

# Dislipidemilere Yaklaşım

## Management Of Dyslipidemia

Dr. Yılmaz SEZGİN, Doç. Dr. Nilgün ÖZÇAKAR  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir

### Özet

Birinci basamakta koroner arter hastalığı risk faktörlerinden biri olan dislipidemilerin takip ve tedavi edilebilmesi; hem işgücü kayıplarının önlenmesine hem de sağlık harcamalarının maliyetinin azalmasına katkı sağlayacaktır. Dislipidemi tedavisi; yaşam şekli değişikliği, diyet, ikincil nedenlerin tedavisi ve tıbbi tedaviyi içerir. Kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması için tedaviye hayat boyu devam edilmelidir. Risk altında olan kişilerin belirlenmesi, lipid düzeylerinin hedef değerler arasında tutularak hastaların izlenmesi aile hekimliğinin bütüncül ve bireyselleştirilmiş yaklaşımını gerektirmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Dislipidemi, tedavi, izlem.

### Summary

Being able to treat and managing follow-up in primary care of dyslipidemia which is one of the coronary artery disease risk factors will contribute to both prevention of loss of workforce and reduction in the cost of health care spending. Treatment of dyslipidemia includes lifestyle changes, diet, medical treatment and treatment of secondary causes. To reduce the risk of cardiovascular disease, the treatment should be continued lifelong. Identifying individuals who are at risk, monitoring patients' lipid levels to be kept between the target values, requires an individualized and a holistic approach of family medicine.

**Key words:** Dyslipidemia, treatment, follow-up.

**Tablo 1:** Apolipoproteinler ve fonksiyonları

Apo AI	: HDL yapısal proteini ve reseptör ligandı, LCAT* aktivatörü
Apo AII	: HDL için yapısal protein, hepatik lipaz aktivatörü
Apo AIV	: Lipoprotein lipaz (LPL) ve LCAT* aktivatörü
Apo B100	: VLDL, LDL için yapısal protein, LDL reseptör ligandı
Apo B48	: B100'ün %48'ini içerir, şilomikron toplanması ve salınması için gerekli
Apo CI	: LCAT (*Lesitin Kolesterol Asiltransferaz) aktivatörü
Apo CII	: LPL için esansiyel kofaktör
Apo CIII	: LPL ve hepatik lipaz vasıtasıyla TG hidrolizini önler
Apo D	: KETP (Kolesterol Ester Transfer Proteini) için kofaktör
Apo E	: Hepatik şilomikron ve VLDL reseptörü için ligand, LDL için ligand

Plazma lipidleri; %16 triasilgliserol (TG), %30 fosfolipid, %14 kolesterol, %36 kolesterol esterleri ve %4 serbest yağ asitlerinden oluşur.<sup>1</sup> Normal koşullarda plazmada serbest olarak bulunmayan TG ve kolesterol gibi lipidler; dolaşımında lipoprotein adı verilen makromoleküller halinde hareket ederek fizyolojik süreçlerde işlevlerini tamamlarlar. Lipoproteinler, ultrasantrifüjde elektroforetik hareketliliklerine göre şilomikronlar, çok düşük dansiteli (pre beta) lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli (beta) lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli (alfa) lipoproteinler (HDL) şeklinde ayrılırlar.<sup>2</sup> Lipoproteinlerin protein ünitelerini oluşturan apolipoproteinler, lipoprotein metabolizmasında etkin rol alırlar. Apolipoproteinlerin önemli fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir<sup>1,3</sup>.

