidler, ateroskleroz ve hiperlipidemilerdeki tedavi yaklaşımları. Ege Üniversitesi Ayın kitabı. Editör Candeğer Y, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova İzmir, 2002. s. 83–98.

Soru 6– Ailevi hipertrigliseridemiler nasıl sınıflandırılmalı?

Dr. Z. Lale Koldaş

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ailevi (birincil) hipertrigliseridemi (HTG) çeşitli genetik nedenlerin sorumlu olduğu, nadir görülen özellikle diyabet, erken kardiyovasküler (KV) hastalık

ve pankreatit riskini artıran bağımsız bir risk faktörüdür. Özellikle trigliserit (TG) düzeyinin 500 mg/dL üzerinde olduğu ciddi HTG olgularında mutlaka akla

gelmeli ve aile öyküsü araştırılmalıdır. Kesin tanı, moleküler çalışma gerekirse de bugün için ancak tüm olguların %5'inde moleküler çalışma yapılabilmektedir. Esas tanı, klinik ve aile öyküsü ile konulur. Çoklu ve monojenik gen mutasyonları en fazla 6 gende olmaktadır [lipoprotein lipaz (LPL), apolipoprotein (Apo) C2, Apo-A5, LMF1, GPIHBP1 ve GPD1]. Bu mutasyonlar otozomal resesiftir. Yakın zamanda LPL eksikliği için gen tedavisi (Alipogene tiparvovec) onaylanmıştır. Fonksiyonel mutasyonu ile Apo-C3 düzeyi artarsa LPL aktivitesi inhibe edilir ve ciddi TG artışları saptanırken ApoC3 düzeyi mutasyon sonucu düşerse lipit profili düzelir; bu bulgu Apo-C3'ü çalışmalarda yeni tedavi hedefi olma aşamasına getirmiştir.

HTG, aşırı sentez, kusurlu işlenme ve temizlenme veya her ikisinin birlikte etkisi sonucu gelişen bir lipit metabolizması bozukluğudur. Birincil dislipidemiler için kullanılan Frederickson sınıflamasında (Tablo-1) Tip IIa haricinde hepsinde hipertrigliseridemi vardır.

Tip I. Şilomikronemi: Şilomikronlar ciddi şekilde artmıştır. LPL mutasyonu veya genin kofaktörü olan Apo-CII eksikliği ile ilişkilidir. Toplam kolesterol düzeyi normal iken TG düzeyi çok artmıştır (1000–10000 mg/dL arası). Santrifüj edildiğinde plazma üst kısmı krema şeklinde altta ise artan şilomikronlara bağlı bulanık bir görüntü elde edilir. Aterosklerozun yanı sıra daha çok pankreatite neden olur. Yaşam tarzı değişikliği, koruyucu önlemler ve fibratlar kullanılır.

Tip IIb. Ailevi Kombine Dislipidemi: Genetik dislipidemilerin en sık tipidir. Ailede en az 2 kişide düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol ve TG düzeyleri artmıştır. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düşük olabilir. Erken koroner arter hastalığı (KAH) riski yüksektir. Karaciğerde Apo-

B100'un aşırı üretimi sorumludur. İlaç kullanarak öncelikli hedef LDL-kolesterol düzeyinin düşürülmesi, egzersiz yapılması, gerekirse fibrat eklenmesi ve diyetin çok az yağ içermesi önerilir.

Tip III. Ailevi Disbetalipoproteinemi: Otozomal resesif geçişli ve multifaktoriyeldir. İki Apo-E2 aleli vardır, Apo-E2 ligandı bağlanamayınca VLDL remnantları ve şilomikron temizlenemez. Plazmada toplam kolesterol (300-600 mg/dL) ve TG düzeyleri (genelde >400 mg/dL; hatta >1000 mg/dL olabilir) artmıştır, klinikte ksantomlar, erken koroner ve periferik arter hastalığı sıklığıdır. Ayrıca hipotiroidi, şişmanlık, diyabet, alkol kullanımı gibi etkenler hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Tip IIb ile örtüşen özellikleri var ancak bu tipte intermediyer dansiteli lipoprotein (IDL) artmıştır. Tüm popülasyonda görülme sıklığı %1–2'dir. KAH olanların ise %30–50'sinde bulunabilir. Kolesterol ve doymuş yağdan fakir diyetle beslenmelidir. Lipit düşürücü ilaçlar yararlıdır.

Tip IV. Ailevi Hipertrigliseridemi: Otozomal dominant geçiş gösteren bu hastalıkta da TG düzeyi genelde 200–500 mg/dL arasında olup nispeten daha ılımlı bir yükseklik (<1000 mg/dL) söz konusudur. Obezite, hipertansiyon, diyabet, "Cushing", hipertürisemi gibi nedenler sıklıkla eşlik edebilir. Erken yaşta KAH gelişme riski artmıştır. Kiloyu azaltmak, diyabeti kontrol altında tutmak ve alkolden kaçınmak gerekir. Lipit düşürücü ilaçlar yararlıdır.

Tip V. Karma Hipertrigliseridemi (Hiperprebetalipoproteinemi ve Şilomikronemi): Kanda şilomikron ve VLDL artmıştır. Hepatosplenomegali ve 1000 mg/dL üzerinde TG düzeyleri mevcuttur. Yakın hafıza bozuklukları, karın ağrısı, pankreatit, dispne ve eruptif ksantomlar izlenir. LPL veya ligandı Apo-

Tablo 1. Birincil dislipidemilerde Fredrickson Sınıflaması (6 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

Tip	Diğer isimleri	Sorun	Yüksek lipoprotein	LDL	TG	Aterojenite	Genetik nedenler	Santrifüj sonrası serum
I	Tip Ia- Buerger Gruetz sendromu-Ailevi Şilomikronemi	LPL akt ↓	Şilomikron	N/↑	↑↑↑↑	Yok	Karın ağrısı, Lipemi retinalis, Eruptif ksantomlar, Hepatosplenomegali	Krema benzeri üst tabaka
	Tip I b- Ailevi Apo CII eks	Apo CII eksikliği	Şilomikron	N/↑	↑↑↑↑	Yok		
	Tip Ic-	LPL inh varlığı	Şilomikron	N/↑	↑↑↑↑	Yok		
IIa	Ailevi Hiperkolesterolemi	LDL reseptörü eksikliği	LDL	↑↑	Normal	+++		Berrak
IIb	Ailevi Kombine hiperlipidemi	↓LDL reseptörü ve Apo-B↑	LDL ve VLDL	↑↑	↑↑	+++		Berrak
III	Ailevi disbetalipoproteinemi	Apo-E2 sentez kusuru	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	Tuberoeruptif ksantomlar, palmar ksantomlar	Bulanık
IV	Ailevi hipertrigliseridemi	↑ VLDL üretimi ve ↓ yıkımı	VLDL	N/↑	↑↑	+	Pankreatit	Bulanık
V	Karma hipertrigliseridemi	↑ VLDL üretimi ve ↓ LPL akt	VLDL ve Şilomikron	N/↑	↑↑↑↑	+		Krema benzeri üst tabaka, bulanık alt tabaka

CII'de sorun yoktur ancak hepatik şilomikron ve remnant VLDL için ligand olan Apo-E4 kusuru sorumludur. Diyetle yağdan kaçınmak, kilo verme, alkolü bırakma ve egzersiz olumlu etkiler. Lipit düşürücü ilaçlar yararlıdır.

Tablo 1'de birincil dislipidemilerde Fredrickson Sınıflaması özetlenmiştir. Hipertrigliseridemi tip-

rine baktığımızda tip I'de aterojenite yokken VLDL yüksekliği ile giden tip IIB, tip III-V'de ateroskleroz görülmektedir. Bunun altında yatan nedeni tip I'de kanda artan şilomikronların büyük yapılarından dolayı damar duvarını geçip, ateroskleroz yapamamaları halbuki VLDL'nin taşıdığı Apo-B100 nedeniyle aterojenik olması ile açıklanmaktadır.

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999–3058.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. ISBN: 978-605-4011-23-0. 2. Baskı. Mayıs 2016.
3. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2016;68:92–125.
4. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2004;109:42–6.
5. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011;123:2292–333.
6. Yeshurun D, Gotto AM Jr. Hyperlipidemia: perspectives in diagnosis and treatment. South Med J 1995;88:379–91.

Soru 7– İkincil hipertrigliseridemi nedenleri nelerdir?

Dr. Gülay Sain Güven

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Ankara

Trigliserit (TG) metabolizmasının genetik bozuklukları birincil hipertrigliseridemiye neden olurken, bazı edinsel nedenler de ikincil hipertrigliseridemiye neden olmaktadır.

Yaşla birlikte TG düzeyleri, erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla artmaktadır. Kadınlarda ise menapoz sonrası TG seviyelerinde dramatik artış olmaktadır.

İkincil dislipidemi nedenleri aşağıda alt başlıklar altında açıklanmalarıyla verilmiştir.

Gebelik

Gebelikte, TG seviyeleri artmaktadır. Artış iki enzim aktivitesindeki değişikliklerden olmaktadır:

- a. hepatik lipaz aktivitesinin artmasının neden olduğu artmış hepatik TG sentezi
 - b. lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin azalmasının yol açtığı azalmış TG katabolizması
- Apolipoprotein (apo) A-I, A-II, ve B seviyeleri ge-

belik boyunca yükselmektedir.^[1]

Gebelikte lipit metabolizmasında olan değişiklikler, fetus ve annenin ihtiyaçları için olan adaptif değişikliklerdir. TG anne tarafından, glukoz fetus tarafından kullanılmaktadır.

Fazla miktarda alkol tüketimi

Alkol tüketiminin ≥ 30 gr etanol/gün üzerinde olması TG seviyelerini yükseltebilmektedir.

Obezite

TG düzeyleri, vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça artmaktadır.

Kilo kaybı hipertrigliseridemini düzelmesini sağlamaktadır. Bu nedenle obez ve hipertrigliseridemi olan hastaların diyet ve egzersizle ideal vücut ağırlığına ulaştırılması hedeflenmelidir. Ancak tüm çabalara rağmen bunun başarısız olduğu hastalarda, hipertrigli-

seridemi için anti-hiperlipidemik ilaç başlanması er-telenmemelidir.

İnsülin direnci ve Tip 2 diyabetes mellitus (DM)

İnsülin direnci varlığında, periferik lipolizin artması, karaciğere ulaşan serbest yağ asidi miktarının artmasına neden olmaktadır. Substrat fazlalığı, apo B100 yıkımının azalması ve lipogenezin artması, karaciğerde çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretiminin artmasına yol açmaktadır.^[2]

Hipotiroidi

Troid stimulan hormon (TSH)'nın artışı ile TG artışı arasında lineer bir ilişki vardır. Hipotiroidide TG seviyeleri artmakta, 4–6 haftalık tiroid hormonu replasman tedavisi ile de hipertrigliserideminin düzelmesi sağlanmaktadır. Bu nedenle tüm dislipidemik hastalarda tiroid fonksiyonu değerlendirilmelidir.

Tiroid hormonları HDL2'nin HDL3 hidrolizasyonunu sağlayan hepatik lipaz (HL) enzimini ve kolesterol esterlerini HDL2'den VLDL'e, TG'leri de ters yönde değiş tokuş eden Kolesterol Ester Transfer Protein (KETP) aktivitesini uyarmaktadır. Ayrıca TG regülasyonunda çok önemli bir role sahip olan apo AV, T3 hormonu tarafından uyarılmaktadır.^[3]

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve nefrotik sendrom (NS)

KBH olanlarda, en sık saptanan lipit bozukluğu hipertrigliseridemidir. KBH olanların %30–50'sinde hipertrigliseridemi vardır.^[4] KBH'nın erken evrelerinden itibaren TG'den zengin lipoproteinlerin konsantrasyonu artmaya başlar, NS'da ve diyaliz hastalarında en yüksek düzeye ulaşır.

Henüz diyaliz ihtiyacı olmayan hastalarda, TG konsantrasyonunu artıran iki esas mekanizma; katabolizmanın gecikmesi ve hepatik VLDL sentezinin artmasıdır. Katabolizmanın yavaşlamasında ise LPL gen inhibisyonu sonucu azalan LPL aktivitesi ve dolaşımdaki lipaz inhibitörlerinin rolü vardır. KBH'daki ikincil hiperparatiroidi de TG'den zengin lipoprotein katabolizmasının yavaşlamasında etkilidir.^[5]

Renal replasman tedavisi olarak sürekli ambulator periton diyalizi uygulanan hastalarda hipertrigliseridemi prevalansı, hemodiyaliz uygulanan hastalara göre daha yüksektir.^[6] Diyaliz sıvısından glukoz absorpsiyonu insülin düzeyini yükseltmekte, karaci-

ğerde VLDL sentezi artmaktadır. Dolayısıyla dislipideminin varlığı, birincil hastalığın tedavi yöntemine karar verirken de etkenlerden biri olabilmektedir.

KBH'na bağlı dislipidemi renal fonksiyonun bozulmasını da hızlandırabilmektedir. Bu nedenle KBH olan hastalarda dislipideminin varlığı araştırılmalı ve etkin mücadele uygulanmalıdır.

Maligniteler

Meme kanseri dahil pek çok farklı kanserde TG düzeylerinin arttığı rapor edilmekle beraber, kanserde TG artışı olmadığına dair yayınlar da mevcuttur. TG artışında, LPL aktivitesinin azalmış olmasının rolü olduğu düşünülmektedir.^[7]

Romatolojik hastalıklar

Hipertrigliseridemi varlığında, altta yatan romatolojik hastalık varsa tedavisinde glukokortikoid kullanımına dikkat edilmelidir. Farklı bir tedavi seçeneğini gündeme getirmek ya da dozu düşük tutmaya çalışmak yoluna gidilebilir. Romatoid artrit, Sistemik lupus eritamatozis ve sklerodermada yüksekTG düzeyleri saptanmıştır. Lupusta TG artışından, LPL aktivitesinin, dolaşımdaki bu enzim karşıtı antikorlar ve tümör nekrozu faktörü (TNF), interlökin (IL)-6 gibi inflamatuvar sitokinlerce baskılanması sorumludur.^[8]

Cushing sendromu

İkincil hipertrigliseridemi nedenleri arasında Cushing sendromu da akılda tutulmalı, fizik bakı bulguları (ay dede yüzü, mor strialar gibi) açısından dikkatli olunmalıdır.

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu

HIV enfeksiyonunun metabolik etkilerinden biri de hipertrigliseridemidir. Enfeksiyonun tedavisi için kullanılan ilaçlar da insülin direncine ve hipertrigliseridemiye neden olmaktadır.

İlaçlar

Hipertrigliseridemi varlığında, hastanın kullandığı tüm ilaçlar gözden geçirilmelidir. İlaçlar direkt veya vücut ağırlığı, glukoz metabolizması üzerindeki etkileriyle dolaylı olarak serum lipit düzeylerini değiştirebilmektedir.^[9]

a. Tiyazid diüretikler; TG düzeyleri üzerine etkileri doz bağımlıdır. Hidroklorotiyazidin 12.5 mg/gün dozunun lipit metabolizması üzerine hemen hemen

hiç etkisi yokken, 50 mg/gün ve üstü dozlarda TG düzeyi %5'den daha az olacak şekilde yükselmektedir.

b. Beta blokör ilaçlar; Özellikle selektif olmayan beta blokör ilaçlar TG seviyelerinde %20–40 artışa neden olmaktadır. Hem alfa hem beta blokör etkisi olan labetalol ve intrinsik sempatomimetik aktivitesi olan beta blokörler TG düzeylerini değiştirmemektedir.

c. Östrojen içeren ilaçlar; Oral östrojen preparatları TG düzeylerini yükseltirken, transdermal preparatlarda bu etki gözlenmemektedir.

Oral kontraseptiflerin, TG düzeyi üzerinde etkisi, östrojen dozuna ve içerdiği progestinin androjenitesine bağlıdır, östrojen miktarı arttıkça TG düzeyi artmaktadır.

d. Tamoksifen; Tamoksifen-sitrat, meme kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılan bir steroid olmayan anti-östrojen ilaçtır. Karaciğerde VLDL sentezini ve sekresyonunu uyarmakta, LPL ve hepatik lipaz aktivitelerini azaltarak da, VLDL ve ara dansiteli lipoprotein (IDL) katabolizmasını yavaşlatmaktadır. Kullanımı, artmış VLDL sentezi ve hipertrigliseridemiye neden olmaktadır.^[10] Tamoksifen tedavisi öncesi açlık TG seviyeleri kontrol edilmeli, bazal TG düzeyi yüksek olan hastalarda, pankreatit gibi ciddi, hayatı tehdit eden hipertrigliseridemi komplikasyonları açısından son derece dikkatle kullanılmalıdır.

e. Glukokortikoidler; Glukokortikoidlerin hipertrigliseridemik etkisi esas olarak insülin direnci ve hepatik VLDL sentezinin artışı ile ilişkilidir.

Ayrıca isotretinon, siklosporin, atipik antipsikotiklerin bazıları (özellikle olanzapin, klozapin) ve antiretroviral ilaçlar (stavudin, didanosin, zidovudin, efavirenz, lopinavir/ritonavir, saquinavir, indinavir, tipranavir) TG yüksekliğine yol açabilmektedir.

Yukarıda görüldüğü üzere hipertrigliserideminin pek çok ikincil nedeni vardır, bu nedenlerin olup olmadığını tespit etmek, aşağıda belirtilen sebeplerden dolayı önem arz etmektedir.^[9]

- TG yüksekliğinin, gebelikte olabileceği akılda tutulmalı, doğurgan yaş grubundaki kadın hastalarda gebelik dışlanmalıdır.
- TG metabolizmasındaki ikincil değişiklikler de, tıpkı birincil hipertrigliseridemiler gibi risk artışlarına neden olmaktadır. Orta düzeyde hipertrigliseridemi KV riski artırırken, TG düzeyinin çok yüksek olması ise pankreatit riskini beraberinde getirmektedir.

- Altta yatan hastalıklar için ipucu teşkil edip (DM gibi) tanı konulmasını sağlayabilmektedir.
- Altta yatan hastalığın tedavisi (hipotiroidide tiroid hormon replasmanı gibi) TG düzeyini düşürüp, gereksiz lipit düşürücü tedavi verilmesini engelleyebilmektedir.
- Trigliseridemin varlığı, birincil hastalığın tedavi yöntemine (diyaliz metodu gibi) karar verirken de etkenlerden biri olabilmektedir.
- Hastalıkların tedavisi için kullanılan ilaçların (örneğin bazı beta-blokörlerin, tiyazid diüretiklerin) hipertrigliseridemiye yol açabileceği bilinirse, özellikle hipertrigliseridemiden kaçınılmak istenen durumlarda, farklı tedavi seçeneği kullanmak veya ilaç dozunu düşük tutmak mümkün olacaktır.
- Altta yatan ikincil nedenin düzeltilmemesi/ tedavi edilmemesi, örneğin çok miktarda alkol kullanımına devam edilmesi veya diyabetin tedavi edilmemesi, hipertrigliserideminin tedaviye dirençli olmasına neden olabilmektedir.

Sonuç

- Hipertrigliseridemi saptandığında, ikincil nedenler gözden geçirilmelidir. Gebe kalma potansiyeli taşıyan hastalarda, gebelik dışlanmalıdır. İkincil nedenlere özgü öykü (örneğin alkol tüketimi) alınmalı, fizik muayenede hipotiroidi, cushing sendromu gibi ikincil nedenlerin ipuçları aranmalıdır. Tip 2 DM için açlık plazma glukozu, hipotiroidi için TSH ölçümü gibi temel laboratuvar analizleri yapılmalıdır.
- Obezite, tip 2 DM gibi ikincil bir neden bulunduğu, hastaları ideal vücut ağırlığına ulaştırmak için yaşam tarzı değişiklikleri ısrarla vurgulanmalıdır.
- İkincil hipertrigliseridemisi olan hastalarda diğer tüm KV risk faktörleri araştırılmalı, toplam KV risk hesabı yapılmalıdır.
- İkincil nedene yönelik tedavi başlanmalı, ama hedef TG düzeylerine ulaşılmadığında hipertrigliseridemiye yönelik farmakolojik tedavi başlanması geciktirilmemelidir. TG düşürücü ilaç tedavisine yanıtızsızlık olduğunda da ikincil nedenle mücadelenin, örneğin tiroid hormonu replasman dozunun, yetersiz kalıyor olabileceği akla gelmelidir.

Kaynaklar

1. Wong B, Ooi TC, Keely E. Severe gestational hypertriglyceridemia: A practical approach for clinicians. *Obstet Med* 2015;8:158–67.
2. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:819–25.
3. Prieur X, Huby T, Coste H, Schaap FG, Chapman MJ, Rodríguez JC. Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5. *J Biol Chem* 2005;280:27533–43.
4. Attman PO, Samuelsson O. Dyslipidemia of kidney disease. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:293–9.
5. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *The Open Cardiovascular Medicine Journal* 2011;5:41–8.
6. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, Lhotta K, König P, Auinger M, et al. Prevalance of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int* 2003;84:113–6.
7. Bielecka-Dabrowa A, Hannam S, Rysz J, Banach M. Malignancy associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:35–40.
8. Tracey TE, Panoulas VF, Kitis GD. Dyslipidemia in Rheumatological Autoimmune Diseases. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:64–75.
9. Tsimihodimos V, Elisaf M. Editorial: Secondary Dyslipidemias. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:22–3.
10. Elisaf MS, Nakou K, Liamis G, Pavlidis NA. Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Annals of Oncology* 2000;11:1067–9.

Soru 8– Trigliserit yüksekliğinin klinik sonuçları nelerdir?

Dr. Öner Özdoğan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

Hipertrigliseridemi (HTG)'nin klinik sonuçlarından en önemlileri pankreatit, karaciğer yağlanması ve aterosklerozdur. Trigliserit (TG) yüksekliğinin ikincil olarak geliştiği durumlarda eşlik eden patolojiye bağlı olarak farklı klinik tablolar da görülebilir.

Hipertrigliseridemi ve ateroskleroz

TG yüksekliği, kardiyovasküler (KV) hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. TG yüksekliğinin neden olduğu bazı pre-aterojenik metabolik veya biyokimyasal anormalliklerin KV etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan bazıları; tip II diyabetes mellitus (DM), azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), artmış küçük yoğun LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ve hiperinsülinemidir. PROCAM çalışması^[1] verileri TG düzeyleri ile diğer risk faktörleri düzeltildiğinde bile artmış risk olduğunu göstermiştir. TG içeren lipoproteinlerin (şilomikron, VLDL) ve HDL'nin metabolizması bağımsız ve TG'ler çok labil olduğu için HTG'nin KV hastalık riski üzerine bağımsız etkisini belirlemek güçtür. Fakat TG düşürücü tedaviler ile yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile hem birincil, hem de ikincil korunmada, koroner olaylarda azalma saptanmıştır.^[2–5] Bir meta-analizde 10 yıldan fazla takipte TG düzeyinde 1 mmol/L (38.6 mg/dL) artışın, HDL-K düzeylerinden bağımsız olarak KV hastalığı erkeklerde %32, kadınlarda %76 arttırdığı gösterilmiştir.^[6]

Şilomikronlar aterojenik değildir, fakat şilomikron kalıntıları, VLDL ve IDL aterojeniktir. Esas olarak HTG'nin aterojenitesinden sorumlu olan şilomikron ve VLDL kalıntılarıdır. Bu kalıntılar küçük ve kolesterolden zengin olup, makrofajlar tarafından alınıp köpük hücre oluşumuna neden olur. Frederikson sınıflamasına göre tip I hastalıkta şilomikronlar kalıntılara dönüşmeyeceği için aterojenik değildir.

HTG, KV hastalık haricinde diğer vasküler olayların da riskini artırır. İki ayrı çalışmada tokluk TG düzeylerinin iskemik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir.^[7,8] Öte yandan, ikincil HTG; obezite, DM ve metabolik sendromla birlikte görülüyorsa bu hastalarda hiperinsülinemi ve apolipoprotein (Apo)-B ile küçük yoğun LDL partiküllerinin de eşlik etmesi KV hastalık riskini 20 kata kadar arttırabilmektedir.^[9]

Hipertrigliseridemi ve pankreatit

HTG'nin en önemli komplikasyonudur. Amerikan “National Cholesterol Education Program” (NCEP) 500 mg/dL üzerinde TG değerlerinde pankreatiti önlemek için tedavi başlanmasını önerse de, pankreatit riski TG değerleri bu eşik değerinin çok daha üzerinde olmadığı sürece fazla değildir. HTG'nin pankreatite neden olma mekanizması net olmamakla birlikte kanda artmış şilomikronların neden olduğu düşünülmektedir. Şilomikronlar genelde yemekten 1–3 saat sonra oluşup, 8 saatte temizlenir. Fakat TG düzeyleri 1000 mg/dL'yi

geçtiğinde, şilomikronlar kanda devamlı mevcuttur. Bu düşük yoğunluklu partiküller yapıca çok büyüktür ve kapiller damarları tıkayarak lokal iskemi ve asidemiye neden olurlar. Bu lokal hasar TG'leri pankreatik lipaza maruz bırakır. TG'lerin serbest yağ asitlerine degradesyonu sitotoksik hasara neden olur ve inflamatuvar medyatörler, serbest radikaller artarak inflamasyon, ödem ve nekroz ile pankreatite neden olurlar.^[10]

Şilomikronemi sendromu

Pankreatite benzer, fakat daha hafif semptomlar mevcuttur. Tekrarlayan karın ağrısı, bulantı kusma, gövdede papüler döküntü ile seyreder. Amilaz, lipaz minimal yüksektir, fakat pankreatit lehine değildir. Semptomlar, TG <1000 mg/dL olunca düzelir. Akut koroner sendromlar ve biliyer kolik ile karışabilir.

Hipertrigliseridemi ve karaciğer yağlanması

Fizyolojik durumlarda esterleşmemiş yağ asitleri-

nin plazmadan karaciğere alınımı ve de novo lipojenez ile yağ asiti oksidasyonu ve TG'den zengin lipoproteinlerin salınımı yoluyla TG'in uzaklaştırılması arasında ince bir denge vardır. Fazla beslenme ve insülin direnci durumunda, hepatik TG düzeyleri artmakta ve karaciğer yağlanmasına neden olmaktadır. Hiperinsülinemi; karaciğerde lipojenezi tetikleyen genlerin upregulasyonuna neden olur. Artmış hepatik yağ birikimi yağ asidi oksidasyonu ve TG'den zengin lipoproteinlerin sekresyonundaki artış ile telafi edilemez.^[11]

Hipertrigliseridemi cilt ve gözde de bazı klinik bulgulara neden olabilir. Ciddi TG yüksekliğinde ksantom adı verilen cilt lezyonları görülebilir. Tuberoeruptif, tuberöz ya da eruptif ksantomlar şeklinde olabilir. Sık olmasa da, kornea periferinde gri-beyaz opasifikasyonlar ya da gözkapaklarında soluk sarı lezyonlar görülebilir.

Kaynaklar

1. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998;19(Suppl A):2-11.
2. Le NA, Walter MF. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2007;9:110-5.
3. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. CMAJ 2007;176:1113-20.
4. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317:1237-45.
5. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999;341:410-8.
6. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996;3:213-9.
7. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. JAMA 2007;298:309-16.
8. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. JAMA 2008;300:2142-52.
9. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? Circulation 2000;102:179-84.
10. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. Int J Pancreatol 1996;20:177-84.
11. Kawano Y, David CE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Gastroenterology 2013;4:434-441.

Soru 9– Trigliserit yüksekliği neden diyabete yol açıyor?

