

Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Dislipidemilere Yaklaşım

Approach of Dyslipidemia; As a Cardiovascular Risk Factor

Serkan Öztürk, Selçuk Öztürk.

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bolu.

Özet

Kalp ve damar hastalıkları tüm dünyada önde gelen mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Dislipidemi ise kalp ve damar hastalıklarında gerek yaşam tarzı değişiklikleri gerek ise ilaç tedavisi ile düzeltilebilen önemli bir risk faktörüdür. Gerek primer koruma amaçlı gerekse sekonder koruma amaçlı lipid düşürücü tedavi ile (yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi birlikte) kardiyovasküler olay gelişiminde azalma olduğu gösterilmiştir. Dislipidemi tedavisinde önemli noktalardan birisi de hastaların risk skorlamasıdır. Bireyler kalp damar hastalıkları açısından risk gruplarına ayrılmalı ve dislipidemi yaklaşımı buna göre planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Dislipidemi, kalp ve damar hastalığı, risk faktörleri.

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality continues to be all over the world. Dyslipidemia is an important cardiovascular risk factor and preventable with lifestyle changes and drug therapy. Both primary prevention and secondary prevention with lipid-lowering therapy (along with lifestyle changes and drug therapy) has been shown to decrease the development of cardiovascular events. The risk scoring of patients is one of the important points in the treatment of dyslipidemia. Individuals must be separated according to risk scores for cardiovascular disease and dyslipidemia approach should be planned accordingly this risk scoring.

Keywords: Dyslipidemia, cardiovascular disease, risk factors.

Giriş

Kalp ve damar hastalıkları tüm dünyada önde gelen mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (1). 2020 yılına kadar da gelişmiş ülkelerde iş gücü kaybının ana nedeni olacağı tahmin edilmektedir (2). Sigara, sedanter yaşam, obezite, yüksek kan basıncı, dislipidemi (yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri, düşük HDL ve artmış trigliserid düzeyleri), yüksek şeker seviyeleri ve aile öyküsü gibi risk faktörleri kalp ve damar hastalıklarının artması açısından yüksek oranda risk teşkil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verileri' ne göre Avrupa ülkelerinde kalp ve damar hastalıklarının %8.7'sinde yüksek lipid seviyeleri ana etken olarak rol oynamaktadır (2).

Yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak sigara, yüksek kan basıncı ve yüksek kolesterol seviyeleri düzeltilebilen risk faktörlerinden olup kalp damar hastalarının %80' inde görülmektedir. Bu risk faktörlerinin toplam etkisi erken yaşta koroner kalp hastalığı gelişmesinde büyük rol oynamaktadır (3). Kan kolesterol seviyeleri ile koroner arter hastalığı arasında lineer bir ilişki mevcuttur ve kolesterol seviyeleri değiştirilebilen risk faktörlerindedir (4). Günümüzde kan kolesterol seviyelerindeki azalmayla koroner kalp hastalığı riskinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (4). Kan

kolesterol seviyeleri; beslenme değişikliği, fiziksel aktivite ve ilaçlar ile düşürülebilir. Ancak hangi hastalara nasıl yaklaşım gösterileceği konusunda hala şüpheler bulunmaktadır. Bu yazıda kan kolesterol seviyelerinin koroner kalp hastalığı ile ilişkisi ve hangi risk grubunda nasıl bir yaklaşımda bulunulması gerektiği konusu ve ilaç tedavisi gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

Hiperlipidemi Primer ve Sekonder Koruma

Kan kolesterol seviyeleri kalp damar hastalığıyla lineer bir ilişki içerisindedir ve düzeltilebilen risk faktörleri arasında anahtar rol oynamaktadır. Kan kolesterol seviyesi diyet alışkanlıklarının düzeltilmesi, fiziksel aktivite ve medikal tedaviyle azaltılabilir. Tedavi toplam kardiyovasküler riski azaltmayı amaçlamalıdır ve bir risk faktöründen ziyade birden fazla risk faktörünün düzeltilmeye çalışılması daha olumlu sonuçlar verecektir (5).

