

Hiperlipidemi

Cennet Rağbetli

Özet

Son yıllarda teknolojik gelişmelere paralel olarak fiziksel aktivitenin azalması ve hayvansal ürün tüketiminin artışı, insanlar için hiperlipidemi tehdidini arttırmaktadır. Hiperlipidemi; lipid metabolizmasının primer bozukluğu şeklinde olabildiği gibi, bazen de sekonder hiperlipidemi şeklinde ortaya çıkarak ateroskleroza ve koroner kalp hastalığına'a yol açabilmektedir. LDL kolesterol, trigliserid, apoprotein B₁₀₀, lipoprotein(a) düzeylerinin yüksekliği veya HDL kolesterol ve apoprotein A₁ düzeylerinin düşüklüğünün hiperlipidemi gelişiminde önemlidir. Hiperlipidemi denetiminde sigarayı bırakma, doğru beslenme, fiziksel aktivite artışı gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yanısıra ilaçlı tedavilerin de başarı oranı oldukça yüksektir. Bu yazıda hiperlipidemi ve tedavisi ile ilgili güncel bilgilerin bir arada sunulması hedeflendi.

Anahtar kelimeler: Hiperlipidemi, kolesterol, tedavi.

Son yıllarda teknolojik gelişmeler, fiziksel aktivitenin azalması ve hayvansal ürün tüketimi artışı insanlar için hiperlipidemi riskini arttırmaktadır. Hiperlipidemi, lipid metabolizması bozukluğuna bağlı gelişmekte olup, plazma lipoprotein ve trigliserid düzeyinin yükselmesi olarak ifade edilmektedir. Yüksek seviyelerdeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, apoprotein B₁₀₀, lipoprotein(a) yada düşük seviyelerdeki yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve apoprotein A₁ hiperlipidemi gelişimini arttıran faktörlerdir. Hiperlipidemi, damarların intima tabakası altında lipid birikimi sonucu, hücrel-hücrel reaksiyonlara sebep olan ve ateroskleroz olarak adlandırılan vasküler bozukluğa yol açmaktadır. Ateroskleroz ise, koroner kalp hastalığına (KKH)'a zemin hazırlayan faktörlerin başında gelmektedir. Kalp hastalıkları günümüzde ölüm nedenlerinin % 50'sini oluştururken, miyokard enfarktüsü geçirenlerin % 40'ının yaşamını yitirdiği de bilinmektedir (1).

Hiperlipidemi

Lipidler organizmada önemli fonksiyonlarda görev aldıkları ve hücre membranlarının yapı taşı olduklarından, metabolizmalarının doğru işleyişi oldukça önem kazanmaktadır. Hiperlipidemi lipid metabolizmasının primer bozukluğu şeklinde veya sekonder bozukluklara bağlı olarak

görülebilmektedir. Primer bozukluklar tek başına hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi veya hiperkolesterolemi+hipertrigliseridemi kombinasyonu ve HDL kolesterol düşüklüğü şeklinde seyredebilmektedir. Sekonder bozukluklar ise; Diabetes mellitus, nefrotik sendrom, hipotroidizm, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı (obstruktif), protein yapı bozuklukları ve bazı ilaçlarla uzun süren ilaç tedavileri (oral kontraseptifler, tiazid diüretikler ve glukokortikoidler) sonucu ortaya çıkmaktadır. Hiperlipidemisinin teşhisi için serum lipid düzeyinin, 20 yaş üstü bireylerde her beş yılda bir ölçümü gerekmektedir. Ölçümlerde dikkat edilmesi gereken husus lipid düzeyinin yemek zamanlarına göre günlük değişimler göstermesidir (1,2,3).

National Cholesterol Education Program (NCEP)'ın hazırladığı klavuz programda KKH açısından risk faktörleri olarak; 44 yaşın üzerinde erkek ve 54 yaşın üzerinde kadın olmak, erken koroner hastalığı aile hikâyesinin varlığı, sigara içmek, hipertansiyon, diyabet ve obesiteyi belirlemiştir. Bu programda istenen ve istenmeyen serum total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri de Tablo-1'deki gibi belirlenmiştir (3).

