

Diabetes Mellitus'ta Hiperlipidemi ve Hipertansiyon Tedavi İlkeleri

Treatment Principles for Hypertension and Hyperlipidaemia in Patients with Diabetes Mellitus

Öz

Tip 1 ve Tip 2 Diabet Mellitus (DM) hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbidite diyabet olmayan hasta grubuna oranla 2-4 kat oranında artış gösterir. Diyabetik hastalarda erken evrede hipertansiyon tedavisi kardiyovasküler hastalığı önlemek, renal hastalık progresyonunu ve diyabetik retinopatiyi engellemek amacıyla çok önemlidir. Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada diyabet ' koroner risk eşdeğeri' olarak tanımlanmıştır. Diyabet hastalarında daha yüksek oranda bulunan küçük ve yoğun dansiteli LDL partikülleri koroner arter hastalığı gelişimi açısından daha yüksek riske sahiptir. Diyabet aynı zamanda sigara, hiperkolesterolemi gibi diğer bağımsız risk faktörlerinin etkisini artırmaktadır. Bütün bunlar göz önüne alındığında diyabetik hastalardaki hipertansiyon ve hiperlipidemi tedavisi kılavuzlar eşliğinde erken dönemde başlamalı ve sıkı takip edilmelidir.

Abstract

Cardiovascular mortality and morbidity has been found to be 2 to 4 fold increased among Type 1 and Type 2 diabetic patients compared with non-diabetic population. Treatment of hypertension in early period of disease is very important to prevent the patients from cardiovascular events, the progression of renal disease and diabetic retinopathy. In recent years diabetes has been defined as "coronary risk equivalent" in various studies. Small and low-density LDL particles which are more found in diabetic patients have much more risk in improving coronary artery diseases. Diabetes also increases the affect of independent risk factors like smoking and hyperlipidaemia. Considering all these data, the treatment of hypertension and hyperlipidaemia in diabetic patients should begin earlier in in the light of guidelines and should be followed strictly.

Giriş ve Patogenez

Tip 1 ve Tip 2 Diabet Mellitus (DM) hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbidite diyabet olmayan hasta grubuna oranla 2-4 kat oranında artış gösterir. Hipertansiyon (HT) varlığında ise bu artış daha da fazladır. Hipertansiyon ve DM birlikteliği diyabetik nefropati, retinopati, sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik kalp yetersizliği gibi diyabete bağlı komplikasyonların gelişimini hızlandırır, non-diyabetik popülasyona oranla inme, kardiyovasküler nedenli mortalitede iki katı kadar risk artışına neden olmaktadır (1). Diyabetik hastalarda erken evrede hipertansiyon tedavisi kardiyovasküler hastalığı önlemek, renal hastalık progresyonunu ve diyabetik retinopatiyi engellemek amacıyla çok önemlidir (2,3).

Dr. Fatma Ela KESKİN

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma hastanesi, Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma hastanesi, Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma, İstanbul

Tel/phone: +90 212 945 30 00

E-mail: elatemeloglu@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi

Keywords:

diabetes, hypertension, hyperlipidaemia

Geliş Tarihi - Received
26/02/2017

Kabul Tarihi - Accepted
23/03/2017

Diabet mellitus'ta ortaya çıkan hipertansiyonun patogenezinin pek çok faktör etkili bulunmuştur. Albuminüri artışı ile beraber HT prevalansı arasında da yakın bir ilişki bulunmaktadır. İlimli bir albuminüri başlangıcı ile beraber veya birkaç yıl içerisinde kan basıncı düzeyleri tipik olarak yükselmeye başlar ve böbrek yetersizliği gelişimi ile beraber kan basıncı progresif olarak artışa geçer (2). Progresif diyabetik nefropatili Tip 1 DM li hastalarda HT insidansı %75-85'lere yükselmekte iken Tip 2 DM hastalarındaki veriler farklılık göstermektedir. Üç bin beşyüz yeni tanı tip 2 DM'li hastadan oluşan bir seride hastaların %39'unda HT'nun yeni tespit edilmiş olduğu ve bu hastaların yaklaşık yarısında kan basıncındaki artışın ilimli albuminürinin başlangıcından önce başladığı gösterilmiştir (4,5,6).

Diyabetli hastalarda HT patogenezinde diyabetik nefropati gelişimine ek olarak hiperinsulinemi, extraselüler sıvı volümünde genişleme ve arter sertliğindeki artış da rol oynamaktadır. Hiperinsulinemi obesite ile HT arasındaki ilişkiyi de açıklayabilmektedir. İnsülin sempatik aktivitede artışa neden olup renal sodyum retansiyonunu desteklemektedir. Glikoz yükünün artışı ile beraber fazla süzülen glukoz proximal tübülde sodyum-glukoz ko-transporter aracılığı ile emilime uğramaktadır (4,6). Fakat glukoz yükü ilimli düzeyi aştığında buna paralel olarak sodyum emilimi de artmakta ve bunun sonucunda artan tuz yükü kan basıncında artışa neden olmaktadır. Artan protein glikolizasyonu sonucunda diyabet hastalarında arter sertliğinde artış meydana geldiği düşünülmektedir. Bu uzun dönemde ateroskleroz oluşumuna ve sistolik tansiyonda artışa katkıda bulunmakla beraber artan mortalite riskine de neden olmaktadır (6).

Tedavi

Hedef Kan Basıncı

Önceki kılavuzlar çok daha sıkı kan basıncı kontrolü önerirken yeni kılavuzlar diyabetik hastalardaki hedef kan basıncını 140/90 mmHg olarak önermişlerdir (11).