Apolipoprotein defekti, yetersizliği veya aşırı üretimi sonucu dislipidemiler diye tanımlanan TG ya da kolesterol yüksekliğine neden olan lipoprotein bozuklukları meydana gelir. Dislipidemiler, etiyolojilerine göre birincil ve ikincil dislipidemiler şeklinde sınıflandırılır. Birincil dislipidemiler daha çok genetik bozukluklarla karakterize olup klinik görünümleri ve tedavi yaklaşımları Tablo 2'de özetlenmiştir.<sup>4,5</sup> İkincil dislipidemiler ise nedenlerine ve ilgili serum lipid değişikliklerine vurgu yapılarak Tablo 3'te sunulmuştur.<sup>6</sup>

Katabolizma yolaklarında oluşan patolojileri takip eden süreçlerde makrofajlarca ortamdan kaldırılmaya çalışılan kolesterol ve kolesterol esterleri; köpük hücre oluşumuyla arterlerin intimal tabakalarında birikme sonucu aterosklerotik plak oluşumuna yol açarak serebral, koroner ve periferik arter hastalıklarına neden olurlar.

Epidemiyolojik ve prospektif çalışmalar hiperkolesteroleminin de içinde olduğu dislipidemilerin koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Serum total kolesterol (TK) seviyesi; 20 yaş üstü yetişkinlerin %20'sinde >240 mg/dl, %50'sinde >200 mg/dl'dir. Total kolesterol değeri 180 ile 300 mg/dl olduğunda koroner risk 4 ile 5 kat arasında artar.<sup>7</sup> Bilimsel çalışmalar çoğaldıkça KAH için psöriyazis gibi yeni bağımsız risk faktörleri ortaya çıkmaktadır.<sup>8</sup> KAH için risk faktörleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Birinci basamak hekimliğinde önemli morbidite ve

mortalite sorunlarına yol açan KAH nedenlerinden biri olan dislipidemilerin etkin bir şekilde takip ve tedavi edilmeleri; hem işgücü kayıplarının hem de sağlık harcamalarının maliyetinin ciddi bir şekilde azaltılmasına katkı sağlayacaktır. Dislipidemilerin tedavi yaklaşımlarında Tablo 5'te özetlenen parametrelerin serum değerleri dikkate alınır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında yayınlanan "Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli"nin Üçüncü Raporu (NCEP ATP III)'na göre, KAH riski bulunmayan yetişkinlerde serum TK seviyesi <200 mg/dl, serum LDL seviyesi <130 mg/dl, serum HDL seviyesi >40 mg/dl ve serum TG seviyesi <150 mg /dl ise normal kabul edilir. Çocuklarda TK seviyesi <170 mg/dl ve LDL seviyesi <110 mg/dl ise normaldir.<sup>9</sup> Lipoprotein (a); LDL partikülünün apo(a) denen ilave proteinlerle birleşmesinden meydana gelir ve serum seviyesi >30 mg/dl ise KAH için risk artışına neden olur.<sup>4</sup>

### Tanı

Dislipidemilerin, özgül klinik ve fizik muayene bulguları olmamakla beraber; ksantom, ksantelesma, korneal opasite, hepatosteatoz gibi bulgular olduğunda, pankreatit, koroner ve periferik arter hastalıkları gibi patolojiler bulunduğu araştırılması, tanı koyulduktan sonra da tedavi edilmesi gerekir. NCEP ATP III, 20 yaş üstü her yetişkin ile ailesinde KAH ve dislipidemi bulunan serum TK seviyesi 170 mg/dl'nin altında olan 2-19 yaş arasındaki çocuklarda beş yılda bir lipid profili bakılmasını önermektedir. Yirmi yaş üstü yetiş-