Kalp ve damar hastalıklarında primer koruma için yüksek risk grubunda olan 40-74 yaş aralığındaki hastalar ayırt edilmeli ve bu hastalar kardiyovasküler risk açısından skorlama yöntemleri kullanılarak değerlendirilmelidirler (6,7). Hastalara primer koruma için lipid azaltıcı tedavi başlamadan



önce diğer değiştirilebilir risk faktörleri de gözden geçirilmeli ve eğer mümkünse bunlarda düzeltilmelidir. Kan testleri ve klinik değerlendirme hastalara uygulandıktan sonra eş zamanlı hastalıklar ve lipid bozukluğuna bağlı oluşabilecek hastalıklar tedavi edilmelidir. Hastanın klinik değerlendirmesi şunları içermektedir: sigara ve alkol tüketimi, kan basıncı, beden kitle indeksi, açlık lipid parametreleri ve glukoz seviyesi, böbrek, tiroid bezi ve karaciğer fonksiyonları (5). On yıllık kalp damar hastalığı gelişme riski >%20 olan bireyler birincil korunma açısından statin tedavisi için değerlendirilmelidir (8). İkincil koruma için hastalar lipid azaltıcı tedavi için değerlendirilmelidir ve risk faktörlerinin azaltılması için beklenmemelidir. Kan testleri ve klinik değerlendirme uygulandıktan sonra eş zamanlı hastalıklar ve dislipideminin sebep olabileceği durumlar tedavi edilmelidir. Klinik değerlendirmede dikkat edilmesi gereken parametreler birincil koruma ile aynıdır. Klinik olarak kanıtlanmış kalp damar hastalığı olan bireylere statin tedavisi önerilmektedir. Akut koroner sendromlarda hastalar yüksek dozda statinler ile tedavi edilmelidir (9).

Hem birincil hem de ikincil korumada LDL kolesterol seviyesini azaltmak ana hedef olmalıdır. Bazı hasta gruplarında LDL yüksekliği olmadan trigliserid yüksekliği gözlenebilir. Bu hasta gruplarında ise hedef trigliserid seviyelerini azaltıp HDL kolesterol seviyelerini yükseltmek olmalıdır (Şekil 1). Hangi ilaçla tedaviye başlanacağı birçok faktöre bağlıdır. Hastanın mevcut olan lipid değerleri, hedef değerlere ne kadar yakın olduğu, ek hastalıklardan dolayı ilaç kullanımı, lipid azaltıcı ilaçların yan etkileri gibi faktörler bunlardan bazılarıdır (10).

Dislipidemi Tedavisinde Kardiyovasküler Risk Değerlendirilmesi

Hiperlipidemi bulunan her hastada 10 yıllık süreçteki kalp ve damar hastalık riski mutlaka değerlendirilmelidir. NCEP ATP III'e göre aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının bulunması, kalp ve damar hastalığı açısından yüksek risk teşkil etmektedir (11):

- Erkek cinsiyet için 45 yaş ve üstü, kadın cinsiyet için 55 yaş ve üstü
- Erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü; erkek cinsiyet için 55 yaş ve altı, kadın cinsiyet için 65 yaş ve altında olmak koşuluyla erkek cinsiyet

için babada veya birinci derece erkek akrabada, kadın cinsiyet için annede veya kadın olan birinci derece akrabada MI veya ani kardiyak ölüm öyküsü

- Aktif sigara içiciliği
- Kan basıncının seri yapılan ölçümlerde 140/90 mmHg ve üzerinde olması veya antihipertansif tedavi kullanım öyküsü
- HDL kolesterol seviyelerinin 40 mg/ dL altında olması

Obezite ve fiziksel inaktivite risk faktörü olarak değerlendirilmemektedir fakat bu hastalarda tedavi için değerlendirilmelidir. Obezite; hipertansiyon, DM, dislipidemi gibi risk faktörlerini doğrudan etkilediği için bu hastalarda tedavi açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Eğer HDL kolesterol 60 mg/ dL ve üzerinde ise negatif risk faktörü olarak değerlendirilmektedir, çünkü HDL kolesterol koroner arter hastalık riskini azaltmaktadır. Örneğin, hasta 3 adet risk faktörü içermekte ve HDL kolesterol 60 mg/dL üzerinde ise bir risk faktörü silinir. Böylece hasta 2 adet risk faktörü varmış gibi değerlendirilir (11,12). CRP ve homosistein düzeylerinin yüksek olmasının kalp ve damar hastalığı risk değerlendirmesinde tanınan rolünün olduğu belirlenmiştir (13), fakat bunun risk faktörü olarak tanımlanmasında elimizde henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