Dr. Kubilay Karşıdağ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

İnsülin direnci ve buna bağlı fizyopatolojik zeminde gelişen ateroskleroz, obezite, tip 2 diyabet (T2DM), polikistik over hastalığı, kanser gibi has-

talıklar günümüzde özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda yaşamı en fazla tehdit eden hastalıklar haline gelmiştir. T2DM dışında sözü edilen tüm bu

hastalıklarda ortak defekt insülin direncidir. Diyabetin başlangıcında da insülin direnci olmasına rağmen, fizyopatolojik açıdan onu diğerlerinden en önemli özellik, artık beta (β) hücre yetmezliğinin gelişmiş olması ve aşikar hipergliseminin başlamasıdır. Yani T2DM başlamasına zemin hazırlayan etken insülin direncidir ama hipergliseminin ortaya çıkmasını belirleyen ana faktör β -hücre yetersizliğidir. β -hücre rezervi mutlak veya göreceli yeterli olduğu sürece insülin direncine bağlı klinik ve laboratuvar bulguları olacak ancak hiperglisemi gelişmeyecektir.

İnsülin direncini ve beta hücre yetersizliğini etkileyen faktörler

Tip 2 diyabetiklerin tamamında β -hücre kitlesinin azalıp azalmadığı tartışmalıdır. Bu tartışma, doğrudan β -hücre kütlesini değerlendiren otopsi verilerinin az sayıda olmasından kaynaklanır. Çok kullanılan laboratuvar yöntemleri özellikle düşük değerlerde bulunduğu zaman doğruyu göstermez. Çünkü o sırada fonksiyonelliği etkileyen glukotoksosite veya lipotoksosite gibi diyabet seyrinde sık görülen etkenler sonuçların yanlış düşük görülmesine neden olabilir. Otopsi çalışmalarının zayıf yönü ise, ölçülen β -hücre kitlesinin, fonksiyonelliği tam olarak yansıtamayabileceğidir. β -hücre fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu değerlendiren birçok direkt ve indirekt yöntem vardır. Bu testlerin en zayıf oldukları nokta fonksiyonel kapasiteyi göstermeleridir. Glukolipotoksosite durumlarında rezervi olduğundan daha düşük gösterebilirler. O nedenle bu testler, hiperglisemi kontrol altına alındıktan sonra kullanılmalıdır. Otopsi verileri dışında, deneysel hayvan modellerinde pankreatektomize hayvanlarda değişen derecelerde glukoz tolerans bozukluğu görülmesi, pankreas transplantasyonu yapılan bireylerde ağır insülin direncine rağmen glisemi düzeylerinin normal gelmesi, hiperglisemi gelişimi ile β -hücre kütlesi arasındaki ilişkiyi net bir şekilde gösteren verilerdir. Ancak β -hücre kütlesindeki azalma hiperglisemiyi belirleyen tek değil ama en önemli faktördür. Tek faktör olmadığının en güçlü kanıtı, insan ve hayvanlarda pankreasın yarısından fazlasının alınmasıyla glukoz toleransında hafif bir düzensizlik olmasıdır. Diyabetik hastalarda β -hücre yetersizliğinin gelişiminde, toplam β -hücre kütlesinde azalma yanında fonksiyonel yetersizliğin gelişimine neden olan etkenler birlikte rol oynarlar. Bu etkenler şu şekilde sıralanabilir: yaşlanma, glukotoksosite, lipotoksosite, oksidatif stres, endoplazmik retikulum

stresi, inkretin regülasyonunda bozulma, adacık amiloid infiltrasyonu, adacık inflamasyonu, genetik nedenlerle β -hücre üretiminde azalma ve adacık hücre “dedifferansiasyonu”.

Lipotoksosite ve glukoz metabolizması üzerindeki etkileri

Sıralanmış bu etkenler arasında klinisyenler tarafından en kolay kontrol edilebilen faktör glukotoksosite ve lipotoksitedir. İyi diyabet kontrolü, insülin direncini mümkün olabildiği kadar düşürüp, β -hücre rezervini muhafaza etmek ise bunu gerçekleştirmenin en net ve güçlü yolu glukoz ve trigliserit (TG) yüksekliliğine izin vermemektir.

İlk defa 1994 yılında Roger Unger tarafından pankreas adacıklarının trigliseritlerce aşırı yüklenmesi olarak tanımlanan lipotoksosite, plazma serbest yağ asidi (SYA) düzeylerinin insülin sekresyon ve etkisini olumsuz etkilemesidir. Unger ve arkadaşları, Zucker diyabetik sıçanlarında plazma SYA ve TG seviyelerinin yüksek olmasının, glukozu bağımlı insülin sekresyonunu bozduğunu ve hiperglisemiye neden olduğunu gösterdiler. Daha sonra yapılan bir çok çalışma insanlarda, metabolik hastalıkların da ötesinde, metabolik sendrom ve diyabetteki hiperlipideminin karaciğer ve kalp gibi yağ dokusu dışı dokularda birikerek organ fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu göstermiştir.

Hücreler başlangıçta aşırı lipit yüklenmesine endoplazmik retikulum stresi ve otofaji yöntemleriyle adapte olmaya çalışır. Ama olay devam ederse bu fonksiyonlar olumsuz yönde etki göstermeye başlar ve hücreye hasar vermeye başlarlar. Bu hücrenin ölümüne kadar gidebilen bir süreci başlatır. Lipotoksosite aynı zamanda önemli bir sistemik inflamatuvar uyarandır. Ertunç ve Hotamışlıgil, lipit birikiminin metabolik hastalıkların patogeneğinde temel mekanizma olan düşük yoğunluklu inflamasyonu tetiklediğini göstermişlerdir.

Aile anamnezinde insülin direnci olan bireylere 4 gün süreyle lipit emülsiyonu verildiğinde, olmayanlara göre ilk ve ikinci faz insülin sekresyonunun olumsuz etkilendiği ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, aynı glukotoksitede olduğu gibi, lipotoksosite de genetik eğilim varlığını göstermektedir. Beta hücrelerinin uzun süre SYA ortamında tutulması, malonyl-CoA ve uzun zincirli “fatty-acyl-CoA” birikimine, yağ asitlerinin yol açtığı apoptoza ve endoplazmik retikulum stresine

neden olur. Yedi gün süreyle yüksek yağ asidi içeren ortamda tutulan sıçan adacıklarında tıpkı glukotoksitede olduğu gibi apoptoz, DNA kırılmaları, kaspaz 3 aktivite artışı ve apoptotik gen ekspresyonu saptanmıştır. İnsan pankreas adacıklarının 1.0–2.0 mmol/L SYA ortamına konulması, β -hücrelerinde TG içeriğinde artışa ve insulin içeriğinin azalışına neden olur. 6 hafta süreyle 2.0 mmol/L palmitat-oleat karışımından tutulan sıçan adacıklarında insulin içeriği azalmış ve apoptoz artmıştır. Özetle kandaki SYA miktarının artışı erken dönemde insulin direncine neden olurken, olayın kronikleşmesi bir süre sonra β -hücre fonksiyonlarını ve canlılığını olumsuz yönde etkilemektedir. Bunun kliniğe yansması hem insulin direncinde artış hem de β -hücrelerinin başlangıçta fonksiyonel, ilerleyen zamanlarda anatomik yetersizliği sonucu glukoz metabolizmasının bozulması şeklinde olacaktır.

Genellikle LDL merkezli olan lipit kılavuzlarında

Kaynaklar

1. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte beta-cell relationships. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994;91:10878–82.
2. Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. Cell Metab 2012;15:805–12.
3. Ertunc ME, Hotamisligil GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. J Lipid Res 2016;57:2099–114.
4. Hauck AK, Bernlohr DA. Oxidative stress and lipotoxicity. J Lipid Res 2016;57:1976–86.
5. Guiot Y, Sempoux C, Moulin P, Rahier J. No decrease of the beta-cell mass in type 2 diabetic patients. Diabetes 2001;50 Suppl 1:188.
6. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. Diabetic Medicine 2009;26:1185–92.
7. Piro S, Anello M, Di Pietro C, Lizzio MN, Patane G, Rabuazzo AM, et al. Chronic exposure to free fatty acids or high glucose induces apoptosis in rat pancreatic islets: possible role of oxidative stress. Metabolism 2002;51:1340–7.
8. Sattar N, Gill JMR. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat. BMC Medicine 2014;12:123.

Soru 10– Triglicerit yüksekliği ateroskleroza yol açıyor mu?

Dr. Zerrin Yiğit

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Hipertriglisideremi (HTG)'nin kardiyovasküler (KV) hastalıklar için bir risk faktörü olup olmadığı belirsizdir. Prospektif epidemiyolojik çalışmalar, dolaşımdaki triglisiderit (TG) konsantrasyonu ile koroner kalp hastalığı (KKH) riski arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir,^[1] ancak bu ilişki düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolün (LDL-K) (veya HDL-dışı-Kolesterol) kontrolü ile azalmıştır.^[2] Lipoproteinlerdeki kolesterol,

hipertriglisideremi, istatistiki verilere göre mortaliteyi etkilemediği gerekçesiyle çok önemli olarak kabul edilmemektedir şeklinde bir kanı vardır. Ama gerek “American Diabetes Association” gerekse Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği kılavuzları diyabetik ve metabolik sendromlu kişilerde TG düşürücü yaklaşım konusunda titizdir.

Sonuç

Tıpkı, mortaliteyi azalttıkları henüz gösterilememiş GLP-1 bazlı tedaviler veya glitazonlar fizyopatolojik sürece etkilerinden dolayı nasıl aktif olarak kullanılmakta iseler, hücresel düzeydeki etkiler göz önüne alındığında eğilimi olan bireylerde glukoz metabolizması bozukluğunun gelişmesini engelleyen ve diyabetik hastalarda daha uzun süreli β -hücre fonksiyonu ve sağ kalımı sürdüren yöntemlerden birisi lipotoksiste oluşumuna izin vermemektir.

TG'leri de etkilediğinden TG konsantrasyonu ile KKH arasındaki potansiyel ilişki belirsizleşmiştir.

TG'lerin, KV risk faktörü olarak rolü tartışılrsa da, yeni veriler TG'den-zengin lipoproteinlerin KV risk faktörü olduğunu desteklemektedir.^[3] Geniş prospektif çalışmalar, tokluk TG değerlerinin KV riski açık değerlerine göre daha güçlü bir şekilde öngördüğünü bildirmiştir.^[4] Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS)'a göre, TG düzeylerinin >1.7 mmol/L (150 mg/dL) -

<10 mmol/L (880 mg/dL) arasında olması hafif-orta dereceli hipertrigliseridemi olarak tanımlanmıştır. Ciddi HTG'de pankreatit riski artmıştır. HTG'nin bir KV risk faktörü olarak kabul edilebilmesi için TG düzeylerinin >1.7 mmol/L'nin (150 mg/dL) olması gerekir ve yetişkin bireylerin yaklaşık 1/3'ünde TG düzeyi >150 mg/dL'dir.^[5-7]

Prospektif 17 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde plazma TG yüksekliğinin erkeklerde %32, kadınlarda %76 KV riski arttırdığı gösterilmiştir.^[8] Kopenhag Şehir Kalp Çalışması, 7587 erkek ve 6394 kadını içeren 26 yıllık izlemin yapıldığı bir prospektif genel populasyon çalışmasıdır. Kopenhag genel popülasyonunun ~% 27'sinde TG değeri >1.7 mmol/L bulunmuştur.^[9] Bu kohort tokluk TG düzeylerinin KV risk ile ilişkisini test etmek amacıyla planlanmıştır. Tokluk TG düzeyi, miyokart enfarktüs insidansı, İKH ve toplam mortalite arasında açık bir ilişki gözlenmiş, yaş ve HDL kolesterol düzeltmesinden sonra 1.3–3.3 arasında olabilirlik oranı ('odds ratio') hesaplanmıştır. Çok faktörlü düzeltmelerden sonra olabilirlik oranı miyokart enfarktüsü için 1.4–5.3, KKH için kadınlarda 1.4–2.6, erkeklerde ise 1.1–1.5 olarak bulunmuştur.^[9] Tokluk TG ile kalıntı lipoproteinler arasındaki ilişki gösterilmiştir. Toklukta aterojenik kalıntıların oluşumu, aterosklerozun tokluk fenomeni olduğunu savunan hipotezi doğrulamaktadır. Plazma TG'de toklukta izlenen artış, glukoz artışından daha

uzun sürmektedir; HTG'nin normale dönmesi 10 saati bulur ve eğri yemekten 4 saat sonra düz şekilde bir tepe noktası çizer.

Yapılmış birçok lipit çalışmasında TG düzeyleri >4.5 mmol/L olan bireyler dışladığı için, bu hasta alt grubunda lipit düzeylerindeki değişiklikler hakkında veri yoktur (nüfusun %1.5–2'si olduğu tahmin edilmektedir).^[7]

Görüldüğü gibi, epidemiyolojik ve insan genetik çalışmaları TG'lerin ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olarak saptamaktadır. Ancak, randomize kontrollü çalışmalarda TG'leri düşürmek genel olarak çalışma popülasyonlarında KV olayları engellememiştir. Sayıca az olan bu çalışmalar genellikle diyabetiklerde yapılmış ve yönlendirici olamamıştır. Sonuçların bu şekilde çıkması da araştırmacı ve sponsorların bu konuyu aydınlatıcı yeni çalışmalara yönelmesini engellemiştir. O nedenle eldeki sınırlı çalışma sonuçlarına göre dikkatli ve doğru çıkarsama yapılması gerekmektedir. Bu çalışmaların ortak bir bulgusu da TG düzeyleri yüksek ve beraberinde HDL-K'ü düşük alt gruplarında esas olarak TG düşürücü tedavinin KV olayları azaltma eğiliminde olmasıdır. Nitekim, Sacks ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde fibrat tedavisinin TG profiline göre KV etkisinin değiştiği yani aterojenik profile sahip olgularda KV olayların %35 risk azalması sağlandığı görülmüştür.^[10]

Kaynaklar

1. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–8.
2. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
3. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–9.
4. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309–16.
5. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014;371:32–41.
6. Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med* 2012;172:1707–10.
7. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation* 2014;130:546–53.
8. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7–12.
9. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626–35.
10. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692–5.

Soru 11– Aterojenik dislipidemi nedir?

Dr. Meral Kayıkçıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Aterojenik dislipidemi (AteroD), genellikle düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin normal veya düşük, ancak aterojenitesinin yüksek olduğu durumları ifade etmektedir. Residüel riskin de önemli bir bileşeni olan AteroD'de esas klinik tablonun özellikleri trigliserit (TG) düzeylerinin artmış ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeylerinin azalmış olmasıdır.^[1-4]

AteroD'de LDL partikülleri daha küçük ve daha yoğundur (ky-LDL), aterojenik potansiyelleri artmıştır ve ayrıca küçük-yoğun HDL (ky-HDL) partikülleri de vardır.^[1-5] Gerek HDL-K gerekse LDL-K'nın daha küçük yoğun hale gelmesinin nedeni, her 2 lipoproteininde de TG içeriğinin artmasıdır. TG içeriği artan LDL-K yani ky-LDL-K daha kolay okside olurken, ky-HDL ise daha kolay böbrekten elimine edilmekte ve kan düzeyi düşmektedir. AteroD'nin altında yatan fizyopatolojisiyle ilgili bilgilerimiz sınırlı olmakla birlikte klinik olarak esas sorun hipertrigliseridemidir. Karaciğere gelen yağ asitlerinin artışı genellikle buradan lipoproteinlere daha fazla TG verilmesi neden olmaktadır. Bir başka deyişle AteroD'de TG kaynağı çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K)'dir.^[1-5]

AteroD triyadı olarak anılan bu 3 bileşeni (ky-LDL artışı, orta derecede artmış TG ve düşük HDL-K) değerlendirirken ky-LDL kolesterol ölçümünün rutin laboratuvar testleri ile yapılamaması nedeniyle genel olarak yüksek TG - düşük HDL-K ikilisi aterojenik dislipidemi olarak anılmaktadır.

AteroD, tip 2 diyabetik, abdominal obez ve insülin direnci olan hastalarda oldukça sık görülür. Aynı zamanda metabolik sendrom tanımında kullandığımız beş kriterden ikisini yine aterojenik ikili (yüksek TG ve düşük HDL-K) teşkil etmektedir. AteroD, aynı zamanda kronik böbrek yetmezliği ve polikistik over sendromunun da tipik lipit profilidir.

Aterojenik dislipideminin saptanması

Klinik pratikte ky-LDL ölçümü rutin yapılamamaktadır. Bu nedenle de AteroD'nin laboratuvar olarak saptanabilmesi için apolipoprotein (Apo)-B veya

HDL-dışı-Kolesterol ölçümü önerilebilir. Apo-B esasen LDL-K ölçümüne göre tüm aterojenik partikülleri yani Apo-B100 taşıyan partikülleri yansıtmaktadır. Bunlar LDL-K, lipoprotein a, VLDL kalıntıları ve şilomikron artıklarıdır. Apo-B düzeyleri, KV riskin doğru ve kararlı bir ölçümü olarak tanımlansa da bu yöntem erişim sınırlılığı nedeniyle rutin olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle de HDL-dışı-kolesterol (non-HDL-kolesterol) düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.^[1,2] Apo-B düzeylerini iyi yansıttığı bilinen HDL-dışı-kolesterol,^[6] basit ve ucuz bir yöntem olması hem de açlık gerektirmemesi nedeniyle yaygın kullanılabilecek pratik bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Basitçe toplam kolesterolden, HDL-K değerinin çıkarılmasıyla hesaplanan HDL-dışı-kolesterol, aterojenik partikül sayısını yansıtmaktadır.

Madem ki esas patoloji TG yüksekliği, bu hastalarda neden doğrudan TG ölçümünü kullanmıyoruz? Bu sorunun yanıtı da, kanda yükselen TG, bazı hastalarda (Tip I) şilomikron kaynaklıdır ve şilomikronlar büyük yapılarından dolayı damar duvarını geçip aterojenik davranmamaktadır. O nedenle, TG düzeylerini değil, TG düzeyi yüksek kişilerde HDL-dışı-kolesterol düzeylerini ölçüp AteroD varlığının araştırılması gerekmektedir.

Aterojenik dislipidemi ve kardiyovasküler risk

AteroD'nin temsil ettiği bu gruba baktığımızda kardiyovasküler (KV) hastalık riski, genel nüfusa oranla daha yüksektir. Nitekim, PROVE IT-TIMI 22, ACCORD-Lipid, IDEAL ve TNT çalışmalarında elde edilen veriler, yüksek TG düzeylerinin ölüm ve majör KV olayların sıklığında artışla ilişkili olduğunu göstermiştir.^[7,8] Öte yandan bu çalışmalardan elde edilen veriler, yüksek LDL-K düzeyleriyle birlikte yüksek TG düzeylerinin (PROVE IT-TIMI 22) ve düşük HDL-K düzeyleriyle birlikte yüksek TG düzeylerinin (ACCORD-Lipid), en yüksek majör KV risk ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadır.^[8,9] Özellikle ACCORD-Lipid çalışmasında, AteroD olan hastalarda [yüksek TG düzeyleri (≥ 204 mg/dL) ve düşük HDL-K düzeyleri (≤ 33.97 mg/dL) olarak tanımlanmıştır] majör KV

olayların görülme sıklığı, AteroD bulunmayan hastalardakine göre %71 daha fazla saptanmıştır.^[9]

AteroD, aynı zamanda mikrovasküler riskin de bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. On-üç ülkede, diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik retinopati ya da her iki komplikasyonun birlikte bulunduğu 2535 tip 2 diyabetik vaka ve 3683 eşleştirilmiş kontrol üzerinde gerçekleştirilen REALIST (REsiduAL risk, LIpids and Standard Therapies): Rezidüel Risk, Lipidler ve Standart Tedaviler) çalışmasında^[10] yüksek TG ve düşük HDL-K düzeyleri, birbirlerinden bağımsız olarak, diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla anlamlı

derecede ilişkili bulunmuş ve bu durumun özellikle diyabetik böbrek hastalığı için geçerli olduğu anlaşılmıştır; ancak diyabetik retinopatiyle güçlü bir ilişki gösterilememiştir.

Özetle AteroD, VLDL kaynaklı TG'lerin artması sonucu ortaya çıkan bir lipit fenotipidir. Ky-LDL, düşük HDL-K ve yüksek TG ile karakterize bu tabloda LDL-K düzeyi normal olsa da KV risk artmıştır. Metabolik sendrom, Tip 2 diyabet ve insulin direncine bağlı da gelişen bu aterojenik lipit fenotipinde ek olarak HDL-dışı-kolesterol KV riski için pratik bir belirteç olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
2. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl* 2015;19:1–12.
3. Capell WH, Zambon A, Austin MA, Brunzell JD, Hokanson JE. Compositional differences of LDL particles in normal subjects with LDL subclass phenotype A and LDL subclass phenotype B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1040–6.
4. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495–506.
5. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–61.
6. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302–9.
7. Faergeman O, Holme I, Fayyad R, Bhatia S, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009;104:459–63.
8. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724–30.
9. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, III, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
10. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, Valensi P, Davis T, Horton E, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation* 2014;129:999–1008.

Soru 12– LDL-kolesterol mü? HDL dışı kolesterol mu önemli?

Dr. Lale Tokgözoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Ateroskleroz gelişiminde rol alan en aterojenik lipoprotein apoprotein B (apo-B) dir. Plazmada apo-B'nin %90'ı LDL partikülleri tarafından taşınır. LDL'nin bizzat aterojenik olduğu deneysel, genetik ve klinik çalışmalarda kanıtlandığından ve LDL-K'yı düşürme-

nin kardiyovasküler olayları önlediği gösterildiğinden LDL-K kılavuzlardaki birincil tedavi hedefidir. HDL dışı kolesterol (Non-HDL-K) ise LDL, IDL, lipoprotein (a) ve VLDL içindeki kolesterolü ölçer. Hesaplanması gayet basit olup toplam kolesterol değerinden HDL ko-

lesterolü çıkarmakla elde edilir. Birçok kılavuzda non-HDL-K ikincil tedavi hedefidir. Peki non-HDL-K'nın LDL-K ölçümüne bir üstünlüğü var mıdır?

Non-HDL-K değerleri apo-B ile daha iyi korelasyon gösterir. Apo-B ortalama miktarda kolesterol içerirse ki çoğu kişide böyledir- LDL-K ve non-HDL-K belirleyici değeri açısından birbirine benzerdir. Eğer apo-B normalden az veya çok kolesterol içeriyorsa durum değişir ve iki değer arasında uyumsuzluk, diskordans olduğu düşünülür. Bireylerde %10–20 arasında uyumsuzluk görülür. Klinikte bu diskordansın insülin direnci, diyabet, metabolik sendrom, obezite ve HIV enfeksiyonu olan kişilerde ve çok düşük HDL düzeyleri olan kişilerde görüldüğü saptanmıştır.^[1]

Epidemiyolojik çalışmalarda hangi parametrenin riski daha iyi belirlediği araştırılmıştır. Bu konudaki en geniş veri “Emerging Risk Factors Collaboration” çalışmasında elde edilmiştir.^[2] Bu analizde 302.430 sağlıklı kişinin bireysel verisine 68 prospektif çalışmadan ulaşılmıştır. Analiz sonucunda non-HDL-K, kardiyovasküler riskin güçlü bir belirleyicisi olarak ortaya çıkmıştır. Ancak öngördürücü değer açısından

LDL-K ve non HDL-K arasında fark bulunmamıştır. “Heart Protection” Çalışmasında da her iki parametrenin öngördürücü etkisi benzer bulunmuştur.^[3] Statin kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada ise non HDL-K düzeylerindeki düşüş en fazla korunma sağlayan değer olarak bulunmuştur.^[4]

CARDIA Çalışmasında ise LDL-K ve non HDL-K her ikisi de yükseldiğinde en fazla koroner arter kalsifikasyonu saptanmıştır.^[5] Ancak bugüne kadar hiçbir prospektif randomize kontrollü çalışma non HDL-K’u düşürmenin klinik yararının daha fazla olduğunu göstermemiştir.

Bu durumda klinisyen olarak ne yapmalıyız? Avrupa Kardiyoloji ve Avrupa Ateroskleroz Derneklerinin 2016 yılında güncellediği dislipidemi kılavuzunun önerilerine göre tüm hastalarda tedavinin birincil hedefi LDL-K olmalıdır.^[6] İki değer arasında uyumsuzluk olduğunu düşündüğümüz durumlarda ise LDL-K hedefine ulaşmak yeterli olmayabilir. Ancak özellikle diyabetik ve yüksek kardiyometabolik risk taşıyan hastalarda ikincil hedef olarak non HDL-K hedeflerine de ulaşılmalıdır. Bu hedef LDL-K için belirlediğimiz hedeften 30 mg/dL daha yüksek olmalıdır.

Kaynaklar

1. Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Cederholm J. LDL-cholesterol versus non-HDL-to-HDL-cholesterol ratio and risk for coronary heart disease in type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:1420–8.
2. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499–506.
3. Parish S, Offer A, Clarke R, Hopewell JC, Hill MR, Otvos JD, et al. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF Heart Protection Study. *Circulation* 2012;125:2469–78.
4. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302–9.
5. Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, Chan C, Lloyd-Jones DM. Discordance Between Apolipoprotein B and LDL-Cholesterol in Young Adults Predicts Coronary Artery Calcification: The CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:193–201.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.

Soru 13– Yaşam tarzı değişikliklerinin trigliserit düzeylerine etkisi ne kadardır?

Dr. Levent H. Can

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Yaşam tarzı değişiklikleri (YTD), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerini orta düzeyde ve uzun sürede etkilerken, trigliserit (TG) düzeylerine etkisi daha hızlı ve daha büyük kapsam-

lıdır. Bu nedenle yüksek TG düzeylerine yaklaşımda YTD, tedavinin birincil ve ana basamağını oluşturur. Üstelik, diyet bileşenleri, diğer yaşam tarzı faktörleri ve kilo vermek başta hipertansiyon, subklinik infla-

masyon ve insülin duyarlılığında bozulma gibi diğer risk faktörleri üzerindeki etkileri üzerinden de genel kardiyovasküler riski azaltmaya katkıda bulunmaktadır. Tablo 1’de 2016 Avrupa Dislipidemi kılavuzunda yeralan TG düzeylerine YTD ile fonksiyonel yiyeceklerin etkileri görülmektedir. Bu tabloda etkilerin büyüklüğü ve kanıt düzeyleri diyetel modifikasyonların kardiyovasküler sonuçları üzerindeki etkisine değil, TG üzerindeki etkisine ilişkindir.

TG düzeylerini düşürmeye yönelik yaşam tarzı değişikliklerini kısaca göz atarsak:

1. Karbonhidrat kısıtlı beslenme;

TG düşürücü diyet denince akla hep yağ kısıtlı diyet gelir, halbuki glikoz ve lipit metabolizması güçlü bir şekilde birbirleri ile ilişkilidir ve yüksek bir karbonhidrat (KH) diyeti ile indüklenen KH metabolizması, TG düzeylerinde artışa neden olur. Bu durum ne kadar şiddetli ve hızlıysa, metabolik sonuçları da o kadar belirgindir. KH sindirimi ve emilimi yavaşlarsa, yüksek KH diyetinin zararlı etkileri en aza indirilebilir. KH’dan zengin bir diyetin TG üzerine zararlı etkileri özellikle rafine KH içeren besinler tüketildiği takdirde ortaya çıkarken, diyetin büyük ölçüde lifli, düşük glisemik indekse sahip yiyeceklerden oluştuğu durumlarda bu zararlı etkiler daha az belirgin olacaktır. Bu durum özellikle diyabet veya metabolik sendrom hastalarında belirgindir.

Diyette önemli miktarda fruktoz tüketimi (>%10 enerji), özellikle TG yükselmesine katkıda bulunur. Bu etki de miktara bağlıdır. Fruktoz tüketme alışkanlığı toplam enerji alımının %15–20’si kadar olduğunda, plazma TG düzeyi %30–40 oranında artmaktadır. Diyetteki fruktozun önemli bir kaynağını glukoz

ve fruktoz içeren bir disakkarit olan sükroz oluşturur. Bu nedenle TG düzeyleri düşürülmesi gereken hastalarda diyetin KH içeriği uygun şekilde azaltılmalıdır.

