

Genç ve yaşlılarda lipid tedavisi

Lipid therapy in young and elderly

Dr. Ceyhun Ceyhan, Dr. Fatih Sivri

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

ÖZET

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık toplumda giderek artmaktadır. Dislipidemiyenin varlığı ve kümülatif etkilerinin aterosklerotik süreçte çok önemli olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durum hastanın yaşından bağımsız olarak primer ve sekonder korumanın önemini ortaya koymaktadır. Ailesel dislipidemisi olan bireylerin aileleri, erken tanı ve tedavi için taranmalıdır. Yaşlı ve çocuk hastalarda ise statin tedavisi düşük dozlarda başlatılıp hedef düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol seviyesine göre tedrici olarak artırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Ailesel dislipidemi; aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; yaş.

ABSTRACT

Atherosclerotic cardiovascular disease is steadily increasing in society. The presence and cumulative effects of dyslipidemia have been shown to be very important in the atherosclerotic process in previous studies. This demonstrates the importance of primary and secondary prevention regardless of the age of the patient. Families of individuals with familial dyslipidemia should be screened for early diagnosis and treatment. In elderly and pediatric patients, statin therapy should be initiated at low doses and gradually increased according to the target low density lipoprotein-cholesterol levels.

Keywords: Familial dyslipidemia; atherosclerotic cardiovascular disease; age.

Yaşlılarda lipid yönetimi

Dünya genelinde ortalama yaşam süresi giderek artmaktadır ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin %80'inden fazlası 65 yaş üzeri hastalarda olmaktadır.^[1,2] Yaşlı popülasyonda aterosklerozun yaygın olması ve dislipidemi sık olması nedeni ile risk azaltılmasına yönelik yaklaşımın da önemi artmaktadır. Ayrıca yaşlılarda dislipidemiye ek olarak diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi kardiyovasküler riski arttıran diğer hastalıklar daha sık eşlik etmektedir. Kan kolesterolü ve vasküler mortalite üzerine yapılan metaanalizler yüksek total kolesterolün tüm yaşlarda koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bu ilişki yaşla birlikte zayıflar. Total kolesterol seviyesinin 38.7 mg/dL (1 mmol/L) düşürülmesi durumunda, 40-49 yaş grubunda 80-89 grubuna kıyasla yaklaşık yarı yarıya daha az koroner arter hastalığı mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir.^[1-3] Ancak yaşlılarda kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski çok fazla olduğu için yaşlı popülasyonda dislipidemi tedavisinden fayda göreceği düşünülür.^[4,5]

Yaşa bağlı lipid değişimleri

Değişiklikler esas olarak düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) seviyesinde ortaya çıkar.

maktadır. Erkeklerde adolesan dönemden itibaren 50 yaşına kadar LDL-K seviyesi artıp 70 yaşına kadar plato çizer. Bayanlarda ise LDL-K seviyesi 20-55 yaş arasında yavaş şekilde artar. Altmış yaşında erkeklerdeki eşit olur. Her iki cinstede LDL-K seviyesini etkileyen temel faktör vücut ağırlıklarıdır. HDL-K seviyesi kadınlarda erkeklere oranla 10 mg/dL daha fazladır. Ancak yaşla beraber bu fark azalır. LDL-K seviyesindeki yaşla beraber artışın sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte LDL-K katabolizması ve LDL reseptörlerinin azalmış aktiviteleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir.^[3]

Yaşlılarda primer koruma

Yaşlı dislipidemik bireylerde primer korumanın yeri ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Şu ana kadar primer koruma ile ilgili yaşlılarda yapılmış bir çalışma yoktur. Yapılan büyük çalışmaların alt analizleri bulunmaktadır.^[1-4] Yaşlı yetişkinlerde kardiyovasküler hastalığı (KVH) önlemenin en önemli yolu erken yaşlardan itibaren sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesi ve risk faktörlerinin azaltılmasıdır. Birçok çalışmada yaşam tarzı değişikliğinin ileri yaşta KVH'yi önlediği ve KVH mortalitesini azalttığı gözlemlenmiştir. Sekiz büyük çalışmadan oluşan metaanalizde, 65 yaş üstü



