

Bölüm 9

DIYABETTE DİSLİPİDEMİ

Arzu BİLEN¹

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya genelinde mortalitenin önemli nedenidir¹. Diyabetes mellitus (DM) mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) komplikasyonlar ve makrovasküler (Koroner arter hastalığı, stroke ve periferik arter hastalığı) komplikasyonlara neden olan KVH eşdeğeri bir hastalıktır. DM tedavisinde günümüzde sağlanan yeni gelişmelere rağmen KVH halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak kalmaya devam etmektedir. Hayvan ve insan ateroskleroz modellerinde insülin rezistansı ve hiperglisemi ile ateroskleroz arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir². İnsülin lipid metabolizması için önemli bir hormondur. İnsülinin başlıca etkisi, yağ dokusunda hormon duyarlı lipazı inhibe ederek antilipolitik etki göstermesidir. Bahsettiğimiz ana metabolik değişikliklere bağlı ileride daha detaylı inceleyeceğimiz lipid metabolizma değişiklikleri ortaya çıkmaktadır.

DM' li hastalarda dislipidemi sıklığı %30-97 arasında bildirilmektedir^{3,4}. Dislipidemi Tip 1 ve Tip 2 DM' li hastalarda sık olmakla birlikte Tip 1 DM' li hastalarda iyi glisemik kontrol ile dislipidemi sıklığı azalmakta iken, Tip 2 DM' li hastalarda iyi glisemik kontrole rağmen dislipidemi yaygın olarak görülebilmektedir. Diyabetik dislipidemi denildiğinde esas olarak Tip 2 DM' li popülasyonda meydana gelen lipid metabolizma değişiklikleri ön plana çıkmaktadır^{5,6}.

Günümüzde dislipidemi terimi; lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da azlığının yanı sıra işlevsel bozukluklarını da tanımlamaktadır. Rutin incelemede, Total Kolesterol (TK), Trigliserit (TG) ve High Density Lipoprotein (HDL-K) direkt olarak ölçülür. Low Density Lipoprotein (LDL-K) ise Friedawald formülü ($LDL-K = TK - [HDL-K + TG/5]$) kullanılarak hesaplanır. Ancak bu formül, kanda yüksek şilomikron varlığında, $TG \geq 400$ mg/dL iken ve disbetalipoproteinemi duruma-

¹ Dr. Öğr. Üyesi Arzu BİLEN, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları BD, arzu.bilen@atauni.edu.tr

gereken durumlarda (FH gibi) LDL-K' e yönelik kolesevelam veya LDL-K afezezi seçenekleri düşünülmelidir³⁴. Yeni ilaçlardan da henüz gebelikte kullanımı onay almış bir molekül bulunmamaktadır. Emzirme dönemi önerileri de gebelikte benzer şekildedir. Yaşlılarda gerek primer korumada gerek sekonder korumada LDL-K düşürücü tedavi yaşlı olmayan erişkin popülasyonla benzer şekilde olmakla birlikte tedavide ılımlı olunması, agresif - yüksek doz tedavilerden ve mümkün olduğunca çoklu ilaç kombinasyonlarından kaçınılması önerilmektedir. Ayrıca sigara ASKVH açısından en önemli müdahale edilebilir risk faktörlerinden birisidir. Sigaranın bırakılması mutlaka teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2018; 137: e67-e492.
2. Torp C, Jeppesen J. Diabetes and hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease related or separate entities often found together. *Hypertension*. 2011;57 (5):887-8.
3. Taskinen M.R., Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015; 239(2):483-95.
4. De Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130(13):1110-30.
5. Ginsberg H.N., MacCallum P.R. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr*. 2009;4(2):113-9.
6. Mechanick JL, Camacho PM, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Protocol for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines, Algorithms, and Checklists - 2014 Update and the AACe G4G Program. *Endocr Pract*. 2014;20(7):692-702.
7. Esteban-Salan M, Guimon-Bardesi A, de La Viuda- Unzueta JM, et al. Analytical and clinical evaluation of two homogeneous assays for LDL-cholesterol in hyperlipidemic patients. *Clin Chem*. 2000;46:1121-31.
8. Wu L., Parhofer K.G. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014;63(12):1469-79.
9. Jorgensen A.B, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2014;371(1):32-41.
10. J.D. Brunzell, W.R. Hazzard, D. Porte Jr., et al. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man, *J. Clin. Investig*. 1973;52: 1578-1585.
11. Baynes C, Henderson AD, V. Anyaoku T, et al. The role of insulin insensitivity and hepatic lipase in the dyslipidaemia of type 2 diabetes., *Diabet. Med*. 1991;8: 560-566.
12. Duvillard L, Florentin E, Lizard G, et al. Cell surface expression of LDL receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is normalized by insulin therapy. *Diabetes Care*. 2003; 26:1540-1544.
13. Tsutomu H. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *Atheroscler Thromb*, 2018; 25: 771-782.
14. Vergès B, Petit JM, Duvillard L, et al. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:1364-1369.
15. Patel DC, Albrecht C, Pavitt D, et al. Type 2 diabetes is associated with reduced ATP-binding

- cassette transporter A1 gene expression, protein and function. PLoS ONE. 2011; 6: 22142.
16. Diabetes and dislipidemia. Kenneth R Feingold, MD. Feingold KR, Grunfeld C. Diabetes and Dyslipidemia. 2019 Jan 3. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305900/>
 17. Hirano T: Abnormal lipoprotein metabolism in diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 206-2.
 18. Clement LC, Macé C, Avila-Casado C, et al. Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome Nat Med. 2014; 14: 37-46.
 19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28.
 20. Ishwarlal J, Gurdeep S. Management of diabetic dyslipidemia: An update. World J Diabetes. 2019 May 15; 10(5): 280-290.
 21. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocr Pract. 2017;23(4):479-97.
 22. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019; 42: S173-S181.
 23. Wijndaele K, Duvigneaud N, Matton L, et al. Muscular strength, aerobic fitness, and metabolic syndrome risk in Flemish Adults. Med SciSports Exerc. 2007;39:233-40.
 24. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;145(1):1-11.
 25. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, et al. justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009;2:616-23.
 26. Ford I, Murray H, McCowan C, et al. Long- Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2016;133:1073-80.
 27. Qian Zhou, James K. Liao Circ J. Pleiotropic effects of statins: basic research and clinical perspectives. Circ J. 2010;74(5):818-26.
 28. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease. Hepatology. 2007; 46:1453.
 29. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation. 2002; 106:1943.
 30. Superko HR, Berneis KK, Williams PT, et al. Gemfibrozil reduces small low-density lipoprotein more in normolipemic subjects classified as low-density lipoprotein pattern B compared with pattern A. Am J Cardiol. 2005; 96: 1266-1272.
 31. ASCEND Study Collaborative Group Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1540-1550.
 32. Shantha GP, Robinson JG. Emerging innovative therapeutic approaches targeting PCSK9 to lower lipids. Clin Pharmacol Ther. 2016;99:59-71.
 33. Moriarty P.M., Hemphill L. Lipoprotein Apheresis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016. 45(1): p. 39-54.
 34. Jacobson T, Maki K, Orringer CH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. J. Clin. Lipidol. 2015; 9: 1-22.