2. Dengeli yağlı beslenme;

Tekli doymamış yağ asitlerinden (YA) zengin bir diyet insüline duyarlılığı doymuş YA’dan zengin bir diyetle göre anlamlı derecede iyileştirmektedir. Bu iyileşmeyle uyum içinde, özellikle tokluk TG düzeyleri de düşmektedir. Diyetteki doymuş yağların n-6 çoklu doymamış YA ile yer değiştirmesi önemli bir TG düşüşü sağlar. Yüksek doz uzun zincirli n-3 çoklu doymamış YA’lar ile de TG’lerde belirgin bir azalma sağlanır. Ancak, sadece doğal beslenme ile klinik olarak anlamlı bir TG düşüşü sağlamak zor olduğu için farmakolojik takviye veya yapay olarak n-3 çoklu doymamış YA’larla zenginleştirilmiş besinlerden yararlanılabilir.

Açlıkta TG veya şilomikron yüksekliğinde diyetteki toplam yağ miktarının mümkün olduğu kadar azaltılması (<30 g/gün) uygundur. Bu tip hastalarda, şilomikron oluşumunu önleyen orta zincirli TG’ler (C6’dan C12’ye) düşünülebilir çünkü bunlar portal ven üzerinden taşınmalarını takiben doğrudan karaciğerde taşınır ve metabolize edilirler. Bu nedenlerle TG düşüşü istenilen bir hastada KH yanında doymuş yağ alımını azaltılmalı, her 2 besin grubu yerine çoklu doymamış YA’dan zengin gıdalarla takviye yapılmalıdır. TG düzeyleri çok yüksek olan hastalarda ise orta zincirli YA takviyesi şilomikron kaynaklı TG düzeylerini düşürmek için kullanılabilir.

3. Kilo kaybı;

Kilo kaybı insülin duyarlılığını artırır ve TG düzeylerini düşürür. Birçok çalışmada, kilo vermeye

Tablo 1. Trigliserit düzeyini düşüren yaşam tarzı değişiklikleri

	Etki derecesi	Kanıt düzeyi
Fazla kiloların verilmesi	+++	A
Alkol tüketiminin azaltılması	+++	A
Fiziksel aktivite alışkanlığı	++	A
Diyette total karbonhidrat azaltılması	++	A
n-3 çoklu doymamış yağ takviyesi	++	A
Mono ve disakkarit tüketiminin azaltılması	++	B
Doymuş yağların tekli yada çoklu doymamış yağ ile değişimi	+	B

Etkinin büyüklüğü (+++ = belirgin etkiler, ++ = daha az belirgin etkiler, + = küçük etkiler, – = etkisi yok) ve kanıt düzeyi her bir diyet modifikasyonunun plazmadaki trigliserit düzeyleri üzerine etkisini ifade etmektedir.

bağlı olarak TG seviyelerinin %20–30 azaldığı gösterilmiştir. Genellikle tekrar kilo alınmadığı sürece bu etki korunur.

4. Alkol;

Alkol tüketimi hipertrigliseridemik kişilerde çok az miktarlarda bile tüketilse ilave TG artışına neden olurken normal popülasyonda ancak aşırı tüketildiği zaman TG düzeyine etkili olmaktadır. Alkolizm düzeyinde alkol tüketenlerde TG düzeyleri >1000 mg/dL olsa bile sadece alkol tüketiminin bırakılması ile TG düzeyleri normal sınırlara dönebilmektedir. Avrupa

2016 Dislipidemi kılavuzu, alkollü içki kullananlara yönelik önerilerinde alkol kullanımının belli bir ölçülü miktarda olması gerektiğini (kadınlar için <10 gr/gün, <20 gr/gün) ve hipertrigliseridemisi olanlarda alkol alımından kaçınması gerektiğini vurgulamaktadır.

5. Egzersiz;

Düzenli egzersiz plazma TG düzeylerini kilo vermenin etkisinden daha da fazla miktarda azaltmaktadır. Avrupa 2016 Dislipidemi kılavuzu, herkes gibi TG yüksek bireylere her gün, günde en az 30 dakika olmak üzere düzenli fiziksel aktivite önermektedir.

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999–3058.
2. Hudgins LC. Effect of high-carbohydrate feeding on triglyceride and saturated fatty acid synthesis. Proc Soc Exp Biol Med 2000;225:178–83.
3. KlopB, do Rego AT, Cabezas MC. Alcohol and plasma triglycerides. Cur Opin Lipidol 2013;24:321–6.

Soru 14– Trigliceritleri yüksek bir hastaya nasıl bir diyet önerilmelidir?

Dr. Zeynep Tartan

Kadıköy Şifa Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Hipertirgliseridemi (HTG) aslında en basit anlamıyla alınan fazla karbonhidratın yeterli miktarda enerjiye dönüştürülemediği depolanmasıdır. HTG olan bir hastada arka planda sıklıkla, insülin direnci, obezite, hareketsiz yaşantı, fazla şeker, nişastalı gıdalar ve alkol tüketimi olduğunu öngörmek mümkündür. Küçük bir grupta şilomikronemiye bağlı HTG olabilir ancak bu gruptaki HTG, 800 mg/dL ve üzeri ciddi yüksekliklerdir. Bu hastalardaki HTG, insülin direnci ile ilgili olmayıp, beslenmeden diğer grup gibi çok belirgin şekilde etkilenmez. Ancak o grupta da akut pankreatit riski artmış olduğu için, beslenmede dikkat edilmelidir.

HTG insülin direncinin bir sonucu olduğuna göre tedavisinde de insülin direncini azaltacak şekilde beslenmek, yaşam tarzı değişikliğinde ilk önemli adımdır. İnsülin direncini düşürmek için uygun olan beslenmede en önemli adım insülini kullanmaya ihtiyaç duymayan makronutrientleri daha çok tercih etmek şeklinde olmalıdır. Buna göre sağlıklı yağlardan zengin beslenme, karbonhidrat (KH) ihtiyacını azaltmada çok etkilidir. Özellikle orta ve kısa zincirli yağ asitlerinin zengin olduğu yiyecekler çok önem taşır. Ayrıca

kişinin kas kütlesine, metabolizmasına ve hareketlilik derecesine göre uygun olan miktarda protein ve KH'tan da glisemik indeksi düşük ve net KH miktarı az olan bol lifli sebzeler önemli yer tutar.

İnsülin direncinde, kişinin sık sık şeker ve nişastalı yiyeceklere karşı isteği artacağından, doğru şekilde doygunluk hissini sağlaması önemlidir. Bunun için de diyetle 2 adet oyun değiştirici vardır. Birincisi sağlıklı yağlar ve ikincisi kişinin ihtiyacı kadar protein. Özellikle sabah, kan şekerini başından doğru ayarlamak ve gün boyu stabil seyredebilmesini sağlamak için kahvaltı en önemli öğündür. Bu öğünde yumurta gibi proteinden zengin, zeytin, ceviz badem gibi yağ ve proteinden zengin yiyecekler özellikle tokluk hissini uzun sürmesine yardımcı olurken, stabil seyreden kan şekeri nedeniyle kişi yüksek KH'lı yiyecekleri daha az ister. Ancak lif tüketiminin de HTG beslenmesinde önemli olması sebebiyle, sabah yine sebzelerden oluşan söğüşler veya yeşillerden oluşan salatalar olması önerilir. Ek olarak yoğun KH sonrası kişinin sedanter olma hissi azalacağından gün içinde daha dinamik olacaktır.

Hayvansal veya bitkisel omega-3'ler HTG tedavi-

sinde çok etkin rol alırlar. Omega-3'ün eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) toplamı 2 gr ve üzerinde takviye olarak dışarıdan alınması HTG'de %30–50'ye varan düşüşler sağlar. Buna ek olarak kısa ve orta zincirli yağ asitlerinden zengin olan hindistan cevizi HTG tedavisinde, özellikle karaciğer yağlanmasını azaltmada vücutta depolanmayarak hemen enerjiye çevrilmeleri nedeniyle çok faydalıdır.

HTG şeker, yüksek fruktozlu doğal besinler (bal, pekmez gibi), fruktozlu mısır şurubu içeren hazır gıdalar tüketilmemelidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün günlük şeker tüketimi önerisi toplam kalorinin %10'undan az, tercihen %5'in altında olması şeklindedir. Bu durumda kabaca günde 25 gr şekerden daha fazlasını tüketmek önerilmez. Çoğunlukla doğal olmaları nedeniyle masum gibi görünen şeker içeriği fruktozdan

zengin tatlı meyveler ve kuru meyveler TG yüksekliğinde dikkat edilmesi gereken yiyeceklerdir. Alkol ve şeker grubundan sayıldığı için kullanılmamalıdır.

Ciddi HTG olanlarda (>880 mg/dL) pankreatit riski artacağından bu kişilerde yağ oranında da ciddi kısıtlamaya gidilmesi gerekir. Bu durumda toplam yağ oranı günlük kalorinin %10–15'inden az olmalı ve şilomikronlarla taşınmayan kısa-orta zincirli yağ asitleri tercih edilmelidir. MCT oil (medium chain triglyceride) olarak bilinen bu yağ, sıvı şekilde içecekler veya salata gibi pişirilmeden yenilen yiyecekler üzerinde kullanılabilir. Hindistan cevizi ve ürünleri de doğal bir orta zincirli yağ asiti kaynağıdır. Yine bu kişilerde fibrat beraberinde 2–4 gr arasında omega-3 başlanması ve şekerin kontrolü için glukoz insülin infüzyonu da ek olarak düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Hudgins LC. Effect of high-carbohydrate feeding on triglyceride and saturated fatty acid synthesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;225:178–83.
2. Shearer GC, Sainova OV, Harris WS. Fish oil how does it reduce plasma triglycerides? *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:843–51.
3. KlopB, de Rego AT, Cabezas MC. Alcohol and plasma triglycerides. *Cur Opin Lipidol* 2013;24:321–26.
4. Perez-Guisado J, Munoz-Serrano A, Alonso-Moraga A. Spanish Ketogenic Mediterranean Diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutr J* 2008;26:7–30.
5. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;30:503–10.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.

Soru 15– Statinlerin trigliserit düşürücü etkisi var mı?

Dr. Hakan Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Gerek birincil gerekse ikincil korunmada lipit düşürücü tedavi açısından ilk hedefimiz yüksek dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol olmakla birlikte hipertrigliseridemi de özellikle düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyi ile birlikte olduğunda tedavi edilmesi gereken bir durumdur.

Her ne kadar statinlerin etki mekanizması LDL reseptörlerinin upregülasyonu ile ilgili ise de bu ilaçların hepsinin trigliserit (TG) içeren çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyini de düşürdükleri birçok klinik çalışmada gözlenmiştir.^[1]

Genel olarak statinler TG düzeyini %10–20 oranında düşürürler. Bu konuda yapılan çalışmalarda özgün statin dışı tedavi (fibrat) gerektiren olgular (TG:

350–400 mg/dL) çalışma dışı bırakıldığı için gözlenen TG düşürücü etki bu düzeydedir. Bu çalışmalarda genellikle başlangıç TG düzeyi 100–200 mg/dL'dir. Ancak, başlangıç TG düzeyi ne kadar yüksek ise, TG düşürücü etkinin de o kadar fazla olduğu gözlenmiştir. Örneğin başlangıç değeri >250 mg/dL olan olgularda bu etkinin %22–45 arasında gözlendiği bildirilmiştir. Bu etkinin majör kardiyovasküler olaylara etkisi ise bazı çalışmalarda, örneğin PROVE IT-TIMI 22 çalışması, olumlu bulunmakla birlikte bazılarında ise örneğin 4S Çalışması, gösterilememiştir.^[2,3]

Aşağıdaki Tablo 1'de çeşitli klinik çalışmalarda statinlerin TG ve LDL-Kolesterol üzerine düşürücü etkileri (%), Tablo 2'de ise yine çeşitli çalışmalarda

statinlerin yüksek TG'li olgularda risk düşürücü etkileri (%) görülmektedir.^[4] En güncel kılavuz olan Avrupa dislipidemi kılavuzunda yüksek riskli ve TG düzeyi >200 mg/dL kişilerde ilaç tedavisinin düşürülmesi gerektiği (Öneri düzeyi: IIa-B) ve öncelikle statinlerin başlanabileceği (Öneri düzeyi: IIb-B) belir-

tilmektedir. Statin tedavisine rağmen TG düzeyi >200 mg/dL üzerinde kalan olgularda fenofibratın düşünelebileceği eklenmektedir (Öneri düzeyi: IIb-C).^[5]

Sonuç olarak statinlerin TG düşürücü etkisi yüksek dozlarında ve başlangıç TG düzeyi yüksek olduğu durumlarda daha belirgindir.

Tablo 1. Lipit düşürücü ilaçların görece lipoprotein düzeylerine etkileri (% değişim)

Dislipidemi tipi/ilaç	TG	LDL-K	HDL-K
Mikst dislipidemi			
Statinler	(-10) – (-37)	(-26) – (-63)	(+5) – (+16)
Omega 3 YA	(-19) – (-44)	(-6) – (+25)	(-5) – (+7)
Fibratlar	(-24) – (-36)	(-5) – (-31)	(+10) – (+16)
Niasin	(-5) – (-38)	(-3) – (-17)	(+10) – (+26)
İzole hipertrigliseridemi			
Statinler	(-21) – (-52)	(-27) – (-45)	(+3) – (+22)
Omega 3 YA	(-26) – (-52)	(+17) – (+49)	(+9) – (+14)
Fibratlar	(-46) – (-62)	(+3) – (+47)	(+18) – (+23)

YA: Yağ asitleri; TG: Trigliserit; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

Tablo 2. Statinlerle TG düşüşünün kardiyovasküler riske etkisi

Statin çalışması	İlaç	Plaseboya göre risk farkı
WOSCOPS	Pravastatin	-%31
Yüksek TG grup		-%32
CARE	Pravastatin	-%24
Yüksek TG grup		-%15
PPP Project	Pravastatin	-%23
En yüksek TG grup		-%15
4S	Simvastatin	-%34
Dislipidemik grup		-%52
JUPITER	Rosuvastatin	-%44
Yüksek TG'li yaşlılar		-%21
CTT Collaborators	Simva/Prava/Lova/Atorva/Fluvastatin	-%21
En yüksek TG grup		-%24

TG: Trigliserit.

Kaynaklar

- Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. Am J Cardiol 1998;81:66–9.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. J Am Coll Cardiol 2008;51:724–30.
- Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Circulation 1998;97:1453–60.
- Maki KC, Bays HE, Dicklin MR. Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: strategies based on the best-available evidence. J Clin Lipidol 2012;6:413–26.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999–3058.

Soru 16– Hipertrigliseridemi tedavisinde fibratların yeri nedir?

Dr. Barış Karpuz

Valais Hastaneleri, Kardiyoloji Kliniği, İsviçre

Trigliserit (TG)'lerin tek başına, kardiyovasküler (KV) risk faktörü olup olmadığı sorusu uzun zamandır tartışılmaktadır; bugün için, TG'lerin, KV hastalıklarının temelinde, özellikle de düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterolü yüksek HDL- kolesterolü ise düşük hastalarda önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Bu veriler ışığında, pratik hekimlik hayatımızda, hipertrigliseridemi hastaları için hangi değerlerde, hangi ilaçlarla ve de hangi hedefleri amaçlayarak tedavi etmemiz gerektiğini bilmek, büyük önem kazanmaktadır.^[1-3]

Bu sorulara cevaplar vermeden önce hipertrigliseridemi tanımını daha doğrusu derecelendirmesini hatırlamakta fayda vardır; her ne kadar kılavuzlar arasında küçük farklılıklar gözetlense de, Avrupa Ateroskleroz Derneği'nin kaynak olarak aldığımızda, TG düzeyine göre yapılan sınıflama şu şekildedir:

1) hafif-orta şiddetli hipertrigliseridemi (175-885 mg/dL arası)

2) şiddetli hipertrigliseridemi (>885 mg/dL)

Bu düzeyler, özellikle tedavinin başlangıç eşiğini ve kullanılmalı gereken ilacı belirler; buna göre şiddetli bir hipertrigliseridemide birincil amaç, özellikle akut pankreatiti engellemektir. Böyle bir durumda tedaviye hemen başlanmalı ve birincil basamakta seçilecek ilaç fibratlardan oluşmalıdır.

Şiddetli bir hipertrigliseridemi dışında (hafif veya orta düzey) esas amaç, KV risk seviyesini, birincil veya ikincil düzeyde azaltmaktır. Bu konuda Avrupa ve Amerika Kardiyoloji Dernek'leri başta olmak üzere çeşitli öneriler mevcuttur. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2016 Dislipidemi kılavuzunun^[1] önerileri doğrultusunda, tedavi edilecek hasta profili, aşağıda belirtildiği gibi şekillendirilmiştir:

1) yüksek riskli hastalar "SCORE puanlanma sistemine göre": (http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf)

2) TG düzeyine göre (>200 mg/dL olan hastalar)

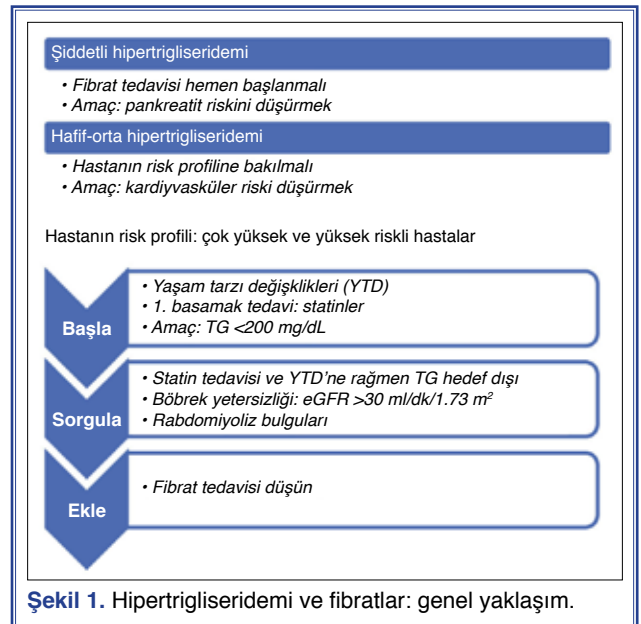
Bu koşullara sahip hastada birinci basamak tedavi, fibratların yerini alan statinlerdir (sınıf 2B, kanıt seviyesi).^[1] Fibratlar ise yüksek riskli hastalarda, yaşam

tarzı değişikliklerine ve statin tedavisine rağmen hedef değere ulaşamayan durumlarda, ek tedavi olarak kullanılabilir (sınıf 2B, kanıt seviyesi C).

TG'ler için hedef değerler, LDL kolesterol kadar net ve agresif olarak belirlenmemiş olsa da, önerilen sınır değer 150 mg/dL'nin altındadır.

Bu bilgilere ek olarak, Amerikan Kardiyoloji Dernekleri'nin (ACC/AHA) 2013 lipit kılavuzunun birkaç önerisinden de bahsetmekte fayda vardır. Birincisi, statin tedavisine kombine olarak kullanılacak fibratlardan biri olan gemfibrozil, rabdomiyoliz riskinden dolayı önerilmemektedir; bu durumda fenofibrat tercih edilmelidir. Yine bu kılavuza göre, böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR <30 ml/dk/1.73 m²) fibratlar kullanılmamalı, eğer kullanımları esnasında bu değer altına inilirse, tedavi kesilmelidir. Ayrıca, eGFR'si 30–59 ml/dk/1.73 m² arasında seyreden hastalarda, günlük fenofibrat dozu 54 mg'i aşmamalıdır. Bu doğrultuda, başlangıç tedavisinden 3 ay sonra, böbrek fonksiyon testleri tekrar yapılmalı ve her 6 ayda bir de tekrarlanmalıdır.

Şekil 1'de TG düzeyinin derecesine göre tedavi yaklaşımı özetlenmiştir.



Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999–3058.
2. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. Atheroscler Suppl 2015 Sep;19:1–12.
3. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7.
4. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563–74.

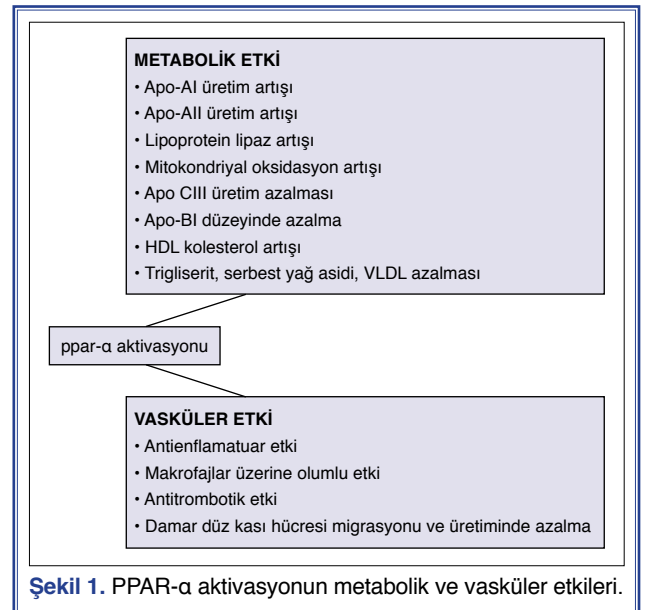
Soru 17– Fibratların etki mekanizmaları ve yan etkileri nelerdir?

Dr. Bahadır Kırılmaz

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

Fibratlar, spesifik transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferator aktive edici reseptör agonistidir (PPAR- α). PPAR- α özellikle karaciğer, kalp, böbrek proksimal tubül, iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda daha fazla bulunur.^[1] PPAR- α birçok gen ve enzimin üretiminin düzenlenmesini sağlayan bir reseptör olması nedeniyle; trigliseritler, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, fosfolipitler, safra asitleri ve yağ asitleri gibi birçok lipid fraksiyonunun metabolizmasında önemli rol oynar.^[2] Bu metabolik süreç içerisinde; lipid sentezi ve parçalanması, intestinal absorpsiyon ve safra kesesinden atılım gibi süreçler vardır. Lipid sentezinde anahtar rol oynayan 3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A redüktaz enzimi üzerine inhibisyon yoluyla etkilidir. Artmış PPAR- α aktivasyonu ile birlikte makrofajlardan köpük hücre oluşumunu, vasküler inflamasyonu, damar düz kas hücresi çoğalması, düz kas hücresi migrasyonunu ve trombojeniteyi azaltarak aterosklerotik plak instabilitesini arttırarak ateroskleroza önleyici etkisi ortaya çıkar.^[3] Bunlar ligant yardımıyla etkili olan transkripsiyon faktörüdürler. PPAR- α , apolipoprotein (Apo) AI ve Apo-AII'nin karaciğerde sentezini uyarıp HDL kolesterol düzeyinde artma yaparken, lipoprotein lipaz inhibitörü olan Apo-CIII üretimini inhibe eder^[4]. En önemli fizyolojik etkisi kas dokusunda lipoprotein lipaz aracılığıyla lipoliz artışı ile birlikte VLDL metabolizmasında artış olur ve bunun sonucunda TG'den zengin lipoprotein düzeyleri düşer. Ek olarak LDL reseptörlerinde regülasyon artışı yapabilirler. Plazma

Apo-B düzeylerinde düşme izlenir.^[4] İnsuline bağlı plazminojen aktivatör inhibitörünü salınımını sınırlayarak fibrinolitik aktivitenin düzelmesi ve insulin duyarlılığı üzerine olumlu etkileri vardır. PPAR- α reseptör aktivasyonu ile adinopektin düzeylerine artış izlenmiştir. Ürik asit düzeylerinde hafif düşmeye sebep olurlar. Ayrıca PPAR- α aktivasyonu ile endotel fonksiyonları üzerine olumlu, antiinflamatuvar, apoptozu engelleyici ve dolaşımdaki fibrinojen seviyesini düşürücü etki izlenir.^[3] Fibratlara bağlı PPAR- α aktivasyonu ile metabolik ve vasküler etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir. Fibratlar karaciğerde glukuroinidler ile konjuge edilerek renal yolla atılırlar. Sonuç olarak



Şekil 1. PPAR- α aktivasyonunun metabolik ve vasküler etkileri.

fibratlar açlık ve öğün sonrası trigliserit (TG) düzeylerinin ve TG'den zengin lipoprotein partiküllerinin azaltılmasında iyi bir etkinliğe sahiptir.^[2]

Klofibrat, 1960'lı yıllarda bu grupta ilk geliştirilen ilk ilaçtır. Daha sonra fenofibrat, gemfibrozil, bezafibrat ve siprofibrat üretilmiştir. Bunlar içerisinde gemfibrozil, fenofibrat, ve bezafibrat günümüzde tedavide kullanılan formlarıdır.

Fibratlar; birincil veya ikincil kardiyovasküler korumada kullanılabilirler. Özellikle düşük HDL kolesterol ve yüksek TG değerlerine sahip aterosklerotik hastalarda etkileri daha belirgindir. Klinik olarak fibrat kullanımı ile birlikte kan TG düzeylerinde %20–50 oranında, LDL kolesterol düzeylerinde ise kullanılan fibrat türüne ve kişilere göre değişkenlik göstermekle birlikte %5–15 oranında azalma görülür.^[5,6] Fenofibrat, gemfibrozil'den daha etkili LDL kolesterol düşürücü etkiye sahiptir. Fibratlar HDL kolesterol düzeylerini ise %10–20 artırır.^[5] Fibratlar klinik pratikte tek başına veya statinler ile kombine edilerek hiperlipidemi ve hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılmaktadır.

Kaynaklar

1. Beck F, Plummer S, Senior PV, Byrne S, Green S, Brammar WJ. The ontogeny of peroxisome-proliferator-activated receptor gene expression in the mouse and rat. *Proc Biol Sci* 1992;247:83–7.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
3. Plutzky J. Medicine. PPARs as therapeutic targets: reverse cardiology? *Science* 2003;302:406–7.
4. Shipman KE, Strange RC, Ramachandran S. Use of fibrates in the metabolic syndrome: A review. *World J Diabetes* 2016;7:74–88.
5. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
6. Davidson MH, Toth PP. Comparative effects of lipid-lowering therapies. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:73–104.
7. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3–18.
8. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, et al. 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;29:950–5.

Soru 18– Hangi hastada tedavide fibrat kullanalım?

Dr. Murat Ersanlı

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Fibratların etki mekanizması

Fibratlar, hiperlipidemi tedavisi tarihinde yaklaşık yarım yüzyıla yakın bir geçmişe sahip; halen de önemi ve sahadaki yeri eskisi kadar olmasa da, etki ve kullanım alanları ciddi olarak vurgulanan bir ilaç sınıfıdır. Tüm fibratlar, peroksizom proliferatörünün

Fibratlar karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır. Fibratlar çoğunlukla hafif yan etkilerle iyi tolere edilmektedir. En sık olarak gastrointestinal huzursuzluk, bulantı, diyare, karaciğer enzimlerinde artış, deri döküntüsü, hafif anemi ve baş ağrısı görülür. Diğer ciddi yan etkiler ise safra kesesinde taş oluşumu, miyopati ve rabdomiyolizdir. Fibratların miyopati yapma riski özellikle statinlerle, niasinle ya da siklosporinle birlikte kullanıldığında artmaktadır. Statinler ile kombinasyon tedavisinde gemfibrozilin miyopati yapma riski fenofibrata göre çok daha fazladır (15 kat).^[7] Statinler ile kombinasyon için miyopati riski daha düşük olan fenofibrat tercih edilmelidir. Rabdomiyoliz oluşum riski renal fonksiyonları azalmış kişilerde daha fazladır. Hiperhomosisteinemi fibrat kullanan hastalarda görülebilen diğer bir yan etkidir.^[8] Karaciğer yetersizliği, gebelikte, kolesistitli hastalarda fibratların kullanımı kontrendikedir. Albümine sıkı bağlandıkları için warfarin kullanan hastalarda protrombin düzeyleri yakından izlenmelidir. Kolestiramin ve kolestipol gibi safra asidi bağlayıcı kullanan hastalarda fibrat kullanılacaksa emilimin etkilenmemesi için aynı zamanlarda fibrat alınmamalıdır.

etkinleşmiş reseptörü (PPAR- α) agonistidir; bunlar ligandlara bağlanarak nükleer reseptörlere transkripsiyon faktörleri yoluyla etki ederek lipid ve lipoprotein metabolizmasının değişik adımlarını düzenlerler. PPAR- α ile etkileşime girerek farklı kofaktörleri toplar ve genin dışavurumunu (ekspresyonunu) düzenler.