"American Heart Association" ve "American Diabetes Association" 2007 kılavuzlarında yer aldığı gibi sistolik kan basıncı 130 ile 139 mmHg arasında olan veya diyastolik kan basıncı 80 ile 89 mmHg arasında olan hastalarda başlangıç tedavisi non farmakolojik metodlarla yapılmalıdır (7). Başlangıç tedavisinde kilo verme, taze sebze-meyve tüketimini artırılması, yağsız diyet ürünleri kullanımı gibi non-farmakolojik metodlar yer almalıdır. Beraberinde egzersiz yapılması, tuz tüketiminin kısıtlanması, sigara ve fazla alkol tüketiminden kaçınılması gibi hayat tarzı değişiklikleri yapılmalıdır. Tuz kısıtlanmasından bağımsız olarak 1 kg kilo kaybı ortalama arteriyel basınçta yaklaşık 1 mmHg düşüğe neden olmaktadır. Günlük 2-4 gr kadar sodyum alımının azaltılması sistolik kan basıncında 5 mmHg, diyastolik basınç-

ta ise 2-3 mmHg düşüğe neden olmaktadır. Hedef kan basıncı düzeylerine üç ay içerisinde ulaşılmadığı takdirde farmakolojik ajanlar ile tedavi başlanmalıdır. Yoğun kan basıncı düşüşünü hedefleyen ve uzun dönem sonuçlarını araştıran ACCORD BP, ABCD ve HOT çalışmalarının meta-analizinde diyabetik hastalardaki yoğun kan basıncı düşüşünün stroke insidansını (%2,0'e karşı %3,1) belirgin düzeyde düşürdüğü fakat yine aynı çalışmalarda bu tedavinin miyokard infarktüsü (%7,9'a karşı %8,5) ve mortalite riskini (%5,5'e karşı %6,3) aynı düzeyde düşürmediği gösterilmiştir (8,9). SANDS çalışmasında ise 3 yıllık takip sonucunda agresif tedavi alan ve almayan iki grup arasında klinik kardiyovasküler olay sıklığı açısından anlamlı fark tespit edilemedi (10).

Bütün bu çalışmaların ışığında diyabetik hipertansif hastalarda aşağıdaki yaklaşımların planlanması amaçlanmıştır (8,9,10,11).

- Bütün diyabetik hipertansif hastalarda hedef kan basıncı değeri 140/90 mmHg'nin altı olmalıdır.
- Herhangi bir yan etki oluşumuna neden olmaksızın sistolik kan basıncını 130-135 mmHg'nin altına (tercihen ≤ 130 mmHg) düşürmek için girişimde bulunulması önerilmiştir.
- Diyabetik nefropatili ve proteinüri (500 mg/gün ve üstü) olan hastalarda hedef kan basıncı düzeyi 130/80 mmHg'nin altında olmalıdır. İlimli albuminüri olan (mikroalbuminüri) proteinüri olmayan diyabetik hastalara benzer şekilde tedavi edilmelidir.
- ACCORD BP çalışmasının kriterlerine uyan hastalardaki (kardiyovasküler hastalığı olan tip 2 diyabetik hastalar ve ya en az iki kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olanlar) sistolik kan basıncı düzeylerini 120 mmHg altında tutmak için alınan risk ve sorumluluğun (daha fazla yan etki, daha çok hasta viziti ve daha çok maliyet) inme gelişimindeki minimal düşüğe göre çok geniş olduğu sonucuna varılmıştır. Bütün bunlara rağmen böyle bir hedefin agresif antihipertansif tedaviyi kabul edecek yüksek motive hastalarda uygulanması düşünülmelidir.

Antihipertansif İlaç Seçimi

Antihipertansif ilaç seçimi ajanın aşağıdaki kriterleri sağlamasına göre seçilmelidir;

1. Mortaliteden koruma
2. Miyokard infarktüsü, inme ve kalp yetersizliği gibi advers kardiyovasküler olaylardan koruma
3. Renal hastalık oluşumunu engelleme

Tiyazid Diüretikleri

Diyet tuz kısıtlaması ve düşük doz tiyazid diüretikleri alta yatan volüm ekspansiyonuna yatkınlığı tersine çevirerek

diyabetik hipertansif hastalarda etkili olmaktadır (12). Ek olarak, orta düzey sıvı kaybı anjiyotensin inhibitörlerinin antihipertansif etkisini artırmaktadır. Diyabetik hastalarda yüksek doz diüretiklerin neden olduğu metabolik komplikasyonlar ve artmış kardiyovasküler risk endişeye neden olmaktadır. Ancak ALLHAT ve diğer bazı çalışmalarda gösterildiği üzere düşük doz (12,5 - 25 mg/gün hidroklorotiyazid ve ya klortalidon) tiyazidlerin neden olduğu kan glukoz düzeyi yüksekliği çok düşük miktarlarda tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak tiyazid tedavisinin neden olduğu potasyum düşüklüğü ve trigliserid ile ürik asit düzeylerinin yüksekliği düşük doz tiyazid tedavisi ile yüksek doz tedaviye oranla çok daha az meydana gelmektedir (13).

Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) İnhibitörleri

Diyabetik antihipertansif hastalarda antihipertansif tedavide ACE inhibitörü kullanmanın pek çok avantajı bulunmaktadır (14).

- Monoterapide hiçbir ilacın etkili olamadığı kadar etkin bir şekilde kan basıncını düşürürler.
- Öksürük ve böbrek yetersizliği gibi yatkınlığı olan hastalarda serum potasyum düzeylerinde yükselme dışında spesifik bir toksisite bulunmamaktadır.
- Lipid metabolizması üzerine herhangi bir advers etkisi bulunmamaktadır.
- İnsüline yanıtı artırarak plazma glukoz düşüşüne yardımcı olabilirler. Üç aydır stabil seyreden 130 tip 2 diyabet hastası ile yapılan bir çalışmada dört ay boyunca insülin dozu değiştirilmeden, diyet ve kilo kaybı olmadan sadece kaptopril verilerek HbA1c düzeylerinin %8,6'dan %6,5 seviyesine indiği tespit edildi.
- Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda mikroalbuminüri gelişimine ve makroalbumürinin artışına karşı koruyucu olmaktadır. Böylelikle Tip 1 ve Tip 2 diyabetin diyabetik nefropati gelişiminde primer korumada rol oynamaktadırlar.
- Retinopati gelişimini yavaşlatmaktadır (14,15).

