SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

GÜNCEL DİSLİPİDEMİ KILAVUZLARINA GÖRE YATAN HASTALARDA DİSLİPİDEMİ PREVALANSI VE TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aydan Karabacak Yılmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2022

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

GÜNCEL DİSLİPİDEMİ KILAVUZLARINA GÖRE YATAN HASTALARDA DİSLİPİDEMİ PREVALANSI VE TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aydan Karabacak Yılmaz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. H. Esra Ataoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikir, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, tez hazırlama sürecimin her aşamasında büyük emeği olan, her an ve her konuda akıl danışabildiğim çok saygıdeğer hocam, tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na çok teşekkür ediyorum.

İç hastalıkları uzmanlık eğitimimin başlarında beraber çalışma fırsatı bulduğum, genel dahiliye nosyonu kazanmamda büyük emeği olan, desteğini hiç esirgemeyen çok değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Zeynep KARAALİ'ye

Mesleki tecrübelerini bizlerle paylaşan, özellikle anamnez ve fizik muayene nosyonunu bizlere kazandıran ve pratik bilgilerle eğitimimize verdiği katkılardan dolayı, Sayın Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Doç.Dr. Egemen Cebeci, Uzm. Dr. Mehmet Burak Aktuğlu, Doç. Dr. Süleyman Ahbap, Uzm. Dr. Namık Yiğit, Doç. Dr. Mehmet Yamak'a

Eğitimimde pay sahibi olan tüm hocalarım, iç hastalıkları uzmanları ve yandal uzmanlarına

Hayatımın her döneminde desteklerini hep yanımda hissettiğim, sonsuz güven ve sevgiyi tattıran, hayatımdaki tüm başarılarımın en büyük ortağı hep minnettar kalacağım canım annem Sultan Karabacak ve canım babam Müslüm Karabacak'a

Her zaman akıl alabildiğim, her konuda destek veren, tüm iyi ve kötü günlerimde yanımda olan değerli ablam Neşe Karabacak Aslan ve değerli eniştem Cem Aslan'a, benden yaşça çok küçük olmasına rağmen karşılıksız sevgiyi öğreten sevgili yeğenim Cemresu İpek Aslan'a

Hayatıma girdiği günden beri sonsuz desteğini hiç esirgemeyen hayat arkadaşım Halil Yılmaz'a

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

SİMGELER VE KISALTMALAR v

TABLO LİSTESİ vii

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ viii

ÖZET x

ABSTRACT xii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. LİPİD METABOLİZMASI 3

2.1.1. Lipoproteinler 3

2.1.2. Trigliseritler 3

2.1.3. Kolesterol 3

2.1.4. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol 4

2.1.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol 4

2.2. DİSLİPİDEMİ 5

2.2.1. Dislipidemi Tanımı 5

2.2.2. Normal Lipit Değerleri 5

2.2.3. Lipit Profil Ölçümü 5

2.2.4. Dislipidemi Prevalansı 6

2.2.5. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Risk 7

2.3. ATEROSKLEROZ 7

2.3.1. Ateroskleroz Tanımı 7

2.3.2. Ateroskleroz Patogenezi 8

2.4. DİABETES MELLİTUS 9

2.4.1. Diabetes Mellitus Tanımı 9

2.4.2. Diyabetik (atorejenik) Dislipidemi 10

2.5. TEDAVİ 10

2.5.1. Tedavi Kararı 10

2.5.2. Toplam Kardiyovasküler Risk Tanımı 10

2.5.3. SCORE Hesaplama Sistemi 11

2.5.4. Risk Sınıflaması 14

2.5.5. Primer ve Sekonder Korunma 15

2.5.6. Tedavi Hedefleri 15

2.6. DİSLİPİDEMİNİN İLAÇ DIŞI TEDAVİSİ 16

2.6.1 Beslenme Alışkanlığı Değişikliği 16

2.6.2. Fiziksel Aktivite 17

2.6.3. Obezitenin Önlenmesi 17

2.6.4. Sigaranın Bırakılması 18

2.7. DİSLİPİDEMİNİN İLAÇ İLE TEDAVİSİ 18

2.7.1. Statinler 18

2.7.2. Kolesterol Absorbsiyon İnhibitörleri 19

2.7.3. Safra Asiti Sekestranları 19

2.7.4. Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9 (PCSK-9) inhibitörleri 20

2.7.5. Lomitapid 20

2.7.6. Mipomersen 20

2.7.7. Fibratlar 21

2.7.8. Nikotinik Asit 21

2.7.9. Omega 3 Yağ Asitleri 21

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 22

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI 22

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ 22

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI 23

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM 24

4. BULGULAR 25

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER 25

4.2. LABORATUVAR VERİLERİ 26

4.3. DİSLİPİDEMİ PREVALANSI 26

4.3.1. Dislipidemi Prevalansının Ek Hastalık Varlığına Göre Dağılımı

4.3.2. Dislipidemi Prevalansının Lipit Düşürücü İlaç Kullanımına Göre Değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA 36

6. SONUÇ 40

7. KAYNAKLAR 41

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	Alanin aminotransferaz
ApoB	Apolipoprotein B
ASKVH	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
ASKVO	Aterosklerotik kardiyovasküler olay
AST	Aspartat aminotransferaz
DM	Diabetes Mellitus
EAS	Avrupa Ateroskleroz Derneği
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HDL-K	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HMG-CoA	Hidroksimetil glutaril koenzim A redüktaz
HT	Hipertansiyon
IDL	Orta Yoğunluklu Lipoprotein
KAH	Koroner arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetersizliği
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KVO	Kardiyovasküler Olay
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Non-HDL-K	HDL dışı kolesterol
PCSK9	Protein Konvertaz Subtisilin/Kesin tip 9
SCORE	Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi (Systematic Coronary Risk Evaluation)
TEMD	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TK	Total Kolesterol
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Serum lipitlerinin sınıflandırılması

Tablo 2: SCORE risk hesaplamaları ve eşlik eden klinik tablolarına göre kardiyovasküler risk kategorileri

Tablo 3: ESC/EAH tarafından yayınlanan 2019 dislipidemi kılavuzuna göre LDL-K hedef değerleri

Tablo 4: Hasta grubunun laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1: Aterotrombotik vasküler hastalık oluşum patogenezi

Şekil 2: Yüksek riskli ülkeler için SCORE hesaplama şeması

Şekil 3: Yüksek riskli ülkeler için HDL-K dahil edilerek SCORE risk hesaplama şeması

Şekil 4: Gençlerde 10 yıllık toplam görece kardiyovasküler risk hesaplaması

Şekil 5: Hastaların çalışmaya uygunluğunun değerlendirilmesi

Grafik 1: Hasta grubunun cinsiyet dağılımı

Grafik 2: Hasta grubunun dislipidemi prevalansı

Grafik 3: Hasta grubunda cinsiyete göre dislipidemi prevalansı

Grafik 4: Çalışma grubunun güncel kılavuzlarda belirlenmiş olan LDL-K hedefine göre değerlendirilmesi

Grafik 5: Cinsiyete göre güncel kılavuzlarda belirlenmiş olan LDL-K hedefine ulaşan vakaların değerlendirilmesi

Grafik 6: TEMD 2021 dislipidemi kılavuzuna göre HDL-K sınıflaması yapılan hastaların dağılımı

Grafik 7: Cinsiyete göre HDL-K değerinin sınıflandırılması

Grafik 8: TEMD 2021 dislipidemi kılavuzuna göre trigliserit sınıflaması yapılan hastaların dağılımı

Grafik 9: TEMD 2021 dislipidemi kılavuzuna göre total kolesterol sınıflaması yapılan hastaların dağılımı

Grafik 10: Ek hastalık varlığının LDL-K hedefine ulaşmadaki etkisi

Grafik 11: Ek hastalık varlığının HDL-K hedefine ulaşmadaki etkisi

Grafik 12: Ek hastalık varlığının trigliserit düzeyine etkisi

Grafik 13: Lipit düşürücü ilaç kullanımına göre trigliserit hedefine ulaşma

Grafik 14: Lipit düşürücü ilaç kullanımına göre LDL-K hedefine ulaşma

Grafik 15: Ek hastalıklara göre LDL-K düzeyi değerlendirilen vakaların statin kullanımına göre dağılım

GÜNCEL DİSLİPİDEMİ KILAVUZLARINA GÖRE YATAN HASTALARDA DİSLİPİDEMİ PREVALANSI VE TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

AMAÇ: Dislipidemi, erişkin nüfusta önlenebilir mortalitenin sebeplerinden biri olup aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar(ASKVH) için önemli bir risk faktörüdür.Çalışmamızda hastanede yatan hastalarda dislipidemi prevalansını belirleyip, komorbid hastalık varlığına ve lipit düşürücü tedavilere göre güncel ulusal kılavuz hedef lipit değerlerine ulaşılma oranlarını karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Retrospektif tek merkezli çalışmamıza 1 Ocak-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan lipit verileri olan 1939 hasta dahil edilmiştir. Hastaların verileri hastane bilgi yönetim sistemi ve dosyaları üzerinden elde edilmiştir. 2021 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği(TEMD) dislipidemi kılavuzundaki değerlere göre total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol(LDL-K), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol(HDL-K) ve trigliserit değerlerinden herhangi birinin hedef aralığın dışında saptanması dislipidemi olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmada değerlendirilen hastaların ortalama yaşları 60,9±19,1'di ve hastaların 1033'ü (%53,3) kadındı. Hastaların total kolesterol 158,5±61,1mg/dL, trigliserit 145,0 ±142,1mg/dL, HDL-K 37,1±12,6mg/dL, LDL-K 93,1±42,4mg/Dl saptandı. Olguların %93,8'inde dislipidemi mevcutken, kadınlarda daha sık saptandı(%95,6 ve %91,7,$p<0,001$). Hastaların %57,8'inde LDL-K değeri yüksekken %75,1'inde HDL-K düşük, %30,7'sinde trigliserit yüksek, %18,4'ünde total kolesterol değeri yüksek bulunmuştur. Diabetes mellitus(DM), hipertansiyon, koroner arter hastalığı(KAH) ve kronik böbrek hastalığı(KBH) varlığında LDL-K değerinin hedef aralık dışında saptanma olasılığı istatiksel olarak daha yüksek bulunmuştur($p<0,001$). Çalışmamızdaki hastaların %18,4'ü(358) statin tedavisi kullanmaktaydı. Statin tedavisi kullanan hastaların %74,9'unda LDL-K hedef

aralığın üzerinde saptanmıştır. LDL-K değeri hedef aralığın üstünde olan hastaların %76,1'i statin tedavisi almamaktaydı. Fibrat tedavisi kullanan hastaların %10,6'sında trigliserit düzeyi hedef aralıkta iken fibrat tedavisi kullanmayan hastaların %29,3'ünün de trigliserit düzeyi hedef aralığın üzerinde saptanmıştır.

SONUÇ: İç Hastalıkları Kliniğinde yatan her 10 hastadan dokuzunda dislipidemi tespit edilmiş olup, dislipideminin en sık bileşeni HDL-K düşüklüğüdür. Özellikle komorbid hastalıklar varlığında dislipidemi prevalansı artmaktadır. LDL-K seviyesi yüksek hastaların sadece dörtte biri statin tedavisi kullanmakta olup, bu tedavi alan hastalarında dörtte birinde kılavuz hedeflerine ulaşılmıştır.Yüksek dislipidemi prevalansına rağmen hedefe ulaşan hasta sayısındaki düşüklük göz önünde bulundurulduğunda klinik ataletin engellenmesi için güncel kılavuzlara uygun dislipidemi eğitimlerinin düzenlenmesi, ilaç başlanan hastalarda etkin doza çıkma konusunda bilinçli olunması ve bu hastaların ASKVH gelişme riskleri açısından hem hastane yatışı sırasında hem de taburculuk sonrası dönemi değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Dislipidemi, HDL, LDL, statin, trigliserit

EVALUATION OF THE PREVALENCE AND TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA IN HOSPİTALİZED PATIENTS ACCORDING TO CURRENT DYSLIPIDEMIA GUIDELINES

ABSTRACT

Aim: Dyslipidemia is one of the causes of preventable mortality in the adult population and is an important risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). In our study, we determined the prevalence of dyslipidemia in hospitalized patients and compared the rates of reaching the current national guideline target lipid values according to the presence of comorbid disease and lipid-lowering treatments.

Materials and Methods: Our retrospective single-center study included 1939 hospitalized patients with lipid data in Health Sciences University Haseki Health Practice and Research Center Internal Medicine Inpatient Clinic between January 1 and December 31, 2019. The data of the patients were obtained through the hospital information management system and files. According to the values in the 2021 Turkish Society of Endocrinology and Metabolism (TEMD) dyslipidemia guideline, the detection of any of the total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride values outside the target range was considered as dyslipidemia.

Results: The mean age of the patients was 60.9±19.1 years, and 1033 (53.3%) of the patients were women. The patients total cholesterol 158.5±61.1mg/dL, triglyceride 145.0 ±142.1mg/dL, HDL-C 37.1±12.6mg/dL, LDL-C 93.1±42.4mg/dL detected. Dyslipidemia was present in 93.8% of the cases, it was detected more frequently in women (95.6% and 91.7%, $p<0.001$). LDL-C value was high in 57.8% of the patients, HDL-C was low in 75.1%, triglyceride was high in 30.7%, and total cholesterol value was high in 18.4%(358) of the patients in our study were using statin therapy. LDL-C was found outside the target range in 74,9% of patients using statin therapy. 76.1% of patients with LDL-C values outside the target range were not using statin therapy. The triglyceride level was within the target range in 10.6%

of the patients using fibrate therapy, the triglyceride level was found to be outside the target range in 29.3% of the patients who did not use fibrate therapy.

Conclusions: Dyslipidemia was detected in nine out of 10 patients hospitalized in the Internal Medicine Inpatient Clinic, and the most common component of dyslipidemia is low HDL-C. The prevalence of dyslipidemia increases especially in the presence of comorbid diseases. Only a quarter of patients with high LDL-C levels were on statin therapy, and guideline targets were achieved in a quarter of patients receiving this therapy. Despite the high prevalence of dyslipidemia, the low number of patients reaching the targets should be considered. In order to prevent clinical inertia, dyslipidemia trainings should be organized in accordance with current guidelines. There is a need for studies that will evaluate both during hospitalization and post-discharge period in terms of awareness of effective dosage in patients who are started on the drug and the risk of developing ASCVD in these patients.

Keywords: Dyslipidemia, HDL, LDL, statin, triglycerid

1.GİRİŞ veAMAÇ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli ölüm sebeplerindendir (1). Birçok çalışmada düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-K) ASKVH risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2,3). Dislipidemi, ASKVH riskinde artışa sebep olan önlenebilir önemli risk faktörlerindendir (4).