Yağ asitlerini karaciğerde ve adelede oksidasyonunu arttırarak, karaciğerde hepatik lipogenezi ve dolayısıyla da VLDL ve trigliseridlerin sekresyonunu azaltırlar. Adelelerde trigliserit (TG) kaynaklı yağ asitleri lipoprotein lipaz aktivitesini (LPL) arttırarak, transkripsiyonel olarak PPAR- α bağlantılı apolipoprotein (Apo) CIII seviyesini düşürürler. VLDL'nin katabolizması ile oluşan remnan partikülleri HDL-K yapılaşmasında, Apo AI ve Apo AII ile esas yapı taşı oluşturur. HDL-K ters kolesterol taşınması ile VLDL, TG ve küçük yoğun LDL-K seviyesini azaltmaktadır. Fibratlar ayrıca LDL-K çapını arttırırken, aynı zamanda LDL-K seviyesini azda olsa azaltmaktadır. Fibratlar hem açlık hem de öğün sonrası TG düzeylerini, hem de trigliseritten zengin lipoprotein (TZL) kalıntı partikülleri azaltmada iyi bir etkinliğe sahiptir. Fibratların HDL-K'yı artırıcı etkisi ise orta derecededir.^[1,2]

Fibratların etkinliği

Fibratların (gemfibrozil, fenofibrat, bezafibrat) klinik etkinliği birincil olarak beş, prospektif, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda 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]), FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) Çalışması ve ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Çalışmasıdır. Fenofibrat ile yapılan FIELD Çalışmasında: normal popülasyonda anlamsız, düşük HDL-K'lülerde %14, yüksek trigliseridlielerde %23, aterosklerotik dislipidemilerde (Düşük HDL-K, yüksek trigliserid) %27 risk redüksiyonu saptanmıştır. Özellikle aterosklerotik dislipidemide saptanan etki belirgindir. Benzer şekilde HHS'de de gemfibrozil alan hastalarda yalnızca aterosklerotik dislipidemi hastalarında anlamlılık saptanırken, diğer hasta alt gruplarında anlamlılık saptanmamıştır. Nitekim bezafibrat ile yapılan BIP Çalışması, gemfibrozil ile yapılan VAHIT Çalışması, ve Fenofibrat ile yapılan ACCORD Çalışmasında da durum bu çerçevede sonuçlanmıştır. Bu veriler ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü oranlarında tutarlı azalmalar olduğunu göstermiştir. Bu etki yüksek TG düzeyleri, düşük HDL-K düzeyleri olan kişilerde daha güçlü biçimde gözlenmiştir. Ancak diğer sonuç parametrelerine ilişkin veriler belir-

sizliğini korumuştur. Çalışmalardan elde edilen genel kanı, fibratların aterosklerotik dislipidemiler dışında, o da statinlerle kombine edilmesi dışında kardiyovasküler (KV) sonuçları üzerine toplu etkinliklerinin statinlere göre daha zayıf olduğu yönündedir. Güncel metaanalizler fibrat tedavisinin başlıca KV olaylarını %13 [%95 güven aralığı 7–19] oranında düşürdüğünü ve bu etkinin TG düzeyleri yükselmiş kişilerde (>200 mg/dL) daha belirgin olduğunu bildirmektedir. Fibratların etkileri 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. Bu farklılıkların PPAR'lar ve özellikle PPAR- α 'ya göreceli bağlanma afinitelerindeki ayrımları yansıttığı görülmektedir.

2010 yılında yayınlanmış, 48.058 fibrat kullanan hastayı içeren bir metaanalizde fibrat tedavisinin major kardiyak olaylarda %10 (p=0.048); koroner olaylarda %13 (p<0.001) azalma; inmede %3 artma, toplam kardiyovasküler mortalitede %3 artma, vasküler kaynaklı olmayan mortalitede %10 azalma (p=0.06), albuminüri riskinde %14 azalma (p=0.028) saptanmış; tüm sebeplere bağlı ölümlerde değişiklik saptanmamıştır.^[4] ACCORD Çalışmasının tamamlanmasını takiben, bu çalışmadaki 4644 hastada yapılan bir gözlem çalışması olan ve bu çalışma süresi olan 5 yıla ilave olarak 4 yıl daha (toplam 9 yıl) hastaların gözlendiği ACCORDION Çalışmasının sonuçları ACCORD Çalışmasından farklı bulunmamıştır.^[5]

Kombinasyon tedavisi ve fibratlar

Tüm fibrat grupları, özellikle fenofibratlar statinlerle kombine edildiklerinde LDL-K ve TG seviyesinde anlamlı olarak daha fazla azalma; HDL-K seviyesinde ise anlamlı olarak daha fazla yükselme görülmektedir. Burada problem daha fazla yan etki tarafındadır. Özellikle statinlerin daha yüksek dozlarda verilmesi de advers olayları daha fazla arttırmaktadır. Ancak daha önemlisi gemfibrozilin statinlerle kombine edildiğinde miyopati riski 15 kez daha artmaktadır. Doruk dozların çakışmasını engellemek amacıyla fibratlar tercihan sabahları, statinler ise akşamleyin verilmelidir. Statin tedavisine gemfibrozil ilave edilmesinden kaçınılması önerilmektedir. Birçok çalışmanın verilerine dayanarak daha düşük miyopati potansiyeli sayesinde fenofibrat statinlerle birlikte verilerek ate-

Tablo 1. Hipertrigliseridemi ilaç tedavisi için öneriler (2016 ESC-EAS Kılavuzu)

Öneri	Sınıfı	Düzy
Yüksek riskli ve trigliserid seviyesi >200 mg/dL olan hastalarda ilaç tedavisine başlanır	II a	B
Hipertrigliseridemi olan yüksek riskli hastalarda ön planda statin tercih edilir	II b	B
Statin tedavisine rağmen hipertrigliseridemi devam eden yüksek riskli hastalarda fenofibrat statin kombinasyonu yapılabilir	II b	C

Tablo 2. Düşük HDL-K ilaç tedavisi için öneriler (2016 ESC-EAS Kılavuzu)

Öneri	Sınıfı	Düzy
Statinler ve fibratlar HDL-K'ü benzer oranlarda yükseltirler, bu ilaçların kullanılması düşünülebilir.	II b	B
Fibratların HDL-K yükseltici etkisi tip II diyabet hastalarında zayıflamış olabilir	II b	B

rojenik eğilimli dislipidemili özellikle metabolik ve/veya diyabet hastalarında hedeflenen lipit düzeylerine ulaşmayı kolaylaştırabilir.

ACCORD çalışmasında, tüm hastalar için tip 2 diyabeti olan hastalarda fenofibrat-simvastatin kombinasyon tedavisi tek başına simvastatin tedavisine göre KV olayların oranlarını düşürmemiştir. Ancak TG düzeyleri hem üst üçte birlik dilimde (≥ 204 mg/dL), HDL-K düzeyi ise alt üçte birlik diliminde (≤ 34 mg/dL) olan ve tüm katılımcıların %17'sini temsil eden hastaların kombinasyon tedavisinden yarar gördükleri anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar HHS, BIP, ve FIELD çalışmalarında 'post-hoc' analizlerde elde edilenlere benzemektedir. Bu nedenle ACCORD ve önceki çalışmaların sonuçlarına göre, statine fenofibrat ilavesinin yüksek TG/düşük HDL-K şeklinde dislipidemisi olan tip 2 diyabet hastalarına yarar sağladığını düşünülmektedir. Yine aynı kılavuza göre statinler ve fibratlarla TG kontrol altına alınamıyorsa, TG'yi daha fazla düşürmek için n-3 yağ asitlerinin verilmesi düşünülebilir. ESC 2016 Kılavuzuna göre tedavinin yan etkisi

olan miyopati açısından hastanın izlenmesi koşuluyla statinlerle fibratların kombinasyonu da düşünülebilir. Burada bu kombinasyon kısmen onaylanmakta ise de AHA-ACC 2013 Kılavuzunda öneri düzeyi II b'dir. Her 2 kılavuz da gemfibrozille kombinasyondan kaçınılmasını önermektedir.

TG yüksekliği farmakolojik tedavisi:

TG konsantrasyonları yaklaşık 400–800 mg/dL olan kişilerde pankreatit gelişebilmektedir. TG'ler >150 mg/dL'yi aştığında KV riski artmasına rağmen, TG düşürücü ilaçların kullanımı sadece TG düzeyi >200 mg/dL olanlarda yaşam tarzı önlemleriyle TG düşürülemediğinde ve toplam KV riski yüksek ise düşünülmelidir. ESC 2016 bu seviyede ön planda statin tedavisi, yetersiz kalınan olgularda ise statin fibrat kombinasyonu önerilmektedir (Öneri sınıfı IIb), AHA-ACC 2013 kılavuzunda ise, kurgu özellikle statin merkezli olarak yapılmış, 500 mg/dL hipertrigliseridemi seviyesinin üstünde fibrat tedavisi önerilmiştir.^[2,3]

Kaynaklar

1. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:125.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexler H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Goff DC, Lloyd-Jones DM, Smith SC, et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med* 2014;160:339–43.
4. Remick J, Weintraub H, Setton R, Offenbacher J, Fisher E, Schwartzbard A. Fibrate therapy: an update. *Cardiol Rev* 2008;16:129–41.
5. Marshall BE, Laura CL, Henry NG. The effect of combined statin/fibrate therapy on cardiovascular disease is influenced by sex and dyslipidemia: ACCORDION-Lipid Long-Term Follow-up. *Circulation* 2015;132:A15997.

Soru 19– Fibratların kardiyovasküler olaylara etkisi var mı?

Dr. Dilek Ural

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Fibratların kardiyovasküler (KV) olaylara etkisini inceleyen temel randomize kontrollü çalışmalar Helsinki Kalp Çalışması (Helsinki Heart Study - HHS),^[1] Gazi İşleri Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Girişim Çalışması (Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial - VA-HIT),^[2] Bezafibrat Enfarktüs Önleme çalışması (Bezafibrate Infarction Prevention - BIP),^[3] Diyabette Fenofibrat Müdahalesi ve Olay Azaltma çalışması (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes - FIELD)^[4] ve Fenofibratın statin tedavisine eklendiği Diyabette KV Risk Kontrolü Eylemi (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - ACCORD) çalışmasıdır.^[5] Bulguları Tablo 1’de özetlenen bu çalışmalarda fibratların KV olaylardaki olumlu etkileri HHS çalışmasında gözlenmiş, BIP çalışmasında uzun dönem izleminde istatistiksel anlamlılığa ulaşmış, buna karşılık diyabetik hastalarda gerçekleştirilen FIELD ve ACCORD çalışmalarında çelişkili sonuçlar vermiştir. FIELD çalışmasında fenofibrat (200 mg/gün; 5 yıl süreyle) çalışmanın birincil sonucu olan majör koroner olayları anlamlı olarak azaltmamış (-%11, p=AD), ama toplam KV olay riskini azaltmıştır (-%11, p=0.035). Olumlu etki özellikle ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (-%24, p=0.01) ve koroner revaskülarizasyonda (-%21, p=0.003) görülmüştür. Çalışmada plasebo grubunun %17’sinin statin kullanması, buna karşılık fenofibrat grubunun sadece %8’inin statin kullanması (p<0.001) sonuçları etkileyen önemli bir durum olarak kabul edilmiştir. ACCORD çalışmasında statin (simvastatin 20–40 mg) kullanmakta olan diyabetik hastalarda tedaviye fenofibrat (böbrek işlevlerine göre, 160 veya 54 mg/gün) eklenmesinin etkisi ortalama 4.7 yıllık süre ile izlenmiş, çalışma sonunda birincil son noktada (randomizasyon sonrası ilk ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, ölümcül olmayan inme veya KV ölüm gelişimi) plaseboya göre fark görülmemiştir. ACCORD çalışmasının altgrup analizlerinde cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmuş, fenofibrat erkeklerde birincil olay oranını ~%16 oranında azaltırken, kadınlarda ~%38 arttırmıştır. Ancak benzer bir etki FIELD çalışmasında görülmemiştir. ACCORD çalışmasında, başlangıç trigliserit düzeyinin ≥ 204 mg/dL ve HDL-kolesterolün

≤ 34 mg/dL olması şeklinde tanımlanan aterojenik dislipidemi alt grubunda ise KV olaylarda anlamlı bir göreceli risk azalması elde edilmiştir (-%27, %95 GA 9–42, p=0.005).

İzleyen dönemde fibrat çalışmalarının klinik sonuçlarını değerlendiren çeşitli meta-analizler yayımlanmıştır. Jun ve ark.nın,^[6] 18 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde fibratların majör KV olayları (koroner olaylar, inme, kalp yetersizliği, koroner revaskülarizasyon, tüm nedenli ve KV ölüm) %10 oranında azalttığı belirlenmiş (%95 GA 0–18, p=0.048), özellikle koroner olaylarda risk azalması daha fazla olmuş (%13; p<0.0001), ancak inme, tüm nedenli ve KV ölümler üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Fibratların birincil korumadaki etkinliğini inceleyen bir Cochrane analizinde, ölüm olayları üzerinde etki görülme de, toplam koroner (-%21) ve KV olaylarda (-%16) ılımlı bir azalma saptanmış, bu azalmanın fibratların statinlerle birlikte kullanıldıkları çalışmalarda istatistiksel anlamlılığını kaybettiğini bildirmişlerdir.^[7] Fibratların ikincil korunmadaki etkilerini inceleyen bir diğer Cochrane analizinde ise inme, tüm nedenli ve KV ölümler üzerinde herhangi bir etki görülmezken, özellikle miyokart enfarktüsü tekrarının azaldığı (RR 0.86, %95 GA 0.80–0.93) görülmüştür.^[8] Sonuçlar yaş, cinsiyet ve diyabet varlığına göre değişmemiş, advers olaylarda ise herhangi bir artış olmamıştır. Sacks ve ark.nın^[9] meta-analizinde yukarıdaki beş temel çalışmanın sadece aterojenik dislipidemili hastaları (n=4726) kapsayan kısmı incelenmiş, fibratlarla tedavinin koroner olay riskinde %35’lik bir azalma sağladığı görülmüştür (OR 0.65; %95 GA 0.54–0.78). Lee ve ark.nın^[10] meta-analizinde ise tedavinin yararlı olduğu kişilerin özellikle trigliserit düzeyi yüksek bireyler olduğu, sadece HDL düşüklüğünde ise anlamlı bir etkilerinin olmadığı izlenmiştir.

Bu bulgular ışığında 2016 ESC/EAS Dislipidemi Tedavi Kılavuzu,^[11] trigliseritleri >200 mg/dL olan yüksek riskli hastalarda ilaç tedavisini Sınıf IIa, kanıt düzeyi B endikasyonla önermiş, bu hastalarda statinlerin ilk seçenek ilaç olmasını, fibratların ise statin te-

davisine rağmen trigliserit düzeyi >200 mg/dL olan hastalarda düşülebileceğini (Sınıf Iİb, kanıt düzeyi C) ifade etmiştir. Sonuç olarak, fibratlar KV olayları

önlemede statinler kadar etkili olmasalar da, özellikle aterojenik dislipidemili hastalarda kombinasyon tedavisinde rezidüel riski azaltmada yararlı olabilirler.

Tablo 1. Birincil ve ikincil koruma çalışmalarında fibratların tek başına veya statin kombinasyonu ile kullanımının kardiyovasküler olaylara etkisi

Tek başına		Statin kombinasyonu ile	
HHS (n=4081)	HDL-dışı kolesterolü ≥ 200 mg/dL olan 40-55 yaş arası erkeklerde gemfi brozil (600 mg, 2x1) 5 yıllık izlemde kardiyak sonlanım noktalarını %34 (%95 GA 8.2-52.6; $p < 0.02$) azalttı.	ACCORD-Lipid (n=5518)	Tip 2DM hastalarında fenofibrat/simvastatin kombinasyonu ortalama 4.7 yıllık izlemde ölümcül olmayan ME, inme veya KV ölümleri hafifçe (%8; $p = 0.32$) azalttı.
VAHIT (n=2531)	HDL ≤ 40 mg/dL ve LDL ≤ 140 mg/dL olan koroner arter hastası erkeklerde gemfibrozil (1200 mg/gün) ME ve koroner nedenli ölümleri medyan 5.1 yıllık izlemde %4.4 (GR -22%, %95 GA 7-35; $p = 0.006$) azalttı.		
BIP (n=3090)	TK 180-250 mg/dL, HDL ≤ 45 mg/dL, TG ≤ 300 mg/dL ve LDL ≤ 180 mg/dL olan önceden ME geçirmiş veya kararlı anjinası olan hastada bezafibrat (400 mg/gün) ile ortalama 6.2 yıllık izlemde ölümcül veya ölümcül olmayan ME veya ani kardiyak ölümü %7.3 ($p = 0.24$) azalttı. TG > 200 mg/dL olan grupta risk %39.5 azaldı ($p = 0.02$).	ACCORD-Adl (n=941)	Adl olan Tip 2DM hastalarında ölümcül olmayan ME, inme veya KV ölümleri (%31; $p = 0.032$) azaldı.
BIP-extended ^[12]	Uzamış izlemde (8.2 yıl) kalp nedenli ölüm ve ölümcül olmayan inmede %17.6 ($p = 0.03$), 20 yıllık izlemde tüm nedenli ölümlerde %10 (HR 0.90; 95% CI 0.82-0.98, $p = 0.026$) azalma oldu. ^[13]	ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; Adl: Aterojenik dislipidemi; BIP: Bezafibrate Infarction Prevention; DM: Diabetes mellitus; FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes; GA: Güvenlik aralığı; GR: Göreceli risk; HHT: Helsinki Heart Study; KV: Kardiyovasküler; ME: Miyokart enfarktüsü; TG: Trigliseritler; TK: Total kolesterol; VA-HIT: Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial. Yeşiller fibratlar lehine, turuncular nötr sonuçlanan çalışmalardır.	
FIELD (n=9795)	TK 116-250 mg/dL ve TK/HDL ≥ 4.0 veya TG 88-440 mg/dL olan, bilinen KV hastalığı olan veya olmayan Tip 2DM hastalarında fenofibrat (200 mg/gün) ortalama 5 yıllık izlemde ölümcül olmayan ME veya KV ölümleri hafifçe (%11; $p = 0.16$), ölümcül olmayan ME'yi (%24, $p = 0.01$) azalttı.		
FIELD-Adl (n=2014)	TG ≥ 204 mg/dL ve HDL < 40 mg/dL olan hasta alt grubunda fenofibrat alanlarda KV olaylar %27 ($p = 0.005$) azaldı.		

Kaynaklar

1. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317:1237-45.
2. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999;341:410-8.
3. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Circulation 2000;102:21-7.
4. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. 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;366:1849–61.
5. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
 6. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–84.
 7. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD009753.
 8. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD009580.
 9. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692–4.
 10. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:492–8.

Soru 20– Fibratların mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisi var mı?

Dr. Ayşe Naciye Erbakan, Dr. Aytekin Oğuz#

Özel Nisa Hastanesi, İstanbul

#İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Diabetes mellitus (DM)'un kronik komplikasyonlarının ikinci ana grubunu oluşturan mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatidir. Tip 1 ve tip 2 diyabet (T2DM) arasında komplikasyonların oluşma sıklığı ve gelişme süresi farklıdır. Çeşitli risk faktörlerinin etkili olmasına rağmen mikrovasküler komplikasyonlar genellikle hipergliseminin derecesine ve süresine bağlı olarak gelişir (Tablo 1).^[1] Diyabette mikrovasküler komplikasyonları varlığı kardiyovasküler (KV) hastalık riskini de artırmaktadır. ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında diyabetik retinopati varlığında KV ve serebrovasküler olay riski 2–3 kat yüksek bulunmuştur, retinopati ağırlığı arttıkça riskte de artış gözlenmiştir.^[1]

Diyabete özgü olan dislipidemi, trigliserit (TG) yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL kolesterol oranındaki artış ile karakterize olan aterosjenik lipit triadıdır. Ancak, DM hastalarında lipit tedavisinde birincil hedef LDL kolesterolüdür. T2DM'de statinlerin LDL-kolesterolü düşürerek özellikle makrovasküler komplikasyonları önlemedeki etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır. Aterosjenik dislipidemi tedavisinde ise TG düşürücü ve HDL kolesterolü yükseltici etkileri ile fibratlar önerilir. Fibratların bu etkileri ile tip 2 DM'de oldukça etkili olmaları beklenirken makrovasküler komplikasyonlarına etkilerini araştıran major randomize kontrollü çalışmalar beklentileri karşılayacak

olumlu sonuçları göstermemiştir.

Son yıllarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları üzerine fibratların etkilerini inceleyen çalışmalar, fibratların kullanımını yeniden ön plana çıkararak mı sorusunu gündeme getirmiştir.

Fibratlar, peroksizom proliferatif -aktive reseptör (PPAR)- alfa aracılığıyla TG seviyelerinde azalma ve HDL-Kolesterol seviyelerinde artış sağlarlar. Toplam kolesterol ve LDL-Kolesterol düşürücü etkileri statinlere göre daha azdır. Fibratların fibrinojen, C-reaktif protein ve çeşitli pro-inflamatuvar belirteçlerin seviyelerini azaltma ve akım aracılı dilatasyonu iyileştirme gibi çeşitli lipit dışı, pleiotropik etkileri de bulunmaktadır.^[2] Anti-inflamatuvar etkilerinin yanında anti-anjiyojenik, anti-apoptotik ve anti-oksidan etkileri ile ilgili bulgular da bildirilmiştir (Şekil 1).^[3]

Fibratlar içinde fenofibrat ve gemfibrozil üzerinde en çok çalışılmış olan moleküllerdir. Yan etki gelişimi açısından gemfibrozilin statinlerle kombinasyona uygun olmaması fenofibratla yapılan çalışmalarını daha ön plana çıkarmıştır.

Fenofibratın diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkileri

T2DM'de fenofibratın mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkilerini inceleyen 2 büyük randomize çalışma bulunmaktadır: FIELD (Fenofibrate Interven-

Tablo 1. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde ve ilerlemesinde etkili risk faktörleri^[1]**Modifiye edilebilir risk faktörleri**

Hiperglisemi, Hipertansiyon, artmış nokturnal kan basıncı, Metabolik sendrom, Artmış vücut kitle indeksi, Sigara içimi, Artmış plazma lipit seviyeleri, Artmış homosistein seviyeleri, artmış AGE, artmış ALR2 spesifik aktivite.

Değiştirilemeyen risk faktörleri

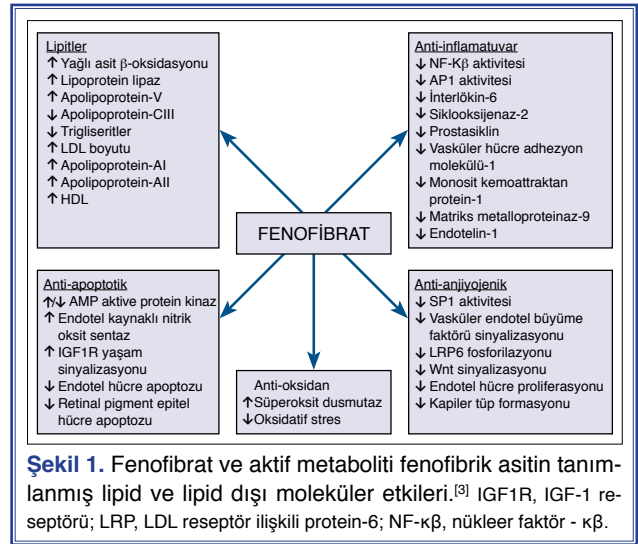
Artmış diyabet süresi ve diyabet tanısı alınan yaş, Genetik yatkınlık, Aile anamnezinde diyabet komplikasyonlarının varlığı ve Irk.

AGE: İleri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products), ALR2: Aldo redüktaz.

tion and event Lowering in Diabetes)^[4] ve ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)^[5] çalışmaları.

1. Diyabetik retinopati: FIELD çalışmasında yaşları 50 ila 76 arası değişen T2DM'li 9795 hastada plasebo veya fenofibrat kullanımının ön planda KV sonlanım üzerindeki etkileri incelenmiştir. Başlangıçta statin tedavisi almayan bu hastalarda çalışma sonunda lipit düşürücü tedavi kullanım oranları (çoğunluğu statin) plasebo grubunda %36, fenofibrat grubunda %19 olarak gözlenmiştir. Mikrovasküler sonlanım noktaları (vasküler ve nöropatik alt bacak amputasyonları, böbrek hastalığının ilerlemesi veya diyabetik retinopatiye yönelik lazer tedavisi) önceden belirlenmiş üçüncül sonlanım noktalarını oluşturmaktadır. Oftalmoloji alt grubunda (n=1012) fenofibrat tedavisi, hem ilk hem de tekrarlayan lazer tedavisi ihtiyacını, daha önce retinopatisi olanlarda daha belirgin olmak üzerine azaltmıştır. Daha önce retinopatisi olanlarda progresyonda azalma görülmüştür, diğer sonlanımlardaki farklar anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2). Katarakt ve katarakt cerrahisi sıklığı gruplar arasında fark göstermemiştir. Benzer şekilde sert eksuda veya maküler ödem açısından da istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.^[4]

ACCORD çalışmasının,^[5] diyabetik retinopatinin incelendiği bir alt grubu olan ACCORD-Eye çalışmasına Diyabetik Retinopati Erken Tedavisi (ETDRS-Early Treatment Diabetic Retinopathy-) Ağırlık Skalası ≥ 3 basamak olan veya lazer veya vitrektomi tedavisi gerektiren proliferatif diyabetik retinopatisi olan 2856 hasta alınmıştır. FIELD çalışmasının tersine ACCORD-Eye alt grubunda fenofibrat kolunda



Şekil 1. Fenofibrat ve aktif metaboliti fenofibrik asitin tanımlanmış lipid ve lipid dışı moleküler etkileri.^[3] IGF1R, IGF-1 reseptörü; LRP, LDL reseptör ilişkili protein-6; NF-κβ, nükleer faktör - κβ.

lazer tedavisinde anlamlı azalma gözlenmemiştir. Vitrektomi ve katarakt değerlendirmesinde de anlamlı bir fark bulunmamıştır. Dört yılın sonunda diyabetik retinopatinin ilerleme riski fenofibrat grubunda %6.5, plasebo grubunda %10.2 (p=0.006), orta derecede görme kaybı oranları fenofibrat ve plasebo kollarında sırasıyla %23.7 ve %24.5 bulunmuştur (p=0.57).^[5]

2. Diyabetik nefropati: Diyabetik nefropati, diyabetli hastalarda böbrek işlevlerinin kaybı sonucu glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalması veya albüminüri/proteinüri varlığı olarak kendini gösterir. Günümüzde kronik böbrek yetmezliğinin başta gelen sebebi olması yanında diyabetik nefropati major bir KV risk faktörüdür. Kılavuzlarda GFR' nin 60 ml/dak/1.73 m² nin altında olması koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.^[6]

Diyabetik nefropatinin değerlendirilmesinde kreatinin oranının 2 kat artması veya son dönem böbrek yetersizliğine ilerleme geleneksel olarak kabul edilen sonlanım noktalarını oluşturmaktadır. Mikroalbuminüri ise Tip 1 diyabette nefropatiyi ve T2DM'de KV hastalığı en erken gösteren belirteç özelliğindedir.

DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study)^[7] çalışması T2DM'de lipoprotein bozukluklarının düzeltilmesinin koroner ateroskleroz üzerine etkisini araştırmak üzere planlanmıştır. En az 3 yıl boyunca 418 hastaya fenofibrat veya plasebo rando-mize olarak verilmiştir. Çalışmanın renal sonlanımları fenofibrat kullanan grupta albuminüri ilerlemesinde azalma gibi bir olumlu etkiye karşın, kreatinin seviyelerinde %16 artış görülmüştür.