Tablo 2: Birincil dislipidemiler

Hastalık	Mekanizma/defekt	Prevalans	Klinik görünüm	Tedavi
Ailesel kolesterol yüksekliği	LDL reseptör defekti LDL klirens bozukluğu	Heterozigot 1/1500 Homozigot 1/1000000	Tendon ksantomu, korneal halka, Erken KAH (30-50 y) TK: 250-500 mg/dl Plantar ve tendon ksantomu Erken KAH (<18 y) TK: 500 mg/dl	Diyet Lipid düşürücü LDL aferez Karaciğer nakli
Birincil kolesterol yüksekliği	Bilinmiyor	yaygın	Erken KAH TK: 250-350 mg/dl	Diyet Lipid düşürücü
Ailesel apo B100 defekti	LDL klirens bozukluğu	1/700	Ksantom, arkus senilis Erken KAH, TK: 250-500 mg/dl	Diyet Lipid düşürücü
LPL eksikliği	Şilomikron klirens bozukluğu	nadir	Çocukluk çağı ksantomu, HSM, pankreatit TG: >750 mg/dl	Diyet Vitamin E takviyesi
Apo CII eksikliği	Fonksiyonel LPL yetmezliği	<1/1000000	Yetişkinde pankreatit ve metabolik sendrom TG: >750 mg/dl	Diyet Vitamin E takviyesi
Ailesel TG yüksekliği	Bilinmiyor	1/100	Erken KAH, hiperürisemi TG: 200-500 mg/dl	Lipid düşürücü
Ailesel hiperlipidemi	Bilinmiyor	1/50-1/100	Erken KAH, yüksek Apo B TK: 250-500 mg/dl TG: 250-750 mg/dl	Diyet Kilo verme Lipid düşürücü
Ailesel disbeta lipoproteinemi	Anormal Apo E Şilomikron ve VLDL klirens bozukluğu	1/5000	Palmar ksantom, Erken KAH TK: 250-500 mg/dl TG: 250-500 mg/dl	Diyet Lipid düşürücü
Hipoalfa lipoproteinemi	Apo A-I, C-III, ya da apo A-IV bozukluğu	%5	Erken KAH HDL: 15-35 mg/dl	HDL düşürücü
Ailesel LCAT eksikliği	LCAT gen defekti	nadir	Korneal opasite, anemi Renal yetmezlik HDL: < 10 mg/dl	Diyet Böbrek nakli
Hepatik lipaz eksikliği	Hepatik lipaz eksikliği	nadir	Erken KAH, HDL: değişken TK: 250-1500 mg/dL TG: 395-8200 mg/dL	Diyet Lipid düşürücü
Ailesel lipoprotein(a) yüksekliği	Lipoprotein(a)'nın içerdiği Apo (a) plajminojenle yapısal benzerlik gösterir		Erken KAH Fibrinoliz inhibisyonuna bağlı tromboz Lipoprotein (a) >30 mg/dl	LDL aferez
Sitosterolemi	ABC-G 5-8 gen defekti	nadir	Tendon ksantomu Erken KAH	Diyet, Safra asit bağlayıcı, Ezetimib
Wolman hastalığı	Lizozomal esteraz eksikliği	nadir	TG ile kolesterol esterlerinin karaciğer, dalak, lenf nodüllerinde birikmesi	Statin Kemik iliği nakli
Serebrotendinozis ksantomatozis	Hepatik mitokondrial 27-hidroksilaz defekti	nadir	Katarakt, nöropati, ataksi Erken KAH	Kenodoksikolik asit

ABC: ATP bağlayıcı molekül, HSM: Hepatosplenomegali, KAH: Koroner arter hastalığı, TK: Total kolesterol

kinlerin; ailesinde dislipidemi ve erken KAH öyküsü olanlarına iki yılda bir, KAH, KAH eşdeğerleri ile iki veya daha fazla KAH risk faktörleri bulunanlara her yıl

**Tablo 3:** İkincil dislipidemi nedenleri

Obezite	TG yükselir, HDL azalır
Sedanter yaşam	HDL azalır
Diabetes mellitus	TG yükselir, TK yükselir
Alkol kullanımı	TG yükselir, HDL yükselir
Hipotiroidi	TK yükselir
Hipertiroidi	TK azalır
Nefrotik sendrom	TK yükselir
Kronik böbrek yetmezliği	TK yükselir, TG yükselir
Siroz	TK azalır
Obstrüktif karaciğer bozukluğu	TK yükselir
Malignensi	TK azalır
Cushing hastalığı/kortikosteroid kullanımı	TK yükselir
Oral kontraseptifler	TK yükselir, TG yükselir
Diüretikler	TK yükselir, TG yükselir
B blokerler	TK yükselir, HDL azalır