WOSCOPS çalışması verilerine göre kolesterol seviyelerindeki yükseklik ile yüksek riskli erkeklerin tedavisi sonrasında kalp krizi ve kalp hastalığına bağlı ölüm riskinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Randomize yapılan çift kör çalışmada bazal ortalama LDL seviyesi 193 mg/ dL olan 6600 sağlıklı bireye ortalama 5 yıl boyunca pravastatin (40 mg/gün) veya plasebo verilmiş ve ölümcül olmayan MI veya kalp hastalığına bağlı ölümlerin insidansında %31 azalma olduğu gösterilmiştir (14). Son zamanlarda yayınlanan verilere göre ek takip dönemindeki hastalarda sadece üçte birinin statin tedavisi almaya devam etmesine rağmen, 10 senelik süreçten sonra da statin kullanan grupta daha düşük kardiyovasküler ölüm oranları gösterilmiştir (15).

2002 yılında yayınlanan PROSPER çalışmasında 70-82 yaş aralığındaki 5804 hasta plasebo veya pravastatine randomize edilmiş ve bu hastaların hepsinin kalp damar hastalığı için risk faktörü mevcutmuş (16). Üç yıllık inceleme sonucunda

koroner nedenli ölüm, ölümcül olmayan MI, in-me oranlarında %15 azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yaşlılarda birincil ve ikincil korumanın önemi vurgulanmıştır (16).

ASCOT çalışmasında hipertansiyon ve en az üç kardiyovasküler risk faktörü olan ve bazal ortalama LDL kolesterol seviyesi 133 mg/dL olan 10305 hasta atorvastatin 10 mg/ gün veya plaseboya randomize edilmiş (17). Plasebo grubunda birincil sonlanım noktasının anlamlı şekilde daha yüksek olmasından dolayı çalışma erken sonlandırılmış (17). 1994 yılında sonuçlanan 4S, 1996 yılında yayımlanan CARE, 1998 yılında LIPID ve 2004 yılında yayımlanan PROVE-IT-TIMI 22 çalışmaları sekonder korumada statinlerin önemine vurgu yapan çalışmalardır ve bu çalışmalarda gösterilmiştir ki statin tedavisi altındaki bireylerde kalp hastalığına bağlı ölüm anlamlı derecede daha düşüktür (18-21). 2005 yılında yayınlanan TNT çalışması stabil koroner arter hastalarında yoğun lipid düşürücü tedavinin yararını göstermeyi hedeflemiştir (15). Çalışma koroner arter hastalığı olan ve bazal LDL kolesterol seviyeleri 130 mg/dL altında olan 10001 hastayı 10 mg/gün ve 80 mg/gün atorvastatine randomize etmiş. Yaklaşık 5 yıllık takip sonrasında 80 mg/gün atorvastatin alan grupta KAH nedeniyle ölüm, ölümcül olmayan MI, kardiyak aresten sonra resusitasyon veya ölümcül ve ölümcül olmayan inmeden oluşan birincil birleşik sonlanım noktasında %22 göreceli risk azalması görülmüş. Şaşırtıcı şekilde iki grup arasında myalji ve rabdomyoliz oranları benzer bulunmuş (15).