Anjiyotensin yararları olduğu konusunda ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ile yapılan çalışmalar sonucunda uzmanlar bu ajanların mükemmel kardiyovasküler yararları olduğu konusunda karara vardılar. Ancak elde edilen veriler bu yararın spesifik ilaç ya da ilaç grubu kullanımından ziyade başarılı kan basıncı regülasyonu ile bağlantılı olduğu kanısını doğrulamaktadır (16).

ACE inhibitörlerinin normal glisemik kontrole sahip hastalarda nadir görülen bir yan etkisi de hipoglisemidir.

Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) ACE inhibitörleri ile benzer yararlarla sahiptir. İki büyük çalışma olan İr-

besartan Diyabetik Nefropati Çalışması (IDNT) ve RENAAL çalışmasında ARB'lerin tip 2 diyabete bağlı gelişen diyabetik nefropatiyi önlemedeki yararları ortaya konmuştur (17,18). DETAIL çalışmasında normoalbuminürik ve ya mikroalbuminürik Tip 2 diyabetli hastalarda ACE inhibitörleri en az ARB'ler kadar etkili bulunmuştur (19).

IDNT ve RENAAL çalışmalarında ARB kullanan hastaların kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarında ve kardiyovasküler mortalitede azalma tespit edilmesine rağmen bu iki çalışmada kardiyovasküler yararı gösterme açısından yeterli süre ve güce sahip bulunmadı (18,19).

Bir ARB olan losartan ve bir beta blokerin karşılaştırıldığı LIFE çalışmasında ise kardiyovasküler mortalite ve morbiditede belirgin azalma tespit edildi. LIFE çalışmasını takiben açıklanan iki raporda losartana bağlı elde edilen en yararlı sonuç, kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofindeki (LVH) ekokardiyografik ve elektrokardiyografik olarak anlamlı gerilemedir (20).

ONTARGET çalışmasının bir subgroup analizinde telmisartan ile ramipril arasında yapılan karşılaştırmada primer sonlanım noktası olan kardiyovasküler olaylara bağlı ölümdede iki grup arasında fark tespit edilemedi (21).

ACE İnhibitörü ile Beraber ARB

ONTARGET çalışmasının sub grup analizinde 6365 diyabetik hastada ramipril, telmisartan ve kombinasyon tedavisi karşılaştırıldı. Primer sonlanım noktaları olan kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm, miyokard infarktüsü, stroke, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış oranları açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi. Ancak kohort çalışmasında iki ilacı beraber kullanan hastalarda ramiprili tek başına kullananlara oranla yan etki insidansının arttığı tespit edilmiştir.

ONTARGET'de elde edilen verilere dayanılarak ACE inhibitörü ve ARB kombinasyonu birlikteliği önerilmektedir (21).

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Non-dihidropidin grubu kalsiyum kanal blokerleri (diltizem ve verapamil) için etkinlik ve lipid ile karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkileri açısından benzer düşünceler olsa da başlangıç tedavisinde ACE inhibitörleri diyabetik nefropatiyi önlemedeki verapamile olan üstün etkileri nedeniyle ilk sırada tercih edilmektedir (17, 19).

İki majör hipertansiyon çalışmasında da, HOT ve Syst-Eur, ortaya konulduğu gibi uzun etkili dihidropidin grubu kalsiyum kanal blokerlerinde zararlı bir etki kanıtı gösterilmemiştir. Sadece klortalidon ile karşılaştırıldığında non diyabetik hasta grubunda artmış kalp yetersizliği tespit edilmiştir (2,9).

Kalsiyum kanal blokerlerinin kombinasyon tedavisindeki yeri daha önemli bir konudur. ACE inhibitörleri ile be-

raber kullanıldığında amlodipinin kardiyovaskuler olayları önlemedeki etkisi düşük doz hidroklorotiyazid kombinasyonuna oranla daha yüksektir.

Beta Blokerler

Beta blokerlerin hipoglisemi semptomlarını maskeleyen, periferik arter hastalığını alevlendirme gibi etkileri konusunda kaygılar olmasına rağmen diyabetik hastalarda hipertansiyon tedavisinde etkindirler. UKPDS de Atenolol kan basıncını düşürmede ve mikrovaskuler komplikasyonları önlemede kaptopril kadar etkili bulunmuştur (22).

Karvedilol kalp yetersizliğinde sağkalımı artıran non selektif beta ve alfa adrenerjik antagonisttir ve diyabetik hipertansif hastalarda diğer beta blokerlerle karşılaştırıldığında belirgin avantajları bulunmaktadır.

GEMINI çalışmasında karvedilol ile metoprolol, hidroklorotiyazid ve bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri karşılaştırılmış ve beş aylık izlem sonucunda; HbA1c düzeyleri ve insülin sensitivitesi açısından metoprolol ile aralarında hiçbir fark tespit edilememiştir. Metoprolol alan hastaların çok az bir kısmında bazalde olmayan mikroalbuminüride artış tespit edilmiştir. Hataların %16'sında albumin atılımında nispi azalma saptanmıştır (23).

Metoprolol ile glisemik kontroldeki ılımlı kötüleşme diğer betablokerlerle de tespit edilmiştir. Aynı zamanda beta blokerler non diyabetik hastalarda yeni diyabet gelişiminde artışa neden olmaktadır. "The Atherosclerosis Risk In Communities Study" (ARIC) çalışmasında beta-blokerlerin bu etkisi ortaya konmuştur (24).

Alfa Blokerler

Kan basıncını düşürmedeki etkileri ACE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokleri kadar iyi olmamasına rağmen ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri nedeniyle periferik etkili alfa blokerler (doxazosin gibi) primer tedavide çok yaygın kullanılmazlar.

Alfa blokerler hipertansiyonun primer tedavisinde kullanılmamalıdır. Sadece özellikle yaşlı ve prostatizm semptomları olan erkeklerde tedaviye ekleme yapılması gereken durumlarda kullanımları yararlı olabilir (13,24).

Tedavinin Özeti

- Diyabetik hipertansif hastalarda antihipertansif ilaç seçimi advers kardiyovaskuler olayları önleme ve renal hastalık gelişimini yavaşlatma yeteneğine göre yapılmalıdır.
- Çalışmalarda retinopati gelişimi üzerine hiçbir ajanın diğerine üstünlüğü saptanamadığı için ilaç seçiminde retinopati baz alınmamıştır.