Tablo 2. FIELD çalışması oftalmatoloji alt grubunda ana sonuçları^[4]

	Plasebo grubu (n=500)	Fenofibrat grubu (n=512)	p
Araya giren olaylar			
Diyabetik retinopatiye yönelik lazer tedavisi (bir veya daha fazla)	23 (%4.6)	5 (%1)	0.0004
Vikreltomi cerrahisi	1 (%0.2)	2 (%0.4)	0.73
Katarakt veya katarakt cerrahisi	28 (%5.6)	37 (%7.2)	0.29
Retinopatinin 2- basamaklı ilerlemesi (birincil sonuç)			
Tüm hastalar	57 (%12.3)	46 (%9.6)	0.19
Daha önce retinopatisi olmayanlar	43 (%11.7)	43 (%11.4)	0.87
Daha önce retinopatisi olanlar	14 (%14.6)	3 (%3.1)	0.004*
Planlanlı göz vizitlerinde tanı konulan diğer sonuçlar (2.yıl, 5. yıl, çalışma sonu)			
Retinopati derecesinde 1-basamak ilerleme	106 (%22.9)	104 (%21.8)	0.69
Yeni retinopati oluşumu	45 (%12.3)	46 (%12.1)	0.96
Yeni sert eksüda oluşumu	14 (%3.1)	16 (%3.5)	0.78
Sert eksüdalarda herhangi bir ilerleme	2 (%14.3)	2 (%13.3)	0.99
Görme keskinliğinde 2-çizgi kötüleşme	90 (%29.1)	97 (%30.7)	0.67
Herhangi bir maküler ödem oluşumu	10 (%2.2)	4 (%0.8)	0.09
Anlamlı retinal patoloji açısından birleşik sonuç			
Retinopati derecesinde 2-basamak ilerlemenin herhangi birinin olması, maküler ödem, veya lazer tedavisi (hangi göze olursa)	75 (%16.1)	53 (%11.1)	0.022

FIELD çalışması, fenofibrat kullanan hastalarda başlangıçta böbrek fonksiyonlarında hızlı bir bozulma olduğunu, izlem sırasında daha stabil seyreden GFR düzeylerinin ilacın kesilmesinin ardından hızla bazal düzeylere döndüğünü göstermiştir.^[4] İlaçtan arınma dönemindeki bu düzelmeye fenofibratın kalıcı bir nefrotoksik etkisi olmadığı yönünde yorumlanmıştır. FIELD çalışması, normal böbrek fonksiyonlu veya erken dönem nefropatili hastalarda fenofibratın böbrek fonksiyonlarını uzun dönemde bozmadığını göstermiştir.

ACCORD çalışmasında da fenofibrat tedavisi başlanmasıyla birlikte hızlı bir kreatinin artışı olduğu görülmüştür.^[5] T2DM hastalarının %47'sinde bu kreatinin artışının gerçekleştiği hesaplanmıştır. Kreatinin artışının altında yatan olası mekanizmalar arasında kas kaynaklı kreatinin üretiminin artışı, renal tübül-lerden salınımında azalma ve hemodinamik etkilere bağlı glomerüler filtrasyonunda değişiklikler olduğu düşünülmektedir.^[8]

3. Diyabetik nöropati; Diyabetik nöropati hem tip 1, hem de T2DM'nin sık görülen komplikasyonlarından biridir. Diyabetik nöropati anatomik dağılım,

linik seyir ve altta yatan mekanizmalara göre değişen çeşitli klinik sendromlarının bütünüdür. Tipik olarak diyabetik periferik nöropati ve otonomik nöropati olarak ikiye ayrılır. Diyabetik periferik nöropati tanısı periferik sinir disfonksiyonu saptanan hastalarda diğer nedenler dışlandıktan sonra konulur.

Diyabetik nöropati alt ekstremitte amputasyonlarının önde gelen nedenleri arasındadır. Diyabetik nöropatinin saptanması için klinik değerlendirmede özellikle sorgulanması ve muayenenin bir parçası olarak değerlendirilmesi gereklidir. Aksi takdirde fark edilmeyebilir. Bunun sonucunda hastalar diyabetik ayak ve hatta alt ekstremitte amputasyon riski geliştikten sonra tanı alabilir. Diyabetik nöropatiye fibratların olumlu veya olumsuz etkisi ile ilgili deneysel çalışmalar dışında randomize kontrollü bir klinik çalışma verisi mevcut değildir.

EURODIAB (European Diabetes)^[9] Tip1 Diyabetlilerde Komplikasyonlar Prospektif Çalışmasında total kolesterol, LDL-K, ve TG yüksekliğine eşlik eden albüminüri artışı diyabetik nöropati ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.

Diyabetik ayak amputasyonları diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının ortak bir sonlanımıdır. FIELD çalışmasında major amputasyonlar plasebo ve fenofibrat kollarında benzer oranda görülürken minor amputasyonlar plasebo kolunda daha yüksek çıkmış, fenofibrat grubunda travmatik olmayan tüm alt ekstremitte amputasyonları plaseboya göre %38 daha az oranda gerçekleşmiştir (Tablo 3).^[10]

Diyabetik otonom nöropati yüksek morbidite ve mortalitesi ile (ani kardiyak ölüm ve malign ventriküler aritmi) majör mikrovasküler komplikasyonlardan biridir. Bu konuda fibratlarla yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır.

Fenofibratın diyabetin mikrovasküler komplikasyonları önlemek amaçlı kullanımına yönelik yeni endikasyon onayı şimdiye kadar sadece Avustralya'da ve sadece diyabetik retinopatisi olan T2DM hastalarında retinopatinin ilerlemesini yavaşlatmak amaçlı kan basıncı, glisemi ve LDL-K yüksekliğinin optimal tedavisine yardımcı olarak çıkmıştır.

Sonuç olarak, FIELD ve ACCORD-Eye çalışmalarında fenofibratın diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar üzerinde bazı olumlu etkileri yanında nötral ve olumsuz sonuçlarının da görülmüş olması fenofibratı bu amaçla önermek için yeterli ve güçlü kanıt düzeyi sağlamamaktadır.

Tablo 3. FIELD çalışmasında diyabetle ilişkili, travma dışı alt ekstremitte amputasyonları^[10]

	Fenofibrat (s=4895)	Plasebo (s=4900)	Hazard Oranı (%95 GA)	p
İlk amputasyonlu hastalar				
Hiç (hasta % si)	0.9	1.4	0.64 (0.44–0.94)	0.02
Minör (hasta % si)	0.6	1.1	0.54 (0.34–0.85)	0.007
Minör, büyük damar hastalığı yok (hasta % si)	0.4	0.7	0.53 (0.30–0.94)	0.027
Majör (hasta % si)	0.5	0.5	0.93 (0.53–1.62)	0.79
Tümü, büyük damar hastalığı ile (hasta % si)	0.7	0.9	0.81 (0.52–1.28)	0.37
Toplam amputasyon sayısı (birden fazla amputasyon olan hastalar dahil)				
Amputasyon sayısı	73	117	0.63 (0.40–0.97)	0.04

Kaynaklar

1. Ansquer JC, Foucher C, Aubonnet P, Le Malicot K. Fibrates and microvascular complications in diabetes--insight from the FIELD study. *Curr Pharm Des* 2009;15:537–52.
2. Keating GM. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:227–47.
3. Noonan JE, Jenkins AJ, Ma JX, Keech AC, Wang JJ, Lamoureux EL. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on diabetic retinopathy and other microvascular end points in patients with diabetes. *Diabetes* 2013;62:3968–75.
4. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687–97.
5. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233–44.
6. Mitsiou EK, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DI. Is there a role for hypolipidaemic drug therapy in the prevention or treatment of microvascular complications of diabetes? *Open Cardiovasc Med J* 2012;6:28–32.
7. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:485–93.
8. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, Buse J, Crouse JR, Elam M, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care* 2012;35:1008–14.
9. Tesfaye S, Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? *Curr Diab Rep* 2009;9:432–4.
10. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1780–8.

Soru 21– Fibratların diyabetik retinopatiye etkileri var mı?

Dr. Özcan R. Kayıkçıoğlu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

Diyabet günümüzde epidemik hale gelmiş ve sıklığı giderek artan genç nüfusu da etkileyebilen çoklu-sistem sorunlar oluşturan bir metabolik hastalıktır. Özellikle 40 yaş altı genç diyabet sıklığı ülkemizde %10'ların üzerinde insidansa ulaşmış olup^[1,2] genetik faktörlerin yanında yaşam tarzı ve diyetin de rolü vardır.^[3]

Diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinde diyabetik retinopati gelişmektedir, bunların yaklaşık 1/10'unda görmeyi tehdit eder maküler ödem ve proliferatif diyabetik retinopati görülmektedir.^[3,4] Görme kaybı en sık diyabetik maküler ödem tablosu içinde gelişmektedir ve aktif çalışan nüfusta en önemli görme kaybı nedenlerindedir. Proliferatif diyabetik retinopati ile birlikte vitreus hemorajileri ve traksiyonel retina dekolmanları da görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir.

Diyabetik makula ödeminin güncel tedavisinde kan şekerinin çok iyi regülasyonu ve hipertansiyon, hiperlipidemi gibi sistemik hastalıkların kontrolü ve iyi tedavisi en önemli katkıyı sağlayabilmektedir. Öte yandan anti VEGF ajanların aralıklarla uzun süreli intravitreal enjeksiyonu, steroid implantların vitreus boşluğuna yerleştirilmesi ve makula lazer uygulamaları yapılmaktadır.^[3] İntravitreal enjeksiyonların geçici süre etkinliğe sahip olması ve enjeksiyon nedeni ile oluşabilecek başta endoftalmi ve doku hasarları olmak üzere riskler; lazer uygulamalarında retinaya uygulanan lazer enerjisinin olası yan etkileri yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasını gerektirmektedir.

Uygulama kolaylığı açısından peroral kullanılacak bir tedavi diyabetik retinopati açısından beklentileri karşılayabilecektir. Bu amaçla güncel olarak protein kinaz-C inhibitörü roboksistaurin denenmiş, ancak yan etkileri ve etkinlik sorunları nedeni ile çalışma bırakılmıştır.^[5] Antilipit tedavi içinde statinler bir umut olmuş, ancak çalışmalarda etkinlikleri tam olarak kanıtlanamamıştır.^[6,7] Fibratların diyabetik retinopati içindeki yeri iki geniş çalışmada değerlendirilmiştir. Bunlar ACCORD ve FIELD çalışmalarıdır.

ACCORD^[8] çalışmasının dislipidemi ayağında fenofibrat ve simvastatin kombinasyonu ile plasebo ve simvastatin karşılaştırılmıştır. 3472 hasta 4 yıl iz-

lenmiş, 2856 hastanın (hayatta kalanların %85'i) tam verileri elde edilmiştir. Sonlanım noktaları ETDRS skalasında 3 veya daha fazla ilerleme ya da lazer-vitrektomi tedavisi gereksinimi ortaya çıkmasıdır. Çalışmada retinopatinin yavaşlatılması, yoğun kan şekeri kontrolü grubunda ve de fenofibrat ve simvastatin kombinasyonu grubunda sağlanabilmiş, ancak kan basıncı kontrolü retinopatiyi durdurma açısından etkin bulunmamıştır. Daha ilerlemiş aşamalarda, proliferatif ve şiddetli nonproliferatif diyabetik retinopati tedavinin retinopati için faydası bulunmamıştır. Başlangıç diyabetik retinopati aşamalarında kombinasyon tedavisinin güçlü etkinliği vardır. Kardiovasküler riski azaltma yönünde ana ACCORD çalışmasında bu girişimler etkisiz kalırken, yoğun kan şekeri düzenlenmesinin mortalitede artış yapabildiği görülmüştür.

FIELD çalışması (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) tip 2 diyabetli 9795 hastada, fenofibrat 200 mg/gün tedavisinin plasebo ile kıyaslandığı 5 yıllık geniş kapsamlı bir çalışmadır.^[9,10] Ana çalışmada sonlanım noktası lazer tedavisi gereksinimi 402 hastada (%4.1) ortaya çıkmıştır. Lazer yapılan hastaların, genel olarak diyabet süreleri daha uzun, kan şekeri ve kan basıncı kontrolü daha kötü saptanırken kan lipit düzeyleri ise farklılık göstermemiştir. Toplam 872 lazer uygulamasında, 535 tedavi plasebo alan 238 hastaya, 337 girişim ise fenofibrat alan 164 hastaya uygulanmış, göreceli risk azalması fenofibratla %37 olmuştur. Makula için lazer gereksiniminde %31, proliferatif diyabetik retinopati için lazer gereksiniminde ise %30 azalma saptanmıştır.

Bu hastaların 1097'si oftalmoloji alt çalışması olarak değerlendirilmiştir. Alt çalışmada retina fotoğrafları elde edilmiş, temel amaç diyabetik retinopatiye oluşabilecek ilerlemenin izlenmesidir. Retinopati düzeyinde iki basamak ve üzeri artış, makula ödemi ve lazer tedavi gereksinimi fenofibrat alan grupta anlamlı derecede daha az gelişmiştir. Alt grupta retinopati ilerlemesi fenofibrat alan grupta farklılık göstermemiş ancak başlangıçta mevcut retinopatisi olan hastalarda fenofibrat alanlarda daha az oranda ilerleme izlenmiştir (%3.1–%14.6). Yeni retinopati gelişme oranları

ve görme düzeylerindeki değişiklik iki grupta benzer orandaydı. Fenofibrat grubunda retinopatide ilerleme, maküler ödem gelişmesi, laser tedavi uygulaması daha az izlenmiştir. Fenofibrat lipit profilinde de değişiklikler yapmış olsa da, ortaya çıkan değişiklikler kan lipit değerlerindeki düzelme ile açıklanamamakta, intraretinal lipit transport mekanizmaları değerlendirilmektedir.^[11] Eğer böyle ise kan lipitleri normal olsa dahi fibratların etkileri olabilir. Fibratların damar endoteli üzerinde vasküler reaktiviteyi artırıcı, endotelial apoptozu engelleyici ve enflamasyonu giderici etkileri olabilir.

Steno-2 çalışmasında Amerikan Diyabet Derneğinin önerdiği şekliyle multifaktöriyel etkenlere karşı tedavi ile diyabetik retinopati gelişiminde %58 azalma gerçekleşmiştir. Buna rağmen bu tedaviyi alan hastaların 1/3'ünde diyabetik retinopati gelişmiştir.^[12] Öte yandan sadece dislipidemi tedavisi için statin kullanımı da diyabetik retinopati açısından fayda sağlamamıştır.

Fenofibrat, peroksizom proliferatör aktive reseptör alfa (PRARa) agonistidir. Fenofibratın olası etki

mekanizmaları arasında lipit ile ilişkili olarak plazma trigliserit düzeylerinde düşüş, total ve LDL kolesterolde azalma, apoprotein (Apo) A-1 ve HDL kolesterolde artış, Apo B ve küçük-yoğun LDL kolesterol partiküllerinde azalma oluşturur. Ancak FIELD ve ACCORD çalışmalarında lipit etkileri ve progresyon arasında ilişki kurulamamıştır. Son bilgilere göre intraretinal lipit transport mekanizmalarının değişmesi fibratların diyabetik retinopatideki etkisini ortaya çıkarabilir. Lipit metabolizmasından bağımsız olarak antiapoptotik aktiviteler ile retinal damar endotelinin korunması, antioksidan ve antiinflamatuvar aktivite ile antioksidan enzimlerin indüklenmesi, kan-retina engelinde bozulmalara karşı koruyucu etki, nöroprotektif etkiler ve anti-anjiyojenik aktivite mevcuttur.^[4] Ancak fenofibrat tedavi etkinliğinin uzun süreli devam etmeyebileceği de değerlendirilmektedir.^[13]

Bu bilgiler ışığında fenofibrat tedavisinin diyabetik retinopatide erken evrelerde ilerleme riskini azaltabileceği görüldüğünden, seçilmiş hasta grubunda daha fazla kullanım alanı bulabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
2. Satman I, Tutuncu Y, Gedik S. The TURDEP-II Study Group. Diabetes epidemic in Turkey: Results of the second population based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). Poster: A-11-2498. 47th EASD Annual Meeting, 12-16 Sept 2011, Lisbon, Portugal. *Diabetologia* 2011;54:2498.
3. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-36.
4. Wong TY, Simo R, Mitchell P. Fenofibrate- A potential systemic treatment for diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2012;154:6-12.
5. Davis MD, Sheetz MJ, Aiello LP, Milton RC, Danis RP, Zhi X, et al. Effect of ruboxistaurin on the visual acuity decline associated with long-standing diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1-4.
6. Leung H, Wang J, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Dyslipidemia and microvascular disease in retina. *Eye* 2005;19:861-8.
7. Zhang J, McCwin G. Association or statin use with the risk of developing diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1096-9.
8. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:2443-51.
9. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. 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;366:1849-61.
10. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
11. Tserentsoodol N, Gordiyenko NV, Pascual I, Lee JW, Fliesler SJ, Rodriguez IR. Intraretinal lipid transport is dependent on high density lipoprotein-like particles and class B scavenger receptors. *Mol Vis* 2006;12:1319-33.
12. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes Care* 2016;39:1089-100.

Soru 22– Aterojenik dislipidemi tedavisinde fibratların yeri olabilir mi?

Dr. Ahmet Temizhan

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Aterojenik dislipidemi (AteroD)'yi oluşturan üç komponent vardır; küçük ama yoğunlaşmış düşük dansiteli lipoprotein (ky-*LDL*) artışı, orta düzeyde artmış trigliserit (TG) ve artmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K). Bununla birlikte ky-*LDL* kolesterol ölçümünün rutin laboratuvar testleri ile yapılamaması ve yüksek TG - düşük HDL-K ikilisinin çoğu zaman ky-*LDL* artışını beraberinde getirmesi nedeniyle (ki *LDL*-K beklendiğinden daha düşük saptanabilir) bu yazıda yüksek TG-düşük HDL-K ikilisi aterojenik dislipidemi olarak anılacaktır.

AteroD tip 2 diyabetik, abdominal obez ve insülin direnci olan hastalarda oldukça sık görülür ve metabolik sendrom (MetS) tanımında kullandığımız beş kriterden ikisini yüksek TG ve düşük HDL-K oluşturur. AteroD'nin temsil ettiği bu gruba baktığımızda kardiyovasküler (KV) hastalık riskinin genel nüfusa oranla daha yüksek olduğunu görürüz. Diyabetiklerde mortalitenin yarısından fazlası ve morbiditenin büyük çoğunluğu KV hastalık ile ilişkilidir.^[1] MetS olanlarda KV olaylar 2 kat, tüm nedenlere bağlı mortalite ise 1,5 kat daha yüksektir.^[2]

AteroD önemli bir risk göstergesi olsa da bu hastaların birincil ve ikincil KV korunmada hedef AteroD değil *LDL*-K'dür. *LDL*-K'yı düşüren tedaviler özellikle statinler ilk seçenektir ve hastanın taşıdığı KV riske göre ilk başlanacak ilaçlardır. Statin tedavisi ile *LDL*-K hedefine ulaşılsa bile KV risk devam edebilmektedir (rezidüel risk). Özellikle AteroD olan hastalarda görülen rezidüel riski azaltmak için iki yaklaşım vardır. Birincisi statin ve statin dışı ilaçlarla *LDL*-K'nın daha fazla düşürülmesidir ki kanıtı daha

güçlü olan öneri budur. İkincisi AteroD olanlarda statin tedavisine fibrat eklenmesidir. Ancak statine eklenen fibratın etkisini araştıran ideal bir çalışma yoktur. Çalışmaların çoğu tek başına fibrat ile yapılmış, sadece HHS (Helsinki Heart Study) çalışması^[3] gemfibrozil'in KV olayları azalttığını gösterirken diğer çalışmalarda fibratların faydası gösterilememiştir.^[2] Meta-analizlerde AteroD olan hastalarda fibrat tedavisinin major KV olayları azalttığı, ancak KV veya toplam mortaliteyi azaltmadığı saptanmıştır.^[4-6] Ancak en yakın çalışma olan ACCORD'da (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) statine ilave olarak verilen fenofibrat tedavisi ile KV sonuçları azalmamış, ancak TG düzeyi ≥ 204 mg/dL ve HDL-K değeri ≤ 34 mg/dL olan küçük bir grupta (tüm hastaların %17'si) faydalı olabileceği belirlenmiştir.^[7] Yakın zamanda yapılan iki meta-analizde de statine eklenen fibrat tedavisi faydalı bulunmamıştır.^[8,9]

Sonuç olarak; AteroD önemli bir KV risk göstergesidir. Statin tedavisi alan hastalardaki rezidüel riskten çoğunlukla sorumlu olan lipit parametresidir. Bu nedenle de *LDL*-K hedefe ulaştıktan sonraki ikincil tedavi hedefidir. TG düzeylerini önemli ölçüde düşürse de fibratların AteroD'de KV koruma anlamında tek başına kullanımı yoktur. Bu hastalarda statinler birinci tedavi seçeneğidir. *LDL*-K düşüşü ile sağlanan yarara göre TG düşüşü ile sağlanan yarar daha hafif düzeydedir. Saptanan faydanın kanıtı "post-hoc" analizlerden gelmektedir. En son Avrupa Dislipidemi Kılavuzu^[2] önerisine göre; yüksek riskli hastalarda statin tedavisine rağmen TG düzeyi >200 mg/dL ise sınıf IIB-C endikasyon ile tedavide statin ile fenofibrat kombinasyonu düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035–87.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
3. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237–45.

4. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–84.
5. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:492–8.
6. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267–72.
7. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
8. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:4379.
9. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, et al. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;191:138–48.

Soru 23– Hangi durumlarda statin tedavisine fibrat eklenmelidir?

Dr. Vedat Sansoy

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Fibratların başlıca etkileri serum trigliserit (TG) düzeylerini düşürmek (%35–50 oranında) ve serum yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeylerini artırmaktır (%5–20 oranında). Fibratlar açlık TG düzeylerinin yanısıra postprandiyal serum TG düzeylerini ve TG'den zengin lipoprotein artışı partiküllerin düzeylerini de düşürürler.^[1]

Lipit düzeylerine olumlu etkilerine rağmen fibratların klinik kardiyovasküler sonuçları üzerine etkileri statinlere göre zayıftır.^[2,3] Bu nedenle lipit kılavuzlarında dislipidemi tedavisinde öncelik statinlerle düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyinin hedef değerlere getirilmesine verilmiştir. Örneğin LDL-K ve TG yüksekliğinin birlikte bulunduğu kombine hiperlipidemili, koroner arter hastalıklı (KAH) bir olguda ilk hedef statinle LDL-K düzeyinin 70 mg/dL altına düşürülmesidir. Bu hedefe ulaştıktan sonra yaşam biçimi değişikliğine rağmen TG yüksekliği devam edenlerde statin tedavisine fibrat eklenmesi düşünülmüştür. TG yüksekliği yaşam biçimi değişikliğine iyi yanıt verir. Yüksek TG'li olgularda alkol tüketimi ve tiroid fonksiyon bozukluğu araştırılmalı, diyabetli hastalarda optimum diyabet kontrolü sağlanmalı, karbonhidrat tüketimi kısıtlanmalı ve kilo kontrolüne önem verilmelidir. Statin tedavisine fibrat ancak 3–6 aylık bir yaşam biçimi değişikliği döneminde hedef TG düzeylerine ulaşamazsa eklenmelidir. Statin fibrat kombinasyonu ancak KAH açısından yüksek veya çok yüksek risk grubunda olanlarda uygulanmalıdır.

Orta ve düşük riskli hastalarda bu kombinasyonun KV riski azaltacağına dair kanıt bulunmamaktadır.

LDL-K düzeyi hedefte, TG düzeyleri 500 mg/dL'nin üzerinde olan dislipidemili olgularda KAH riskini azaltmayı hedefleyerek değil, pankreatit riskini düşürme amacı ile fibrat tedavisi eklenmesi düşünülmelidir.

Çalışmalarda, statinle LDL-K düzeyleri hedefte olan, TG düzeyleri ise >200 mg/dL olanlarda, statine eklenen fibrat tedavisinden ancak HDL-K düzeyleri düşük olanların yarar gördüğü gösterilmiştir. Tip II diyabetli hastalarda tek başına simvastatin ile simvastatin artı fenofibratın karşılaştırıldığı ACCORD çalışmasında tüm çalışma grubunda statine fenofibrat eklenmesi kardiyovasküler sonuçları noktalarını azaltmamıştır.^[4] Ancak TG düzeyi >204 mg/dL, HDL-K düzeyi <34 mg/dL olan çalışma öncesi tanımlanmış alt grupta kardiyovasküler sonuçlarında anlamlı bir azalma görülmüştür. Daha önce yapılan fibrat çalışmalarında da fibratlarla yarar ancak TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü olan alt gruplarda görüldüğünden statinle LDL-K hedef düzeyine ulaşan hastalardan ancak bu özellikleri taşıyanlara fibrat eklenmesi uygun görünmektedir. Ancak sadece bu grup hastaların alındığı ve tedavinin sınırlı bir randomize kontrollü çalışmanın olmadığı ve bu önerinin alt grup analizlerine ve bunların meta analizlerine dayandığı unutulmamalıdır.

Statin tedavisine ek olarak kullanılacak fibrat, fenofibrat olmalıdır. Gemfibrozil statinlerle etkileşimi sonucu statin düzeylerinin artmasına neden olduğundan miyopati riskini artırmaktadır.^[5] Birlikte kullanımda her iki ilacın en yüksek dozlarını kullanmaktan kaçınmak uygun olur.

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 Dislipidemi kılavuzu yüksek riskli hasta grubunda TG düzeyleri için <150 mg/dL hedefini göstermektedir. Bu kılavuzda serum TG düzeyi <200 mg/dL olanlarda yaşam biçimi değişikliği ile bu hedefe ulaşma önerilirken, TG düzeyi 200 mg/dL üzerinde olanlarda Sınıf II a endikasyonla ilaç tedavisinin düşünülebileceği, statin

tedavisinin ilk seçim olması gerektiği, statin tedavisine karşın TG düzeyleri 200 mg/dL üzerinde kalanlarda fenofibratın statinlere ek olarak Sınıf IIB (Kanıt düzeyi C) endikasyonla verilebileceği bildirilmiştir.^[6] İngiliz NICE kılavuzu fibratların KAH'ın birincil ve ikincil korunmasında kullanılması için kanıtları yeterli görmezken,^[7] Uluslararası Ateroskleroz Derneği Kılavuzunda randomize kontrollü çalışmalarda yarar kesin olarak gösterilemese de, statinle LDL-K hedefine ulaşmış ancak HDL-dışı kolesterol düzeyleri yüksek kalmış, yüksek riskli olgularda alt grup analizleri ve görüntüleme çalışmalarındaki yarara dayanarak fibrat eklenebileceği bildirilmiştir.^[8]

Kaynaklar

1. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088–93.
2. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–84.
3. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–61.
4. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
5. Ballantyne CM, Davidson MH. Possible differences between fibrates in pharmacokinetic interactions with statins. *Arch Intern Med* 2003;163:2394–5.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2016;253:281–344.
7. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:4356.
8. Grundy SM, Arai H, Barter P, Bersot TP, Betteridge DJ, Carmena R, et al. Official document of the International Society of Atherosclerosis: general recommendations for treatment of dyslipidemia. Executive summary. *Clin Investig Arterioscler* 2014;26:33–7.

Soru 24– Statin-fibrat kombinasyonunda dikkat edilecek noktalar nelerdir?

Dr. Ceyhan Ceyhan

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

Yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterolün (Non-HDL-K veya HDL-dışı-K) daha da düşürülmesi için önerilen seçenekler arasında en önemli statin tedavisine fibrat eklenmesidir.