Dislipidemi genel popülasyonda total kolesterol, trigliserid, LDL-K değerlerinin 90 persentilden daha büyük ya da HDL-K değerinin 10 persentilden daha küçük olması olarak tanımlanır (5).

Dislipideminin etkin tedavisinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranını azalttığı gösterilmiştir(6). ASKVH gelişimini azaltmak için LDL-K'yi düşürmek temel amacımız olmalıdır (7). LDL düşürücü tedavi kararının ilk adımı kişinin risk durumunu değerlendirmektir (8). Bu sebeple çeşitli dislipidemi kılavuzlarında farklı kardiyovasküler (KV) risk hesaplama metodları kullanılmıştır.

Dislipidemi prevalansı, çoğu gelişmiş ülkede olduğu kadar gelişmekte olan birçok ülkede de beslenme tarzının değişimi, obezitenin artışı, fiziksel aktivitede azalma ve diğer olumsuz yaşam tarzı değişikliklerinde artış sebebiyle yüksektir (6,9). Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşayan her iki yetişkinden birinde dislipidemi mevcuttur (10,11). Türkiye'de yapılan çalışmalarda erişkin popülasyonun yaklaşık %80'inde dislipideminin bulunduğu gösterilmiştir (6).

ESC/EAH tarafından yayınlanan 2019 dislipidemi kılavuzunda ve TEMD tarafından yayınlanan 2021 dislipidemi kılavuzunda; kardiyovasküler riski çok yüksek olan hastalarda, LDL-K'de başlangıca göre >%50 azalma ve LDL-K seviyesi <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) olması tavsiye edilir (12,). Maksimum tolere edilen statin bazlı tedavi alırken 2 yıl içinde ikinci bir vasküler olay yaşayan ASKVH'si olan hastalar için, LDL-K hedefi <1,0 mmol/L (<40 mg/dL) olarak düşünülebilir (12-14). Yüksek KV riske sahip kişiler için, başlangıca göre >%50'lik bir LDL-K düşüşü ve <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) LDL-K hedefi önerilir. Orta derecede KV risk altındaki hastalarda, <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) bir LDL-K hedefi önerilmektedir, düşük

riskli bireyler için <3,0 mmol/L (<116 mg/dL) hedef olarak kabul edilebileceği önerilmektedir.

Literatürde dislipidemi prevalans çalışmaları genellikle poliklinik hastalarında veya tarama amaçlı yapılmış olup yatan hastalardaki dislipidemi prevalansı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır bu sebeple çalışmamızda 2019 yılı boyunca herhangi bir sebep ile İç Hastalıkları Kliniğine yatışı yapılan hastalarda dislipidemi prevalansını saptamak ve komorbid hastalık varlığına göre lipit parametrelerini değerlendirmek ve lipit düşürücü tedavilere göre güncel ulusal kılavuz hedef lipit değerlerine ulaşılması oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. LİPİD METABOLİZMASI

2.1.1. Lipoproteinler

Plazmadaki lipoproteinler; enerji kullanımı, lipit depolanması, safra asidi ve steroid hormonların sentezlenmesi için gerekli olan lipitlerin dokulara taşınmasında görevlidir. Lipoproteinler kolesterol, trigliseritler, fosfolipitler ve apolipoproteinlerden oluşur.

Apolipoproteinler; hücre reseptör bağlanması için ligand, enzim aktivatörü veya inhibitörü ve yapısal bileşen olarak işlev gören protein bileşenleridir ve lipoprotein metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rollere sahiptir.

Altı ana lipoprotein vardır: Şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL), Lipoprotein (a) (Lp(a)) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) (12).

2.1.2. Trigliseritler

Trigliserit sentezi ince bağırsak ve karaciğerde gerçekleşir. Şilomikronlardaki ve VLDL'deki ana lipitdir. Plazmada, şilomikronlardaki ve VLDL'deki trigliserit moleküllerinin çoğu, lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik lipaz (HL) tarafından hidrolize edilir. Açığa çıkan yağ asitleri karaciğer, kas ve yağ dokusu tarafından kullanılır (15).

2.1.3. Kolesterol

Kolesterol, hücre zarlarının temel bir bileşeni ve safra asitleri ile steroid hormonların sentezinde rol alan önemli bir lipittir. LDL ve HDL'deki ana lipitdir.

Kolesterol çoğu dokuda sentezlenir. Kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi HMGCoA redüktazdır.

Hem ekzojen hem de endojen kaynaklı kolesterol, periferik hücrelere çoğunlukla plazmadaki ApoB içeren lipoproteinler tarafından taşınır.

2.1.4. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

LDL; plazmada kolesterol taşınmasından sorumlu olan başlıca aterojenik lipoproteindir. Total plazma kolesterolünün yaklaşık %60-70'i LDL'de bulunmaktadır. Plazma LDL-K konsantrasyonu asıl olarak karaciğerde düzenlenir (16).

Dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterol Apolipoprotein B (ApoB) ile işaretlenmiş olan lipoproteinler tarafından taşınır. LDL partikülleri, ApoB içeren lipoproteinlerin yaklaşık %90'ını oluşturur. Çoğu zaman hesaplanan LDL-K ve LDL partikül sayısı yüksek oranda benzer olduğu için hesaplanan LDL-K düzeyi birçok çalışmada kardiyovasküler riski ve terapötik faydayı değerlendirmek için kullanılmaktadır (4,7,17).

Ancak Tip 2 DM, hipertrigliseridemi ve metabolik sendrom gibi olgularda LDL partikülleri küçük ve yoğundur ve içerdikleri kolesterol miktarı LDL sayılarını doğru olarak göstermemesi sebebiyle bu durumlarda LDL-K ölçümüyle LDL miktarını tayin etmek yanıltıcı olabilir (4).

2.1.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

HDL karaciğer ve ince barsak duvarında sentezlenir. Ters yönlü kolesterol taşınmasında görev alır. Hücrelerden kolesterolü alır ve ihtiyacı olan hücrelere veya atılım için karaciğere taşır. Kolesterolü özellikle damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma işlevi antiaterojenik etki oluşturur. HDL kolesterol düzeyindeki düşüklüğün koroner olay gelişme riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (18).

2.2. DİSLİPİDEMİ

2.2.1 Dislipidemi Tanımı

Dislipidemi genel popülasyonda total kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol değerlerinin 90 persentilden daha büyük ya da HDL-kolesterol değerinin 10 persentilden daha küçük olması olarak tanımlanır (5).

2.2.2. Normal Lipit Değerleri

Yapılan çalışmalarda serum lipit seviyeleri ile ASKVH riski arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Kılavuzların bir kısmı ASKVH riski açısından serum lipit seviyelerini yüksek riskli, sınırda yüksek ve optimal değerler olarak sınıflamıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Serum lipitlerinin sınıflandırılması [TEMD 2021 dislipidemi kılavuzu referans alınmıştır (17).]

	Optimal	Sınırda yüksek	Yüksek
Total-K (mg/dL)	<200	200-239	>240
LDL-K (mg/dL)	<100 <70*	130-159	>160 ≥190**
HDL-K (mg/dL)	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid	<150	150-499 (Hafif HTG)	500-1000 (Orta HTG) ≥1000 (Şiddetli HTG)
Apo B (mg/dL)	<90 <80*		

*ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için, **Çok yüksek, HTG =Hipertrigliseridemi,

2.2.3. Lipit Profil Ölçümü

Dislipidemi taramasında total kolesterol (Total-K), trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K), LDL-K ve HDL-dışı kolesterol (non-

HDL-K) yer alır. Şilomikronlar yemek yedikten sonra on saate kadar plazmada bulunabildiğinden dolayı, tanı için iki farklı ölçüm ile doğrulanmış açlık total kolesterol, trigliserit ve lipoprotein seviyeleri değerlendirilir (5).

Total kolesterol seviyesinin tespit edilmesi kardiyovasküler risk hesaplanması dışında tek başına kullanılmamaktadır (17).

Kolesterol hücre dışı sıvıda 5 ana şekilde dolaşır: Şilomikron, VLDL, IDL, LDL, HDL (19).

Standart olarak lipit profilinde TK, HDL-K ve trigliserit seviyeleri ölçülür. Bu değerler kullanılarak LDL-K düzeyi saptanabilir. LDL-K ölçümü genellikle Friedewald formülü (LDL-K =TK – HDL-K − trigliserit/5) ile hesaplanır. Friedewald formülünün doğruluğu trigliserit>200 mg/dL olunca azalır ve trigliserit>400 mg/dL olduğunda bu formül kullanılamaz. Açlık trigliserit değeri>250 mg/dL, bilinen DM veya damar hastalığı olanlarda LDL-K miktarının direkt ölçülmesi en güvenilir yöntemdir (17).

HDL-dışı kolesterolün ölçümü; ApoB ile işaretli plazmadaki bütün aterojenik lipoproteinleri gösterir. Bunlar; Lp(a), VLDL, IDL ve LDL'dir. HDL-dışı kolesterol = TK – HDL-K formülü ile basit olarak hesaplanabilir. Özellikle DM ve/veya bilinen ASKVH tanısı olup eşlik eden trigliserit yüksekliği olan olgularda non-HDL-K ölçümü, LDL-K konsantrasyonundan daha iyi bir risk belirleyicisidir (2,20). Özellikle LDL-K hedeflerine ulaşıldığı zaman ikinci hedef olarak kullanılabilir. Hedef non-HDL-K değeri, LDL-K hedefinden 30 mg/dL fazladır (17).

2.2.4. Dislipidemi Prevalansı

Dislipidemi prevalansı, çoğu gelişmiş ülkede olduğu kadar gelişmekte olan birçok ülkede de genetik faktörler, beslenme tarzının değişimi, obezitenin artışı, fiziksel aktivitede azalma ve diğer olumsuz yaşam tarzı değişikliklerinde artış sebebiyle yüksektir (6,9).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşayan her iki yetişkinden birinde dislipidemi mevcuttur (10,11). Türkiye'de yapılan çalışmalarda erişkin popülasyonun yaklaşık %80'inde dislipidemi bulunduğu gösterilmiştir (6).

Dislipidemi yalnızca yaşam tarzı ile ilişkili bir hastalık değildir. Dünyada en sık görülen otozomal dominant kalıtımlı tek gen hastalığı ailesel hiperkolesterolemidir. Ailesel hiperkolesterolemi yaşam tarzından bağımsız olarak gelişen kolesterol yüksekliği ve erken ASKVH ile ilişkili olan bir hastalıktır. Tedavi edilmezse ailesel hiperlipidemili erkekler 50 yaşına kadar %50, tedavi edilmeyen kadınlar 60 yaşına kadar %30 ölümcül veya ölümcül olmayan ASKVH riski taşır. Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi prevelansı farklı toplumlarda 1/100 ile 1/500 arasında bildirilmiştir (21).

2.2.5. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Risk

ASKVH gelişiminin temelinde ateroskleroz, ateroskleroz gelişiminin temelinde Apo B işaretli lipoproteinler yer almaktadır (17). Apo B içeren lipoproteinlerin miktarı, maruziyet süresi ve eşlik eden diğer risk faktörlerinin sayısı ve şiddeti aterosklerozun ilerlemesini ve kardiyovasküler sonuçlarının ortaya çıkmasını belirleyen faktörler arasındadır (17,22). Bu nedenle dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar için majör bağımsız, değiştirilebilir bir risk faktörüdür (6,23).

2.3. ATEROSKLEROZ

2.3.1. Ateroskleroz Tanımı

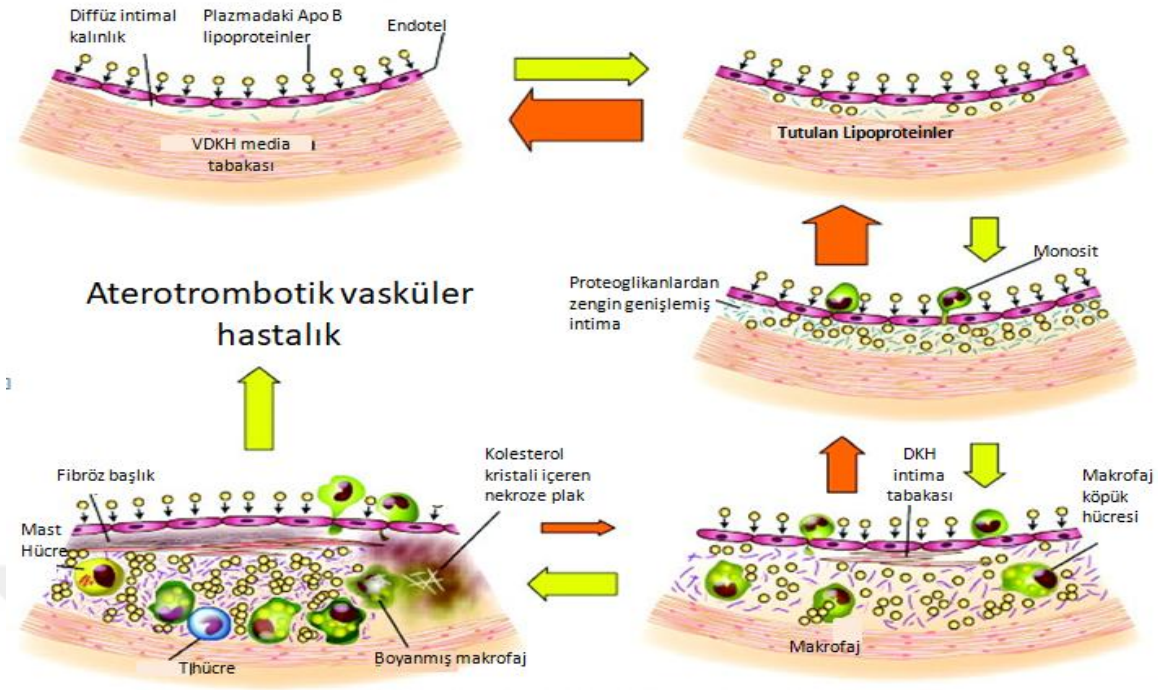
Ateroskleroz, lipitler ve diğer metabolik değişikliklerle ilişkili olarak arterde gelişen inflamatuar bir hastalıktır ve kardiyovasküler hastalıkların temelini oluşturur.

ASKVH, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalığı (esas olarak iskemik inme) içerir (5). İskemik kalp hastalığı ve inme, 2013 yılında

kardiyovasküler sebepler ile gerçekleşen ölümlerin %84,5'ini ve tüm nedenlere bağlı gerçekleşen ölümlerin %28,2'sini oluşturarak sırasıyla dünyada en sık görülen ölüm sebepleri arasında birinci ve üçüncü sırada yer almıştır (24).

2.3.2. Ateroskleroz Patogenezi

ApoB ile işaretli lipoproteinler dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterolü karşılamak için vasküler intimaya sürekli olarak girip çıkarlar (7). Çapı 70 nm'den daha küçük olan tüm ApoB içeren lipoproteinler, özellikle endotel disfonksiyonu varlığında endotel bariyerini geçebilirler (22,25). İnflamasyon, oksidatif stres, endotelyal disfonksiyon veya dolaşımda fazla miktarda ApoB işaretli lipoproteinlerin bulunması; bu lipoproteinlerin intimaya daha çok miktarda girmesine sebep olur (7). Endotel bariyerini aştıktan sonra proteoglikan gibi hücre dışı bileşenler ile etkileşime geçerek orada tutulabilir. T hücre ve makrofaj tarafından sürekli ve uygunsuz inflamatuar yanıt gelişir. Özellikle monositler subendotelyal tabakaya girerek makrofajlara farklılaşır ve tutulan lipoproteinler ile birleşerek kolesterol yüklü köpük hücreleri haline gelir. T hücreleri, mast hücreleri ve diğer inflamatuar hücreler lezyonlara girer ve makrofajlarla birlikte uygunsuz inflamatuar yanıta katkıda bulunur. Lezyon ilerledikçe, makrofajlar ölür ve sonunda hücre dışı kalıntılar, kolesterol kristalleri, proteazlar ve prokoagülan/trombotik materyal ile dolu nekroz alanlarına yol açar (Şekil 1). Bu gelişmiş plaklar; plak yırtılması veya erozyonu, miyokart enfarktüsü ve inme gibi akut trombotik vasküler olaylara yol açabilir (25).



Şekil 1: Aterotrombotik vasküler hastalık oluşum patogenezi (25 numaralı kaynak referans alınmıştır.)

Kalsifiye olarak nekroza giden makrofajların vasküler intimada birikmesine, henüz lümeni daraltmayan aterosklerozun başlangıç evresi olan yağlı çizgilenme adı verilir. Yağlı çizgilenme, yüksek riskli yaşam biçimi olanlarda, çocukluk çağından itibaren görülebilir. ApoB içeren liproteinlerin miktarı, maruziyet süresi ve eşlik eden diğer risk faktörlerinin sayısı ve şiddeti aterosklerozun ilerlemesini ve kardiyovasküler sonuçlarının ortaya çıkmasını belirleyen faktörler arasındadır (17,22).

2.4. DİABETES MELLİTUS

2.4.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği veya insülin direnci sebebiyle gelişen hiperglisemi ile seyreden multisistemik ve kronik bir metabolizma bozukluğudur (26). Tip 1 DM

otoimmün durumla, tip 2 DM diyet, fiziksel aktivite ve vücut ağırlığı ile ilişkilidir (27).

2.4.2. Diyabetik (atorejenik) Dislipidemi

Metabolik sendrom veya T2DM olgularında sağlıklı bireylere göre trigliserit seviyesi daha yüksek, HDL-K seviyesi daha düşük, LDL-K seviyesi benzerdir. Bu duruma yol açan asıl sebep insülin direnci sonucunda karaciğerden VLDL-K sentezindeki artıştır. LDL-K normal seviyede gözükmesine rağmen aterojenik küçük-yoğun LDL partikülleri artmıştır. Temel sorun lipoproteinlerin işlevinin bozulmasıdır (28).

2.5. TEDAVİ

2.5.1. Tedavi Kararı

ApoB içeren lipoprotein tutulumu arttıkça aterosklerotik plak yükü artar ve kan akışını akut olarak engelleyen bir trombüs oluşumu ile unstabil anjina, myokard enfarktüsü veya ölüm ile sonuçlanabilen ASKVH olay yaşama riskini artırarak kritik bir duruma ulaşabilir. ASKVH'ların birincil önlenmesi ve tekrarlayan kardiyovasküler olayların ikincil önlenmesi için LDL-K ve ApoB içeren diğer lipoproteinlerin düşük seviyelerde tutulmasını sağlayacak şekilde sağlıklı bir yaşam tarzı ve gerekli durumlarda tedavi planlaması önerilmektedir (29).

LDL-K düşürücü tedavi kararının ilk adımı kişinin risk durumunu değerlendirmektir (8).

2.5.2. Toplam Kardiyovasküler Risk Tanımı

Toplam kardiyovasküler risk, bir kişide belirli bir zaman aralığında ASKVO gelişme ihtimalidir. ASKVH gelişmesinde; önlenemeyen (yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık) ve önlenebilen (sigara içimi, dislipidemi, hipertansiyon, obezite vb.) gibi

birçok risk faktörü mevcuttur. Bu riskler kişiye göre değişmektedir. Bu nedenle, toplam kardiyovasküler risk hesabının amacı kişiye özel ASKVO ve/ veya ölüm riskini tespit etmektir (17).

Farklı dislipidemi kılavuzlarında farklı risk hesaplayıcılar tercih edilmiştir. Türkiye KVH'lara bağlı mortalite oranı ≥150/100000 olması sebebiyle yüksek riskli ülkeler içerisinde yer almaktadır (30). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2021 Dislipidemi kılavuzu ülkemizde toplam kardiyovasküler risk hesaplanması için Avrupa Kardiyoloji Derneği/ Avrupa Ateroskleroz Derneği (ESC/ EAS) kılavuzunda belirtilen SCORE hesaplama modelinin kullanılmasını önermiştir (17). SCORE hesaplama modeli farklı düzeylerde kardiyovasküler hastalık (KVH) riski olan, geniş bir coğrafi alanı kapsayan, 12 farklı Avrupa kohortundan hesaplanmıştır ve yaklaşık 200 bin insana ait 3 milyon kişi/yıllık gözlemi ve 7900 ölümcül kardiyovasküler olay (KVO) içermektedir (31).

2.5.3. SCORE Hesaplama Sistemi

ASKVH, tip 1 veya tip 2 DM, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişiler genellikle çok yüksek veya yüksek toplam kardiyovasküler risk altında oldukları için herhangi bir risk tahmin modeline gerek yoktur. Diğer bireylerde, ilk ölümcül aterosklerotik olayın 10 yıllık kümülatif riskini tahmin eden SCORE gibi bir risk tahmin sisteminin kullanılması, toplam kardiyovasküler riskin tahmin edilmesi için tavsiye edilir, çünkü birçok kişide çeşitli risk faktörlerinin kombinasyonu yüksek düzeyde toplam kardiyovasküler risk ile sonuçlanabilir.

Kırk yaşın üzerindeki bir kişi için SCORE risk hesaplayıcısı üzerinde cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, Total-K ve sistolik kan basıncı bilgilerinin kesiştiği yerde erkek ve kadınlar için ayrı ayrı görülen sayı on yıl içinde kardiyovasküler nedenli ölüm riskini gösterir (Şekil 2). Kadınlarda risk hesabı erkeklerden daha düşüktür, fakat aslında kadınlar için risk sadece ertelenmiştir; 60 yaş bir kadının riski 50 yaş erkeğinki ile benzerdir. Bu nedenle kadınlarda KVH nedenli ölüm erkeklerden daha fazladır. Yüksek kardiyovasküler riski olan toplumlara uygun hazırlanmış bu tablolar sadece 10 yıllık ölüm riskini gösterir.

SCORE ile ölçülen ölüm riski üzerinden toplam olay riskini tahmin etmek istenirse erkeklerde bu risk puanının 3 katını, kadınlarda 4 katını almak gerekir. Bu katsayı yaşlılar için ise biraz daha düşüktür (12).



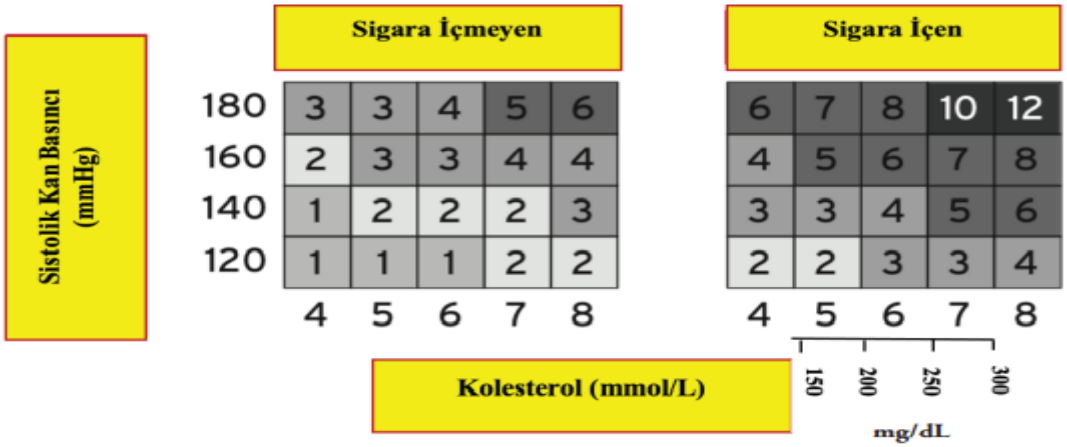
Şekil 2: Yüksek riskli ülkeler için SCORE hesaplama şeması (12)

Aterojenik dislipidemi, obezite, sedanter yaşam vb. diğer risk faktörleri SCORE risk hesaplayıcısında bulunmadığı için bu risk faktörlerine sahip bireylerde toplam kardiyovasküler risk hesaplanandan daha yüksektir. SCORE veri tabanında yapılan çalışmalarda, HDL-K'nin risk tahminini önemli ölçüde etkilediği saptanmıştır. HDL-K değerleri ile yapılan tabloda tüm risk düzeylerinde değişiklik görülmektedir (Şekil 3). Bu durum özellikle yüksek risk için sınır değer olan %5'in altındaki ve HDL kolesterol düşüklüğü olan kişiler için önemlidir (12).



Şekil 3: Yüksek riskli ülkeler için HDL-K dahil edilerek SCORE risk hesaplama şeması (12)

SCORE hesaplama sisteminde kırk yaşının üzerindeki yetişkinler ele alındığı için gençlerdeki kardiyovasküler riski hesaplamak amacıyla ESC/ EAS kılavuzu gençlerdeki kardiyovasküler risk durumunu kendi yaş gruplarına göre karşılaştırmalı olarak veren bir tabloyu önermektedir (12). Böylece ASKVH açısından genç bir insanı, kendi yaşında risk faktörleri düşük (sigara içmeyen, sistolik kan basıncı ≤120 mmHg ve Total-K ≤150 mg/dL olan) genç biri ile karşılaştırıp 10 yıllık toplam kardiyovasküler görece riskini ortaya koymak mümkün olmaktadır. Tabloda risk faktörleri arttıkça kişinin risk katsayısının da arttığı görülmektedir. Şekilde belirtilen risk puanı, o kişinin KVH geçirme riskinin kendi yaşındaki sağlıklı birine göre kaç katında olduğunu göstermektedir (Şekil 4).



Şekil 4: Gençlerde 10 yıllık toplam görece kardiyovasküler risk hesaplaması (17)

2.5.4. Risk Sınıflaması

Tablo 2: SCORE risk hesaplamaları ve eşlik eden klinik tablolarına göre kardiyovasküler risk kategorileri (17)

Çok Yüksek risk	• Kayıtlı klinik ASKVH (önceki AKS, stabil angına, koroner revaskülarizasyon işlemleri, inme, TİA ve PAH) • Görüntüleme yöntemleri ile kayıtlı ASKVH (koroner anjiografi veya BT'de veya karotis US'de plak görüntüsü) • Hedef organ hasarlı (mikroalbüminüri, nöropati veya retinopati) DM veya en az 3 risk faktörünün eşlik etmesi veya >20 yıl süreli Tip1 DM • Ağır KBH (eGFR <30 mL/dak/1.73 m^2) • SCORE risk puanı ≥%10 • ASKVH'lı AH veya diğer majör risk faktörü ile beraber
Yüksek risk	• Tek bir risk faktörünün belirgin şekilde yükseldiği durumlar, özellikle Total-K >310 mg/dL veya LDL-K >190 mg/dL veya kan basıncı ≥180/110 mmHg • Diğer majör risk faktörlerinin eşlik etmediği AH • 10 yıldan uzun süren ve beraberinde hedef organ hasarı veya diğer risk faktörleri olmayan DM • SCORE risk puanı %5-9
Orta Risk	• <10 yıl süreli genç ve diğer risk faktörleri olmayan DM (Tip1 DM <35 yaş; Tip2 DM <50 yaş) • SCORE risk puanı 1-4
Düşük risk	• SCORE risk puanı <%1

AH; Ailesel Hiperkolesterolemi, AKS; Akut Koroner Sendromu, ASKVH; Aterosklorotik Kardiyovasküler Hastalık, BT; Bilgisayarlı Tomografi, DM; Diabetes Mellitus, KBH; Kronik Böbrek Hastalığı, KVH; Kardiyovasküler Hastalık, LDL-K; LDL Kolesterol, PAH: Periferik Arter Hastalığı, TİA; Transient İskemik Atak, Total-K; Total Kolesterol, US: Ultrasonografi

2.5.5. Primer ve Sekonder Korunma

Geçirilmiş KVH öyküsü veya KVH riskini arttıran kronik böbrek yetmezliği veya DM gibi bir hastalığı olmayan hastalarda statin tedavisi ile gelecekte gelişme ihtimali olan KVO'ları önlemek amacıyla tedavi başlanmasına primer korunma amaçlı tedavi denir (17,32).

TEMD 2021 Dislipidemi kılavuzu göre primer koruma amacıyla; toplam kardiyovasküler riski ne olursa olsun LDL-K ≥190 mg/dl olan kişiler, SCORE riski >5 ve <10 olan LDL-K değeri ≥100 mg/dl olan kişiler, SCORE riski ≥%10 olan ve LDL-K ≥70 mg/dl olan kişilere yaşam tarzı değişikliklerinin yanında statin tedavisi başlanmasının yararlı olduğunu belirtmiştir. Diğer durumlar için öncelikle yaşam tarzı değişikliğini önermiştir. 75 yaşının üzerindeki yüksek riskli kişilerde, tedavi kararının bireysel olarak değerlendirilmesini önermiştir. Dislipidemi tedavisinde ilk hedef KVH'ı önlemek olduğu için LDL-K düşürücü yaklaşımlara öncelik verilmiş ancak trigliserit düzeyleri >500 mg/dl saptanması durumunda ilk hedef olası pankreatit atağını engellemek için trigliserit düzeylerini düşürmeye yönelik tedaviler olmasını önermektedir.

Sekonder korunmada tedaviye başlama kararında temel belirleyici olan ASKVH öyküsüdür (17).

2.5.6. Tedavi Hedefleri

Tedavi hedefleri toplam kardiyovasküler risk düzeyine göre belirlenmiştir (Tablo 3).

ESC/EAH tarafından yayınlanan 2019 dislipidemi kılavuzunda LDL-K düzeyi düşüklüğünün daha az ASKVH gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar olması sebebiyle, kardiyovasküler riski çok yüksek olan hastalarda, LDL-K düzeyinin mümkün olduğu kadar düşük bir seviyeye indirilmesi uygun görülmekte ve bu nedenle, ikincil önlemede veya nadiren birincil önlemede çok yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalar için, LDL-K'de başlangıca göre >%50 azalma ve LDL-K seviyesi <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) olması tavsiye edilir (10).

Maksimum tolere edilen statin bazlı tedavi alırken 2 yıl içinde ikinci bir vasküler olay yaşayan ASKVH'ı olan hastalar için, LDL-K hedefi <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) olarak belirlenebileceği önerilmiştir (10,20,21).

Yüksek KV riske sahip kişiler için, başlangıca göre>%50'lik bir LDL-K düşüşü ve <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) LDL-K hedefi önerilir.

Orta derecede KV risk altındaki hastalarda, <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) LDL-K hedefi olarak önerilmektedir.

Düşük riskli bireyler için <3,0 mmol/L (<116 mg/dL) hedef olarak kabul edilebileceği önerilmektedir (12).

Tablo 3: ESC/EAH tarafından yayınlanan 2019 dislipidemi kılavuzuna göre LDL-K hedef değerleri (Kaynak 12'den uyarlanmıştır.)

KARDİYOVASKÜLER RİSK	HEDEF LDL-K DEĞERİ
ÇOK YÜKSEK	<55 mg/dL
YÜKSEK	<70 mg/dL
ORTA	<100 mg/dL
DÜŞÜK	<116 mg/dL

2.6. DİSLİPİDEMİNİN İLAÇ DIŞI TEDAVİSİ

2.6.1 Beslenme Alışkanlığı Değişikliği

Fazla miktarda rafine karbonhidratlı gıda ve tuz tüketimi yerine meyve, nişastalı olmayan sebzeler, baklagiller, balık, bitkisel yağlar, yoğurt ve kepekli tahılların daha fazla tüketilmesinin, kırmızı ve işlenmiş et ürünlerinin daha az tüketilmesinin KVO insidansını düşürdüğü epidemiyolojik çalışmalarda

gösterilmiştir (33). Ayrıca süt yağı da dahil olmak üzere hayvansal yağların bitkisel yağ kaynaklarıyla değiştirilmesinin KVH riskini azaltabileceği gösterilmiştir (34).

Doymuş yağ asitleri, LDL-K seviyesi üzerinde en büyük etkiye sahip diyet faktörüdür. Trans yağ asitleri ve doymuş yağ asitleri; doymamış yağ asitleri ile değiştirildiğinde risk en etkili şekilde azaltılır (35).

2.6.2. Fiziksel Aktivite

Artmış LDL-K, trigliserid ve azalmış HDL-K düzeyinin fiziksel aktivitedeki değişikliklere yanıt verdiği bilinmektedir. Fazla kilolu olmasalar bile dislipidemisi olan kişilere düzenli olarak (günde 30 dakika ve üzerinde) orta yoğunlukta fiziksel egzersiz yapmaları tavsiye edilmektedir (36).

2.6.3. Obezitenin Önlenmesi

Obezite, eşlik eden hipertansiyon, tip 2 diyabet ve dislipidemi dahil olmak üzere çoklu mekanizmalar yoluyla artmış kardiyovasküler riske yol açar. En son çalışmalar, genellikle aterojenik dislipidemi (düşük HDL-C ve yüksek plazma trigliserit seviyeleri ile birlikte hiperinsülinemi ve arteriyel hipertansiyon) ile ilişkili olan abdominal obeziteye dikkati çekti (37,38). Santral obeziteli bireylerde visseral yağ oranı artar ve visseral yağ dokusu insülin direncini arttırır (39). Santral obezite ile ilişkili dislipidemi, yüksek trigliserit, düşük HDL-K, artan küçük ve yoğun LDL-K partikülleri ve artan ApoB-100 konsantrasyonu ile karakterizedir (40).

Kilo kaybının plazma toplam kolesterolü veya lipit parametreleri üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda kilo kaybının temel olarak plazma toplam kolesterol ve LDL-K seviyelerinde düşük-orta düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu, buna karşın trigliseritler üzerindeki etkisinin genellikle daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kilo kaybının glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü gibi ek mekanizmalar ile kardiyovasküler riski azalttığı bilinmektedir (38).

2.6.4. Sigaranın Bırakılması

Sigara içmek kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (41). Sigarayı bırakmanın kardiyovasküler risk ve özellikle HDL-K seviyeleri açısından yararı meta analizlerde gösterilmiştir (42).

2.7. DİSLİPİDEMİNİN İLAÇ İLE TEDAVİSİ

2.7.1. Statinler

Statinler, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe ederek karaciğerdeki kolesterol sentezini azaltır. Hücre içi kolesteroldeki azalma, hepatositlerin yüzeyinde artan LDL reseptörü ekspresyonunu teşvik ederek kandan LDL alımının artmasına ve ApoB içeren lipoproteinlerin plazma konsantrasyonlarının azalmasına sebep olur. HDL seviyesini yükseltirken toplam kolesterol, LDL ve trigliserit seviyelerini düşürür.

Miyopati, hepatotoksisite ve diabetes mellitus statinlerin en yaygın yan etkileridir. Rabdomiyoliz nadir görülür ancak en ciddi yan etkidir.

Statinler, aktif karaciğer hastalığı olan veya aminotransferaz seviyelerinde açıklanamayan kalıcı yükselmeler olan hastalarda, gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir (43).

Çok sayıda randomize kontrollü çalışma, vasküler hastalığı olan veya olmayan dislipidemik hastalarda HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile tedavinin LDL-K seviyelerini etkili bir şekilde düşürdüğünü ve majör kardiyovasküler olayları azalttığını göstermiştir (44, 45, 46). Bu kanıtlara dayanarak, Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III aracılığıyla Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) LDL-K düzeylerinin düşürülmesinde ilk tedavi olarak statinlerin kullanımını önermiştir (8).

2.7.2. Kolesterol absorbsiyon inhibitörleri

Hiperkolesterolemi tedavisinde genellikle diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılan ezetimib, yağda çözünen besinlerin emilimini etkilemeden bağırsak epitelyum hücrelerindeki Niemann-Pick C1 benzeri protein 1 (NPC1L1) ile etkileşime girip diyet ve safra yoluyla kolesterol emilimini engelleyerek karaciğere iletilen kolesterol miktarını azaltır. Bu durum sonucunda LDLR ekspresyonu ve LDL'nin kandan atılımı artar (47).

Ezetimib, tek başına veya statin tedavisi ile birlikte kullanıldığında LDL-K ve non-HDL-K (HDL-K olmayan, toplam kolesterol eksi HDL-K olarak tanımlanır) düşürebilir (48).

2.7.3. Safra Asiti Sekestranları

Safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentezlenir ve bağırsak lümenine salınır. Safra asitinin çoğu terminal ileumdan emilerek karaciğere geri döner. Safra asidi sekestranları, bağırsakta safra asitlerinin emilimini engelleyerek safra asitlerinin büyük bir kısmını enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırır. Safra asidi miktarı azaldıkça, safra asidi üretiminde hız kısıtlayıcı adım olan kolesterol 7-alfa hidroksilazın disinhibisyonu nedeniyle daha fazla hepatik kolesterol safra asitlerine dönüşür; bu, hepatik kolesterolü ve hepatik LDL reseptörlerinin upregülasyonunu azaltır ve sonuç olarak LDL-K kan konsantrasyonlarında bir azalma olur (49).

Safra asidi sekestranları (kolesevelam, kolestipol ve kolestiramin) hipertrigliseridemisi olmayan hiperkolesterolemili hastalarda endikedirler (50). Safra asidi sekestranları, statin intoleransı olan hastalarda (miyalji ve miyopati) tercih edilebilir. Hem primer hem de sekonder korumada hedef değerlere ulaşmak için niasin ve kolesterol absorpsiyon inhibitörü ezetimib ile kombinasyon halinde kullanılabilirler.

Hastalar tam dozlarda tolere ederse, LDL-K seviyesini %15 ila %30 arasında düşürebilirler (49).

2.7.4. Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK-9) İnhibitörleri

PCSK-9, kolesterol metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir. Artmış aktivitesi, daha yüksek LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir, bazı fonksiyon mutasyonları ise çok yüksek kolesterol seviyeleri, erken aterosklerotik vasküler hastalık ve tendon ksantomlarının gelişimi ile otozomal dominant ailesel hiperkolesterolemiye sebep olur (51, 52). Genetik polimorfizm veya PCSK-9 monoklonal antikorların uygulanması nedeniyle PCSK-9 aktivitesi azalmış olan kişilerde kolesterol seviyeleri daha düşük ve kardiyovasküler hastalık riski daha azdır (53).

PCSK-9 monoklonal antikorlarının, yüksek yoğunluklu statin tedavisine eklendiğinde LDL-K'yi yaklaşık %60 oranında azalttığı bulunmuştur (54).

Statin kullanan hastalarda PCSK-9 düzeyleri artış gösterir ve bu durum statinin kolesterol düşürücü etkisini kısıtlar (54).

2.7.5. Lomitapid

Mikrozomal trigliserit transfer proteini (MTTP), VLDL oluşumunda gerekli bir adım olan endoplazmik retikulumdan ApoB'ye fosfolipitlerin ve trigliseritlerin taşınmasını sağlar. Lomitapid MTTP inhibisyonu yaparak karaciğerde VLDL ve bağırsakta şilomikron oluşumunu engeller (12).

2.7.6. Mipomersen

Mipomersen, ApoB-100'ün mRNA'sına bağlanarak inhibe edebilen bir antisens oligonükleotittir. Karaciğerde VLDL sentezini azaltarak periferdeki VLDL, IDL ve LDL düzeyini azaltır (17).

2.7.7. Fibratlar

Fibratlar, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör (PPAR-a) ile etkileşimi aracılığıyla lipit değiştirici etkilere sahiptir (55). Trigliseritleri ve trigliserit açısından zengin lipoprotein kalıntı partikülleri düşürücü etkiye sahiptir.

2.7.8. Nikotinik Asit:

Nikotinik asit, karaciğerde diasilgliserol açiltransferaz-2'yi inhibe ederek VLDL salgılanmasının azalmasına böylece plazmadaki IDL ve LDL partikül seviyelerinin azalmasına yol açar. Ayrıca karaciğerde Apo-A1 sentezini uyararak HDL-K ve Apo-A1 artışına sebep olur (56).

2.7.9. Omega 3 Yağ Asitleri:

Omega-3 yağ asitleri, PPAR'lar ile etkileşime girer ve ApoB salgılanmasını azaltır ancak etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Trigliserit düzeyini düşürmek için kullanılabilir (12).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma 1 Ocak-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Sağlık Uygulamave Araştırma MerkeziİÇ Hastalıkları Kliniği'ne herhangi bir sebeple interne edilen hastalarda dislipidemi prevalansını belirlemek ve hastaların lipit parametrelerinin dislipidemi kılavuzlarında belirlenen hedef değerlere uygunluğunu saptamak amacıyla yapılan, tek merkezli retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır.

Hastaların verileri hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları üzerinden elde edilmiştir.

Araştırmamızın TUEK onayı Nisan 2021 tarihinde Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi TUEK karar no: 114 ile alınmıştır.

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

3.2.1. Dahil Olma Kriterleri

1) 2019 yılında İç Hastalıkları Kliniğine interne edilen hastalar

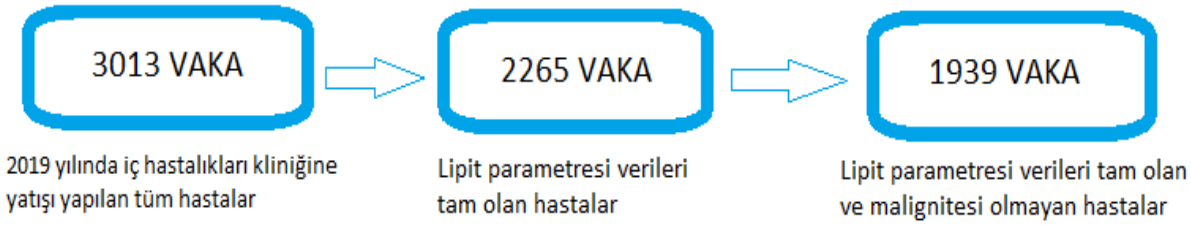
2) Total kolesterol ve LDL-K lipit değerleri tam olan hastalar

3.2.2. Dahil Olmama Kriterleri

1) Malignite tanılı hastalar

Çalışmamızda Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2019 yılında herhangi bir sebepten dolayı iç hastalıkları kliniğine yatışı yapılan 3013 vakadan lipit parametre verileri tam olan ve malignite tanısı olmayan toplamda 1939

vaka değerlendirilmiştir. Lipit parametre verileri tam olmayan 748 vaka ve malignite tanısı almış olan 326 vaka değerlendirmeye alınmamıştır (Şekil 5).



Şekil 5: Hastaların çalışmaya uygunluğunun değerlendirilmesi

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi elektronik veri tabanından çalışmaya alınan olgulara ait verilere ulaşılmıştır.

3.3.1. Toplanan Veriler

Çalışmaya alınan olgulardan toplanan veriler şunlardı:

1. Demografik özellikler (cinsiyet ve yaş)

2. Mevcut ek hastalıklar (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kronik böbrek hasarı hastalığı, diabetes mellitus)

3. İlaç kullanımı (statin türevi ve fibrat)

4. Biyokimyasal analiz (açlık kan şekerleri (AKŞ), HbA1c düzeyi, TK, HDL, LDL, VLDL, trigliserit, üre, ürik asit, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), C-Reaktif protein)

3.3.2. Verilerin Değerlendirilmesi

Hastaların lipit parametreleri 2021 TEMD dislipidemi kılavuzundaki değerlere uygun olarak sınıflandırılmıştır. Total kolesterol değeri <200 mg/dL olması

normal, 200-239 mg/dL aralığı sınırda yüksek, >240 mg/dL yüksek olarak değerlendirilmiştir. LDL-K değeri KAH olan olgularda <55 mg/dL, DM tanısı olan olgularda <70 mg/dL, KAH ve DM tanısı olmayan olgularda <100mg/dL hedef aralıkta olarak değerlendirilmiştir. HDL-K değeri erkek cinsiyette <40 mg/dL kadın cinsiyette <50 mg/dL olması düşük olarak değerlendirilmiştir. Trigliserit değeri <150 mg/dL normal 150-499 mg/dL hafif yüksek, 500-1000 mg/dL orta yüksek, ≥1000 mg/dL çok yüksek olarak ve trigliserit hedefi <150 mg/dL değerlendirilmiştir. LDL-K, HDL-K ve trigliserit değerlerinden herhangi birinin hedef aralığın dışında saptanması dislipidemi olarak tanımlanmıştır.

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedildi ve istatistiksel analizleri Windows IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Her bir grupta değerlerin dağılımının homojen olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnov Z testi ile değerlendirildi. Normal dağılım olan sayısal verilerde ikili karşılaştırmalar da student T test kullanıldı. Eğer dağılım normal değilse ikili karşılaştırmalar da Mann-Whitney U kullanıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya dahil edilen 1939 vakanın yaş ortalaması 60,9±19,1 olarak saptandı. Çalışmada değerlendirilen hastaların 1033'ü (%53,3) kadın ve 906'sı (%46,7) erkek cinsiyette saptandı (Grafik 1).



Grafik 1: Hasta grubunun cinsiyet dağılımı

Çalışma grubundaki olgulardan 743'ünde DM, 999'unda HT, 551'inde KAH ve 426'sında KBH tanısı mevcuttu.

Hataların ortalama total kolesterolleri 158,5 ± 61,1 mg/dL, ortalama trigliserit değerleri 145,0 ±142,1 mg/dL, ortalama HDL-K değerleri 37,1 ± 12,6 mg/dL ve ortalama LDL-K düzeyleri 93,1 ± 42,4 mg/dL idi. Hastaların labaratuvar verileri tablo 4'de verilmiştir.

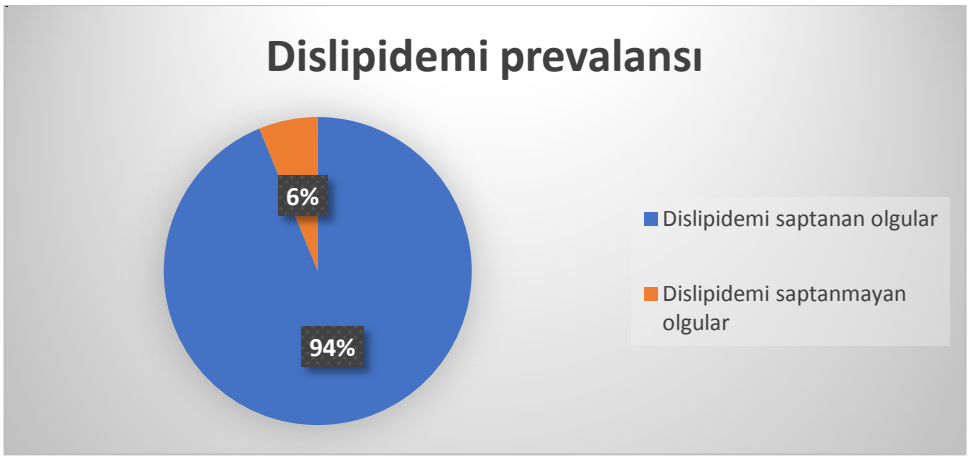
4.2. LABORATUVAR VERİLERİ

Tablo 4: Hasta grubunun laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi

Parametre	Ort. + SD	Minimum	Maksimum
Glukoz (mg/dL) (N=1835)	147,1 ± 80,0	26	689
Üre (mg/dL) (N=1937)	67,9 ± 58,5	5	537
Kreatinin (mg/dL) (N=1937)	1,60 ± 1,88	0,14	22,35
Ürik asit (mg/dL) (N=1910)	6,3 ± 2,8	1,5	22
CRP (mg/dL) (N=1782)	56,2 ± 79,2	0,1	475,9
Kolesterol (mg/dL) (N=1939)	158,5 ± 61,1	33	1152
Trigliserit (mg/dL) (N=1939)	145,0 ±142,1	9	3100
HDL (mg/dL) (N=1933)	37,1 ± 12,6	8	86
LDL (mg/dL) (N=1939)	93,1 ± 42,4	10	438
HbA1c (%) (N=1306)	6,8 ± 2,3	3	19,9

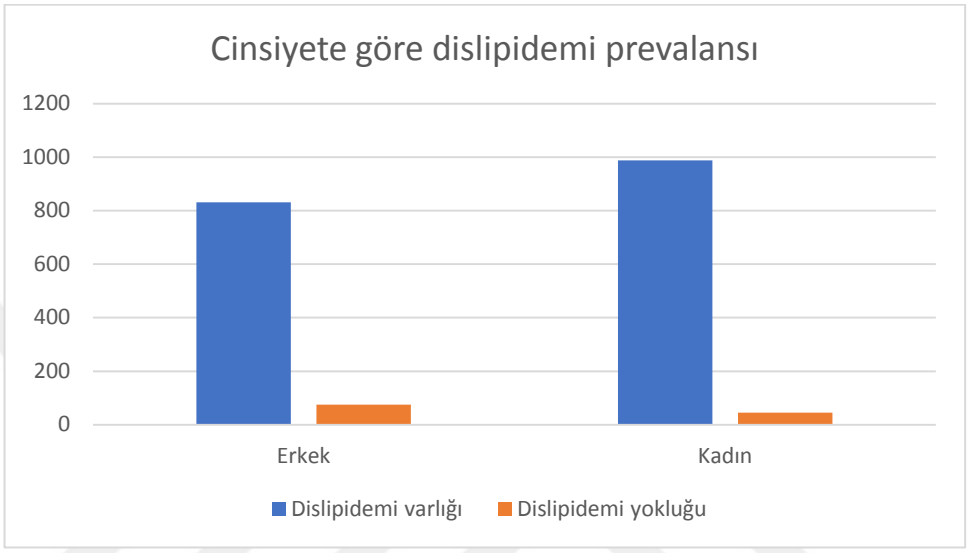
4.3. DİSLİPİDEMİ PREVALANSI

Çalışma grubundaki olgulardan 1819 (%93,8)'unda LDL-K, HDL-K ve trigliserit değerlerinden en az biri hedef aralık dışında saptanmıştır. 120 (%6,2) olgunun LDL-K, HDL-K ve trigliserit değerlerinin tamamının hedef aralıkta olduğu tespit edildi (Grafik 2).



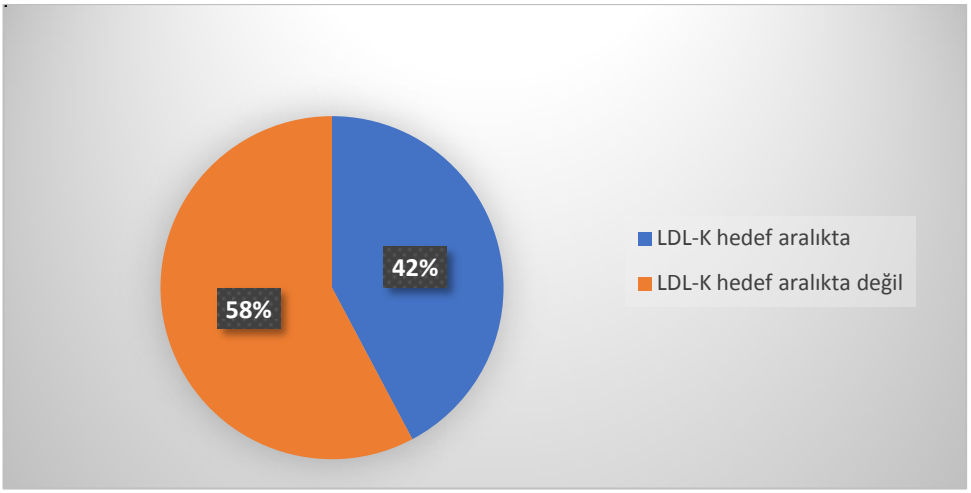
Grafik 2: Hasta grubunun dislipidemi prevalansı

Çalışmamızda değerlendirilen 906 erkek olgudan %91,7'sinde dislipidemi mevcutken %8,3'ünde dislipidemi saptanmadı. 1033 kadın olgudan %95,6'sında dislipidemi mevcutken %4,4'ünde dislipidemi saptanmamıştır. Kadın cinsiyette dislipidemi varlığı daha fazla saptanmıştır (p<0,001) (Grafik 3).



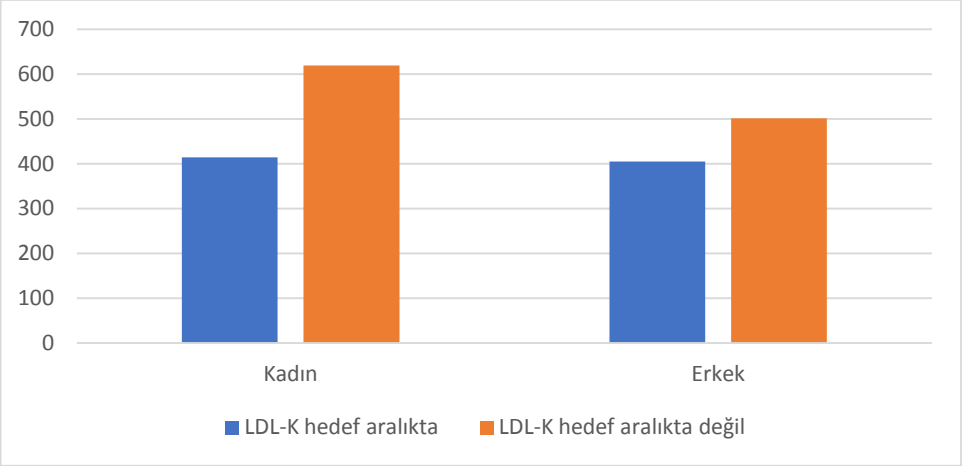
Grafik 3: Hasta grubunda cinsiyete göredislipidemi prevalansı

Çalışmamızdaki olgulardan 819 (%42,2)'unda LDL-K değeri güncel kılavuzlarda belirlenmiş olan hedef aralıkta saptanmış olup 1120 (%57,8)'sinde LDL-K değeri hedef aralığın dışında olduğu tespit edildi (Grafik 4).



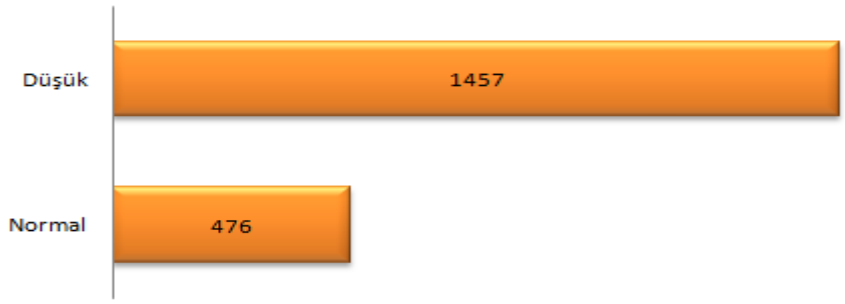
Grafik 4: Çalışma grubunun güncel kılavuzlarda belirlenmiş olan LDL-K hedefine göre değerlendirilmesi

Çalışmamızda değerlendirilen 906 erkek olgudan %44,7'sinin LDL-K değeri hedef aralıkta, %55,3'ünün LDL-K değeri hedef aralık dışında ve 1033 kadın olgudan %40'ının LDL-K değeri hedef aralıkta, %60'ının LDL-K değeri hedef aralık dışında saptanmıştır. Kadın cinsiyette LDL-K değerinin hedef aralık dışında saptanma oranı daha fazladır (p=0,036) (Grafik 5).



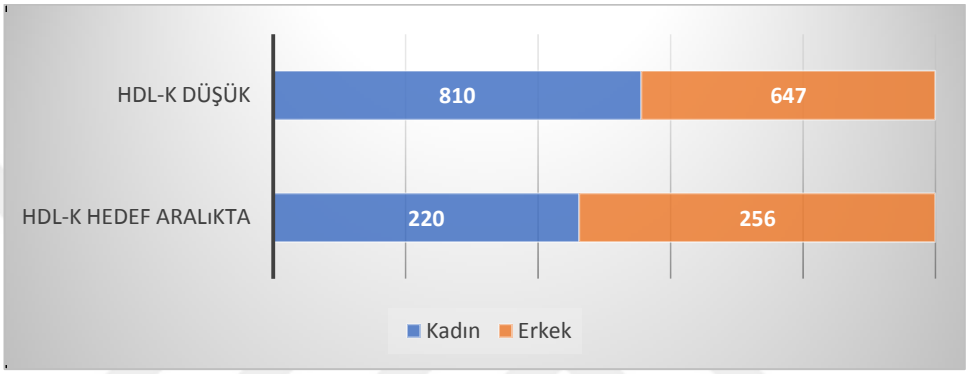
Grafik 5: Cinsiyete göre güncel kılavuzlarda belirlenmiş olan LDL-K hedefine ulaşan vakaların değerlendirilmesi

Çalışma grubunda TEMD 2021 dislipidemi kılavuzuna göre HDL-K sınıflaması yapıldığında HDL-K seviyesi normal aralıkta olan 476 (%24,5) olgu, düşük aralıkta olan 1457 (%75,1) olgu saptandı (Grafik 6).