Hiperlipidemisinin Tedavisi

Hiperlipidemi vakalarının acilen tedavi edilmesi, akut pankreatitin eşlik ettiği durumlar dışında gerekli değildir. Hiperlipidemi tedavisinde sigarayı bırakma, doğru beslenme, fiziksel aktivite artışı gibi ilaçsız tedavilere öncelik verilmesi maliyeti oldukça azalttığından, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerin

*Y.Y.Ü Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,

Yazışma Adresi: Dr. Cennet Rağbetli

Y.Y.Ü Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,

Farmakoloji-Toksikoloji, Öğretim Görevlisi

Tablo 1. NCEP total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri.

Değerler	Serbest Kolesterol	LDL Kolesterol
İstenen	<200mg/dl	<130mg/dl
Sınırdaki Yüksek	200-239mg/dl	130-159mg/dl
Yüksek	>239mg/dl	>159mg/dl

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

ekonomilerinde oldukça önemlidir. Hiperlipidemi, KKH için primer risk faktörü olduğundan, özellikle KKH riski taşımayanlara, diyet ve egzersiz tedavisi önem kazanmaktadır. Amerikan Diyabet Birliği, ikincil hastalık olarak diyabetin eşlik ettiği durumlarda KKH riskinin daha fazla artması nedeniyle diyabetli hastalarda özellikle sıkı bir hiperlipidemi tedavisini önermektedir (1,4).

Beslenme Tedavisi ve Fiziksel Etkinlik

Obezite, hiperlipidemi gibi KKH için primer risk faktörü sayılmasa da diğer risk faktörleri ile birlikte bulunduğu önem kazanmaktadır. İki basamaktan oluşan beslenme tedavisi sayesinde sağlıklı beslenme, kilo kontrolü sağlama ve sindirilen kolesterolü düşürme amaçlanmaktadır. Birinci basamak tedavide kolesterolün günlük alımı 300 mg ile, doymuş yağı total kaloringin % 10'u ile, total yağı ise total kaloringin % 30'u ile sınırlandırılmaktadır. Bu tedavi ile istenen hedeflere ulaşılamazsa ikinci basamağa geçilmektedir. İkinci basamakta günlük kolesterol alımı 200 mg ile, doymuş yağı ise total kaloringin % 7'sinin altında olacak şekilde sınırlandırılmaktadır (1). Egzersiz, kilo vermeye yardımcı olmasının yanında, hiperlipidemi tedavisinde de oldukça etkilidir. Özellikle trigliseridler üzerine etkisi belirgin olmakla beraber, total kolesterol ve LDL kolesterol üzerine de orta derecede etkili olmaktadır. Fazla kilolu hastalarda egzersiz+diyet tedavisi, trigliserid düzeyini, kan basıncını, diyabet riskini ve kan lipid düzeyini etkin olarak düşürmektedir. Obezite tedavisinde alkolün kaloriye katkısı ve trigliserid düzeyini arttırıcı etkisi nedeniyle sınırlandırılması önemlidir. Beslenme tedavisi ve egzersizden en az altı ay sonra LDL kolesterol seviyesi düşmezse ilaç tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Tip 2 diyabetli ve/veya obez hastalarda özellikle diyet+egzersiz+ilaç tedavisinin beraber uygulanması önerilmektedir (3,4,5).

İlaç Tedavisi

Hipolipidemik ilaçlar esas olarak primer hiperlipidemilerin tedavisinde kullanılırlar. Sekonder hiperlipidemilerde ise primer etkenin düzeltilmesi esastır. Hipolipidemik ilaçlar, aterosklerotik risk faktörlerinden sadece birini yok ettiğinden diğer risk faktörlerinin de önlenmesinde antitrombotik ve antikoagülan ajanların eklenmesi de gerekebilir. Hiperlipidemide kombine ilaç tedavisi LDL kolesterol ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterolün ve ikisinin yüksekliği durumlarında veya LDL kolesterolün tek ilaçla düşürülemediği durumlarda özellikle gerekmektedir. Bu ilaçlar hiperlipidemili hastalarda kronik olarak kullanılan, lipidemi azaltan ve koroner lezyonları geriletmediği angiografik yöntemlerle de gösterilen ilaçlardır. Etkilerine göre lipoprotein sentezini azaltanlar ve lipoprotein katabolizmasını artıranlar olmak üzere iki grupta toplanırlar. Bu ilaçların seçiminde ve tedavinin takibinde hastanın lipid profilinin belirlenmesi önemlidir. Prensip olarak, hipolipidemik ilaçlar ömür boyu kullanımlarının gerekliliği ve ekonomik yönden çok gelişmemiş toplumlar için maliyetlerinin yüksekliği yanında, yan etkileri de gözönünde bulundurularak başlanması gereken ilaçlardır (1,2,3).

