



BÖLÜM 49

Dislipidemi Tedavisine Genel Yaklaşım

Murat ÇAKIR¹

HİPERLİPİDEMİ VE ENDOTEL HASARI

Karaciğer lipid metabolizmasında (kolesterol, trigliserid ve fosfolipit) önemli bir yer edinmektedir. Karaciğer plazma lipit sentezi hidroksimetil glutaril CoA redüktaz (HMG-CoA redüktaz) enzimi aracılığıyla gerçekleşmektedir. Mevalonik asit sentezi ve sukalenin halkalaşması sonrası oluşan kolesterol ve türevleri hücre duvarının yapısında, enerji sağlanmasında, steroid hormon üretiminde ve safra asidi oluşumunda yapı taşı olarak kullanılmaktadır. Karaciğer kolesterolün sentezi, esterleşmesi, depolaması ve gerektiğinde plazmaya salınmasından primer sorumlu organdır. Lipoproteinlerin içeriğini incelediğimizde ester veya esterleşmemiş kolesterollerden, trigliserit, fosfolipid, apolipoprotein, proteinler, ligandlar ve enzim aktivatör-inhibitörlerinden oluşmaktadır. Dislipidemi tabiri genel olarak kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, (LDL-K), trigliseritler ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) gibi lipidlerin vücuttaki dengesizliği olarak ifade edilmektedir. Sağlıksız beslenme, sedanter yaşam, obezite, tütün ve alkol kullanımı ile ailesel gen mutasyonları vücutta lipit birikimine neden olan sebeplerin ön planda olanlarıdır (1).

Hiperlipidemi çocukluk çağından itibaren endotel hasarına neden olur. Hiperkolesterolemik annelerden doğan bebeklerde intimal alanda yağlı çizgilenmelerin izlendiği ve bu bebeklerde ateroskleroz plak oluşumunun hızlanacağı çalışmalarda gösterilmiştir. Subintimal alanda biriken okside LDL-K partikülleri kronik inflamasyona neden olarak endotel hasarına kalıcı bir zemin hazırlar. Okside LDL-K partikülleri endotel disfonksiyonuna neden olarak vazodilatasyonun azaltılmasına, vazokonstriksiyon artmasına, trombosit migrasyon ve agregasyonuna, hücre apoptozisine neden olmaktadır. Özellikle ApoB içeriğinin yoğun olarak izlenen lipoproteinlerin (Lp(a)) çapının <70 nm altında olması, endotele kolaylıkla geçebilmesi, pro-inflamatuar, pro-aterojenik ve plazminojenik etkisinden dolayı aterosklerozun prognozuna pozitif katkı sağlamaktadır. HDL-K, endotelden nitrik oksit salgılanması, anti-inflamasyon, anti-oksidan, makrofajların içerisindeki fazla kolesterolün taşınması, okside LDL-K'nin azaltılması ve trombosit agregasyon inhibisyonu gibi anti-aterosklerotik görevlerde yer almaktadır. HDL değerlerindeki yüksekliği U eğrisine benzetilir ve belirli düzeylerin üzerine çıktıkça olumsuz etkiler izlenmektedir. Trigliserit düzey-

¹ Uzm. Dr., Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr.murat24@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4818-9044

Trigliserit düşürücü tedaviler (PPAR β / δ Agonistleri)

Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptörler (PPAR'lar), nükleer hormon reseptörleri grubuna aittir ve ligandla aktive olan üç transkripsiyon faktörünün bir alt grubudur. PPAR'lar, hedef genlerin transkripsiyonunu, homeostazı, glikozu, trigliserit ve lipoprotein metabolizmasını, hücre proliferasyonunu, vasküler doku fonksiyonunu ve inflamasyonu düzenleyen nükleer ligand tarafından aktive edilen proteinlerdir. PPAR'ların üzerinde daha fazla çalışılan üç izotipidir. PPARa agonistleri arasında, dislipidemi tedavisinde kullanılan fibratları yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar trigliserit plazma seviyelerini düşürürler, HDL-K ve LDL-K'yi modüle ederek uzun süreli bir kardiyoprotektif etki sağlarlar (10).

Fibrik asit türevleri ayrıca HDL'yi yükseltir ve trigliseritleri düşürebilir. Ancak fenofibrat, statinle tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler fayda göstermemiştir. Yeni bir seçici PPAR- α modülatörü olan pemafibrat, trigliseritleri, apolipoprotein C-III'ü düşürmektedir. Devam eden büyük ölçekli bir klinik çalışmada araştırılmakta olup sonuçları beklenmektedir. Aterosklerozda trigliseritten zengin lipoproteinlerin nedenselliğinin giderek daha fazla tanınması, bazı kılavuzlarda HDL-K'nin ikincil bir tedavi hedefi olarak düşünülmesi tavsiyesini desteklemektedir (11).