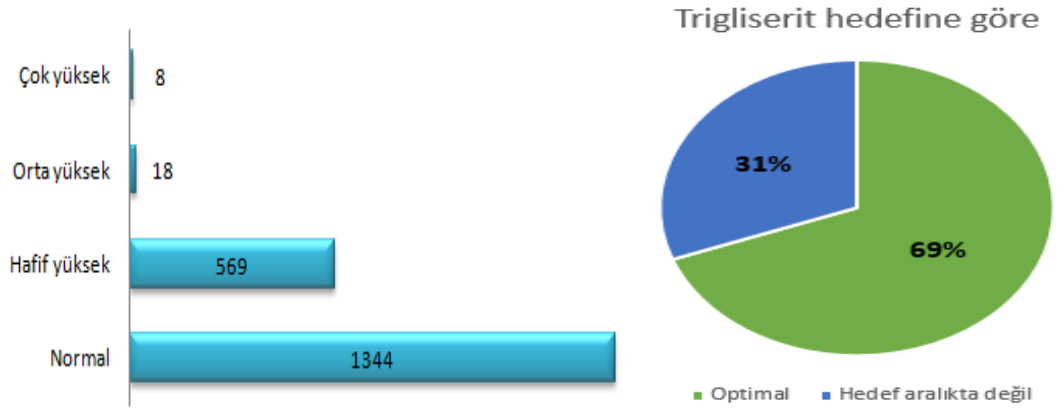
Grafik 6:TEMD 2021 dislipidemi kılavuzuna göre HDL-K sınıflaması yapılan hastaların dağılımı

HDL-K hedefi cinsiyete göre değerlendirildiğinde; vakaların 220 (%11,4)'si HDL-K düzeyi hedef aralıkta olan kadın, 256 (%13,2)'sı hedef aralıkta olan erkek, 810 (%41,9)'u HDL-K düzeyi hedef aralıktan düşük olan kadın, 647 (%33,5)'si hedef aralıktan düşük olan erkek olgulardan oluşmaktadır. HDL-K değeri olan 1030 kadın olgunun %78,6'sının, 903 erkek olgunun %71,7'sinin HDL-K değeri düşük saptanmıştır. Kadın cinsiyette HDL-K düzeyinin hedef aralık dışında saptanma oranı erkek cinsiyete göre istatiksel anlamlı olarak daha fazladır. (p<0,001) (Grafik 7)



Grafik 7: Cinsiyete göre HDL-K değerinin sınıflandırılması

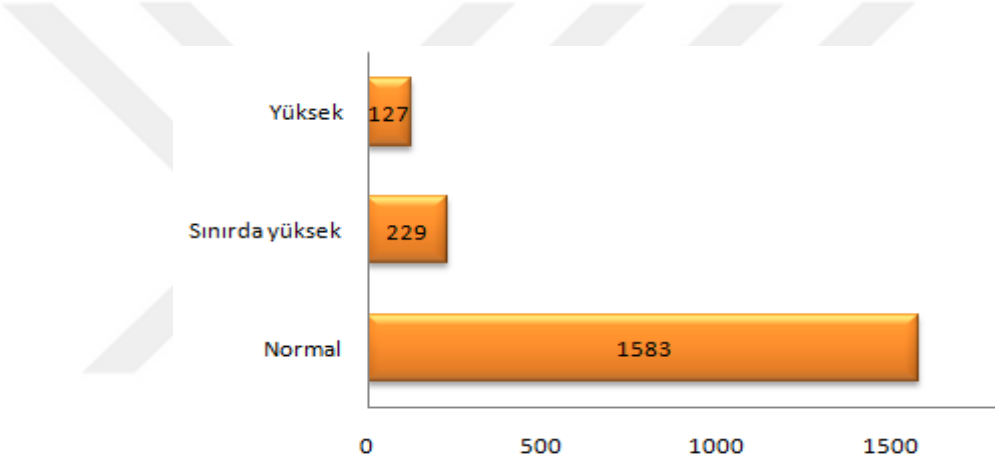
TEMD 2021 dislipidemi kılavuzuna göre trigliserit sınıflaması yapıldığında trigliserit seviyesi normal aralıkta olan 1344 (%69,3) vaka, hafif yüksek olan 569 (%29,3) vaka, orta yüksek olan 18 (%0,9) vaka, çok yüksek olan 8 (%0,4) vaka saptandı (Grafik 8).



Grafik 8: TEMD 2021dislipidemi kılavuzuna göre trigliserit sınıflaması yapılan hastaların dağılımı

Trigliserit düzeyi cinsiyete göre değerlendirildiğinde; 711 (%36,7) kadın vaka ve 633 (%32,6) erkek vakada normal aralıkta, 309 (%15,9) kadın vaka ve 260 (%13,4) erkek vakada hafif yüksek, 11 (%0,6) kadın vaka ve 7 (%0,4) erkek vakada orta düzeyde yüksek, 2 (%0,1) kadın vaka ve 6 (%0,3) erkek vakada çok yüksek olarak tespit edilmiştir. Trigliserit sınıflandırılması ve cinsiyet arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,866).

TEMD 2021 dislipidemi kılavuzuna göre total kolesterol sınıflaması yapıldığında total kolesterol seviyesi normal aralıkta olan 1583 (%81,6) vaka, sınırda yüksek olan 229 (%11,8) vaka, yüksek olan 127 (%6,5) vaka saptandı (Grafik 9).



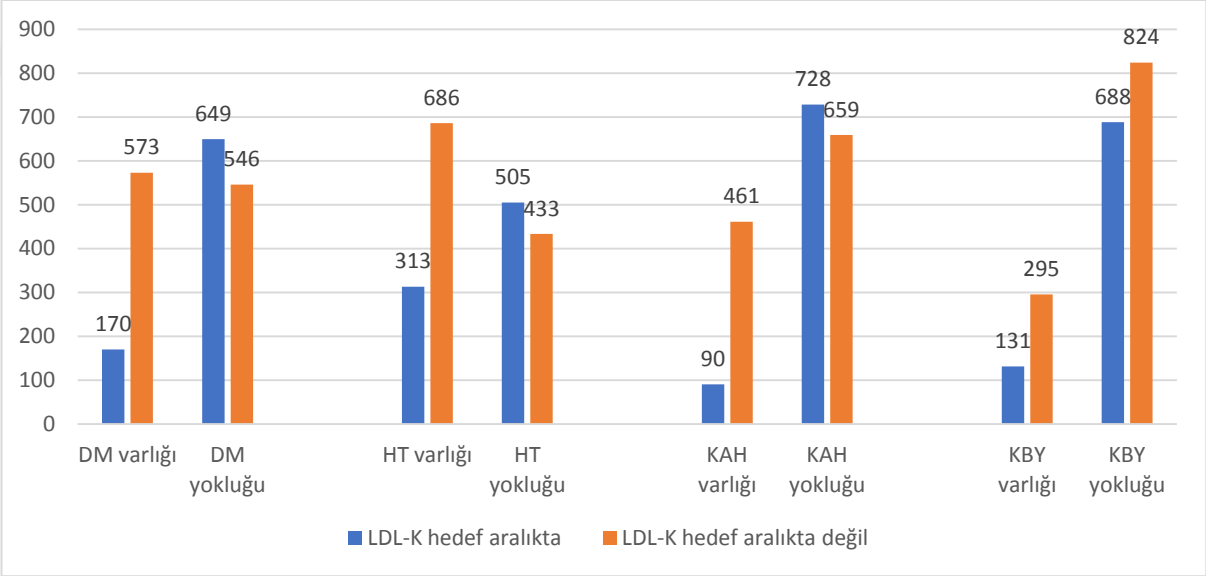
Grafik 9:TEMD 2021 dislipidemi kılavuzuna göre total kolesterol sınıflaması yapılan hastaların dağılımı

Total kolesterol değerleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde; kadınlarda 808 (%78,2) vaka normal aralıkta, 150 (%14,5) vaka sınırda yüksek aralıkta, 75 (%7,3) vaka yüksek aralıkta saptanmıştır. Erkeklerde ise 775 (%85,5) vaka normal aralıkta, 79 (%8,7) vaka sınırda yüksek aralıkta, 52 (%5,7) vaka yüksek aralıkta saptanmıştır. Total kolesterol seviyesinin optimal değerin üzerinde saptanma olasılığının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

4.3.1. Dislipidemi Prevalansının Ek Hastalık Varlığına Göre Dağılımı

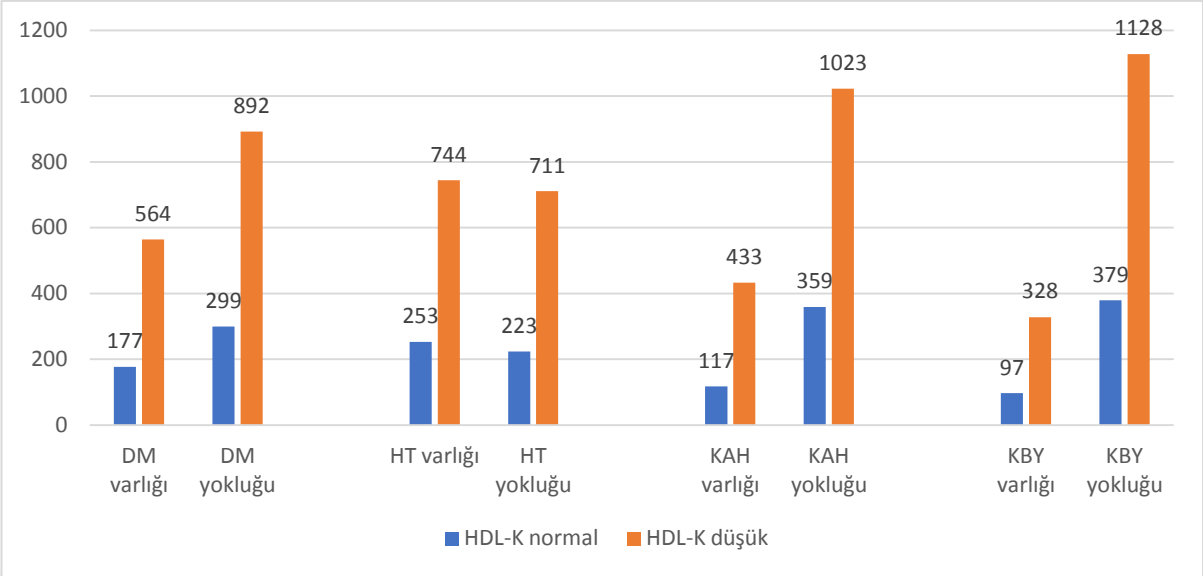
Diyabet (p<0,001), HT (p=0,001) ve KBH (p=0,009) varlığında total kolesterol değerinin optimal aralık dışında saptanma olasılığı istatiksel olarak daha fazla bulunmuştur. KAH varlığında total kolesterol değerinin optimal aralık dışında olmasında istatiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır(p=0,145).

Diyabet, HT, KAH ve KBY varlığında LDL-K değerinin hedef aralık dışında saptanma olasılığı istatiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Grafik 10).



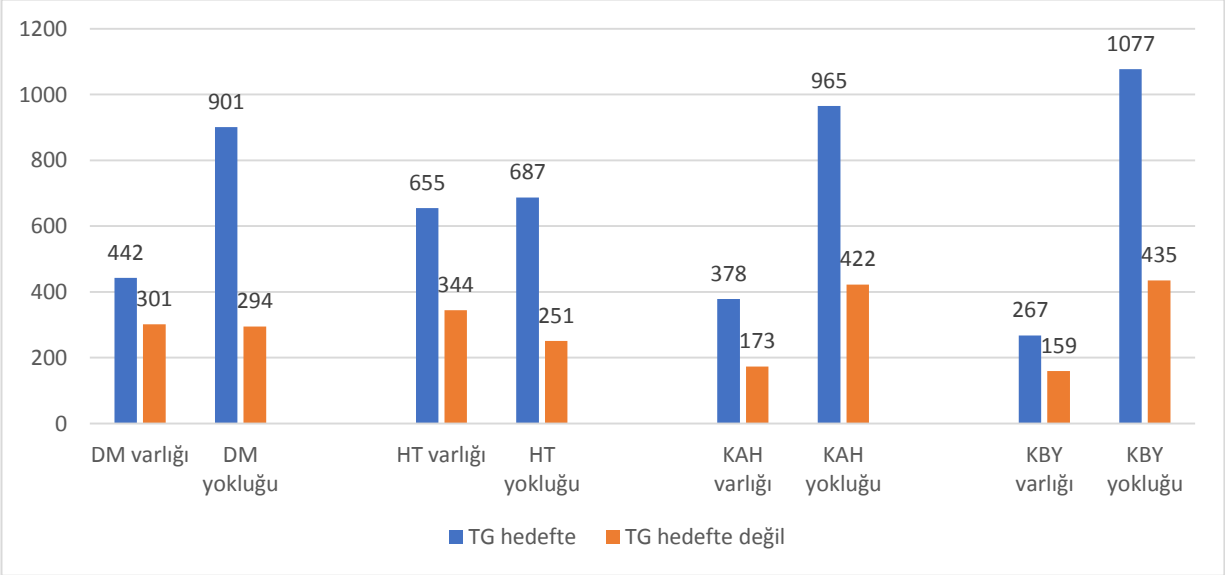
Grafik 10: Ek hastalık varlığının LDL-K hedefine ulaşmadaki etkisi

Diyabet (p=0,546), HT (p=0,445), KBY (p=0,326) varlığının HDL-K düzeyinin hedefte olup olmaması ile istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. KAH varlığında HDL-K düzeyinin hedef aralıktan düşük saptanma oranı istatiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p=0,03) (Grafik 11).



Grafik 11: Ek hastalık varlığının HDL-K hedefine ulaşmadaki etkisi

Diyabet (p<0,001), HT (p<0,001) ve KBY (p=0,001) varlığında trigliserit değerinin hedef aralık dışında saptanması istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. KAH varlığının trigliserit değerinin hedef aralıkta olmaması ile istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,676) (Grafik 12).

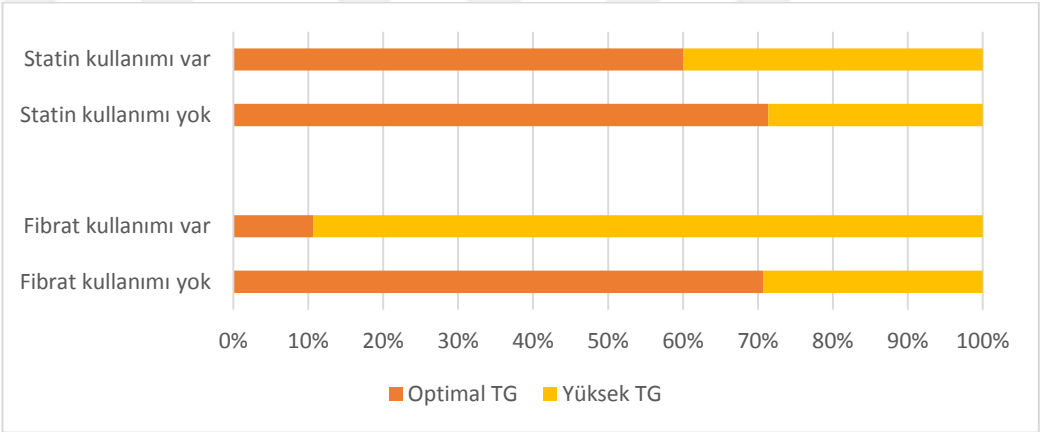


Grafik 12: Ek hastalık varlığının trigliserit düzeyine etkisi

4.3.2. Dislipidemi Prevalansının Lipit Düşürücü İlaç Kullanımına Göre Değerlendirilmesi

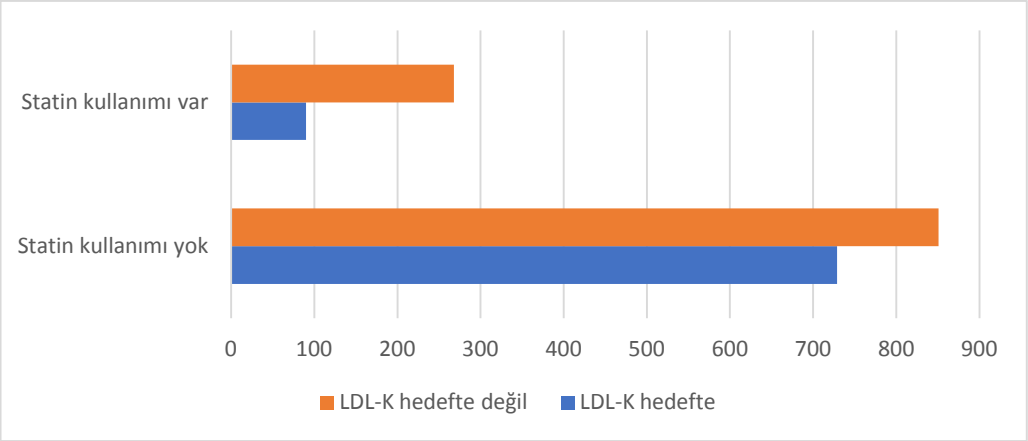
Fibrat tedavisi kullanan 47 vakadan 42 (%89,4)'sinde trigliserit değeri hedef aralığın üzerinde, 5 (%10,6)'inde hedef aralıkta saptanmıştır. Fibrat tedavisi kullanmayan 1889 vakadan 1336 (%70,7)'sında trigliserit değeri hedef aralıkta 553 (%29,3)'ü hedef aralığın üzerinde saptanmıştır.

Lipit düşürücü tedavi (fibrat veya statin) kullanan hastalarda trigliserit düzeyinin hedef değerin üzerinde olması istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001) (Grafik 13).



Grafik 13: Lipit düşürücü ilaç kullanımına göre trigliserit hedefine ulaşma

Çalışmamızdaki 1938 vakadan 1580 kişi statin tedavisi kullanmıyorken 358 kişi statin tedavisi kullanmaktadır. TEMD 2021 dislipidemi kılavuzuna göre belirlenen LDL hedef değerlerine göre yapılan istatistikte; statin tedavisi kullanan 358 olgudan 90 (%25,1)'ında LDL-K hedef aralıkta iken 268 (%74,9)'inde LDL-K hedef aralığın üzerinde saptanmıştır. Statin tedavisi kullanmayan 1580 vakanın 729 (%46,1)'unun LDL-K değeri hedef aralıkta iken 851 (%53,9)'inde LDL-K değeri hedef aralığın üzerinde saptanmıştır. Statin kullanan vakalarda LDL-K düzeyinin hedef aralık dışında saptanmasındaki yükseklik istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001) (Grafik 14).



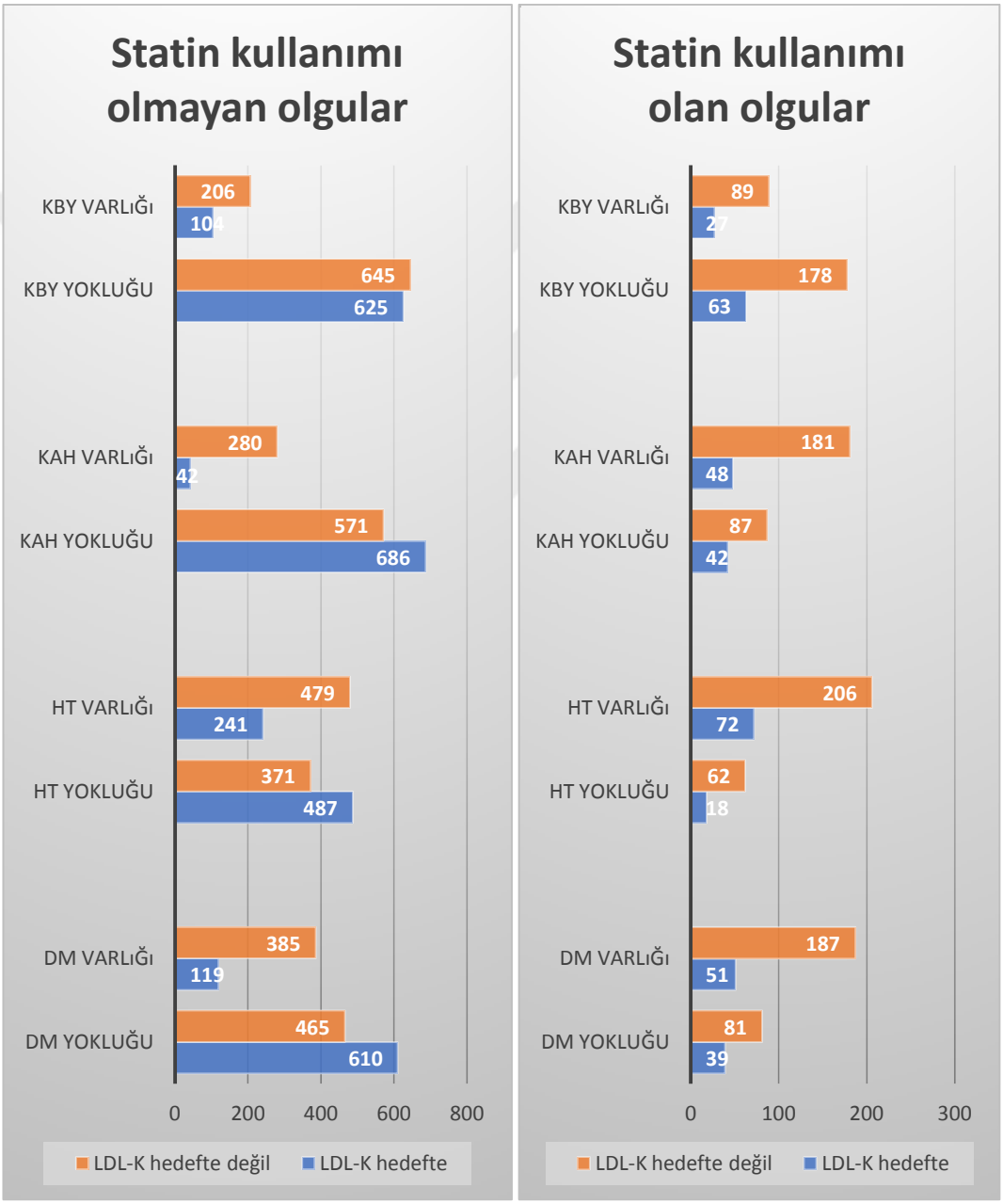
Grafik 14: Lipit düşürücü ilaç kullanımına göre LDL-K hedefine ulaşma

Çalışma grubumuzdaki HDL-K değeri olan (N=1933) statin tedavisi kullanan 357 olgudan 89 (%24,9)'unda HDL-K normal aralıkta 268 (%75,1)'inde HDL-K düşük bulundu. Statin tedavisi kullanmayan 1575 vakadan 387 (%24,6)'sinde HDL-K normal, 1188 (%75,4)'inde HDL-K düşük bulunmuştur. Fibrat tedavisi kullanan 46 olgudan 8 (%17,4)'inde HDL-K normal aralıkta, 38 (%82,6)'inde HDL-K düşük bulunmuştur. Fibrat tedavisi kullanmayan 1884 olgudan 467 (%24,8)'sinde HDL-K normal aralıkta, 1417 (%75,2)'sinde HDL-K düşük bulunmuştur. Lipit düşürücü tedavi [fibrat (p=0,25) veya statin (p=0,887)] kullanan hastalarda HDL-K düzeyinin hedef değerde veya hedef değerin üzerinde olması arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızdaki statin tedavisi kullanmakta olan 358 vakadan 238 (%66,5)'inde DM tanısı var, 120 (%33,5)'sinde DM tanısı mevcut değil. Statin tedavisi kullanmakta olan diyabetik bireylerden 51 (%21,4)'inde LDL-K değeri hedef aralıktayken 187 (%78,6)'sinde LDL-K değeri hedef aralığın üzerinde saptandı. Statin tedavisi kullanmakta olan diyabetik olmayan bireylerden 39 (%32,5)'unda LDL-K değeri hedef aralıktayken 81 (%67,5)'inde LDL-K değeri hedef aralığın üzerinde saptandı. Statin tedavisi kullanmayan 1579 kişiden 504 (%31,9)'ünde DM tanısı var, 1075 (%68,1)'inde DM tanısı mevcut değil. Statin tedavisi kullanmayan diyabetik bireylerden 119 (%23,6)'unda LDL-K değeri hedef aralıktayken 385 (%76,4)'inde LDL-K değeri hedef aralığın üzerinde saptandı. Statin tedavisi kullanmayan diyabetik olmayan bireylerden 610 (%56,7)'unda LDL-K

değeri hedef aralıktayken 465 (%43,3)'inde LDL-K değeri hedef aralığın üzerinde saptandı.

Çalışmamızda ek hastalık varlığına göre LDL-K düzeyi değerlendirilen vakalarda; DM (p<0,001), HT (p<0,001), KAH (p<0,001), KBH (p<0,001) varlığında statin kullanılmaması LDL-K değerinin hedef aralıkta saptanması ile istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Grafik 15: Ek hastalıklara göre LDL-K düzeyi değerlendirilen vakaların statin kullanımına göre dağılım

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğindeki 1 Ocak-31 Aralık 2019 tarihleri arasında yatan hastaların gerçek yaşam verileri kullanılarak; yatan hastalarda dislipidemi prevalansı, ek hastalık varlığına göre lipit parametreleri ve lipit düşürücü tedaviler ile hedef lipit değerlerine ulaşılması değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yatan hastalarda dislipidemi prevalansı %93,8 olarak tespit edilmiştir. Literatürde dislipidemi prevalans çalışmaları genellikle poliklinik hastalarında veya tarama amaçlı yapılmış olup yatan hastalardaki dislipidemi prevalansı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Dislipidemi kardiyovasküler hastalık riskinde artışa buna bağlı olarak morbidite ve mortaliteye yol açması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dislipidemi prevalansı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış göstermektedir. Dislipidemi prevalansı, beslenme tarzının değişimi, obezitenin artışı, fiziksel aktivitede azalma ve diğer olumsuz yaşam tarzı değişikliklerinin de etkisiyle artış göstermektedir (6,9). Bayram ve arkadaşlarının 2014 yılında Türkiye'nin 7 bölgesinde yaptığı 4309 erişkin bireyden oluşan çalışmada dislipidemi prevalansı erkeklerde %78,7, kadınlarda %80,4 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen vakalardan %36,2'sinde yüksek LDL-K, %35,7'sinde yüksek trigliserit ve %41,5'inde düşük HDL-K konsantrasyonları saptanmış (6). Bizim yapmış olduğumuz tek merkezli 1939 vakadan oluşan çalışmada dislipidemi prevalansı erkeklerde %91,7 ve kadınlarda %95,6 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen vakalardan %18,4'ünde total kolesterol, %30,7'sinde trigliserit optimal aralığın üzerinde saptanmıştır. Vakaların %75,1'inde HDL-K düşük, %58'inde LDL-K hedef aralığın dışında saptandı. Çalışmamızda HDL-K düşüklüğünün daha sık saptanmasında, trigliserit ve TK yüksekliklerinin daha az saptanmasında; çalışmamızın yatan hastaları kapsaması bu sebeple nutrisyon eksikliğinin daha ön planda olmasının ve hastaların kronik karaciğer hastalığı gibi ek hastalıklara sahip olmasının ayrıca ülkemizde yapılan çalışmalar da HDL-K düzeyinin düşük saptanmasının etkili olabileceğini düşündük (58-61).

Çalışmamızda dislipideminin en sık bileşeni HDL-K düşüklüğü olarak saptandı. Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde; HDL-K düşüklüğü kriteri olarak kadınlarda ≤50 mg/dL ve erkeklerde ≤40 mg/dL sınır değerlerini esas alan 4 çalışmanın (CREDIT, KHRF ve Sanisoğlu ve ark., ve METSAR çalışmaları) meta analizinde HDL-K düşüklüğü prevalansı tüm grupta %46,1 (%95 GA 42,4–49,9), kadınlarda %50,7 (%95 GA 47,7–53,6) ve erkeklerde ise %41,1 (%95 GA 36,1–46,3) hesaplanmış (62). Bizim çalışmamızda HDL-K düşüklüğü prevalansı tüm grupta %75,4, kadınlarda %78,6 ve erkeklerde %71,7 olarak hesaplandı. Sonuçlarımızda HDL-K düşüklüğü prevelansı çok yüksek saptanmıştır. Obezite prevalansındaki artış, fiziksel aktivite azlığı, genetik yatkınlık, sigara kullanımı ve beslenme biçimi HDL-K düşüklüğü ile ilişkili olabilir. TEKHARF ve Türk Kalp Çalışması'nda Türklerde karşılaşılan HDL-kolesterol düzeyleri her iki cinsiyette de Amerikalılara ve Almanlara göre %20 daha düşük olarak bulunmuş (63,64). Türk Kalp Çalışması'nda erkeklerin %74'ünde ve kadınların %53'ünde <40 mg/dL'den daha düşük HDL-K konsantrasyonları saptanmış (65). 2001 yılında yapılmış olan TEKHARF çalışmasında sırasıyla %64 ve %35.5 ile benzer prevalans saptanmış ve kadınların %69'unda HDL-K 50 mg/dL'den daha düşük seviyelerde bulunmuş (66).

Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde;4 çalışmanın (METSAR, CREDIT, KHRF ve Bayram ve ark çalışmaları) meta-analizinde trigliserit yüksekliği prevalansı tüm grupta %36,5 (%95 GA 30,6–42,5), kadınlarda %32,0 (%95 GA 26,6–37,8), ve erkeklerde ise %41,3 (%95 GA 34,9–47,8) hesaplanmış (62). Bizim çalışmamızda trigliserit yüksekliği prevalansı tüm grupta %30,7, kadınlarda %31,2 ve erkeklerde %30,1 olarak saptandı. Aynı meta analizde cinsiyet farkına göre yapılan değerlendirmede hiperkolesterolemi ve düşük HDL kolesterol prevalansı kadınlarda, hipertrigliseridemi prevalansı ise erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hiperkolesterolemi ve düşük HDL-K prevalansı kadınlarda daha fazla bulunmuştur. Hipertrigliseridemi prevalansı ile cinsiyet arasında istatiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sönmez ve arkadaşlarının 2018 yılında DM tanılı bireylerde yapmış olduğu TEMD study çalışmasında, statin tedavisini hak eden hastaların yarısından azı tedavi altında ve tedavi edilen hastaların yarısından azı kontrol altında bulunmuş. Çalışma

grubunun %37'sinde LDL-K düzeyi hedef aralıkta saptanmış (67). Bizim çalışmamızda, DM tanılı olan olguların %77,1'inin LDL-K konsantrasyonu hedef aralıkta değildi. DM tanısı olan hastaların %22,9'unda LDL-K hedef aralıkta bulundu. Hedef aralıkta olmayan 572 DM tanılı vakanın sadece 187'si yani %32,7'si statin tedavisi kullanmaktaydı. Statin tedavisi kullanan DM tanılı toplam 238 vakanın ise yalnızca 51'i yani %21,4'ü kontrol altında saptandı. Satman ve arkadaşlarının DM tanısı olan 1790 bireyde yapmış olduğu ADMIRE çalışmasında; yıllık ortalama lipit ölçüm düzeyleri dikkate alındığında, HDL-K için (erkek için >40 mg/dL ve kadın için >50 mg/dL) hedefe ulaşanlar %40, trigliserit (<150 mg/dL) için %40,4 ve LDL-K için (<100 mg/dL) %24,9 saptanmış (68). Bizim çalışmamızda DM tanılı olan hastaların %23,9'unun HDL-K için, %59,5'inin trigliserit için ve %22,9'unun LDL-K için hedef aralığa ulaştığa belirlendi. Bizim çalışmamızda DM tanılı bireylerde LDL-K için hedef aralığa ulaşma oranının daha düşük saptanmasının nedenlerinde biri de LDL-K için hedef değerin 70 mg/dl'nin altı olarak belirlenmesidir. LDL-K için hedef değeri < 100 mg/dL olarak kabul edildiğinde çalışma grubumuzda %46,5 oranında LDL-K hedefi yakalandığı saptanmıştır.