I-Lipoprotein Katabolizmasını Arttıran İlaçlar

Safra asidi bağlayan reçineler: Safra asitlerini bağlayıp yeniden emilmelerini önleyerek etki gösterirler. Kolestiramin, kolestipol ve neomisin bu grupta yer almaktadır. Kolestiramin ve kolestipol, barsaklarda safra asitlerine bağlanarak enterohepatik dolaşımı engellemektedirler. Böylece ilaç dışıda yok olarak, safra asitleri vücuttan atılmaktadır. Bu ilaçlar hipertrigliseridemi hastalarına değil hiperkolesterolemili hastalara daha uygundur (2). Çünkü VLDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini tedavi sırasında artırabilirler. Bu ilaçlar barsakta bulunan K vitamini ile etkileşerek hipoprotrombinemiye sebep olabildikleri gibi, ilaç etkileşimleri açısından (fenilbutazon, varfarin, tiazidler, propanolol, penisilin G, tetrasiklin, fenobarbital ve tiroksin) da dikkatli olunmalıdır. Safra asidi bağlayıcı ilaçlar vücutta emilmedikleri için çocukların hiperlipidemi tedavilerinde ve nefrotik sendromlu kişilerde rahatlıkla kullanılabildikleri bildirilse bile (6), uzun süreli kullanımları ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu gruptaki ilaçlar ile ilgili şikayetler genellikle tadı, kokusu ve büyüklüğü ile ilgili olmaktadır (1).

Diğer ilaçlar: Dekstrotiroksin, betasitosterol ve onun 5 alfa-doymuş türevi olan margarinlere katılan sitostanolün, kolesterolün gastrointestinal emilimini baskılayarak etkili olduğu bilinmektedir. İpsagula kepeği, yulaf kepeği, guar zımkı, pektin, meyve ve sebze lifleri, lifsel içerikleri sayesinde hiperlipidemi tedavisinde tercih edilmektedirler. Aspir yağı, psyllium hidrofilik musiloidi, balık yağı (omega-3) ve sarımsak da ilaç dışı yaklaşımlar olarak bildirilmektedir. Omega-3 yağ asitlerinin günlük 1800 mg/kg tek başına veya statinlerle beraber verildiklerinde kardiyovasküler riskte % 19'luk bir azalma gösterdikleri tespit edilmiştir (1,7,8).

Postmenapozal kadınlara uygulanan östrojenler ve bazı progestinler LDL kolesterol oranını % 10 düşürmekte ve HDL kolesterol düzeyini % 15 yükseltmektedirler. Ayrıca LDL oksidasyonunu da azaltarak endotel disfonksiyonun düzelmesine yol açtıkları belirlenmiştir. Serum trigliserid konsantrasyonu 300 mg/dL üzerinde olan kadınların transdermal östrojen tedavisi başlanması önerilmektedir. Özellikle 500 mg/dL üzerindeki trigliserit seviyelerinin akut pankreatiti provake edebilme riski yüksek olduğu için, trigliserid düzeyi kontrol edildikten sonra östrojen başlanması önerilmektedir (9,10).

II-Lipoprotein Sentezini Azaltan İlaçlar

Fibrik asit türevleri (Fibratlar): Fibratlar daha çok VLDL kolesterol düzeyinin azalması ve trigliseridlerin % 50 azaltılmasını sağladıkları için özellikle hipertrigliseridemi tedavisinde önemlidirler. Çocuklarda da tercih edilen hiperlipidemi ilaçlarıdır. Gemfibrozil, klofibrat, fenofibrat, bezofibrat ve sibrofibrat bu grubun önemli ilaçlarıdır. Bu grup ilaçlar yağ asitlerinin karaciğer ve kaslarda oksidasyonlarını arttırarak, trigliseridten zengin lipoproteinlerin salınımını azaltmaktadırlar. Fibratlar grubundaki fenofibratın, LDL kolesterol düzeyini klofibrat ve gemfibrozilden daha etkili bir şekilde düşürebildiği ve HDL kolesterol düzeyini de % 25'e kadar artırabildiği tespit edilmiştir. İstenmeyen yan etkileri; deri döküntüleri, dispepsi, safra taşı oluşumu ve oral antikoagülan etki de artış olarak belirtilmektedir (10,11).

