T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA AİLEVİ HİPERLİPİDEMİ SIKLIĞI VE DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİNİN KILAVUZLARA UYGUNLUĞU

Dr. Yelin Koçak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2017

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA AİLEVİ HİPERLİPİDEMİ SIKLIĞI VE DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİNİN KILAVUZLARA UYGUNLUĞU

Dr. Yelin Koçak

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini bizlerden esirgemeyen, mükemmel hocalığının yanında her zaman sevgisini hissettirerek bize bir hocadan öte abla olmuş, tez konumun belirlenmesinden yazımına kadar her aşamada sabır ve ilgisini hiç eksiltmeyen, tezimin oluşmasında en büyük emek sahibi, çok değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na,

Bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan başta kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Yenigün, Uzm. Dr. Fuat Şar ve Doç. Dr. Süleyman Ahbab olmak üzere Doç. Dr. Zeynep Karaali'ye, Uzm. Dr. Taner Alioğlu'na, Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na, Uzm. Dr. Namık Yiğit'e,

Kliniğimizin değerli uzmanlarından olan Uzm. Dr. Derya Kayaş'a, Uzm. Dr. Faik Çetin'e, Uzm. Dr. Esra Turan Canbaz'a, Uzm. Dr. Mehmet Yamak'a, Uzm. Dr. Burcu Hacıoğlu'na, Uzm. Dr. Mustafa Velet' e ve Uzm. Dr. Mehmet Köse'ye,

Yan dal kliniklerimizde çalışmakta olan ve bilgilerini bizlerden hiçbir zaman esirgemeyen doktorlarımız Doç. Dr. Savaş Öztürk'e, Doç. Dr. Şule Poturoğlu'na, Doç. Dr. Evrim Çakır'a, Doç. Dr. Aslı Çiftçibaşı'na, Uzm. Dr. Sami Uzun'a, Uzm. Dr Serhat Karadağ'a, Uzm. Dr. Mesut Ayer'e, Uzm. Dr. Oktay Özkan'a, Uzm. Dr. Egemen Cebeci'ye, Uzm. Dr. Ayşenur Tufan'a ve Uzm. Dr. Tuba Elif Şenel'e,

Kardiyoloji kliniğimizde çalışmakta olan Doç. Dr. Mehmet Mustafa Can'a, Doç. Dr. Erdal Belen'e, Uzm. Dr. Gündüz Durmuş'a, Uzm. Dr. Semi Öztürk'e,

Tez hastalarımı toparlamam da yardımcı olan Dr. Eyyüp Çavdar ve Dr. Efnan Çalık başta olmak üzere dahiliye kliniğimizin tüm asistanlarına,

Bu mesleğin bir mensubu olmak istemem de en büyük ilham kaynağım, sonsuz sevgi ve şefkatini bizden hiç esirgememiş güzel kalpli babama, diplomasını duvara asıp ömrünün geri kalanını bizleri yetiştirmeye adamış, bizimle uykusuz kalmış, bizimle okul yollarını aşındırıp tekrardan okumuş olan fedakar, güzel anneme ve iyi günde kötü günde kalbimdeki her duyguyu benimle paylaşan sırdaşım, yoldaşım biricik kız kardeşim Ilgın' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yelin Koçak

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **iv**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **v**

KISALTMALAR ..... **vi**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. LİPİD METABOLİZMASI 3

2.1.1. Lipid Çeşitleri ve Yapısal Özellikleri 3

2.1.2. Kolesterol Biyosentezi 4

2.2. LİPOPROTEİN METABOLİZMASI 5

2.2.1. Lipoproteinlerin yapısal özellikleri 6

2.2.2. Apolipoproteinler 7

2.3. HİPERLİPİDEMİLER 10

2.4. AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİ 12

2.4.1. Klinik Bulgular 13

2.4.2. Tanı 15

2.4.3. Tedavi 18

2.5. DİYABET VE DİSLİPİDEMİ 19

2.6. DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ 20

3. MATERYAL VE METOD **25**

4. BULGULAR 27

5. TARTIŞMA 40

6. KAYNAKLAR 45

7. ETİK KURUL KARARI 55

8. ÖZGEÇMİŞ 56

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Lipoproteinlerin Fiziksel ve Kimyasal özellikleri 6

Tablo 2. Apolipoproteinlerin genel özellikleri ve başlıca fonksiyonları 7

Tablo 3. Başlıca Sekonder Dislipidemi Nedenleri ve Klinik Bulguları..... 11

Tablo 4. Frederickson Sınıflaması 11

Tablo 5. Primer Hiperlipidemiler özet tablo. OR, Otozomal resesif. OD, Otozomal dominant. HSM, Hepatosplenomegali. KKH, Koroner kalp hastalığı..... 12

Tablo 6. Simone-Broome Kriterleri 16

Tablo 7. Dutch Ailevi Hiperlipidemi Skorlama Sistemi..... 17

Tablo 8. Lipid Parametrelerinin Sınıflandırılması 21

Tablo 9. SCORE risk tablosunda toplam kardiyovasküler risk kategorileri..... 23

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet dağılımı ve diyabet, hiperlipidemi süreleri 27

Tablo 11. Hastalarımızın biyokimyasal parametrelerinin ortalama, minimum ve maximum değerleri 28

Tablo 12. Hastaların bel çevresi ve body mass indeks ortalamaları 29

Tablo 13. Yaş, diyabet süresi, hiperlipidemi süresi, bel çevresi ve vücut kitle indeksinin risk gruplarında ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası anlamlı düzeyde farklılık değerlendirmesi..... 32

Tablo 14. Hastalarımızın biyokimyasal parametrelerinin Hollanda kriterlerine göre ayrılmış gruplar arasında değerlendirilmesi..... 33

Tablo 15. Statin tedavisi alan ve almayan grupların HbA1c değerlerinin karşılaştırılması 33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hollanda kriterlerine göre hastalarımızın ailevi hiperlipidemi risk dağılımı 29

Şekil 2. Hiperlipidemi tanısı olan ve olmayan hastaların Hollanda kriterlerine göre ailevi hiperlipidemi risk değerlendirmesi..... 30

Şekil 3. Hiperlipidemi tedavisi almayan ve alan hastalarda Hollanda kriterlerine göre ailevi hiperlipidemi risk dağılımı..... 31

Şekil 4. Hastaların hiperlipidemi tedavisi alma dağılımı..... 31

Şekil 5. Hiperlipidemi tedavisi alan ve almayan hastaların dağılımı..... 34

Şekil 6. Hiperlipidemi tanısı olan ve olmayan gruplarda kardiyovasküler hastalık değerlendirmesi..... 35

Şekil 7. Hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşma açısından hasta dağılımı..... 36

Şekil 8. Kardiyovasküler hastalık taşıyan ve taşımayan gruplarda hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşan ve ulaşmayan hastaların dağılımı..... 37

Şekil 9. Hiperlipidemi tedavisi alan ve almayan hastalarda hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşma dağılımı..... 38

Şekil 10. Hollanda kriterlerine göre sınıflandırılmış hastalarda hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşma dağılımı..... 39

KISALTMALAR

AAA : Abdominal Aort Anevrizması

AACE : American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology

ACC/AHA : American College of Cardiology/ American Heart Association

AH : Ailevi Hiperkolesterolemi

ALT : Alanin Transaminaz

ASKVH : Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

AST : Aspartat Transaminaz

APO : Apolipoprotein

CRP : C-reaktif Protein

DM : Diyabetes Mellitus

FH : Familyal Hiperlipidemi

GFR : Glomerül Filtrasyon Hızı

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HL : Hiperlipidemi

HMG-CoA : 3-Hidroksi-3-Metilglutaril Koenzim-A

HSM : Hepatosplenomegali

HT : Hipertansiyon

IDL : Ara Dansiteli Lipoprotein

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KKH : Koroner Kalp Hastalığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LCAT : Lesitin Kolesterol Açil Transferaz

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

Lp(a) : Lipoprotein a

LPL : Lipoprotein Lipaz

MESA : Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

MI : Miyokard İnfarktüsü

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

OD : Otozomal Dominant

OR : Otozomal Resesif

PAH : Periferik Arter Hastalığı

PCSK9 : Proprotein Konvertaz Substilin Kexin 9

SBK : Simone-Broome Kriterleri

SCORE : Systematic Coronary Risk Evaluation

SPSS : Statistical Package for Social Scienses

SUT : Sağlık Uygulama Tebliği

TG : Trigliserid

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

VKI : Vücut Kitle İndeksi

VLDL : Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Hiperlipidemi, plazma lipoprotein düzeylerinin, ırka, yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş sınır değerlerini aşması sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Hiperlipideminin önemi, yol açtığı klinik tablolara bağlı ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmasıdır. Özellikle ailevi hiperlipidemiler ağır klinik tablolara yol açabilmesi nedeniyle etyolojik değerlendirmede her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Çağımızın pandemisi haline gelmiş diyabetes mellitus ise bozulmuş kan glukozu ve insülin direnci nedeniyle "diyabetik dislipidemi" olarak adlandırılan klinik tablolara yol açmaktadır. Tüm bu klinik tablolarda erken ve etkin tedavi ile morbidite ve mortalite oranlarında düşüş sağlanabilmektedir. Bu nedenle biz de hastanemizde diyabet polikliniğinde takipli tip 2 diyabetes mellituslu hastalarımızı ailevi hiperlipidemi sıklığı açısından taramayı ve tüm hastalarımızın dislipidemi tedavilerinin kılavuzlara uygunluğunu değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL METOD: Çalışmamıza hastanemiz diyabet polikliniğinde takipli olan tip 2 diyabetes mellituslu 255 hastayı aldık ve hastalarımızı Dutch hiperlipidemi skorlamasına göre değerlendirdik. Bu amaçta hastalarımızın özgeçmişini, soygeçmişini, fizik muayene bulgularını ve laboratuvar değerlerini değerlendirmeye aldık. Hastalarımızı olası olmayan ailevi hiperlipidemi, olası ailevi hiperlipidemi, muhtemel ailevi hiperlipidemi ve kesin ailevi hiperlipidemi olmak üzere sınıflara ayırdık. Mevcut hiperlipidemi tanı ve tedavilerini sorgulayarak güncel kılavuzlar eşliğinde tüm bu gruplarda tedavilerin kılavuzlara uygunluğunu değerlendirdik.

BULGULAR: Hastalarımız Dutch ailevi hiperlipidemi skorlamasına göre değerlendirildi. 255 hastanın 166'sı (% 65,1) olası olmayan ailevi hiperlipidemi, 66'sı (%25,9) olası ailevi hiperlipidemi, 17'si (%6,7) muhtemel ailevi hiperkolesterolemi ve 6'sı (%2,4) kesin ailevi hiperkolesterolemi olarak değerlendirildi. Tüm hastaları değerlendirmeye aldığımızda hiperlipidemi tedavisi alan hasta sayımızı 139 kişi (%54,5) olarak saptadık. Tüm hastalarımızı hedef LDL kolesterol değerlerine ulaşma açısından değerlendirdiğimizde hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşan hasta sayısını 13 kişi (%5,3) olarak tespit ettik. Hiperlipidemi

tedavisi alan gruba baktığımızda ise sadece 7 hastada (%5) hedefe ulaşılmış olduğunu saptadık.

SONUÇ: Tüm toplumu kapsayan klinik çalışmalar doğrultusunda 1/200 ila 1/250 sıklıkla görülen heterozigot ailevi hiperlipidemi, tarafımızca yapılan araştırmada tip 2 diyabetik hastalarda %2,4 oranla daha yüksek sıklıkta saptanmıştır. Hastalarımızın hiperlipidemi tedavilerinin son derece yetersiz olduğu ve çok yüksek oranda hedef LDL kolesterol düzeylerine ulaşılamadığı görülmüştür. Dünya çapında yapılan araştırmalarda da hiperlipidemi tedavilerinin yeterli düzeyde yapılamadığı ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda hiperlipidemi tedavilerine daha özen gösterilmesi, hastaların dislipidemiye yönelik tedavileri yeterince almamasının kaynaklarına yönelik araştırmalar yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Ailevi hiperlipidemi, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi tedavisi, Dutch hiperlipidemi sınıflaması

ABSTRACT

BACKGROUND AND AIM: Clinical presentation of hyperlipidemia, plasma lipoprotein levels exceeding the limit values determined by race, age and sex. The importance of hyperlipidemia is due to the serious morbidity and mortality associated with the clinical conditions it causes. Especially since familial hyperlipidemia can lead to severe clinical manifestations, it should always be considered in the etiological evaluation. Diabetes mellitus, which has become a pandemic of our age, leads to clinical conditions called "diabetic dyslipidemia" because of impaired blood glucose and insulin resistance. Early and effective treatment can reduce morbidity and mortality rates in all these clinical conditions. For this reason, we aimed to screen patients with type 2 diabetes mellitus who were followed up at the diabetes outpatient clinic for the frequency of familial hyperlipidemia and to evaluate the adequacy of all our patients' treatments according to dyslipidemia treatment guidelines.

MATERIALS METHOD: We studied 255 patients with type 2 diabetes mellitus who were followed up at our diabetes outpatient clinic and evaluated our patients according to the Dutch hyperlipidemia score. For this purpose, we evaluated our patients' history, family history, physical examination findings and laboratory values.

We distinguish our patients from unlikely familial hyperlipidemia, possible familial hyperlipidemia, probable familial hyperlipidemia and definite familial hyperlipidemia. We questioned the diagnosis and treatment of current hyperlipidemia and evaluated the suitability of the treatments in all these groups in the context of current guidelines.

RESULTS: Our patients were assessed according to Dutch familial hyperlipidemia score. Of the 255 patients, 166 (65.1%) were diagnosed with unlikely familial hyperlipidemia, 66 (25.9%) with possible familial hyperlipidemia, 17 (6.7%) with probable family hypercholesterolemia and 6 (2.4%) with definite familial hypercholesterolemia. When we evaluated all patients, we found that the number of patients receiving hyperlipidemia treatment was 139 (54.5%). When we evaluated all

of our patients in terms of achieving the target LDL cholesterol levels, we determined that the number of patients reaching the target LDL cholesterol level was 13 (5.3%). When we looked at the group with hyperlipidemia treatment, we found that only 7 patients (5%) achieved the target.

CONCLUSION: Heterozygous familial hyperlipidemia, 1/200 to 1/250 frequently seen in clinical trials involving the whole population, was found to be higher in our clinical study of type 2 diabetic patients by 2.4%. It has been shown that the treatment of hyperlipidemia taken by our patients is extremely inadequate and the target LDL cholesterol levels can not be reached in most of the patients. Also worldwide studies have shown that hyperlipidemia treatment is not performed adequately. Consideration should be given to treatment of hyperlipidemia in the direction of these results, and evaluation of the sources of the patients' inadequate treatment for dyslipidemia.

KEYWORDS: Familial hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia treatment, Dutch hyperlipidemia classification

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperlipidemi, plazma lipoprotein düzeylerinin, ırka, yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş sınır değerlerini aşması sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Lipoproteinlerin tek ya da birkaç grubunda, üretimde veya dolaşıma salınımda artış ya da klerensinde veya uzaklaştırılmasında azalma sonucu ya da her iki mekanizma ile hiperlipidemi kliniği ortaya çıkabilir. Hiperlipidemilerin etyolojik açıdan önemi özellikle gelişmiş ülkelerde ciddi morbidite ve mortalite nedeni olmasıdır. En önemli klinik sonucu ise yüksek lipid değerlerine sekonder gelişen kardiyovasküler hastalıklardır.

Her ne kadar hiperlipidemi tanısında laboratuvar değerleri birinci basamak gibi görünse de özellikle ailesel ve kombine hiperlipidemi tanılarının tespitinde aile anamnezi, fizik muayene ve laboratuvar değerleri kadar önem taşımaktadır. Bu durum ayrıca aile taraması, erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalitenin azaltılabilmesi açısından önem arz etmektedir.

Plazma LDL yüksekliği ile seyreden hiperlipidemilerin başında çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülen poligenik hiperkolesterolemi gelse de ağır klinik tablolar ile yol açtığı kardiyovasküler hastalık, inme ve serebrovasküler hastalıklarla ciddi morbidite ve moralite nedeni olan ailevi hiperkolesterolemi (AH) tanı ve tedavisi ayrı bir öneme sahiptir. Kesin tanı genetik mutasyon analizi ile yapılmakla birlikte teknik ve mali nedenlerden dolayı rutin olarak genetik mutasyon taraması yapılabilmesi mümkün olmamaktadır. İhtiyaç nedeniyle klinik şüphe durumunda genetik taramanın yapılamadığı durumlarda kullanılmak üzere erken tanı ve tedavi amaçlı klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerinde fizik muayene bulguları, aile hikayesi, öz geçmiş ve laboratuvar değerleri kullanılmıştır. Bunların en başında Simone-Broome kriterleri ve Dutch Lipid Clinic Network kriterleri gelmektedir. AH, bozulmuş karaciğer uptake'i olan kalıtsal bir hastalıktır. AH'de artmış prematür kardiyovasküler risk vardır. Bu nedenle sıkı takip edilmeleri gerekir.

Bilinen en eski hastalıklardan biri olan diyabetes mellitus ise giderek artan hareketsiz yaşam, sağlıksız beslenme, obezite ve uzamış ortalama insan ömrü

nedeniyle çağımızın pandemik hastalığı haline gelmiştir. Diyabetes mellitus daha çok yol açtığı vasküler komplikasyonlar ile morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Diyabette genellikle anormal lipid profillerine sebep olan multiple lipoprotein metabolizma bozuklukları vardır. Dolaşımdaki lipoprotein düzeyleri serum glikoz ve insülin düzeylerinden etkilenmektedir. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda özellikle insülin direnci nedeniyle "diyabetik dislipidemi" gelişmektedir. Bunun sonucu olarak da tipik olarak yüksek trigliserid, düşük HDL ve artmış LDL düzeyleri görülmektedir.