Artmış trigliserit seviyeleri ve trigliseritten zengin lipoproteinler de önemli kardiyovasküler risk faktörleri olarak düşünülmektedir. Plazma trigliserit düzeylerinin ölçümü, şilomikron kalıntıları, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) dahil olmak üzere bir trigliserit açısından zengin lipoproteinler biyobelirteç olarak saptanması için kullanılabilir. Trigliseritten zengin lipoproteinler endotel geçebilir ve aterosklerozun ilerlemesini teşvik edebilir. Düşük LPL aktivitesi veya seviyeleri, trigliserit ve trigliserit açısından zengin lipoproteinlerin artan konsantrasyonlarına neden olmaktadır. Yapılan

çalışmalar apolipoprotein C (APOC)'nin, trigliseritten zengin lipoproteinlerin düzeylerini belirlemede düzenleyici bir role sahip olan LPL'ye bağlı protein olarak tanımlanmıştır. Volanesorsen, hepatositlerde apolipoprotein C3 sentezinde yer alan bir anti-sensoligonükleotittir. Bir faz 3 çalışmasında, plazma trigliserit düzeylerini yaklaşık %70 oranında azalttığı bulunmuştur. Bunun yanında trigliserit seviyelerinin düşüşünü sağlamak amacıyla fibratlar, niacin ve omega-3 yağ asitleri dahil olmak üzere çeşitli etkili ve uygun maliyetli ajanlar olarak kullanılmaktadır (12).

Hiperlipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların ilk adımı olarak görüldüğünde günümüzde lipid düşürücü tedavilerin önemi ciddi oranda artmaktadır. Primer ve sekonder koruma hastalıkların engellenmesi için kliniklerde yaygın olarak planlamalara dahil edilmesi gerekli uygulamalar olarak düşünülmektedir. Erken dönemlerde tedavi başlama seçenekleri hem ailesel hiperlipideminin tedavisinde hemde dirençli hiperlipidemi hastalarının tedavisinde önemli bir yer edinmektedir. Günümüzde bir çok çalışma lipid düşürücü tedavilere katkı sağlamakla birlikte, dislipidemi tedavisi için yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nikos Pappan, Anis Rehman DyslipidemiaIn: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.2022 Jul 11.PMID: 32809726 Bookshelf ID: NBK560891
2. Yukihito Higashi Endothelial Function in Dyslipidemia: Roles of LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol and Triglycerides Cells. 2023 May; 12(9): 1293. Published online 2023 May 1. doi: 10.3390/cells12091293
3. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice European Heart Journal (2021) 42, 32273337 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehab484
4. Lugo-Somolinos A, Sánchez JE. Xanthomas: a marker for hyperlipidemias. Bol Asoc Med P R. 2003 Jul-Aug;95(4):12-6
5. Andrew Tonkin, Allison Byrnes, Treatment of dyslipidemia F1000Prime Rep. 2014; 6: 17. Published online 2014 Mar 3. doi: 10.12703/P6-17
6. Gloria Santangelo, Silvia Moscardelli, Pasquale Simone Simeoli et al. Management of Dyslipidemia in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: The

- Gap between Theory and PracticeJ ClinMed. 2022 Aug; 11(15): 4608. Published online 2022 Aug 8. doi: 10.3390/jcm11154608
7. Richard A. Ferraro, Thorsten Leucker, Seth S. Martin et al. Contemporary Management of Dyslipidemia Drugs. 2022; 82(5): 559–576. Published online 2022 Mar 18. doi: 10.1007/s40265-022-01691-6
 8. Maya R Chilbert, Dylan VanDuyn, Sara Salah et al. Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights Drug Des Devel Ther. 2022; 16: 2177–2186. Published online 2022 Jul 7. doi: 10.2147/DDDT.S332352
 9. Nabil G. Seidah and Damien Garçon Expanding Biology of PCSK9: Roles in Atherosclerosis and Beyond Curr AtherosclerRep. 2022; 24(10): 821–830. Published online 2022 Jul 29. doi: 10.1007/s11883-022-01057-z
 10. Saverio Muscoli, MihaelaIfrim, Massimo Russo, CurrentOptions and FuturePerspectives in theTreatment of DyslipidemiaJ ClinMed. 2022 Aug; 11(16): 4716. Published online 2022 Aug 12. doi: 10.3390/jcm11164716
 11. Lale Tokgözoğlu and Peter Libby The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies Eur Heart J. 2022 Sep 7; 43(34): 3198–3208. Published online 2022 Jan 20. doi: 10.1093/eurheartj/ehab841
 12. Zhiyong Du and Yan wen Qin Dyslipidemia and Cardiovascular Disease: Current Knowledge, Existing Challenges, and New Opportunities for Management StrategiesJ ClinMed. 2023 Jan; 12(1): 363. Published online 2023 Jan 3. doi: 10.3390/jcm12010363