24.674 hasta değerlendirilmiştir. Statin tedavisinin miyokard infarktüsünü %39 ve inmeyi ise %24 azalttığı gösterilmiştir. Ancak tüm nedenlere bağlı mortalite azalmamıştır.^[6] Primer koruma ile ilgili iki büyük çalışma olan AFCAPS ve JUPITER çalışmalarının alt gruplarında 70 yaş altı ve üstü kişilerde birleşik KVH sonlanım noktalarına ilişkin risk azalması her iki grupta benzer bulunmuştur.^[7,8] JUPITER çalışmasında 4 yıl süre ile tedavi edilen her 24 yaşlıdan birinde bir kardiyovasküler olay önlenirken gençlerde bu rakam 36 olmuştur.^[3,7,8]

Yakın zamanda yayınlanan 28 çalışmanın meta-analizinde 186.845 hastanın %8'i 75 yaş ve üzerindedir. Hastalar 4.9 yıl boyunca takip edildiler. Statin tedavisi sonrası bu hastalarda tüm kardiyovasküler olaylarda %21 azalma gözlemlendi. Yaştan bağımsız olarak daha önce bilinen koroner arter hastalığı olan ve statin tedavisi alan tüm gruplarda majör kardiyovasküler olaylarda azalma görülmüştür. Fakat koroner arter hastalığı olmayan >75 yaş grubunda kanıtlar daha az güvenilir idi.^[9] Bu konu hakkında tam güvenilirlik sağlanması için STAREE çalışmasının sonuçlarını beklemek gerekmektedir.

2019 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) dislipidemi kılavuzunda primer koruma açısından yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda statin tedavisi <75 yaş altı hastalarda sınıf 1A endikasyon ile önerilmekteyken, 75 yaş üstü yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda primer koruma amaçlı statin tedavisi sınıf 2B düzeyinde önerilmektedir (Tablo 1).

Yaşlılarda Sekonder koruma

Yaşlılarda sekonder koruma açısından daha az sayıda veri vardır. PROSPER çalışmasında 40 mg pravastatin ile tedavi edilen 70–80 yaş arasındaki yaşlılarda plasebo grubuna göre koroner arter hastalığı açısından %15 risk azalması olduğu tespit edilmiştir.^[10] Birçok randomize kontrollü araştırmanın ilgili alt grup ana-

lizleri yapılmıştır. İskandinavya Simvastatin sağkalım çalışmasında (4S) 65 yaşından büyük hastalarda rölatif risk azalması genç hastalarındakine benzerdir.^[11] Hepatopulmoner sendrom (HPS) çalışmasında 20.536 hasta simvastatin ve plasebo kolu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Beş yılın sonunda rölatif risk azalması koroner ölüm için %18, tüm koroner olaylar için %25 olduğu belirlenmiştir. Azalmanın <65, 65–70, >70 yaş grupları için benzer olduğu kaydedilmiştir. Bir kolesterol tedavisi denemecileri meta-analizinde statinlerin majör vasküler olaylar üzerine etkileriyle ilgili olgu oranlarının <65, 65–75 ve >75 şeklinde yaş grupları için benzer olduğu gösterilmiş ama özellikle 75 yaş üzeri tıkaçıcı vasküler hastalığı olmayanlarda doğrudan bir fayda gösterilememiştir.^[12] 2019 ESC dislipidemi kılavuzunda bilinen aterosklerotik koroner arter hastalığı olan hastalarda statin tedavisini yaşlılarda da gençlerdeki gibi önerilmektedir (Tablo 1).