Bu çalışmamızda Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet bölümünde takipli tip 2 diyabetes mellituslu hastaların mevcut dosyalarındaki bilgileri kullanarak, Dutch Hiperlipidemi skorlamasına göre, AH sıklığını ve hiperlipidemi tedavilerinin kılavuzlara uygunluğunu değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİPİD METABOLİZMASI

Lipidler hidrofobik özelliğe sahip olup bu özelliklerinden dolayı suda çok az çözünen ya da hiç çözünmeyen organik moleküllerdir. Lipidler esas olarak hücre membran yapısında bulur. Ayrıca trigliserid formunda besin deposu olarak, steroid ve safra asitlerinin öncül molekülleri (kolesterol) olarak veya hücre içi ve dışı ulak (prostaglandinler, fosfatidilinozitol vb.) olarak fonksiyon görürler (1). Lipoproteinler ise suda çözünür yapıları sayesinde çözünürlüğü olmayan lipidlerin kan ve lenf sisteminde hücrelere taşınmasında rol oynayan kompleks moleküllerdir (2).

2.1.1. Lipid Çeşitleri ve Yapısal Özellikleri

Lipidler yağ asitleri, kolesterol ve kompleks lipidler halinde bulunurlar. Kompleks lipidleri ise trigliseridler ve fosfolipidler oluşturur. Kolesterol hücre membranının başlıca yapı taşı olması ve steroid hormonların prekürsörü olması nedeniyle metabolik yolaklarda kritik öneme sahiptir. Ayrıca kolesterol yağların emiliminde rol alan safra asitlerinin de öncül molekülüdür. Trigliseridler ise lipidlerin depo şeklidir.

- **Yağ asitleri:** Temel olarak hidrofilik terminal karboksil grubu ve hidrofobik hidrokarbon zincirinden oluşmuş amfipatik özellikli bileşiklerdir. Doymuş yağ asitleri çift bağ içermezken, doymamış yağ asitleri bir ya da daha fazla çift bağ içerirler (1).
- **Kolesterol:** Kolesterol, 8 karbon halkası içeren 4 hidrokarbon halkasından oluşur. Kanda bulunan kolesterolün 2/3’ ünün 3. pozisyondaki hidroksil grubu, yağ asitleri tarafından esterleşmiş olarak bulunur.
- **Kompleks lipidler:**
  - **Trigliseridler (Triaçilgliserol):** Gliserol molekülünün 3 yağ asidi ile esterleşmesinden oluşur. Lipidlerin depo formu olan trigliseridlerin hidrolize edilmesi sonucu enerji kaynağı olarak serbest yağ asitleri ortaya çıkar.
  - **Fosfolipidler:** Fosfolipitler, gliserolün üç hidroksil grubundan ikisinin yağ asitleri ile üçüncü hidroksil grubununda fosfat ile esterleşmesi

neticesinde oluşan hidrofobik özellikli kompleks lipid yapılarıdır. Fosfatidik asit olarak da isimlendirilirler. Memeli dokularında kolin, serin ve etanolamin gibi hidrofilik yapıların hidroksil gruplarıyla esterleşerek, fosfatidilkolin (lesitin), fosfatidilserin veya fosfatidiletanolamine dönüşür ve özellikle membranların yapısında yer alırlar.

2.1.2. Kolesterol Biyosentezi

Kolesterol, organizmada eritrositler dışında hemen her hücrede sentezlenen, hücre zarlarının oluşumu ve stabilizasyonu ile seks hormonları, kortikosteroidler ve D vitamini gibi sterol türevlerinin sentezinde önemli rol oynayan bir moleküldür. Tüm vücutta yaygın olmasına karşın, özellikle merkezi sinir sisteminde ve beynin myelin içeren yapılarında fazla miktarda bulunur.

Kolesterolün biyosentezindeki reaksiyonlar peroksizom, mitokondri ve sitozolde gerçekleşir. Sentezde ilk basamak asetat molekülü ile başlar. Üç asetat molekülü birleşmesi ile HMG CoA sentaz enzim aktivasyonunda 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim-A (HMG-CoA) oluşur. Sonraki basamakta HMG-CoA redüktaz enzim aktivasyonu ile mevalonik asit oluşur. HMG-CoA redüktaz enzimi kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olarak önemli bir yere sahiptir. Mevalonik asitten squalen oluşumu ve en son olarak da son ürün kolesterolün ortaya çıkması gerçekleşmektedir.

HMG-CoA redüktaz enziminin yarışmalı inhibitörü olan statinler, bu yolla kolesterol sentezini azaltarak plazma kolesterol düzeylerinde düşüşe yol açarlar. Ayrıca hücre kolesterol düzeyi ile ters orantılı feedback mekanizması üzerinden de enzim aktivitesinde değişiklik gözlenir.

Kolesterolün halka yapısı insanlarda su ve karbondioksite yıkılamaz. Tüm sterol halkasının safra ve safra asitlerine dönüştürülerek intestinal sistemden uzaklaştırılmaları gerekir. İntestinal sisteme salınan kolesterolün yaklaşık %50 si geri emilerek tekrar karaciğer dolaşımına girer kalan kısmı ise feçes ile uzaklaştırılır. İnstestinal sisteme salınan safra asitlerinin yaklaşık %97'si tekrar geri emilerek karaciğere taşınır. Kolesterol ve safra asitlerinin karaciğer ve intestinal sistem arasındaki bu döngüsüne Enterohepatik dolaşım adı verilir.

2.2. LİPOPROTEİN METABOLİZMASI

Lipoproteinler yüzlerce lipid ve protein molekülünden oluşan hidrofilik, sferik yapılı kompleks moleküllerdir. Yapısal olarak merkezinde nötral ya da hidrofobik bir lipid tabakası (trigliserid, kolesterol esterleri ve çok az oranda serbest kolesterol) ile onu çevreleyen polar bir dış katmandan oluşur. Bu dış katmanı kolesterol, fosfolipid ve apolipoprotein gibi suda çözünür moleküller oluşturur.

Serbest yağ asitlerinin albüminle ilişkili taşındığı küçük bir kısmı dışında tüm lipidlerin kanda taşınabilmeleri için bir lipoprotein yapısının içinde hareket etmeleri gerekmektedir (3).

Lipoproteinlerin esas görevleri diyetle alınan, karaciğer ve adipoz dokudan sentezlenen lipidlerin taşınmasıdır (4).

Lipoproteinler büyüklükleri, yoğunlukları, elektroforezde göç ettikleri yerler ve protein, lipid içerik oranlarına göre farklı sınıflara ayrılabilirler. Her aile bu özellikler açısından heterojen bir grup oluşturur.

Lipoprotein metabolizmasını kavrayabilmek için birkaç temel özelliği iyi bilmek gerekmektedir. Bu özellikler kısaca şöyle sıralanabilir;

1) Lipoproteinler 4 ana sınıfa ayrılırlar. Bunlar; şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)'dir. Bu gruplar arasındaki yoğunluk farkının esas belirleyicisi içerdikleri protein/lipid oranıdır. Bu bilgiye dayanarak HDL' nin protein içeriğinin lipid içeriğinden daha fazla olması nedeniyle molekül olarak daha yoğun olduğu anlaşılabilir.
2) İntestinal hücreler sadece Apo A ve B sentezleyebilirken, karaciğer Apo A, B, C ve E gibi tüm apolipoproteinleri sentezleme özelliğine sahiptir. Lipoproteinlerin üzerinde bulunan ve şilomikron ile VLDL'nin oluşumu için zorunlu yapısal öğe olan Apo B48 ve B100 dışındaki tüm apoproteinler kanda lipoproteinler arasında alışverişe uğrar.
3) Şilomikronlar yalnızca intestinal hücrelerde sentezlenir ve trigliseridlerin kanda tek taşınma yoludur.

4) VLDL sadece karaciğerde sentezlenir. VLDL'den trigliseridlerin ayrılması sonucu ara yoğunluklu lipoprotein (IDL) ve LDL oluşur. (VLDL>IDL>LDL)
5) HDL ise hem karaciğer hem de intestinal sistemde sentezlenir ve kolesterolün dokulardan ters yönlü taşınımını sağlar. Ayrıca kolesterolün safra ile atılımına aracılık eder. Bu yüzden HDL yüksek kişiler ateroskleroz gelişimi açısından daha düşük riske sahiptirler.
6) Lipoprotein metabolizmasındaki anormallikler sıklıkla apoprotein sentezinde veya spesifik reseptör bölgesindeki defektlerle ilişki olduğu için bu anormallikleri belirlemede apolipoprotein kompozisyonlarının tespiti lipid profillerinin belirlenmesinden daha önemlidir.

Tablo 1. Lipoproteinlerin Fiziksel ve Kimyasal özellikleri(1, 5)

Tip	Yoğunluk (g/mL)	Elektroforez Bölgesi	Kaynak Bölge	Başlıca İçerik	Apoproteinleri
Şilomikron	< 0.95	Başlangıç	Bağırsak	85% Trigliserit	B48, AI, AIV, E, CI, CII, CIII
Şilomikron Kalıntıları	<1.006	Başlangıç	Bağırsak	60%Trigliserit, 20%Kolesterol	B48, E
VLDL	<1.006	Pre-β	Karaciğer	55% Trigliserit, 20% Kolesterol	B100, E, CI, CII, CIII
IDL	1.006-1.019	β	VLDL'den türer	25% Trigliserit 35%Kolesterol,	B100, E
LDL	1.01-1.06	β	IDL' den türer	5% Trigliserit 60%Kolesterol	B100
HDL	1.06-1.02	α	Karaciğer, bağırsak, plazma	5% Trigliserit 25% Fosfolipit 20%Kolesterol (50% protein)	AI, AII, CI, CII, CIII, E
Lp(a)	1.05-1.09	α	Karaciğer	5% Trigliserit 60% Kolesterol	B100, apo(a)

2.2.1. Lipoproteinlerin yapısal özellikleri

Lipoproteinler; merkezinde hidrofobik özellikli, trigliserid ve kolesterol esterlerinden oluşmuş çekirdek bir yapı ile kısmi hidrofilik özellik taşıyan fosfolipid bir manto tabakadan oluşur. Fosfolipid tabakada kolesterol ile integral ve periferal yapılanma gösteren apolipoproteinler bulunur. Lipoproteinlerin yoğunluğu trigliserid

oranı ile ters, protein oranı ile doğru orantılıdır. Lipid içeriğinin artması sonucu lipoprotein molekülünün büyüklüğü artarak yoğunluğu düşer.

2.2.2. Apolipoproteinler

Apolipoproteinler, lipoproteinlerin yüzeyinde bulunur ve onların kaderini belirlerler. Lipoproteinlerin yapısına katılması yanı sıra enzim kofaktörü, inhibitörü ve lipoproteinlerin hücre yüzeyine bağlanmasında görev alırlar(4).

Apolipoproteinler, lipoproteinlerin üzerindeki yerleşim yerlerine göre integral ve periferal apolipoproteinler olmak üzere ikiye ayrılırlar. İntegral proteinler lipoprotein sentezi için mutlaka olması gereken yapısal elemanlardır. Bunlar Apo B100 ve Apo B48' dir. Periferal apolipoproteinler (Apo-E, Apo-C gibi) ise lipoproteinlerin yüzeyinde bulunurlar ve lipoprotein reseptörleri için ligand görevinde bulunurlar. İntegral proteinlerden farklı olarak periferal proteinler lipoprotein metabolizmasında lipoprotein tipleri arasında değişim gösterebilirler.

Lipoprotein metabolizmasını ve lipid bozuklukları görülen hastalıkları anlayabilmemiz için bu lipoproteinlerin görevlerini iyi bilmek gerekmektedir.

Tablo 2. Apolipoproteinlerin genel özellikleri ve başlıca fonksiyonları (5, 6)

Apoprotein	Plazma Konsantrasyonu (mg/dL)	Kromozom	Moleküler Ağırlık (X1000)	Aminoasit Sayısı	Başlıca Sentez Yeri	Başlıca Fonksiyonları
AI	130	11	29	243	Karaciğer, bağırsak	HDL yapısal proteini, LCAT kofaktörü Ters transportta kritik rol
AII	40	1	17	77	Karaciğer	Apo E'nin reseptöre bağlanmasının inhibisyonu
AIV	40	11	45	376	Bağırsak	Hücresel kolesterol salınımını destekler Bağırsaklardan lipit salınımını destekler LCAT aktivatörü
AV	<1	11	39	343	Karaciğer	LPL aracılı lipoliz aktivatörü Hepatik VLDL sentez inhibisyonu
B100	85	2	513	4536	Karaciğer	VLDL ve LDL' nin yapısal proteini LDL reseptörü için ligant görevi
B48	Değişken		241	2152	Bağırsak	Şilomikronların yapısal proteinidir
CI	6	19	6.6	57	Karaciğer	Kalıntıların reseptörüne bağlanmasını düzenler LCAT aktivasyonu
CII	3	19	8.9	79	Karaciğer	LPL kofaktörü
CIII	12	11	8.8	79	Karaciğer	Kalıntıların reseptörüne bağlanmasını düzenler LPL inhibitörü
E	5	19	34	299	Karaciğer, beyin, testis, dalak	LDL ve kalıntı reseptörleri için ligant Lokal lipit redistrübisyonu Ters kolesterol transportu (Apo E ile HDL)
Apo(a)	Değişken	6	400-800	4000-6000	Karaciğer	Tromboz/fibrinolizisin düzenlenmesi

Yemek sonrası intestinal sistemden emilerek plazmaya taşınan lipoproteinler başlangıçta Apo B48 ve Apo-A içerirler. Dolaşımda HDL ile etkileşimleri sonucu Apo-E ve lipoprotein lipazı aktive eden Apo-CII şilomikronların yapısına katılır. Barsak epitel hücrelerince emilen serbest yağ asitleri ve monogliseridler intestinal hücrelerin düz endoplazmik retikulum hücrelerinde trigliseridlere dönüştürülür. Bu eksojen trigliseridlerin az miktarda serbest kolesterol, kolesterol esteri ve fosfolipid ile biraraya gelmesi ve etrafının da protein bir katman ile çevrilmesi sonucu şilomikronlar oluşur. Şilomikronlar sonrasında sekrete edilerek mezenterik lenf dolaşımına oradan da torasik ductus aracılığı ile sistemik dolaşıma katılırlar. Dolaşımdaki bu şilomikronlar aktive lipoprotein lipaz ile etkileşim sonucu daha az trigliserid fakat daha fazla kolesterol içeren şilomikron artıklarına dönüşür. Şilomikron artıkları ise daha sonra karaciğere alınarak dolaşımdan temizlenir. Bu artıkların karaciğere alınmasında Apo-E reseptörü ve LDL reseptör ilişkili protein rol oynar. Karaciğere alınmış olan bu şilomikron artıklarından çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezlenir. VLDL' nin çapı şilomikrondan daha küçük olup, plazma kolesterolünün yaklaşık %10-15 kadarını taşır. Yine şilomikrona göre lipid oranı daha düşük olup, protein içeriği daha yüksektir. VLDL başlıca apolipoprotein olarak Apo B100 içermekte olup Apo E ve Apo C de içermektedir. VLDL' nin sentez yeri karaciğerdir ve sentezin esas düzenleyicisi karaciğere giren yağ asidi miktarıdır(7). Karaciğere giren yağ asidi miktarı, diyetle alınan yağ miktarı arttıkça ve hasta diyabet ile metabolik sendrom gibi hastalıklara sahip oldukça daha fazla miktarda olmaktadır(8).

Apo CII tarafından aktive edilen lipoprotein lipaz, VLDL içindeki trigliseridleri hidrolize ederek kolesterolden daha zengin, daha küçük partikül yapıları olan orta yoğunluklu lipoproteini yani IDL'yi oluşturur. IDL de hepatik lipaz etkisi ile LDL'ye dönüşür. Böylelikle VLDL'nin yarısı LDL'ye dönüşür. Geri kalan kısımları ise VLDL artıkları ve IDL olarak dolaşımdan temizlenir. Lipoprotein lipaz aktivitesi sonucu şilomikronlardan ve VLDL'den açığa çıkan yağ asitleri ise yağ dokusunda trigliserid olarak depolanır(7).

IDL boyut olarak VLDL ve LDL arasında olup yoğunluğu çok düşüktür. Dolaşımdan LDL reseptörü aracılığıyla uzaklaştırılır(9).

LDL kolesterol, plazmadaki total kolesterolün %60-70 kadarını içeren plazmadaki kolesterolün taşınmasından esas sorumlu aterojenik lipoproteindir. LDL molekül olarak %75 lipid, %25 proteinden oluşur. Taşıdığı başlıca apolipoproteinler ise Apo B100 ve Apo E' dir. Dolaşımdaki LDL'nin 2/3'ü karaciğer tarafından LDL reseptörü aracılığıyla bünyesine alınır. LDL birçok hücrede kolesterol kaynağı olarak kullanılabilir. Karaciğer de aldığı bu kolesterolü membran yapmak, VLDL üretmek ve safra asiti sentezlemek amacıyla kullanabilir. Adrenal bezler, overler, testisler hormon sentezinde diğer dokular ise hücre tamiri ve hücre çoğalmasında kullanabilir(10, 11).