Fibratlar, genellikle hafif yan etkiler ile iyi tolere edilir, gastrointestinal rahatsızlıkların bildirildiği oranlar %5 ve cilt döküntüleri ise %2'sidir. Genel olarak, miyopati, karaciğer enzim yükselmeleri ve safra taşı oluşumu fibrat tedavisi ile ilişkilendirilmiştir.^[1]

FIELD çalışmasında hem kreatinin-kinaz (CK) (5 kat daha yüksek), hem de alanin transaminaz (ALT) (3 kat daha yüksek) artışı, fenofibrat alan hastalar için plaseboya göre daha sık bildirilmiştir, ancak bu anormalliklerin görülme sıklığı her iki tedavi grubunda da %1 olarak kalmıştır.^[2]

Statin-fibrat kombinasyonu kullanırken en büyük endişe miyopati ve rabdomiyoliz için potansiyel artmış risktir. Statin ile kombine kullanımında,

fibrat monoterapisi ile karşılaştırıldığında, miyopati riskinin 5.5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Miyopati riski böbrek yetmezliği olan hastalarda daha fazladır ve farklı fibrat-statin kombinasyonu ile bu oranlar değişmektedir. Bu risk başlangıçta gemfibrozil, lovastatin ile kombine edildiğinde gözlenmiştir^[3] ve daha sonra gemfibrozil, serivastatin ile kombine edildiğinde daha belirgin bir şekilde ortaya çıkmıştır.^[4] Bu durum ise serivastatinin piyasadan çekilmesine neden olmuştur. Daha ileri değerlendirmeler, gemfibrozilin statin asit yan ürününün metabolizmasını (veya glukuronidasyonunu) kısmen inhibe ederek çoğu statinin kan konsantrasyonunu arttırdığını ortaya koymuştur.^[5] Aksine, fenofibrat bu metabolik yolu kullanmaz ve bu nedenle statinlerin farmakokinetiği üzerinde minimal bir etkiye sahiptir, bu da statin ile kombinasyon halinde kullanımını güvenli hale getirmektedir. Nitekim, gemfibrozile bağlı miyopati riski, fenofibrata göre 15 kat fazladır.

Kombinasyon tedavisi alan bazı hastalarda, fenofibrat monoterapisiyle gözlemlenenle aynı oranda olan ve Tip2 diyabetli hastalar için klinik olarak önemli sonuçlar doğurmayacak gibi görünen artmış kreatinin düzeyleri de bildirilmiştir. ACCORD-Lipid çalışmasında, böbrek fonksiyonlarındaki fenofibrat etkilerinin reverzibilitesi, çalışma sonrası analiz edilmiş, serum kreatinin düzeyindeki artışın tedaviden 51 gün sonra geri döndüğü gösterilmiştir.^[6] Benzer şekilde FIELD çalışmasında, plazma kreatinin düzeyinde başlangıçta olan artış, fenofibrat grubunda plasebo grubuna kıyasla daha az oranda uzun süreli kreatinin artışı olarak gözlenmiştir.^[7] Meta-analizlerden elde edilen veriler, hesaplanan glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın böbrek fonksiyonu üzerindeki herhangi bir olumsuz etkiyi yansıtmadığını göstermektedir.

Fenofibrat, gemfibrozile göre çok daha güvenli olmakla birlikte statin-fibrat kombinasyonu verilecek hastalarda miyopati riskine karşı en etkin yöntem baştan miyopati riski yüksek olan hasta popülasyonunun belirlenmesi ve bu hastalarda ilaçların dozlarının

düşük tutulması, hastanın miyopati bulgularına karşı eğitilmesi iyi bir izlemdir. Artmış miyopati riski ile ilişkili predispozan faktörleri tanımlamak önemlidir. Bunlar arasında ileri yaş (>65 yaş), böbrek işlevlerinde bozulma (GFR <30 ml/dakika), hepatik hastalık, hipotiroidizm, küçük kas kitlesi ve kadın cinsiyet sayılabilir. Bu kombinasyonu başlatırken, fenofibrat ile düşük veya başlangıç dozu statin kullanmak ve daha sonra hedef değerlere ulaşmada artan doğru doz titrasyonu yapmak etkilidir.

Fenofibrat, trigliserit ve HDL-K düzeyleri yeterince kontrol edilemediğinde, statine ek olarak, yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda, miksed hiperlipidemi tedavisi için Avrupa İlaç Kurumu tarafından onaylanmıştır. Kombinasyon tedavisinin faydalarını destekleyen klinik araştırma kanıtları, standart doz stratejilerinden sapmanın gereksiz olduğunu desteklemektedir. Örneğin, aynı gün statine ilave fenofibrat vermek yerine, sadece statin ve sadece fenofibrat verilen alternatif gün rejimine geçmek önerilmez. Alternatif gün doz rejimine gidilmesi yaklaşımı, yalnızca tolerabilite endişeleri gibi hastaya özgü sorunların varlığında düşünülmesi gereklidir, çünkü alterne tedavi rejiminin kardiyovasküler olaylara etkisi bilinmemektedir. Ancak, 6 aylık izlemde alması verilen statin ve fenofibrat tedavi kombinasyonunun aynı gün verilen kombinasyonla eşit düzeyde trigliserit ve LDL-K düşüşü sağladığı ve yan etki riskini düşürdüğü bildirilmiştir.^[8] Fenofibrat dozu statin ile kombinasyonda günlük 250 mg tek doz olarak önerilmektedir ve kombine edilecek statin dozunda özellikle yüksek dozlarda dikkatli hasta izlemi önerilmektedir.

Sonuç olarak statin fibrat kombinasyonu gerekli olduğu düşünülen miksed tip dislipidemi tedavisinde, fenofibrat onay almış, güvenli ve ilk akla gelmesi gereken fibrat türevi ilaç olup, güvenlik sorunları nedeniyle gemfibrozil kombinasyonundan kaçınmak gerekmektedir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 lipit kılavuzu^[9] önerileri tabloda özetlenmiştir.

Tablo 1. Miksed dislipidemi tedavisinde ilaç kombinasyonlarının etkinliği

Fibratlar ile statinlerin kombinasyonu, miyopati için hasta yakın izlemdeyken düşünülebilir, ancak gemfibrozil ile kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Trigliserit yüksekliği, statinler veya fibratlar tarafından kontrol edilmiyorsa, n-3 yağ asitlerinin eklenmesi daha fazla trigliserit düşürmek için güvenlidir ve iyi tolere edilir.

Kaynaklar

1. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3–18.
2. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. 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;366:1849–61.
3. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990;264:71–5.
4. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346:539–40.
5. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, Roadcap BA, Tang C, Qiu Y, et al. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:1042–51.
6. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, Buse J, Crouse JR, Elam M, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care* 2012;35:1008–14.
7. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011;54:280–90.
8. Kayıkçıoğlu M, Ozerkan F, Soydan I. Effectiveness and safety of alternate-day simvastatin and fenofibrate on mixed hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1999;83:1135–7.
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016 14;37:2999–3058.

Soru 25– Her diyabetik hastada statin tedavisine fibrat eklenmeli mi?

Dr. Zeki Öngen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Başlıktaki sorunun en kestirme ve kanıta dayalı doğru yanıtı HAYIR'dır. Bu yanıt cümlesinden sonra yazıyı sürdürmek ancak soruyu biraz değiştirerek olanaklı olabilir. Fibratların, statin tedavisine eklendiğinde yararlı olabileceği diyabetli bir hasta grubu var mı?

Diyabetli hastalar ile lipit düşürücü tedavi yan yana konulduğunda bu sorunun sorulmasını haklı kılan iki durum ortaya çıkar. Birincisi bu hasta grubunun kalp damar hastalığı (KDH) riski. Yeni çıkan Avrupa Dislipidemi kılavuzuna bakıldığında diyabetlilerin çok büyük bir bölümü ya çok yüksek kardiyovasküler (KV) riskli ya da yüksek KV riskli grupta yer almaktadır.^[1] Bu nedenle de KV hastalıklardan korunmak amacıyla statin başlama eşiği çok düşük tutulmuş, bir başka deyiş ile statinler diyabetli hastaların tedavisinin temel bir ögesi olarak kabul edilmiştir. İkinci durumu diyabetlilerin lipit profili oluşturur. Bu olguların kan biyokimyaslarına bakıldığında aterosklerotik dislipidemi diye adlandırılan bir üçlü gözlenir: küçük-yoğun LDL parçacıkları, düşük HDL düzeyi ve yüksek trigliserit (TG) düzeyi.

Yukarıdaki saptama ışığında değerlendirildiğinde TG düzeyleri üzerine sağladıkları belirgin düşüş ve

HDL düzeylerini ılımlı düzeyde yükseltmeleri, statinlere eklendiğinde fibratların aterosklerotik dislipidemiyi düzeltereceği ve dolayısı ile de diyabetli hastaların KDH riskini azaltacağı varsayımını irdelenmeye değer bir konuma getirmiştir.

Diyabetli olgularda fenofibratlar ile aterosklerotik dislipidemiyi düzeltilmesinin KDH'ları üzerine koruyucu etkisini araştırmaya yönelik tasarlanmış iki uluslararası randomize kontrollü çalışma vardır. Bunlardan birincisi FIELD çalışmasıdır.^[2] Koroner arter hastalığına bağlı ölüm ve ölümcül olmayan akut miyokart enfarktüsünün birleşik birincil son noktayı oluşturduğu bu çalışmada fibratların plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak tasarımı gereği bu çalışmanın konu başlığını oluşturan soruya yanıt arayan nitelikte olmadığı unutmamak gerekir. Çalışmaya alınan diyabetli olgularda statin kullanım oranı çok düşüktür ki bunun da güncel kılavuzların önerileri ile bağdaşmadığı açıktır.

Statin tedavisine üzerine fenofibrat vermenin KDH'yı önlemedeki etkisini araştıran tek çalışma ACCORD çalışmasının lipit koludur.^[3] Çok uluslu, çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmadır ve birincil amacı

kan şekeri kontrol düzeyinin KV olaylar üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmanın iki de alt kolu vardır ve bunlardan biri lipit koludur. Bu kola yeni Avrupa kılavuzunun çok yüksek ya da yüksek riskli diye tanımladığı diyabetli olgular alınmıştır. Bunlar (statin+fibrat) ya da (statin+plaseboya) randomize edilmişlerdir. Ölümcül olmayan akut miyokart enfarktüsü, ölümcül olmayan inme ve KDH kaynaklı ölüm birleşik birincil son noktalar olarak seçilmiş ve olgular beş yıl boyunca izlenmişlerdir. Çalışma sonunda, statin tedavisine eklendiğinde fibratların birincil son nokta görülme sıklığını azaltmadığı daha açık söyleyiş ile ek bir koruyucu etki sağlamadığı ortaya çıkmıştır.

Randomize kontrollü çalışmalarda tasarımda yer alan, çalışma başlamadan tanımlanmış alt gruplarda plasebo ve sınınanan ilacın etkisinin karşılaştırılması da yapılmaktadır. Kan düzeylerine göre TG'ler ve HDL üçer gruba ayrıldıklarında, en yüksek üçte birlik bölümde yer alan TG'li ve en düşük üçte birlik bölümde

yer alan HDL'li olgular ACCORD çalışmasında böyle bir alt grup olarak tanımlanmıştır. Statin tedavisine fibrat eklendiğinde, kabaca TG'lerin 200 mg/dL'nin üzerine HDL'nin 35 mg/dL'nin altında olduğu ve tüm olguların ancak %17'sini oluşturan bu grupta, istatistiksel olarak anlamlı düzeye yaklaşan ama ulaşmayan, koruyucu olabileceği eğilimini gösteren bir etki gözlenmiştir.

Bilimsel olarak değerlendirildiğinde, sonuçları, başka bir çalışmanın varsayımını oluşturma özelliği taşıyan bir alt grup çözümlemesinden, üstelik de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamışken güçlü bir öneri çıkartmak olanaklı değildir. O nedenle bu yazının ilk cümlesi sonuç cümlesi olarak da kabul edilebilir. Her diyabetli olguda statin tedavisine fibrat eklenmesi gerekmez. Yukarıda tanımlanan TG (>200 mg/dL) ve HDL (<35 mg/dL) düzeyi olan olgular için düşünülebilir ancak güçlü kanıt için böyle hastaların alındığı bir randomize kontrollü çalışma gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. ESC/EAS Guidelines For The Management of Dyslipidemias. European Heart Journal 2016.
2. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. 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;366:1849–61.
3. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563–74.

Soru 26– Diyabetik dislipidemi, hipertrigliseridemi ve tedavide fibratların yeri nedir?

Dr. Fahri Bayram

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

Diyabetes Mellitus (DM)'lu hastalarda başta gelen ölüm sebebi kardiyovasküler (KV) olaylara bağlı olup bunu etkileyen en önemli faktör dislipidemi lipoprotein anormalliklerdir. Diyabetik hastalarda görülen tipik lipoprotein anormalliği; trigliserit (TG) seviyesinde yükselme, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyesinde düşme ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K)'de artıştır. LDL-K artış olmasa bile daha küçük, daha yoğun ve aterosjenik LDL partiküllerinin (LDL3 ve LDL4) artması sık görülür. Ancak diyabetli hastalardaki lipit profilini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar hastanın yaşı, kan şekeri-

nin regülasyonu, kullandığı ilaçlar, egzersiz durumu, birlikte olan diğer hastalıklar v.b. gibi.

Diyabetli bir hastada LDL-K düşürmeye yönelik statin tedavisinin başlanması öncelikli tercih olduğu konusunda bütün kılavuzlar hem fikirdir. Ancak bu hastalarda en sık görülen dislipidemi olan hipertrigliseridemiye yönelik tedavi ve hedef değerleri halen tartışmalıdır. Diyabetli bir hastada hipertrigliseridemiye değerlendirirken öncelikle kan şekeri regülasyonunu göz önünde bulundurmak şarttır. İnsülinin eksikliği veya etkisizliğine bağlı ortaya çıkacak lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin yetersizliğine bağlı tablo dik-

katten kaçmamalı ve yanlış tedavi verilmemelidir. Özet olarak diyabetli bir hastada TG tedavisi için A1c'nin $<7\%$ olup olmadığı mutlaka dikkate alınmalıdır. Kan şekeri regüle olan bir diyabetlide TG seviyesi >500 mg/dL üzerinde ise pankreatit riski de dikkate alınarak fibrat tedavisi öncelikli başlanmalıdır.

İkinci önemli olan nokta A1c değeri hedefte olan hastada hangi değerde yüksek TG'ye yönelik fibrat verilmelidir sorusuna cevap aramak gerekir. Burada birçok kuruluş 200 veya 250 mg/dL'yi ileri sürmektedir. Ancak bu konuda tam bir görüş birliği olmadığını da belirtmek gerekir. Son yapılan çalışmalarda özellikle TG yüksekliğinin de KV risk-rezidüel risk açısından önemi ortaya çıktığından buna yönelik fibrat tedavisi başlamak ağırlık kazanmaktadır.

Diyabetik dislipidemi de özellikle hipertrigliseridemi ilk tercih olan fibratlar lipit modifiye edici etkilerini, bir nükleer transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- α (PPAR α)'yı aktive etmeye aracılık etmesi ile gösterir, lipit metabolizmasını etkileyen genlerin ekspresyonunu düzenlerler.

Lipit metabolizmasına fibratların bu etkileri yanı sıra, PPAR α üzerinden inflamasyon ve ateroskleroz

etkili diğer süreçlere de düzenleyici etki gösterirler. Diğer yandan fibratlar ve özellikle fenofibrat PON1 aktivitesi (antioksidan etkili) ve adiponektin (insülin duyarlılığını artırıcı) düzeylerinde de artış yapar.

Tip 2 diyabetik hastalarda fibrat tedavisinin KV sonuçları üzerindeki etkisini incelemek üzere düzenlenmiş büyük ölçekli, randomize, çok merkezli çalışmalar (FIELD, DAIS ve ACCORD Lipit) yapılmıştır. Bunlardan FIELD çalışmasında yapılan alt grup analizlerinde tüm miyokart enfarktüslerinin görülme sıklığının plaseboya göre fenofibrat ile anlamlı derecede daha düşük olduğu ortaya konulmuştur.

Sonuç olarak; özellikle diyabetik hastalarda yüksek doz statin tedavisinden sonra hala mevcut bulunan rezidüel riski ve aterosklerotik dislipidemiyi hipertrigliseridemi ve HDL-K ayağını tedavi etmek için kan şekeri regülasyonu iyi olan hastalarda fibrat tedavisi verilmelidir. Bunun yanında fibratların retinopati, nefropati üzerine olumlu etkileri ve diğer faydalı etkileri de akılda tutulmalıdır. Ayrıca regülasyonu iyi olan hastalarda TG seviyesi 500 mg/dL'nin üzerinde ise fibrat tedavisi pankreatit riski açısından özellikle seçilmelidir.

Kaynaklar

1. Fazio S, Linton FM. The role of fibrates in managing hyperlipidemia: Mechanisms of action and clinical efficacy. *Curr Ath Rep* 2004;6:148–57.
2. Talayero BG, Sacks FM. The Role of Triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:544–52.
3. Pang J, Chan CD, Watts GF. Origin and therapy for hypertriglyceridaemia in type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2014;5:165–75.
4. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2012;97:2969–89.
5. Hamilton SJ, Watts GF. Atherogenic dyslipidemia and combination pharmacotherapy in diabetes. *Recent clinical trials. The Review of Diabetic Studies* 2013;10:191.
6. Keating GM. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:227–47.
7. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *European Heart Journal Supplements* 2016;18: (Supplement C)2–12.
8. Czupryniak L, Joshi SR, Lopez M. Effect of micronized fenofibrate on microvascular complications of type 2 diabetes: A systematic review; *Expert Opinion On Pharmacotherapy* 2016.
9. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE. Triglyceride-Lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *Jou Clin Lipidol* 2016;10:905–14.
10. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; Lipid metabolizma bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu; diyabetik dislipidemi 2016. s. 46–8.

Soru 27– Trigliserit düşürücü tedavide balık yağı ne zaman, hangi dozda kullanılmalı?

Dr. Cihan Örem

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağ asitlerini içeren preparatlar, bu yağ asitlerinin balık sıvı yağları içinde fazla miktarlarda bulunmaları nedeniyle balık yağları olarak adlandırılmaktadır. Balık yağları içerisinde eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) birlikte bulunur. Antilipidemik açıdan hem EPA, hem de DHA'nın trigliserit (TG) konsantrasyonunu ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimini azaltıcı etkileri mevcuttur.^[1] Diğer lipit fraksiyonları üzerine etkileri önemsiz düzeydedir. Altta yatan etki mekanizması pek anlaşılammakla birlikte, kısmen nükleer transkripsiyon faktörü olan peroksisom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR)'leriyle etkileşim ve azalmış apolipoprotein (Apo) B salınımı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

TG düzeyini düşürmek için önerilen toplam EPA ve DHA dozları günde 2–4 g arasında değişmektedir. Balık yağı preparatlarıyla TG düzeylerinde ortalama %30'luk bir azalma olup, bazal TG düzeyleri 496 mg/dL'i geçen kişilerde yaklaşık %45 oranında azalma sağlanabilmektedir.^[2] Eikosapentaenoik asitin serum TG düzeyini %45'e kadar azalttığı güncel çalışmalarda gösterilmiştir.^[3,4]

Avrupa Kardiyoloji /Ateroskleroz Birliği (ESC/EAS) 2016 Dislipidemi Tedavi Kılavuzuna göre; TG düzeyi >200 mg/dL olan yüksek riskli hastalarda ilaç tedavisi Sınıf 2a düzeyinde önerilmiştir.^[5] Bu kılavuzda TG düzeyi >200 mg/dL olan yüksek riskli hastalarda ilk tercih olarak statinlerin düşünölebileceği, statine rağmen TG düzeyi >200 mg/dL olan hastalarda ise fenofibratın statinlerle kombine edilebileceği Sınıf 2b düzeyinde önerilmiştir.^[5] Aynı kılavuzda TG düzeyi statin ya da fibratlarla kontrol edilemezse balık yağlarının reçete edilebileceği, balık yağlarının iyi tolere edildiği ve bu ilaçlarla kombinasyonunun güvenli olduğu belirtilmiştir.^[5] Besin ve İlaç Dairesi (FDA) TG düzeyi 496 mg/dL'yi geçtiğinde diyete ek olarak reçete ürünü olarak n-3 yağ asitlerinin kullanılmasına onay vermiştir.

Yalnızca statin tedavisine göre, simvastatinle birlikte günde 4 gram n-3 yağ asitleriyle kombine tedavinin TG'lerde daha güçlü bir azalma, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K)'de küçük çaplı, ancak anlamlı bir artış sağladığı gösterilmiştir.^[6] Pravastatin ve fenofibrata n-3 yağ asitlerinin ilavesi, diyabetik dislipidemi hastalarında TG ve homosistein konsantrasyonlarında daha fazla düşüş sağlamıştır. Bir çalışmada yalnızca statin tedavisiyle karşılaştırıldığında, düşük doz pravastatin veya simvastatinle birlikte EPA tedavisi, kalp nedenli ani ölüm oranlarını değiştirmeksizin önemli koroner arter olaylarını azaltmıştır.^[7] Ancak, bu sonuç TG'de yalnızca küçük çaplı bir azalma dışında toplam kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) veya HDL-K'de anlamlı değişiklikler olmaksızın gerçekleşmiş olduğundan; EPA'nın koroner arter hastalığı (KAH) riskini, lipitler üzerine etkiler dışında başka mekanizmalarla (trombosit agregasyonunun inhibe edilmesi ve vasküler tonusun azalması gibi) azalttığını düşündürmüştür. Bir alt grup analizinde böyle bir kombinasyon tedavisinin yüksek riskli, yüksek TG/düşük HDL-K'li dislipidemik metabolik sendrom hastalarında KAH görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir.^[8] Balık yağlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda kardiyovasküler (KV) risk üzerine farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yirmi çalışmanın yer aldığı, 63030 kişinin dahil olduğu bir meta-analizde, n-3 yağ asitleri kullanımının bileşik KV olaylarda [göreceli risk (GR) 0.96, güven aralığı (GA) 0.90–1.02, p=0.24] ya da toplam mortalitede [GR 0.95, GA 0.86–1.04, p=0.28] anlamlı etkisi saptanamamıştır.^[9] Bir Japon çalışmasında hiperkolesterolemili hastalarda balık yağı kullanımı ile KV hastalıklarda %19 azalma kaydedilmiştir.^[7] Ancak bu sonuçların ikna edici olmadığı ve balık yağlarının lipit dışı etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.^[10] Balık yağlarının hipertrigliseridemli hastalardaki KV etkilerini değerlendiren kapsamlı randomize plasebo kontrollü çalışmaların sonuçları beklenmektedir (REDUCE-IT ve STRENGTH).

Kaynaklar

1. Harris WS, Connor WE, Illingworth DR, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990;31:1549.
2. 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.
3. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984–92.
4. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94–106.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016;37:2999–3058.
6. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al. 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;29:1354–67.
7. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–98.
8. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, et al. JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: subanalysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008;200:135–40.
9. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808–18.
10. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752–60.

Soru 28– Triglicerit yüksekliğine bağlı pankreatit geçiren bir hastada yaklaşım ne olmalı?

Dr. Alper Sönmez

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Akut pankreatit nedenleri arasında alkol ve safra taşından sonra hipertrigliseridemi gelir. Gebelikte yaşanan pankreatitlerin ise en önemli nedenidir. Trigliserit (TG) düzeyleri ne kadar yüksekse pankreatit riski o kadar artar. TG <500 mg/dL olanlarda pankreatit beklenmezken, TG >1000 mg/dL olduğunda risk %5, TG >2000 mg/dL olduğundaysa %10–20 düzeyindedir. TG yüksekliğine bağlı pankreatit gelişmesinin nedeni, pankreatik lipazlar tarafınca yıkılan TG'den açığa çıkan serbest yağ asitlerinin neden olduğu lipotoksitesidir.

Klinik tablo: Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitin (HTGP) klinik prezentasyonu diğer etyolojik faktörlere bağlı pankreatitlerden farklı değildir. Temel yakınma şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Ancak HTGP olgularındaki klinik tablonun, başka etyolojilere bağlı pankreatitlere göre biraz daha

şiddetli olduğunu gösteren seriler vardır. HTGP olguları diğer etyolojilere bağlı vakalara göre daha genç yaşadılar. Bir akut pankreatit olgusunun anamnezinde kontrolsüz diyabet, obezite, alkol alımı veya daha öncesinde TG yüksekliği öyküsünün bulunması, etyolojide hipertrigliseridemini rol oynayabileceğini düşündürür. Pankreatit geçiren olguda hipertrigliseridemiye düşündürülecek fizik bulguları arasında ekstremite ekstansör yüzlerinde yer alan eruptif ksantomlar, lipemi retinalis ve yağlı karaciğer nedeniyle gelişebilecek, hepatomegali sayılabilir. HTGP olgularında serum amilaz ve sodyum düzeylerinin TG yüksekliği nedeniyle olduğundan daha düşük çıkabileceğini de akılda tutulmalıdır. Ayrıca pek çok akut pankreatit olgusunda tanı sonrası oral alımın kesilmesi nedeniyle şilomikronlar hızla metabolize olur ve eğer erken dönemde bakılmazsa TG düzeyleri düşük

çıkabilir. Bu nedenle her akut pankreatit olgusunda tanı anında TG düzeylerine bakılmalı ve HTGP olgularının gözden kaçması önlenmelidir.

Tedavi yaklaşımı: Hipertrigliseridemi olduğu bilinen olgularda en akılcı yaklaşım, TG yüksekliğini tedavi ederek HTGP gelişmesini önlemektir. TG düzeyleri normal sınırlara doğru çekildiği zaman HTGP riski ortadan kalkacaktır. Bu amaçla kullanılacak tedaviler arasında fibratlar başta gelir. Fibratları tolere edemeyen veya tek başına fibratlarla kontrol altına alınamayan olgularda Omega-3 yağ asitleri ve Niasin diğer tedavi seçenekleridir. Ayrıca hipersilomikronemisi olduğu bilinen olgularda diyetle alınan yağların ve basit şekerlerin kısılması ve düzenli egzersiz yapılması da gereklidir.

Söz edilen tüm bu önlemlere karşın HTGP kliniği ile hospitalize edilen olgularda öncelikle oral alımın kesilmesi, yeterli hidrasyon ve ağrı kontrolü gibi konvansiyonel yaklaşımlarla akut pankreatitin klinik tablosu kontrol altına alınmalıdır. HTGP tanısı koyabilmek için tanı konar konmaz TG düzeylerine bakılması gereklidir. HTGP tanısı konduktan sonra ise TG yüksekliğini düşürmek için spesifik tedavi yapılmalıdır. Burada öncelikli amaç TG düzeylerinin <500 mg/dL olmasını sağlamaktır. Böyle olgularda TG düzeylerini düşürmek için kullanılan yöntemler arasında en sık uygulananlar arasında Aferez, İnsulin infüzyonu ve Heparinizasyon sayılabilir. Bu yöntemleri birbirleri ile karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışma veya klinik rehber bulunmamaktadır. Bu nedenle HTGP tedavisi hakkındaki yaklaşımlar uzman görüşlerine dayanmaktadır.

Plazmaferez: Plazmaferez, plazmanın bir membran yardımıyla filtre edilerek şekilli elemanlardan ayrılması işlemidir. Plazmaferez ile HTGP olgusunun ayrılan plazmasının yerine albümin veya taze donmuş plazma konarak dolaşıma geri verilmesi ile plazma değişimi sağlanır. TG düzeylerinin >1000 mg/dL olduğu, serum lipazın normalin 3 katından daha yüksek olduğu ve laktik asidoz, hipokalsemi veya organ yetmezliği gibi klinik tablonun şiddetini işaret eden bulguların olduğu olgularda vakit geçirmeden uygulanan plazmaferez yaşam kurtarıcı olabilir. Her plazmaferez seansı TG düzeylerinde yaklaşık %50–70 oranında azalma yapar. Her plazmaferez seansı sonrasında TG düzeylerini ölçmek ve TG <500 mg/dL oluncaya kadar plazmaferez seanslarına devam

etmek uygun olacaktır. Plazmaferez sırasında antikoagulan olarak sitrat kullanmanın heparin kullanmaya göre daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Plazmaferez ne kadar erken dönemde uygulanırsa beklenen başarı o kadar yüksek olacaktır.