Kolesterol Tedavisinde Kullanılan İlaç Tedavileri

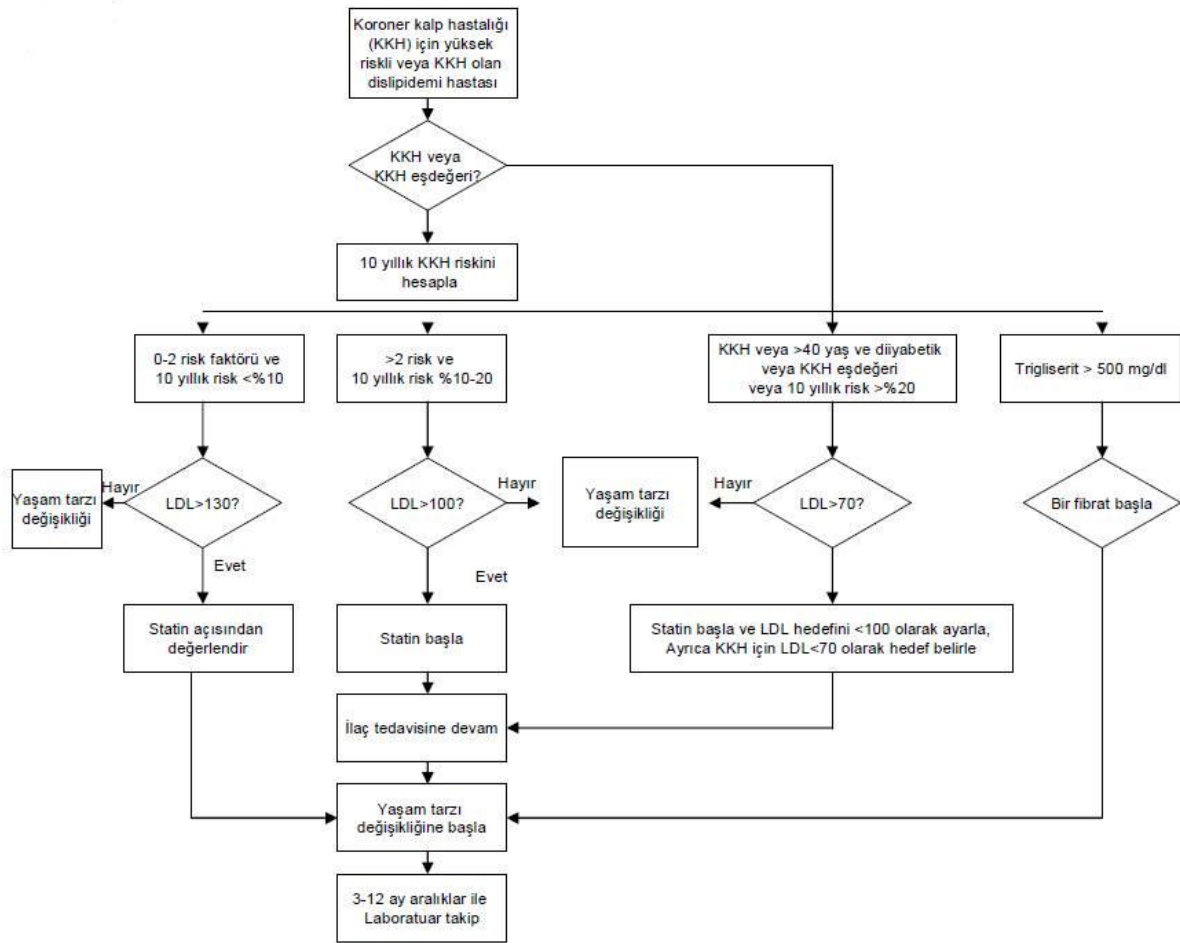
Statinler LDL kolesterol seviyesini azaltmak için ilk seçenek olup hastalara risk skorlaması yapılarak endikasyon dâhilinde tedavi uygulanmalıdır. Mevcut olan yedi adet statin vardır: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin ve pitavastatin. Statinlerin trigliserid seviyelerini azaltmak ve HDL kolesterol seviyelerini arttırmak gibi özellikleride vardır. Primer ve sekonder koruma amacıyla statin kullanımını destekleyen bir çok klinik çalışma mevcuttur (15-21). Statinler dışında lipid azaltıcı tedavi amacıyla kullanılmakta olan niacin, gemfibrozil, fenofibrate, ezetimibe, safra asid reçineleri gibi tedavi seçenekleri de mevcuttur.

2005 yılında Lancet' te yayınlanan bir metanalize göre LDL kolesterol seviyesindeki her 1 mmol/L (39 mg/ dL) LDL azalmasıyla tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı %12 azalma gösterilmiştir (22). Koroner nedenli mortalitede %19 azalma, MI, koroner revaskularizasyon ve inmede %21 azalma görülmüş. Statinlerin kullanımının ilk yılında faydası görülmüş ve sonraki yıllarda daha da artmış. Statinler ayrıca anlamlı derecede kanser artışı olmadan tedavi kullanımında güvenli görülmüştür.