Karaciğer ve ince barsak duvarında sentezlenen diğer bir önemli lipoprotein ise en küçük çaplı fakat dansitesi en yoğun lipoprotein olan HDL'dir. Plazmadaki kolesterolün %20-30 kadarını taşıyıp, hücrelerdeki fazla kolesterolü uzaklaştırmakla ilişkisi mevcuttur. HDL' nin içerik olarak yarısı lipid, yarısı ise proteindir. Protein kısmının da çoğunu Apo A-I ve Apo AII, az bir kısmını da Apo E ve C oluşturur. Apo E, HDL'nin bir subgrubu olan HDL-1'in parçasıdır. Plazmadaki Apo E 'nin yarısı HDL bünyesinde bulunup, HDL diğer lipoproteinlere Apo E ve C de sağlar. HDL, lipoproteinlerden ve fazla miktarda hücre zarında bulunan serbest kolesterolü alır. Olgun HDL (HDL-3) serbest kolesterolü alarak HDL-2 ye dönüşür. Plazmadaki bu serbest kolesterolü esterleştiren enzim de lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) dır(10, 11). HDL, kolesterolün ters yönlü taşınımı olarak bilinen mekanizmanın merkezinde rol alır ve hücrelerdeki kolesterolü alarak atılım için karaciğere ve ihtiyacı olan diğer dokulara transfer eder. HDL özellikle endoteldeki kolesterolü alıp karaciğere taşıyarak antiaterojenik etki gösterir. Plazmadaki HDL-kolesterol düzeyi ile koroner olay gelişme riski arasında ters ilişki pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi, koroner olay riskinin %2-3 artması ile sonuçlanır(12, 13).

2.3. HİPERLİPİDEMİLER

Hiperlipidemi, plazmadaki lipid konsantrasyonlarının tek başına ya da kombine şekilde yükselmesidir(14, 15). Lipoproteinlerin üretiminde artış, plazmaya salınımında artış ya da klirensinde veya uzaklaştırılmasında azalma sonucu ortaya çıkar. Bazı vakalarda her iki durum birarada olabilir.

Lipid düzeyleri gerek diyet gerekse de genetik farklılıklar nedeniyle hem bireysel hem de toplumsal farklılıklar gösterir. Hiperlipidemi genel olarak semptomsuzdur ve rutin kontrollerde tesadüfen tespit edilir.

Hiperlipidemi sınıflamaları için günümüze kadar pek çok sınıflama geliştirilmiştir. Frederickson ve arkadaşları tarafından lipoproteinlerin elektroforetik hareketlerine göre geliştirilen sınıflama daha sonraki yıllarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeniden düzenlenmiş ve günümüzdeki halini almıştır(16). Ancak Frederickson sınıflaması altta yatan genetik bozukluğu ve fizyopatolojiyi yeterince yansıtamamış ve klinik olarak yetersiz kalmıştır. Bunun üzerine yeni sınıflamalar geliştirilmeye çalışılmıştır. Günümüzde en ilgi çekeni plazmada artan lipid fraksiyonuna göre yapılan sınıflamadır. Ayrıca moleküler yöntemlerin geliştirilmesiyle beraber özellikle primer hiperlipidemi tanımlamalarında genetik testler de önem kazanmıştır.

Hiperlipidemiler başlıca şöyle sınıflandırılmışlardır.

1. **Altta yatan hastalık ve nedene göre(1):**
   - Primer (genetik, ailesel)
   - Sekonder (endokrin-metabolik veya non-endokrin)
   - Sporadik

Primer vakalar altta yatan lipoprotein metabolizmasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkarlar fakat çoğu zaman sekonder nedenler de bu tabloya eşlik edebileceğinden hastaları sınıflandırmakta güçlük yaşayabiliriz. Bu nedenle hiperlipidemi saptadığımız her hastada öncelikle sekonder nedenler araştırılmalı, bu nedenler ya ortadan kaldırılmalı ya da azaltılmaya çalışılmalıdır(17).

Tablo 3. Başlıca Sekonder Dislipidemi Nedenleri ve Klinik Bulguları (1, 18).

Sekonder neden	Klinik bulgular
Obezite	Artmış TG, azalmış HDL
Diabetes mellitus	Artmış TG ve LDL, azalmış HDL
Kronik böbrek yetmezliği	Artmış TG ve LDL, azalmış HDL
HIV (antiretroviral tedavi sırasında)	Artmış TG, TK ve HDL
Hipotiroidi	Artmış TG, TK ve HDL
Nefrotik sendrom	Artmış TK ve LDL
Obstrüktif karaciğer hastalığı	Artmış TK
Glikojen depo hastalığı	Artmış VLDL
Akut hepatit	Artmış VLDL
İlaçlar	Çok değişken

2. **Lipoproteinlerin elektroforetik mobilitesine göre(16): (Frederickson Sınıflaması)**

Frederickson ve arkadaşları tarafından lipoproteinlerin elektroforetik ortamda 4 ayrı band oluşturması üzerine lipoproteinlerin oranına bakılarak geliştirilmiş bir sınıflama yöntemidir(19). Daha sonra 1970'li yıllarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından revize edilerek günümüzdeki halini almıştır(16).

Tablo 4. Frederickson Sınıflaması(20)

Tip	Elektroforez	Labaratuar Bulguları	Mekanizma
I	Şilomikron artışı	Yüksek TG, Düşük HDL	LPL veya Apo-CII eksikliği / yokluğu
IIa	Pre-Beta artışı	Yüksek LDL	Azalmış LDL katabolizması Reseptör defekti, poligenik
IIb	Pre-Beta ve Beta artışı	Yüksek LDL ve VLDL	Artmış VLDL üretimi Bozulmuş LDL katabolizması
III	Geniş Beta bandı	Yüksek Kolesterol ve TG	Anormal Apo-E Bozulmuş IDL katabolizması
IV	Pre-Beta artışı	Yüksek VLDL Sıklıkla düşük HDL	Bozulmuş VLDL katabolizması Diyetle aşırı alım
V	Şilomikron ve Pre-Beta artışı	Yüksek TG ve VLDL, Düşük HDL	Azalmış LPL aktivitesi VLDL aşırı üretim

3. Plazmada artan lipid fraksiyonlarına göre(1, 4, 17, 21):

Hiperlipideminin sınıflandırılmasındaki güncel yaklaşım, plazmada artmış lipid fraksiyonuna göre yapılan sınıflama biçimidir.

Tablo 5. Primer Hiperlipidemiler özet tablo(1, 4). OR, Otozomal resesif. OD, Otozomal dominant. HSM, Hepatosplenomegali. KKH, Koroner kalp hastalığı

Hastalık	Mutant Gen	Kalıtım	Sıklık	Artan Lipoprotein	Klinik
Ailevi şilomikronemi (Tip I)	LPL Apo CII	OR	$1/10^6$	TG↑↑	Erüptif ksantoma, HSM, pankreatit
Ailevi Hiperkolesterolemi (Tip IIa)	LDL reseptörü	OD	1/500 (Heterozigot) $1/10^6$ (Homozigot)	LDL	KKH, Tendon ksantoma Ksantelezma
Ailevi defektif apoB-100 (Tip IIa)	Apo B	OD	1/1000	LDL	KKH, Tendon ksantoma
OD Hiperkolesterolemi (Tip IIa)	PCSK9	OD	?	LDL	Ksantom, KKH
OR Hiperkolesterolemi (Tip IIa)	ARH	OR	$1/10^6$	LDL	KKH, Tendon ksantoma
Sitosterolemi (Tip IIa)	ABCG5-8	OR	$1/10^6$	LDL	KKH, Tendon ksantoma
Poligenik Hip.kolesterolemi (Tip IIa)	Poligenik		1/30(?)	LDL	KKH, ksantom yok
Ailevi kombine hiperlipidemi (TipIIb)	?	OD	1/200	LDL,TG	KKH
Ailevi disbetalipoproteinemi (TipIII)	Apo E	OD	$1/10^4$	LDL,TG	Tüberoerüptif ksantom, periferik vasküler hastalık
Ailevi hipertrigliseridemi (TipIV)	?	OD	1/500	TG↑	± KKH
Ailevi hipertrigliseridemi (TipV)	LPL Apo CII	OD-OR	?	TG↑↑	Ksantoma ± KKH

2.4. AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİ

1900 yılından önce tendon ksantomlarının arterlerdeki ateromlarla ilişkili olduğu pek çok kez bildirilmiş, Müller ve Thannhauser ise 1930'lu yıllarda koroner arter hastalığı, hiperkolesterolemi ve tendinöz ksantomların ailesel geçişli olduğunu belirtmişlerdir(22-24).

1970'li yıllarda ise ilk kez ailesel hiperkolesterolemi (AH) tanımlanmış ve 500 kişiden 1'inde görülen, erken yaşta KKH ile seyreden genetik bir hastalık olarak ortaya atılmıştır(25). 1974'te LDL reseptörünün Brown ve Goldstein tarafından keşfi

ile AH patogenezini anlamaya yönelik ilk büyük adım atılmış ve bu ikili LDL geninin tanımlanması ile beraber 1995'te Nobel ödülü almıştır(26-28).

AH, plazmadaki LDL kolesterolü hücre içine alan reseptördeki yapısal ve fonksiyonel bozukluklar sonucu ortaya çıkar ve bunun sonucunda plazma LDL düzeyi ömür boyu yüksek kalır. Kolesterolün de birikimi sonucu prematür koroner arter hastalıkları, tendinöz ksantomlar ve arkus kornealar görülür. Miyokard infarktüsüne sebep olan tanımlanmış ilk genetik hastalık olup kalıtımsal olarak otozomal dominant geçiş gösterir(29, 30). AH, mutant LDL reseptörünün heterozigot ve homozigot olma durumuna göre iki ayrı klinik ile ortaya çıkar. Heterozigot formu 1/500, homozigot formu ise 1/1000000 sıklıkta görülür. Heterozigot formu insanda en sık görülen monogenik hastalıktır(22).

Patofizyolojik olarak LDL reseptör fonksiyon bozukluğuna neden olarak hiperlipidemi ile sonuçlanan genetik defektleri 3 ana grup altında toplayabiliriz(31). İlk ve en sık görülen grup LDL reseptör gen mutasyonlarının oluşturduğu ve LDL reseptör fonksiyon yokluğuna neden olan gruptur. İkinci sıklıktaki grupta ise LDL'nin reseptöre bağlanmasına aracılık eden Apo B-100 protein defekti vardır(32). 3. Grup ise LDL reseptör fonksiyonlarını düzenleyen PCSK9 gen mutasyonlarıdır(33).

2.4.1. Klinik Bulgular

İlk bulgu genellikle doğumda saptanan hiperkolesterolemidir. Heterozigotlarda ikinci dekatta arcus kornealis ve tendinöz ksantomlar görülmeye başlar. Koroner arter hastalığının klinik semptomları ise genellikle 4. dekatta ortaya çıkmaya başlar. Elbette fenotipik bulguların şiddetlenmesinde çevresel ve kalıtsal faktörler de gen mutasyonlarının yanı sıra rol oynar(34). Bu faktörler sigara içme, erkek cinsiyet, ileri yaş, HDL düşüklüğü gibi etkenlerdir.

Homozigotlarda klinik bulgular daha belirleyicidir. Doğumla beraber belirgin bir hiperlipidemi olmakla birlikte doğumu takiben birkaç ay içinde ksantomlar belirmeye başlar ve 4 yaş civarında tüm homozigotlarda görülür. Tendon ksantomları, arcus kornea ve yaygın ateroskleroz çocukluk döneminde ortaya çıkar ve genellikle KKH'na bağlı akut miyokard infarktüsleri 30 yaş öncesinde görülür(35).

1) Kan lipidleri ve lipoproteinleri:

Heterozigot bireylerde ortalama kolesterol düzeyleri 350 mg/dl iken homozigotlarda bu düzey 600-1200 mg/dl‘ ye kadar yükselmektedir. Bu değerler aynı aile bireyleri arasında bile ciddi farklılıklar gösterebilmektedir. TG düzeyleri genel popülasyondan çok farklılık göstermemektedir. Nadiren TG düzeylerinin de yüksek olabildiği durum ise TG taşıyan VLDL ve IDL’nin de LDL reseptör aracılığıyla kandan uzaklaştırıldığı için LDL reseptör bozukluklarında kanda TG yüksekliğine neden olabileceği şeklinde açıklanmaktadır(22).

2) Ksantomalar:

LDL bağımlı kolesterol depositleri, kolesterol yüksekliği ve maruz kalma süreleri ile ilişkili olarak pek çok dokuda özellikle de deri ve tendonlarda birikir. Ksantom, lipid yüklü makrofaj hücrelerinin birikimi ile karakterize yapılardır. Korneal arkus ve ksantelezmalar AH’ye özgün durumlar değildir. Poligenik hiperkolesterolemi de normale göre daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir. Hatta kimi zaman tendinöz ksantomları olan hastalarda korneal arkus ve ksantelezmaların hiç ortaya çıkmadığı görülmektedir(36-38). AH için esas tanısal tendinöz ksantomlar olup, AH araştırılan hastalarda öncelikle bu bulgular araştırılmalıdır(39, 40). Hem heterozigot hem de homozigot bireylerde tendon ksantomları, subkutan tüberoz ksantomlar ve subperiostal ksantomlar görülebilir. Tendon ksantomları sıklıkla aşil tendonu ve elin ekstensör tendonları üzerinde, subkutan ksantomlar özellikle dirsekte, subperiostal ksantomlar ise en çok olekranon ve diz altında görülebilir. Göz kapakları üzerindeki ksantomlar (ksantelezma) ise lipid düzeyi normal bireylerde bile görülebilirken özellikle heterozigot bireylerde görülmektedir(22).

3) Arkus kornea:

AH‘ ye özgün bir bulgu olmayıp kan lipid düzeyi normal kişilerde bile ortaya çıkabilmektedir. AH olan bireylerde daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Heterozigot bireylerde 30 yaş altında %10, 30 yaş üzerinde %50 sıklıkla görülürken, homozigot bireylerde 1. dekattan önce ortaya çıkar(41).

4) Prematür ateroskleroz:

Plazmada fazla miktarda bulunan LDL kolesterol oksidasyona uğrayarak endotel için toksik özellik taşıyan okside LDL'ye dönüşür. Endoteldeki bu zedelenme inflamasyon ve o bölgeye makrofaj hücrelerinin göçü ile sonladır. Okside LDL, makrofaj hücreleri tarafından fagosite edilerek köpük hücre oluşur ve bu köpük hücrelerinin endotelin intima tabakasına yerleşmesi ile ateroskleroz süreci başlar. Bu oluşan ilk lezyon klinik olarak sessiz özellik taşıyan yağlı çizgilenmedir ve patolojik fibröz lezyonun öncü lezyonudur. Homozigot bireylerde prematür ateroskleroz 30 yaş öncesinde miyokart infarktüsüne ve ölümlere neden olabilmektedir. Heterozigot bireylerde ise genel topluma göre 25 kat artmış KKH riski olmakla birlikte homozigotlara göre bu oran daha düşüktür(41).

5) Poliartrit ve tendinit:

Heterozigot bireylerde özellikle diz, dirsek, boyun eklemlerinde tekrarlayan tenosinovit ve poliartrit atakları sık olmakla birlikte kendini eklem ağrıları ve inflamasyon ile gösterir. Hastalarda akut faz reaktanlarında artış sıklıkla görülmez. Homozigot bireylerde ise bu eklem ağrılarına ek olarak eklem yerlerinde deformiteler gelişebilir. Sedimentasyon hızı eklem ağrısı olmadığı durumlarda bile yüksek görülebilmektedir. Bu yükseklikler plazmadaki yüksek LDL düzeyleri ile ilişkili düşünülmüştür(22).

2.4.2. Tanı

Yüksek kolesterol düzeyleri saptanan, aile öyküsünde 1. derece yakınlarında veya kendisinde erken yaşta koroner arter hastalığı görülen ya da fizik muayenede tendinöz ksantomlar saptanan hastalarda AH düşünülmelidir.

Tek başına laboratuvar değerlerinin AH tanısı koymakta yetersiz kalması sonucunda kişinin özgeçmişini, aile hikayesini ve fizik muayene bulgularını da değerlendirmeye katan kriter protokolleri geliştirilmiştir. Bunlardan en önemli ve güncel olan 2 skorlama sistemi, Simone-Broome kriterleri (SBK) ve Hollanda lipid klinik ağının (Dutch Lipid Clinic Network) geliştirmiş olduğu kriterlerdir(35).