İnsulin: İnsulin infüzyonu, özellikle serum glukoz düzeyi yüksek olan, aferezi tolere edemeyen veya aferez uygulaması için teknik koşulların uygun olmadığı merkezlerde sık tercih edilen bir yaklaşımdır. İnsülin, bir yandan lipoprotein lipazı aktive ederek serumdaki TG düzeylerini düşürürken, öte yandan hormona duyarlı lipazı inhibe ederek yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınmasını engeller. Tedavide 0.1–0.3 Unite/kg/saat hızıyla kristalize insülin başlanır. Hipoglisemiyi önlemek için, kan glukozu 150–200 mg/dL düzeylerine indiğinde, IV %5 Dekstroz eklenerek tedaviye devam edilir. İnsulin infüzyonu sırasında serum glukoz düzeylerini saatlik olarak takip etmek ve kan glukoz düzeylerine göre infüzyon hızını ayarlamak uygun olur. İnsulin infüzyonu ile genellikle 1–2 gün içinde TG düzeyleri düşecektir. Bu sırada TG ölçümleri 12–24 saat arayla tekrarlanır. TG düzeyleri <500 mg/dL oluncaya kadar tedavi sürdürülmelidir.

Heparin: Heparin uygulamasının endotel yüzeyindeki lipoprotein lipazı aktive ederek TG düzeylerini geçici olarak azalttığı bildirilmektedir. Heparinin tek başına veya insülinle birlikte HTGP tedavisinde kullanıldığını bildiren çok sayıda olgu serisi vardır. Ancak heparin tedavisinin HTGP olgusundaki etkinliği tartışmalıdır. Elde edilen etkinin geçici olduğu ve heparinin karaciğerde hızla metabolize olması sonrasında TG düzeylerinin yeniden yükseldiği gözlenmiştir. Antikoagulan olarak kullanmak gerektiğinde bile sitratla ilgili sonuçların heparine göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle HTGP tedavisinde heparin uygulaması günümüzde genellikle önerilmez.

Yoğun bakım sonrası hasta yönetimi: Bir HTGP olgusunda, TG yüksekliğine neden olabilecek ikincil nedenler dikkatle sorgulanmalı (alkol alımı, kontrolsüz diyabet, hipotiroidi, morbid obezite vb) ve taburcu edilirken bunlarla ilgili gerekli tedavi düzenlemeleri yapılmış ve önlemler alınmış olmalıdır. HTGP geçirmeden önce de TG yüksekliği olan (>500 mg/dL) olgularda mutlaka taburcu sırasında TG düşürücü tedavi de başlanmalıdır. Fibratlar bu açıdan öncelikle tercih edilmeli, eğer fibrat tedavisi ile yeterli ba-

şarı sağlanamıyorsa, Omega-3 yağ asitleri ve Niasin de kombinasyonda seçenek olarak kullanılmalıdır. Kronik dönemde tekrarlayan HTGP olgularında oral tedaviler ile yeterli etkinlik sağlanamıyorsa 2–4 hafta aralarla tekrarlanan plazmaferez uygulaması da bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Kronik dönemde hipertrigliseridemi tedavisi yapılan olgularda, yağdan ve direkt emilen şekerlerden kısıtlı beslenmenin sağlanması ve düzenli egzersiz yapılması gerekliliği vurgulanmalıdır.

Sonuç

- Hipertrigliseridemi, akut pankreatitlerin üçüncü sıklıkta görülen nedeni olup TG düzeyleri arttıkça, HTGP riski artar.
- Her akut pankreatit vakasında erken tanı için TG düzeylerine bakılmalıdır.
- HTGP tanı ve tedavisi için yayımlanmış bir te-

davi rehberi yoktur. Bu nedenle günümüzde HTGP tedavi kararları olgu bildirimleri ve uzman görüşlerine dayanmaktadır.

- Plazmaferez HTGP tedavisinde etkili yöntemdir. TG >1000 mg/dL, Lipaz düzeyi normalin 3 katından yüksek ve laktik asidoz, hipokalsemi veya organ yetmezliği gibi klinik tablonun ağırlığını işaret eden bulgular varsa acil plazmaferez uygulanmalıdır.
- Kan glukoz düzeyi çok yüksekse veya plazmaferez tedavisi tolere edilemiyorsa insülin infüzyonu uygun tedavi yaklaşımıdır.
- Akut pankreatit atağı sonrası taburcu edilen her olguda, TG yüksekliğine neden olacak faktörler (Alkol alımı, Kontrolsüz Diyabet, Hipotiroidi vb) kontrol altına alınmalı ve oral TG düşürücü tedaviler (Fibratlar, Omega 3 yağ asitleri veya Niasin) başlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:195–203.
2. Deng LH, Xue P, Xia Q, Yang XN, Wan MH. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4558–561.
3. Gelrud A, Whitcomb DC. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis, Uptodate 2017. www.uptodate.com.
4. Ewald N. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Clin Lipidol* 2013;8:587–94.
5. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One* 2014;9:e102748.
6. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, Buccimazza I. Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes. *Pancreatol* 2009;9:252–57.
7. Gupta A, Wosik J, Philips S. Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis. *J Gen Intern Med* 2016;31:252.
8. Afari ME, Shafiqat H, Shafi M, Marmoush FY, Roberts MB, Minami T. Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: A Decade of Experience in a Community-Based Teaching Hospital. *R I Med J* 2015;98:40–3.

Soru 29– Triglicerit yüksekliğine karşı kimde aferez veya plazmaferez yapılmalı?

Dr. Şengül Beyaz, Dr. Kubilay Ükinç#

Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Batman

#Florence Nightingale Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, İstanbul

Özellikle trigliserit (TG) seviyelerinin serumda >500 mg/dL düzeylerinde başlayan ve artarak devam eden akut pankreatit riski ön plana çıkmaktadır.^[1] Bu seviyelerde olan TG yüksekliğinin temel tedavisi kalori ve lipit içeriği kısıtlı diyet ile birlikte fibratlar ve nikotinik asit deriveleridir. Eğer hipertrigliseridemiye ikincil akut pankreatit gelişmiş ise hastanın klinik durumuna göre oral alım kapatılıp parenteral çeşitli tedavi

endikasyonları mevcuttur.^[1] Bunlarla yanıt alınmayan olgularda TG düzeylerini kandan uzaklaştırmaya yönelik aferez veya daha sık kullanılan plazmaferez ya da daha teknik ismi ile Terapötik Plazma Değişimi (TPD) kullanılmaktadır. Aferez günümüzde ailevi hiperkolesterolemi tedavisinde yeni yaygınlaşmaya başlayan biraz daha pahalı olan bir yöntemdir. Fakat HTG'demi de daha çok plazmaferez/TPD kullanılmaktadır.

Asıl sorular ise HTG'de, TPD'nin yeri var mı? Daha üstün mü? Ne zaman? Ne sıklıkla? kullanılmalıdır? Bu soruları tek tek inceleyecek olursak;

1) TPD Ne kadar etkin? TG seviyelerinin düşmesi üzerine çok çeşitli oran veren randomize-kontrollü olmayan çalışmalar var. TPD sonrası TG seviyelerinde yaklaşık %50–80 oranında düşme olmaktadır.^[1] Fakat asla unutulmamalıdır ki bu düşme akut ve geçicidir. HTG'nin asıl tedavisi kalori kısıtlaması ve fibrat türevi ilaçlar ile desteklenmelidir.

2) TPD Ek faydası var mı? Evet. TG düzeylerini çok hızlı bir şekilde düşürür, bunun yanında inflamatuar sitokinlerin azalmasına yol açar. Plazma değişimi ile replase edilen plazmanın içeriğinde ki lipoprotein lipaz ve apolipoproteinler sirkülasyona geçerek TG seviyelerinin düşmesinde ek bir fayda sağlar.^[1]

3) Rutin HTG tedavisinde TPD'nin yeri ne olmalı? Tabii ki öncelik diyet ve fibrat bazlı tedaviler. Rutin uygulamada TPD'nin HTG'nin rutin tedavisinde yeri yok. Fakat bazı özel ve özellikli acil ve/veya tedaviye refrakter durumlarda TPD önemli bir yer tutabilir. HTG'ye ikincil gelişen pankreatit durumlarında randomize ve kontrollü olmayan çalışmalar incelendiğinde,^[2,3] semptomların başlama zamanında bile TPD başlanmış olsa her ne kadar daha hızlı TG kontrolü yaparsa da erken, geç komplikasyonların ge-

lişiminde veya APACHE II skorlarında bir fark gözlemlenmemiştir.^[3]

4) HTG tedavisinde ne zaman TPD uygulanmalı?

- Maksimum doz ilaç ve diyete dirençli HTG'de; TG düzeyi ≥ 1000 mg/dL ise,
- HTG'ye bağlı akut pankreatit geçiren hastaya, erken dönemde (ilk 48 saat içinde) başlanması daha yararlı olabilir,
- Gebelikte fizyolojik olarak TG değerleri 1–1.5 kat artar. Gebelikte endikasyonları;
 - İlaç ve diyete refrakter HTG'li gebe (TG düzeyi ≥ 1000 mg/dL)
 - HTG'ye bağlı akut pankreatit geçiren gebeler ve bu riski taşıyanlar

5) Ne sıklıkta TPD uygulanmalı?^[1]

Yukarıda sayılan endikasyonlar dahilinde;

Volüm: 1–1,5 lt civarında değişim yapılmalı

Replasman sıvısı: Albumin, plazma

Sıklık: Hastanın kliniğine ve TG düzeyine göre 1–3 gün boyunca.

Profilaksi: yukarıdaki durumlarda TG<150 mg/dL tutacak şekilde 2–4 haftada.

Kaynaklar

1. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher 2016;31:149–62.
2. Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. World J Gastroenterol 2004;10:2272–4.
3. Gubensek J, Buturović-Ponikvar J, Marn-Pernat A, Kovac J, Knap B, Premru V, et al. Treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis with plasma exchange: a single-center experience. Ther Apher Dial 2009;13:314–7.

Soru 30– Hipertrigliseridemi saptanan gebede tedavi yaklaşımı nasıl olmalı?

Dr. Banu Şarer Yürekli

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

Gebelikte hormonal değişiklikler sonucunda serum trigliserit (TG) düzeyleri 2–4 kat kadar artar ama genellikle 300 mg/dL'nin üzerine çıkmaz. Gebelikte östrojen etkisi ile lipoprotein üretimi artar. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterında artan östrojen lipogenezi artırır ve hepatik lipaz aktivitesini baskılar. Yüksek insan pla-

zentel laktojen (hPL) sonucu lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalır ve yağ dokusunda lipoliz artar.^[1] Böylelikle hepatik TG sentezi için gerekli yağ asitleri artmış olur. Gestasyonel hipertrigliseridemi (G-HTG) için risk faktörleri obezite, kilo alımı, hipotiroidi, diyabet, glukortikoid kullanımı ve antikonvülzan ilaç

kullanımıdır. Gebelikteki yağ metabolizmasındaki değişikliklere ek olarak altta yatan genetik anormallik olması halinde TG düzeylerinde ciddi yükselmeler olabilir. Genellikle plazma TG düzeyinin >1000 mg/dL olması ciddi G-HTG olarak tanımlanmaktadır. LPL gen mutasyonu, apolipoprotein (Apo)-CII mutasyonu, Apo-E varyantları ciddi hipertrigliseridemiye tetikleyecek genetik faktörlerdir. Kontrolsüz diyabet ve obezite gibi ikincil faktörlerle TG değerleri artar. Toplum bazlı kohort çalışmada; gebeliğin erken dönemlerindeki artmış TG düzeylerinin (>250 mg/dL) gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi ve büyük doğum ağırlığına yol açtığı gösterilmiştir.^[2]

G-HTG için kılavuz olmamakla birlikte öneriler olgu raporlarındaki gözlemlere dayanmaktadır. Multidisipliner yaklaşım önemlidir. Diyet tedavisi hipertrigliseridemi tedavisinin temelini oluşturur.

Düşük yağ içerikli beslenme, omega-3 asit etil esterleri ve MCT nütrisyonel desteği

Tedavinin temelini oluşturan düşük yağ içerikli diyetdir. Toplam doymuş ve doymamış yağın, günlük kalori alımının %20'sinden daha fazla olmayacak şekilde kısıtlanmasıdır. Bazı hastalarda; LPL veya Apo-CII eksikliği olanlarda yağ kısıtlaması günlük kalori alımının %10'undan az olacak şekilde daha katı bir şekilde yapılabilir. Bu kısıtlama sonucu günlük alınan yağ 20–40 gr şekilde olmuş olur (ortalama batı diyetindeki günlük yağ alımı 120 gr). Ancak yağ alımı açısından bu kadar kısıtlayıcı beslenmeye uymak zor olabilir. Bazı olgularda bu beslenmenin gözetim altında sağlanabilmesi için hospitalizasyon gerekebilir.^[2] Yağ kısıtlayıcı diyetle yeteri kalori alınmaması annede kilo kaybına ve istenmeyen perinatal sonuçlara neden olabilir. Bazen de yağın kısıtlanması ile karbonhidrat alımı artabilir ve bu da paradoksik olarak açlık TG değerinin artmasına neden olabilir. Bu açıdan uygun beslenmenin sağlanabilmesi için uzman diyetisyen kontrolünde bu önerilerin yapılması ve takibi önemlidir. G-HTG olanlarda de novo hepatik yağ asidi ve TG sentezini arttıracığı için yüksek glisemik içerikli yiyecekler; rafine şekerler, yüksek früktoz içerikli yiyecekler kısıtlanmalıdır.^[2]

Kısıtlanmış yağ alımı annede ve fetüste omega-3 ve omega-6 esansiyel yağ asitlerinin (EYA) (linoleik asit ve alfa-linoleik asit) ve aynı zamanda omega-3 uzun zincir çoklu doymamış yağ asitlerinin (LC-PUFA) [eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosahek-

saenoik asit (DHA)] eksikliğine yol açabilir. Uzman panellerinde, gebe ve emziren anneler için ortalama DHA ve EPA'nın toplam olarak 300–650 mg/gün dozunda alınması gerektiği belirtilmiştir.^[2] Anne için EYA eksikliğinin belirtileri hafif, ancak fetüste DHA eksikliği beyin ve göz gelişimi ile ilgili problemlere yol açabilir. EPA ve DHA olarak omega-3 asit etil esterler, 2 gr/gün ve üzerinde dozun TG seviyesini düşürücü etkisi vardır.^[2] Omega-3 yağ asitleri hepatik TG sentezini azaltırlar. Karaciğerde ve kasta yağ asidi oksidasyonunu artırırlar. Artmış LPL aktivitesiyle TG içeren lipoproteinler azalır. Klinik olarak omega-3 asit etil esterlerin TG düzeyini 3–4 gr/gün dozunda, %25–30 oranında azalttığı bilinmektedir.^[1] Nakao ve ark.^[3] yayınladıkları 4 vaka serisi incelendiğinde EPA'nın 600–1800 mg/gün olarak başlangıç dozunda verildiği ve TG değerine göre 4500 mg/gün'e çıkıldığı görülmüştür. Dört vakada, EPA başlanmadan önceki TG değerlerinin sırasıyla; 782 mg/dL, 531 mg/dL, 336 mg/dL ve 342 mg/dL olduğu görülmüştür. Uzman önerilerine göre omega-3 yağ asitlerinin, TG düzeyi 500 mg/dL altında ve üstünde başlanabildiği dikkat çekmektedir. EPA, gebeliğin 15–27. haftaları arasında başlanmıştır. Doğumun başarıyla geçtiği ve fetüste herhangi bir sorun olmadığı görülmüştür. EPA için majör yan etki antitrombositler etkisinden dolayı kanamaya meyil yaratmasıdır. Doğuma yakın EPA tabletin kesilmesi önerilmiştir.^[4] Literatürde, Sato ve ark.^[4] tarafından yayınlanan, EPA verilmiş olan bir gebede 37. haftada doğum gerçekleşmiş ve fetüste respiratuar distress sendromu (RDS) gelişmiştir. Literatüre bakıldığında; omega-3 çoklu doymamış yağ asidi takviyesinin plasebo ile karşılaştırıldığı gebelerde yapılan çalışmada; omega-3 alan grupta RDS %13.9, plasebo grubunda %8.7 oranında gözleniyor (RR: 1.6, p=0.019).^[5] Diğer bir çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada ise omega-3 yağ asitlerinin gebede kullanımının güvenilir olduğu gösterilmiştir.^[6]

Nütrisyonel destek olarak orta zincirli TG [middle chain triglyceride (MCT)] eklenmesi de düşünülebilir. MCT verilmesi ile gerekli kalorienin sağlanması için karbonhidrat içeriğinin arttırılmasına gerek kalmaz. MCT ile 8.3 kcal/g sağlanırken, bu oran karbonhidrat için 4 kcal/gr'dır. Uzun zincir TG'lerin aksine MCT, serum TG düzeyini arttırmaz. MCT hızlıca ince barsaktan emilir ve doğrudan portal ven aracılığıyla karaciğere enerji kaynağı olarak oksidasyon işlemi için gönderilir. MCT absorpsiyonunda şilomikrona

ihtiyaç olmaz ve sirkülasyona şilomikron salınımı tetiklenmez. MCT içeren emülsiyonların verilmesiyle fetüste herhangi bir sorun olmadığı literatürde belirtilmektedir.^[2]

Parenteral nütrisyon ve insülin

Kısa süreli yatış ve parenteral nütrisyon hızlıca TG düşüşünü sağlayabilir. Kısa dönemde akut olarak TG düzeyini düşürmek için insülin infüzyonu verilebilir. Sadece hiperglisemisi olanlarda değil, hiperglisemi ol-

madan da insülin tedavisi LPL'ı aktive eder. Hiperglisemiye de düzelterek LPL'ı aktive etmiş olur. İnsülinin hiperglisemik G-HTG'de faydalı olduğu görülmüştür. G-HTG'ye bağlı akut pankreatiti önlemek için insülin verilen vaka raporları literatürde bulunmaktadır. Öglisemik G-HTG'de önerilmemektedir.^[1]

Heparin

G-HTG'de heparin kullanımına ait vaka raporları vardır. Heparinin etkisi, endotelden LPL'ın salınması-

Tablo 1. Gestasyonel hipertrigliseridemi tedavisi seçenekleri

Metod ve doz	Etki mekanizması	Avantaj	Dezavantaj
Yağdan fakir diyet	Ekzojen yolak için gerekli substratın ↓	TG düşürmede etkili	Uyum sorunu EYA eksikliği İzokalorik diyetle paradoksik TG ↑
Gözetim altında oral alımın kesilmesi (%5Dx veya TPN)	Oral KHO alımı İV alıma göre daha fazla TG artışına neden olur	Diyet uyumunu artırmak üzere hastanede gözetim imkanı Kalori eksikliğinin yerine konulması	Hastaneye yatış imkanı olmaması
Omega-3 (3-4 g/gün)	Lipogenezi baskılar Yağ asitlerinin oksidasyonunu artırır LPL'yi aktive eder	TG düzeyinde %25-30↓ DHA, EPA gibi yağ asitlerinin yetmezliği önlenir	Kötü tat, hafif GI yan etkiler TG'yi hızlıca düşürmez Akut tabloda etkili değildir
MCT 10-30 g/gün	İnce barsaktan hızlı emilim, portal ven aracılığıyla direkt karaciğere geçiş ŞM oluşmaması İzokalorik diyetle KHO oranının artmasını engeller	Daha fazla kalori (8.3kcal/g MCT-4.0 kcal/g KHO için) Fetal beyin gelişimi üzerinde olumlu etki	GI yan etkiler (diyare, karın şişliği gibi)
Fibratlar Gemfibrozil 600 mg günde 2 kez, fenofibrat 145-200 mg günde tek kez	LPL aracılı VLDL partiküllerinin katabolizmasını ↑ PPAR alfa üzerinden transkripsiyon regülasyonu Apo-CIII ekspresyonunu azaltarak Apo-B ve VLDL üretimini azaltır	TG düzeyinde yavaş, etkin ↓ Genotipe bağımlı olarak farklı derecede etki görülebilir	Gebelikte güvenilirliği tartışmalı Akut tabloda TG değerinde hızlı düşüş sağlamaz Gemfibrozil ile ilgili vaka raporları var, yan etki görülmemiş
Niasin (1500-300 g/gün)	Yağ dokudan yağ asidi salınımını inhibe eder Yağ asitlerinin hepatik beta oksidasyonunu stimüle eder	Eksikliğinde gebelikte olumsuz etkiler yaratır.	Gebelik ve emziren annede önerilen üst limit 30 mg/gün. Hiperlipidemi için çok daha yüksek doz Toksikite bilinmemektedir
Insulin	Güçlü ve hızlı LPL aktivatörü	Hızlı TG düşürücü etki	Hipoglisemi riski Öglisemik gebelerde önerilmemektedir
Plazmaferez	TG'den zengin lipoproteinlerin hızlıca sirkülasyondan uzaklaştırılması	Hızlı TG düşürücü etki	Ulaşılabilirlik kısıtlı Maliyet Kateter enfeksiyonu veya trombozu Geçici etki

TG: Trigliserit; KHO: Karbonhidrat; EYA: Esansiyel yağ asidi; LPL: Lipoprotein lipaz; DHA: Dokosaheksaenoik asit; EPA: Eikosapentaenoik asit; MCT: Orta zincir trigliserit-middle chain triglyceride; ŞM: Şilomikron; VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein.

nı sağlamak şeklindedir. Kanama yan etkisi ve geçici etkisinden dolayı heparin G-HTG’de tercih edilmez.^[1]

Fibrat ve niasin

Hipertrigliseridemi tedavisinde ana ilaçlardır, ancak gebelikte kullanımı çelişkilidir. Fibrat ve niasin gebelikte kullanımına yönelik kategori C olarak belirtilmektedir. Gemfibrozil, fenofibrat ve niasinin ciddi G-HTG’de kullanılmasına dair vaka raporları vardır.^[7] Bu vakalarda belirgin yan etki görülmemiştir ve ilk trimester sonrası başlanmıştır. Niasin 2-3 gr/gün dozunda TG düzeyini düşürmek için etkili olmaktadır. Diyet tedavisi ile birlikte fibrat ve niasin verilen vakalarda TG düşüşü yeterli olmamış vakalar akut pankreatit geçirmişlerdir. Bu ilaçların etkisi yavaş başladığı için ciddi hipertrigliseridemi vakalarında pankreatit riski nedeniyle hızlı düşüşü sağlamak amacıyla başka stratejilere ihtiyaç vardır.

Plazmaferez

Plazmaferez hipertrigliseridemini ciddi oldu-

ğu durumlarda düşünülebilir. Amerikan Aferez Topluluğu’na göre hipertrigliseridemik pankreatit için plazmaferez kategori III olarak belirtilmiştir.^[8] Bu amaçla plazmafereze yönelik öneriler bulunmamakla birlikte bilgiler vaka raporları düzeyinde tecrübeye dayanmaktadır. Genellikle TG değeri >1000 mg/dL olması akut pankreatite neden olabilir ancak, akut pankreatit için tam bir eşik TG değeri bulunmamaktadır. Akut pankreatit daha düşük TG düzeylerinde de görülebilir. Ciddi hipertrigliseridemi durumlarında TG değerini hızlıca düşürecek tedavi modalitesine ihtiyaç vardır.

Plazmaferezin başlangıç zamanı ve toplam aferez seansı ile ilgili literatürde farklı değerler vardır. Vaka raporlarında göre plazmaferez 16–33. gebelik haftalarında ve 3–27 arasında değişen seans sayısında uygulanmıştır.^[2] Literatürde G-HTG’ye bağlı pankreatit vakalarının yanı sıra pankreatiti önlemek için plazmaferez uygulanmış vakalar da bulunmaktadır.^[9] Vaka

Tablo 2. Gestasyonel hipertrigliseridemi yönetimi

Gebelik planı öncesi

- İlk trimesterdeki teratojenik etki bilinmediğinden lipit düşürücü ilaçların kesilmesi
- İkincil nedenlerin kontrolü (TG arttıran)
- Gebeliğin planlanması ile birlikte diyet önerilerinin verilmesi

Gebelik döneminde

- Multidisipliner yaklaşım
- Yağdan fakir diyet ve nütrisyonel destek (omega-3 ve MCT)
- Gebelik dönemine göre gerekli kalorinin sağlanması
- Total günlük yağ alımı total kalorinin %20’sinden az olmalı. TG düzeyine göre daha fazla kısıtlama gerekebilir (%10’dan daha az yağ alımı)
- Gerekli esansiyel yağ asitlerinin alındığından emin olunmalı (LA %2-6, ALA %0.7; 4.4-13 g/gün ve 1.4 g/gün, sırasıyla) min 300 mg EPA ve DHA ideal olarak 500-650 mg.
- Makronütrisyonun yeterli alındığına emin olunmalı (KHO %45-65, protein %10-35)
- Yüksek glisemik indeksli ve yüksek früktoz içerikli besinlerden kaçınılmalı

Gebelik döneminde diyet tedavisinin yeterli olmaması halinde

- İnsulin (hiperglisemik ise)
- Heparin önerilmemektedir
- İlk trimester sonrası fibratlar düşünülebilir (hastayı bilgilendirerek ve olurlarını alarak)
- TG düşüşünün sağlanamadığı ve akut tabloda plazmaferez
- Gerektiğinde TG kontrolü ve pankreatiti önlemek için hospitalizasyon

Doğum için optimal zamanlama konusunda kesin bilgi yok. Fetal gelişime ve anne için akut pankreatit riskine göre endokrinolog ve doğum doktoru ile birlikte ortak karar verilmeli.

raporlarına göre tek plazmaferez seansının TG değerini %66–83 düzeylerinde düşürdüğü görülmüştür.^[10] Ciddi hipertrigliseridemi (>1000 mg) pankreatite sebep olabilir ancak güvenli TG düzeyi gebeye özel belirlenmelidir. Plazmaferezin etkisi TG'den zengin lipoproteinlerin kandan uzaklaştırılması yönündedir. Akut pankreatit döneminde inflamatuvar maddeler de kandan uzaklaşacağı için plazmaferezin olumlu etkisi görülmüş olur. Ancak, TG düzeylerinin seans sonrası hızla eski yüksek düzeyine dönmesi de seans sıklığının ve sayısının yüksek olmasını gerektirmektedir.

Plazmaferezin anne ve fetus üzerinde olumsuz bir etkisi bildirilmemiştir. Aferez kateterlerinin enfeksiyonu ve trombozu ile karşılaşılabilir.

Sonuç olarak, G-HTG'de uygun beslenme tedavisi, temel tedavi yöntemidir. TG düzeyi 200–500 mg/dL aralığında diyet önerilerine, omega-3 ve MCT nütrisyonel destek eklenebilir. TG değeri 500 mg/dL üzerinde, yeterli kontrolün sağlanabilmesi için ilaçlar, insülin tedavisi ve plazmaferez diğer tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (Tablo 1 ve 2).

Kaynaklar

1. Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2589–96.
2. Wong B, Ooi TC, Keely E. Severe gestational hypertriglyceridemia: A practical approach for clinicians. Obstet Med 2015;8:158–67.
3. Nakao J, Ohba T, Takaishi K, Katabuchi H. Omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia during the second trimester. Nutrition 2015;31:409–12.
4. Sato S, Ohkuchi A, Kawano M, Iwanaga N, Furukawa Y, Matsumoto H. Effect of eicosapentaenoic acid agent on aggravated hypertriglyceridemia during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2013;39:1541–4.
5. Harper M, Thom E, Klebanoff MA, Thorp J Jr, Sorokin Y, Varner MW, et al. Omega-3 fatty acid supplementation to prevent recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010;115(2 Pt 1):234–42.
6. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:45–50.
7. Abu Musa AA, Usta IM, Rechdan JB, Nassar AH. Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a management dilemma. Pancreas 2006;32:227–8.
8. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. Wang 52. J Clin Apher 2013;28:145–284.
9. Sivakumaran P, Tabak SW, Gregory K, Pepkowitz SH, Klapper EB. Management of familial hypertriglyceridemia during pregnancy with plasma exchange. J Clin Apher 2009;24:42–6.
10. Scherer JI, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol 2014;48:195–203.