**Tablo 4:** KAH için bağımsız risk faktörleri

Sigara kullanımı
Hipertansiyon
Diabetes mellitus
Dislipidemi
Obezite
Yaş (erkek>45, kadın>55)
Cinsiyet (erkek ve menopozda kadın)
Ailede KKH hikayesi
CRP yüksekliği
Homosistein yüksekliği
Hiperfibrinojenemi
Psöriyazis

**Tablo 5:** Dislipidemi tedavi yaklaşımında düzeltilmesi hedeflenen parametreler

TK yüksekliği
LDL yüksekliği
HDL düşüklüğü
TG yüksekliği
Lipoprotein (a) yüksekliği

lipid profili bakılması gereklidir.<sup>10</sup> Serum TG seviyesine en az 9 saatlik açlıktan sonra bakılması gerekirken TK ve LDL için belli bir açlık süresine gerek yoktur. Kolesterol değerleri ciddi travma ve akut miyokart in-

faktüsü gibi durumlarda ilk 24 saat içinde ölçülmelidir. Takip eden üç ay içinde yanıtıcı düşük değerler görülebilmektedir.<sup>11,12</sup>

### Tedavi ve izlem

Dislipidemi tedavisi; yaşam şekli değişikliği, diyet, sekonder nedenlerin tedavisi ve tıbbi tedaviyi içerir. Eksersiz TG ve LDL seviyelerinde azalmaya neden olurken HDL seviyesini artırır. Haftada en az 4 kez, en az 30 dakika tempolu yürüyüş ya da hastanın tıbbi kapasitesine göre yüzme, bisiklet, koşu gibi aktivitelerin düzenli ve sürekli olarak yapılması önerilebilir<sup>11</sup>. Diyet, dislipidemi tedavisinde daima ilk yaklaşımdır. Uygulanacak diyet içeriği hiperlipideminin tipine bağlıdır. Hiperkolesterolemisi olanlarda doymuş yağ asidi alımı kısıtlanır. TG yüksekliği olanlarda alkol alımı kısıtlanır. Balık yağı LDL yüksekliğine neden olmakla birlikte TG yüksekliği olanlarda günlük 6 grama kadar önerilebilir. NCEP ATP III diyet önerileri Tablo 6'da sunulmuştur.

Yapılan çalışmalarda KAH varlığında ya da KAH gelişme riski yüksekliğinde, 3-6 aylık diyet tedavisi ve düzenli egzersizle istenilen lipid seviyeleri sağlanamıyorsa medikal tedaviye başlanması önerilmektedir. Majör risk faktörlerinin yanı sıra KAH ya da eşdeğeri durumların varlığı ile 10 yıllık KAH risk yüzdeleri de dikkate alınarak 5 ayrı risk kategorisine ayrılan hiperlipidemili hastalar; hedef lipid düzeylerine dönük tedavi yaklaşımıyla izlenir (Tablo 7). Semptomatik karotis arter hastalığı, periferik arter hastalığı veya abdominal aort anevrizması gibi aterosklerotik hastalıkların bulunması ya da diabetes mellitus varlığı, KAH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir<sup>5</sup>.

Tedavi yanıtı 6 ve 12 hafta sonra değerlendirilir. Devamında her 4-6 ayda bir hastalar izlenir. Lipid düşürücü tedavinin amacı, kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve hatta geri döndürmektir. İşte bu nedenle tedaviye yaşam boyu devam edilmelidir<sup>12</sup>.

Statinler, 3-hidroksi 3-metil glutaryl-CoA redüktaz enzim inhibisyonu ile kolesterol sentezini azaltarak ve karaciğer LDL alımını engelleyerek etki gösterirler. KAH riskini ve mortaliteyi azaltırlar. Fibrik asit türevleri, lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa, karaciğerde VLDL sentezinin azalmasına ve LDL tutulumunun art-