Tablo 6. Simone-Broome Kriterleri(42)

Simone-Broome Kriterleri

Kesin Tanı

a) *16 yaşından küçüklerde* total kolesterolün > 260 mg/dL veya LDL kolesterolün > 155 mg/dL olması veya 16 yaşından büyüklerde total kolesterolün > 290 mg/dL veya LDL kolesterolün > 190 mg/dL olması EK *OLARAK*

b) Kendisinde, birinci (ebeveyn, kardeş, çocuk) veya ikinci (büyükbaba-anne, amca, dayı, teyze, hala) derece akrabalarında tendon ksantoma öyküsü

VEYA

c) DNA bazında, *LDLR* geni, Ailesel defektif *Apo-B100* veya *PCSK9* gen mutasyonunun gösterilmesi

Muhtemel Tanı

a) Maddesine ek olarak d) veya e) 'den birinin olması

d) 60 yaş altı 1. derece akrabalarda, 50 yaş altı 2. derece akrabalarda miyokardiyal enfarktüs hikayesinin olması

e) Ailede kolesterol yüksekliği hikayesi;

- Birinci veya ikinci derece yetişkin akrabalarda > 290 mg/dL veya
- 16 yaş altı çocuk veya kardeşte > 260 mg/dL olması

Tablo 7. Dutch Ailevi Hiperlipidemi Skorlama Sistemi

KRİTER	SKOR
AİLE HİKAYESİ	
1.DERECE YAKININDA BİLİNEN ERKEN KORONER VE/VEYA DAMAR HASTALIĞI (E: <55 YAŞ, K: < 60 YAŞ) YA DA 1.DERECE YAKININDA BİLİNEN LDL KOLESTEROL DÜZEYLERİNİN YAŞA VE CİNSİYETE GÖRE 95 PERCENTİL ÜZERİNDE OLMASI	1
1.DERECE YAKININDA TENDİNÖZ KSANTOM VE/VEYA ARKUS KORNEALİS YA DA 18 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA YAŞA VE CİNSİYETE GÖRE LDL KOLESTEROLÜN 95 PERCENTİL ÜZERİNDE OLMASI	2
KLİNİK HİKAYE	
ERKEN YAŞTA KORONER ARTER HASTALIĞI OLMASI (E: <55 YAŞ, K: <60 YAŞ)	2
ERKEN YAŞTA SEREBRAL YA DA PERİFERİK DAMAR HASTALIĞI OLMASI (E: <55 YAŞ, K: < 60 YAŞ)	1
FİZİK MUAYENE	
TENDİNÖZ KSANTOMA	6
ARKUS KORNEALİS (45 YAŞ ÖNCESİNDE)	4
TETKİK	
LDL KOLESTEROL > 325	8
LDL KOLESTEROL 251-325	5
LDL KOLESTEROL 191-250	3
LDL KOLESTEROL 155-190	1
TOTAL HASTA SKORU	
TANI	
KESİN AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİ	>8
MUHTEMEL AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİ	6-8
OLASI AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİ	3-5
OLASI OLMAYAN AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİ	<3

2.4.3. Tedavi

1) Diyet, kilo verme ve egzersiz: Dislipidemili hastalarda diyet tedavinin en önemli ayağıdır. Kişiler öğünlerinde total yağ miktarını azaltmalı ve düzenli aerobik egzersiz yapmalıdır. Eğer hastanın VKI >25 ise diyeti kilo vermeyi de sağlayacak şekilde düzenlenmelidir. Kişi de diyabet ve trigliserid yüksekliği varsa bu durum daha fazla önem arz eder(22, 43, 44).

2) Erişkin heterozigotlar: Plazmada kolesterol seviyesi arttığında normal ve heterozigot bireylerdeki karaciğer hücreleri LDL reseptör sayısını arttırabilirler. AH'li hastalarda en ideal tedavi de LDL reseptör sayısını arttırmaya yönelik tedavilerdir. Bunlardan ilk önemli sınıf safra asidi bağlayan kolestiramin ve kolestipol reçineleridir. Bu ilaçlar safra asitlerine bağlanarak onların ileumdan emilmesine engel olan ve fekal yolla atılımını sağlayan böylelikle karaciğerde kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü hızlandıran ilaçlardır. Karaciğerdeki kolesterol seviyesinin azalması sonucu karaciğerde LDL reseptör sayısı artar. LDL reseptör artışı ile birlikte karaciğerde kolesterol sentezi de arttığı için bu ilaçlar kolesterol seviyelerinde ancak %20'lik düşüşe neden olurlar fakat bazı olgularda kolesterol sentezi ile birlikte VLDL sentezi de arttığı için hipertrigliseridemi de görülebilmektedir. Bu nedenle trigliserid yüksekliği olan heterozigot hastalarda safra asidi bağlayan reçineler tercih edilmemelidir(45). HMG-CoA redüktaz inhibitörleri verilen hastalarda kolesterol sentezi azalır. Bu durumda karaciğerde kompansatuvar mekanizmalar devreye girer. İlk olarak HMG-CoA redüktaz sentezi artar. LDL kolesterol seviyesi düşmesi nedeniyle karaciğer ihtiyacı olan LDL kolesterolü hücresine alabilmek için LDL reseptör düzeyini kompansatuvar olarak arttırır. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin diğer bir etkisi de LDL öncüsü olan trigliserid içeriği yoğun Apo-B100 içeren lipoproteinlerin LDL reseptörü ile ilişkili klirensini sağlamaktır(22). Günümüzde HMG-CoA redüktaz inhibisyonu yaparak kolesterol düzeylerinde düşüşe neden olan statin grubu ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Etki gücü moleküle göre değişmekle beraber oldukça az yan etki profilleri vardır. Bu yan etkiler doza bağımlı olup asemptomatik transaminaz yükseklikleri, myalji ve serum kreatinin kinaz yükseklikleridir. Karaciğerdeki bu toksik tablo ve rabdomiyoliz reversıbldır. Ayrıca statinler doza bağımlı olarak serum trigliserid düzeylerinde düşüş ve HDL düzeylerinde ılımlı artış sağlarlar(46). Heterozigot

bireylere safra asit bağlayıcı reçinelere ek olarak nikotinik asit verilebilir. Nikotinik asitin mekanizması tam olarak bilinmese de VLDL sekresyonunu azaltması sonucu LDL üretiminin azalmasına yol açar. Nikotinik asit, safra asidi bağlayan reçine ve statin tedavisi kombine olarak verilen 22 hastada yapılan çalışmada LDL düzeylerinin 329 mg/dl'den 107 mg/dl'ye kadar düştüğü gözlenmiştir(47).

Güncel tedavi kılavuzlarında heterozigot AH olan hastalara, kolesterol düşürücü ilaç tedavisinin tanı konulur konulmaz başlanması önerilmektedir. Tedaviye yüksek doz statin ve sıklıkla statine eşlik edecek ezetimib kombinasyonu ile başlanmalıdır. Tedavi planlamamızda hedef LDL kolesterol <100 mg/dl, KKH varlığı durumunda ise <70 mg/dl'dir. PCSK9 antikorları da yakın zamanda AH saptanan hastalarda kullanılmaya başlanmıştır fakat klinik sonlanım noktaları ile ilgili çalışmalar henüz bildirilmemiş olduğundan kullanımı kısıtlıdır. PCSK9 antikorları statin ile sağlanan LDL kolesterol düşüşüne ek olarak %60'lık bir düşüş daha sağlarlar. Bu ilaçlar hastalarda KKH, ailede çok erken yaşta KKH ya da diğer ilaçlarla maximum tedaviye rağmen hala çok yüksek seyreden, hedeflenen düzeye ulaşamamış LDL kolesterol nedeniyle yüksek riskli AH grubunda ise düşünülmelidir(48).

3)Homozigot AH hastalarda tedavi: Bu kişilerde çoğunlukla 20 yaşından önce KKH ve aort stenozu ortaya çıkmakta 30 yaş öncesinde de ölüm meydana gelmektedir. Bu nedenle bu kişiler çocuk yaşta tespit edilir edilmez uzman kliniklerce takip ve tedavi edilmelidir. Bu hastalara mevcut kolesterol düşürücü ajanlarla tedavi başlanmalı hatta mümkünse lipoprotein aferezi uygulanmalıdır(48).

2.5. DİYABET VE DİSLİPİDEMİ

Tip 2 diyabet, tüm dünyayı etkileyen ve çağımızın en hızlı artan hastalığıdır. Günümüzde yaklaşık 350 milyon kadar olan tip 2 diyabetli hastaların 2030'lu yıllarda 550 milyona kadar artış göstereceği ön görülmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda günümüzdeki en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır(48).

Tip 2 diyabetli hastalarda LDL kolesterol düzeyi normal dahi olsa, LDL'nin klirensinde ve oksidatif potansiyelindeki değişiklikler nedeniyle aterojenik etkisi daha yüksektir. LDL partiküllerinin büyüklük, yoğunluk ve kimyasal

kompozisyonları farklılıklar göstermektedir. LDL kolesterol Austin ve arkadaşları tarafından 2 ayrı sınıfa ayrılmıştır. Bunlardan Tip A LDL çapı daha büyük ve daha az yoğun olanıyken, Tip B LDL ise çapı daha küçük ve molekül olarak daha yoğun olanıdır. Diyabetik dislipidemi de baskın olarak görülen LDL formu tip B'dir. Küçük, yoğun LDL kardiyovasküler diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak tek başına koroner arter hastalıkları ile direkt ilişklidir. Küçük yoğun LDL oksidasyona ve glikozilasyona daha yatkın olup, LDL reseptörlerine daha az ilgi göstermesi nedeniyle de plazmadan daha uzun süreçte uzaklaştırılabilmektedir. İnsülin rezistansı ve visseral adipozite ile sıkı birliktelik göstermesi, endotel tabakasına daha kolay penetre olabilmesi ve makrofajlarında bu LDL tipine artmış ilgi göstermesi, son olarak da klasik tip LDL' ye göre karaciğerden daha zor temizlenebilmesi nedeniyle ciddi aterojenik etki gösterir. Küçük yoğun LDL ile ilgili özellikler ve tip 2 diyabette görülen HDL düşüklüğü, trigliserid yüksekliği gibi dislipideminin diğer komponentleri de göz önünde bulundurulduğunda koroner arter hastalık gelişimi için ciddi risk artışı mevcuttur(49, 50). Ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan trigliserid yükseklikllerinin yanı sıra, azalmış lipoprotein lipaz, azalmış hepatik lipaz ve azalmış kolesteril ester transfer protein aktiviteleri nedeniyle HDL kolesterolün hem yapımı azalmıştır hem de işlevi bozulmuştur(51).

2.6. DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ

Dislipidemili hastaların çoğu asemptomatik olduğu için bu hastaların tespiti için ne zaman ve nasıl taranması gerektiği önem arz etmektedir. Tarama konusunda görüş birliği olmayıp pek çok dernek ve kılavuzların önerileri bulunmaktadır. Özellikle koroner arter hastalığı için risk faktörlerinin belirlenerek tedaviye başlanmasının hayati önem taşıması nedeniyle dislipidemi taramasının ne zaman ve ne sıklıkta yapılacağına hastanın total kardiyovasküler risk durumuna ve fizik muayenesine bakılarak karar verilmelidir. Buna göre hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, HT, diyabet öyküsü, ailede erken yaşta (erkekte <55, kadın <65 yaş) aterosklerotik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Genel olarak risk faktörü olmayan hastalarda 20-50 yaş aralığında 5 yılda 1 kez, 50-65 yaş aralığında 1-2 yılda 1 kez, 65 yaş ve üzeri hastalarda ise yılda 1 kez lipid profil ölçümü yapılmalıdır. Diyabetik bireyler ise yaştan bağımsız olarak yılda 1 kez taranmalıdır. Ailede erken yaşta aterosklerotik damar hastalığı olan bireylerin ise yaştan bağımsız olarak daha erken

taranmaya başlanması ve bu taramanın daha sıklıkla yapılması gerekmektedir. Hastalarda bu klinik tarama hekimin kendi mesleki değerlendirilmesine göre değişiklik gösterebilir(52). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AACE) 2017 kılavuzuna göre özellikle bizim hasta grubumuzu ilgilendiren kesim olarak aile öyküsünde erken yaşta aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olan (kesin tanılı miyokard enfarktüsü ya da ani ölüm; kişinin 1. Derece erkek akrabalarında 55 yaş altı, kişinin 1. Derece kadın akrabalarında 65 yaş öncesi) ve ailevi hiperkolesterolemi ile uyumlu olabilecek LDL kolesterol yükseklikleri saptanan hastaların ailevi hiperkolesterolemi açısından taranmasını, tüm tip 1 ve tip 2 diyabetik hastaların da dislipidemi açısından taranmasını önermektedir. Tarama amaçlı yapılması gereken temel testler total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleridir. Bir hastada bu tetkikler araştırıldığında ve dislipidemi saptandığında ölçümlerden eminsek hastada sekonder dislipidemi nedenlerini ekarte etmeliyiz. (Alkol, obezite, hipotiroidi, Cushing, nefrotik sendrom, gebelik, diyabet vs) Sonrasında tüm hastaların yaşam tarzlarında değişiklik yaparak medikal tedavi açısından risk değerlendirmesi yapmalıyız. Tüm dislipidemik hastaları ilk basamakta lipoprotein düzeylerine göre risk sınıflamasına almalıyız.

Tablo 8. Lipid Parametrelerinin Sınıflandırılması

	Optimal	Normal	Sınırda Yüksek	Yüksek
Total Kolesterol		< 200 mg/dl	200-239 mg/dl	> 240 mg/dl
LDL-kolesterol	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl	130-159 mg/dl	> 160 mg/dl
HDL-kolesterol		Erkek >40 mg/dl Kadın > 50 mg/dl		> 60mg/dl
Trigliserid		< 150 mg/dl	150-199 mg/dl	> 200 mg/dl

Çalışmalarda bugüne kadar total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri risk hesaplamada ve tedavi yanıtını değerlendirme de kullanılmıştır. Bu iki parametrenin düşürülmesinin de mortaliteyi azalttığı pek çok çalışma ile ispat edilmiştir. Bu nedenle günümüzde hala dislipidemi tedavisinde birinci hedefimiz total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleridir. İkinci basamakta ise koroner arter hastalığı ve eşdeğeri hastalıkları araştırmalıyız.

- Kanıtlanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) varlığı (geçirilmiş; miyokard infarktüsü (MI), akut koroner sendrom, by-pass, revaskülarizasyon işlemleri, periferik arter hastalığı (PAH), abdominal aort anevrizması (AAA), karotis arter darlığı, iskemik inme)
- Tip 2 diyabet ya da organ hasarı olan tip 1 diyabetikler
- KBH (orta-şiddetli) (GFR < 60 mL/dk/1.73 m2)

Koroner arter hastalığı ve eşdeğeri hastalığı olanlar zaten çok yüksek risk grubunda olacağı için bu hastalarda direk sekonder koruma amaçlı tedavi planlanmalıdır. Koroner arter hastalığı ve eşdeğeri hastalığı olmayan hastalar ise kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmelidir(52).

Bu risk skorlaması için de pek çok skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar Framingham, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) vb. skorlama sistemleridir. Ülkemizde henüz Türk ırkına uygun bir skorlama sistemi geliştirilmemiştir. Türk ırkına uyarlanabilir en uygun skorlama sistemi Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği tarafından SCORE olarak kabul edilmektedir(52). Bu skorlamaya göre kişinin cinsiyeti, yaşı ve sigara içme durumuna uygun kareye bakılarak total kolesterol ve en yüksek kan basıncı değerine göre risk belirlemesi yapılır. Elde edilen sonuç aterosklerotik kalp hastalıklarına bağlı 10 yıllık ölüm riskini verir. Buna göre <%1 olan düşük risk, %1 ila <%5 arasında orta risk, %5 ve <%10 olanlarda yüksek risk ve %10'dan fazla ise çok yüksek risk kabul edilir.

Tablo 9. SCORE risk tablosunda toplam kardiyovasküler risk kategorileri

Total Risk	(10 yıllık ölümcül ASKVH riski, %)
Düşük	<%1
Orta	%1 ile <%5
Yüksek	%5 ile <%10 veya aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı Tek bir ASKVH riskin çok yüksek olması (ör: familyal dislipidemi veya şiddetli HT) Komplikasyon gelişmemiş Tip1 veya Tip 2 DM Orta düzeyde KBH (GFR 30-59 ml/dk/1.73 m2)
Çok Yüksek	> = %10 veya aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı Kanıtlanmış ASKVH Komplikasyon gelişmiş Tip1veya Tip 2 DM Şiddetli KBH (GFR < 30/dk/1.73 m2

Fakat bu tabloya ek olarak düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid düzeyleri olan, obez ve sedanter yaşam süren popülasyonda bu risklerin hesaplanandan daha yüksek olacağı unutulmamalıdır.

Dislipidemi saptadığımız bir hastada tedavi kararı verirken öncelikli hedefimiz LDL-kolesterol düşürücü tedavilerdir. Fakat trigliserid >500 mg/dl üzerinde saptarsak öncelikle tüm hastalarda yaşam tarzı değişikliği yapıp sonrasında fenofibrat ya da niasin tedavisi düşünülmelidir. Trigliserid <500 mg/dl olan tüm dislipidemik hastalarda LDL-kolesterol düşürmeye yönelik tedavi planlanmalıdır. Koroner arter hastalığı veya eş değeri hastalık var ise bu hastalar çok yüksek risk grubunda olup sekonder koruma amaçlı medikal tedavi planlanmalıdır. Hastalarda hedef LDL-kolesterol düzeyi <70mg/dl olmalıdır. Koroner arter hastalığı ya da eşdeğeri hastalık olmayan grupta ise kardiyovasküler risk skorlaması yapılmalıdır. Buna göre düşük riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile LDL kolesterol düzeyleri 190 mg/dl altına çekilemezse medikal tedavi planlanmalıdır. Orta riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliği sonrası LDL-kolesterol düzeyleri 100 mg/dl altına düşürülemezse medikal tedavi düşünülmelidir. Yüksek riskli hastalarda ise yaşam tarzı değişikliğine eş zamanlı medikal tedavi planlanmalıdır. Bizim hasta grubumuz

olan heterozigot ailevi hiperkolesterolemi AACE 2017 kılavuzuna göre çok yüksek riskli hasta grubuna girmekte olup hedef LDL-kolesterol <70 mg/dl'dir. Eğer heterozigot ailevi hiperkolesterolemi olan hastada kanıtlanmış aterosklerotik kalp hastalığı var ise LDL-kolesterol hedefi <55 mg/dl olmalıdır. Bu hastalarda lipid düşürücü tedavilerin statin ile yapılmasını önerilmektedir. Ezetimib tedavisinin ise statin tolere edemeyen hastalarda monoterapi olarak ya da statine kombine daha fazla LDL-kolesterol düşürmek amacıyla kullanılmasını önerilmektedir. Bu ilaçlara ek PCSK9 inhibitörlerinin ailevi hiperkolesterolemili hastalarda statin tedavisine kombine olarak kullanımının düşünülebileceğini belirtilmektedir. PCSK9 inhibitörleri statin tolere edemeyen hasta grupları dışında monoterapide kullanılmamalıdır. 2016 ESC/EAS kılavuzuna göre ise heterozigot ailevi hiperkolesterolemili hastalarda LDL hedefi <100mg/dl olup, KVH olması durumunda <70mg/dl olmalıdır. Tedavi de yüksek yoğunlukta statin başlanması ve sıklıkla ezetimib ile kombinasyonu önerilmektedir. PCSK9 inhibitörlerinin ise maximun statin tedavisi almasına rağmen hedefin çok üstünde LDL-kolesterol değerleri olan hastalarda ya da statin tolere edemeyen yüksek riskli hastalarda başlanmasını önermektedir.