Ayrıca dislipidemilere genel yaklaşım şekil 1'de gösterilmektedir (Lipid management in adults 12. baskısından uyarlanmıştır).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Hiperlipidemi tedavisinde agresif tedavi önerilmekle birlikte bir çok medikasyon önümüzde seçenek olarak gözüküyor olsa da yaşam tarzı değişiklikleri hiperlipidemi tedavisinde köşe taşı oluşturur. Yaşam tarzı değişikliklerini aerobik egzersiz, kilo yönetimi, sigara bırakılması, alkol tüketiminin azaltılması, sitostanol esterlerinden oluşan besin destekleri, bitkisel yağlardan oluşan diyetler içermektedir. Fazla kiloları olan hastalar kilo verilmesi ve daha az kalori alması yönünde cearelendirilmelidir. Hedef LDL değerlerine ulaşmak için hastalara diyet ve egzersiz programı önerilmelidir. Doymuş yağlar ve trans yağlardan fakir, lifli gıdalardan zengin diyetler önerilmekle birlikte E vitamini desteği önerilmektedir. Bu hastalarda diyetle günlük iki gram bitkisel sterollerde önerilmektedir (23).



KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [online]. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/inex.html>
2. Murray CJL, Lopez AD Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study Lancet 1997; 349: 1498-1504.
3. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW Walker M. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. European Heart Journal 2003; 24: 1719-26.
4. World Health Organization. Reducing risks, promoting healthy life. The world health report 2002.
5. World Health Organization: Gaining Health: The European Strategy for the Prevention and Control of non-communicable diseases. WHO Regional Committee for Europe www.euro.who.int/Document/RC56/edoc08.
6. De Backer G; EUROASPIRE II Study Group. Evidence-based goals versus achievement in clinical practice in secondary prevention of coronary heart disease: findings in EUROASPIRE II. Atheroscler Suppl. 2002; 13-6;16-7.
7. De Sutter J, De Bacquer D, Kotseva K, Sans S, Pyöralä K, Wood D, De Backer G; EUROASPIRE II Study Group. Screening of family members of patients with premature coronary heart disease; results from the EUROASPIRE II family survey. Eur Heart J. 2003; 24: 249-57.
8. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2003; 10(4):S1-S10.
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
10. Van Ganse E, Laforest L, Alemao E, Davies G, Gutkin S, Yin D. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. Curr Med Res Opin. 2005; 21: 1389-99.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of

- Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-39.
12. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003; 24 :1601-10.
13. Pineda J, Marín F, Marco P, Roldán V, Valencia J, Ruiz-Nodar JM, Romero DH, Sogorb F, Lip GY. The prognostic value of biomarkers after a premature myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2010; 143: 249-54.
14. Streja L, Packard CJ, Shepherd J, Cobbe S, Ford I; WOSCOPS Group. Factors affecting low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol response to pravastatin in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Am J Cardiol*. 2002; 90: 731-6.
15. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) Study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1220-1226.
16. Ford I, Blauw GJ, Murphy MB, Shepherd J, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, Jukema JW, Hyland M, Gaw A, Laguna AM, Perry IJ, Macfarlane P, Norrie J, Meinders AE, Sweeney BJ, Packard CJ, Westendorp RG, Twomey C, Stott DJ; The PROSPER Study Group. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER): Screening Experience and Baseline Characteristics. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2002; 20; 8.
17. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, Collier D, Hughes AD, Stanton A, Thom S, Thurston H; CAFE and ASCOT Investigators. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation*. 2009; 119:53-61.
18. Spaulding C, Weber S. Scandinavian simvastatin study (4S). *Lancet*. 1994; 344:8939-8940.
19. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moyé LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation*. 1999; 19: 216-23.
20. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation*. 1998; 97: 1784-90.
21. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 2326-31.
22. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 8: 366(9493):1267-78.
23. Hockley T, Pollard S, Smedley M. Lifestyle and risk factor management and the use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II. *European Heart Journal* 2001; 22: 554-572.