- ALLHAT çalışmasında düşük doz klortalidon ile amlodipin ve lizinopril karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda belirgin olarak yeni kalp yetersizliği gelişim oranlarında düşüş tespit edilmiştir (13).
- ACCOMPLISH çalışmasında kardiyovasküler korumada ACE inhibitörü ile amlodipin kombinasyonu ACE inhibitörü ve düşük doz hidroklorotiyazid kombinasyonundan daha etkili bulunmuştur (24).
- Tip 1 ve tip 2 diyabete bağlı nefropati gelişimini önlemede ACE inhibitörleri ve ARB'lerin koruyucu olduğu tespit edilmiştir. Mikroalbuminüri veya makroalbuminüri olan hipertansif diyabetik hastalarda ACE inhibitörü ve ARB'ler renal hastalığa gidişi engellemek için başlangıç tedavisinde tercih edilmelidir. Pek çok otör proteinüri olmayan hipertansif diyabetik hastalarda da başlangıç tedavisinde ACE inhibitörü ve ARB'leri tercih etmektedir. Albuminüri olan Tip 1 diyabetik hipertansif hastalarda da beklenmedik bir şekilde böyledir.

Kan basıncı yükseklikleri hedefin biraz üzerindeki hipertansif diyabetik hastalarda monoterapi ile hedef kan basıncı düzeylerine ulaşılabilir. Ama pek çok hastada kombinasyon tedavisi gerekmektedir. Kombinasyon tedavisinde ACCOMPLISH çalışmasına göre önerilen bir ACE inhibitörüne uzun etkili bir dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokleri ve ya ARB eklenmesidir. Kan basıncı hedef düzeylere ulaşamazsa başka ajanlar tedaviye eklenebilir. Eğer tedaviye bir beta bloker eklenecekse tercih glisemik kontrol üzerindeki yararlı etkileri ve metoprolole göre albuminüride daha az oranda yükselmeye neden olması nedeniyle karvedilol olmalıdır. Kalp yetersizliği ve renal yetersizliği olan hastalarda tedaviye bir loop diüretik eklenmesi yararlı olur (13,14,15,16).

Antihipertansif ilaçlar genellikle kombinasyon tedavisi ile %80 hastada kan basıncı düzeylerini 140/90 mmHg'nın altına düşürebilirler. Ancak 130/80 mmHg'nın altında kan basıncı hedeflerinin sağlandığına dair yeterli data bulunmamaktadır.

Diabetes Mellitus'ta Hiperlipidemi Tedavi İlkeleri

Giriş ve Epidemiyoloji

Dislipidemi, Diabetes Mellitus(DM) hastalarındaki kardiyovaskuler hastalıkların majör nedenlerinden biridir. Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada diyabet ' koroner risk eşdeğeri olarak tanımlanmıştır. Tip 2 Diyabette ortaya çıkan lipoprotein metabolizma bozuklukları diyabetik dislipidemi olarak tanımlanır. Diyabetik dislipideminin karakteristik özellikleri yüksek plazma trigliserid düzeyi, düşük HDL konsantrasyonu, düşük dansiteli LDL partiküllerinin artmış konsantrasyonundan oluşmaktadır. Diyabet hastalarında daha yüksek oranda bulunan küçük ve yoğun dansite

teli LDL partikülleri koroner arter hastalığı gelişimi açısından daha yüksek riske sahiptir (26).

Epidemiyolojik çalışmalar diyabeti kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamaktadır. Diyabet aynı zamanda sigara, hiperkolesterolemi gibi diğer bağımsız risk faktörlerinin etkisini artırmaktadır. Non-diyabetik popülasyona oranla koroner olaya bağlı gelişen mortalite diyabetik popülasyonda belirgin derecede yüksektir.

Tip 2 Diyabette en sık rastlanan dislipidemi paterni trigliserid yüksekliği ve HDL yüksekliğidir. Tip2 DM de modifiye LDL aterogenezde artışa neden olmaktadır. Bu hastalarda tipik olarak LDL kolesterol düzeyi belirgin olarak yüksek olmasa bile aterogenez riskini daha çok artıran küçük ve yoğun partiküllü LDL daha yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (26).

Bütün diyabetik hastaların yıllık olarak lipid profilleri istenmeli ve eğer normal ise her iki yılda bir ölçümler tekrar edilmelidir. Diyabeti olan çocuklarda NCEP önerisi ile lipoprotein ölçümlerine 2 yaşından sonra başlanmalıdır.

Önerilen Tedavi Hedefleri

LDL kolesterol yüksekliği için takip edilen tedavi önerileri genellikle NCEP ve American Diabetes Association (ADA) konsensus toplantıları sonucunda alınan kararlara uygun olarak ortaya çıkmaktadır. 2001 yılında NCEP, "The Adult Treatment Panel III" (ATP III) de kolesterol yönetimi ile ilgili kanıta dayalı bir kılavuz geliştirmiştir (27). ATP III ün yayınlanması ile beraber statin tedavisi ve klinik sonuçları ile ilgili 5 majör klinik çalışma yayınlanmıştır. ADA arzu edilen kolesterol düzeylerini sırasıyla;

- LDL-K<100 mg/dl,
- HDL-K>40 mg/dl erkekte,
- >50 mg/dl kadında,
- Trigliserid<150 mg/dl olacak şekilde belirlendi.

NCEP kılavuzundaki primer tedavi hedefi LDL-K düzeyinin<100 mg/dl olmasıdır. Koroner kalp hastalığı olanlarda farmakolojik tedavi başlamak için belirlenen LDL-K düzeyi >100 mg/dl iken koroner kalp hastalığı olmayanlarda ise >130 mg/dl. Ancak 2005 önerileri statin tedavisini LDL-K düzeyini bazal LDL-K kolesterol düzeylerinin %30 'u olacak şekilde ayarlanması şeklinde uygun görüldü (27).