Nikotinik asit (Niasin) ve türevleri: Ülkemizde genellikle vitamin dozunda preparatları bulunan niasin, 40 yıldır hiperlipidemi tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Niasinin VLDL kolesterol, LDL kolesterol ve lipoprotein (a) düzeyini azalttığı ve HDL kolesterol düzeyini arttırdığı bildirilmektedir. En yaygın görülen yan etkileri;

sıcak basması, yüz-boyunda kızarıklık, kaşıntı ve ishaldir (2,6).

Probukol: Hidroksitoluen bileşiği olup bilinmeyen mekanizma ile karaciğer ve barsakta kolesterol sentezini azaltır. Homozigot tip II hiperlipoproteinemilerde etkili olmaktadır (1,2).

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (Statinler): Bu grupta yer alan ilaçlar karaciğerde kolesterol sentezinde önemli olan HMG KoA (3-hidroksi-3 metil glutaryl-koenzimA) redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederler. Lovastatin, pravastatin, fluvastatin, mevastatin, atorvastatin ve simvastatin bu grubun elamanıdır. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri; kolesterol sentezi inhibe etmekte, hepatositlerdeki LDL reseptör sayısı arttırmakta, dolaşımdaki LDL kolesterolü temizleyerek yağ dengesini ayarlamaktadırlar. Bu grup ilaçlar HDL kolesterol düzeyinde de artış yapmaktadırlar. Ayrıca bu grup ilaçların hipolipidemik etkileri dışındaki etkileri (antineoplastik, antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik) pleotropik etkiler olarak adlandırılmakta ve bu etkileri nedeniyle yakın gelecekte daha da yaygın kullanılacakları beklenmektedir. Endojen kolesterol sentezi geceleri en yüksek seviyeye ulaştığından bu ilaçların gece alınmaları etkilerini arttırmaktadır (1,12,13).

Statinlerin başlıca kullanım endikasyonları saf hiperkolesterolemi (tipIIa) ve nefrotik sendrom veya böbrek yetmezliğine bağlı dislipidemilerdir. Bu endikasyonlarda reçinelerle birlikte kullanımları önerilmektedir. HMG KoA redüktaz inhibitörleri diğer ilaçlara göre yan etkilerinin daha az oluşu ve belirgin uyum sorunlarının olmaması nedeniyle sıkça tercih edilmektedirler ilaçlarıdır. Fakat büyük oranda karaciğerde metabolize edildiklerinden karaciğer toksisiteleri açısından dikkatli olunması gerekmektedir (1,12). Yine uzun süren tedavi sürecine bağlı, kaslarda rabdamiyoliz tehdidi gerekçesiyle dikkatli kullanımı ve tedavi sürecinde karaciğer ve kas enzimlerinin düzenli takibi gerekmektedir. HMG Ko-A redüktaz inhibitörlerinin tavşan, rat ve farede teratojenik olduğu ve kas, kırık ve kemik gelişimi üzerine olumsuz etkileri tespit edildiğinden, emzirenlerde ve gebelerde kullanılmaması gerekmektedir (1,13). Arjinin infüzyonu ile büyüme hormonu salıverilmesini incelemeye yönelik testleri bozduklarından çocuklarda da kullanımları önerilmemektedir (14). Ağır kombine hiperlipoproteinemilerde (tipIIB ve diğerleri) fibratlarla kombine edilirler; bu kombinasyonlarda da hepatotoksik ve miyotoksik riskin arttığı belirtilmektedir (15). Ayrıca ilk geçiş metabolizmasını azaltması

nedeniyle bu grup ilaçlarla birlikte greyfurt suyu kullanımı tavsiye edilmemektedir (16).

Ezetimib, kolesterolün barsaklardan emilimini engelleyerek kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden bir ilaçtır. Ezetimib/Simvastatin kombinasyonu, kolesterol üretimi ve emilimini inhibe ederek, daha fazla Tip II diyabet (İnsüline bağlı olmayan) hastasının NCEP hedeflerine ulaşması sağlamaktadır (17,3).