3. MATERYAL VE METOD

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğince yürütülen "Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda ailevi hiperlipidemi sıklığı ve dislipidemi tedavisinin kılavuzlara uygunluğu" adlı, tek merkezli retrospektif çalışma içeren araştırma dosyamız etik kurul incelemesine sunuldu. Etik kurul kararı sonucunda çalışmamızın etik kurul kararı gerektirmediğine ilişkin belge alındı. (Karar no: 492/2017)

Çalışmamıza hastanemiz diyabet polikliniğine Nisan 2017- Temmuz 2017 tarihleri arasında başvuran ve en az 2 yıldır düzenli takibi olan tip 2 diyabetes mellituslu toplam 255 hastamızı aldık. Hastalarımız arasına tip 1 diyabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği, son dönem karaciğer yetmezliği, gebelik durumu olan ve kontrollerine 3 kez üst üste gelmemiş hastaları dahil etmedik.

Hastalarımızın mevcut dosyaları retrospektif taranarak yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, diyabet ve hiperlipidemi hastalık süreleri, hiperlipidemiye yönelik ilaç kullanımı, etken madde ve miktarı bilgilerine ulaşıldı. Ayrıca açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ALT, AST, CRP, HbA1c, TSH, sT4, spot idrar protein/kreatinin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri dosyadan tarandı.

Kardiyovasküler hastalık kapsamında miyokard infarktüsü, iskemik serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığını dahil ettik.

Hastalarımızın Dutch hiperlipidemi skorlama sisteminde kullanılan özgeçmiş ve aile hikayesi sorgulaması, fizik muayene bulguları ve LDL kolesterol düzeyleri doğrultusunda değerlendirmesi yapıldı. Bu hususta soygeçmiş kısmında hastalarımızın 1. derece akrabalarında erken yaşta (erkekler için 55 yaş öncesi, kadınlar için 60 yaş öncesi) koroner ve/veya damar hastalığı olanlar varsa ya da 1. derecede akrabalarında LDL kolesterol düzeyi yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş 95 percentilin üzerinde bireyler varsa 1 puan verildi. Yine soygeçmiş kısmında 1. derecede akrabalarında tendinöz ksantom ve/veya arkus kornealis bulgusu olan ya da 18 yaş altı çocuklarda 95 percentil değerin üzerinde LDL kolesterol değerleri olan bireyler varsa 2 puan verildi. Özgeçmiş kısmında erken yaşta (erkekler için 55 yaş

öncesi, kadınlar için 60 yaş öncesi) koroner kalp hastalığı olanlara 2 puan, serebrovasküler hastalık ya da periferik arter hastalığı öyküsü olanlara 1 puan verildi.

Fizik muayene bulgularında tendinöz ksantom olan bireyler 6 puan, 45 yaş öncesinde arkus kornealis bulgusu olan bireyler de 4 puan aldı. LDL kolesterol düzeyleri geçmişe yönelik incelenerek 2 yıllık süreçteki en yüksek LDL değerleri baz alındı. Bu değerlere göre LDL kolesterolü 155- 190 aralığında olanlar 1 puan, 191-250 aralığında olanlar 3 puan, 251-325 aralığında olanlar 5 puan ve 325 üzerinde LDL kolesterol değeri olanlar da 8 puan aldılar. Soygeçmiş, özgeçmiş, fizik muayene ve LDL kolesterol değerlendirmelerine göre aldıkları skorlar toplanarak total hiperkolesterolemi skoru oluşturuldu. Buna göre total skoru 3'ün altında olanlar 'olası olmayan ailevi hiperkolesterolemi' kabul edildi. Total skor 3-5 aralığında olanlar 'olası ailesel hiperkolesterolemi', total skor 6-8 aralığında olanlar 'muhtemel ailesel hiperkolesterolemi' , total skoru 8'in üzerinde olanlar 'kesin ailesel hiperkolesterolemi' olarak değerlendirildi. (tablo 7)

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows 16.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann withney u testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. İki sayısal veriyi karşılaştırmak için Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Retrospektif, tek merkezli çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğine Nisan-Temmuz 2017 tarihleri arasında başvurmuş 255 hasta üzerinde yapıldı. Bu hastalarımızın 157'si kadın, 98'i erkek olup, tüm hastaların yaş ortalaması 59,5 ±10,4, kadınların yaş ortalaması 59,97±10,6, erkeklerin yaş ortalaması 58,87±10,2 olarak görüldü. Hastalarımızın ortalama diyabet süreleri 13,3±8,3 yıl, hiperlipidemi süreleri ise 9,7±6,7 yıl olarak saptandı. Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet dağılımı ve diyabet, hiperlipidemi süreleri

Cinsiyet (K /E) N	157/98
Yaş (y)	59,5 ± 10,4 (34-89)
Kadın yaş (y)	59,97± 10,6 (34-89)
Erkek yaş (y)	58,87 ±10,2 (34-84)
Diyabet süresi (y)	13,3 ± 8,3 (0,5 -36)
Hiperlipidemi süresi	9,7 ± 6,7 (0,5-30)

Hastaların biyokimyasal incelemeleri yapıldı. Ortalama açlık kan şekeri 164,27±68,31 olup minimum 52, maximum 413 görüldü.

Üre ortalaması 39,69±22,16 (minimun 11, maximum 177) kreatinin ortalaması, 89± 0,42 (minimum 0,36- maximum 3,6) olarak görüldü.

ALT değerleri ortalama 22,28 ± 14,81(minimum 3, maximum 139) , AST ortalama 22,91±10,51 (minimum 9, maximum 108) saptandı.

Total kolesterol ortalama 225,47±58,32 (minimum:88, maximum:444), LDL kolesterol ortalama 144,47±47,79 (minimum:39, maximum 349), HDL kolesterol ortalama 46,53±11,91 (minimum:3-maximum:112), trigliserid ortalama 216,99±165,05 (minimum: 50, maximum:1250) görüldü.

HbA1c ortalaması 8,08±1,86 (minimum:5,5 - maximum:16,6) , CRP ortalama 6,82±9,39 (minimum:0,2- maximum:81) , TSH ortalama 2,25±1,72 (minimum:0,01- maximum: 9,9), sT4 ortalama 0,91±0,23 (minimum:0,06- maximum:2,15), spot idrar ortalama 473,51±1195,90 mg (minimum:40, maximum:8110 mg) tespit edildi. Tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastalarımızın biyokimyasal parametrelerinin ortalama, minimum ve maximum değerleri

	Minimum	Maximum	Ortalama ± Standart sapma
Glukoz	52,00	413,00	164,27±68,31
Üre	11,00	177,00	39,69±22,16
Kreatinin	,36	3,60	,89± 0,42
ALT	3,00	139,00	22,28 ± 14,81
AST	9,00	108,00	22,91±10,51
TOTALKOLESTEROL	88,00	444,00	225,47±58,32
LDL	39,00	349,00	144,47±47,79
HDL	3,00	112,00	46,53±11,91
TRİGLİSERİD	50,00	1250,00	216,99±165,05
HBA1C	5,50	16,60	8,08±1,86
CRP	,20	81,00	6,82±9,39
TSH	0,01	9,90	2,25±1,72
sT4	0,06	2,15	0,91±0,23
SPOTİDRAR	40,00	8110,00	473,51±1195,90

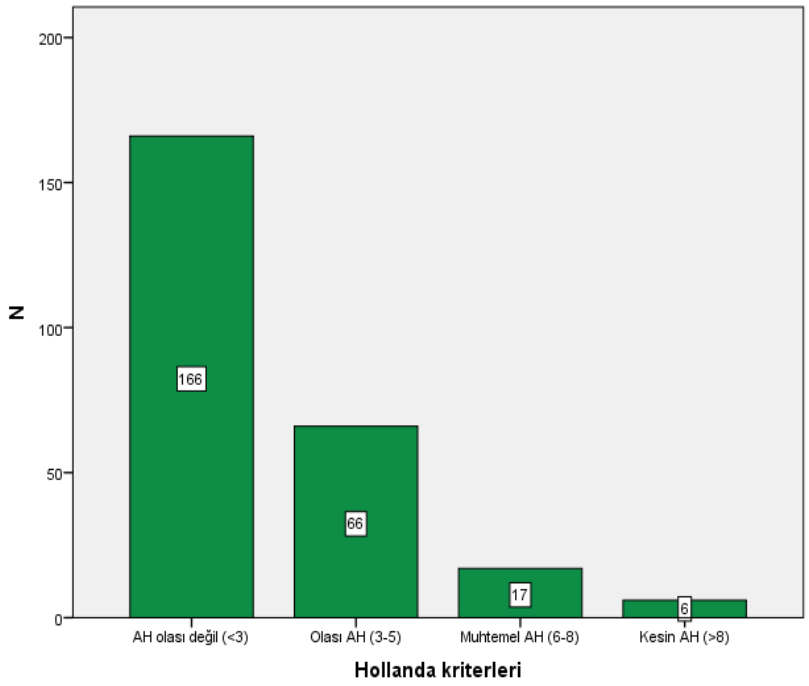
Çalışmamıza aldığımız hastalarımızın bel çevresi ve beden kitle indeksi değerlendirmesini yaptığımızda ise bel çevresi ortalama 101,54±13,28 cm olup minimum 75 cm, maximum 150 cm'lik değerler görülmüştür. Body mass indeksi ise

ortalama 30,97±6,26 olup minimum:18,78- maximum:58,27) saptanmıştır. Tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların bel çevresi ve body mass indeks ortalamaları

	Minimum	Maximum	Ortalama ± Standart sapma
BEL ÇEVRESİ	75,00	150,00	101,54±13,28
Body Mass Index	18,78	58,27	30,97±6,26

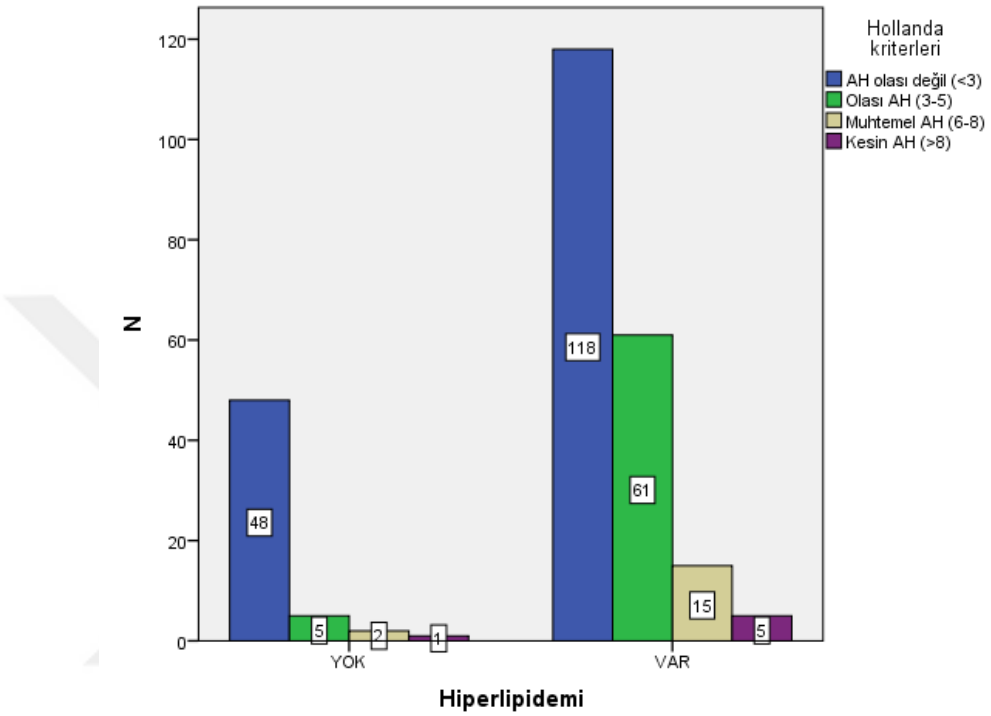
Hastalarımız Dutch ailevi hiperlipidemi skorlamasına göre değerlendirildi. 255 hastanın 166'sı (%65,1) total skor 3'ün altında alarak olası olmayan ailevi hiperlipidemi sınıfına girdi. 66 (%25,9) hasta da total skor 3-5 aralığında saptandı. Bu hastalar olası ailevi hiperlipidemi olarak değerlendirildi. 17 (%6,7) hasta total skor 6-8 aralığında alarak muhtemel ailevi hiperkolesterolemi, 6 (%2,4) hasta da total skor 8'in üzerinde alması nedeniyle kesin ailevi hiperkolesterolemi olarak değerlendirildi. Şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hollanda kriterlerine göre hastalarımızın ailevi hiperlipidemi risk dağılımı

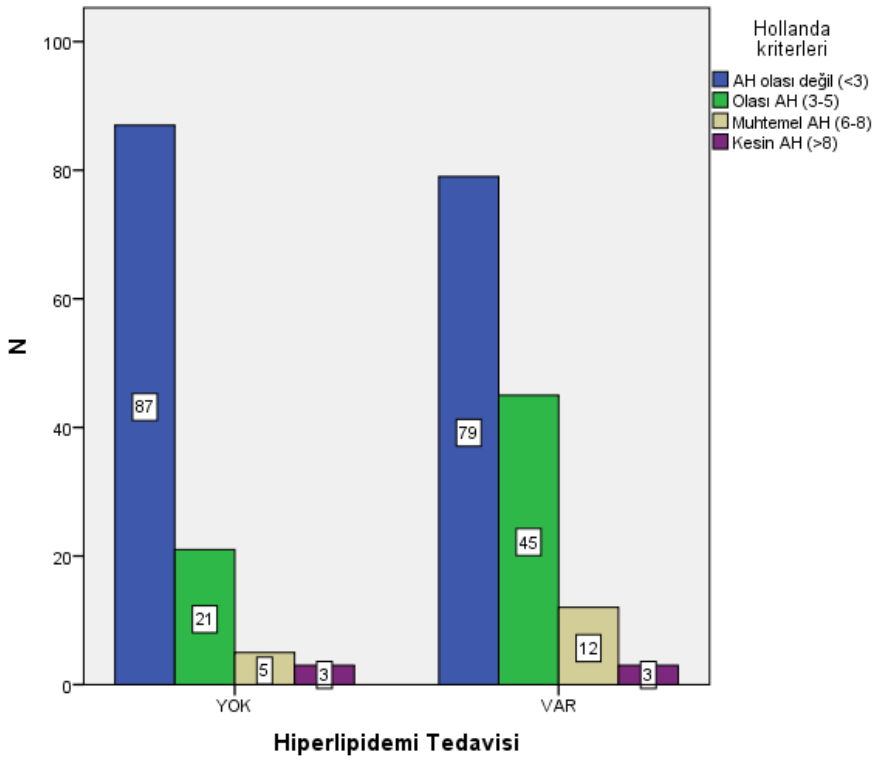
Hastalarımızı değerlendirdiğimizde hiperlipidemi tanısı daha önce almış olmayan 56 hastamızın 48'i olası olmayan ailevi hiperlipidemi iken, 5'i olası ailevi

hiperlipidemi, 2'si muhtemel ailevi hiperlipidemi, 1'i ise kesin ailevi hiperlipidemi sınıfına girdi. Hiperlipidemi tanısı almış 199 hastamızın 118'i olası olmayan ailevi hiperlipidemi, 61'i olası ailevi hiperlipidemi, 15'i muhtemel ailevi hiperlipidemi, 5'i ise kesin ailevi hiperlipidemi sınıfına girdi. Şekil 2'de gösterilmiştir.