Soru 31– Çocuk ve adolesanlarda trigliserit değerleri neden artar?

Dr. Mahmut Çoker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Metabolizma-Beslenme Bilim Dalı, İzmir

Çocuk ve adolesanlarda birincil hipertrigliseridemi nedenleri nelerdir?

1. Lipoprotein lipaz eksikliği

Serum trigliserit (TG) değerinin 500 mg/dL olması, genellikle kalıtsal metabolizma hastalığının habercisidir. Lipoprotein lipaz (LPL) enzim eksikliği ve bu enzimin aktivatörü olan apolipoprotein (apo) CII eksikliği, bu grubun en bilinen örnekleridir. Klinikleri

birbirlerine çok benzer. 1:500.000–1:1.000.000 gibi çok düşük sıklıkta görüldükleri bildirilmesine karşın, akraba evliliklerinin oldukça yüksek görüldüğü ülkemizde, daha sık karşılaşılmaktadır. Çocuklarda büyüme geriliği, hepatosplenomegali ve pankreatit atakları ile tanınır. Çok yüksek şilomikron ve VLDL artışı, 10.000 mg/dL'ye dek ulaşabilen TG değerlerine neden olur. Bu denli yüksek değerler de deride erüptif ksantomalara ve pankreatit ataklarına yol açar. Süt ço-

cuklarında ise huzursuzluk, büyümede gerilik, biriken lipit fraksiyonlarına bağlı olarak hepatomegali veya hepatosplenomegali görülür.^[1] Çocukluk döneminde bu tür bulgu ve yakınmalara yol açan pek çok hastalık olduğundan; ayırıcı tanı amaçlı laboratuvar analizleri için alınan kan örneğinin lipemik olması (süt görünümünde) uyarıcı bir bulgudur.^[2] Bebeklerde diffüz papüler döküntü (gövde, baş, yüz, ekstremitelerin palmar ve dış yüzeylerinde) görülür. Özellikle döküntülü hastalık açısından ayırıcı tanı yapma gerekli olduğunda, hipertrigliseridemi akla gelmelidir. Bebeğin huzursuzluğu olması dışında diğer enfeksiyon bulgularının olmaması uyarıcı olmalıdır.^[3]

LPL enzimi ve apo C-II, kapiller endotel luminal yüzeyde etkilerini göstererek diyet kaynaklı şilomikron ve hepatik kaynaklı VLDL içindeki trigliseritlerden serbest yağ asitlerinin ayrılmasını sağlar. Enzim veya kofaktörde yetersizlik, kanda şilomikron birikimine yol açar. Bu tabloya “ailevi şilomikronemi sendromu” denmesinin nedeni budur. Kan TG değerlerinin artışı yanı sıra HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol değerlerinde düşmeye yol açar. Süt çocuklarında 10.000 mg/dL’ye dek ulaşan kan TG değerleri görülür.^[1,4]

LPL enzim kompleksini kodlayan genlerde oluşan mutasyon gösterilerek tanı doğrulanır. LPL geni 10 ekzondan oluşur ve kromozom 8p22 yerleşimlidir. Mutasyonlar, genin katalitik kodlayıcı bölgesi olan ekzon 3, 5 ve 6’da daha sık görülür. LPL enzim aktivasyonu ölçümü de yapılabilir. Buna yönelik intravenöz heparin uygulaması ardından; normal apoCII ve düşük LPL enzim aktivite ölçümü görülür.^[4]

2. Genetik hiperlipidemiler içinde hipertrigliseridemi tabloları:

Ailevi kombine hiperlipidemi; pediatrik hiperlipidemi kliniklerinde oldukça sık görülür, ailevi hiperkolesterolemiye göre özellikle adolesanlarda üç kat daha fazla sıklıkta rastlanır. Temel patoloji; karaci-

ğerde VLDL-kolesterol ve apoB-100 üretim fazlalığı, adipoz dokuda yağ asit tutulumunda azalma ve şilomikron kalıntılarının klirensinde azalmadır. Yüksek TG, normal-yüksek LDL ve düşük HDL değerli saptanır. Obezlerde sık görülmesi, normal ağırlıktaki hastalarda tanı gecikmesine yol açabilir. Kardiyovasküler risk açısından ailesel özelliği olan adolesanlarda kan lipit değerlerinin kontrolü, koruyucu hekimlik açısından önemlidir.

Ailevi hipertrigliseridemide karaciğerde VLDL-kolesterol üretim fazlalığıdır, çocuk ve adolesanlarda az rastlanır. Erişkin döneme dek genelde asemptomatiktir.

Disbetalipoproteinemi; apoE geninde homozigot mutasyon sonucu ligant görevi yaptıkları atık lipit partiküllerinin (örneğin şilomikronlar, VLDL) metabolizmalarının bozulması sonucu gelişir. Çocukluk yaş grubunda kan toplam kolesterol ve TG değerleri artar, ancak normal veya düşük LDL ve apo B değerleri saptanır. Fizik bakıda deride ksantomlara rastlanabilir.^[4]

3. Diğer birincil hipertrigliseridemi nedenleri:

Birincil hipertrigliseridemilerin diğer nedenleri olarak apo AV eksikliği, anjiyopietin 3-4-5 eksikliği, glikozilfosfotidilinozitol zengin HDL bağlayıcı protein I eksikliği, lipaz maturasyon faktör eksikliği de sayılabilir.^[1]

Çocuk ve adolesanlarda ikincil hipertrigliseridemi nedenleri nelerdir?

İyi kontrollü olmayan diyabetes mellitus (tip 1 veya 2), endojen veya ekzojen kaynaklı obezite, metabolik sendrom, endokrinopatiler (örneğin hiperkortisolizm, hipotiroidizm), kullanılan ilaçlar (örneğin antipsikotikler, akut lösemi tedavisinde asparaginaz), renal hastalıklar (nefrotik sendrom), doğuştan metabolik hastalıklar (örneğin glikojen depo hastalığı); ikincil hipertrigliseridemi örnekleri olarak verilebilir.^[5,6]

Kaynaklar

1. Ramaswami U, Humphries SE. Inborn errors of lipoprotein metabolism presenting in childhood. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds). Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment, 6th Edition. Springer Berlin, Heidelberg 2016. p. 445–53.
2. Anisowicz SK, Abadie JM. Six-month-old boy with “milky” serum. Clin Chem 2015;61:1441–3.
3. Hogan A, Fearon D, Benedict FT. Case 2: Diffuse papulopustular rash in an 11-week-old boy. Pediatr Rev 2016;37:215–7.
4. Shah AS, Wilson DP. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. J Clin Lipidol 2015;9:20–8.
5. Blackett PR, Wilson DP, McNeal CJ. Secondary hypertriglyceridemia in children and adolescents. J Clin Lipidol 2015;9(5 Suppl):29–40.
6. de Ferranti SD, Crean S, Cotter J, Boyd D, Osganian SK. Hypertriglyceridemia in a pediatric referral practice: experience with 300 patients. Clin Pediatr (Phila) 2011;50:297–307.

Soru 32– Çocuk ve adolesanlarda hipertrigliseridemi tanısı nasıl konur, nasıl yönetilir?

Dr. Ebru Canda

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Metabolizma-Beslenme Bilim Dalı, İzmir

Çocuk ve adolesanlarda serum trigliserit değerleri nasıldır?

Trigliserit (TG) yüksekliğini ve ağırlığını belirlemede Tablo 1 yol göstericidir.^[1]

Çocuk ve adolesanlarda trigliserit değerleri neden artar?

Çocuk ve adolesanlarda görülen hipertrigliseridemilerin nedenleri birincil ve ikincil olarak iki ana başlıkta incelenebilir. İkincil nedenler çok büyük bir gruba oluşturur. Doğuştan metabolik hastalığa bağlı olarak lipoprotein metabolizmasında görevli enzim ve taşıyıcı proteinlerin genetik temelli eksiklikleri daha ender olup birincil grubunu oluşturur. Birincil gruba oluşturan hastalıkların yönetiminin zorluğu, yaşamı tehdit eden kliniğin oluşması ve koruyucu hekimlik çerçevesinde aile bireylerinin değerlendirme gerekliliği; konuyu önemli kılmaktadır.^[2]

Her zaman klinik bulgu vermemesi nedeniyle, sağlıklı çocuklarda da lipit tarama programı geliştirilmiştir. Eğer daha önce bu yönde laboratuvar analizi gerçekleştirilmemiş ise 9–11 yaşlarında, kan lipit taraması yapılması önerilir.^[3]

Trigliserit yüksekliğinin komplikasyonları nelerdir?

Çocukluk yaşlarında görülen ve iyi tedavi edilemeyen hastalarda, özellikle ailevi kombine hiperlipidemi ve disbetalipoproteinemi durumlarında, erişkin dönemde kardiyovasküler hastalık görülme olasılığı artabilir. İkincil nedenlere bağlı hipertrigliseridemiler için örneğin obezite veya diyabetes mellitus için bu oran çok daha fazladır.^[1,4]

Pankreatit, hipertrigliserideminin en bilinen

komplikasyonudur. Mekanizma tam açıklanamamakla beraber, şilomikronların pankreas damar yatağını bozması ve ardından gelişen enflamasyonla ilişkilendirilir. Özellikle lipoprotein lipaz eksikliğine bağlı gelişen ailevi şilomikronemi hastalarının bir bölümü, yaşamlarının ilk 10 yılında pankreatit atakları nedeniyle tanı alırlar. İzlem sürecinde, tedavi uyumu iyi olmayan hastalarda oldukça sık görülür. Diğer birincil ve ikincil nedenli klinik tablolarda kan TG değerlerinin çok yüksek olmamasına bağlı olarak, daha az görülür. Pankreatit ataklarından korunmada, kan TG düzeylerinin 500 mg/dL altında tutulması hedeflenir.^[1,4]

Trigliserit yüksekliği nasıl tedavi edilir?

Hipertrigliserideminin nedenine bakılmaksızın diyet (yağdan fakir, basit karbonhidrat kısıtlı, omega 3 destekli), büyümenin kontrolü (obeziteden kaçınma, mineral – vitamin eksikliklerini önleme), sigara alışkanlığından korunma ve düzenli spor; tedavinin temel basamaklarıdır. Ancak, doğuştan metabolik hastalık nedenli hipertrigliseridemilerde tedaviye yanıt güçtür ve değişkenlik gösterir.

Tedavide beslenme en önde gelen basamaktır. Özellikle birincil hipertrigliseridemilerde; diyet içeriğindeki yağ miktarının (özellikle doymuş ve trans yağları) toplam kalorideki paylarını %10–15'e dek azaltmak önemlidir. Hastaların izleminde anemi ve vitamin eksiklikleri açısından kontrolü gerekir. Orta zincirli (10–12 karbonlu) TG'lerin yiyeceklere eklenmesi, beslenme tedavisinin diğer önemli bileşenidir. Portal sistemde doğrudan absorbe edilebilmeleri ve karaciğere transport için şilomikronlara gereksinim duymaması nedeniyle, hipertrigliseridemi tedavisinde yer alır. Süt çocuklarında bile pankreatit oluşma riskini belirgin derecede azaltır. İntestinal mukozada

Tablo 1. Çocuk ve adolesanlarda normal ve patolojik trigliserit değerleri (mg/dL)^[1]

Yaş (yıl)	Normal	Sınır	Yüksek	Çok yüksek	Ağır	Çok ağır
0–9	<75	75–99	100–499	500–999	1000–1999	≥2000
10–19	<90	90–129	130–499	500–999	1000–1999	≥2000

oluşan orta zincirli (MCT) yağ asitleri albümine bağlanarak karaciğere gelir ve orada beta oksidasyonla ketonlara dönüşür. Gastrointestinal yakınmalara yol açması, bazı hastalarda kullanım zorluğuna yol açabilir. Sayılan mekanizmalar nedeniyle asidoz, ketoz, hipolbüminemi durumlarında kullanılamaz.^[5]

Diyet tedavisine yanıt alınmadığı durumda, lipit düşürücü ilaçlar gündeme gelir. Adolesanlarda, özellikle de çocuklarda deneyim kısıtlıdır, ayrıca 10 yaş altındaki çocuklarda kullanılamaz. Fibrik asit türevleri (fenofibrat, gemfibrozil), niasin; TG düzeylerinde değişken oranlarda düşme gerçekleştirebilir.^[11] Uzun zincirli omega 3 yağ asitlerinin kullanımı (ekozopen-

taenoik asit, dokozahekzaenoik asit) ile yarar elde edilir. Çok ağır olmayan hipertrigliseridemilerde (serum düzeyleri 150–1000 mg/dL), 3–4 g/gün gibi yüksek dozlarda kullanıldığında, serum TG değerlerinde %25–30 düzeyinde azalma gerçekleştiği adolesanlarda gösterilmiştir. Bu olumlu etkiyi hepatik VLDL sekresyonunu azaltarak ve şilomikron metabolizmasını artırarak yaptığı düşünülmektedir.^[6,7] Ancak 500 mg–1000 mg/gün gibi daha düşük dozda kullanıldığında benzer etki gözlenmemiştir.^[8]

Pankreatit komplikasyonu gelişen, tedaviye yanıtı iyi olmayan çocuk ve adolesanlar, acil tedavide plazmaferez uygulanır.^[9]

Kaynaklar

1. Shah AS, Wilson DP. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol* 2015;9:20–8.
2. de Ferranti SD, Crean S, Cotter J, Boyd D, Osganian SK. Hypertriglyceridemia in a pediatric referral practice: experience with 300 patients. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:297–307.
3. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5):213–56.
4. Ramaswami U, Humphries SE. Inborn errors of lipoprotein metabolism presenting in childhood. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds). *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*, 6th Edition. Springer Berlin, Heidelberg 2016. p. 445–53.
5. Ahmad Z, Wilson DP. Familial chylomicronemia syndrome and response to medium-chain triglyceride therapy in an infant with novel mutations in GPIIIBP1. *J Clin Lipidol* 2014;8:635–9.
6. de Ferranti SD, Milliren CE, Denhoff ER, Steltz SK, Selamet Tierney ES, Feldman HA, et al. Using high-dose omega-3 fatty acid supplements to lower triglyceride levels in 10- to 19-year-olds. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53:428–38.
7. Gidding SS, Prospero C, Hossain J, Zappalla F, Balagopal PB, Falkner B, et al. A double-blind randomized trial of fish oil to lower triglycerides and improve cardiometabolic risk in adolescents. *J Pediatr* 2014;165:497–503.
8. Chahal N, Manlihot C, Wong H, McCrindle BW. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids (fish oil) supplementation for treating hypertriglyceridemia in children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53:645–51.
9. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016;31:149–62.

Soru 33– Triglicerit yüksekliğine karşı yeni tedaviler nelerdir?

Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Yüksek trigliserit (TG) düzeyleri; artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH), hepatik steatoz ve pankreatit riski ile ilişkilidir. TG ve KVH ilişkisi, TG moleküllerinin direkt aterom plağında yer almamasından ziyade artık-kalıntı lipoproteinler aracılığı ile ve TG aracılıklı inflamasyon nedeniyle olmaktadır. Birçok çalışma, yükselmiş TG seviyeleri ile olumsuz sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir.^[1–3]

Hafif-orta dereceli hipertrigliseridemi (HTG) yönetimi sorun yaratmazken orta-ağır HTG tedavisi hem hasta hem de hekim için zorlu bir süreçtir. Yeni tedavi arayışları hız kesmeden devam etmektedir. Bu yeni tedavi ajanlarını anlamamızı kolaylaştırmak üzere Şekil 1’de TG metabolizması içindeki ilaç hedefleri kaynak 4’ten uyarlanarak çizilmiştir.^[4] HTG tedavisinde yer alan yeni tedavi modaliteleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Ciddi HTG'de ayırıcı tanıda akıldan çıkmaması gereken lipodistrofiler nadir görülen hastalıklardandır. HTG'nin bilinen klasik tedavi seçenekleri yanında lipodistrofi hastalarında metreleptin tedavisi hayat kurtarıcıdır.

Klasik HTG tedavisinde omega-3 yağ asidi (α -linolenik asit, eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit) desteği, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimini azaltarak TG düzeyinin düşmesine katkıda bulunmaktadır. Kalori ve doymuş yağ asidi miktarı azaltılmış bir diyetle birlikte tüketilen 4 gr/gün omega-3 yağ asidinin, plazma TG düzeyinde %20 azalma sağladığı bildirilmektedir, ancak omega-3 yağ asitlerinin, monoterapi olarak TG düşürücü etkileri oldukça azdır. Omega-3 yağ asitleri TG düzeylerini düşürürken aynı zamanda endotel fonksiyonlarının düzenler, vazodilatasyon ve artmış trombosit fonksiyonlarını azaltıcı etki de sağlarlar.^[5] Son yapılan çalışmalarda omega-3 karboksilik asitlerin (OM3-CA), kullanımda olan omega-3 yağ asitlerinin etil esterleri ve ikosapent etillerden daha yüksek biyoyararlanımı olduğu gösterilmiştir. OM3-CA'lerin, yağlı yemekle birlikte alınması gerekmez ve pankreatik enzim aktivitesine gerek duymaz.^[6]

Orta zincirli yağ asitleri (MCT), pankreatik lipaz eksikliğine bağlı lipit emilim bozukluklarının tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Yapısında 6–12, çoğunlukla 8–10 karbon olan ve esansiyel yağ asitlerini içeren MCT'ler pankreatik lipaz aktivitesini kolaylaştırırlar. Pankreatik lipaz eksikliği olan hastalarda yani ekzokrin pankreas yetmezliklerinde büyük oranda emilebilirler.^[7] Orta zincirli yağ asitleri, portal venden şilomikronlara bağlanmadan emilir ve uzun zincirli yağ asitlerinden farklı olarak karnitinden bağımsız olarak mitokondriye girip β oksidasyonda yakıt olarak kullanılırlar. Bu sayede, lipoprotein lipaz (LPL)

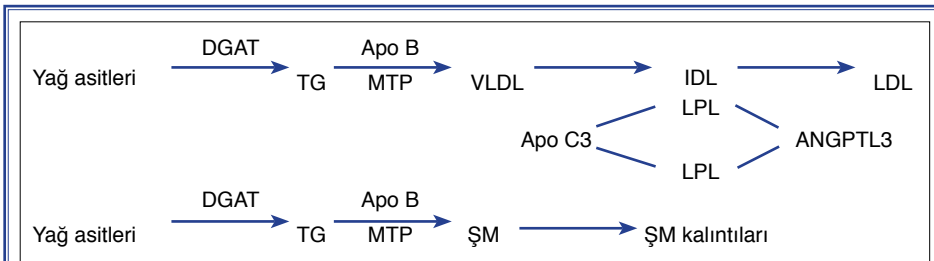
eksikliğinin neden olduğu HTG'li olgularda, diyetle MCT eklenmesi TG düzeylerinde düşüş sağlar.^[7] Ayrıca MCT'nin, postprandiyal HTG'ye bağlı pankreatit gelişme riskine karşı koruyucu etkisinin olduğu da belirtilmiştir.^[7]

Heyecan uyandıran yeni tedaviler içinde LPL eksikliği tanımlanmış ciddi HTG'de yapılan gen tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. Glybera® adı ile çalışmaları devam eden alipogene tiparvovec gen tedavisinin erken sonuçları kapsid proteinine karşı antikor gelişmesi dışında yüz güldürücüdür.^[8,9]

Konvansiyonel yöntemlerden farklı olarak Apolipoprotein (Apo)-C3 işlev kaybına ve Apo-A5 işlev artışına neden olan mutasyonların etkileri üzerinde durulmaktadır. Bu mutasyonlar ateroskleroza karşı koruyucu görülmektedir. Apo-C3 fonksiyon kaybı TG düzeylerinde %39–44'lük bir azalma sağlarken, benzer şekilde ateroskleroza bağlı KVH gelişiminde de %40'luk bir düşüş sağlamaktadır.^[10,11] Faz II ve faz III çalışmalar devam etmektedir. Apo-C3 ve Apo-B mRNA'sına karşı oluşturulan antisense oligonükleotidler ile yapılan tedavi ile translyasyon engellenmektedir. Apo-C3 hem LPL aktivitesini inhibe eder hem de VLDL'nin intrahepatik üretimini artırır.

Anjiyopoeitin benzeri protein 3 (ANGPTL3)'ün hem endotelial lipazı hem de LPL'ı inhibe ettiği düşünülmektedir. ANGPTL3'ün genetik olarak eksik olduğu gösterilen bireylerde düşük TG düzeyleri izlenmektedir.^[12] Henüz sadece hayvan çalışmalarında anti-ANGPTL-3 monoklonal antikorla LPL aktivitesinin arttığı ve TG düzeylerinde düşüş izlendiği gösterilmiştir.^[13]

Mikrozomal TG transfer protein (MTP) inhibitörü olan lomitapide, Apo-B içeren tüm patiküllerin düzeyini düşürmektedir. Esasen homozigot ailevi hi-



Şekil 1. Trigliserit metabolizması içindeki yeni ilaç hedefleri. DGAT1: DiaçilGliserol Açıl Transferaz 1; MTP: Mikrozomal trigliserit Transfer Protein; ANGPTL3: ANGiyoPoieTin benzeri protein 3; TG: Trigliserit; VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein; IDL: Ara yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; LPL: LipoProtein Lipaz; ŞM: ŞiloMikron.

perkolesterolemi hastalarında kullanım onayı almıştır ancak TG düzeylerinde de %45 oranında düşüş sağlamaktadır. Apo-B'yi düşüren tüm ajanlarda olduğu gibi karaciğer yağlanması yol açabilir, bu nedenle kullanımda iyi bir izlem gereklidir.^[14]

Diaçilgliserol açıl transferaz 1 (DGAT1), serbest yağ asitlerinden TG sentezinde son basamakta yer alır. DGAT1 inhibitörü pradigastat ile yapılan çalışmaların en önemli özelliği diğer biyolojik ajanlardan farklı olarak oral olarak uygulanabilmesidir.^[15] AZD7687 olarak tanımlanan diğer bir DGAT1 inhibitörü, postprandiyal TG düzeylerini %50'den fazla azaltırken ciddi gastrointestinal yan etkiler nedeniyle devam eden çalışmaları kısıtlıdır.^[16]

Tip 2 Diabetes Mellitus ve hiperlipidemi tedavisi ile tanıdığımız peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- α (PPAR) hem antihiperlipidemik hem de

TG düşürücü etkileri ile büyük ilgi uyandırmaktadır. PPAR- γ ve PPAR- α etkisini ortak olarak içeren dual PPAR agonisti olan aleglitazar ile yapılan çalışmalarda TG düşüşünün (%20–24) yanında hipoglisemi, ödem ve kasla ilgili yan etkiler bildirilmiştir.^[17] PPAR- α ve PPAR- δ agonisti olan GFT505 ile major yan etki olmadan etkili TG düşüşü bildirilmiştir.^[18]

Niasin analogu olan ARI-3037MO ile preklinik çalışmalarda %50–70 TG düşüşü bildirilmiş, faz II çalışması devam etmektedir. “Flushing” yapmaması en ilgi uyandıran ve istenen özelliğidir.^[19] Eikosapentaenoik asid (EPA) ile yeni bir niasin analogu ile denenilen hedefe yönelik ajan ve Apo-E mimetikler ile çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak, her zaman daha az yan etki ile daha iyi tedavi sonuçlarına ulaşabilmek adına yeni çalışmalar merakla beklenmektedir.

Tablo 1. Trigliserit yüksekliğinde yeni tedaviler

Tedavi ajanı	İsim	TG düşürme oranı	Dikkat çekici özellik
Metreleptin	Myalept®	%90	Sadece lipodistrofi hastalarında uygulanmaktadır
Omega-3 karboksilik asit	Epanova®	%26–31	Yemeklerden bağımsız
Omega-3 ikosapent etil	Vascepa®	%20	Yemekle beraber alınmalı
Alipogene tiparvovec (Gen tedavisi)	Glybera®	Uzun dönem sonuçları yok	Tek sefer uygulama, Kapsid proteinine karşı antikor riski (\pm)
Apo-C3 antisense oligonükleotid	Volanesorsen	%20–86	Çok etkili ama pahalı
Anti ANGPTL3	REGN1500	%61	Henüz sadece hayvan çalışmaları var
Apo-B antisense oligonükleotid	Mipomersen	%36	Homozigot Ailevi hiperkolesterolemide onaylı
MTP inhibitörleri	Lomitapide (Juxtapid®)	%45	Homozigot Ailevi hiperkolesterolemide onaylı
DGAT1 inhibitörleri	Pradigastat AZD7687	%70 >%50	Oral ajan Ciddi gastrointestinal yan etki
Selektif PPAR modülatörleri	Aleglitazar GFT505	%20–24 %16.7–21	Veriler sınırlı ama ciddi yan etki bildirimi yok
Niasin analogu	ARI-3037MO CAT-2003	%30	Çalışmalar devam etmekte Niasin ve EPA beraber, hedefe yönelik etki
Apo-E mimetikler	Ac-hE18A-NH2	%45	Çalışmalar devam etmekte

TG: Trigliserit; ANGPTL3: ANGIyoPoieTin benzeri protein 3; MTP: Mikrozomal trigliserit Transfer Protein; DAGAT1: Diaçilgliserol Açıl Transferaz 1; PPAR: Peroksizom Proliferatör Aktive edici Reseptör; EPA: Eikosapentaenoik asit; Apo: Apolipoprotein.

Kaynaklar

1. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213–19.
2. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–39.
3. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:1345–52.
4. Gryn SE, Hegele RA. Novel therapeutics in hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:484–91.
5. Weintraub H. Update on marine omega-3 fatty acids: management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. *Atherosclerosis* 2013;230:381–9.
6. Blair HA, Dhillon S. Omega-3 carboxylic acids (Epanova): a review of its use in patients with severe hypertriglyceridemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:393–400.
7. Asakura L, Lottenberg AM, Neves MQ, Nunes VS, Rocha JC, Passarelli M, et al. Dietary medium-chain triacylglycerol prevents the postprandial rise of plasma triacylglycerols but induces hypercholesterolemia in primary hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;71:701–5.
8. Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013;20:361–9.
9. Carpentier AC, Frisch F, Labbé SM, Gagnon R, de Wal J, Greentree S, et al. Effect of alipogene tiparovec (AAV1-LPL(S447X)) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1635–44.
10. Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med* 2014;371:22–31.
11. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2015;373:438–47.
12. Pisciotta L, Favari E, Magnolo L, Simonelli S, Adorni MP, Sallo R, et al. Characterization of three kindreds with familial combined hypolipidemia caused by loss-of-function mutations of ANGPTL3. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:42–50.
13. Gusarova V, Alexa CA, Wang Y, Rafique A, Kim JH, Buckler D, et al. ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys. *J Lipid Res* 2015;56:1308–17.
14. Sacks FM, Stanesa M, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia with pancreatitis: thirteen years' treatment with lomitapide. *JAMA Intern Med* 2014;174:443–7.
15. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis* 2015;14:8.
16. Denison H, Nilsson C, Löfgren L, Himmelmann A, Mårtensson G, Knutsson M, et al. Diacylglycerol acyltransferase 1 inhibition with AZD7687 alters lipid handling and hormone secretion in the gut with intolerable side effects: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:334–43.
17. Erdmann E, Califf R, Gerstein HC, Malmberg K, Ruilope L, Schwartz GG, et al. Effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor activator aleglitazar in patients with Type 2 Diabetes mellitus or prediabetes. *Am Heart J* 2015;170:117–22.
18. Cariou B, Zair Y, Staels B, Bruckert E. Effects of the new dual PPAR α/δ agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abnormally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism. *Diabetes Care* 2011;34:2008–14.
19. Wierzbicki AS, Hardman TC, Viljoen A. New lipid-lowering drugs: an update. *Int J Clin Pract* 2012;66:270–80.