Diğer Yaklaşımlar

Ancak diyet, egzersiz ve kombine ilaç tedavisine rağmen bir grup hiperlipidemik hastada plazma lipid değerleri arzu edilen hedeflere indirilememektedir. Bu hastaların bazılarında genetik bozukluklar ilaca yeterli yanıt alınmasını engellerken, diğerlerinde hasta uyumsuzluğu ve yan etkiler nedeniyle ilaçlar yeterli doz ve sürede kullanılamamaktadır. Bu grup bireylerde aşağıdaki yöntemler tercih edilmektedir:

LDL aferezi: Diyet ve ilaç tedavisinin yetersiz olduğu ağır ailesel hiperkolesterolemilerde,

Gen tedavisi: Ağır ailesel hiperkolesterolemili olgulardan LDL reseptör gen defekti olanlara, **Cerrahi Yöntemler:** Diğer tüm yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda parsiyel-ileal bypass cerrahisi ve karaciğer transplantasyonu yapılmaktadır (18).

Sonuç olarak, günümüzde hiperlipidemili bireylerde lipid profiline ve eşlik eden hastalık durumuna göre, etkin tedavi protokolü düzenlenerek; kardiyak ölüm, miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi sorunlar % 25-80 oranında azaltılabilmektedir.

Hiperlipidemia

Abstract

Increased animal product consumption and decreased physical activity due to the the development, in technology increase the risk of hiperlipidemia. Hiperlipidemia is sometimes the primer disturbance of lipid metabolism. However, it sometimes appears as seconder hiperlipidemia, and may lead to the atherosclerosis and coronary heart diseases. The roles of high levels of LDL cholesterol, trigliserit, apoprotein B₁₀₀ and lipoprotein (a) or low levels of HDL cholesterol and apoprotein A₁ for the development of hiperlipidemia are known. In addition to the treatments without drugs, quitting smoking, healthy nutrition and physical activity may be successfull for the treatment of hiperlipidemia. In this review, it is aimed to present resent knowledge about hiperlipidemia and its treatment.

Key words: Hiperlipidemia, cholesterol, treatment.

Kaynaklar

1. Kayaalp O. Hipolipidemik İlaçlar: Kayaalp O, ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd Şti, 2000: 1. cilt, 8.baskı, 567-587.
2. Malloy MJ, Kane JP. Temel ve Klinik Farmakoloji. Özünür Z (Çeviren) 6. baskı, İstanbul, Barış Kitabevi, 1995, 2, 691-709.
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, 2002, Publication No. 02-5215 September
4. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diab Care 2003, 26, 33-50.
5. Altan O. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası. Kalp damar hastalıklarından korunma stratejileri. TKD Arşivi 2004, 32:596-602.
6. Rodenburg J, Vissers MN, Daniels SR, Weigman A, Kastelein JJ. Lipid-lowering medications. Pediatr Endocrinol Rev 2004, 2(1):171-80.
7. Moghadasian MH, Frohlich JJ. Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis: Clinical and Experimental Evidence. The American Journal of Medicine 1999, 107:588-594.
8. Özkan Y, Koca SS. Hiperlipidemi tedavisinde omega-3 yağ asitinin etkinliği. Fırat Tıp Derg 2006, 11, 40-44.
9. Sevin G, Arun MZ, Üstünes L. Estrojenler ve projestinler. Türkiye Klin Farmakoloji Derg 2005, 1, 35.
10. Uiterwaal CSPM, Grobbee DE, Witteman JCM ve ark. Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis. Ann Intern Med 1994; 121:576-83.
11. Yüksel H. Hiperlipidemide fibratlar. Türkiye Klin Dahili Kardiyoloji Derg 2006, 2, 7.
12. Heuer T, Gerards H, Pavw M. Toxic liver damage caused by HMG-CoA -redüktase inhibitor. Med Klin 2000, 15, 95 (11):642-644.
13. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risk of statin use during pregnancy, J Obstet Gyn Can 2007, 29(31):906-8.
14. 14-Stein EA. Statins in children. Why and when. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001, 11(5):24-9.
15. Worz CR and Bottorf M. The role of cytochrome P₄₅₀ ediated drug-drug interactions in Determining the Safety of

- Statins. Ashley Publications 2001, 2 (7):1119-1127.
16. Kiani J, Imam Z. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. Nutr J 2007, 30(6):33.
17. Bays H. Ezetimibe. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11(11):1587-1604
18. Yıldırım A. Hiperlipidemi tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar. Türkiye Klin Kardiyoloji Derg 2006, 2(7):79-88.