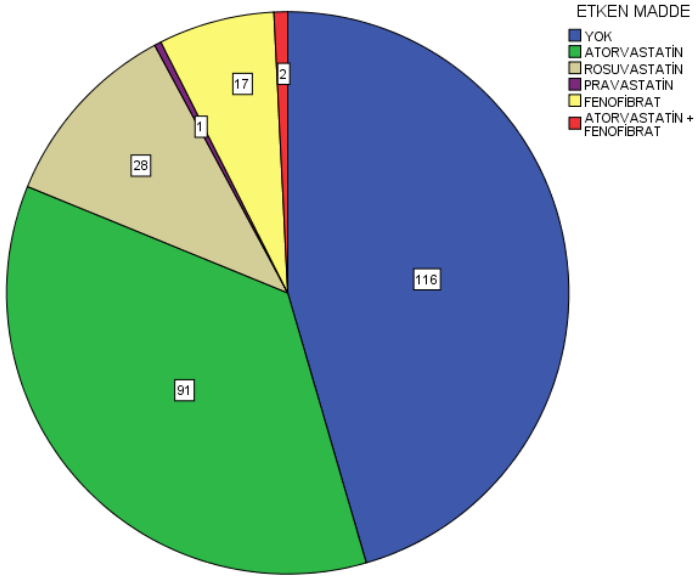
Şekil 2. Hiperlipidemi tanısı olan ve olmayan hastaların Hollanda kriterlerine göre ailevi hiperlipidemi risk değerlendirmesi

Hastalarımızı hiperlipidemi tedavisi alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayırdığımızda ise hiperlipidemi tedavisi almayan 116 hastanın 87'si olası olmayan ailevi hiperlipidemi, 21'i olası ailevi hiperlipidemi, 5'i muhtemel ailevi hiperlipidemi, 3'ü kesin ailevi hiperlipidemi sınıfına girdi. Tedavi alan 139 hastanın ise 79'u olası olmayan ailevi hiperlipidemi, 45'i olası ailevi hiperlipidemi, 12'si muhtemel ailevi hiperlipidemi, 3'ü ise kesin ailevi hiperlipidemi sınıfına girdi. Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Hiperlipidemi tedavisi almayan ve alan hastalarda Hollanda kriterlerine göre ailevi hiperlipidemi risk dağılımı

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 255 hastanın, 116'sı tedavi almazken, 91'i etken madde olarak atorvastatin, 28'i rosuvastatin, 17'si fenofibrat, 2'si atorvastatin+fenofibrat, 1'i ise pravastatin tedavisi alıyordu. Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Hastaların hiperlipidemi tedavisi alma dağılımı

Hastalarımızı Dutch hiperlipidemi skorlama sistemine göre gruplara ayırdık. (olası olmayan ailevi hiperlipidemi, olası ailevi hiperlipidemi, muhtemel ailevi hiperlipidemi, kesin ailevi hiperlipidemi) Hastalarımızın yaş ortalamasının bu gruplar arasında anlamlı fark yaratmadığını gördük. (p:0,102) Yine hastalarımızın diyabet sürelerinin ve hiperlipidemi sürelerinin gruplar arasında anlamlı fark yaratmadığını saptadık. (diyabet süresi için p:0,49, hiperlipidemi süresi için p:0,52) Bel çevresi ve vücut kitle indeksinin ailevi hiperlipidemi risk skorlamasında gruplar arasında anlamlı farklılık yaratmadığını gördük. (Bel çevresi için p:0,33 iken vücut kitle indeksi için p:0,80) Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Yaş, diyabet süresi, hiperlipidemi süresi, bel çevresi ve vücut kitle indeksinin risk gruplarında ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası anlamlı düzeyde farklılık değerlendirmesi

	AH olası değil (<3) N=163	Olası AH (3-5) N=64	Muhtemel AH (6-8) N=17	Kesin AH (>8) N=6	P
Yaş	60,31±10,35	59,26±10,93	55,88±7,58	52,00±10,95	0,102
DM yıl	12,85±8,48	14,59±7,99	12,23±7,52	13,50±8,26	0,499
HL yıl	9,18±6,76	10,75±6,94	9,47±6,39	9,40±2,61	0,529
Bel çevresi	102,43 ± 13,8	98,96 ± 10,7	103,12 ± 16,3	100,33 ± 14,9	0,333
BMI	31,05±6,38	30,56±6,21	32,06±5,37	29,87±6,75	0,800

Hastalarımızın açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ALT, AST, HbA1c, CRP, spot idrar protein/kreatinin oranı, TSH ve sT4 değerleri Dutch hiperlipidemi skorlamasına göre ayrılmış gruplar arasında değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (açlık kan şekeri için p: 0,59) (üre için p: 0,34) (kreatinin için p:0,30) (ALT için p:0,90) (AST için p:0,80) (HbA1c için p:0,32) (CRP için p:0,58) (spot idrar protein/kreatinin oranı için p:0,44) (TSH için p:0,61) (sT4 için p:0,43) Tablo 14' te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastalarımızın biyokimyasal parametrelerinin Hollanda kriterlerine göre ayrılmış gruplar arasında değerlendirilmesi

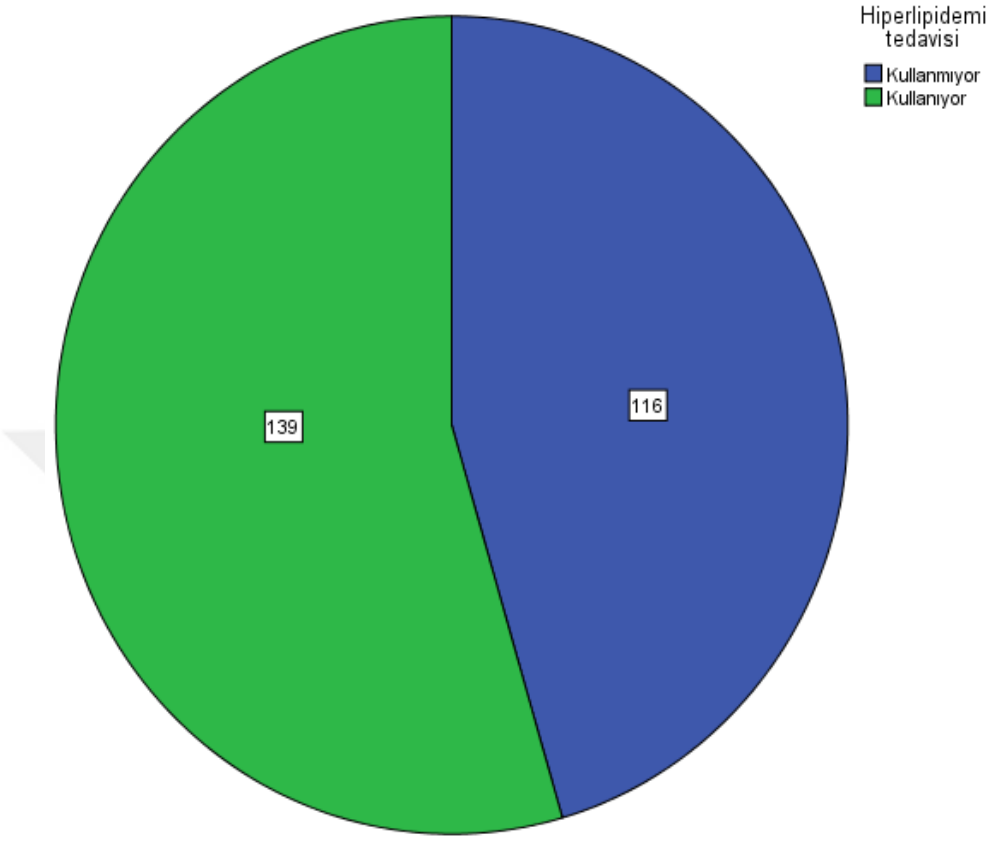
	AH olası değil (<3) N=163	Olası AH (3-5) N=64	Muhtemel AH (6-8) N=17	Kesin AH (>8) N=6	P
Glukoz	164,31±67,81	158,33±71,16	178,94±64,06	186,67±67,35	0,590
Üre	41,30±23,71	37,57±14,23	32,41±30,77	39,00±20,28	0,347
Kreatinin	0,93±0,44	0,82±0,26	0,83±0,72	0,98±0,52	0,307
ALT	22,42±14,10	21,33±17,89	24,06±9,71	23,67±10,01	0,902
AST	23,29±11,50	22,15±8,56	23,18±8,68	20,17±5,53	0,808
HbA1c	7,96±1,74	8,27±2,12	8,11±1,74	9,20±2,32	0,327
CRP	6,53±9,95	6,96±8,50	7,05±8,19	12,44±6,91	0,589
Spot idrar	360,92±864,77	577,72±1489,27	635,29±1300,70	710,00±1193,65	0,442
TSH	2,15±1,52	2,36±2,07	2,67±2,14	2,34±1,77	0,615
sT4	0,92±0,24	0,87±0,19	0,94±0,32	0,88±0,08	0,439

Hastalarımızı statin tedavisi alanlar ve almayanlar olarak ikiye ayırıp HbA1c değerlerini karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (p:0,43) Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Statin tedavisi alan ve almayan grupların HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

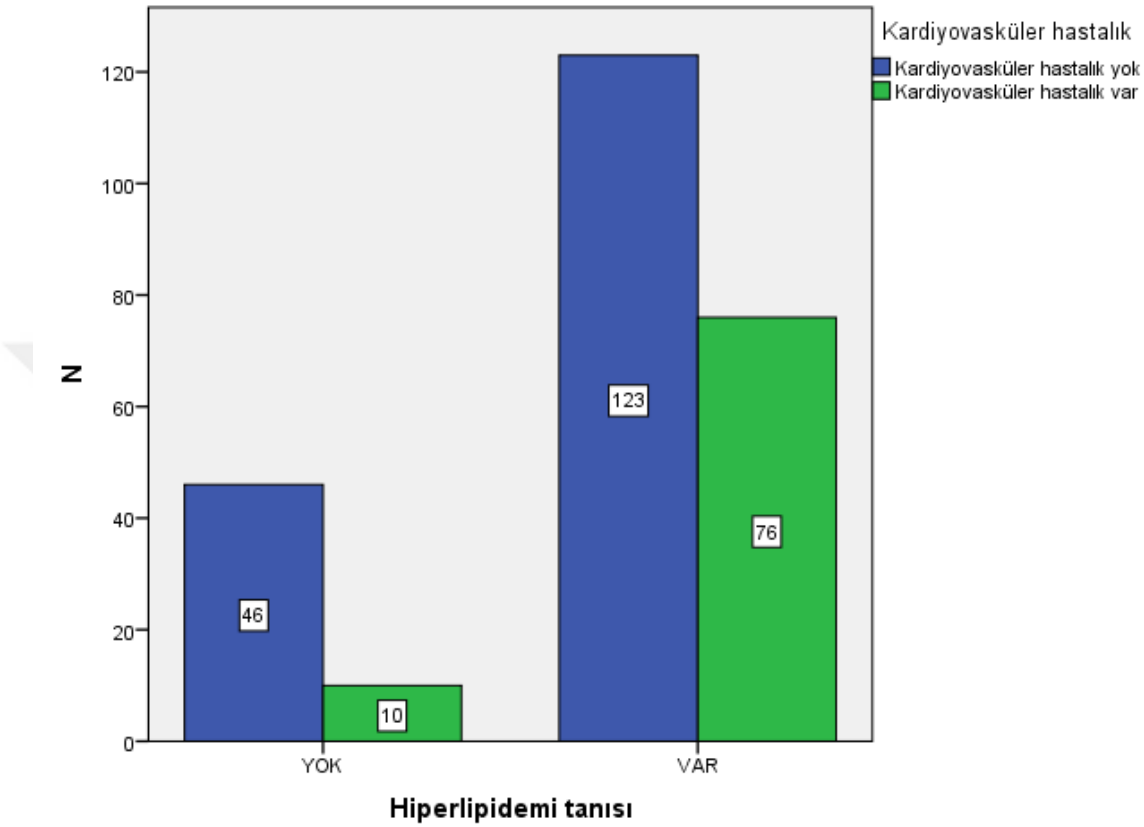
	Statin tedavisi	N	Ortalama	Standart sapma	p
HBA1C	YOK	115	7,98	1,9	0,431
	VAR	137	8,17	1,8	

Tüm hastalara baktığımızda hiperlipidemi tedavisi alan hasta sayımız 139 (%54,5) ‘dur. Şekil 5’te gösterilmiştir.



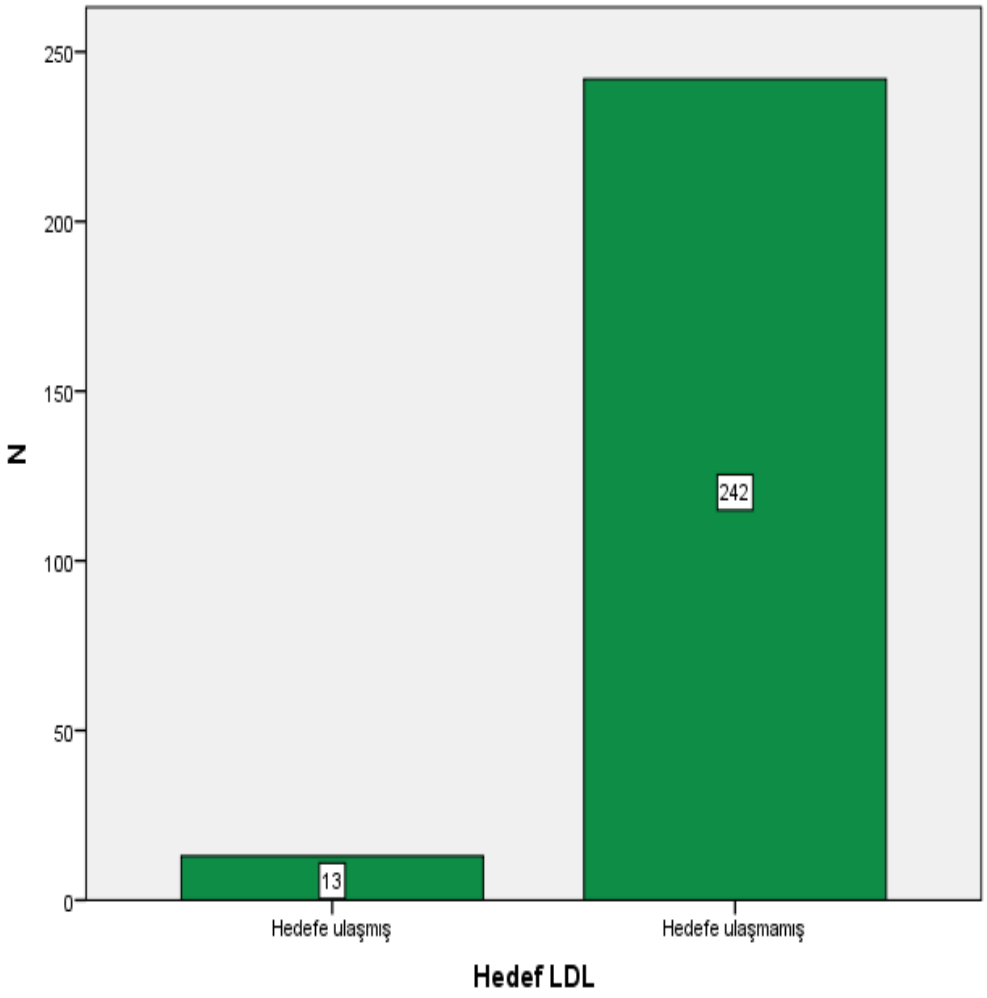
Şekil 5. Hiperlipidemi tedavisi alan ve almayan hastaların dağılımı

Hastalarımızı değerlendirdiğimizde kardiyovasküler hastalık tanısı alan 86 diyabetik hastamızın %88,4 ‘ünde hiperlipidemi tanısı mevcuttur (p=0,004). Şekil 6’da gösterilmiştir.



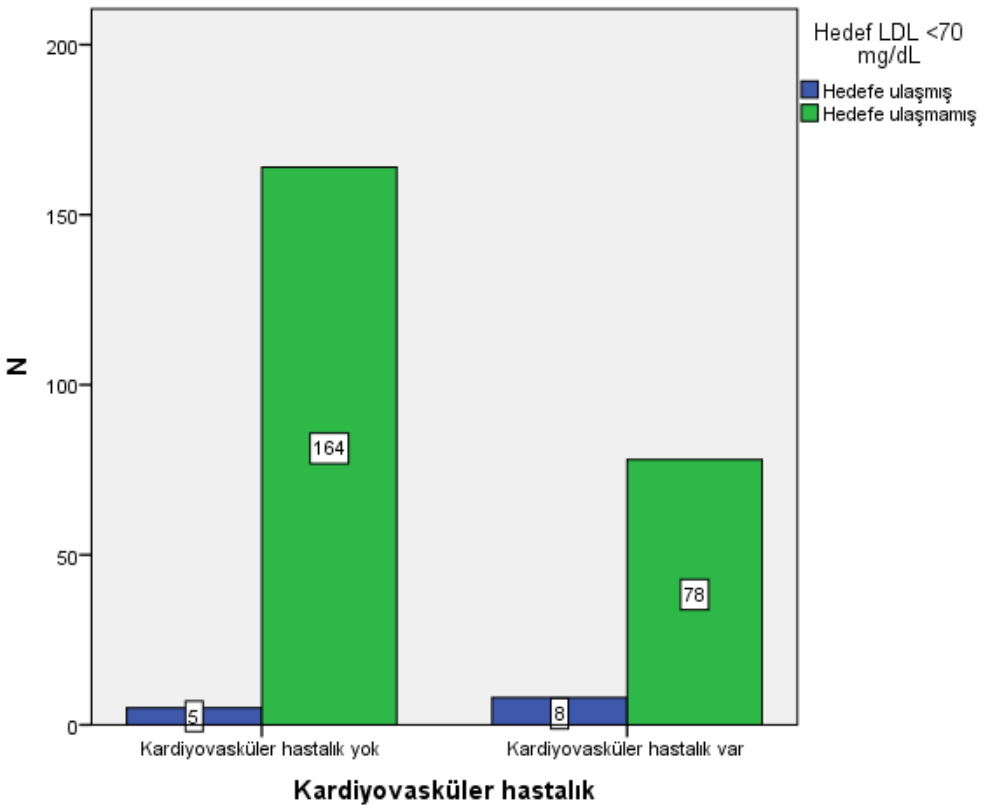
Şekil 6. Hiperlipidemi tanısı olan ve olmayan gruplarda kardiyovasküler hastalık değerlendirmesi

Hastalarımızı hedef LDL kolesterol değerlerine ulaşma açısından değerlendirdiğimizde hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşan hasta sayısını 13 (%5,3) olarak tespit ettik. Şekil 7'de gösterilmiştir.