Ozkan ve arkadaşları tarafından 2018 yılında KAH tanılı 504 hasta ile yapılan çalışmada, hastaların %18'inin LDL-K düzeyleri ESC 2016 dislipidemi kılavuzunda önerilen 70 mg/dL'nin altında hedef aralıkta saptanmış (69). Çalışmamızdaki 551 KAH tanılı hastadan %16,3'ü hedef LDL-K düzeyinde saptandı. ESC/EAH tarafından yayınlanan 2019 dislipidemi kılavuzunda; LDL-K düzeyi düşüklüğünün daha az ASKVH gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar olması sebebiyle, kardiyovasküler riski çok yüksek olan hastalarda, LDL-K düzeyinin mümkün olduğu kadar düşük bir seviyeye indirilmesi önerilmiş. Çok yüksek risk grubunda LDL-K hedefi 55 mg/dL'nin altı olarak belirlenmiş. Bizim çalışmamızda hedef LDL-K değerine ulaşan hasta oranının daha az saptanmasında hedeflenen LDL-K değerinin daha düşük olması etkili olabilir.

Avrupa'da çok merkezli olarak yapılan EUROASPIRE çalışmasında lipit düşürücü ilaç kullanan hastalarda LDL-K kontrolü yetersiz saptanmış ve hastaların %30'unun hedef LDL-K değerine ulaştığı belirlenmiş (70). Bizim çalışmamızda statin tedavisi kullanan vaka grubunun %25,1'inin hedef LDL-K değerine ulaştığı saptandı. Çalışmamızda statin tedavisi kullanan hastaların %74,9'unda, statin

tedavisi kullanmayan hastaların %53,9'unda LDL-K değeri hedef aralığın üzerinde saptanmıştır. Statin kullanan hastalarda statin kullanmayan gruba göre LDL-K değerinin hedeflenenin üzerinde saptanması çalışmaya katılan hastaların statin kullanma sürelerinin ve tedavi dozunun bilinmemesine bağlı olabileceği değerlendirildi. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma ve aterosklerozun ilerlemesini önlemek amacıyla lipit parametrelerinin kontrolünün önemini gösteren birçok klinik çalışma mevcuttur. Özellikle LDL-K düzeyi düşüklüğünün daha az ASKVH gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar olması sebebiyleyaşam tarzı değişiklikleri ve lipit düşürücü tedavi kullanımı birçok çalışmada desteklenmektedir. Ancak tedaviye başlanması, hedef değerlere ulaşılması ve tedavi uyumu istenenin çok altındadır (71-73). Çalışmamızda da lipit düşürücü ilaç kullanan olguların çoğunluğunun TEMD 2021 dislipidemi kılavuzlarında tanımlanan hedeflere ulaşmadığı tespit edildi.Hasta kaynaklı olarak; medyanın etkisi, çoklu ilaç kullanımının ilaç uyumunu azaltması, tedavi ile ilgili çevresinden edindiği yanlış bilgilendirmelerin bu duruma sebep olabileceğini düşündük. Medyanın, hastaları sağlık konusunda bilinçlendirmesinde olumlu etkileri olduğu gibi, statin kullanımında da olduğu gibi hastaların tedaviyi kabul etmemesi veya sonlandırmasına neden olabilecek olumsuz etkileri de olmaktadır (74).Hekim kaynaklı olarak farklı hedef aralığı belirlenmiş çeşitli kılavuzların varlığı vegüncel kılavuzlarda belirlenen hedef değerlerin önceki kılavuzlara göre daha düşük olmasının LDL-K hedefleri belirlenirken karışıklığa yol açabilmesi, hedef değerlere ulaşırken doz düzenlenmesindeki yetersizliğin bu duruma sebep olabileceğini düşündük. Aynı zamanda sosyal güvenlik kurumu sağlık uygulama tebliği kuralları doğrultusunda genel dahiliye kliniklerinde yüksek doz statin tedavisi reçete edilememeside tedavi dozu düzenlenmesinde engel oluşturabilmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Çalışmamızın retrospektif ve kesitsel olması sebebiyle hasta verileri hastane bilgi sistemi üzerinden edinilmiştir. Hastaların HBYS sistemindeki tanı ve tedavileri doğru kabul edilerek not edilmiştir. Hastalar ile iletişime geçilmediği için hastalık süresi, hastalık komplikasyonu varlığı, lipit düşürücü tedavi kullanım süresi, tedavinin düzenli kullanılıp kullanılmadığı ve tedavi dozu ile ilgili yeterli bilgimizin olmaması çalışmamızın limitasyonlarıdır. Aynı zamanda üçüncü basamak sağlık kuruluşunda gerçekleştirilmiş olup 2000'e yakın hasta dahil edilmiş olması çalışmamızı ulusal literatür verileri açısından değerli kılmaktadır.

6.SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortaliteye yol açması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dislipidemi değiştirilebilir önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Dislipidemi prevalansı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış göstermektedir. Dislipidemi prevalansı, beslenme tarzının değişimi, obezitenin artışı, fiziksel aktivitede azalma ve diğer olumsuz yaşam tarzı değişikliklerinin de etkisiyle artış göstermektedir. Bizim çalışmamızda da İç Hastalıkları Kliniğinde yatan her 10 hastadan dokuzunda dislipidemi tespit edilmişti. Çalışmamızda dislipideminin en sık bileşeni vakaların %75,1'inde mevcut olan HDL-K düşüklüğü olarak saptandı. HDL-K konsantrasyonunu yükselmek için öncelikle dislipidemik bireyleri yaşam tarzı değişikliğine yönlendirmek önem arz etmektedir. Toplumda dislipidemi prevalansı yüksek olmasına rağmen dislipidemi tedavi oranları oldukça düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda LDL-K seviyesi yüksek hastaların sadece dörtte biri statin tedavisi kullanmakta olup, bu tedavi alan hastalarında dörtte birinde kılavuz hedeflerine ulaşılamamış olup bu oran çok yüksek saptanmıştır. Dislipidemi prevalansının azaltılması ve LDL-K hedeflerine ulaşılmasında hekimlerin ve hastaların dislipidemi bilgi ve bilinçlerindeki eksikliklerin giderilmesi önemlidir.Hastanede yatan dislipidemi hastalarının ASKVH gelişme riskleri açısından hem hastane yatışı sırasında hem de taburculuk sonrası dönemi değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Simon Barquera, Andrea Pedroza-Tobías, Catalina Medina, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. ArchMedRes. 2015;46(5):328-338. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
2. Xydakis AM, Ballantyne CM. Role of non–high-density lipoprotein cholesterol in prevention of cardiovascular disease: updated evidence from clinical trials. CurrOpinCardiol. 2003;18(6):503-509. doi: 10.1097/00001573- 200311000-00012.
3. Neaton JD, Wentworth D, forthe. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Serum cholesterol, bloodpressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: over all finding sand differences by age for 316099 white men. ArchInternMed 1992, 152:56–64.
4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1.Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. EurHeart J. 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
5. Gopalakrishnan Geetha ve Smith Robert J., Cecil Essentials of medicine 9.baskı, Endokrin hastalıklar ve Metabolik hastalıklar, Lipid Metabolizması Bozuklukları.
6. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. J ClinLipidol. 2014;8(2):206-216. doi:10.1016/j.jacl.2013.12.011.
7. Goldstein JL, Brown Metabolik sendrom. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. Cell. 2015;161(1):161-172. doi:10.1016/j.cell.2015.01.036.
8. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the Nationa lCholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-3421. doi:10.1161/circ.106.25.3143
9. Wietlisbach V, Paccaud F, Rickenbach M, Gutzwiller F. Trends in cardiovascular risk factors (1984-1993) in a Swiss region: results of three population surveys. PrevMed. 1997;26:523–533.
10. Goff DC. Dyslipidemia Prevalence, Treatment, and Control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): Gender, Ethnicity, and Coronary Artery Calcium. Circulation. 2006;113(5):647-656. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.55273
11. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics - 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2013;127(1):e6-e245. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.

12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: European Heart Journal. 2020(41):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ ehz455.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocum aband clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:17131722.
14. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379:20972107.
15. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. EndocrinolMetabClin North Am 1998;27:503–519.
16. Cleeman J. Review of National Cholesterol Education Program. JAMA 2001;285:2486-2497.
17. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2021, Temd dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu.
18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The 71 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: 2486-97.
19. Rishi K. Wadhera, MD, MPhil, Dylan L. Steen, MD, MS, Irfan Khan, PhD, Robert P. Giugliano, MD, SM, JoAnne M. Foody, MD, FACC, FAHA1, A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality.
20. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. DiabCare. 2003;26(1):16-23. doi: 10.2337/diacare.26.1.16.
21. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. J ClinLipidol. 2017;11(4):1013-1022. doi:10.1016/j.jacl.2017.05.012.
22. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal. 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
23. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. Am J ClinNutr. 2002;75:191–212.
24. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause specific mortality for 240 causes of death, 1990e2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015; 385:117e171.

25. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. Circulation 2007;116:18321844.
26. TEMD Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2022.
27. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140(11):e563-e95.
28. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al.. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2018; 137:e67–492.
29. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series.
30. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
31. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. European Heart Journal. 2003;24(11):987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3
32. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. J AmCollCardiol. 2008;52:1769-1781. doi:10.1016/j. jacc.2008.08.039
33. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. EurHeart J 2016;37:10791081.
34. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. Am J ClinNutr 2016;104:12091217.
35. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am J ClinNutr 2003;77:11461155.
36. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise I. AmHeart J 2012;164:117124.
37. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zambon A; Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. NutrMetabCardiovascDis 2008;18:S1S16.
38. Miller WM, Nori-Janosz KE, Lillystone M, Yanez J, McCullough PA. Obesity and lipids. CurrCardiolRep 2005; 7:465e70.

39. Enzi G, Gasparo M, Bindetti PR, et al.: Subcutaneous and visceral fat distribution accordingto sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. Am J ClinNutr 1986, 44:739–746.
40. Howard BV: Insulinactions in vivo: insulin and lipoprotein metabolism. In International Textbook of Diabetes Mellitus, edn 2. EditedbyAlberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H. West Sussex, UK: John Wiley&Sons; 1995:531–539.
41. Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. AmHeart J 1981;101:319–28.
42. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. PrevMed 2003;37:283290.
43. Sizar O, Khare S, Jamil RT, Talati R. Statin Medications. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
44. HeartProtectionStudyCollaborativeGroup. MRC/BHF HeartProtectionStudy of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7–22.
45. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA. 1998;279:1615–1622.
46. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction inpatients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med. 1996;335:1001–1009.
47. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. VascHealth Risk Manag 2012;8:415427.
48. Toth PP, Davidson MH. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe. CurrDrugTargetsCardiovascHaematolDisord. 2005;5:455–462.
49. DaniellaLent-Schochet, IshwarlalJialal, Antilipemic agent bile acid sequestrants, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 31751096
50. Ast M, Frishman WH. Bile acid sequestrants. J ClinPharmacol. 1990 Feb;30(2):99-106.
51. Hu H, Shu T, Ma J, Chen R, Wang J, Wang S, Lin S, Chen X. Two Novel Disease-Causing Mutations in the LDLR of Familial Hypercholesterolemia. Front Genet. 2021;12:762587.
52. DiTaranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hyper cholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. Eur J MedGenet. 2020 Apr;63(4):103831.
53. Ji E, Lee S. Antibody-BasedTherapeutics for Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases. Int J MolSci. 2021 May 28;22(11)
54. Baum SJ, Cannon CP. PCSK9 inhibitor valuation: A science-based review of the two recent models. ClinCardiol. 2018;41(4):544-550. doi: 10.1002/clc.22924.
55. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. PharmacolTher 2010;126:314345.

56. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. Am J Cardiol 2008;101:20B26B.
57. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK: Role of liver in the main tenance of cholesterol and low-density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. J LipidRes 1993;34: 1637–1659
58. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey-the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011;26:1862–71.
59. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Yayın No: 909. Ankara; 2013. Available at: https://sbu.saglik.gov.tr/ekutuphane/kitaplar/khrfat.pdf. Accessed May 15, 2018.
60. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Ugurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. BMC Public Health 2006;6:92.
61. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. Eur J of Clin Nutr 2007;61:548–53.
62. Kayıkcıoglu M, Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in Turkey: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on cardiovascular risk factors
63. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis 2001; 156:1-10.
64. Onat. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins Among Turks, and Impact on Coronary Heart Disease
65. Mahley RW, Mahley LL, Bersot TP, Pépin GM, Palao¤lu KE. The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. Turk J Endocr Metab 2002;1:1-12.
66. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, ve ark. Türk toplumunda koroner risk faktörü olarak HDL-kolesterol: öngördürücülü¤ü, belirleyicileri ve iliflkileri. Türk Kardiyol Dern Arfl 2003; 31:9-16.
67. Sonmez A. , Haymana C. , Turkish nation wide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMD study), P138-147, DECEMBER 01, 2018, DOI:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.09.010
68. Satman I, Imamoglu S, Yilmaz C, ADMIRE Study Group. A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. DiabResClinPract 2012;98:75–82. doi:10.1016/j.diabres.2012.05.003.
69. Ozkan B. ,Orscelik O. , Uyar H. , Awareness of Pleiotropic and Cardioprotective Effect of Statins in Patients with Coronary Artery Disease, doi: 10.1155/2018/8961690
70. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, et al. Lifestyleand risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV crosssectional survey in 14 European regions. Eur J PrevCardiol. 2016;23(18)

71. Kültürsay H. Results of the rosuvastatin studies in Turkey. Arch Turk Soc Cardiol 2007; 35 (Suppl 1): 24-30.
72. Frolkis JP, Pearce GL, Nambi V, Minor S, Sprecher DL. Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. Am J Med 2002; 113: 625-9.
73. Davidson MH. Differences between clinical trial efficacy and real world effectiveness. Am J Manag Care 2006; 12(15 Suppl): S405-11.
74. G. Dincer, Z. Sayın Dincer, A. Demir Alsancak, Y. Alsancak, and O. Tekin, "Patient compliance to statin treatment: how efective is the media?" Turkiye Aile Hekimli'gi Dergisi , vol. 20, no. 1, pp. 23–28, 2016.