Advers etkiler, etkileşimler ve tedaviye uyum

Statinlerin yan etkilerine ait kaygılar yaşlılarda doğal olarak daha fazladır. Yaşlılarda var olan komorbiditeler, birden fazla sayıda ilaç alımı, yaşa bağlı değişen farmakodinamik ve farmakokinetik değişiklikler statinlerin ileri yaş grubundaki geçerliliği ve olası yan etkiler için kaygı oluşturmaktadır. Özellikle statinlerin kas ağrısı ile ilgili yan etkileri ve yaşlılarda statin tedavisinin yararlı olmadığı yönündeki olgular ilaç uyumunu azaltmaktadır. Bu nedenle statin başlanması düşünülen hastalara, ilaçtan beklenen faydaları iyi anlatılmalı, olası yan etkilerinden kaçınmak için düşük dozlarda başlanmalıdır.^[1,2,13]

2019 ESC dislipidemi kılavuzunda ciddi renal yetmezliği olan veya ilaç etkileşimi açısından korkulan yaşlı hastalarda statin tedavisi düşük dozda başlanıp, hedef LDL-K seviyesine göre artırılması sınıf 1C endikasyon olarak önerilmektedir (Tablo1).

Tablo 1. Yaşlılarda (>65 yaş) dislipidemi tedavisi için öneriler

Öneriler	Sınıf	Kanıt
Bilinen aterosklerotik kalp damar hastalığı olan yaşlı hastalarda statin tedavisi, genç hastalardaki tedavi ile aynıdır	1	A
Statinlerle tedavi, risk düzeyine göre, 75 yaş altı yaşlılarda birincil korunma için önerilir	1	A
Yüksek veya üzerinde riskli olan, 75 yaşın üzerindeki yaşlılarda birincil korunma için statin tedavisi düşünülebilir	2B	C
Yaşlı bireylerde statin tedavisi düşük dozlarda başlanmalıdır. Böbrek yetmezliği ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak, hedef LDL-K değerlerine göre, statin dozları titre edilmelidir	1	C

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol.

Çocuk ve adölesanlarda dislipidemi tedavisi

National Health And Nutrition Examine Study'e göre 20–39 yaş arasında %11.7, 40–64 yaş arasında %41.2 bireyde dislipidemi görülmektedir. Ancak bu hastalardan 20–39 yaş arasında sadece %10.7'si, 40–64 yaş arasında %47.6'sı tedavi almaktadır.^[14,15]

Mendeliyen randomize kontrollü çalışmalarda uzun süre düşük LDL seviyesine sahip bireylerde aterosklerotik olaylar daha az gözlemlenmiştir. Bu bilgiler ışığında LDL partiküllerinin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde kümülatif etkileri gözlenmiştir. Bundan dolayı total kardiyovasküler risk LDL seviyesine ve bu seviyeye ne kadar süre maruz kalındığına bağlıdır.^[1–3]

Dislipidemiye bağlı KVH ve endotel disfonksiyonu yaşamın ilk yıllarında başlar. Bu durum dislipideminin çocukluk ve adölesan dönemde taranmasını ek olarak tedavi ve takibin önemini ortaya koymaktadır. Ancak pediatrik dislipidemide en etkili tanı ve tedavi yaklaşımının ne olduğu konusu net değildir ve çoğu girişimin dayanak noktası erişkinlerden elde edilen kanıtlar ve kohort çalışmalarıdır.^[8,13] Çocukluk döneminde ailesel hiperlipidemi, tanısı atlanan ve yeterince tedavi edilmeyen bir hastalıktır. Hastalarda erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık riski normal popülasyona göre 20 kat artmıştır. Olguların yaklaşık %20'si tanı alır.^[15,16] Her ne kadar tarama programının uygulanabilirliği konusu tartışmalı ve veri dayanağı çok net değilse de hastaların risk faktörüne göre 2 tür tarama programı bulunmaktadır. Birisi genel, diğeri selektif taramadır. Selektif taramada 1. derecede yakınlarında prematüre kardiyovasküler hastalık veya ailesel hiperlipidemi öyküsü olup 2 yaşından büyük çocuklarda dislipidemi açısından tarama önerilmektedir. Ayrıca obez veya fazla kilolu, diyabet, hipertansiyon, sigara içen, kötü beslenen sedanter yaşam tarzı olan bireylerde ailesel hiperlipidemi olmadan taranmalıdır. Genel tarama ise herhangi bir risk faktörü olmadan preadölesan dönem olan 9–11 yaşta, ikinci tarama ise puberte ile görülen HDL ve LDL kolesterolün değişimlerinin sonlandığı postpubertal 17–21 yaş arasında önerilmektedir.^[15–17]

Çocuklarda ailesel hiperlipidemi tanısı, yüksek LDL kolesterol ile ilgili aile öyküsü, erken başlangıçlı koroner arter hastalığına, fenotipik ölçütlere ve/veya pozitif genetik test sonuçlarına dayalı olarak belirlenmelidir. LDL kolesterole dayalı olarak, ailesel hiperlipidemi tanısı koymadan önce LDL'yi yükselten diğer durumlar arasında ayırım yapmak gereklidir. LDL-K >190 mg/dL saptanması olası ailesel hiperlipidemi

anlamına gelmektedir. Aile öyküsü bulunan çocuklarda tanısal değer olarak >160 mg/dL kullanılır. Bir ebeveynde bilinen bir genetik kusur olması halinde tanısal değer >130 mg/dL olmalıdır.^[15] Çocuklarda primer yapılan bir çalışma olmamakla birlikte, erken yaşta başlanan tedavi ile endotel fonksiyonlarının düzeleceği, koroner aterosklerozun azaltılabileceği ile ilgili çalışmalar vardır.^[1,2] Çocuklarda dislipidemi tedavisi hastanın LDL seviyesine ve risk faktörlerine göre belirlenir. Homozigot ailesel hiperlipidemi LDL >400 mg/dL veya klinik olarak belirgin ateroskleroz varsa hemen tedaviye başlanmalıdır.^[13] Yaşam tarzı değişikliği ilk tedavidir. Ek olarak LDL-K >190 mg/dL veya LDL-K 160–190 mg/dL arasında olup birden fazla aile bireyinde erken ateroskleroz olan hastalarda statin tedavisi 6–10 yaş arasında başlanmalıdır.^[18] Statin tedavisi düşük dozlarda başlanıp hedef değerlere göre artırılmalıdır.^[1,2,14] 10 yaşın üstünde hastalarda LDL kolesterol hedefi LDL <135 mg/dL'dir. Daha genç hastalarda ise LDL seviyesinin bazaline göre %50'den fazla azalması ilk hedefdir.^[1,2]

Sonuç olarak, iki özel grup olan yaşlı ve genç erişkinlerde hiperlipidemi tedavisi yaşa özel yandaş faktörler nedeniyle standart tedavi dışında ayrı bir yaklaşım gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Authors /task force members; additional contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2016;253:281–344. [CrossRef]
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111–88. [CrossRef]
3. Bayram F, Sabuncu T. TEMD dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti; 2018. p. 52–5.*
4. Yıldırım AB, Kılınç AY. Dyslipidaemias in elderly patients. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:25–8. [CrossRef]
5. Lloyd-Jones DM. Jones Cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2010;121:1768–77. [CrossRef]
6. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing* 2010;39:674–80. [CrossRef]
7. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for Primary Prevention in Older Persons with elevated C-Reactive Protein and low to average Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: Exploratory Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488–96. [CrossRef]
8. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary Prevention of Acute Coronary Events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/ TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615–22. [CrossRef]

9. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407–15.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–30.
11. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211–8. [\[CrossRef\]](#)
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22. [\[CrossRef\]](#)
13. Strandberg TE. Role of statin therapy in primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:28.
14. İncecik F, Sangün Ö, Akçalı C, Mansur İ. Ailesel hiperkolesterolemi Güztepe Tıp Derg 2002;21:211–2.
15. Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3093–102. [\[CrossRef\]](#)
16. Wilson DP, McNeal C, Blackett P. Pediatric dyslipidemi: recommendations for clinical management. *South Med J* 2017;108:7–14. [\[CrossRef\]](#)
17. Dhingra R, Vasan RS. Age as a risk factor. *Med Clin North Am* 2012;96:87–91. [\[CrossRef\]](#)
18. Hartgers ML, Ray KK, Hovingh GK. New approaches in detection and treatment of familial hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:109. [\[CrossRef\]](#)