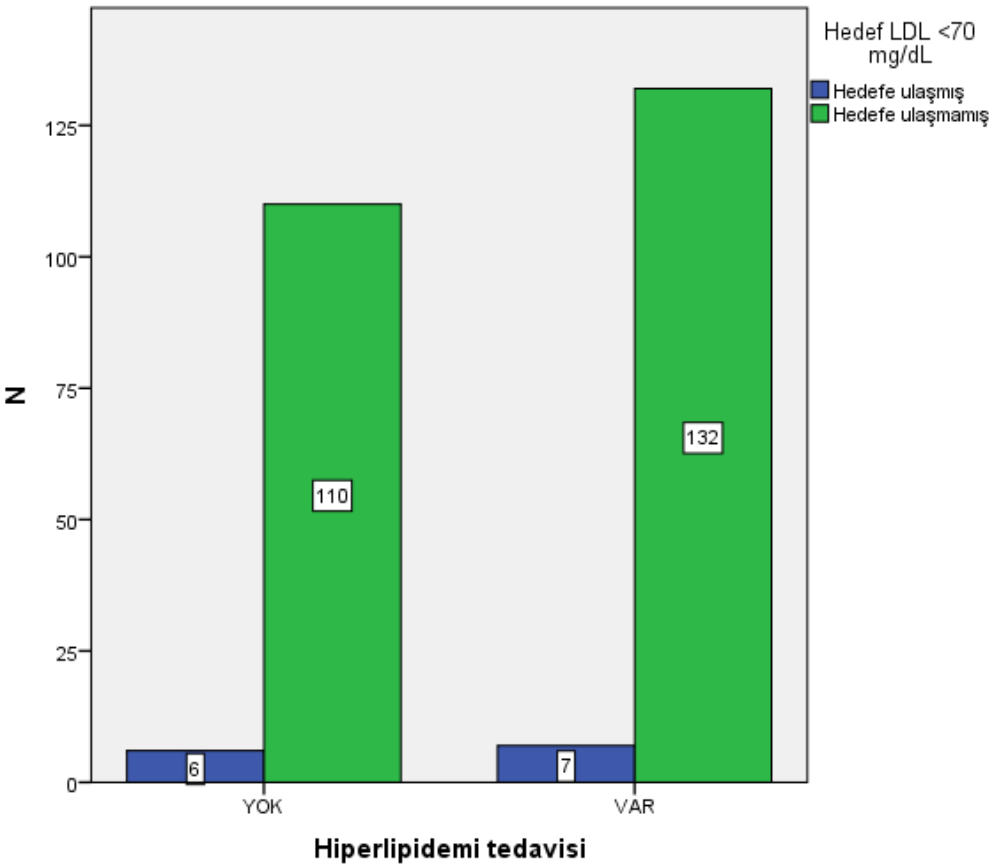
Şekil 7. Hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşma açısından hasta dağılımı

Kardiyovasküler hastalık olan ve olmayan grupta hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşma durumuna göre hastalarımızı sınıflandırdığımızda kardiyovasküler hastalık tanısı olan hastaların 78'ini (%90,7) hedefe ulaşmamış olarak gördük. Kardiyovasküler hastalık tanısı olmadığı halde hedef LDL düzeyinde olmayan 164 hastamız (%97) olduğunu saptadık. Şekil 8'de gösterilmiştir.



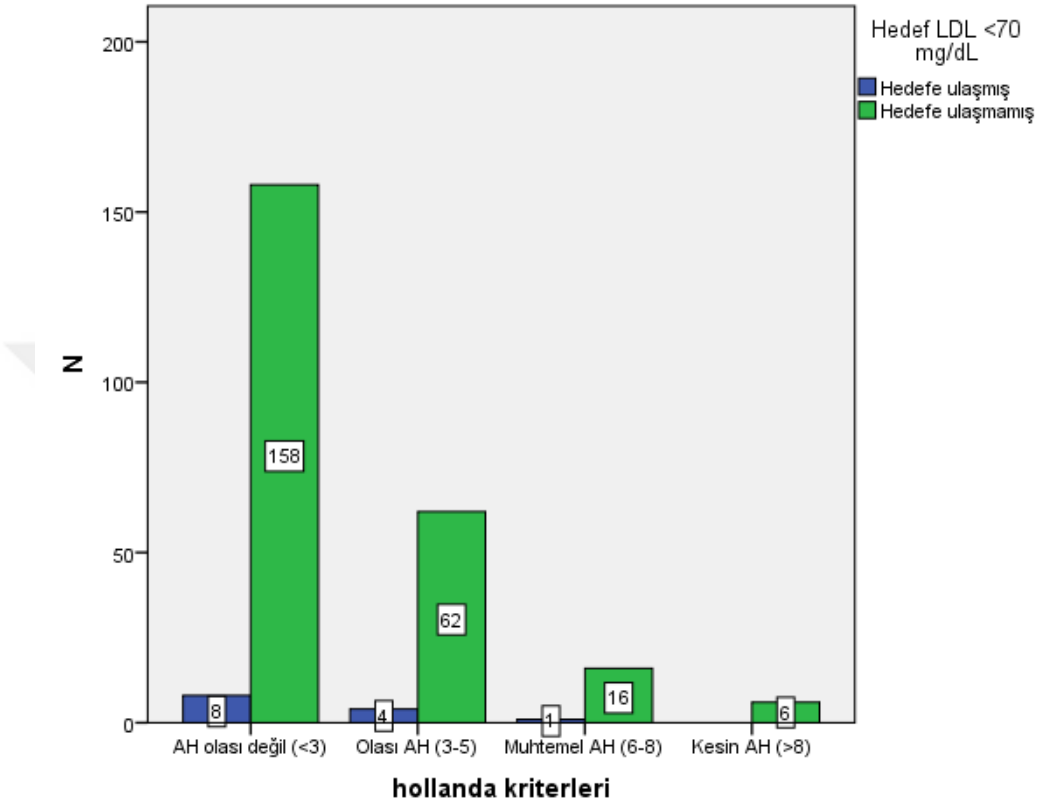
Şekil 8. Kardiyovasküler hastalık taşıyan ve taşımayan gruplarda hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşan ve ulaşmayan hastaların dağılımı.

Hiperlipidemi tedavisi alan ve almayan hastalarımızı hedef LDL kolesterol değerlerine ulaşma açısından değerlendirdiğimizde hiperlipidemi tedavisi alanların 7(%5)' sinde hedefe ulaşılmış olarak gözlemledik. Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Hiperlipidemi tedavisi alan ve almayan hastalarda hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşma dağılımı

Hastalarımızın Dutch hiperlipidemi skorlamasına göre dağılımını yaptığımızda kesin ailevi hiperlipidemi olan 6 hastamızın hiçbirinin hedefe ulaşmamış olduğunu saptadık. Şekil 10’ da gösterilmiştir.



Şekil 10. Hollanda kriterlerine göre sınıflandırılmış hastalarda hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşma dağılımı

5. TARTIŞMA

Ailevi hiperkolesterolemi otozomal dominant kalıtım gösteren ve karaciğerde bozulmuş kolesterol alımına bağlı olarak plazmada yüksek LDL kolesterol düzeylerinin görüldüğü bir hastalıktır(53). Bu hastalarda erken gelişen kardiyovasküler hastalıklar görülmesi nedeniyle klinik tanı, tedavi ve takipleri önem arz etmektedir.

Heterozigot ailevi hiperlipidemi sıklığı toplumda eskiden 1/500 olarak bilinmekte olup, daha sonradan toplumun tamamını kapsayan çalışmalarda daha yüksek sıklıkta olduğu, kimi toplumlarda bu sıklığın 1/137 kadar ulaşabildiği görülmüştür(54). Mevcut verilere dayalı olarak heterozigot ailevi hiperlipidemi sıklığının 1/200 ile 1/250 arasında olduğu ve dünya üzerinde toplam vakaların 14-34 milyon kişi olduğu öngörülebilir (55, 56). Homozigot ailevi hiperlipidemi sıklığının ise 1/160000-1/300000 olduğu tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda toplam 255 hasta alınmış olup Hollanda kriterleri kullanılarak 17 (%6,7) hastamız muhtemel ailevi hiperkolesterolemi, 6 (%2,4) hastamız da kesin ailevi hiperkolesterolemi olarak tespit edilmiştir. Dünya geneli çalışmalarda diyabetes mellituslu hastalarda ailevi hiperkolesterolemi sıklığı pek araştırılmamıştır. Daha sıklıkla ailevi hiperkolesterolemi vakalarında tip 2 diyabetes mellitus gelişim sıklığı değerlendirilmiştir. Değerlendirmelerde heterozigot ailevi hiperkolesterolemi olan grupta, tip 2 diyabet gelişimin daha az olduğu görülmüştür(57). İspanyollar üzerinde yapılan bir çalışmada heterozigot ailevi hiperkolesterolemi olan bireylerde, tip 2 diyabetes mellitus sıklığı % 5,9 saptanmış olup, genel toplumda %9,4 olarak bilinen tip 2 diyabet prevelansına göre daha düşük bulunmuştur(58). Dutch Kohort çalışmasında ise heterozigot ailevi hiperkolesterolemi olan popülasyonda, tip 2 diyabet sıklığı %1.75 iken AH'den etkilenmemiş yakınlarında bu sıklık %2.93 olarak görülmüştür(59). Dutch Kohort çalışmasında prevelansın İspanyol çalışmasına göre daha düşük bulunmasının sebebi, çalışmaya alınan hasta grubunun 1 dekad daha küçük olmasına bağlanmıştır. Ailevi hiperlipidemi, özellikle çocukluk yaş grubunda tanısı atlanan ve yeterince tedavi edilmeyen bir hastalıktır. Olguların yaklaşık %20'sine tanı konulmaktadır(60). Heterozigot AH en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biridir fakat ülkemizde bu konu ile ilgili datalar sınırlıdır. Bazı

toplumlarda (Lübnanlı Hristiyanlar, Fransız asıllı Kanadalılar, Aşkenaz Yahudileri, Asyalı Hintliler gibi) 1/50-100 gibi yüksek prevelansta gen taşıyıcılığı görülmektedir. Ülkemizde daha çok yapılan çalışmalar AH gen mutasyonları ile ilgilidir. Son yapılan Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında Türkiye AH kohortunda PCSK 9 GOF mutasyonu (%14) tespit edilmiştir(61). Kaya ve arkadaşları 80 vakalık ailevi hiperlipidemi kohortunda DM sıklığını 7 hasta (%8.7) olarak bulmuşlardır, fakat en çok tespit ettikleri PCSK 9 GOF mutasyonu taşıyan 11 kişide DM tespit etmemişlerdir(61). Biz diyabetik grubumuzda Dutch kriterlerine göre muhtemel ve kesin ailevi hiperlipidemi sıklığını daha yüksek oranda bulduk. Bu prevelans farklılığı, DM tanısı almış hastalardaki mutasyon çeşitliliği ile ilgili olabilir. Besselling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AH'li hastalarda DM sıklığı daha düşük bulunmuştur. Bu durumu, pankreasta da karaciğerle aynı mekanizma ile hücrelerin kolosterol uptake'nin azalması sonucu pankreatik fonksiyonların iyileşmesine bağlamıştır.

Bu duruma zıt olarak statin kullanan popülasyonda ise tip 2 diyabet sıklığı daha yüksek saptanmıştır(62, 63). Statinler, HMG CoA redüktaz inhibisyonu yaparak pek çok dokuda LDL reseptör ekspresyonunu arttırırlar. Bu da transmembran kolesterol transportunu arttırır(64). Bu ailevi hiperkolesterolemi de genetik olarak bozulmuş olan hücresel kolesterol alımının tersi bir durumdur ve bu kolesterol taşınımı muhtemel tip 2 diyabet patogenezi ile ilişkilidir. Tip 2 DM gelişim riski düşük AH' de yüksek doz statin tedavisi gerekliliği düşünülünce tedavi alanlarda artmış DM sıklığı ile tezat oluşturmaktadır (statinlerin doza bağımlı diyabetojenik etkisi). Hem ailevi hiperkolesterolemi de hem de statin kullanımında tip 2 diyabet gelişiminde hücresel kolesterol alımının patogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Muhtemel neden hücre içinde artmış kolesterol miktarının pankreas beta hücre disfonksiyonuna neden olmasıdır.

2008 yılında JUPITER çalışmasının rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda diyabet insidansının artışını rapor etmesiyle beraber statin kullanımı ile yeni başlangıçlı diyabet arasındaki ilişki insanların ilgisini çekmiştir(65). Sattar et al. tarafından yürütülen bir meta-analizde statin tedavisinin diyabet insidansında artışa neden olduğu gösterilmiştir(62). Koh tarafından 2011 yılında diyabetik hastalarda rosuvastatin kullanımının açlık insülin düzeylerini ve HbA1c değerlerini arttırdığı

gösterilmiştir(66). CARDS çalışmasında ise atorvastatin alan grup plasebo verilen grup ile karşılaştırıldığında HbA1c düzeyleri atorvastatin alan grupta daha yüksek bulunmuştur(67). Buna karşın HPS çalışmasında simvastatinin glisemik kontrol üzerine belirgin etkisi görülmemiştir(68). Zhou et al ise yaptığı çalışmalarda statin tedavisinin HbA1c üzerine belirgin etkisi olmadığını göstermiştir(69). Rongrong Cai ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada LDL kolesterol düzeylerinde belirgin azalma sağlanan hastalarda HbA1c değerlerinin yükseldiği gözlenmiştir. İlginç bir şekilde statinin bu etkisi başlangıçta diyabetik olmayıp da sonradan diyabet gelişen katılımcılarda da görülmüştür. Yine bu çalışmada hastaların bir kısmına yoğun statin tedavisi verilirken bir kısmına orta düzeyde statin tedavisi verilmiş ve HbA1c düzeylerinin yoğun statin tedavisi alanlarda, orta düzeyde statin tedavisi alanlara göre daha belirgin arttığı gözlenmiştir(70). Biz ise hastalarımızda statin alan ve almayan gruplar arasında fark saptamadık. Çoğu çalışma göstermiş ki genel olarak HbA1c düzeyleri statin alanlarda artabilirken, açlık insülin düzeyleri etkilenmemektedir. Bu hem HbA1c' nin 3 aylık ortalama glukoz düzeylerini göstermesinden hem de açlık insülininin pek çok faktörden (diyet, egzersiz vb.) etkilenmesinden kaynaklanabilmektedir. Belki de statin daha çok postprandiyal glukoz düzeyine etki ederek HbA1c değerlerinde yükselmeye neden olmaktadır. Fakat bunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu mekanizmanın anlaşılabilmesi için statinlerin postprandiyal glukoz düzeylerine etkilerini gösteren çalışmalara da ihtiyaç vardır(70). Statin tedavisinin hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşmış yoğun statin kullanan tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrolü bozduğu görülmektedir. Buna karşın klinik faydaları nedeniyle diyabetik hastalarda statin tedavisi olmazsa olmazdır. Bu açıdan yapılacak şey diyabetik hastaların statin tedavisi altında daha sıkı glukoz takibinin yapılması, yoğunlaştırılmış diyabetik tedavilerinin düzenlenmesidir(86).

Diyabetik hastalar kardiyovasküler hastalık açısından belirgin artmış risk altındadırlar. Statinler de diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortalite, stroke ve miyokard infarktüsünde belirgin azalma sağlamaktadır(67, 71, 72). Statinler ayrıca diyabet komplikasyonu olan ayak ülserleri, ampütasyonları riskini de azaltmaktadır (73-75). 2013 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) diyabetik hastalarda ek risk faktörü, hiperlipidemi olsun ya da olmasın

statin kullanımını önermektedir. Kılavuzlara göre diyabetik hastaların muazzam bir çoğunluğu statin kullanımından fayda görecektir fakat 2002'den beri yapılan bu tavsiyelere rağmen diyabetik hastaların %60'dan az bir kısmı statin tedavisi almaktadır(76, 77). Biz de çalışmamız da hiperlipidemi tedavisi alan hasta sayısını 139 (%54,5) olarak bulduk. 2011 – 2012 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) datalarına göre 40-75 yaş aralığındaki Amerikalıların %58,8 'i statin tedavisi kullanmakta olup %5-15 kadarı statini tolere edememektedir (76, 78, 79). Bir başka %10-15'lik kısım ise statin tedavisinden yeterli yanıt alamadıkları için kullanmamaktadır (67, 80). Meghan ve arkadaşları tarafından yürütülen bir kohort çalışmasında ise hastaların %5-30'u tolere edememeleri ya da yetersiz etki görmeleri nedeniyle statin kullanmamakta olduğunu, %10-35' inin de artmış kardiyovasküler riskleri olduğu halde statin kullanmadıklarını göstermektedir. HbA1c değeri >%7 olan, hipoglisemik ilaç tedavisi alan ve eş zamanlı kardiyovasküler hastalığı olan populasyonda statin kullanımının daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada etnik yapılar karşılaştırıldığında siyahi ve İspanyol ırkında LDL kolesterol testlerinin daha az yapıldığı ve hedef LDL kolesterol düzeylerine ulaşmanın beyaz ırka göre daha az olduğu gösterilmiştir(81, 82). Türkiyede yürütülen bir çalışmada ise diyabetli hastaların %33'ünün statin tedavisi aldığı, bu oranın kardiyovasküler hastalığı olan kesimde %47'lere kadar yükseldiği görülmüştür. Hastaların %77'sinin LDL kolesterol değerleri >100mg/dl olup sadece %5'lik kesimde LDL kolesterol <70mg/dl saptanmıştır. Hastaların %41'ine daha önce hiç lipid düşürücü tedavi reçete edilmemiş olup, %26'sı da geçmişte reçete edildiği halde kullanmayı bırakmıştır. Kullanmayı bırakma nedenleri sorgulandığında ise en sık alınan cevap doktorları tarafından kesildiği olmuştur. Ayrıca statin tedavisi alan hastaların dahi LDL kolesterol düzeylerinin hiç ilaç almamış ya da ilacı doktor tarafından kesilmiş hastalarla benzer olduğu görülmüştür. Buna göre doktorların gerçek hayatta hiperlipidemiye tedavi yaklaşımları ile kılavuzların yaklaşımları arasında belirgin farklılık olduğu gösterilmiştir(83). Zaman içinde anlaşıldığı üzere statin kullanımının benimsenmesi zamana ve toplumlara göre farklılık göstermektedir. Çalışmamızda kardiyovasküler hastalığı olan hastaların %9.3'ünde, tüm hastaların %5.3'ünde, Dutch kriterlerine göre muhtemel AH tanısı olanların %5.9'unda hedef LDL'ye ulaşılmış olup kesin AH tanısı olanların hiçbirinde hedefe ulaşılamamış olduğu

gösterilmiştir. Bunların sebebi olarak SUT uygulamalarına bağlı statin doz uygulamalarında kısıtlamalarla aynı zamanda medyatik baskı sebebi ile hasta ve hekim çekinceleri sayılabilir.