ATP III algoritmasına göre, insanlar 3 risk kategorisine ayrıldılar (Tablo1 ve 2):

- (1) Koroner Arter Hastalığı(KAH) ve KAH eşdeğeri
- (2) İki ve ya üstü risk faktörü
- (3) 0 - 1 risk faktörü

KAH eşdeğerleri; aterosklerotik hastalıkların koroner olmayan formları, diyabet ve ikiden fazla risk faktörü olup 10 yıllık KAH riski >20% olanlardır. KAH olanlar ve KAH risk

eşdeğerleri yüksek riskli olarak adlandırılır. Yüksek riskli grupta LDL-K tedavi hedefi LDL-K düzeyini <100 mg/dl altında tutmaktır. LDL-K düzeyleri ≥100 mg/dl üzerinde olan bütün yüksek riskli hastalarda başlangıç tedavisinde olarak diyet tedavisi planlanmalıdır. Eğer LDL-K 130 mg/dl ise o zaman LDL-K düşürücü ilaç tedavisi diyet tedavisiyle beraber başlanmalıdır. LDL-K düzeyleri 100 ile 129 mg/dl arasında ise ilaç tedavisi başlanması gerekmektedir (28).

Güncel NCEP ATP III önerileri (NCEP, 2002)

- 1) Yüksek riskli hastalarda önerilen hedef LDL-K düzeyi <100 mg/dl, fakat hasta çok yüksek riskli grupta ise LDL-C düzeyi <70 mg/dl düzeyleri kanıta dayalı klinik çalışmaların önerileriyle terapötik hedef olarak tercih edilebilir.
- 2) ATP III trigliserid düzeyleri yüksek olan hastalarda (>200 mg/dl) non-HDL kolesterol (VLDL, LDL)adı altında yeni bir hedef belirlemiştir. Non-HDL kolesterol düzeyi hedefi 30 mg/dl 'dir (27).
- 3) HDL kolesterol yükselmesinin potansiyel yararları tedavide hayli ilgi uyandırmış ise de kontrollü çalışmalar HDL kolesterolün ne kadar yükseltileceği hakkında yeterli hedefler saptayamamıştır. En son yapılan lipid düşürücü ilaç çalışmaları da bu konuda yeni kanıtlar temin edememiştir.

Klinik yaklaşımda tedavi edici yaşam tarzı değişiklikleri en temel modalitedir. Bu tedavi 3 temel yaklaşım üzerine odaklanır: diyet, egzersiz ve kilo kaybı. Diyet modifikasyonu ile elde edilecek lipid düzeyi değişiklikleri hastanın genetik kökeni ve lipid profiline göre değişmektedir. Diyet önerileri NCEP ikinci basamak diyeti olarak da bilinen tedavi; sature yağ alımını total kalorinin <7% si kadar, çoklu doymamış yağ tüketimi total kalorinin %10'u kadar, tekli doymamış yağ tüketimi %20 kadar, ve protein alımı total kalorinin %20'si kadar olmasına dayanır. Kolesterol alımı <200 mg/gün olacak şekilde azaltılmalıdır. Ciddi hipertrigliseridemi mevcut ise trigliserid düzeyleri <11.3 mmol/l olana kadar tam yağsız diyetle geçilmelidir. Sonrasında idame tedavide yağ tüketimi total kalorinin %10'u olacak şekilde ayarlanmalıdır. Trigliserid düzeylerini düşürmek için omega 3 yağları kullanımı iyi bir şekilde yerleşmiştir. Ancak klinik çalışmalarda purifiye omega 3 yağ asidi kullanımı ile çok anlamlı değişimler saptanamamıştır. Sadece HDL kolesterolde hafif yükselmeler tespit edilmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda alınan antioksidan moleküllerden vitamin C ve E hepatositlerde ApoA-1 üretiminin azalmasına neden olmaktadır.

İlmlü düzeyde alkol kullanımı (1-2 içki ve ya 15-30 g alkol /24 saat) kardiyovasküler hastalık riskinde azalmaya neden olmaktadır. Bu etkinin plazma lipid profilinde HDL kolesterol düzeylerinde artışa neden olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Alkolün az miktarda kullanımının

Tablo 1. Diyabetik hastalarda ADA LDL-K hedefleri

Hasta profili	Diyet tedavisi	İlaç Tedavisi	
	Başlangıç Düzeyleri (mg/dl)	Başlangıç Düzeyleri (mg/dl)	LDL-K düzeyi (mg/dl)
KAH olan	>100	>100	<100
KAH olmayan	>100	>130	<100

Tablo 2. LDL kolesterol hedefleri ve Terapötik Yaşam Tarzı Değişikliği (YTD) ve Değişik Risk Kategorilerinde İlaç Tedavileri (ATP III).

Risk kategori	LDL-K hedef (mg/dl)	Başlangıç YTD (mg/dl)	İlaç Tedavisi Başlama (mg/dl)
KAHve ya KAH risk ekuvalanı (10-yıllık risk>20%)	<100	≥100	≥130 (100 - 129:ilaç tedavisi opsiyonel)
2+Risk faktörü (10-yıllık risk ≤20%)	<130	≥130	10-yıllık risk 10 - 20%: ≥130; 10-yıllık risk <10%: ≥160
0-1 Risk faktörü	<160	≥160	≥190 (160 - 189: LDL-düşürücü tedavi opsiyonel)

glukoz, insülin, trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerine etkisi olmamakla beraber fazla tüketimi halinde hiperglisemi ve hipertrigliseridemiye neden olmaktadır.

Egzersiz

İlımlı fizik aktivite kardiyovasküler yapıyı geliştirmeye katkı sağlamak, koroner kan akımını artırmak, VLDL'yi düşürmek, HDL kolesterolü artırmak, kan basıncını düşürmek, insülin rezistansını azaltmak, LDL-K'yi azalmak gibi etkileri nedeniyle önerilmektedir. Egzersizin glisemik ve lipid kontrolü üzerinde artan potansiyel yararları bulunmaktadır. ADA haftada en az 3 gün 20-45 dakika süren aerobik egzersiz önermektedir (28).

ADA lipid düşürücü tedavide bir takım öncelikler belirlenmiştir. Birinci öncelik LDL kolesterolün, ikinci öncelik ise trigliserid düzeylerinin düşürülmesidir. En son öncelik ise HDL kolesterol düzeylerinin yükseltilmesidir. 4S ve CARE çalışmalarına göre LDL kolesterol düzeylerinin statinlerle düşürülmesi birinci hedef olarak belirlendi çünkü Helsinki çalışmasında kullanılan gemfibrozile oranla statinlerin diyabetik hastalarda KAH gelişimini önlemede daha etkin olduğu ve güvenilirliğinin daha yüksek olduğu tespit edildi.

Diyabette Lipid Düşürücü Tedavi Planlama

HMG CoA redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

Bu ajanlar LDL-K de % 18-55 ve TG de %7-30 düşüşe ve HDL-K de %5 -15 artışa neden olmaktadır ve bu etkileri nedeniyle hiperlipidemi tedavisinde oldukça etkilidirler. Miyopati ve hepatik transaminaz yüksekliği dışında gastrik intoleransa da neden olurlar. Karaciğer bozukluklarında ve diğer ilaçlarla birlikte kullanırken ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Koroner olaylarda azalma, kardi-

yovasküler mortalitede, serebral strokda, PTCA/CABG gibi prosedürlerde azalma üzerine olan etkileri belirgin olarak gösterilmiştir. Bu sınıf ilaçlarda elde edilen deneyimler statinlerin diyabetik dislipidemi tedavisinde başlıca dayanak olduğunu ortaya çıkarmıştır (29).

Rozuvastatin

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile karşılaştırıldığında rozuvastatin HMG-CoA redüktaza en yüksek oranda bağlanma etkinliğine sahip olan ve dolayısıyla diğerlerine oranla kolesterol sentezini en fazla inhibe edebilen ajandır. Yarılanma ömrü 20 saat olup, diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinden çok daha fazladır. Önemli bir avantajı karaciğerde metabolize olmamasıdır. Yüzde doksan oranında safra yollarından ekskrete edilmektedir. Geri kalan kısmı ise böbreklerden metabolize olup idrarla atılmaktadır. FDA tarafından onaylanan dozu 5-40 mg/gün şeklindedir. Fakat 40 mg dozu sadece LDL kolesterol düzeyi 20 mg ile hedefe ulaşamayan hastalarda önerilmektedir (30). JUPITER çalışmasında high sensitive c-reactive protein (hsCRP) düzeyleri yüksek ve LDL-K düzeyleri düşük-normal olan sağlıklı bireylerde total stroke oranlarında %48 oranında düşüş olduğunu gösterilmiştir (31). Daha etkili olduğu gibi diğer statinlerde görülmeyen ciddi renal toksisiteye neden olabilir. Klinik çalışmalarda hayatı tehdit eden bir ilaç yan etkisi olan rabdomiyolize neden olabilecek tek statindir (32).

Safra Asidi Sekestranları

Temel etkinlikleri LDL-K de %15 - 30 düşüş, HDL-C de ise %3 -5 artışa neden olmaktadır. Bazen trigliseridde yükselmeye neden olabilirler. Gastrointestinal rahatsızlıklara ve ilaç etkileşimine neden olabilirler. Disbetalipoproteinemi ve trigliserid düzeyleri 400 mg/dl nin üzerinde olduğu durumlarda kullanımlarından sakınılmalıdır (33).

Nikotinik Asid (Niasin)

LDL-K de %5-25, trigliseridde %20-50 azalma ve HDL kolesterolde %15-35 artışa neden olmaktadır. HDL-K düzeyini artıran en güçlü araçlardan birisidir. Fakat flushing, hiperglisemi, hiperürisemi gibi bir takım kuvvetli yan etkileri bulunmaktadır. Ayrıca üst gastrointestinal sistem yakınmalarına ve hepatotoksisiteye neden olabilmektedir. Peptik ülserde, ciddi gutta ve karaciğer hastalıklarında kontraendikedir (34).

Fibrik Asidler

Trigliserid değerleri normal ise LDL kolesterol düzeylerini % 5-20 arasında düşürmektedirler. Fakat aksine trigliserid düzeyleri yüksek olduğunda artmış VLDL metabolizması nedeniyle LDL-K düzeyleri yükselebilir. Trigliserid düzeylerinde % 20-50 düşüşe neden olurken, HDL-K de %10-20 oranında artışa neden olabilirler. Dispepsi, safra taşı oluşumu ve miyopatiye neden olabilirler. Ciddi karaciğer ve renal bozukluklarda bu ajanların kullanımı kontraendikedir (35).

Ezetimib

Ezetimib selektif bir kolesterol absorpsiyon inhibitörü. Diyetle alınan kolesterolün emiliminde rol alan ve intestinal villuslardan salınan bir kilit proteinin sentezini engeller. Tek başına serum LDL-K de düşüşe neden olduğu gösterilmiş bununla beraber bir statin ile beraber kullanıldığında ise sinerjistik etki oluşturmaktadır. Ezetimib 10 mg ile 10 mg statinin beraber kullanımı tek başına 40 mg atorvastatin ve ya 80 mg simvastatin ile eşit etkinliktedir. Total kolesterol ve LDL-K de 10 mg ile yeterli düşüşü sağlamaktadır. Statin tedavisi ile kombine edildiğinde karaciğer ve kas dokusunda neden olduğu yan etkiler değişmemektedir (36).

Omega 3 Yağ Asidleri

Sadece diğer tedavilerle düşürülemeyen ciddi hipertrigliseridemide ve/veya şilomikronemide kullanımları önerilen omega-3 yağ asidlerini içeren balık yağı preparatları diyabetli hastalarda trigliserid düzeylerini düşürmekte faydalı bulunmuştur (37).

Kolesterol Ester Transfer Proteinini İnhibitörleri (CEPT)

Dislipidemiye yaklaşımda Tip 2 diyabetik hastalarda artmış ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülen CEPT düzeylerinin yüksekliğinin CEPT inhibisyonu ile azaltılması yeni gelişen bir tedavidir. İki CEPT inhibitörü olan JTT-705 ve Torcetrapib henüz gelişim aşamasında olup monoterapi ve kombinasyon tedavisi için çelişen sonuçlar mevcuttur (38).

Rimonabant

Kannabinoid reseptör blokleri olan ajan belirgin kilo kaybı ve bel çevresinde azalmaya neden olmaktadır. Diyabeti olan veya olmayan obez hastalarda dislipidemiye engellemekte kullanılabilir. Trigliseridleri azaltma ve HDL kolesterolü artırma etkisi vardır (39). Antiobezite ajanı olan bu ilaç yan etkileri nedeniyle kullanımda değildir.

Diğer Antidiyabetik Ajanların Lipid Düşürücü Etkileri

İnsulin tedavisi kendi başına adipozitler ve karaciğerdeki direkt etkisiyle trigliserid düzeylerinde düşüşe neden olurken HDL kolesterol üzerine minimal etkisi mevcuttur. (40). Glukagon like peptid 1 analogu olan Exenatid muhtemel kilo kaybı oluşturan etkisi ile indirekt olarak HDL-K düzeylerinde yükselme ve LDL-K düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarında metformin kullanan hastaların lipid profillerine etkisi üzerine en son yapılan 41 randomize kontrollü klinik çalışmada elde edilen sonuçlara göre metforminin trigliserid ve LDL-K üzerine gerçek bir etkisi olmadığı ve LDL-K düzeylerinde düşüşe neden olmadığı gösterildi (41). Plasebo ile karşılaştırıldığında Pioglitazonların trigliserid düzeylerinde düşüş, HDL-K düzeylerinde yükselmeye neden olduğu tespit edilmiştir (42).

Kombinasyon Tedavisi

Monoterapi lipid profilini normale getirmek için her zaman yeterli olmamaktadır. Halihazırda kombinasyon tedavisinin kardiyovasküler hastalığı monoterapiden daha yüksek oranda engellediğine dair randomize kontrollü klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Kombinasyon tedavisi özellikle tekli ilaç tedavisi ile hedef düzeylere ulaşamayan hastalarda tercih edilmelidir. Tek başına statin dozu artırılarak LDL kolesterol düzeylerinde %5-10 arasında ek düşüş sağlanırken kombinasyon tedavisine farklı bir metabolizma ile etki eden bir ajan eklendiğinde LDL-K de %20-25 düşüş elde edilebilir (26). Diyabetik dislipidemide genellikle hastalarda yüksek LDL-K, düşük HDL-K ve yüksek trigliserid gibi kombine lipid profil bozuklukları eşlik eder. Böyle hastalarda daha çok LDL-K düşmeye neden olan statin tedavisi yanına yüksek trigliserid düzeylerine sahip olanlarda bir fibrat ve düşük HDL-K düzeyleri olanlarda niasin eklenmesi uygun bir kombinasyon olabilir. Kombinasyon tedavisinin bir başka yararı ise ilaç dozu artırılarak oluşacak yan etki oluşumunu farklı ilaçların minimum dozlarını beraber kullanarak önleyebilmektir.

Kombinasyon tedavisi oluşturulurken statin tedavisine fibrat ya da niasin eklenmesinin miyozit riskini artıracak şekilde tutulmalıdır. Kombinasyon tedavisinde fibratlardan gemfibrozil kullanıldığında bu risk daha da yüksektir. Fe-

nofibrat-statin kombinasyonu ile 10 kat arttığı bildirilen rabdomyoliz riski gemfibrozil-statin kombinasyonu ile 100 kat artmaktadır. Kombinasyon tedavisinde fenofibrat bu nedenle gemfibrozilden daha çok önerilmektedir. Sadece fenofibratlar kreatinin düzeylerinde gemfibrozile oranla daha fazla yükselmeye neden oldukları için renal yetersizliği olan hastalarda kullanımından sakınılmalıdır (43). Renal yetersizlikli hastalarda statin-niasin kombinasyonu statin-fibrat kombinasyonundan daha güvenlidir. Kombinasyon tedavilerinin etkinliği ve yan etki potansiyelleri pek çok çalışmanın konusu olmuştur. The Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen (DIACOR) çalışmasında simvastatin-fenofibrat kombinasyonu monoterapi ile karşılaştırıldığında LDL-K ve VLDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüşe ve kardiyovasküler risk faktörlerinde daha fazla azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. The HDL-Atherosclerosis Treatment çalışmasında simvastatin-nikotik asid kombinasyonunun HDL-K düzeyleri düşük KAH mevcut bireylerde majör kardiyovasküler olay riskinde belirgin azalma ve ya mevcut ilerlemenin durduğu gösterilmiştir (44, 45). KAH için yüksek riskli ve mikst hiperlipidemisi olan 319 hasta arasında 24 hafta süren çalışmada simvastatin(20 mg/gün)ve yavaş salımlı nikotik asid(1gr/gün ve 2gr/gün) kombinasyonu ile simvastatin monoterapisi karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisinin sonuçlarının total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid, lipoprotein-a, ApoB düzeyleri açısından çok daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Benzer sonuçlar OCEANS çalışmasından da(Open-Label Evaluation of the Safety and Efficacy of a Combination of Niacin ER and Simvastatin in Patients with Dyslipidemia) elde edilmiştir (45). Nikotik asid tedavisi 2gr/gün' ün altında tutulduğunda insülin direncine ılımlı bir etkisi olmakla beraber bazı bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda kullanıldığında diyabete gidişi hızlandırdığı tespit edilmiştir. Yavaş salımlı nikotik asid preparatları kullanımının hızlı etkililiğe göre tolerasyonu daha iyi olmaktadır. Statin tedavisine safra asid sekestranı ve ya ezetimib eklendiğinde advers olay riski de artırılmadan LDL-K düzeyinde % 50 düşüş sağlanabilmektedir. Ezetimib–statin kombinasyonu ile yapılan çalışmalar devam etmektedir. Statin tedavisine fibrat, niasin ve ya omega-3 yağ asitleri eklendiğinde trigliseridlerde ve non HDL-C de daha çok düşüş ve HDL-K de daha çok artış olmaktadır (36).

Diyabetik hastalarda ADA' nın lipid düşürücü tedavide bazı önerileri bulunmaktadır. Diyabetik hastalarda yüksek trigliserid, düşük HDL-K düzeylerine normal LDL-K düzeyleri eşlik etse bile kardiyovasküler mortalite üzerine LDL-K düzeyi düşüklüğünün etkili olduğunu gösteren pek çok çalışmaya dayanarak tedavi planları LDL-K düşürülmesi-

ne yönelik olmasını önermektedir. Diyabetik hastalarda aynı anda hem trigliserid hem LDL-K yüksekliği mevcut olabilir. Bu durumda önce LDL-K düzeyini düşürmeye yönelik tedavi başlanmalıdır. LDL-K hedefe ulaşıncaya HDL-K ve trigliserid düzeylerini düzenlemeye yönelik tedavi planlanmalıdır. Bu durumun tek istisnası pankreatit riski nedeniyle trigliserid düzeyleri 500mg/dl üstünde olan hastalardır. Onlarda önce trigliserid düzeyleri düşürülmelidir (44).

Tedaviyi Monitorize Etme

1. Yüksek riskli olmadığı sürece tedavi öncesinde kreatin kinaz (CK) ölçümleri önerilmemektedir.
2. Hastalara ilacın myopati yan etkileri anlatılmalı kas ağrısı gibi semptomları olduğunda hekime başvurmaları önerilmelidir.
3. Semptomatik hastalarda CK düzeyleri ölçülmeli; eğer CK düzeyleri normalin 10 katından daha az artmışsa ilaç dozu azaltılarak semptomlar yakın takip edilmelidir. CK düzeyleri >10,000 IU/L ise ve ya 10 katından daha fazla artmış ise rabdomyoliz gibi tedavi edilmeli. İlaç kesilerek, intravenöz hidrasyon tedavisi ile renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir.
4. Semptomlar tekrar ederse kullanılan ajan değiştirilmelidir.
5. Hepatik yan etkiler açısından karaciğer enzimleri tedavi başlangıcında ölçülmeli ve 12 hafta sonra tekrarlanmalı ve belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Hepatotoksisite belirtileri mevcutsa hastanın hepatik fonksiyonları yakın takip edilmelidir. Eğer karaciğer enzimleri normalin 3 katı kadar artarsa sekonder bir neden dışlanana kadar ya doz azaltılmalı veya kesilmelidir. Eğer karaciğer toksisitesi ispatlanırsa başka bir ajanla tedavi edilmelidir.
6. Statin tedavisi alan hastalarda rutin olarak serum kreatinin ve ya proteinüri kontrolü gerekmemektedir. Tedavi sırasında kreatin düzeyleri yükselen hastalarda doz ayarlaması gerekir. Renal yetersizliği olan hastalarda kullanırken doz ayarı yapılmalı ve yakın takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37:1053.
2. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3:19. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (Accessed on March 04, 2013).
3. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:156.
4. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14 Suppl 4:13.
5. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309.
6. Nosadini R, Sambataro M, Thomaseth K, et al. Role of hyperglyce-

- mia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int* 1993; 44:139.
7. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115:114.
 8. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575.
 9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755.
 10. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008; 299:1678.
 11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281.
 12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560.
 13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981.
 14. Alkharouf J, Nalinikumari K, Corry D, Tuck M. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1993; 6:337.
 15. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26:1369.
 16. Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355:253.
 17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851.
 18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861.
 19. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952.
 20. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004.
 21. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547.
 22. UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317:703.
 23. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2227.
 24. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342:905.
 25. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417.
 26. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 27 (2004) (suppl. 1):68-71.
 27. Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* (2001) 285: 2486–2497
 28. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise (Position statement). *Diabetes Care* (2001) 24:51-55.
 29. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* (2008) 371: 117–125
 30. Davidson MH. Rosuvastatin: A highly efficacious statin for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin. Investig. Drugs* 11:125-141.
 31. Ridker, Paul M., et al. "Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein." *New England Journal of Medicine* 359.21 (2008): 2195.
 32. Davidson MH. Rosuvastatin: A highly efficacious statin for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin. Investig. Drugs* (2002). 11:125-141.
 33. de Vries R et al. Plasma cholesteryl ester transfer is a determinant of intima-media thickness in type 2 diabetic and nondiabetic subjects: role of CETP and triglycerides. *Diabetes* . (2005) 54: 3554–3559
 34. Tavintharan S, Kashyap ML (2001). The benefits of niacin in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep* (2001). 3:74-82.
 35. Tsimihodimos V, Miltiadaous G, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf MS Fenofibrate: metabolic and pleiotropic effects. *Curr. Vasc. Pharmacol.* (2005) 3:87-98
 36. Cannon CP et al. Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) Rationale and design of IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*, in press
 37. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease: AHA scientific statement. *Circulation* (2002). 106:2747-2757
 38. Wilund KR et al. Changes in high-density lipoprotein-cholesterol subfractions with exercise training may be dependent on cholesteryl ester transfer protein (CETP) genotype. *Metabolism* . (2002) 51: 774–778
 39. Van Gaal, Luc F., et al. "Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study." *The Lancet* 365.9468 (2005): 1389-1397.
 40. Prisant LM. Clinical trials and lipid guidelines for type 2 diabetes. *J. Clin. Pharmacol* (2004). 44:423-430.
 41. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CDA, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J. Intern. Med* (2004). 256:1-14.
 42. Winkler K, Friedrich I, Baumstark MW, Wieland H, Marz W (2002). Pioglitazone reduces atherogenic dense low density lipoprotein (LDL) particles in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis* (2002). 2:143-148.
 43. Jones PH, Davidson MH Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am. J. Cardiol* (2005). 95:120-122.
 44. Muhlestein, Joseph B., et al. "The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study." *Journal of the American College of Cardiology* 48.2 (2006): 396-401.
 45. Karas RH et al. Long-term safety and efficacy of a combination of niacin extended release and simvastatin in patients with dyslipidemia: the OCEANS study. *Am J Cardiovasc Drugs* (2008) 8: 69–81