**Tablo 6:** NCEP ATP III Diyet Önerileri

Besin içeriği	1. basamak diyet	2. basamak diyet
Yağ	Toplam kaloringin %30'unun altı	Toplam kaloringin %30'unun altı
Satüre yağ	%10	<7%
Monoansatüre yağ	%10	%10
Poliansatüre yağ	%10	%10
Karbonhidrat	Toplam kaloringin %50-60'sı	Toplam kaloringin %50-60'sı
Protein	Toplam kaloringin %10-20'si	Toplam kaloringin %10-20'si
Kolesterol	<300 mg/gün	<200 mg/gün
Lif	20-30 gr/gün	20-30 gr/gün

masına yol açarak hem trigliseridleri hem de kolesterolü düşürürler. Resinler (safra asit bağlayıcılar), safra asitlerini ince bağırsakta bağlayarak enterohepatik dolaşımın geri emilim basamağını bozarlar. Karaciğerde LDL

reseptörlerini aktive ederek LDL'nin düşmesine neden olurlar. Nikotinik asit, karaciğerde VLDL sentezini azaltarak hem LDL düzeyinde hem de trigliserid düzeyinde azalma sağlar<sup>5,6,13</sup>. Menopozal döneme girmiş kadınlarda yüksek kolesterol düzeyleri varsa oral östrojen replasmanı tedavisi ile LDL seviyesinde düşme ve HDL seviyesinde artış sağlanabildiği gösterilmiştir. LDL reseptör gen defekti olanlara uygulanması düşünülen gen nakli tedavisi ile ilgili yürütülen deneysel çalışmaların yüz güldürücü olduğu belirtilmektedir. Tip 2 diyabetlilerde esas olarak insülin direncini tedavi etmeye yönelik kullanılan met-

**Tablo 7:** NCEP ATP III Hiperlipidemi Tedavi Rehberi

Risk derecesi		Diyet ve Yaşam değişikliği	İlaç Tedavisi	LDL Hedef
Çok yüksek	Akut miyokart infarktüsü, KAH/Periferik arter hastalığı + Diyabet/sigara içiciliği/metabolik sendrom/kronik böbrek hastalığı	LDL $\geq$ 70 mg/dl	LDL $\geq$ 70	LDL < 70
Yüksek	KAH ya da KAH eşdeğerleri	LDL $\geq$ 100 mg/dl	LDL $\geq$ 100	LDL < 100
Yüksek Orta	KAH yok, KAH risk faktörü $\geq$ 2 10 yıllık KAH riski %10-20	LDL $\geq$ 130 mg/dl	LDL $\geq$ 130	LDL < 130
Orta	KAH yok KAH risk faktörü $\geq$ 2 10 yıllık KAH riski < %10	LDL $\geq$ 130 mg/dl	LDL $\geq$ 160	LDL < 130
Düşük	KAH yok, KAH risk faktörü $\leq$ 1	LDL $\geq$ 160 mg/dl	LDL $\geq$ 190	LDL < 160

**Tablo 8:** Lipidler üzerine seçici etkili ilaçlar

İlaç grupları	İlaçlar	LDL azalış	HDL artış	TG azalış	Başlangıç Doz/ Gün	Yan etki
Statinler	Fluvastatin	%20-30	%5-10	%20	<b>Maksimum doz/ Gün</b>	Myopati, rabdomiyoliz karaciğer enzim yüksekliği
	Pravastatin	%25-40	%5-10	%20	20 /40 mg günde bir	
	Lovastatin	%25-40	%5-10	%20	20 /40 mg günde bir	
	Atorvastatin	%25-40	%5-10	%40	10 /80 mg günde bir	
	Simvastatin	%25-40	%5-10	%40	10 /80 mg günde bir	
	Rosuvastatin	%40-50	%10-15	%40	5 /80 mg günde bir 10 /40 mg günde bir	
Fibrik asit deriveleri	Gemfibrozil	%10-15	%15-20	%40-60	1x600/2x600 mg	Rabdomiyoliz, kabızlık, saç dökülmesi, impotans, safra taşı riskinde artış
	Klofibrat	%10-15	%15-20	%40-60	1x500/2x500 mg	
Nikotinik asit	Niasin	%15-25	%25-35	%30-50	1x100mg/4 g bölerek	Bozulmuş glikoz toleransı, peptik ülser, kızarıklık, kaşıntı, ürik asit yüksekliği
	Kolesevelam	%10-20	%10	±	625 /625mg bir kez	
Resinler	Kolestipol	%15-25	%5	±	2x2,5/30 gr bölerek	Kabızlık, şişkinlik, gaz, yağda eriyen A-D-E-K vitaminlerinin eksikliği
	Kolestiramin	%15-25	%5	±	2x2/24 gr bölerek	
Azetidion	Ezetimib	%20	%5	±	10/10 mg bir kez	Önemli yan etkileri yok

forminin belirgin TG düşürücü etkisi mevcuttur.<sup>5</sup> Beta oksidasyon aracılığı ile katabolizmasını hızlandırarak LDL miktarında azalmaya neden olan karnitin, hiperlipidemi tedavisinde yeni bir umut başlangıcına neden olabilir<sup>14</sup>. Dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçların lipidler üzerine etkileri, günlük kullanım dozları ve yan

etkileri Tablo 8’de özetlenmiştir.<sup>6,13</sup>

Sonuç olarak; önlenebilir risk faktörlerinden biri olan dislipidemilerin birinci basamakta etkin bir şekilde takip ve tedavi edilebilmesi; önemli bir sağlık sorunu olmaya devam eden koroner arter hastalığının yönetilebilirliğine katkı sağlayacaktır.

### Kaynaklar

1. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Lipid Transport&Storage. In “Harper’s Illustrated Biochemistry”. 28th ed. China, The McGraw-Hill Companies. 2009;25:212-223.
2. Hyperlipidemia. In “The Merck Manual of Diagnosis and Therapy”. (eds) Beers MH, Berkow R. 17th ed. Merck and Co., Inc. 1999;15:200-211.
3. Hergenç G. Yüksek Dansiteli Lipoprotein Ailesi. Türk Kardioloji Dern Arş 2000;28:190-197.
4. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Cholesterol Synthesis, Transport&Excretion. In “Harper’s Illustrated Biochemistry”. 28.edition. China. The McGraw-Hill Companies. 2009;(26):224-233.
5. Endocrine and Metabolic Disorders, Lipid Disorders, Dyslipidemia. In “The Merck Manuals Online Medical Library for Healthcare Professionals.” Accessed from <http://www.merckmanuals.com/professional/sec13/ch170/ch170b.html> , on 01.08.2011.
6. Lipid Disorders. In “Current Medical Dx&Tx”. Accessed from <http://www.cmdt.info/source/chapter28.lipiddisorders.htm> , on 01.08.2011.
7. Haydock GS, Freeman MW. Screening for Hyperlipidemia. In“Primary Care Medicine”. (eds) Goroll AH, Mulley AG. 5th ed. Lippincott Williams&Wilkins. 2007;97-102.
8. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006;296(14):1735-1741.
9. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. Pediatrics 2008;122:198-208.
10. 2008 Guidelines for the Diagnosis and Management of Dyslipidemias for Adults ≥ 18 Years Old. May 2008. Accessed from [http://www.unityhealth.com/intranet/groups/pubweb/documents/unity\\_nativefile/005442.pdf](http://www.unityhealth.com/intranet/groups/pubweb/documents/unity_nativefile/005442.pdf) , on 01.08.2011.
11. Tamer İ, Dabak R, Tamer G, Orbay E, Sargın M. Güncel Kılavuzlar Işığında Hiperlipidemi. RNA Aile Hekimliği Dergisi 2008;2(3):6-10.
12. Karpuz H. Hiperlipidemiye Güncel Yaklaşım. Sık Görülen Kardiyolojik Sorunlarda Güncelleme Sempozyum Dizisi No:40. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Haziran 2004;69-74.
13. Robert C Lanier JB. Management of Hypertriglyceridemia Am Fam Physician 2007;75:1365-1371.
14. Malaguarnera M, Vacante M, Avitabile T. L-Carnitine supplementation reduces oxidized LDL cholesterol in patients with diabetes. Am J Clin Nutr 2009;89:71-76.