Uluslararası kılavuzlar FH'li hastaları yüksek kardiyovasküler risk grubunda sınıflayıp LDL kolesterol düzeylerini <100 mg/dl hatta ASKVH olanlarda 70 mg/dl altını hedefleseler dahi klinik çalışmalar gösteriyor ki bizler lipid düşürücü tedaviler ve hedef LDL kolesterol düzeyleri hakkında çok az şey biliyoruz ve bu durum bizim klinik pratiğimizi oldukça etkiliyor(55, 84). İspanyada yapılmış bir klinik çalışmada FH'li hastaların %71,8'i maximal lipid düşürücü tedavi almakta olup ancak %11,2'si <100mg/dl hedef LDL değerlerine ulaşmış olarak bulunmuştur(85). Fransada FH'li hastalarda yapılan klinik çalışmada ise sadece %10,4 hasta <100mg/dl LDL kolesterol düzeylerine sahip bulunmuştur(86). Yine yapılan çalışmalarda görülmüş ki FH'li hastalarda maximal statin tedavisine ek olarak ezetimib ile kombine edilmiş (40mg atorvastatin+ 10mg ezetimib) dual tedavilerde, monoterapiye (atorvastatin 40mg) göre <100 mg/dl hedef LDL kolesterol düzeylerine 4 kat daha kolay ulaşılmıştır (%17'ye %4)(87). Fakat günümüzde, mevcut en uygun lipid düşürücü tedaviler verildiği halde hastaların hedef LDL kolesterol düzeylerine ulaşmalarının aşırı zor olduğu gösterilmiştir(88). Bu durum bize göstermektedir ki günümüzde mevcut lipid düşürücü ajanların maximal dozu verilse dahi FH'li hastalarda hedef LDL kolesterol düzeylerine ulaşmada yeterli olmadığı, yüksek riskli olan bu hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından tedaviye rağmen hala yüksek riskli seyrettiği ve bu nedenle kombinasyonda kullanılacak yeni lipid düşürücü ajanlara ihtiyacımız olduğunu ortaya koymaktadır(85).

Sonuç olarak; ülkemiz için ailevi hiperlipidemi prevelans çalışmalarına ihtiyaç vardır. Tip 2 DM hastalarında Dutch kriterleri uygulanarak yapılan çalışmamızda normal topluma göre ailevi hiperlipidemi sıklığı yüksektir. Diyabetik hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli grupta olduğu ve bu hastaların antihiperlipidemik tedavi alma gereksinimlerinin öneminin bilinmesine rağmen, kardiyovasküler hastalık gelişmiş diyabetik hastalarda dahi hedef lipid değerlerine ulaşma açısından uzak durumda olduğumuz aşikardır.

6. KAYNAKLAR

1. Mahley RW. Disorders of lipid metabolism. Williams textbook of endocrinology. 1998:1099-153.
2. Huang S, Lifshitz F. Thyromegaly. Lifshitz (ed) Pediatric Endocrinology 5th ed Newyork, Informa Healthcare. 2007:443-53.
3. Vella F. Biochemistry and disease: Bridging basic science and clinical practice: By RM Cohn and KS Roth. p 587. Williams and Wilkins, Baltimore. 1996 ISBN 0-683-02049-8. Biochemistry and Molecular Biology Education. 1997;25(3):177-8.
4. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Nelson Textbook of Pediatrics E-Book: Elsevier Health Sciences; 2007.
5. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. Journal of lipid research. 1984;25(12):1277-94.
6. Breslow JL. Insights into lipoprotein metabolism from studies in transgenic mice. Annual review of physiology. 1994;56(1):797-810.
7. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Walter P, Raff M, Roberts K. Molecular Biology of the Cell 4th Edition: International Student Edition. Routledge; 2002.
8. Colomé C, Martínez-González J, Vidal F, de Castellarnau C, Badimon L. Small oxidative changes in atherogenic LDL concentrations irreversibly regulate adhesiveness of human endothelial cells: effect of the lazaroid U74500A. Atherosclerosis. 2000;149(2):295-302.
9. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Jama. 2001;285(19):2486.

10. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. Circulation. 1999;100(13):1481-92.

11. Cleeman JI. MD. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19).

12. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation. 1989;79(1):8-15.

13. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). The American journal of cardiology. 1992;70(7):733-7.

14. Berkow R JFA. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, sixteen edition Çeviri Editörleri Keklikoğlu M, Tuzcu M Nobel Tıp Kitapevi İstanbul. 1995; ;Cilt no:1: 1038-1049.

15. Özalp İ. TM. Dislipidemiler. Katkı Pediatri Dergisi. 1998;Cilt 19 (4-5).

16. Beaumont J, Carlson L, Cooper G, Fejfar Z, Fredrickson D, Strasser T. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. Bulletin of the World Health Organization. 1970;43(6):891-915.

17. Hachem SB, Mooradian AD. Familial dyslipidaemias. Drugs. 2006;66(15):1949-69.

18. Iughetti L, Predieri B, Bruzzi P, Balli F. Approaches to dyslipidemia treatment in children and adolescents. Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2008;3(5):615-33.

19. Brouwers M. Hepatic steatosis in familial combined hyperlipidemia. 2008.

20. Kwiterovich Jr PO, Fredrickson DS, Levy RI. Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia) a

study of its biochemical, genetic, and clinical presentation in childhood. Journal of Clinical Investigation. 1974;53(5):1237.

21. Alwaili K, Alrasadi K, Awan Z, Genest J. Approach to the diagnosis and management of lipoprotein disorders. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2009;16(2):132-40.

22. Havel RJ. Introduction: structure and metabolism of plasma lipoproteins In. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 1995:1841-51.

23. Thannhauser SJ, Magendantz H. The different clinical groups of xanthomatous diseases: a clinical physiological study of 22 cases. Ann Intern Med. 1938;11(1662):402-7.

24. Thannhauser SJ. Lipidoses. Diseases of the cellular lipid metabolism. Lipidoses Diseases of the cellular lipid metabolism. 1950(Edn 2).

25. Kwiterovich P. Primary and secondary disorders of lipid metabolism in pediatrics. Pediatric endocrinology reviews: PER. 2008;5:727-38.

26. Tsimikas S, I Miller Y. Oxidative modification of lipoproteins: mechanisms, role in inflammation and potential clinical applications in cardiovascular disease. Current pharmaceutical design. 2011;17(1):27-37.

27. Goldstein J, Brown M. Expression of the familial hypercholesterolemia gene in heterozygotes: model for a dominant disorder in man. Transactions of the Association of American Physicians. 1973;87:120-31.

28. Südhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russell DW. The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with different proteins. Science (New York, NY). 1985;228(4701):815.

29. Wilkinson CF, Hand EA, Fliegelman MT. Essential Familial Hypercholesterolemi. Annals of Internal Medicine. 1948;29(4):671-86.

30. Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. Archives of Internal Medicine. 1939;64(4):675-700.

31. Gidding SS. Familial hypercholesterolemia: a decade of progress. The Journal of pediatrics. 2010;156(2):176-7.

32. Varret M, Abifadel M, Rabès JP, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. Clinical genetics. 2008;73(1):1-13.

33. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. Journal of lipid research. 2009;50(Supplement):S172-S7.

34. Babirak SP, Iverius P-H, Fujimoto WY, Brunzell JD. Detection and characterization of the heterozygote state for lipoprotein lipase deficiency. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1989;9(3):326-34.

35. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics. 2008;122(1):198-208.

36. Gagne C, Moorjani S, Brun D, Toussaint M, Lupien P-J. Heterozygous familial hypercholesterolemia: relationship between plasma lipids, lipoproteins, clinical manifestations and ischaemic heart disease in men and women. Atherosclerosis. 1979;34(1):13-24.

37. Thompson GR, Seed M, Niththyananthan S, McCarthy S, Thorogood M. Genotypic and phenotypic variation in familial hypercholesterolemia. Arteriosclerosis (Dallas, Tex). 1989;9(1 Suppl):I75-80.

38. Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S, Mackness M, Miller J, Durrington P. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. Bmj. 2000;321(7275):1497.

39. Berlit P, Klötzsch C, Röther J, Grond M, Rudolf J, Ringelstein E, et al. Vaskuläre Erkrankungen. Klinische Neurologie: Springer; 2011. p. 1055-195.

40. Goldstein JL HH, Brown MS, Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR,, Beaudet AL SW, Valle D, Childs B, Kinzler K, Vogelstein B, editors. 8 ed.The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001, New York::McGraw-Hill. 2863-913.

41. Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. Williams textbook of endocrinology. 12th. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2011.

42. HH. A. Primer hiperlipidemili hastaların değerlendirilmesi ve ailevi hiperkolesterolemili çocuklarda mutasyon taraması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Uzmanlık Tezi Ankara. 2010.

43. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT. Atlas of Metabolic Diseases Second edition: CRC Press; 2005.

44. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2003;157(8):821-7.

45. Goldstein JL, Helgeson J, Brown MS. Inhibition of cholesterol synthesis with compactin renders growth of cultured cells dependent on the low density lipoprotein receptor. Journal of Biological Chemistry. 1979;254(12):5403-9.

46. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. Archives of internal Medicine. 1991;151(1):43-9.

47. Malloy MJ, Kane JP, Kunitake ST, Tun P. Complementarity of colestipol, niacin, and lovastatin in treatment of severe familial hypercholesterolemia. Annals of Internal Medicine. 1987;107(5):616-23.

48. Alberico L. Catapano* IG, Guy De Backer, Olov Wiklund,M. John Chapman, Heinz Drexel, Arno W. Hoes, Catriona S. Jennings, Ulf Landmesser, Terje R. Pedersen,Željko Reiner, Gabriele Riccardi,Marja-Riita Taskinen, Lale Tokgozoglu, W. M. Monique Verschuren, Charalambos Vlachopoulos, David A. Wood,Jose Luis Zamorano. Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu. 2016.

49. Vakkilainen J, Mäkimattila S, Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Lahdenperä S, Groop P-H, et al. Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. Circulation. 2000;102(7):716-21.

50. Rainwater DL, Martin LJ, Comuzzie AG. Genetic control of coordinated changes in HDL and LDL size phenotypes. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2001;21(11):1829-33.

51. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. Current cardiology reports. 2002;4(6):494-500.

52. ME EEV, DERNEĞİ A. LİPİD METABOLİZMA BOZUKLUKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU.

53. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. European heart journal. 2013;34(13):962-71.

54. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(11):3956-64.

55. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. European heart journal. 2013;34(45):3478-90.

56. De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States national health and nutrition examination surveys (NHANES). Circulation. 2016;133(11):1067-72.

57. VOHL MC, Gaudet D, Moorjani S, Tremblay G, Perron P, Gagne C, et al. Comparison of the effect of two low-density lipoprotein receptor class mutations on coronary heart disease among French-Canadian patients

heterozygous for familial hypercholesterolaemia. European journal of clinical investigation. 1997;27(5):366-73.

58. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@ bet. es Study. Diabetologia. 2012;55(1):88-93.

59. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. Jama. 2015;313(10):1029-36.

60. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of clinical lipidology. 2011;5(3):S1-S8.

61. Kaya E, Kayıkçıoğlu M, Vardarlı AT, Eroğlu Z, Payzın S, Can L. PCSK 9 gain-of-function mutations (R496W and D374Y) and clinical cardiovascular characteristics in a cohort of Turkish patients with familial hypercholesterolemia. Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 2017;18(4).

62. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. The Lancet. 2010;375(9716):735-42.

63. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. The Lancet. 2015;385(9965):351-61.

64. Sirtori CR. Pharmacology and mechanism of action of the new HMG-CoA reductase inhibitors. Pharmacological research. 1990;22(5):555-63.

65. Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein J, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. New England Journal of Medicine. 2008;359(21):2195.

66. Koh KK, Quon MJ, Sakuma I, Han SH, Choi H, Lee K, et al. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patients. International journal of cardiology. 2013;166(2):509-15.

67. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2004;364(9435):685-96.

68. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2003;361(9374):2005-16.

69. Bang CN, Okin PM. Statin treatment, new-onset diabetes, and other adverse effects: a systematic review. Current cardiology reports. 2014;16(3):461.

70. Cai R, Yuan Y, Sun J, Xia W, Huang R, Tian S, et al. Statins worsen glycemic control of T2DM in target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: A meta-analysis. Expert opinion on pharmacotherapy. 2016;17(14):1839-49.

71. Beishuizen ED, Van De Ree MA, Jukema JW, Tamsma JT, Van Der Vijver JCM, Meinders AE, et al. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. Diabetes care. 2004;27(12):2887-92.

72. Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, et al. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. Bmj. 2011;342:d1250.

73. Sohn M-W, Meadows JL, Oh EH, Budiman-Mak E, Lee TA, Stone NJ, et al. Statin use and lower extremity amputation risk in nonelderly diabetic patients. Journal of vascular surgery. 2013;58(6):1578-85. e1.

74. Johansen OE, Birkeland KI, Jørgensen AP, Orvik E, Sørgård B, Torjussen BR, et al. Diabetic foot ulcer burden may be modified by high-dose atorvastatin: A 6-month randomized controlled pilot trial. Journal of diabetes. 2009;1(3):182-7.

75. Yang T-L, Lin L-Y, Huang C-C, Huang P-H, Lin S-J, Chen J-W, et al. Association of statin use and reduced risk of lower-extremity amputation among patients with diabetes: a nationwide population-based cohort observation. Diabetes care. 2016;39(4):e54-e5.

76. Adedinsewo D, Taka N, Agasthi P, Sachdeva R, Rust G, Onwuanyi A. Prevalence and factors associated with statin use among a nationally representative sample of US adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. Clinical cardiology. 2016;39(9):491-6.

77. Wang CCL, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. Circulation. 2016;133(24):2459-502.

78. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data—2005. The American journal of cardiology. 2006;97(8):S6-S26.

79. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance–an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel: This paper is also published in parallel in Archives of Medical Science [Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance–an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci 2015; 11 (1): 1–23]. Expert opinion on drug safety. 2015;14(6):935-55.

80. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. European heart journal. 2016;37(17):1373-9.

81. Halanych JH, Wang F, Miller DR, Pogach LM, Lin H, Berlowitz DR, et al. Racial/ethnic differences in diabetes care for older veterans: accounting for

dual health system use changes conclusions. Medical care. 2006;44(5):439-45.

82. Heisler M, Smith DM, Hayward RA, Krein SL, Kerr EA. Racial disparities in diabetes care processes, outcomes, and treatment intensity. Medical care. 2003;41(11):1221-32.

83. Kahya EN, Harman E, Dolek D, Emren S, Tütüncüoğlu A, Nazli C, et al. The gap between the current dyslipidemia guidelines and the physicians' treatment targets in patients with type 2 diabetes in Turkey. Minerva cardioangiologica. 2014;62(3):287-95.

84. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. European heart journal. 2015;36(36):2425-37.

85. de Isla LP, Alonso R, Watts GF, Mata N, Cerezo AS, Muñiz O, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(11):1278-85.

86. Béliard S, Carreau V, Carrié A, Giral P, Duchêne E, Farnier M, et al. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. Atherosclerosis. 2014;234(1):136-41.

87. Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsonnet D, Melani L, et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. American heart journal. 2004;148(3):447-55.

88. Alonso R, Mata P, Zambón D, Mata N, Fuentes-Jimenez F. Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: improving patient outcomes. Expert review of cardiovascular therapy. 2013;11(3):327-42.

7. ETİK KURUL KARARI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
S.B.Ü.Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Karar No: 492
Tarih: 26.04.2017

ETİK KURUL KARARI

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde görevli Doç.Dr.Hayriye Esra ATAOĞLU danışmanlığında Ass.Dr. Yelin KOÇAK tarafından yürütülen "Tip 2 Diyabetes Mellituslu hastalarda ailevi hiperlipidemi sıklığı ve dislipidemi tedavisinin kılavuzlara uygunluğu." adlı tek merkezli retrospektif çalışma içeren araştırma dosyası incelenmiş olup Etik Kurul bilgilendirilmiştir.

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliği'nin (19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete) 2. maddesinin 2. fıkrasına göre, ilgili çalışma için etik kurul kararı gerekli olmadığı kanaatine varıldı.

Op. Dr. Gamze ÇITLAK
Etik Kurul Genel Sekreteri

Uzm. Dr. Fuat ŞAR
Etik Kurul Başkanı

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı:	Yelin Koçak
Doğum yeri ve tarihi	Yüreğir/ ADANA 12.02.1989
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu	Bekar
Askerlik durumu	
İletişim adresi ve telefonu	yelinkocak@gmail.com 0532 267 24 53
Yabancı dili	İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru): SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İçel Anadolu Lisesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi: Şanlıurfa Hilvan Devlet Hastanesi, Haseki EAH İç Hastalıkları

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri